

VOTO Nº 51/2023/SEI/DIRE5/ANVISA

Nº do processo: 25351.368621/2017-65

Nº do expediente do recurso (2ª instância): 4454863/22-9 e 4456200/22-7

Recorrente: GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

CNPJ: 33.247.743/0001-10

RECURSO ADMINISTRATIVO. PÓS-
REGISTRO. MEDICAMENTO NOVO.
INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO E
NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA.
INDEFERIMENTO DE PETIÇÃO.
SEGURANÇA E EFICÁCIA.

CONHECER do recurso e NEGAR-LHE
PROVIMENTO.

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. RELATÓRIO

Trata-se de análise de Recurso Administrativo interposto pela empresa Glaxosmithkline Brasil Ltda., referente ao indeferimento das petições de Inclusão de nova concentração e Inclusão de nova indicação terapêutica do medicamento Trelegy - (furoato de fluticasona + brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol) sob os expedientes nº 2516178/20-4 e nº 1118594/20-5, processo nº 25351.368621/2017-65, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, na Sessão de Julgamento Ordinária nº 17, realizada no dia 22 de junho de 2022, que decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 75/2022 - CRES1/GGREC/Gadip/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.510, publicado em 23/06/2022.

Em 09/04/2020, foi protocolada a petição de Inclusão de nova indicação terapêutica.

Em 30/07/2020, foi protocolada a petição de Inclusão de nova concentração.

A avaliação de segurança e eficácia de ambas as petições foram vinculadas ao expediente 2655368/20-6, para as quais foi exarada a exigência técnica nº 4613463/20-8.

O indeferimento da Inclusão de nova indicação terapêutica foi publicado em 25/10/2021, no DOU nº 201, por meio da Resolução RE nº 4.000, de 21/10/2021 e o indeferimento da petição de Inclusão de nova concentração foi publicado em 11/11/2021, no DOU nº 212, por meio da Resolução RE nº 4.215, de 10/11/2021.

A empresa tomou conhecimento dos fatos que motivaram o indeferimento das petições por meio dos Ofícios nº 4474459215 e nº 4450945216, enviados em 11/11/2021, e lidos pela empresa nessa mesma data.

Em 06/12/2021, a empresa interpôs os recursos administrativos contra as decisões, sob os expedientes nº 4824612/21-7 e nº 4825177/21-2.

Em 14/12/2021, a empresa foi atendida pela GESEF (Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia) e pela COINC (Coordenação de Inovação Incremental), por meio da Audiência nº 46460.

Em 21/06/2022, a empresa foi atendida pela Primeira Coordenação de Recursos Especializada – CRES1, por meio da Audiência nº 48909.

Em Sessão de Julgamento Ordinária nº 17, realizada no dia 22 de junho de 2022, a GGREC decidiu, por unanimidade, CONHECER DOS RECURSOS E NEGAR-LHES PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 75/2022 - Cres1/GGREC/Gadip/Anvisa, conforme ARESTO nº 1.510, publicado em 23/06/2022.

Em 27/06/2022, foram enviados os Ofícios Eletrônicos nº 4345577228 e 4345579224, informando à recorrente da decisão proferida em 1ª instância, os quais foram lidos pela empresa em 28/06/2022.

Em 27/07/2022, a Recorrente protocolou os presentes recursos de 2ª instância, sob os expedientes 4454863/22-9 e 4456200/22-7.

2. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos, a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade e pressupostos subjetivos de admissibilidade, a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto, considerando que a recorrente tomou conhecimento dos motivos das decisões em 28/06/2022, por meio dos Ofícios nºs 4345577228 e 4345579224, e que protocolou os respectivos recursos em 27/07/2022, conclui-se que os recursos em tela são tempestivos.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qualos presentes recursos administrativos merecem ser CONHECIDOS, procedendo à análise do mérito.

3. DAS ALEGAÇÕES DA RECORRENTE

Em recurso, a recorrente informa que o medicamento Trelegy (furoato de fluticasona + brometo de umeclidínio + trifenatato de vilanterol) é a única associação de três classes terapêuticas administrada em apenas uma dose diária.

