

VOTO Nº 26/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.935548/2021-56

Expediente nº 0420488/22-7

Pedido de autorização excepcional referente à alteração de posologia do medicamento Gadovist (gadobutrol)

Área responsável: Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança - GESEF

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa Bayer S.A. para submissão de petição de alteração de posologia do medicamento Gadovist® (gadobutrol), com a apresentação de um estudo fase IV (estudo LEADER-75) para cumprimento da RDC 73/2016, Anexo I, Item 11 - Mudanças relacionadas a posologia, Documento 1: Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável.

A alteração de posologia proposta, baseada no estudo LEADER-75, visa proporcionar mais segurança com a mesma eficácia diagnóstica.

Para tanto, a seguinte mudança no texto do item posologia é proposto:

De:

- Adultos

A dose depende da indicação. É geralmente suficiente uma dose única de injeção intravenosa de 0,1 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mL de Gadovist (gadobutrol) por kg de peso corpóreo). A quantidade total de 0,3 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,3 mL de Gadovist (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) pode ser administrada como dose máxima.

Para:

- Adultos

É recomendada uma dose única de injeção intravenosa de 0,1 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mL de Gadovist (gadobutrol) por kg de peso corpóreo). A quantidade total de 0,3 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,3 mL de Gadovist (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) pode ser administrada como dose máxima para o sistema nervoso central (SNC) e Angio-RM. Uma dose de 0,075 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,075 mL de Gadovist (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) pode ser administrada como dose mínima para exames de imagem do SNC (veja item "Resultados de

Adicionalmente, propõe-se a inclusão do texto abaixo no item resultados de eficácia referente a posologia proposta:

Em um estudo desenvolvido como uma comparação cruzada intraindividual, o gadobutrol em uma dose reduzida de 0,075 mmoll kg foi comparado ao gadoterato de meglumína em sua dose padrão de 0,1 mmoll kg para melhoria do contraste da IRM do SNC em 141 pacientes com aumento de lesões do SNC. As variáveis primárias incluíram aumentos de contraste da lesão, morfologia da lesão e delineamento da borda da lesão. A não inferioridade para a melhora em relação à imagem sem contraste foi demonstrada para todas as três variáveis primárias usando uma margem de 0,2 (pelo menos 80% do efeito retido). A média das avaliações dos leitores para as variáveis de visualização primária da dose reduzida de gadobutrol e da dose padrão de gadoterato de meglumina diferiu em menos de 1% e são estatisticamente equivalentes a uma margem de 5% com base em uma análise post-hoc. O número médio de lesões detectadas pelo gadobutrol (2,14) e gadoterato (2,06) foram semelhantes.

2. Análise

Gadobutrol é um agente de contraste a base de gadolínio (GBCA) macrocíclico paramagnético administrado para uso diagnóstico em imagens de ressonância magnética (RM).

Os GBCAs têm sido amplamente usados desde sua primeira aprovação em 1988 e têm um perfil de segurança historicamente excelente. Em 2006 e 2014, a segurança dos GBCAs foi desafiada pelas descrições de casos de Fibrose Nefrogênica Sistêmica (FNS) e deposição/retenção de gadolínio intracraniano, respectivamente. Esses fenômenos foram observados mais predominantemente em pacientes que receberam agentes de contraste linear, atribuídos à sua menor estabilidade cinética. Observou-se que ambas as situações são dependentes da dose. Até o momento, não houve correlação clínica com eventos adversos devido à presença de gadolínio no cérebro, em pacientes com função renal normal.

De acordo com informações da empresa, devido a estas potenciais preocupações de segurança, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) suspendeu o uso de certos agentes lineares e restringiu o uso em outros, refletindo na classificação de risco do Guideline de Meios de contraste da Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital (ESUR - European Society of Urogenital Radiology). Nos EUA, o manual sobre meios de contraste do American College of Radiology (ACR) recomenda o uso de agentes do Grupo II (que incluem os agentes macrocíclicos) em pacientes com risco de FSN. Devido a este contexto, tem havido um aumento no uso de agentes macrocíclicos (gadobutrol, gadoteridol e gadoterato de dimeglumina) mundialmente.

Como a FSN e a deposição tecidual de gadolínio são ambas dependentes da dose, as estratégias para reduzir as doses de gadolínio permanecem importantes. O Manual do ACR sobre meios de contraste aconselha o uso da dose mais baixa considerada necessária para o diagnóstico de todos os GBCAs. Essas estratégias de redução da dose são extremamente relevantes em pacientes que recebem várias administrações de contraste ao longo da vida.

