

## RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

### Resumo

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de tumores malignos, caracterizados por crescimento anormal das células do sistema linfático. Aproximadamente 85% dos LNH derivam de células B e 25%, de células T. De acordo com o REAL (*Revised European-American Lymphoma*), os LNH são classificados como indolentes, com curso clínico lento e progressivo por vários anos ou agressivos, de evolução rápida, os quais, se não tratados, podem ser fatais em alguns meses. O subtipo mais comum de LNH agressivo é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), que representa 60 a 70% dos LNH agressivos e mais de 30% de todos os LNH.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>5</sup>, o número de casos de LNH praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos.

Dados disponíveis no DATASUS revelam que no período de janeiro de 2008 a agosto de 2009, o LNH apresentou uma taxa de mortalidade de 10,49%, sendo responsável por 1.667 óbitos.

A quimioterapia padrão para pacientes acometidos dessa doença envolve os fármacos ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona em diferentes combinações e dosagens, mais conhecido como esquema CHOP [ciclofosfamida, doxorubicina (hidroclorato de hidroxidaunomicima), vincristina (Oncovin) e prednisona], associado ou não à radioterapia, com infusão a cada 21 dias (CHOP-21). Neste boletim será abordado o esquema de tratamento R-CHOP, que representa a adição do anticorpo monoclonal rituximabe ao esquema CHOP.

As evidências de eficácia do esquema R-CHOP comparado ao esquema CHOP foram obtidas das revisões sistemáticas (RS) realizadas por Knight *et al.* (2004), Cheung *et al.* (2007) e Murdoch & Sager (2008). Os resultados dos estudos primários para o desfecho sobrevida livre de eventos são consistentes e o uso do rituximabe esteve associado significativamente em todos os estudos ao aumento da probabilidade de sobrevida livre de eventos e de sobrevida

global; houve maior percentual de sobrevida nos pacientes que usaram rituximabe, com resultados estatisticamente significativos em três estudos avaliados pelas RS.

Não foram encontrados estudos sobre a segurança do R-CHOP em longo prazo, o que justifica o acompanhamento do uso dessa tecnologia.

Quanto à abordagem econômica, o esquema R-CHOP mostrou-se custo-efetivo em relação ao esquema CHOP em todos os estudos de custo-efetividade apresentados e realizados em outros países. Não há estudo de custo-efetividade brasileiro. Contudo, realizou-se um exercício de custo-efetividade do esquema R-CHOP para o Brasil, o qual apontou que o referido esquema não seria custo-efetivo, sendo que o preço de aquisição do medicamento foi a variável crucial neste resultado.

A realização de um estudo de custo-efetividade bem desenhado, baseado em dados nacionais, seria muito útil para gerar o conhecimento necessário para auxiliar a tomada de decisão pelos gestores de saúde, quanto à adição do rituximabe ao esquema CHOP para a quimioterapia de 1ª linha dos pacientes com LDGCB.

### Situação Clínica

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de tumores malignos, caracterizados por crescimento anormal das células do sistema linfático. O sistema linfático é constituído por tecidos, órgãos (como baço, linfonodos e medula óssea) e vasos que produzem, armazenam e liberam os linfócitos, células que combatem infecções. Há duas classes principais de linfócitos: B e T<sup>1</sup>.

Dependendo de qual tipo de linfócito está se multiplicando de forma anormal, os LNH podem ser de células B ou de células T. Aproximadamente 85% dos LNH são originados a partir de células B e o restante, de células T<sup>1</sup>.

Os LNH primariamente se desenvolvem nos linfonodos (linfoma linfonodal) e baço, mas também podem se desen-

volver em outros tecidos do corpo (linfoma extranodal)<sup>2</sup>, como a pele, tireóide, osso e cérebro – neste, comumente associado à síndrome da imunodeficiência humana.

O primeiro sintoma dos LNH é o aumento, geralmente indolor, dos linfonodos no pescoço, no mediastino, sob os braços ou na região da virilha. Os linfonodos aumentados no mediastino podem pressionar as vias respiratórias causando tosse e falta de ar, bem como grandes vasos, causando a síndrome de compressão da veia cava superior. Linfadenomegalias intra-abdominais podem pressionar vários órgãos, condutos ou vasos, provocando dor abdominal, obstrução intestinal, compressão ureteral ou inchaço progressivo nas pernas. Os LNH comumente metastatizam para a medula óssea, o fígado, a pleura, o pulmão e, ocasionalmente, o sistema nervoso, provocando vários sintomas e sinais. Além daqueles relacionados diretamente com os órgãos ou tecidos envolvidos, primária ou secundariamente (metástases), os LNH também provocam sintomas sistêmicos, sendo os considerados para efeito de estadiamento<sup>1,3,4,5</sup>:

- perda de apetite;
- perda de peso inexplicável (> 10% do peso corpóreo);
- febre com temperaturas maiores que 38°C;
- sudorese noturna;
- fadiga.

Após o diagnóstico, os LNH são classificados de acordo com sua histologia (tipo e subtipo celulares) e extensão da doença (estádio)<sup>2,5</sup>.

Em 1994, o Grupo Internacional de Estudo de Linfomas (*International Lymphoma Study Group – ILSG*) estabeleceu um sistema de classificação dos linfomas, denominado REAL (*Revised European-American Lymphoma*), baseado na morfologia, imuno-fenótipo, genótipo e características clínicas. Esta classificação foi adotada, com alterações mínimas, pela Organização Mundial da Saúde (*WHO Classification of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues, publicada em 2001*). O Instituto Nacional do Câncer americano modificou o sistema REAL, encorajando o uso dos termos “indolente” (baixo grau) e “agressivo” (grau intermediário ou alto)<sup>1,4</sup>.

O curso clínico dos linfomas indolentes é lento e progressivo por vários anos (sobrevida média de 8 a 10 anos), geralmente sem sintomas<sup>6</sup>. Ao contrário, os linfomas agressivos crescem rapidamente e, se não tratados, podem ser fatais em alguns meses<sup>4</sup>.

Tradicionalmente, os LNH são estadiados, de acordo com a classificação Ann Arbor, desenvolvida em 1971<sup>7</sup>, em quatro estádios que variam de I a IV de acordo com o número de linfonodos (regiões linfáticas supra e infradia-

fragmáticas), órgãos ou regiões extranodais acometidas. O estágio I representa a condição mais inicial (acometimento de um único linfonodo ou de uma região ou órgão extranodal) e o estágio IV representa a condição mais grave (disseminação metastática para um ou mais sítios, como medula óssea, fígado, pleura, pulmões, osso ou cérebro)<sup>4</sup>. Os estádios I e II são considerados iniciais e os estádios III e IV, avançados<sup>2</sup>.

Cada estágio é subclassificado nas categorias A e B, para indicar ausência ou presença, respectivamente, de sintomas constitucionais assim definidos: perda de peso inexplicável (> 10% do peso corpóreo habitual nos seis meses anteriores ao diagnóstico), febre (> 38°C) e sudorese noturna. Esses sintomas ocorrem principalmente em pacientes com linfomas agressivos e afetam 40% a 50% dos pacientes<sup>4</sup>.

O subtipo mais comum de LNH agressivo é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), que representa 60% a 70% dos LNH classificados como agressivos<sup>1,4,8</sup> e mais de 30% de todos os LNH<sup>1,4,8</sup>.

O LDGCB pode afetar qualquer grupo de idade, incluindo crianças, mas é encontrado com maior frequência em idosos (idade mediana de 64 anos) e é ligeiramente mais comum em homens<sup>1,4,5,9</sup>.

O LDGCB possui características em comum incluindo a proliferação difusa e rápida de linfócitos B de tamanho intermediário a grande. Se não tratado, normalmente é fatal em um período que varia de semanas a poucos anos após seu surgimento, mas é potencialmente curável com as terapias disponíveis atualmente. A cura é mais provável se o linfoma for encontrado em somente uma parte do corpo (estádios I ou II)<sup>8</sup>.

