



MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS E A ANVISA: O CASO LENALIDOMIDA¹

ANTINEOPLASTICS DRUGS AND ANVISA: THE CASE LENALIDOMIDE

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS Y LA ANVISA: EL CASO LENALIDOMIDA

Marcos Roberto Piscopo
Universidade Nove de Julho
piscopomr@yahoo.com

Simone Aquino
Universidade Nove de Julho
siaq06@hotmail.com

Márcia Cristina Zago Novaretti
Universidade Nove de Julho
mnovaretti@gmail.com

Resumo

O processo de registro de novos medicamentos, especialmente os antineoplásicos, no Brasil é ainda uma tarefa complexa. A partir do estudo do caso Lenalidomida, discute-se os interesses das partes envolvidas (ANVISA, médicos, pacientes, associações de apoio, advogados, laboratórios farmacêuticos e empresas de pesquisa clínica) e como esses grupos influenciam o registro deste tipo de droga. Conclui-se que os pacientes são os maiores prejudicados e que são necessárias medidas urgentes para tratar casos como este, que representam a realidade da saúde pública no país. O processo de registro necessita ser atualizado, aprimorado e agilizado, para garantir a segurança e sobrevivência dos pacientes.

Palavras-chave: ANVISA; Lenalidomida; antineoplásicos; laboratórios farmacêuticos; pesquisa clínica; pacientes.

Abstract

The registration process for new drugs in Brazil, especially for antineoplastics is still a complex task. From a Lenalidomide case study, it is discussed the interests of the parties involved (ANVISA, physicians, patients, support associations, lawyers, pharmaceutical companies and clinical research enterprises) and how these groups influence the registry of this type of drug. In conclusion, in cases such as presented here, which represents the reality of public health in Brazil, the patients are the most injured. The registration process needs to be updated, improved and streamlined urgently to ensure the safety and survival of patients.

Keywords: ANVISA; lenalidomide; antineoplastics; pharmaceutical laboratories; clinical research; patients.

¹ Submetido em 06 de agosto de 2013. Aceito em 10 de novembro de 2013. O artigo foi avaliado segundo o processo de duplo anonimato além de ser avaliado pelo editor. Editores responsáveis: Márcio Augusto Gonçalves e Lucas Maia dos Santos. Reprodução parcial ou total e trabalhos derivativos permitidos com a citação apropriada da fonte.

Resumen

El proceso de registro de nuevos medicamentos, especialmente los antineoplásicos, en el Brasil es una tarea compleja. Desde el estudio de caso de la Lenalidomida, se ha discutido los intereses de las partes involucradas (ANVISA, médicos, pacientes, asociaciones de apoyo, abogados, laboratorios farmacéuticos y compañías de investigación clínica) y cómo estos grupos influyen en el registro de este tipo de droga. Se concluye que los pacientes son los más perjudicados y que se necesitan medidas urgentes para hacer frente a estos casos, que representan la realidad de la salud pública en el país. El proceso de certificación debe ser actualizado, mejorado y simplificado, para garantizar la seguridad y la supervivencia de los pacientes.

Palavras-chave: ANVISA; Lenalidomida; antineoplásicos; laboratorios farmacéuticos; investigación clínica; pacientes.

1. Introdução

Para compreender o sistema de registro de um medicamento novo e sua relação com terapias aplicadas em oncologia, é necessário entender o sistema de Registro de medicamentos novos no Brasil, cujo órgão responsável é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Com a Constituição Federal e a Lei 8.080/1990, coube ao Sistema Único de Saúde – SUS executar as ações de vigilância sanitária, bem como o controle e a fiscalização de serviços, produtos e substâncias de interesse para a saúde, consoante regras de competência estabelecidas em lei. Nos termos do art. 6º, § 1º da Lei 8.080/1990: § 1º Entende-se por vigilância sanitária “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”. A ANVISA foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, sendo uma autarquia sob regime especial, ou seja, uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira.