Quanto ao mérito, destaca trechos citados no Voto nº

75/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, que negou provimento ao recurso, apresentado, em suma, os seguintes argumentos:

- a) que para suportar a comprovação de eficácia de segurança da nova concentração e nova indicação terapêutica de Trelegy foram apresentados, na petição inicial, os seguintes estudos: 01 estudo pivotal de Fase III; 04 estudos de fase IIb de suporte; dados provisórios na Semana 24 para 1 estudo de Fase III de suporte e relatórios de modelagem farmacocinética populacional;
- b) que embora não tenham sido demonstradas diferenças estatisticamente significativas para as análises de exacerbações, uma redução numérica nas taxas de exacerbações anualizadas “moderada” / “grave” foi observada na análise agrupada (FF/UMEC/VI (100 e 200) /62,5/25 mcg vs FF/VI (100 e 200) /25 mcg). Avaliação específica de exacerbações da asma “grave” mostram que a adição de UMEC ao FF/VI não reduziu a taxa de exacerbações de asma “graves”;
- c) que a eficácia de FF/UMEC/VI foi avaliada por três frentes principais: função pulmonar, benefício da exacerbação e benefício ao paciente;
- d) por entender a importância do VEF1 na asma, discorda do posicionamento da Anvisa de que, quanto ao desenho do estudo, o ideal teria sido a avaliação de um desfecho coprimário;
- e) que a FDA traz que ACQ-7 é uma medida de resultado relatada pelo paciente geralmente aceita e é apropriada para uso como desfecho secundário;
- f) que, em adição aos dados apresentados na petição inicial, um estudo de longo prazo de 52 semanas com FF/UMEC/VI 100/62.5/25mcg e 200/62.5/25mcg uma vez ao dia não apresentou nenhuma nova preocupação de segurança associada ao tratamento, em pacientes japoneses vivendo com asma. Estes achados suportam o positivo perfil de risco/benefício de FF/UMEC/VI em pacientes japoneses como os observados no estudo CAPTAIN;
- g) que, em adição ao estudo pivotal, foram realizados estudos de suporte que apresentam evidências para a seleção e o benefício da dose de 62,5 de UMEC em relação à dose de 31,25;
- h) que os dados do estudo pivotal mostram incremento significativo da função pulmonar e controle da asma pelo questionário ACQ na associação tripla (incorporação do umeclidínio) comparada à dupla;
- i) que entende a importância das exacerbações como desfechos em estudos clínicos para o tratamento da asma, mas os resultados positivos observados na função pulmonar e qualidade de vida dos pacientes não podem ser ignorados;
- j) que a função pulmonar está correlacionada a exacerbações, sintomatologia e quadro clínico, sendo, no mínimo um substituto adequado para comprovação de eficácia.

Em seguida, a recorrente faz uma contextualização sobre o impacto da asma na sociedade brasileira, sua fisiopatologia, cenário atual do controle no Brasil e adesão ao tratamento.

Também apresenta no Anexo I, esclarecimentos complementares relacionados

ao estudo clínico (205715), relacionados aos motivos do indeferimento descritos no Ofício de indeferimento.

Adicionalmente, traz o status da aprovação internacional do medicamento.

Por fim, a Recorrente requer o total provimento ao recurso.

4. DA ANÁLISE

A empresa solicitou a inclusão de nova indicação (tratamento de manutenção da asma), na forma farmacêutica pó para inalação, na concentração de 100mcg/62,5mcg/25mcg, já registrada para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e a inclusão de nova concentração, na forma farmacêutica pó para inalação, na concentração de 200mcg/62,5mcg/25mcg, apenas para o tratamento da asma, e não da DPOC, para o medicamento Trelegy® (furoato de fluticasona [FF] /brometo de umeclidínio [UMEC] /trifenatato de vilanterol [VI]).