Em aproximadamente 40% dos casos, esses linfomas são extranodais em estádios I ou II. Os locais mais comumente afetados são trato gastrointestinal, pele, ossos, mama, cérebro, baço, glândulas salivares, tireóide, fígado, rins e ovários ou testículos<sup>1,4,8</sup>.

Dentre os fatores de risco associados ao aumento da mortalidade pelo LDGCB, estão incluídos<sup>8,10</sup>:

- idade superior a 60 anos;
- estágio avançado do tumor (III-IV);
- acometimento de mais de 2 regiões extranodais;
- baixo status de execução na escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* >2);
- alto nível sérico de desidrogenase láctica.

## Epidemiologia

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>5</sup>, o número de casos de LNH praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos.

Estima-se que no Brasil<sup>5</sup>, em 2009, haverá aproximadamente 4.900 e 4.200 casos de LNH em homens e mulheres, respectivamente.

Considerando-se que aproximadamente 30% dos LNH são LDGCB<sup>1, 4, 8</sup>, estima-se que em 2009 haja aproximadamente 1.470 casos de LDGCB em homens e 1.260 casos de LDGCB em mulheres.

Dados disponíveis no DATASUS revelam que, no período de janeiro de 2008 a agosto de 2009, o LNH<sup>11</sup>:

- foi responsável por 1.667 óbitos (1.003 em 2008 e 664 de janeiro a agosto de 2009), sendo 963 homens e 704 mulheres (proporção média de 1,37 óbitos em homens para 1 óbito em mulheres);
- apresentou uma taxa de mortalidade de 10,49% (10,58% em 2008 e 10,37% de janeiro a agosto de 2009), sendo de 10,28% para homens e de 10,79% para mulheres.

## Tratamento Atual

O objetivo do tratamento do LDGCB é obter a total remissão do tumor e aumentar a sobrevida dos doentes. Desde 1976, a quimioterapia padrão para pacientes acometidos dessa doença envolve os fármacos ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona em diferentes combinações e dosagens, sendo mais utilizado o esquema CHOP [ciclofosfamida, doxorubicina (hidroclorato de hidroxidaunomicina), vincristina (Oncovin) e prednisona]<sup>1, 10, 12, 13, 14</sup>.

O tratamento de primeira linha com CHOP, associado ou não à radioterapia, preconiza a infusão desses quatro fármacos, a cada 21 dias (CHOP-21), com a realização de 6 a 8 ciclos, dependendo do estágio tumoral e do grau de resposta ao 4º ciclo.

Quando os quatro fármacos que compõem o esquema CHOP são associados a outros fármacos, tem-se o que se denomina esquema CHOP-like. Este esquema pode ser formado pelas seguintes associações<sup>16</sup>:

- ProMACE-MOPP: prednisona, metotrexato e ácido folínico, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido, mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona;
- ProMACE-CytaBOM: prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido, citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexato e ácido folínico, com trimetoprim e sulfametoxazol profiláticos;

- MACOP-B: metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona, metotrexato e ácido folínico, com trimetoprim, sulfametoxazol e cetoconazol profiláticos.

Pfreundschuh *et al.* (2005) realizaram um estudo com a infusão de CHOP a cada 14 dias, totalizando 6 ciclos. Contudo, como as evidências existentes sobre esse esquema não são robustas e como esse tipo de tratamento é pouco utilizado<sup>a</sup>, não será abordado neste boletim<sup>17</sup>. Além do esquema CHOP-14, há outros esquemas quimioterápicos de 1ª linha, mas o CHOP-21 é considerado preferencial.

Em relação à segunda linha de tratamento do LDGCB, geralmente é utilizada quimioterapia com altas doses associada ou não ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de medula óssea ou de sangue periférico em pacientes elegíveis, ou quimioterapia paliativa<sup>1</sup>. A quimioterapia de 2ª linha é indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de resposta completa após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou à primeira recidiva, utilizando-se de qualquer esquema quimioterápico indicável.

Na quimioterapia de 3ª linha, recorre-se a esquema ainda não utilizado.

Nos últimos anos, à quimioterapia padrão atual de 1ª linha, isto é, ao esquema CHOP, tem-se adicionado o anticorpo monoclonal rituximabe. Esse esquema de tratamento rituximabe + CHOP ou R-CHOP será abordado no presente boletim<sup>18</sup>.

## Tecnologia

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano que se liga especificamente ao CD20, antígeno transmembrana presente nos linfócitos pré-B e nos linfócitos B maduros. O CD20 é expresso em pelo menos 90% das células B dos linfomas não Hodgkin. Após a ligação ao antígeno CD20, o rituximabe provoca a lise do linfócito B<sup>19, 20</sup>.

O rituximabe é comercializado no Brasil na forma farmacêutica solução injetável, para infusão intravenosa, e concentração de 10mg/mL. O medicamento teve seu registro (número 1.0100.0548) concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em fevereiro de 2001<sup>21</sup> e está sob proteção patentária no Brasil até 13 de novembro de 2012<sup>22</sup>.

É indicado para o tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia com CHOP.

a. Comunicação pessoal com especialista

## Evidências

### EFICÁCIA

Estão descritos a seguir os resultados das Revisões Sistemáticas (RS) selecionadas que atenderam aos critérios de inclusão apresentados na [Metodologia 1](#)<sup>1, 23, 24</sup> e que satisfizeram a maioria dos parâmetros utilizados para avaliar a qualidade metodológica de RS do checklist de Guyatt e Rennie (2006) adaptado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde<sup>25</sup>.

#### *Knight et al., 2004*

A revisão objetivou determinar a efetividade clínica e o custo-efetividade da adição de rituximabe ao esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona) na terapia de primeira linha de pacientes adultos com LDGCB. As buscas por estudos primários foram realizadas em 15 bases de dados eletrônicas, incluindo Medline e Embase, tendo sido apresentadas as estratégias de busca detalhadas utilizadas nas principais bases. Uma lista com 74 fontes adicionais consultadas também foi apresentada. Os autores relataram o processo de seleção de estudos e de coleta de dados realizado de forma independente por dois pesquisadores. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando o escore de Jadad, escala de 0 a 5, em que 5 representa a melhor qualidade<sup>26</sup>.

Somente um estudo foi incluído na revisão<sup>27</sup>. Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico, aberto (não-cego), conduzido pelo grupo francês de estudo de linfomas em adultos (“GELA” do francês *Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte*) comparando CHOP com R-CHOP em pacientes idosos (60-80 anos) com LDGCB recém diagnosticado. O estudo “GELA” obteve escore de Jadad 2, considerando que o método de randomização não foi relatado, o estudo foi aberto e as perdas foram relatadas. A decisão de não cegamento do estudo não foi apresentada pelos autores. Estudos têm demonstrado que o não cegamento superestima o efeito do tratamento (COLDITZ *et al.*, 1989 e SCHULZ *et al.*, 1995 *apud* KNIGHT *et al.*, 2004)<sup>1</sup>. O ensaio clínico recebeu subsídio do fabricante do rituximabe.

Para os desfechos sobrevida livre de eventos e sobrevida global, os resultados e medidas estatísticas de confiança apresentados são provenientes do estudo GELA. Os relatos referentes ao desfecho taxa de resposta foram considerados confusos na publicação original, o que motivou os autores a calcular os riscos relativos e medidas estatísticas de confiança para a população, por intenção de tratar.