Na estrutura da Administração Pública Federal, a Agência está vinculada ao Ministério da Saúde, sendo que este relacionamento é regulado por Contrato de Gestão. Portanto, no Brasil, o registro de produtos sob vigilância sanitária, como medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes e produtos para saúde (anteriormente denominados correlatos) está entre as atribuições da ANVISA. Além disso, a Agência exerce o controle de portos, aeroportos e fronteiras e a interlocução junto ao Ministério das Relações Exteriores e instituições estrangeiras para tratar de assuntos internacionais na área de vigilância sanitária (ANVISA, 2005).

A área de medicamentos, estrutura administrativa na ANVISA, está inserida a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), que inclui a Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC). Por definição, “Medicamentos novos” são medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, associados ou não, que são os avaliados pela GEPEC e o registro se baseia na avaliação de consultores *ad hoc*. A GEPEC pode vir a usar a colaboração de consultores externos para auxiliá-la na análise farmacotécnica, mas isso não se faz rotineiramente (NISHIOKA, 2006).

No Brasil, enquanto se discute a aprovação da Lenalidomida, nos Estados Unidos uma nova droga de última geração, a pomalidomida, foi aprovada recentemente, em 08 de fevereiro de 2013. O FDA concedeu a aprovação rápida de pomalidomida (POMALYST em cápsulas, Celgene) para o tratamento de pacientes com Mieloma Múltiplo – MM que tenham recebido ao menos duas terapias prévias, incluindo Lenalidomida e Bortezomibe e que, tenham demonstrado progressão da doença dentro de 60 dias do término da última terapia. A aprovação foi baseada nos resultados clínicos experimentais CC-4047-MM-002; um estudo

aberto e múltiplo aleatório em 221 pacientes com MM recidivante e refratário, os quais haviam recebido previamente Lenalidomida e Bortezomibe e foram refratários à última terapia. Os resultados sobre a eficácia do tratamento demonstraram uma taxa de resposta global de 7% nos pacientes tratados unicamente com pomalidomida e, 29% naqueles tratados com a associação de pomalidomida e doses baixas de Dexametasona (FDA, 2013).

Diante da grande complexidade dos tratamentos oncológicos e da dificuldade de desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos no Brasil, grande parte desses provêm de outros países, especialmente dos Estados Unidos, devido ao seu elevado grau de avanço tecnológico. Ocorre que o ingresso desses medicamentos no Brasil enfrenta muitas barreiras, com destaque para aquelas impostas pela ANVISA, que impede o registro de vários antineoplásicos que já se encontram disponíveis em aproximadamente 100 outros países. Como resultado, milhares de pacientes não têm acesso aos medicamentos que podem ser sua única chance de sobrevivência perante doenças cancerosas. Portanto, este trabalho busca compreender as razões pelas quais o ingresso de antineoplásicos é dificultado e quais as potenciais alternativas para tentar solucionar esse impasse.

Além da presente, onde contextualiza-se o tema e introduz-se a questão de pesquisa, este trabalho contém 4 outras etapas. Na segunda etapa conduz-se a revisão teórica sobre o processo de registro de novos medicamentos e medicamentos oncológicos. Posteriormente, demonstra-se a trajetória metodológica empregada. A quarta etapa apresenta e discute os resultados obtidos e aponta os principais desafios a serem superados. Finalmente, exibem-se as conclusões do estudo, acompanhadas de suas contribuições, limitações e sugestões de aprofundamento.

