

## Editorial

### EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD (ETS): EL CAMINO HACIA LA DECISIÓN FUNDAMENTADA EN SALUD

El Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud (BRATS) es el resultado de un esfuerzo conjunto de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), de la Agencia Nacional de Salud Suplementaria (ANS) y de la Secretaría de Ciencia y Tecnología e Insumos Estratégicos del Ministerio de la Salud, que reconocen la necesidad de difundir informaciones responsables sobre las tecnologías para todos los actores comprometidos con la atención de la salud del Brasil.

La evaluación de tecnologías en salud es una herramienta para la calidad del proceso de la gestión, pues ofrece sustentos técnicos basados en la mejor evidencia científica actualizada, con el objeto de contribuir con el proceso de toma de decisiones en salud. Se trata de una forma de investigación multidisciplinaria, cuya herramienta fundamental es la evaluación crítica de la validez de las prácticas clínicas realizadas con la nueva tecnología.

El acceso al Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud (BRATS) representa un adelanto, pues organiza las informaciones y asiste en la toma de decisión, por medio de la provisión de contenido de fácil entendimiento, presentado de manera resumida. Para garantizar la independencia y aumentar la confiabilidad, reunimos un grupo independiente, (que declara ausencia de conflictos de intereses), de evaluación crítica de la literatura y un Consejo Consultivo Externo.

El boletín estará compuesto por una sección de EVALUACIÓN TECNOLÓGICA propiamente dicha, una sección DESTACADOS, que presentará acciones relevantes realizadas en la evaluación de tecnologías en salud en el Brasil y una sección CARTAS, para que el lector pueda presentar sus críticas sobre el Boletín y sugerencias de temas importantes que serán abordados en las próximas ediciones.

El Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud (BRATS) estará disponible en internet, en las siguientes direcciones [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), [www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br) e [www.saude.gov.br/ctie](http://www.saude.gov.br/ctie).

La metodología aplicada en la búsqueda y en la evaluación crítica de la literatura sigue el prisma de la Medicina Basada en Evidencia que se encuentra disponible en el sitio de ANVISA.

Se espera que el BRATS sea el inicio de la diseminación del concepto de evaluación de tecnologías en salud entre los gestores y profesionales del área y que cada vez más nuestras opciones estén basadas en la mejor evidencia científica.

### ENTECAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

#### Resumen

La hepatitis B crónica es uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo. Muchos fueron los avances en el tratamiento y prevención de la enfermedad, como la vacunación de recién nacidos y el tratamiento con alfa interferón y lamivudina, disponibles en el Sistema Único de Salud (SUS). Entecavir es un medicamento nuevo que podrá ser otra opción en el tratamiento de esta enfermedad. Resultados de estudios publicados muestran que el medicamento es eficaz en reducir la carga viral en pacientes sin tratamiento previo, aunque no esté definitivamente compro-

bada la eficacia en la reducción de la inflamación hepática. El entecavir fue bien tolerado en las dosis de 0,5 y 1 mg diarios por un período máximo de 48 semanas. Se recomienda la realización de estudios comparativos con resultados clínicos relevantes entre entecavir y las demás opciones terapéuticas para la hepatitis B crónica, y mejor evaluación del potencial carcinogénico del entecavir. La lamivudina es hasta el momento, el único medicamento con demostrada eficacia en lo que se refiere a resultados clínicamente relevantes, como retardo en la descompensación hepática y disminución en la incidencia de hepatocarcinoma.

## Tecnología

Entecavir, en las concentraciones de 0,5 e 1 mg, fue registrado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) en julio de 2005. La molécula se encuentra bajo protección patentaria en el Brasil hasta el 18 de octubre de 2010.

Es un análogo selectivo del nucleosido guanosina, de uso oral, con actividad contra el DNA-polimerase del virus hepatitis B (HBV). Por medio de la competición con el substrato natural desoxiguanosina TP, el fármaco inhibe funcionalmente las tres fases de replicación del HBV: *priming*, DNA polimerase y transcriptase reversa.

## Indicaciones Terapéuticas

En el Brasil, el entecavir fue aprobado para el tratamiento de infecciones crónicas ocasionadas por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de inflamación hepática activa.