Após seguimento de dois anos, a adição de rituximabe ao esquema CHOP aumentou a probabilidade de resposta completa em 20% nos indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos (75% no grupo R-CHOP versus 63% no grupo CHOP,  $p=0.009$ ). Resposta completa (RC) foi definida como o desaparecimento de todas as lesões e anormalidades biológicas ou radiológicas, observadas ao diagnóstico, associado à ausência de novas lesões<sup>28</sup>. A intervenção reduziu o risco de eventos (morte, progressão ou recidiva) em 45% (sobrevida livre de eventos de 57% no grupo R-CHOP versus 38% no grupo CHOP,  $p < 0,001$ ) e reduziu o risco de morte em 47% (sobrevida global de 70% no grupo R-CHOP versus 57% no grupo CHOP,  $p = 0,007$ ). Os autores da RS argumentaram que a eficácia clínica do rituximabe poderia ser extrapolada para uma população mais jovem em razão do conhecimento da biologia da doença, pois espera-se que ela se comporte de forma semelhante nas diferentes faixas etárias. No entanto, afirmam que não há evidência direta da eficácia clínica da adição de rituximabe ao CHOP no tratamento de LDGCB em pacientes com idade entre 18 e 59 anos<sup>1</sup>.

#### *Cheung et al., 2007*

A RS elaborada por Cheung *et al.* (2007) teve como objetivo revisar a literatura relacionada ao uso do rituximabe no tratamento dos LNH no intuito de alcançar um consenso para a elaboração de uma diretriz. As buscas por ECR e RS foram realizadas nas bases de dados Medline, Embase, Cinahl e Biblioteca Cochrane. A estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados e os artigos foram selecionados independentemente por dois revisores. Foram incluídos 23 ECR (14 artigos completos e 9 resumos), com diferentes tipos de LNH. Entretanto, de acordo com os critérios de inclusão do presente boletim, foram considerados apenas quatro estudos<sup>27, 29</sup> que tinham como população pacientes com LDGCB sem tratamento prévio.

A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se o escore de Jadad *et al.* (2005). Os resultados do estudo de Coiffier *et al.* (2002) mostraram superioridade no grupo intervenção (R-CHOP) nas taxas de resposta completa, sobrevida global e sobrevida livre de eventos. Na publicação do mesmo estudo, com seguimento de 5 anos<sup>29</sup>, as taxas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos se mantiveram superiores no grupo que recebeu rituximabe. Os demais estudos (Habermann *et al.*, 2006 e Pfreundschuh *et al.*, 2006) também relataram superioridade na sobrevida livre de eventos no grupo intervenção. Contudo, o estudo de Habermann *et al.* (2006) não detectou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global e na taxa de resposta de seus pacientes. Não foram descritos os resultados de segurança relativos aos estudos considerados neste boletim.

**Murdoch e Sager (2008)**

O estudo de Murdoch e Sager (2008) é uma RS sobre a eficácia e tolerabilidade de agentes biológicos e terapias alvo moleculares no tratamento de vários tipos de câncer. A revisão foca na análise de desfechos clínicos como: sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de eventos. A busca de evidências foi ampla e descrita de forma adequada e os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados, mas o processo de seleção dos artigos não foi relatado. Também não foi apresentada análise da qualidade dos estudos incluídos na revisão.

Uma das análises realizadas pelos autores foi relacionada à eficácia do rituximabe no tratamento de LNH. Nessa aná-

lise foram identificados 6 ECR, dentre os quais 3 referiam-se à avaliação da eficácia em população semelhante àquela definida nos critérios de inclusão para o presente boletim: Coiffier *et al.* (2002), Habermann *et al.* (2006) e Pfreundschuh *et al.* (2006). Os autores concluíram que a adição do rituximabe ao esquema CHOP ou CHOP-like oferece vantagens significativas nas taxas de sobrevida dos pacientes com LDGCB que não haviam recebido tratamento prévio, corroborando as conclusões apresentadas nas revisões de Cheung *et al.* (2007) e Knight *et al.* (2004).

O Quadro 1 apresenta os resultados dos ensaios clínicos incluídos nas revisões sistemáticas descritas acima. Esses resultados foram coletados diretamente das RS.

**Quadro 1 – Resultados de eficácia dos ensaios clínicos presentes nas revisões sistemáticas**

Ensaio clínico	N. de pacientes	População	Tempo de seguimento	Taxa de resposta# (%) (R-CHOP vs. CHOP)	Sobrevida livre de eventos* (%) (R-CHOP vs. CHOP)	Sobrevida global§ (%) (R-CHOP vs. CHOP)	Revisões sistemáticas		
							Knight <i>et al.</i> , 2004	Cheung <i>et al.</i> , 2007	Murdoch & Sager 2008
Coiffier <i>et al.</i> , 2002	399	LDGCB não tratado, 60-80 anos	2 anos	75 vs. 63 p=0,005	57 vs. 38 p<0,001	70 vs. 57 p<0,007	X	X	X
Feugier <i>et al.</i> , 2005 (atualização de Coiffier)			5 anos		47 vs. 29 p=0,00002	58 vs. 45 p=0,007		X	
Habermann <i>et al.</i> , 2006	632	LDGCB ≥ 60 anos	3 anos	p=0,92	53 vs. 46, p=0,04	p=0,18		X	X
Pfreundschuh <i>et al.</i> , 2006	824	LDGCB, IPI† de 0-1; 18-60 anos	3 anos	86 vs. 68, p<0,0001	79 vs. 59; p<0,0001	93 vs. 84; p=0,0001		X	X

# Resposta = resposta completa - RC (desaparecimento de todas as lesões e anormalidades biológicas ou radiológicas, observadas ao diagnóstico, associado à ausência de novas lesões) + Resposta completa não confirmada (todos os critérios de RC exceto pela persistência de alguma anormalidade radiológica, que deve ter regredido de tamanho em pelo menos 75%).

\* Sobrevida livre de eventos: percentual de indivíduos que não apresentaram eventos desde a sua randomização ao final do tempo de seguimento. Os eventos foram definidos como progressão da doença ou recidiva, instituição de um novo tratamento antineoplásico (não planejado), ou morte.

§ Sobrevida Global: percentual de indivíduos vivos, desde a sua randomização até o tempo de seguimento apresentado.

† IPI ajustado pela idade: modelo para a previsão de desfechos em pacientes com LNH agressivo com base nas características clínicas dos pacientes antes do tratamento (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

Foi identificada na busca uma meta-análise mais recente de Gao *et al.* (2009)<sup>30</sup>, porém, não foi obtido acesso ao texto completo. Dados extraídos do resumo demonstraram que houve melhora nos desfechos sobrevida global, resposta global e controle da doença (RR 1,11, p <0,0001; RR 1,09, p = 0,03 e RR 2,00; p <0,00001, respectivamente).

## Segurança

A busca por RS só recuperou um estudo que teve como objetivo explícito apresentar as evidências relativas aos eventos adversos relacionados à utilização dos anticorpos monoclonais no tratamento do câncer<sup>31</sup>. A RS de Knight *et al.* (2004) apresentou, entre os seus desfechos secundários, os resultados relativos aos eventos adversos. Destaca-se

que os dados disponíveis são provenientes de estudos com tempo de seguimento máximo de 5 anos, tempo insuficiente para a observação de eventos adversos raros.

### *Knight et al., 2004*

Para o desfecho eventos adversos, o estudo de Coiffier *et al.*, (2002) não publicou valores agregados, riscos relativos ou medidas estatísticas de confiança. Essas medidas foram calculadas pelos autores da RS para a população por meio de análise por intenção de tratar, identificando aumento relativo de 8% do risco de um evento adverso grave no grupo que recebeu o rituximabe, entretanto esse aumento não foi significativo (p = 0,19).

A RS relatou que a maioria dos doentes tratados com rituximabe desenvolve reações leves a moderadas (febre e calafrios) à primeira infusão. Dentre outras reações à infusão

podem ser citadas: prurido, náuseas, vômitos, astenia, angioedema, hipotensão e tonturas. Tais reações ocorrem geralmente dentro de 30-120 minutos após o início da primeira infusão e podem ser resolvidas com a interrupção ou redução da velocidade da infusão e com cuidados de suporte. Reações raras, graves e por vezes fatais, ocorreram com rituximabe, e geralmente também ocorrem dentro de 30-120 minutos após a primeira infusão. As reações mais graves incluem infarto do miocárdio, fibrilação ventricular, infiltrado pulmonar agudo, síndrome do desconforto respiratório e choque cardiogênico.

