

## Editorial

### **AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS): O CAMINHO PARA A DECISÃO FUNDAMENTADA EM SAÚDE**

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) é resultado de um esforço conjunto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde que reconhecem a necessidade de difundir informações responsáveis sobre as tecnologias para todos os atores envolvidos na atenção à saúde no Brasil.

A avaliação de tecnologias em saúde é uma ferramenta para a qualificação do processo de gestão, pois oferece subsídios técnicos baseados na melhor evidência científica contemporânea com o objetivo de embasar decisões em saúde. Trata-se de uma forma de investigação multidisciplinar cuja ferramenta fundamental é a avaliação crítica da validade das pesquisas clínicas realizadas com a nova tecnologia.

Disponibilizar o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) representa um avanço, pois organiza as informações e auxilia a tomada de decisão por meio do fornecimento de conteúdo de fácil entendimento, apresentado de maneira sucinta. Para garantir isenção e aumentar a confiabilidade, reunimos um grupo independente (que declara ausência de conflitos de interesses) de avaliação crítica da literatura e um Conselho Consultivo Externo.

O Boletim será composto por uma seção de AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA propriamente dita, seção DESTAQUE que apresentará ações relevantes realizadas na avaliação de tecnologias em saúde no Brasil e seção CARTAS, para que o leitor possa apresentar suas críticas sobre o Boletim e sugestões de temas importantes a serem abordados nas próximas edições.

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) estará disponível na internet, nos seguintes endereços: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), [www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br) e [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie).

A metodologia aplicada na busca e na avaliação crítica da literatura segue o prisma da [Medicina Baseada em Evidências](#) e encontra-se disponível no site da Anvisa.

Espera-se que o BRATS seja o início da disseminação do conceito de avaliação de tecnologia em saúde entre os gestores e profissionais da área e que cada vez mais nossas escolhas sejam baseadas na melhor evidência científica.

## **ENTECAVIR PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE B CRÔNICA**

### Resumo

A hepatite B crônica é um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Muitos foram os avanços em tratamento e prevenção da doença, como a vacinação de recém-nascidos e o tratamento com alfainterferona e lamivudina, disponível no Sistema Único de Saúde. Entecavir é um medicamento novo que poderá ser outra opção no tratamento desta enfermidade. Resultados de estudos publicados mostram que o medicamento é eficaz em reduzir a carga viral em pacientes sem prévio tratamento, embora não esteja definitivamente comprovada a eficácia na redução da

inflamação hepática. O entecavir foi bem tolerado nas doses de 0,5 e 1 mg diários por um período máximo de 48 semanas. Recomenda-se a realização de estudos comparativos com desfechos clínicos relevantes entre entecavir e as demais opções terapêuticas para hepatite B crônica, e melhor avaliação do potencial carcinogênico do entecavir. A lamivudina é, até o momento, o único medicamento com demonstrada eficácia sobre desfechos clinicamente relevantes, como retardo na descompensação hepática e diminuição na incidência de hepatocarcinoma.

## Tecnologia

Entecavir, nas concentrações de 0,5 e 1 mg, foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em julho de 2005. A molécula está sob proteção patentária no Brasil até 18 de outubro de 2010.

É um análogo seletivo do nucleosídeo guanosina, de uso oral, com atividade contra a DNA-polimerase do vírus da hepatite B (HBV). Por meio da competição com o substrato natural desoxiguanosina TP, o fármaco inibe funcionalmente as três fases de replicação do HBV, quais sejam: *priming*, DNA polimerase e transcriptase reversa.

## Indicações Terapêuticas

No Brasil, o entecavir foi aprovado para o tratamento de infecções crônicas ocasionadas pelo vírus da hepatite B em adultos com evidências de inflamação hepática ativa.

## Situação Clínica

### • Doença

A hepatite B é causada por um vírus DNA da família hepadnavírus, que apresenta no seu genoma um DNA circular e parcialmente duplo de aproximadamente 3200 pares de bases.<sup>1</sup> Sua transmissão ocorre por via parenteral, sexual ou materno-fetal. Pode causar quadros agudos e crônicos. A doença aguda pode variar de um quadro subclínico ou anictérico (70% dos casos) a um quadro evidente com icterícia (cerca de 30% dos casos) ou raramente hepatite fulminante (0,1% a 0,5% dos casos).