## Situación Clínica

- Enfermedad

La hepatitis B es causada por un virus DNA de la familia hepadnavirus que presenta en su genoma un DNA circular y parcialmente duplo de aproximadamente 3.200 pares de bases<sup>1</sup>. Su transmisión ocurre por vía parenteral, sexual o materno fetal. Puede causar cuadros agudos y crónicos. La enfermedad aguda puede variar de un cuadro subclínico o anictérico (70% de los casos) a un cuadro evidente con ictericia (cerca de 30% de los casos) o raramente hepatitis fulminante (0,1 % a 0,5% de los casos).

La hepatitis B crónica se caracteriza por la presencia de antígenos de superficie (HBsAg) por un período superior a 6 meses<sup>2</sup>. En general ella se divide en dos fases a lo largo de la vida. En la primera fase, ocurre una replicación viral pronunciada (HBV DNA  $1 \times 10^6$  copias /mL) y las tentativas del sistema inmunológico de eliminar el virus llevan a la destrucción de los hepatocitos, con la consecuente elevación de los niveles de transaminasas (ALT y AST). La segunda fase se caracteriza por bajos o indetectables niveles de replicación viral, con normalización de las transaminasas y acentuación de la actividad inflamatoria. Durante la transición de la primera a la segunda fase ocurre la negativación del HBcAg (antígeno indicador de replicación viral), con surgimiento en el suero de anti-HBe, llamada de seroconversión. En una pequeña proporción de los pacientes que sufrieron seroconversión (HBeAg-negativos) persisten altos niveles de HBV DNA y ALT.

Esos pacientes son portadores de una variante del HBV que no produce HBeAg debido a una mutación<sup>3</sup>. Las principales complicaciones de la hepatitis crónica B son la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

La hepatitis B puede ser prevenida mediante la aplicación prenatal de vacuna y posnatal de inmunoglobulina a los recién nacidos de madres HBsAg positivas y vacunación de la población en general.

- Epidemiología

Datos de la OMS demuestran que en el año de 2000 aproximadamente 400 millones de personas en el mundo eran portadoras del HBV<sup>4</sup>. En el Brasil, en un estudio transversal, conducido con 5.820 hombres entre 17 y 22 años, listados para el servicio militar en todo el país, se extrajeron muestras de sangre para HBsAg. Fue identificada una prevalencia en el país de 2,57%<sup>5</sup>. Según estos estimados, la población brasileña portadora del virus de la hepatitis B sería de 4.780.000, considerando la población brasileña estimada para 2006.

## Opciones Terapéuticas

Otras opciones terapéuticas disponibles en el Brasil para el tratamiento de la Hepatitis B crónica son las siguientes: adefovir dipivoxila, alfainterferon, lamivudina y alfapeginterferon.

El Ministerio de la Salud, por medio de los Protocolos Clínicos y Directrices Terapéuticas, establece la utilización de alfainterferon y lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica<sup>3</sup>.

La lamivudina, primer medicamento análogo de nucleósido a ser aprobado por Anvisa para el tratamiento de la Hepatitis B crónica, inhibe competitivamente la transcriptasa reversa viral (polimerase viral), interfiriendo precozmente en el síntesis del DNA del virus. Este fármaco es aplicado por vía oral en dosis de 100 mg diarias por 12 meses. Es bien tolerado por pacientes, aunque puede seleccionar cepas mutantes resistentes<sup>3</sup>.

El alfainterferón es un medicamento que presenta efectos antivirales, antiproliferativos e inmunomoduladores, siendo recomendada su aplicación por vía subcutánea, en dosis diarias de 5.000.000 UI o 10.000 UI, 3 veces por semana durante 16 semanas. El tratamiento más corto, entretanto, tiene potencial para el desarrollo de mayor número de efectos adversos, como por ejemplo el agravamiento de la función hepática<sup>3</sup>.

En 2004 fue aprobada la comercialización de un nuevo medicamento para el tratamiento de la hepatitis B crónica, el adefovir dipivoxila. Se trata de un análogo de adenosina monofosfato que inhibe la replicación del HBV DNA por la supresión de HBV DNA polimerase (transcriptase reversa viral)<sup>2</sup>. Es aplicado en dosis diarias de 10 mg, resaltando que pacientes con problemas renales necesitan de ajustes de dosis. La duración ideal del tratamiento con este fármaco es desconocida<sup>6</sup>.