Foi relatada ocasionalmente ocorrência de síndrome de lise tumoral aguda, dentro de 12-24 horas após a primeira infusão, caracterizada por redução rápida do volume do tumor, seguida por insuficiência renal aguda associada a distúrbios eletrolíticos, por vezes fatal. Os fatores de risco para este tipo de síndrome incluem um elevado número de células malignas ou elevada carga tumoral. Lise tumoral é esperada em todo doente sob quimioterapia inicial de tumor agressivo e de alto índice de proliferação, como o LDGC-B, portanto, medidas preventivas devem ser instituídas nos casos de pacientes com alto risco.

### Rafailidis *et al.*, 2007

A RS elaborada por Rafailidis *et al.* (2007) objetivou apresentar as evidências provenientes de ECR a respeito de possíveis complicações infecciosas dos anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do câncer. A busca foi realizada na base de dados Medline e os termos utilizados na busca foram apresentados. Os autores relataram o processo de seleção de estudos e coleta de dados, realizado por dois revisores independentes. Foram identificados 6 estudos que testaram o R-CHOP versus CHOP no tratamento de LNH de células B. Especificamente com relação ao tratamento

do LDGCB foram identificados 4 estudos. Pfreundshuh *et al.* (2006) não encontraram diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,123$ ) entre a incidência de infecção nos dois grupos de tratamento. Entretanto, quando avaliada a complicação sepse, os autores relataram uma incidência 2 vezes maior no grupo R-CHOP.

Contudo, a RS não informou se essa diferença é estatisticamente significativa. No estudo de Habermann *et al.* (2006), um aumento na taxa de infecção foi observado no grupo R-CHOP, sem informação sobre a significância estatística. No estudo de Feugier *et al.* (2005), um aumento de 3 vezes na taxa de mortalidade relacionada a infecções foi relatado em pacientes recebendo R-CHOP e para esse resultado também não foi informada a significância estatística.

Apesar de não haver dados sobre mortalidade relacionada a infecções no estudo de Coiffier *et al.* (2002), houve uma menor taxa de infecção (grau III / IV) associada ao esquema R-CHOP.

Os eventos adversos foram graduados de acordo com as definições gerais do manual de critérios para toxicidades comuns do programa de avaliação de terapia de câncer em<sup>32</sup>:

- 0 = Nenhum evento adverso
- I = Eventos adversos leves
- II = Eventos adversos moderados
- III = Eventos adversos graves e indesejáveis
- IV = Eventos adversos associados a risco de vida ou incapacitantes
- V = Morte relacionadas a evento adverso

Os autores discutem que os anticorpos monoclonais surgiram a partir do desenvolvimento de tecnologias recombinantes

**Quadro 2 - Resultados dos estudos primários quanto aos efeitos adversos extraídos da revisão sistemática de Rafailidis *et al.*, 2007**

Estudo	Taxa de Infecção		Tipo de complicação infecciosa	
	R- CHOP	CHOP	R- CHOP	CHOP
Feugier <i>et al.</i> , 2005– Coiffier <i>et al.</i> , 2002 (N=399)	Qualquer grau: 65% Grau III/IV: 12%	Qualquer grau: 65% Grau III/ IV: 20%	Morte: 1,5%	Morte: 0,5%
Habermann <i>et al.</i> , 2006 (N=632)	17%	16%	Não relatada especificamente	Não relatada especificamente
Pfreundshuh <i>et al.</i> , 2006 (N=824)	7%	8%	Sepse: 0,5%	Sepse: 0,25%

aplicáveis à indústria biomédica e têm se revelado úteis no tratamento de algumas neoplasias malignas. A imunogenicidade associada aos anticorpos murinos (oriundos de camundongos) diminuiu substancialmente com a introdução de anticorpos quiméricos e humanizados. A imunogenicidade resultante de hipersensibilidade às seqüências não humanas pode manifestar-se raramente como choque anafilático ou, mais comumente, como uma síndrome relacionada à infusão que cursa com febre, cala-

frios e náuseas, ou ainda causar lise tumoral ou trombocitopenia. Contudo, a incidência desses eventos adversos não foi alvo de análise na RS de Rafailidis *et al.* (2007).

## Informações Econômicas

Esta seção está dividida em duas partes: a primeira consiste em uma revisão de literatura dos estudos de custo-

efetividade que avaliaram o rituximabe no tratamento de LDGCB e, a partir da discussão dos resultados dos estudos, um exercício de extrapolação para o caso brasileiro. A segunda parte apresenta uma estimativa de impacto orçamentário, considerando a hipótese da incorporação desse medicamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

## CUSTO-EFETIVIDADE

Foi realizada uma busca na base de dados Medline, via Pubmed e foram encontradas cinco avaliações econômicas sobre o tema abordado no presente boletim<sup>1,33,34,35,36</sup>, dentre as quais quatro foram financiadas pelo fabricante<sup>33,34,35,36</sup>. Não foi encontrado estudo de custo-efetividade com rituximabe no Brasil. A estratégia de busca está descrita na **Metodologia 2**. Além dessas avaliações, foi encontrada uma revisão sistemática de avaliações econômicas sobre o rituximabe para o tratamento de LNH<sup>15</sup>, que selecionou quatro das cinco avaliações econômicas tratadas neste boletim<sup>1,33,34,35</sup>. A análise apresentada a seguir teve como base os resultados dos cinco estudos de avaliação econômica e a revisão sistemática serviu como suporte nessa análise.

### Metodologia adotada nos estudos identificados

Dos cinco estudos encontrados, três usaram modelos de Markov<sup>1,33,34</sup> e os outros dois usaram modelo de árvore de decisão<sup>35,36</sup> para modelar a progressão da doença. Apesar da diferença metodológica, três deles levaram em consideração um horizonte temporal de 15 anos para o seguimento dos pacientes tratados com o esquema terapêutico R-CHOP<sup>1,33,34</sup>. Hornberger *et al.* (2005)<sup>35</sup> utilizou um horizonte temporal de cinco anos e Ferrara *et al.* (2008)<sup>36</sup> avaliou os efeitos da terapia em três anos de seguimento. Dentre os estudos que adotaram o modelo de Markov, os estados de saúde eram muito parecidos. Knight *et al.* (2004)<sup>1</sup> definiu três estados: resposta completa, sem resposta/

recidiva e morte. Groot *et al.* (2005)<sup>34</sup> apenas desmembrou os estados em: com resposta, sem resposta, progressão, tratamento de segunda linha e morte. O terceiro estudo, Best *et al.* (2005)<sup>33</sup> desmembrou o estado sem resposta/recidiva em tratamento de resgate e transplante e acrescentou um estado denominado de cuidado terminal, além do estado morte.

As probabilidades de transição para os três primeiros anos foram obtidas de um ECR<sup>27</sup> que avaliou a eficácia do R-CHOP no tratamento do LDGCB.

Na maioria dos casos [Knight *et al.* (2004)<sup>1</sup>, Best *et al.* (2005)<sup>33</sup>, Groot *et al.* (2005)<sup>34</sup> e Hornberger *et al.* (2005)<sup>35</sup>], os resultados de eficácia derivaram do estudo conduzido pelo GELA<sup>27</sup>, e em Ferrara *et al.* (2008)<sup>36</sup> os resultados de eficácia foram oriundos do estudo MiNT<sup>16</sup>. Quatro estudos usaram o QALY (acrônimo do inglês quality-adjusted life year) como desfecho<sup>1,33,34,35</sup>. Os valores de utilidade usados foram obtidos da literatura disponível sobre o tema<sup>37</sup>.

Todos os estudos foram conduzidos sob a perspectiva do sistema de saúde de seu país e foram incluídos apenas os custos diretos, tais como os custos de aquisição e administração do rituximabe. Os custos relacionados aos eventos adversos não foram incluídos nas avaliações econômicas, pois não foram considerados relevantes pelos autores. Para avaliar a influência das principais variáveis, todos os estudos realizaram análises de sensibilidade.