2. Revisão Teórica

2.1. Processo de Registro de Novos Medicamentos

A avaliação de um dossiê de registro é dividida em três partes: análise farmacotécnica, análise de eficácia, e análise de segurança. A análise farmacotécnica é a parte onde ocorre a verificação de todas as etapas da fabricação do medicamento, ou seja, desde a aquisição dos materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados até os controles relacionados. Essa análise é feita pelos próprios técnicos da ANVISA, em geral farmacêuticos, sendo rara a solicitação de pareceres a consultores *ad hoc* (ANVISA, 2005a). Esta análise ainda é dividida em duas etapas, onde a primeira consiste na conferência da documentação requisitada para o registro e a segunda etapa é a análise do dossiê de registro, que é composto por uma parte documental. Outra fase da segunda etapa (da análise farmacotécnica) é o relatório técnico, que deve conter todas as informações referentes aos estudos clínicos e a parte farmacotécnica em si (NISHIOKA, 2006).

A análise farmacotécnica avalia a bula (quanto à sua estrutura), a estabilidade do produto, as informações técnicas do(s) princípio(s) ativo(s), a farmacodinâmica, a farmacocinética, toda a produção do medicamento e todo o controle de qualidade do produto. Já a análise de eficácia e segurança é realizada por meio da análise de estudos pré-clínicos (ou não-clínicos) e clínicos, estes subdivididos em fases I, II, III e, eventualmente, IV, nos casos de medicamentos já registrados em outros países para os quais dados de farmacovigilância pós-mercado já são disponíveis (ANVISA, 2005a; NISHIOKA, 2006).

Tais avaliações sempre dependeram de consultores externos, em geral organizados em câmaras técnicas. O papel de técnicos da ANVISA nessas avaliações sempre foi, e ainda é, limitado, e esta Agência continua a depender de colaboração externa. As avaliações de eficácia e segurança de medicamentos novos passaram a ser encaminhadas a consultores *ad hoc*, seja de forma direta ou por meio de associações médicas, as quais selecionam entre seus afiliados profissionais que possuam conhecimento e experiência no assunto e que não tenham conflitos de interesse para emitir pareceres sobre os produtos. Avaliações de pedidos de registro de medicamentos novos são encaminhadas para dois consultores, enquanto que, em

geral, um único consultor é acionado para avaliação de inclusões e alterações pós-registro (ANVISA, 2005a).

A GEPEC tem avaliado os pareceres de seus consultores e, muito embora frequentemente os tenha acatado, isso nem sempre acontece, em parte porque pareceres de dois consultores diferentes sobre um mesmo produto nem sempre são concordantes e, em casos mais raros, por discordar do(s) parecer(es). Quando a Agência tem parecer diverso do de seus consultores, a divergência fica documentada no processo. Não obstante esse fato é importante que a deliberação quanto à concessão ou não de um registro seja feita pela Agência, que tem essa responsabilidade, e que esta mantenha sua independência em relação aos seus consultores, que respaldando ou não as recomendações de seus consultores, a ANVISA explicita em seus pareceres os motivos das tomadas de decisão, para a transparência do processo (ANVISA, 2005a).

Também é atribuição da GEPEC a aprovação de ensaios clínicos, responsabilidade que compartilha com os Comitês de Ética em Pesquisa das instituições em que tais estudos são realizados e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Nesse cenário, a GEPEC, que é a gerência que avalia os estudos clínicos com todos os medicamentos, inclusive os que serão registrados em outras gerências, e concentra sua preocupação nos aspectos metodológicos desses estudos, e de sua possível futura utilização como evidência para o registro no Brasil (NISHIOKA, 2006).

Qualquer empresa pode solicitar o registro de um medicamento sem que nenhum estudo com o mesmo tenha sido realizado no Brasil. Na prática, após o reconhecimento, pelo Brasil, das patentes (Lei n. 9279, de 15 de maio de 1996), e a publicação de uma série de resoluções pelo Conselho Nacional de Saúde disciplinando a pesquisa clínica sob o ponto de vista ético (LOUSANA, 2002; ANVISA, 2006) empresas multinacionais têm trazido estudos clínicos para o Brasil. Até hoje, na maioria dos casos, têm sido trazidos ensaios clínicos multicêntricos fase III, uma minoria de estudos fase II, e quase nenhum estudo fase I (NISHIOKA, 2006).