La alfapeginterferona 2a obtuvo registro en Anvisa en el año 2006, para el tratamiento de la hepatitis crónica B, en pacientes con enfermedad hepática compensada, evidencias de replicación viral e inflamación hepática. Entretanto, no existe ensayo clínico comparando alfainterferona con alfa interferona en esa condición clínica. El tratamiento con ese medicamento es más largo que con la alfainterferona convencional, presentando también potencial para el desarrollo de mayor número de efectos adversos.

## Evidencias

### • Estudios clínicos con entecavir

Tres estudios de fase II sugirieron la utilización de las dosis de 0,5 mg - día para pacientes sin previo tratamiento y 1 mg - día para casos de resistencia a lamivudina<sup>7,8,9</sup>.

Recientemente, dos estudios de fase III, con delineamiento parecido, fueron publicados. En uno de ellos<sup>10</sup>, fueron incluidos pacientes HBeAg – positivos, en tanto en el otro<sup>11</sup> los pacientes eran HBeAg – negativos. En los dos estudios los pacientes no habían sido tratados previamente con análogo de nucleósido, tenían más de 16 años, función hepática compensada, evidencia de hepatitis crónica en biopsia en los últimos 6 meses y transaminasas entre 1, 3 y 10 veces el límite superior de normalidad. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir entecavir 0,5 mg o lamivudina 100 mg, una vez al día por 52 semanas. El desenlace principal de los estudios fue la proporción de pacientes con mejora histológica de por lo menos dos puntos en la Escala de Evaluación Necro Inflamatoria de Knodell<sup>12</sup>.

En el estudio con pacientes HBeAg positivos<sup>10</sup>, 314 pacientes de cada grupo poseían biopsias basales disponibles para evaluación. Aunque el desenlace principal fuera la mejora de por lo menos dos puntos en el puntaje de Knodell, pacientes con puntaje de 0 y 1 fueron incluidos. Esto hizo que 11% de los pacientes aleatorizados fuesen excluidos del análisis. De los 314 pacientes de cada grupo hubo 22 pérdidas

de seguimiento en el grupo de entecavir y 45 pérdidas en el grupo de lamivudina ( $P=0,004$ ) a pesar del perfil de efectos adversos haya sido similar<sup>10</sup>. Estos casos fueron considerados por los autores como fallas de tratamiento.

Los autores concluyeron que la diferencia encontrada entre los grupos (226 respuestas en 314 pacientes del grupo entecavir versus 195 respuestas con 314 pacientes del grupo lamivudina) fue estadísticamente significativa ( $P=0,009$ ). Pero de las 31 respuestas de más del grupo entecavir, 23 se deben exclusivamente al menor número de pérdidas en este grupo. Considerando que la frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, los editores de *Consort Statement* sugieren que sean computados en el análisis, sólo los individuos con *follow-up* completo, para que el mejor seguimiento de un grupo no influya en los resultados<sup>13</sup>. De esta forma, tendríamos 226 respuestas en 292 pacientes del grupo entecavir versus 195 respuestas de 269 pacientes del grupo lamivudina ( $P=0,2$ ).

En relación a los desenlaces secundarios: reducción en el nivel HBV-DNA medido por reacción de polimerase en cadena (PCR) y proporción de pacientes con HBV-DNA indetectable; reducción en el escore de fibrosis HSHAK; normalización de transaminasas (inferior a 1,25 veces el valor normal en el protocolo inicial, posteriormente modificada para valor no mayor que el límite superior de normalidad) y HBeAg seroconversión (pérdida del HBeAg y apareamiento del anticuerpo HBe), el entecavir mostró mayor eficacia que la lamivudina en negativar la carga viral cuando evaluada por (PCR)<sup>10</sup>. Teniendo en vista que el punto de corte para análisis fue alterado en relación al del protocolo original, el mayor índice de normalización de transaminasas (68% vs 60%;  $P=0,02$ ) no puede ser considerado. Ambos los fármacos mejoraron los puntajes de fibrosis Ishak (39% vs 35%;  $p=0,41$ ). La pérdida de HBeAg (22% vs 20%;  $P=0,45$ ) y la seroconversión (21% vs 18%;  $P=0,33$ ) no se diferenciaron significativamente entre entecavir y lamivudina, respectivamente.