### Resultados

Todos os estudos reportaram que o esquema terapêutico R-CHOP era custo-efetivo em comparação com o esquema CHOP. Este resultado foi confirmado pelas análises de sensibilidade realizadas, garantindo a robustez dos resultados encontrados, apresentados no Quadro 3.

**Quadro 3 - Sumário dos resultados dos estudos de custo-efetividade para o tratamento do Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células-B com rituximabe.**

Estudo (País)	Taxa Anual de Desconto	Faixa Etária	Resultados Incrementais		
			Custos	AV/QALY	Custos por AV/QALY
Estudos Baseados em Modelos de Markov					
Knight <i>et al.</i> <sup>1</sup> (Reino Unido)	1,5% Benefícios 6% Custos	≥ 60 Anos	£ 8.683,00	0,89 AV 0,82 QALY	£ 9.774,00 por AV £ 10.596,00 por QALY
		< 60 Anos	£ 7.870,00	0,92 AV 1,05 QALY	£ 8.532,00 por AV £ 7.533,00 por QALY
Best <i>et al.</i> <sup>33</sup> (França)	3%	≥ 60 Anos	€ 13.170,00	1,00 AV 1,07 QALY	€ 11.392,00 por AV € 12.259,00 por QALY
Groot <i>et al.</i> <sup>34</sup> (Holanda)	4%	≥ 60 Anos	€ 15.860	0,96 AV 0,88 QALY	€ 16.493,00 por AV € 17.933,00 por QALY
		< 60 Anos	€ 12.343,00	0,83 AV 0,88 QALY	€ 14.865,00 por AV € 13.983,00 por QALY
Hornberger <i>et al.</i> <sup>35</sup> (EUA)	3%	≥ 60 Anos	\$ 12.734,00	1,04 AV 0,66 QALY	\$ 12.304,00 por AV \$ 19.297,00 por QALY
Estudo Baseado em Modelo de Decisão					
Ferrara <i>et al.</i> <sup>36</sup> (Itália)	3%	< 60 Anos	- € 717,73	0,18 AV	DOMINANTE

AV = anos de vida

**Extrapolção para o Brasil**

Realizou-se um exercício de extrapolção para o caso brasileiro por meio de algumas suposições das avaliações econômicas realizadas em outros países. É um exercício com muitas limitações metodológicas e, em hipótese alguma, substitui um estudo de custo-efetividade.

**Tabela 1 – Comparativo do custo do rituximabe com o custo incremental dos estudos com população > 60 anos.**

Estudo	Custo do Tratamento do Rituximabe*	Custo Incremental
Knight <i>et al.</i> <sup>1</sup>	£ 9.209,00	£ 8.683,00
Best <i>et al.</i> <sup>33</sup>	€ 14.095,00	€ 13.170,00
Groot <i>et al.</i> <sup>34</sup>	€ 15.350,00	€ 15.860,00
Hornberger <i>et al.</i> <sup>35</sup>	\$ 17.225,00	\$ 12.734,00

\* Knight *et al.*<sup>1</sup> e Hornberger *et al.*<sup>35</sup> informaram que consideraram 7,5 e 6 ciclos de tratamento, respectivamente, enquanto que não foi encontrado o número de ciclos de tratamento dos outros estudos.

Como pode ser depreendido da Tabela 1, na maioria dos estudos que tinham como pressuposto o tratamento de uma população acima de 60 anos, o custo do rituximabe estava próximo do custo incremental. Por isso, usou-se o custo de tratamento do rituximabe como uma proxy<sup>b</sup> para o custo efetividade incremental (CEI).

Vale ressaltar que, em avaliações econômicas sobre os novos medicamentos oncológicos, o custo do tratamento com o novo medicamento tem um impacto muito grande no custo incremental<sup>38</sup>, assim, as suposições que incluem o desperdício do medicamento devem ser levadas em consideração.

Para o cálculo do custo de tratamento foram adotadas as seguintes variáveis:

- posologia do rituximabe segundo a bula<sup>20</sup>;
- área de superfície corpórea (ASC), medida em m<sup>2</sup>, segundo método de Mosteller<sup>39</sup>, considerando pacientes com 170cm de altura e peso de 70Kg, em média;
- seis infusões de rituximabe por paciente/tratamento, número mínimo de ciclos definidos na bula<sup>20</sup>;
- produto comercializado pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA, sob o nome de marca Mabthera®, nas apresentações 10MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT 2 FR VD INC X 10ML (REST HOSP) e 10 MG/ML SOL INJ P/ INF IV CT 1 FR VD INC X 50ML (REST HOSP);
- preços fábrica (ICMS 18% - Lista Positiva) de R\$2.338,30 e R\$5.836,90, respectivamente.

b. Proxy é uma variável tomada como medida aproximada de uma outra variável para a qual não se têm informações.

**Quadro 4 – Cálculo da dose total a ser administrada por infusão.**

Posologia rituximabe	375 MG/m <sup>2</sup>
Área de superfície corporal	1,818m <sup>2</sup>
Dose total por infusão	681,7945 MG
Números de frascos por infusão	2 frascos com 100 MG + 1 frasco com 500 MG

**Tabela 2 – Cálculo do custo total de infusões de rituximabe.**

Apresentações	Número de frascos por infusão	Custo unitário por frasco	Total
Frasco com 100 MG	2	R\$ 1.169,14	R\$ 2.338,28
Frasco com 500 MG	1	R\$ 5.836,90	R\$ 5.836,90
Custo total por infusão			R\$ 8.175,18
Número de infusões por tratamento			6
<b>Custo do Tratamento com Seis Infusões</b>			<b>R\$ 49.051,08</b>

Sendo assim, o custo incremental no Brasil seria aproximado ao custo de tratamento de R\$49.051,08, dadas as considerações supracitadas.

Ao adotarem-se os resultados de anos de vida ganhos das avaliações econômicas realizadas, têm-se os seguintes resultados de custo-efetividade incremental:

**Tabela 3 – Custo-efetividade incremental.**

Estudo	Anos de vida	Custo-efetividade incremental
Knight <i>et al.</i> <sup>1</sup>	0,89 AV	R\$ 55.113,24 por AV
Best <i>et al.</i> <sup>33</sup>	1,00 AV	R\$ 49.050,78 por AV
Groot <i>et al.</i> <sup>34</sup>	0,96 AV	R\$ 51.094,56 por AV
Hornberger <i>et al.</i> <sup>35</sup>	1,04 AV	R\$ 47.164,21 por AV

A dúvida que fica é se, no âmbito dessa extrapolção, o rituximabe poderia ser considerado custo-efetivo. Para dirimir esta dúvida seria necessário estabelecer qual é o limiar para o Brasil, o que ainda não foi feito. Entretanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>40</sup> sugere que os limiares para os resultados de custo-efetividade incremental (CEI) sejam:

- CEI < PIB per capita – Muito custo-efetivo
- PIB per capita < CEI < 3x PIB per capita – Custo-efetivo
- CEI > 3x PIB per capita – Não custo-efetivo

De acordo com o Instituto de Pesquisas Econômicas (IPEA)<sup>41</sup>, o PIB per capita brasileiro, em 2008, é R\$15.240,10. Assim, os valores de limiares para o Brasil, de acordo com a sugestão da OMS, são:

- CEI < R\$ 15.240,10 por AV – Muito custo-efetivo
- R\$ 15.240,10 < CEI < R\$ 45.720,30 – Custo-efetivo
- CEI > R\$ 45.720,30 – Não custo-efetivo

Por meio desse exercício, verifica-se que a inclusão do rituximabe no esquema terapêutico para tratamento do LDGCB não seria uma opção custo-efetiva. Todavia, são necessárias, pelo menos, mais duas ressalvas, além das questões metodológicas já abordadas. A primeira é a de que os resultados encontrados estão próximos do limiar de custo-efetividade.