Diferentemente de outras agências reguladoras mais avançadas, como a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, a ANVISA não tem o arcabouço legal e a tradição de acompanhar o desenvolvimento de novos medicamentos ao longo das diferentes fases de estudo por que esses passam. A GEPEC não é no momento auto-suficiente para avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos novos a ela submetidos para registro. O papel hoje desempenhado pelos consultores *ad hoc* é imprescindível. Entretanto, tenta caminhar na mesma direção, ou seja, considerar que estudos clínicos com novos medicamentos fazem parte da construção de evidências que eventualmente justificarão o seu registro. Nesse cenário de acompanhamento dos ensaios clínicos de sua aprovação até o registro, talvez seja cabível que determinados medicamentos possam ter uma aprovação acelerada, ou seja, antes da conclusão de estudos fase III, o que atualmente não tem sido aceito pela ANVISA (NISHIOKA, 2006).

De acordo com a ANVISA (2010) os resultados obtidos em estudos clínicos, que são experimentados sob condições controladas, não são obrigatoriamente encontrados quando do uso rotineiro, individual, do procedimento pesquisado (que pode ser um medicamento), que se faz sem contar com essas condições; daí, a exigência de estudos clínicos bem desenhados, com material e métodos bem definidos e resultados comprováveis e repetíveis, para que se garanta a validade do seu uso fora das condições exigidas para a pesquisa. Resta ainda, à GEPEC e à ANVISA, desenvolver novas regulamentações dirigidas ao acompanhamento dos ensaios clínicos realizados no Brasil. É necessário que eventos adversos observados durante ensaios clínicos sejam notificados à vigilância sanitária, e que esta tenha capacidade de analisá-los com agilidade e eficiência (NISHIOKA, 2006).

Ressalte-se que o registro de um produto farmacêutico pela ANVISA significa apenas que aquele medicamento atende os requisitos mínimos de segurança biológica e eficácia terapêutica, estabelecidos pela agência reguladora, representando tão somente que seu fabricante tem, a partir de então, o direito de comercializá-lo. E isso, por si só, não implica obrigatoriamente a sua incorporação e fornecimento no âmbito do sistema público de saúde, inclusive porque o processo de registro não considera a comparação entre as alternativas terapêuticas disponíveis (ANVISA, 2010).

2.2. Medicamentos Oncológicos

O Ministério da Saúde e as secretarias de saúde não fornecem diretamente medicamentos para o tratamento de câncer, exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe (Glivec[®], Novartis) para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (ANVISA, 2010).

Sob nenhuma circunstância ou justificativa nenhum medicamento, seja de uso oral ou parenteral, pode ser fornecido *in totum* diretamente a doentes ou parentes. A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança (ANVISA, 2004a).

O adequado fornecimento de antineoplásicos ocorre por protocolo de tratamento ou também chamado esquema de tratamento adotado no estabelecimento de saúde para aquele tipo e subtipo de câncer, em seus diferentes estágios, considerando-se a finalidade terapêutica e as condições físicas e psicológicas do paciente, prescrito por médico capacitado para tal. (AGU/CONJUR-MS/LFGF, 2012). Os medicamentos utilizados no tratamento do câncer são administrados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica (ANVISA, 2010).

O fornecimento de medicamentos oncológicos é feito de modo diferenciado. Inicialmente, é necessário o preenchimento de formulário constando como procedimento quimioterápico no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS) por estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e depois são ressarcidos conforme o código da APAC, pela respectiva Secretaria de Saúde gestora, que repassa o recurso para o estabelecimento. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde vigentes, quando existentes (ANVISA, 2010). No Estado de São Paulo, médicos especializados fazem a regulação das solicitações de medicamentos oncológicos previamente à sua liberação considerando o tipo e características do paciente e da gravidade e extensão da doença.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento (ANVISA, 2010).