De acordo com o item 11, modificação d, do anexo I da Resolução - RDC nº 73, de 07 de abril de 2016, para a petição de inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos novos devem ser apresentados texto de bula atualizado e relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III.

Para a inclusão de nova concentração para um medicamento novo registrado na mesma forma farmacêutica, de acordo com o item 10, modificação a, do anexo I da Resolução - RDC nº 73, de 07 de abril de 2016, devem ser apresentados os seguintes documentos:

Documentação descrita nas seções IV e V do Capítulo III da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200/2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Caso o DIFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada, fica dispensada a apresentação da documentação descrita na Subseção I da Seção V do Capítulo III da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200/2017.

Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada.

O programa de desenvolvimento clínico para a inclusão de nova indicação/nova concentração incluiu estudos fase II para avaliar a eficácia e a segurança do UMEC na asma e um estudo fase III para FF/UMEC/VI que examinou duas doses do UMEC (UMEC 31,25 e 62,5mcg) adicionados às doses de FF/VI já aprovadas para o tratamento da asma (FF/VI 100/25 e FF/VI 200/25).

A eficácia, a dose-resposta e a seleção de dose de UMEC para o tratamento da asma foram planejados para serem avaliados em quatro estudos fase II (ILA115938, ALA116402, 200699 e 205832).

O estudo confirmatório apresentado para comprovação da segurança e da eficácia da nova indicação e da nova concentração foi o estudo fase III 205715.

Nesse estudo, foi avaliada a eficácia de FF/UMEC/VI em comparação a FF/VI. Como desfecho primário foi selecionada a alteração na função pulmonar (medida pela VEF1) após 24 semanas de tratamento, e como desfecho secundário principal, a taxa anual de exacerbações moderada/grave da asma. Como outros desfechos secundários de eficácia, foram selecionados questionários de qualidade de vida (questionário respiratório de St. George - SGRQ, questionário de controle da asma - ACQ-7 e Evaluating Respiratory

Symptoms - E-RS) e alteração média na VEF1, 3 horas após a administração do medicamento na Semana 24.

Nesse contexto, tem-se como motivo principal do indeferimento a não demonstração do benefício da nova concentração de Trelegy® no tratamento de manutenção da asma moderada/grave em pacientes adultos.

Importante ressaltar que, conforme já citado no PARECER N° 035/2021/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, o medicamento Trelegy® Eliipta® encontra-se registrado na Agência Americana *Food and Drug Administration* nas concentrações 100/62,5/25mcg e 200/62,5mg/ 25mcg com indicação para o tratamento de manutenção da asma. Por outro lado, a Agência Europeia *European Medicines Agency* reprovou a solicitação de alteração que consistia na extensão da indicação do medicamento para o tratamento de pacientes com asma.

Feita uma contextualização preliminar, passo à análise do mérito.

Em fase recursal, a recorrente destaca outros estudos que foram apresentados na petição inicial, além do estudo 205715 (CAPTAIN), como suporte à comprovação de eficácia de segurança da nova concentração e nova indicação terapêutica do Trelegy®.

Todavia, ressalto que o estudo que teve seus desfechos questionados no indeferimento foi o estudo confirmatório, apresentado para comprovação da segurança e da eficácia da nova indicação e da nova concentração, qual seja, o estudo 205715 (CAPTAIN), tendo em vista que só foi demonstrada significância estatística em um desfecho (desfecho primário de alteração no VEF1) e que não foi demonstrada diferença na taxa de exacerbações anual ou nos questionários de qualidade de vida entre os grupos comparador (FF/VI) e teste (FF/UMEC/VI), logo não é possível concluir que a associação tripla proposta possui eficácia no tratamento de manutenção/controle da asma moderada/grave.

A recorrente alega que, embora não tenham sido demonstradas diferenças estatisticamente significativas para as análises de exacerbações, uma redução numérica nas taxas de exacerbações anualizadas “moderada” / “grave” foi observada na análise agrupada (FF/UMEC/VI (100 e 200) /62,5/25 mcg vs FF/VI (100 e 200) /25 mcg) e a avaliação específica de exacerbações da asma “grave” mostra que a adição de UMEC ao FF/VI não reduziu a taxa de exacerbações de asma “graves”.