O resultado de custo-efetividade incremental avalia a eficiência de um determinado medicamento, não servindo como único parâmetro para a decisão sobre a incorporação de uma tecnologia. A segunda ressalva é a de que o resultado encontrado é sensível à alteração de alguns parâmetros. Pretende-se explorar três deles: a alteração da ASC (mudança na altura e peso do paciente), os custos por frasco de rituximabe e o número de infusões realizadas no tratamento.

**Tabela 4 – Análise de sensibilidade na área de superfície corporal.**

Variáveis				Custo da Infusão	Custo de Tratamento Incremental
Altura	Peso	ASC	Dose por Infusão		
155 cm	40 Kg	1,3123 m <sup>2</sup>	492 mg	R\$ 5.836,85	R\$ 35.021,10
165 cm	55 Kg	1,5877 m <sup>2</sup>	595 mg	R\$ 7.005,99	R\$ 42.035,94
175 cm	75 Kg	1,9094 m <sup>2</sup>	716 mg	R\$ 9.344,27	R\$ 56.065,62

Outro parâmetro avaliado na análise de sensibilidade foi o custo por frasco de rituximabe. No caso base, foram considerados os valores dos preços fábrica. Porém, por definição da legislação brasileira, esses são os preços máximos pelos quais os medicamentos podem ser vendidos pelo fabricante e distribuidores<sup>42</sup>. Logo, é possível que esses preços sejam menores caso o medicamento seja adquirido por meio de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, tendo em vista o seu poder de compra. Sendo assim, sugerem-se dois cenários. Um deles é a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP<sup>c</sup>), já que o rituximabe é um medicamento oncológico, classe de medicamento passível de aplicação do CAP. No outro cenário, foram utilizados custos que pudessem tornar o rituximabe muito custo-efetivo, assumindo assim uma razão de custo-efetividade incremental de R\$15.000,00. Nesse caso, os custos unitários dos frascos foram calculados a partir deste custo-efetividade incremental, sendo guardada uma relação de proporcionalidade de princípio ativo no cálculo dos mesmos. Assim, foi considerado que o custo de um frasco com 500mg de rituximabe seria cinco vezes maior do que o frasco com 100mg. Na Tabela 5 estão os resultados encontrados com esses dois cenários:

**Tabela 5 – Análise de sensibilidade no custo por dose de rituximabe.**

Cenários	Custos			
	Frasco com 100mg	Frasco com 500mg	Custo por infusão	Custo de tratamento incremental
Custo com aplicação do CAP	R\$ 876,86	R\$ 4.377,63	R\$ 6.131,35	R\$ 36.788,09
Custo assumindo que o medicamento é muito custo-efetivo	R\$ 357,14	R\$ 1.785,71	R\$ 2.500,00	R\$ 15.000,00

c. Redutor obrigatório de 25% nos preços de lista de medicamentos para compra pública.

Uma das suposições adotadas para o exercício foi a de que o paciente representativo teria 170cm de altura e 70Kg de peso. Com essas medidas, seriam consumidos dois frascos de 100mg e um frasco de 500mg. Para tornar clara a diferença que ocorreria no custo do tratamento, as novas suposições de medidas corporais fazem com que o número de frascos adotados se altere. No quadro abaixo estão descritas as alterações no custo de tratamento ocasionadas pelos novos valores considerados para as variáveis altura, peso, ASC e dose por infusão:

A última análise de sensibilidade diz respeito ao número de infusões realizadas durante o tratamento. A bula do rituximabe preconiza a realização de seis a oito infusões<sup>20</sup>. Além disso, não foi realizado estudo com menos de seis infusões. Caso sejam realizadas oito sessões de infusão, o custo de tratamento incremental será R\$65.401,04.

## IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Nesta seção está apresentada uma estimativa do impacto no orçamento do SUS, caso o rituximabe fosse incorporado pelo Ministério da Saúde para o tratamento atual do LDGCB.

A análise de impacto orçamentário tem como objetivo “(...)estimar as conseqüências financeiras da adoção de uma nova intervenção por um sistema de saúde dada a inevitável restrição de recursos”<sup>44</sup>. A adoção desse tipo de análise nas avaliações econômicas tem sido requisitada por vários países para completar os estudos de custo-efetividade. No Brasil, ainda não há um protocolo que defina como essas análises devem ser conduzidas. Por esta razão, na estimativa apresentada a seguir, foram adotados os princípios sugeridos pelo grupo de trabalho da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR<sup>d</sup>)*<sup>45</sup>.

Na literatura referente à análise de impacto no orçamento ainda não há consenso sobre alguns pontos<sup>44</sup>. Dentre eles, destacam-se os métodos para estimar o impacto orçamentário, o horizonte temporal da análise e a população. Em compensação, há consenso de que para medir o impacto da trajetória do gasto em uma determinada condição de saúde é preciso levar em consideração a incidência e a prevalência da patologia, o diagnóstico, o custo do tratamento, os custos de hospitalização, os custos médicos e outros custos

d. Acrônimo para International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

relevantes, sempre considerando o cenário com o novo tratamento em relação ao tratamento padrão. Além disso, deve-se avaliar o impacto na participação de mercado do novo tratamento em relação ao tratamento padrão, caso o novo tratamento venha substituir o atual.

Sendo assim, as principais suposições adotadas na presente estimativa de impacto orçamentário foram:

- horizonte temporal de um ano;
- incidência estimada de LNH no Brasil de 9.100 pessoas em 2009 (conforme descrito na seção Epidemiologia). Considerando que 30% dos casos de LNH são linfomas difusos, e que destes, 70% são de grandes células B, pode-se concluir que em 2009 a incidência de LDGCB será de 2.000 casos no Brasil. Entretanto, tendo em vista que os casos de câncer no Brasil são sub-notificados, o valor para incidência adotado na presente análise pode ser inferior à incidência real de LDGCB<sup>45</sup>;
- o tratamento de primeira linha do LDGC-B tem duração de quatro a seis meses, não se caracterizando como tratamento crônico. Nesse caso, considerou-se a incidência como dado mais representativo do número de pessoas acometidas pela doença como base de cálculo para a estimativa do impacto orçamentário;

- avaliação do custo de tratamento apenas do rituximabe (pelos motivos expostos no item custo-efetividade);

Na estimativa de impacto orçamentário não foi adotado nenhum modelo estatístico.

O tratamento completo é composto por oito doses de R-CHOP. Caso fosse assumido um tratamento completo com 6 doses de rituximabe e 2.000 casos novos da doença em 2009, seriam necessárias 12.000 doses de rituximabe por ano. Contudo, quando se assume oito doses por tratamento, este número aumenta para 16.000 doses de rituximabe por ano.

Com isso, multiplicando-se a estimativa da incidência (2.000 casos) pelo custo de tratamento de oito ciclos com o rituximabe (R\$65.401,04), obtêm-se um impacto orçamentário incremental por ano de R\$130.802.080,00, ou uma média de R\$10.900.173,33 por mês, no caso base.

Na Tabela 6 estão apresentadas as estimativas da análise de sensibilidade para o custo de tratamento com oito doses de rituximabe, considerando os seguintes cenários: preços das apresentações com aplicação do CAP e preços das apresentações assumindo que o rituximabe é muito custo-efetivo quando realizadas oito sessões de tratamento.

**Tabela 6 – Análise de sensibilidade no impacto orçamentário incremental da adição do rituximabe ao esquema CHOP.**

Cenários	Custos				
	Frasco com 100 mg	Frasco com 500 mg	Custo por infusão	Custo de tratamento incremental (8 infusões/ paciente)	Impacto orçamentário incremental
Custo com aplicação do CAP	R\$ 876,86	R\$ 4.377,63	R\$ 6.131,35	R\$ 49.050,78	R\$ 98.101.560,00
Custo assumindo que o medicamento é muito custo-efetivo	R\$ 267,86	R\$ 1.339,29	R\$ 1.875,00	R\$ 15.000,00	R\$ 30.000.000,00

Atualmente, o valor pago pelo Ministério da Saúde referente a uma Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) para a quimioterapia de 1ª linha de linfoma não Hodgkin agressivo é R\$665,75. Em 2008, foram registradas 4.959 APAC (Código 03.04.06.013-5 - LINF. NÃO HODGKIN

GR. MALIGN. INTERM./ALTO 1ª), aproximadamente 620 pacientes, para o tratamento de primeira linha de LDGCB (CID 10 – C83.3) e foram gastos R\$3.224.227,25<sup>46</sup>. Supondo-se o fornecimento do rituximabe pelo SUS no ano de 2008, o Ministério da Saúde teria gasto R\$33.706.818,90.