3. Metodologia

Este trabalho foi idealizado com a finalidade de entender as dificuldades de registro de medicamentos antineoplásicos importados e apontar alternativas de soluções para a indisponibilidade desses para os pacientes oncológicos. Visto que se trata de um fenômeno sobre o qual ainda se busca obter maior familiaridade, para posteriormente formular hipóteses, adotou-se o método exploratório (GIL, 2002). A abordagem utilizada para a condução da pesquisa de campo foi o estudo de caso, diante de sua possibilidade de investigação de fenômenos contemporâneos nas situações reais em que os limites entre estas e aqueles não são claros (YIN, 2001).

A unidade de análise definida foi o produto, ou seja, o medicamento antineoplásico. Selecionou-se o medicamento Lenalidomida em razão de sua representatividade para o fenômeno em questão, visto que a indisponibilidade desse medicamento afeta significativamente o tratamento de pacientes de Mieloma Múltiplo. Várias discussões tem sido conduzidas em diversas esferas políticas e legais, contudo o impasse permanece e os pacientes são seriamente prejudicados.

Para efetuar a coleta de dados, primeiramente identificou-se as partes envolvidas e interessadas na Lenalidomida, mais especificamente, a ANVISA, os médicos, os pacientes, as associações de apoio, os advogados, os laboratórios farmacêuticos e as empresas de pesquisa clínica. Posteriormente, definiu-se quais pontos seriam explorados a partir de cada uma dessas partes e, para tanto, foram elaboradas questões que atendessem suas particularidades. A coleta de dados se deu a partir de entrevistas e busca em documentos que pudessem elucidar a posição das partes sob avaliação. A análise dos dados coletados foi efetuada por meio das técnicas de análise de conteúdo e documental, sendo esta empregada para analisar documentos e, aquela, para mensagens.

4. Apresentação e Análise do Caso

4.1. A Lenalidomida

A Lenalidomida pertence ao grupo de novas drogas denominadas imunomoduladoras, que têm a capacidade de modular o sistema imunitário. A Lenalidomida deriva da Talidomida e sua propriedade imunomoduladora tem ação antiinflamatória, antiproliferativa e antitumoral. Novas drogas, como a Lenalidomida, podem interromper o crescimento do mieloma múltiplo (MM), além de induzir a morte das células deste tipo de câncer (apoptose) e aumentar a imunidade. Tem sido empregada em vários países para uso clínico no tratamento do MM e na síndrome mielodisplásica.

O MM é uma neoplasia maligna das células plasmáticas derivadas da medula óssea, que acomete plasmócitos, responsáveis pela produção dos anticorpos e corresponde a 1% de todos os cânceres e a 10% dos cânceres sanguíneos. A incidência é de aproximadamente 5 casos para cada 100.000 habitantes. É uma doença de idosos, sendo que apenas 2% dos casos ocorrem antes dos 40 anos e menos de 10% antes dos 50 (UNIMED/ FESP, 2011).

Alguns pesquisadores comprovaram que a Lenalidomida em alguns pacientes com MM não responderam à monoterapia (HIDESHIMA *et al.*, 2006). Outros estudos observaram que a Lenalidomida associada à Dexametasona representa uma efetiva forma de tratamento do MM refratário, se comparada à antiga forma de tratamento, apenas com elevadas doses de Dexametasona. A dose oral diária de Lenalidomida quando combinada com doses elevadas de Dexametasona é uma efetiva opção para tratamento de pacientes com MM recidivada e/ou refratária (Dimopoulos *et al.*, 2007; Weber *et al.*, 2007).

A Lenalidomida é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o uso em combinação com Dexametasona em pacientes com MM (idade \geq 18 anos) que tenham recebido ao menos uma terapia antimieloma prévia (PALUMBO, 2008). Já na Inglaterra e na Escócia, o tratamento com Lenalidomida, após avaliação farmacoeconômica tem sido indicado para pacientes que

receberam, pelo menos, duas terapias antimieloma prévias (SCOTT; LYENG-WILLIAMSON, 2011).