En el estudio con pacientes HBeAg-negativos<sup>11</sup>, no fue realizada biopsia hepática post-tratamiento en 9% de los pacientes que recibieron el entecavir, aunque éste haya sido un paso esencial para evaluar el desenlace principal del estudio. En el grupo entecavir ocurrieron 31 pérdidas de seguimiento (10%), y en el grupo lamivudina, 37 pérdidas (13 %). Estos pacientes también fueron considerados por los autores como fallas de tratamiento. La tasa de respuesta virológica (HBV-DNA menor que 0,7% mEq-ml) y transaminasas menores o iguales a 1,25 veces el límite superior

de normalidad) no fue diferente entre los grupos (11% *versus* 10%). En el grupo entecavir, 90% de los pacientes tuvieron negativación en la carga viral del HBV medida por PCR, en comparación con 72% del grupo lamivudina ( $P < 0,001$ )<sup>11</sup>.

En resumen, en ambos los estudios, el mayor número de pérdidas en los grupos controlados contribuyó para que los resultados fueran favorables al entecavir.

### • Efectos Adversos

El entecavir fue bien tolerado por los pacientes en los estudios clínicos<sup>7-11</sup> y presentó la misma seguridad que lamivudina en los ensayos de fase III<sup>10,11</sup>. Entretanto, estudios pre-clínicos demostraron aumento en la incidencia de adenomas y carcinomas de pulmón, gliomas cerebrales, fibromas de piel, adenomas hepatocelulares, tumores vasculares y hepato carcinomas<sup>14</sup>. La tasa de enfermedades malignas en los pacientes que recibieron entecavir fue de 8,5-1000 pacientes-año<sup>15</sup>.

En los Estados Unidos, la aprobación del registro estuvo condicionada a la realización de estudio post-comercialización para mejor evaluación del potencial carcinogénico del medicamento.

Otra preocupación de seguridad es que el entecavir pueda, de la misma forma que otros análogos nucleósidos, causar acidosis láctica, esteatosis y hepatomegalia. No se sabe el tiempo necesario para la aparición de estos efectos adversos con entecavir. Es posible que el período máximo de uso en los estudios de la fase III (96 semanas) sea suficiente para evaluar el riesgo del surgimiento de tales manifestaciones.

## Informaciones Económicas

Para el cálculo del gasto con entecavir fueron considerados todos los medicamentos con los principios activos lamivudina y alfainterferona, y el tratamiento preconizado en el Protocolo del Ministerio de la Salud.

Para la comparación entre adefovir dipivoxila, entecavir y alfapeginterferona fue considerado el tiempo de tratamiento de 48 semanas utilizado en los ensayos clínicos, ya que esos medicamentos no poseen duración de tratamiento establecida.

El cuadro a seguir presenta el gasto con medicamentos disponibles en Brasil para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	TIEMPO DE TRATAMIENTO	GASTO CON EL MEDICAMENTO	
			MÍNIMO	MÁXIMO
Entecavir 0,5 mg <sup>1,2</sup>	0,5 mg/día	48 semanas	8.406,50	8.406,50
Adefovir 10 mg <sup>1</sup>	10 mg/día	48 semanas	7.586,54	7.586,54
Lamivudina 10 mg/ml, apres. 240 ml	100 mg/día	48 semanas	1.271,85	1.271,85
Alfainterferona 2a apres. 3 millones UI	5 millones UI/día	16 semanas	9.962,00	14.778,40
Alfainterferona 2a apres. 4,5 millones UI	5 millones UI/día	16 semanas	12.993,33	24.222,67
Alfainterferona 2a apres. 5 millones UI	5 millones UI/día	16 semanas	10.567,20	13.256,16
Alfainterferona 2a apres. 9 millones UI	5 millones UI/día	16 semanas	8.970,00	11.121,33
Alfainterferona 2b	5 millones UI/día	16 semanas	10.785,60	12.602,04
Alfainterferona 2a apres. 3 millones UI	10 millones UI/ 3 veces por semana	16 semanas	7.969,60	11.822,72
Alfainterferona 2a apres. 4,5 millones UI	10 millones UI/ 3 veces por semana	16 semanas	10.394,67	19.378,13

Alfainterferona 2a apres. 5 millones	10 millones UI/ 3 veces por semana	16 semanas	8.453,76	10.604,96
Alfainterferona 2a apres. 9 millones	10 millones UI/ 3 veces por semana	16 semanas	7.176,00	8.897,00
Alfainterferona 2b	10 millones UI/ 3 veces por semana	16 semanas	8.628,48	10.081,63
Alfapeginterferona 2a	180 µg/semana	48 semanas	70.202,40	70.202,40

1. Precio con ICMS de 18%. Los demás productos no pagan este impuesto.
2. Precio con incidencia de PIS/COFINS de 12%. Para cálculo del gasto fueron utilizados los precios de fabricantes de los medicamentos. Precio fábrica es el precio máximo de venta de un medicamento por las empresas productoras o distribuidoras de medicamentos.