A hepatite B crônica é caracterizada pela presença de antígenos de superfície viral (HBsAg) por um período superior a 6 meses.<sup>2</sup> Geralmente ela se divide em duas fases ao longo da vida. Na primeira fase, ocorre uma replicação viral pronunciada (HBV DNA  $\geq 1 \times 10^6$  cópias/mL) e as tentativas do sistema imunológico de eliminar o vírus acarretam destruição dos hepatócitos, com conseqüente elevação dos níveis de transaminases (ALT e AST). A segunda fase é caracterizada por baixos ou indetectáveis níveis de replicação viral, com normalização das transaminases e atenuação da atividade inflamatória. Durante a transição da primeira para a segunda fase ocorre a negatização do HBeAg (antígeno indicador de replicação viral), com surgimento no soro de anti-HBe, chamada de soroconversão. Em uma pequena proporção dos pacientes que sofreram soroconversão (HBeAg-negativos) persistem altos níveis de HBV DNA e ALT.

Esses pacientes são portadores de uma variante do HBV

que não produz HBeAg devido a uma mutação.<sup>3</sup> As principais complicações da hepatite crônica B são a cirrose e o carcinoma hepatocelular.

A hepatite B pode ser prevenida pelo rastreamento pré-natal com vacina e imunoglobulina para os recém-nascidos de mães HBsAg positivas, e vacinação da população em geral.

### • Epidemiologia

Dados da OMS mostram que no ano de 2000 aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo eram portadoras do HBV.<sup>4</sup> No Brasil, em um estudo transversal conduzido com 5820 homens entre 17 e 22 anos, alistados para o serviço militar em todo o País, testaram-se amostras de sangue para HBsAg, tendo sido identificada uma prevalência no País de 2,57%.<sup>5</sup> Segundo estas estimativas, a população brasileira portadora do vírus da hepatite B seria de 4.780.000, considerando a população brasileira estimada para 2006.

## Opções Terapêuticas

Outras opções terapêuticas disponíveis no Brasil para tratamento de Hepatite B crônica são as seguintes: adefovir dipivoxila, alfainterferona, lamivudina e alfapeginterferona.

O Ministério da Saúde, por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, estabelece a utilização de alfainterferona e lamivudina para o tratamento da hepatite B crônica.<sup>3</sup>

A lamivudina, primeiro medicamento análogo de nucleosídeos a ser aprovado pela Anvisa para o tratamento de Hepatite B crônica, inibe competitivamente a transcriptase reversa viral (polimerase viral), interferindo precocemente na síntese do DNA do vírus. Este fármaco é administrado por via oral na dose de 100 mg diárias por 12 meses. É bem tolerada pelos pacientes, contudo pode selecionar cepas mutantes resistentes.<sup>3</sup>

A alfainterferona é um medicamento que apresenta efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores, sendo recomendada sua administração por via subcutânea, em doses diárias de 5.000.000 UI ou 10.000.0000 UI, 3 vezes por semana, durante 16 semanas. É o tratamento mais curto, entretanto tem potencial para o desenvolvimento de maior número de efeitos adversos, como por exemplo, agravamento da função hepática.<sup>3</sup>

Em 2004 foi aprovada a comercialização de um novo medicamento para o tratamento de hepatite B crônica, o adefovir dipivoxila. Trata-se de um análogo de adenosina monofosfato que inibe a replicação do HBV DNA pela

supressão da HBV DNA polimerase (transcriptase reversa viral).<sup>2</sup> É administrado na dose de 10 mg diárias, ressaltando que pacientes com problemas renais necessitam de ajustes de dose. A duração ideal do tratamento com este fármaco é desconhecida.<sup>6</sup>

A alfafeinterferona 2a obteve registro na Anvisa no ano de 2006, para tratamento de hepatite crônica B, em pacientes com doença hepática compensada, evidências de replicação viral e inflamação hepática. Entretanto, não existe ensaio clínico comparando alfainterferona com alfafeinterferona nessa condição clínica. O tratamento com esse medicamento é mais longo do que com a alfainterferona convencional, apresentando, também, potencial para o desenvolvimento de maior número de efeitos adversos.

## Evidências

### • Estudos clínicos com entecavir

Três estudos de fase II sugeriram a utilização das doses de 0,5 mg/dia para pacientes sem prévio tratamento e 1 mg/dia para casos de resistência a lamivudina.<sup>7,8,9</sup>

Recentemente, dois estudos de fase III com delineamento semelhante foram publicados. Em um deles,<sup>10</sup> foram incluídos pacientes HBeAg-positivos, enquanto no outro<sup>11</sup> os pacientes eram HBeAg-negativos. Nos dois estudos os pacientes não tinham sido tratados previamente com análogo de nucleosídeo, tinham mais de 16 anos, função hepática compensada, evidência de hepatite crônica em biópsia nos últimos 6 meses e transaminases entre 1, 3 e 10 vezes o limite superior da normalidade. Os pacientes foram randomizados para receberem entecavir 0,5mg ou lamivudina 100mg, uma vez por dia, por 52 semanas. O desfecho principal dos estudos foi a proporção de pacientes com melhora histológica de pelo menos dois pontos na Escala de Avaliação Necroinflamatória de Knodell.<sup>12</sup>