Todavia, conforme já citado no VOTO N° 75/2022/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, no plano de ajuste estatístico para multiplicidade de análises do estudo, foram previstos inicialmente 10 níveis de análise. Entretanto, a análise foi parada no nível 2 (desfecho secundário principal - taxa anual de exacerbações moderadas/graves da asma no período da Semana 1 à Semana 52), visto não ter sido alcançada a significância estatística para esse desfecho, não tendo sido atendido o planejamento estatístico desenhado pela própria requerente. Portanto, não foi possível realizar inferências estatísticas para as demais comparações previstas hierarquicamente abaixo do nível 2.

Nesse contexto, a adição de UMEC parece não favorecer a associação tripla em comparação ao tratamento com a associação dupla na redução da taxa anual de exacerbações moderadas/graves da asma.

Em se tratando de questionário de avaliação de qualidade de vida, foram avaliados como outros desfechos secundários do estudo o SGRQ, o ACQ-7 e o E-RS, que demonstraram uma melhora clinicamente significativa em todos os grupos. No entanto, não é possível fazer inferências estatísticas para estes desfechos devido à ausência de significância estatística do desfecho secundário principal, pois, como já dito antes, de acordo com o plano

para ajuste de múltiplas análises, para prosseguimento na análise de significância estatística dos demais desfechos avaliados, o desfecho secundário principal testado no nível 2 deveria demonstrar significância estatística.

No recurso, a requerente recorda que a eficácia de FF/UMEC/VI foi avaliada por três frentes principais: função pulmonar, benefício da exacerbação e benefício ao paciente. Além disso, alega que em relação à função pulmonar, o benefício foi avaliado por meio do desfecho VEF1 (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg vs FF/VI 100/25 mcg, FF/UMEC/VI 200/31,25/25 vs FF/VI 200/25 mcg) na Semana 24 e os resultados foram estatisticamente significativos para ambas as doses de FF, demonstrando benefício na função pulmonar.

Entretanto, ressalto que o indeferimento não questiona a diferença estatisticamente significativa da terapia tripla na função pulmonar. O questionamento levantado é que esse desfecho, isoladamente, não pode ser interpretado como benefício clínico para suportar a nova indicação clínica pleiteada, considerando os critérios determinados pelo Ministério da Saúde para a definição de controle da asma, a saber: não há sintomas diários (ou dois ou menos/semana); não há limitações para atividades diárias (inclusive exercícios); não há sintomas noturnos ou despertares decorrentes de asma; não há necessidade de uso de medicamentos de alívio; a função pulmonar (VEF1) é normal ou quase normal; e não ocorrem exacerbações.

De acordo com a European Medicines Agency (2015), em seu guia sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos para o tratamento da asma, para um medicamento que se propõe a manter o controle da asma, a eficácia pode ser demonstrada por meio de desfecho primário único ou desfechos coprimários. Em geral, para um tratamento de manutenção/controle da asma, o desfecho preferível é a redução das exacerbações, e que medidas de parâmetros de função pulmonar isoladamente são considerados insuficientes para avaliação do efeito terapêutico do medicamento. Dessa forma, a função pulmonar deveria ser medida como um desfecho coprimário ou como um desfecho secundário principal.

Além disso, apesar de diversos autores publicarem que não há um consenso acerca da definição de controle da asma e de qual seria o desfecho mais adequado, há uma tendência de indicação de uso de desfechos compostos ou da demonstração da eficácia em diversos desfechos a fim de se obter uma confiança maior na eficácia do tratamento da asma.

Em consonância, Bonini et al. (2020) entendem que, apesar de haver uma falta de consenso acerca dos valores alvo ou alterações a serem atingidas para considerarmos asma controlada, o grau de controle da asma deve ser avaliado levando-se em consideração vários parâmetros, incluindo desfechos clínicos, funcionais e inflamatórios, bem como desfechos relatados pelo paciente.