## Conclusiones

El verdadero papel del medicamento entecavir para el tratamiento de la hepatitis B crónica no está bien establecido. Los dos estudios de fase III, patrocinados por el fabricante, demuestran el beneficio en desenlace secundario y sustituto. La significancia estadística observada en el desenlace principal de estos estudios es cuestionable, dada la mayor tasa de seguimiento de pacientes del grupo entecavir (las pérdidas fueron consideradas como falla de tratamiento). En el estudio de Chang *et al*<sup>10</sup>, la diferencia estadística entre los grupos desaparece completamente si el análisis del desenlace primario pasa a ser realizado conforme lo preconizado por *Consort Statement*<sup>13</sup>. Ninguno de los estudios hizo el seguimiento de los pacientes por tiempo suficiente para evaluación del potencial carcinogénico. El costo entre los dos medicamentos comparados es bastante diferente, privilegiando lamivudina.

La capacidad de reducir la carga viral es un indicio de eficacia del entecavir, aunque ésta deba ser evaluada en estudios con tiempo de tratamiento y seguimiento adecuados y con desenlaces clínicamente significativos. El problema central es que, como las otras alternativas terapéuticas, la terapia no erradica el HBV, ni cura la infección. Muchas veces la recidiva se asocia a la exacerbación de la enfermedad, con descompensación hepática y muerte. De eso se infiere la necesidad del tratamiento por largo plazo o indefinidamente, desconociéndose la real necesidad con tal exposición. Otro desafío es el alto costo de esta terapia<sup>16</sup>.

La lamivudina es, hasta el momento, el único medicamento eficaz para desenlaces clínicamente relevantes, como descompensación hepática y reducción de la incidencia de hepatocarcinoma<sup>17</sup>.

## Referencias

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. Disponible en: [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): 374383.
6. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Emerging Drug List. Adefovir Dipivoxil for Hepatitis B Virus Infection. N°48 Set, 2003. Disponible en: [http://www.ccohta.ca/entry\\_e.html](http://www.ccohta.ca/entry_e.html) Acceso en: enero, 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 lamivudina - 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):10011010.
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):10111020.
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.

## Destacados

### ACCIÓN DE ANVISA ES MODELO INTERNACIONAL

ANVISA denegó el pedido de registro de medicamento gefitinibe (Iressa – Astra Zeneca do Brasil Ltda) en pastillas de 250 mg. , indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en agosto de 2003 . La ausencia de estudios clínicos concluyentes sobre la eficacia del medicamento (Estudios de fase III) fue resaltada por ANVISA como motivo para el rechazo del registro.

El medicamento fue aprobado por Food and Drug Administration (FDA), de los Estados Unidos, en mayo de 2003. La agencia Americana usó, para eso, el mecanismo de registro denominado *fast track*, el registro acelerado, basado en resultados de Estudios de fase I y II. Este mecanismo aún no es adoptado por Anvisa para el registro de medicamentos.

Un estudio clínico controlado con placebo, conducido por el fabricante, cuyos resultados fueron divulgados en diciembre de 2004, reveló no haber diferencia de sobrevida estadísticamente significativa entre los pacientes que usaron gefitinibe en relación a los pacientes que usaron placebo.

Teniendo en cuenta los resultados del referido estudio, en junio de 2005, la FDA limitó la indicación terapéutica del medicamento para los pacientes con cáncer que, según evaluación médica, están siendo o ya fueron beneficiados con el uso del gefitinibe.

El Iressa tampoco está registrado en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En enero de 2005 el fabricante anunció la retirada de la solicitud del registro teniendo en cuenta los resultados clínicos.

## Expediente

### Equipo Técnico

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

### Núcleo Editorial Ejecutivo

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

### Consejo Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Cid Manso de Mello Vianna Cláudia Garcia Serpa Osório  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Ronir Raggio Luiz  
Sebastião Loureiro  
Thais Queluz

### Revisión y Traducción

Giselle Balaciano  
Carolina Interlandi  
Victoria Wurcel

### Dirección

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

### Apoyo

Organización Pan-Americana de Salud OPS  
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)