No estudo com pacientes HBeAg-positivos,<sup>10</sup> 314 pacientes em cada grupo possuíam biópsias basais disponíveis para avaliação. Embora o desfecho principal fosse melhora de pelo menos 2 pontos no escore de Knodell, pacientes com escore de 0 e 1 foram incluídos. Isto fez com que 11% dos pacientes randomizados fossem excluídos da análise. Dos 314 pacientes de cada grupo, houve 22 perdas de seguimento no grupo entecavir e 45 perdas no grupo lamivudina ( $P=0,004$ ), apesar de o perfil de efeitos adversos ter sido similar.<sup>10</sup> Estes casos foram considerados pelos autores como falhas de tratamento.

Os autores concluíram que a diferença encontrada entre os grupos (226 respostas em 314 pacientes do grupo entecavir

versus 195 respostas em 314 pacientes do grupo lamivudina) foi estatisticamente significativa ( $P=0,009$ ). Todavia, das 31 respostas a mais do grupo entecavir, 23 deveriam-se exclusivamente ao menor número de perdas neste grupo. Considerando que a frequência eventos adversos foi similar em ambos os grupos, os editores do *Consort Statement* sugerem que sejam computados na análise apenas os indivíduos com *follow-up* completo, para que o melhor seguimento de um grupo não influencie os resultados.<sup>13</sup> Desta forma, teríamos 226 respostas em 292 pacientes do grupo entecavir versus 195 respostas em 269 pacientes do grupo lamivudina ( $P=0,2$ ).

Quanto aos desfechos secundários (redução no nível de HBV-DNA medido por reação de polimerase em cadeia (PCR) e proporção de pacientes com HBV-DNA indetectável; redução no escore de fibrose ISHAK; normalização de transaminases (inferior a 1,25 vez o valor normal no protocolo inicial, posteriormente modificada para valor não maior do que o limite superior da normalidade) e HBeAg soroconversão (perda do HBeAg e aparecimento de anticorpo HBe), o entecavir mostrou maior eficácia que a lamivudina em negatar a carga viral quando avaliada por (PCR).<sup>10</sup> Tendo em vista que o ponto de corte para análise foi alterado em relação ao do protocolo original, o maior índice de normalização de transaminases (68% vs. 60%;  $P=0,02$ ) não pode ser considerado. Ambos os fármacos melhoraram os escores de fibrose Ishak (39% vs. 35%;  $P=0,41$ ). A perda do HBeAg (22% vs. 20%;  $P=0,45$ ) e a soroconversão (21% vs. 18%;  $P=0,33$ ) não diferiram significativamente entre entecavir e lamivudina, respectivamente.

No estudo com pacientes HBeAg-negativos,<sup>11</sup> não foi realizada a biópsia hepática pós-tratamento em 9% dos pacientes que receberam o entecavir, embora esta fosse passo essencial para avaliar o desfecho principal do estudo. No grupo entecavir houve 31 perdas de seguimento (10%), e no grupo lamivudina, 37 perdas (13%). Estes pacientes também foram considerados pelos autores como falhas de tratamento. A taxa de resposta virológica (HBV-DNA menor que 0,7 mEq/ml e transaminases menores ou iguais a 1,25 vezes o limite superior da normalidade) não foi diferente entre os grupos (11% versus 10%). No grupo entecavir, 90% dos pacientes tiveram negatificação na carga viral do HBV medida por PCR, em comparação com 72% do grupo lamivudina ( $P<0,001$ ).<sup>11</sup>

Em resumo, em ambos os estudos o maior número de perdas nos grupos controles contribuiu para os resultados finais favoráveis ao entecavir.

### • Efeitos adversos

O entecavir foi bem tolerado pelos pacientes nos estudos

clínicos<sup>7-11</sup> e apresentou similar segurança que lamivudina nos ensaios de fase III.<sup>10,11</sup> Entretanto, estudos pré-clínicos demonstraram aumento na incidência de adenomas e carcinomas de pulmão, gliomas cerebrais, fibromas de pele, adenomas hepatocelulares, tumores vasculares e hepatocarcinomas.<sup>14</sup> A taxa de doenças malignas relatadas nos pacientes que receberam entecavir foi de 8,5/1000 pacientes/ano.<sup>15</sup> Nos Estados Unidos, a aprovação de registro foi condicionada à realização de estudo pós-comercialização para melhor avaliação do potencial carcinogênico do medicamento.