Considerando que só foi demonstrada significância estatística em um desfecho (desfecho primário de alteração no VEF1) e não foi demonstrada diferença na taxa de exacerbações anual ou nos questionários de qualidade de vida entre os grupos comparador (FF/VI) e teste (FF/UMEC/VI), a área técnica entendeu não ser possível concluir que a associação tripla proposta possui eficácia no tratamento de manutenção/controle da asma moderada/grave quando comparada à associação dupla.

Outrossim, até mesmo para a diferença estatística observada no desfecho primário, que avaliou a função pulmonar (VEF1), não é possível afirmar que houve uma significância clínica, pois para o cálculo estatístico de tamanho amostral e das hipóteses testadas foi assumida uma diferença de 100mL na alteração média do VEF1 a partir do basal até o final do tratamento às 24 semanas.

Instada a apresentar o racional e os documentos no qual foi baseada a definição da diferença mínima clinicamente significativa (MCID) para o desfecho primário VEF1 (diferença de 100mL), a recorrente informou que não existe um consenso estabelecido de MCID para VEF1 na asma e que há evidência científica limitada relacionada ao assunto, mas que uma melhora de 100mL no VEF1 tem sido reportado como perceptível por pacientes com DPOC, correlacionando-se com menos recidivas seguidas de exacerbações e é a faixa normalmente atingida por broncodilatadores na DPOC.

Apesar de a empresa justificar que não foi definido nenhum MCID para a VEF1 no estudo 205715, a área técnica considerou que essa diferença mínima de 100mL foi a diferença, considerada pela recorrente, como clinicamente significativa para os cálculos estatísticos e definição da hipótese e da significância estatística do desfecho primário de eficácia. Portanto, houve uma contradição entre aquilo que foi justificado pela recorrente e aquilo que, de fato, foi levado em consideração.

Conforme já citado no PARECER N^o 035/2021/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, de fato, não foram identificados consenso, diretriz, guia ou publicações que avaliaram qual seria a alteração média no VEF1 em pacientes com asma que fosse considerada uma diferença mínima clinicamente significativa. No entanto, em uma publicação, Bonini et al. (2020) reportou que, de acordo com as últimas recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS), para a interpretação de testes da função pulmonar, alterações na VEF1 $\geq 20\%$ em estudo de curto prazo (de semanas de duração) e $\geq 15\%$ em estudos de longo prazo (≥ 1 ano) foram reportadas como alterações que podem ser consideradas clinicamente significativas.

Desse modo, conforme consta no PARECER N^o 035/2021/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, utilizando o MCID recomendado pela ATS/ERS, com exceção do grupo que recebeu FF/VI 100/25 (aumento da VEF1 de 18,17%), em todos os grupos foi observada uma alteração na VEF $\geq 20\%$ em relação ao basal.

No recurso, a recorrente alega que, em adição ao estudo pivotal, foram realizados estudos de suporte que apresentam evidências para a seleção de dose de UMEC e o benefício da dose escolhida, sendo quatro estudos de Fase IIb de suporte avaliando UMEC em monoterapia ou UMEC em combinação com FF foram realizados.

No entanto, em relação aos dados de suporte, ressalto que os mesmos já foram discutidos tanto no âmbito do indeferimento da petição quanto na análise de recurso em instância anterior, não havendo a apresentação de novos dados. Anteriormente, a própria recorrente esclareceu que os quatro estudos fase II serviram para fornecer dados de segurança e de suporte, e não contribuíram para a seleção da dose de UMEC para o estudo fase III. Informou ainda que os dados do estudo 205715 são realmente a base para a definição e seleção da dose ótima de UMEC.

Ressalto ainda que, a despeito dos resultados dos estudos fase II citados, o estudo confirmatório fase III 205715 avaliou apenas as doses de UMEC de 31,25 e 62,5mcg. A recorrente entende que no estudo fase III a dose de UMEC 62,5 associada a FF/VI apresentou um perfil de benefício-risco mais favorável que a dose de UMEC 31,25. Entretanto, como já citado acima, a alteração no VEF1 na Semana 24, em relação ao basal, nos grupos UMEC 31,25 também foi observado um aumento médio da VEF1 clinicamente significativo ($\geq 20\%$ em relação ao basal).