**Tabela 7 – Valor incremental do tratamento com rituximabe no ano de 2008, segundo base de cálculo por APAC.**

Número de APAC (03.04.06.013-5 - Linf. Não Hodgkin Gr.Malign. Interm/Alto 1ª - C83.3)	Valor Gasto - APAC (03.04.06.013-5 - Linf. Não Hodgkin Gr.Malign. Interm/Alto 1ª - C83.3)	Número de APAC (03.04.06.013-5 - Linf. Não Hodgkin Gr.Malign. Interm/Alto 1ª - C83.3)	Custo Incremental - rituximabe	Valor total
4.959	R\$ 3.301.454,25	4.959	R\$ 30.405.364,65	<b>R\$ 33.706.818,90</b>
Valor da APAC (03.04.06.013-5 - Linf. Não Hodgkin Gr.Malign. Interm/Alto 1ª - C83.3)		Custo por infusão com aplicação do CAP		

Para se ter uma idéia do impacto desse aumento no orçamento do SUS, em 2008, o governo federal teve um gasto aproximado de R\$52,7 bilhões em saúde, sendo que cerca de R\$27 bilhões foram destinados à assistência Hospitalar e Ambulatorial<sup>47</sup>. Destes, foram gastos em 2008, R\$1,4 bi-

lhões – R\$1,3 bilhões com assistência ambulatorial e R\$105 milhões com assistência hospitalar em procedimentos em oncologia (Subgrupo procedimento 0304 Tratamento em oncologia Ambulatorial e Hospitalar)<sup>48</sup>. (Tabela 8)

**Tabela 8 – Gastos com saúde e representatividade percentual do tratamento com rituximabe, segundo custo incremental 2008 – base número de APAC.**

Tipo de Gasto 2008	Valor	Representatividade do Custo Incremental com Rituximabe
Gasto Total do Governo Federal em Saúde	R\$ 52.700.000.000,00	0,0006%
Gasto Total do Governo Federal com Assistência Hospitalar e Ambulatorial	R\$ 27.000.000.000,00	0,11%
Gasto Total SUS com Oncologia	R\$ 1.337.048.830,64	2,27%
Gasto Total SUS com Oncologia – Ambulatorial	R\$ 1.232.716.241,90	2,47%

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares e Sistema de Informações Ambulatoriais – Datasus/Siafi e Dest – Tribunal de Contas da União – TCU

## Discussão e Considerações Finais

Os linfomas não Hodgkin (LNH) constituem um importante grupo de neoplasias cuja incidência aumentou significativamente nos últimos anos. A elevada mortalidade dos LNH, dentre outros fatores, justificam o incentivo à pesquisa e o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para essa patologia.

O presente boletim avaliou a adição do anticorpo monoclonal rituximabe ao esquema quimioterápico CHOP, vigente atualmente como 1ª linha de tratamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o tipo mais comum de LNH.

As evidências de eficácia do esquema R-CHOP comparado ao esquema CHOP foram obtidas das revisões sistemáticas (RS) realizadas por Knight *et al.* (2004), Cheung *et al.* (2007) e Murdoch & Sager (2008). No total, as três RS avaliaram os resultados de quatro estudos clínicos. O estudo de Pfreundschuh *et al.* (2006) foi o único que incluiu pacientes jovens (18 a 60 anos); os demais foram realizados com pacientes idosos (> 60 anos).

Os resultados dos estudos primários para o desfecho sobrevida livre de eventos são consistentes e o uso do rituximabe esteve associado significativamente em todos os estudos a um aumento da probabilidade de sobrevida livre de eventos (Quadro 1). Com relação à sobrevida global, houve maior percentual de sobrevida nos pacientes que usaram rituximabe, com resultados estatisticamente significativos nos estudos de Coiffier *et al.* (2002), Feugier *et al.* (2005) e Pfreundschuh *et al.* (2006). Já no estudo Habermann *et al.* (2006) não houve diferença estatisticamente significativa para o desfecho sobrevida global.

Embora os resultados sejam consistentes, é importante ressaltar que os estudos primários possuem limitações metodológicas, pois não referem cegamento dos pacientes e profissionais. Os estudos também não descrevem os métodos de randomização adequadamente.

O estudo de registro clínico da província canadense British Columbia<sup>49</sup>, desenhado com o objetivo de avaliar

o impacto da introdução do R-CHOP na população de pacientes com LDGCB, demonstrou benefícios em relação aos desfechos sobrevida livre de eventos e sobrevida global. Este estudo comparou os desfechos de 140 pacientes tratados antes da política que instituiu a combinação do rituximabe com 152 pacientes tratados após a instituição dessa política. Quanto ao desfecho sobrevida livre de eventos, a porcentagem de pacientes aumentou de 51% para 69%, em dois anos. Efeitos semelhantes foram encontrados para o desfecho sobrevida global, com aumento de 52% para 78% dos pacientes.

A avaliação de segurança do esquema R-CHOP teve como referência a RS realizada por Rafailidis *et al.* (2007). As evidências sobre a ocorrência de eventos adversos com o esquema R-CHOP, oriundas dessa revisão, apresentam limitações, pois não foram apresentados os resultados de significância estatística para a maior parte das diferenças observadas entre as taxas de infecção nos grupos que receberam CHOP e R-CHOP. Não foram encontrados estudos sobre a segurança do R-CHOP em longo prazo, o que justifica o acompanhamento do uso dessa tecnologia.

Quanto à abordagem econômica, o esquema R-CHOP mostrou-se custo-efetivo em relação ao esquema CHOP em todos os estudos de custo-efetividade apresentados para outros países. Em um exercício de custo-efetividade do esquema R-CHOP realizado para o Brasil, o resultado apontou que o referido esquema não seria custo-efetivo.

Entretanto, na análise de sensibilidade apresentada posteriormente, fica claro que a definição do preço pelo qual o medicamento será adquirido é a variável crucial no resultado. Ao contrário das demais variáveis consideradas (área de superfície corporal dos pacientes e números de ciclos do tratamento), a redução do preço do medicamento é a variável que permite aos gestores do SUS exercer maior influência até o ponto de se atingir um limiar de custo-efetividade. Os resultados obtidos, entretanto, devem ser considerados com cautela tendo em vista as limitações metodológicas das estimativas apresentadas.

Como foi visto, o rituximabe é um medicamento de alto custo e que possivelmente terá um significativo impacto no

orçamento destinado ao SUS. Ao supor que os pacientes de LDGCB já estavam sendo tratados com o esquema R-CHOP, no ano de 2008, os gastos sofreriam um aumento de mais de 900%. Além disso, a adição do rituximabe representaria 2,3% dos gastos com oncologia.

A realização de um estudo de custo-efetividade bem desenhado, baseado em dados nacionais, seria muito útil para gerar o conhecimento necessário para auxiliar a tomada de decisão pelos gestores de saúde, quanto à adição do rituximabe ao esquema CHOP para a quimioterapia de 1ª linha dos pacientes com LDGCB.