Outra preocupação de segurança é que o entecavir possa, à semelhança de outros análogos nucleosídeos, causar acidose láctica, esteatose e hepatomegalia. Não se sabe o tempo necessário para o aparecimento desses efeitos adversos com entecavir. É possível que o período máximo de uso nos estudos de fase III (96 semanas) seja insuficiente para avaliar o risco de surgimento de tais manifestações.

### Informações Econômicas

Para o cálculo do gasto com entecavir, foram considerados todos os medicamentos com os princípios ativos lamivudina e alfainterferona, e o tratamento preconizado no Protocolo do Ministério da Saúde.<sup>3</sup>

Para a comparação entre adefovir dipivoxila, entecavir e alfapeginterferona, foi considerado o tempo de tratamento de 48 semanas utilizado nos ensaios clínicos, visto que esses medicamentos não possuem duração de tratamento estabelecida.

O quadro a seguir apresenta o gasto com os medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da hepatite B crônica.

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	TEMPO DE TRATAMENTO	GASTO COM O MEDICAMENTO	
			MÍNIMO	MÁXIMO
Entecavir 0,5 mg/1,2	0,5 mg/dia	48 semanas	8.406,50	8.406,50
Adefovir 10 mg/1	10 mg/dia	48 semanas	7.586,54	7.586,54
Lamivudina 10 mg/ml, apres. 240 ml	100 mg/dia	48 semanas	1.271,85	1.271,85
Alfainterferona 2a apres. 3 milhões UI	5 milhões UI/dia	16 semanas	9.962,00	14.778,40
Alfainterferona 2a apres. 4,5 milhões UI	5 milhões UI/dia	16 semanas	12.993,33	24.222,67
Alfainterferona 2a apres. 5 milhões UI	5 milhões UI/dia	16 semanas	10.567,20	13.256,16
Alfainterferona 2a apres. 9 milhões UI	5 milhões UI/dia	16 semanas	8.970,00	11.121,33
Alfainterferona 2b	5 milhões UI/dia	16 semanas	10.785,60	12.602,04
Alfainterferona 2a apres. 3 milhões UI	10 milhões UI/ 3 vezes por semana	16 semanas	7.969,60	11.822,72
Alfainterferona 2a apres. 4,5 milhões UI	10 milhões UI/ 3 vezes por semana	16 semanas	10.394,67	19.378,13
Alfainterferona 2a apres. 5 milhões	10 milhões UI/ 3 vezes por semana	16 semanas	8.453,76	10.604,96
Alfainterferona 2a apres. 9 milhões	10 milhões UI/ 3 vezes por semana	16 semanas	7.176,00	8.897,00
Alfainterferona 2b	10 milhões UI/ 3 vezes por semana	16 semanas	8.628,48	10.081,63
Alfapeginterferona 2a	180 µg/semana	48 semanas	70.202,40	70.202,40

1. Preço com ICMS de 18%. Os demais produtos são isentos deste imposto.

2. Preço com incidência de PIS/COFINS de 12%. Para cálculo do gasto foram utilizados os preços fabricantes dos medicamentos. Preço fabricante é o preço máximo de venda de um medicamento pelas empresas produtoras ou distribuidoras de medicamentos.

### Conclusões

O verdadeiro papel do medicamento entecavir para o tratamento da Hepatite B crônica não está bem estabelecido. Os dois estudos de fase III, patrocinados pelo fabricante, mostraram benefício em desfechos secundários e substitutos. A significância estatística observada no desfecho principal destes estudos é questionável dada a maior taxa de acompanhamento dos pacientes do grupo entecavir (as

perdas foram consideradas como falhas de tratamento). No estudo de Chang *et al*,<sup>10</sup> a diferença estatística entre os grupos desaparece completamente se a análise do desfecho primário for realizada conforme o preconizado pelo *Consort Statement*.<sup>13</sup> Nenhum dos estudos acompanhou os pacientes por tempo suficiente para avaliação do potencial carcino-

gênico. O custo entre os dois medicamentos comparados é bastante diferente, privilegiando lamivudina.