Apesar de não poderem ser feitas inferências estatísticas, em geral, os resultados com a associação com UMEC 31,25 não apresentaram grandes diferenças numéricas em relação aos resultados com UMEC 62,5. Além disso, as inferências estatísticas relacionadas à menor dose não puderam ser realizadas, pois estavam previstas para serem

realizadas a partir do nível 5 no plano de ajuste para multiplicidade de análises, e só seriam realizadas desde que demonstrada significância estatística em todos os níveis anteriores.

Desse modo, não foi comprovado o benefício da dose de 62,5 de UMEC em relação à dose de 31,25.

No recurso de 2ª instância, a recorrente declara sua discordância com o posicionamento da Agência de que o ideal teria sido a avaliação de um desfecho coprimário no qual a taxa de exacerbações anual fosse parte do desfecho primário de eficácia, ou que a taxa de exacerbações anual fosse um desfecho primário e a avaliação da função pulmonar e qualidade de vida fossem desfechos secundários. Para fundamentar tal discordância, a requerente elucida o seguinte posicionamento do FDA: "A mudança da linha de base no VEF1 é um substituto aceitável para avaliar benefício do tratamento na asma e é apropriado para um desfecho primário. Uma deterioração nos sintomas da asma ou função pulmonar foram considerado exacerbação da asma por protocolo, independentemente da necessidade de corticosteroides sistêmicos. Para fins regulatórios, as exacerbações da asma são definidas como piora dos sintomas por pelo menos 2-3 dias que necessitem de tratamento com corticosteroides sistêmicos \pm hospitalização. Este revisor discorda que exacerbações moderadas, conforme definido no protocolo, constituem uma exacerbação da asma clinicamente significativa e, como tal, esta questão será abordada na revisão dos resultados de eficácia."

Não obstante, mesmo que como um desfecho secundário, não foi demonstrada significância estatística na taxa de exacerbação moderada/grave anual. Além disso, a significância clínica da alteração no VEF1 médio observada é incerta, visto que não existe um consenso ou validação para quantificar essa alteração e sua relevância, sendo que o valor utilizado para os cálculos estatísticos e definição da significância estatística foram baseados na população com DPOC.

Quanto à alegação de que o ACQ-7 é um questionário específico para asma e que este posicionamento está alinhado com a FDA, que traz: "ACQ- 7 é uma medida de resultado relatada pelo paciente geralmente aceita e é apropriada para uso como desfecho secundário", destaco que o indeferimento não questiona a validade do questionário como um desfecho secundário para avaliação da qualidade de vida. A menção no indeferimento é que, tanto o grupo teste, quanto controle, tiveram melhora clinicamente significativa quando comparados aos valores basais, o que mais uma vez corrobora a motivação do indeferimento que não foi demonstrado benefício da terapia tripla frente à terapia dupla.

No tocante à alegação de que em adição aos dados apresentados na petição inicial, um estudo de longo prazo de 52 semanas com FF/UMEC/VI 100/62.5/25mcg e 200/62.5/25mcg uma vez ao dia não apresentou nenhuma preocupação de segurança em pacientes japoneses vivendo com asma, ressalto que, ainda que esses dados fossem aplicáveis à população brasileira, considerando que foram conduzidos em população exclusivamente japonesa, contornariam apenas o ponto levantado como uma incerteza, não sendo capazes de contornar os demais pontos do indeferimento anteriormente discutidos.

Outra alegação é que o benefício do ganho da função pulmonar mensurado pelo VEF1 é clinicamente relevante para as diretrizes de asma desde 2015. Além disso, menciona que os dados do estudo pivotal mostram incremento significativo da função pulmonar e controle da asma pelo questionário ACQ na associação tripla comparada à dupla dos demais desfechos secundários avaliados no estudo.