## Referências

- 1- Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8 (37).
- 2- Clinical Evidence. NHL (diffuse large B cell lymphoma). BMJ Publishing Group Ltd. [online]. 2008. [capturado 25 nov. 2009]; 01(2401). Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/conditions/bly/2401/2401-get.pdf>.
- 3- Merck. The Merck Manuals. Online Medical Libraries. Non-Hodgkin Lymphomas. Disponível em: <http://www.merck.com/mmhe/sec14/ch177/ch177c.html>. Acesso em: 27/11/2009.
- 4- Skarin AT, Dorfman, DM. Non-Hodgkin's Lymphomas: Current Classification and Management. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 351-372.
- 5- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Linfoma não-Hodgkin. [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2009. [capturado 03 nov. 2009] Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=457](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=457)
- 6- Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, *et al.* Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD003805. DOI: 10.1002/14651858.CD003805.pub4
- 7- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860-1.
- 8- Said J. Diffuse Aggressive B-cell Lymphomas. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 216-235.
- 9- American Cancer Society. Cancer Reference Information. Overview Lymphoma: Non-Hodgkin Type. [online]. Atlanta, USA; 2009. [capturado 04 nov. 2009] Disponível em: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI\\_2\\_1x.asp?dt=32](http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=32)
- 10- Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse Aggressive Lymphoma. *Hematology* 2004: 221-236.
- 11- DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Informações de Saúde – Epidemiológicas e Morbidade. [online]. 2009. [capturado 06 nov. 2009] Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0204>.
- 12- Araújo LHL, Victorino APOS, Melo AC, Assad DX, Lima DS, Alencar DR *et al.* Linfoma não-hodgkin de alto grau – Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2008; 54(2): 175-183.
- 13- Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler B, Chamone DAF, Llacer PD, Dulley FL, *et al.* Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39(10): 1315-1322.
- 14- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, *et al.* Comparison Of A Standard Regimen (CHOP) With Three Intensive Chemotherapy Regimens For Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine* 1993; 328(14): 1002-1006.
- 15- Knight C, Maciver F. The cost-effectiveness of rituximab in non-Hodgkin's Lymphoma. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007; 7(4): 1-8.
- 16- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettenge R, Trnety M, Imrie K, *et al.* MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006 maio; 7(5): 357-9.
- 17- Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, Zeynalova S, Lengfelder A, Franke A, *et al.* German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) [abstract]. *Blood* 2005; 106(11). [Abstract #13].

- 18- Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, *et al.* Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD003805. DOI: 10.1002/14651858.CD003805.pub4
- 19- MICROMEDEX® Healthcare Series. DRUGDEX® Evaluations. RITUXIMAB. [capturado 06 nov. 2009] Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/15580E/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>.
- 20- ROCHE. Produtos. MabThera® - Bula do produto. [capturado 29 out. 2009] Disponível em: [http://www.roche.com.br/Products/mabthera\\_PT.htm](http://www.roche.com.br/Products/mabthera_PT.htm).
- 21- ANVISA (Brasil). Consulta de Produtos – Medicamentos. Brasília; 2009. [capturado 05 nov. 2009] Disponível em: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp)[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp).
- 22- Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Brasil). Consulta à base de patentes. Rio de Janeiro; 2009. [capturado 31 nov. 2009] Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/principal?navegador=IE&largura=1024&altura=768>.
- 23- Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM, Stevens A, Imrie KR. Members of the Hematology, Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev*. 2007 Abr; 33(2): 161-76. Epub 2007 Jan 22.
- 24- Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008 Jan; 20(1): 104-11.
- 25- Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o Ministério da Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [online]. Brasília, 2008. [capturado 22 out. 2009] Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Diretrizes\\_portugues.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Diretrizes_portugues.pdf).
- 26- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1–12.
- 27- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 235–42.
- 28- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1244–53.
- 29- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117–4126.
- 30- Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, *et al.* A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. [Epub ahead of print] *Acta Oncol* 2009 Aug; 27:1-11. [capturado 14 dez. 2009] Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714523?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum&ordinalpos=1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714523?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=1).
- 31- Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious Complications of Monoclonal Antibodies Used in Cancer Therapy. A Systematic Review of the Evidence from Randomized Controlled Trials. *Cancer* 2007 Jun 1; 109(11): 2182-9.
- 32- CTEP - Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 2.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [online]. 1999. [capturado 11 nov. 2009] Disponível em: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcmanual\\_v4\\_10-4-99.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf).
- 33- Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value in Health* 2005 Jul; 8(4): 462-70.
- 34- Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) inf diffuse large B-cell lymphoma in the Netherlands. *European Journal of Haematology* 2005 Mar; 74 (3): 194-202.
- 35- Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005 Apr 15; 13 (8): 1644-51.

36- Ferrara F, Ravasio R. Cost-effectiveness analysis of the addition of rituximab to CHOP in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Clinical Drug Investigation* 2008 Jan 1; 28(1): 55-65.

37- Doorduijn JK, Buijt I, van der Holt B, Steijaert MMC, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with chop chemotherapy. *European Journal of Haematology* 2005 Jul 5; 75(2): 116-23.

38- Hughes DA, Tilson I, Drummond M. Estimating drug costs in economic evaluations in Ireland and the UK. *Pharmacoeconomics* 2009 Aug; 27(8): 635-43.

39- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface área. *New England Journal of Medicine* 1987 Oct 22; 317(17): 1098.

40- Organização Mundial da Saúde. Cost-effectiveness thresholds. [online]. 2009. [capturado 27 out. 2009] Disponível em: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html).

41- Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. PIB per capita. [online]. 2009. [capturado 27 out. 2009] Disponível em: <http://www.ipeadata.gov.br/>.

42- Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº 4, de 29 de julho de 2003. Dispõe sobre a forma de definição do Preço Fabricante e do Preço Máximo ao Consumidor dos medicamentos, disciplina a publicidade dos preços dos produtos farmacêuticos e define as margens de comercialização para esses produtos. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*. Brasília, 31 jul. 2003.

43- Orlewska E, Gulácsi L. Budget-Impact Analyses: A Critical Review of Published Studies. *Pharmacoeconomics* 2009 Oct; 27(10): 807-27.

44- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, *et al.* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2007 Sep-Oct; 10(5): 336-47.

45- INCA. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. [online]. 2007. [capturado 28 out. 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

46- Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde – Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Sistema de

Informação Ambulatorial-SIA. [online]. 2009. [capturado 05 nov. 2009]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

47- TCU – Tribunal de Contas da União. [online]. 2009. [capturado 27 nov. 2009]. Disponível em: <http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/comunidades/saude>.

48- DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Sistema de Informações Ambulatoriais-SIA e Sistema de Informações Hospitalares-SIH. [online]. 2009. [capturado 27 nov. 2009]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

49- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, *et al.* Introduction of Combined CHOP Plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Ago 1; 23(22): 5027-5033.

## Glossário

### Em destaque

#### Boletim Eletrônico Saúde e Economia

O boletim eletrônico Saúde e Economia tem como objetivo auxiliar a tomada de decisão quando existe mais de uma opção terapêutica para o tratamento de uma mesma patologia, em especial quando não há comprovação de superioridade terapêutica entre os medicamentos.

O boletim foi desenvolvido para trazer informações atualizadas, constantes na literatura médica, de forma resumida e de fácil compreensão. Além de trazer informações sobre os medicamentos avaliados, o boletim fornece uma análise comparativa da eficácia, segurança e custos entre as opções terapêuticas abordadas. Cada edição tratará de uma patologia diferente. A análise dos custos, além de mostrar as diferenças entre as diversas opções terapêuticas, também mostrará a diferença de custos entre a escolha do medicamento de referência e a do medicamento genérico. As informações constantes em cada Edição serão valiosas para gestores e profissionais de saúde na avaliação das diversas opções terapêuticas.

Saúde e Economia é uma publicação da ANVISA e pode ser acessada no site: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).

### Expediente

#### Redação

Aline Monte de Mesquita  
Ana Cristina Marques Martins  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cidley de Oliveira Guioti  
Cíntia Maria Gava  
Íris Renata Vinha  
Márcia de Oliveira Fernandes  
Maria Clara Schmidt Lyra  
Suzana Yumi Fujimoto

#### Colaboradores

Maria Inez Pordeus Gadelha  
Mario Henrique Osanai  
Svetlana Costa de Carvalho  
Vania Cristina Canuto Santos

#### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e Comunicação Institucional da Anvisa

#### Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira  
Clarice Alegre Petramale  
Isabela Santos  
Flávia Tavares Silva Elias

#### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Andres Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giacomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa Santos  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)