A capacidade de reduzir carga viral é um indício da eficácia do entecavir, embora esta deva ser avaliada em estudos com tempo de tratamento e seguimento adequados e com desfechos clinicamente significativos. O problema central é que, como as outras alternativas terapêuticas, a terapia não erradica o HBV, nem cura a infecção. Muitas vezes a recidiva se associa a exacerbação da doença, com descompensação hepática e morte. Daí se infere a necessidade de tratamento por longo prazo ou indefinidamente, desconhecendo-se a real segurança com tal exposição. Outro desafio é o alto custo desta terapia.<sup>16</sup>

A lamivudina é, até o momento, o único medicamento eficaz para desfechos clinicamente relevantes, como descompensação hepática e diminuição da incidência de hepatocarcinoma.<sup>17</sup>

## Referências

- 1.Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update of therapeutic guidelines. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):857-61
- 2.Hu KQ. A Practical Approach to Management of Chronic Hepatitis B. *Int J Med Sci* 2005; 2 (1):17-23.
- 3.Sander GB, Mafessoni R, Amaral KM, Krug BC, Mazzoleni LE. Hepatite Viral Crônica B. In: Picon PD, Beltrame A, editores. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Ministério da Saúde,2002:411-30.Disponível: [www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt](http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt)
- 4.Tsai NC. Practical management of chronic hepatitis B infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 1):71-76.
- 5.Toledo Jr. AC, Greco DB, Felga M, Barreira D, Gadelha MFS, Speranza FAB. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Brazilian Army Conscripts in 2002. A Cross-Sectional Study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005; 9(5): 374-383.
- 6.Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Emerging Drug List. Adefovir Dipivoxil for Hepatitis B Virus Infection. N°48 Set, 2003.Disponível em: [http://www.ccohta.ca/entry\\_e.html](http://www.ccohta.ca/entry_e.html) [Acesso em janeiro, 2006].
- 7.de Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, Gadano A, Lee Y, Mazzotta F, Thomas N, DeHertogh D. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001; 34(3):578-582.
- 8.Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123(6): 1831-1838.
- 9.Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al.; BEHoLD Study Group. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198-1209.
- 10.Chang TT, Gish RG, Man R de, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, et al, for the BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10):1001-1010.
- 11.Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al, for the BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10):1011-1020.
- 12.Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5):431-435.
- 13.Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al for the CONSORT Group. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:663-694.
- 14.Lok ASF. Entecavir in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2005.
- 15.[http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Antiviral+Drugs/031105\\_entecavir/031105\\_entecavirP.htm](http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Antiviral+Drugs/031105_entecavir/031105_entecavirP.htm)
- 16.Hoofnagle JH. Hepatitis B — Preventable and Now Treatable. *N Engl J Med* 2006; 354(10):1074-1076.
- 17.Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al.; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1521-1531.

## Glossário

## Em destaque

### AÇÃO DA ANVISA É MODELO INTERNACIONAL

O medicamento gefitinibe (Iressa - Astra Zeneca do Brasil Ltda.), em comprimidos de 250mg, indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, teve o seu pedido de registro negado pela ANVISA em agosto de 2003. A ausência de estudos clínicos conclusivos sobre a eficácia do medicamento (Estudos de Fase III) foi apontada pela ANVISA como motivo para o indeferimento do registro.

O medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, em maio de 2003. A agência americana usou para tanto o mecanismo de registro denominado fast track, ou registro acelerado, baseado nos resultados de Estudos de Fase I e II. Este mecanismo, porém não é adotado pela ANVISA para o registro de medicamentos.

Um estudo clínico controlado por placebo, conduzido pelo fabricante, cujos resultados foram divulgados em dezembro de 2004, revelou não haver diferença de sobrevida estatisticamente significativa entre os pacientes que usaram gefitinibe em relação aos pacientes que usaram placebo.

Tendo em vista os resultados do referido estudo, em junho de 2005, a FDA limitou a indicação terapêutica do medicamento para os pacientes com câncer que, segundo avaliação médica, estejam sendo ou já foram beneficiados com o uso do gefitinibe.

O Iressa também não está registrado na Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Em janeiro de 2005 o fabricante anunciou a desistência da solicitação de registro tendo em vista os resultados clínicos obtidos e o não atendimento dos requerimentos para a aprovação do produto na agência europeia.

## Expediente

### Equipe Técnica

Cidley de Oliveira Guioti  
Guilherme Becker Sander  
Marcus Aurélio Miranda de Araújo  
Misani Akiko Kanamota Ronchini  
Paulo Dornelles Picon  
Vania Cristina Canuto Santos

Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Ronir Raggio Luiz  
Sebastião Loureiro  
Thais Queluz

### Núcleo Editorial Executivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA  
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos  
Estratégicos - SCTIE/MS

Endereço: SEPN Quadra 515, Bloco B, Ed.  
Ômega Brasília-DF CEP 70770-502  
Telefone: (61) 3448-1468  
E-mail: brats@anvisa.gov.br

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Cid Manso de Mello Vianna

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
[www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br)  
[www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)

### Apoio

Organização Pan-Americana de Saúde -  
OPAS