Entretanto, como já citado anteriormente, o indeferimento não discute o benefício do VEF1 no controle da asma, questiona, porém, que esse desfecho, isoladamente, não pode ser interpretado como benefício clínico para suportar a nova indicação clínica pleiteada.

Adicionalmente, avalia que não é possível realizar inferências estatísticas para as comparações previstas para os desfechos secundários do estudo, o que inclui o questionário ACQ, visto que a análise foi parada no nível 2 do plano de ajuste estatístico para multiplicidade de análises, inicialmente previsto com 10 níveis. Portanto, com base nos resultados do estudo 205715, não é possível afirmar que a terapia tripla represente um benefício clinicamente diferente que a terapia dupla.

Em recurso, a recorrente alega que os resultados positivos observados na função pulmonar e qualidade de vida dos pacientes não podem ser ignorados, e que pacientes no braço da tripla terapia apresentaram tendência para redução de exacerbações. Além disso, menciona que a função pulmonar está correlacionada a exacerbações, sintomatologia e quadro clínico, sendo, um substituto adequado para comprovação de eficácia. Acrescenta ainda que tal entendimento é confirmado no parecer de aprovação da FDA: “O tratamento de pacientes com asma grave com FF/UMEC/VI resultou em melhorias estatisticamente significativas na função pulmonar (ou seja, através do VEF1) em comparação com FF/VI. O VEF1 é considerado um desfecho substituto validado adequado para dar suporte à aprovação. Embora o efeito benéfico do tratamento na função pulmonar não tenha se traduzido em uma redução significativa nas exacerbações, o FF/UMEC/VI demonstrou tendências para um melhor controle da asma com base nas taxas de resposta ao ACQ-7.”

Todavia, conforme já extensamente discutido, o questionamento levantado no indeferimento é que o desfecho primário de alteração no VEF1, isoladamente, não pode ser interpretado como benefício clínico para suportar a vantagem da terapia tripla frente à terapia dupla no controle/manutenção da asma, uma vez que não foi demonstrada diferença entre os tratamentos para o desfecho secundário de exacerbações e, conforme as referências citadas, seria necessária a demonstração do benefício clínico nas exacerbações.

Em recurso, a recorrente pontua que a eficácia de Trelegy no tratamento da asma foi avaliada no Estudo 205715. Declara ainda que seu posicionamento está alinhado com o parecer da FDA: “concluímos que, em geral, o Estudo 205715 demonstrou evidências substanciais de eficácia do medicamento em estudo Trelegy.”

No entanto, esta Quinta Diretoria corrobora com o entendimento já citado em instâncias anteriores, qual seja, que o desenho do estudo 205715 não foi adequado para atender às recomendações regulatórias internacionais para o desenvolvimento clínico de medicamentos para o controle/manutenção da asma e, portanto, apesar de seus resultados demonstrarem o benefício da terapia tripla de FF/UMEC/VI sobre a terapia dupla FF/VI para o desfecho de função pulmonar avaliada por FEV1, esse benefício isoladamente não suporta a indicação pleiteada, uma vez que, não foi demonstrada diferença na taxa de exacerbações anual ou nos questionários de qualidade de vida entre os grupos comparador (FF/VI) e teste (FF/UMEC/VI), não sendo possível concluir que a associação tripla proposta possui eficácia no tratamento de manutenção/controle da asma moderada/grave. Além disso, conforme citado anteriormente, com os dados apresentados, não foi possível comprovar o benefício da dose de 62,5 de UMEC em relação à dose de 31,25.

Diante de todo o exposto, tem-se que no recurso não foram apresentados novos dados de segurança e eficácia além daqueles já avaliados pela área técnica e a argumentação da empresa não esclarece nem agrega informação aos motivos principais de indeferimento descritos anteriormente.

5. VOTO

Por todo o exposto, VOTO por conhecer do recurso e a ele NEGAR

PROVIMENTO.

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 13/04/2023, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2328936** e o código CRC **2554D8FE**.

Referência: Processo nº 25351.923242/2022-38

SEI nº 2328936