Nesta tendência, e seguindo a estratégia de proporcionar mais segurança com a mesma eficácia diagnóstica, o estudo LEADER-75 (LowEr Administered Dose With highEr Relaxivity: Gadovist vs Dotarem) é um ensaio comparativo cruzado multicêntrico de fase IV,

prospectivo, aberto e internacional. O objetivo do estudo foi demonstrar a não inferioridade no diagnóstico de imagens do SNC de Gadovist® com uma dose reduzida em 25% em comparação a dose completa de Dotarem® (0,1 mmol/kg). A opção por um estudo de fase IV foi idealizada uma vez que a relação risco-benefício positiva foi demonstrada e estabelecida ao longo de 23 anos de experiência pós-comercialização do contraste, incluindo a indicação de exames de imagem do sistema nervoso central.

De acordo com o guia [E8 do ICH](#), estudos fase 4 são todos os estudos realizados após a aprovação do medicamento e relacionadas com a indicação aprovada. São estudos que não foram considerados necessários para aprovação, mas muitas vezes são importantes para otimizar o uso do medicamento. Eles podem ser de qualquer tipo, mas deve ter objetivos científicos válidos. Ensaios comumente conduzidos incluem estudos adicionais de interação medicamento-medicamento, dose-resposta ou segurança e estudos elaborados para embasar a indicação aprovada, por ex. estudos de mortalidade / morbidade, epidemiológicos.

Cabe ressaltar que o guia E8 está em processo de revisão considerando principalmente a complexidade e modernização de desenhos de estudos clínicos que embasam a avaliação de segurança e eficácia de medicamentos. A revisão do guia teve como um dos objetivos abordar uma gama mais ampla de desenhos de estudos clínicos e fontes de dados que embasam decisões regulatórias. De acordo com o documento disponível contendo a [versão revisada do E8](#): Embora o desenvolvimento clínico de medicamentos seja frequentemente descrito como consistindo em quatro fases temporais (fases 1-4), é importante compreender que o conceito de fase é uma descrição e não um requisito, e que as fases de desenvolvimento do medicamento podem se sobrepor ou ser combinadas.

De acordo com o artigo 3º, inciso I da [RDC 09/2015](#) que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil: ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III.

Com isso, conclui-se que o conceito de fases de estudo clínico é algo bastante fluido, sendo dificilmente limitado. A RDC 200/2017 e RDC 73/2016, inclusive passam por processos de revisão tentando ampliar conceitos e escopos referentes ao embasamento científico para obtenção de dados de segurança e eficácia.

Considerando os preceitos definidos tanto no escopo do guia E8 quanto da RDC 09/2015, o estudo LEADER-75, poderia até mesmo ser considerado como de fase 3, uma vez que avalia uma alteração de posologia (e não a posologia previamente aprovada conforme definido pelo guia E8 tanto no documento vigente quanto na versão revisada) e avalia a eficácia e segurança pra fins de registro de uma nova posologia (conforme RDC 09/2015). Porém, na visão da empresa foi considerado como fase 4.

A GESEF entende que a classificação do estudo clínico como fase 3 ou 4 não seria impeditivo técnico para avaliação da solicitação de alteração de posologia, ainda ressalta que o estudo realizado apresenta racional científico, uma vez que tem o objetivo de reduzir a dose administrada do medicamento o que impactaria diretamente na segurança do Gadovist.

A GESEF ressalta ainda, que apesar de não haver impeditivo técnico quanto à concessão da excepcionalidade, não houve avaliação do relatório do estudo clínico LEADER-75. Portanto, ainda não seria possível argumentar quanto ao deferimento ou indeferimento da petição de alteração de posologia embasada por meio dos resultados desse estudo. Essa avaliação apenas será possível, quando da submissão da petição, no caso de aceitação pela diretoria da situação excepcional.

3.

Voto

Diante de todo o exposto, Voto pela Aprovação da submissão de petição de alteração de posologia do medicamento Gadovist® (gadobutrol), com a apresentação para a avaliação de um estudo fase IV (estudo LEADER-75) para cumprimento da RDC 73/2016, Anexo I, Item 11 - Mudanças relacionadas a posologia, Documento 1.

Solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 02/02/2022, às 16:03, 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 **1760625** e o código CRC **1CA55294**.

Referência: Processo nº 25351.935548/2021-56

SEI nº 1760625