Não obstante, mesmo dentre os pacientes que receberam previamente um tratamento com Talidomida, a Lenalidomida associada à Dexametasona demonstrou ser mais efetiva na supressão da progressão da doença do que o uso de Dexametasona isolada (WANG *et al.*, 2007). Adicionalmente, estudos ainda mostraram que em pacientes recém-diagnosticados, que usaram a combinação da Lenalidomida com baixas doses de Dexametasona, apresentaram, no geral, uma evidente melhora em relação à sobrevivência e toxicidade, quando comparados com a combinação com elevadas doses de Dexametasona (RAJKUMAR, 2007).

A vantagem do uso da Lenalidomida em relação à Talidomida refere-se à menor taxa de efeitos adversos neurológicos, sonolência e constipação intestinal. Entretanto, é uma droga teratogênica (pode causar malformação fetal), aumenta o risco de trombose, é comum a neutropenia (diminuição de glóbulos brancos) e é hepatotóxica dentre outros efeitos adversos. (Revlimid®, bula 04/2009).

Como a Lenalidomida tem mais de uma ação sobre as células do Mieloma, tem-se postulado que o uso continuado (terapia de manutenção) poderia ser útil nesses pacientes, contribuindo para a manutenção da remissão da doença. De acordo com Brados (2012), a Lenalidomida possui um perfil de toxicidade favorável e, sua eficácia vai além da inibição do crescimento das células do Mieloma, para a alteração do microambiente da medula óssea e intensificação da resposta imune. Se comparado à terapia com Talidomida, que consistentemente melhorou a sobrevida livre de progressão e a sobrevivência, esta ainda demonstra uma pobre tolerância (MORGAN *et al.*, 2011).

Em estudos mais avançados de combinação, novas drogas como Bortezomibe, já estão sendo utilizadas em associação com Talidomida e Lenalidomida e, têm trazido melhoras substanciais na compreensão do tratamento do MM, na última década (RICHARDSON *et al.*, 2007). Atualmente, a literatura demonstra novas associações de Lenalidomida com outras drogas para o tratamento do MM. A dose resposta da terapia de Lenalidomida com Dexametasona, Bortezomibe, Ciclofosfamida é um esquema terapêutico promissor para o MM refratário (LONIAL *et al.*, 2011; SENTHILKUMAR; GANESH, 2012). Uma busca na literatura de dois estudos com 704 pacientes demonstra a evidência que a droga prolonga o tempo para a progressão da doença em média por mais 5 meses se comparado ao tratamento convencional, e a sobrevida geral também aproximadamente em 5 meses, por isso, o tratamento é considerado apenas paliativo (UNIMED/ FESP, 2011).

Apesar dos promissores resultados reportados em publicações científicas internacionais, a Lenalidomida não foi aprovada para uso em pacientes com MM no Brasil, por exigências da ANVISA. Em dezembro de 2005, o registro da Lenalidomida foi efetivado nos EUA. Após 3 anos, o pedido de registro da Lenalidomida (Revlimid®, Celgene Corporation) foi peticionado na ANVISA pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A em 24/11/2008, para tratamento de MM e de Síndromes Mielodisplásicas. A gerência de medicamentos da ANVISA procedeu consulta *ad hoc* ao Instituto Nacional de Câncer (INCA), à Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA (CATEME), composta por especialistas externos, e ao Conselho Nacional de Saúde que é composto por usuários, trabalhadores e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) (ANVISA, 2005a, AGU/CONJUR-MS/HRP, 2012).

O INCA não apontou melhorias no tratamento do MM com uso da Lenalidomida e se manifestou apenas sobre o tratamento das Síndromes Mielodisplásicas. A CATEME se manifestou contrária ao registro do medicamento diante da ausência de dados que demonstrassem a superioridade da Lenalidomida em relação ao tratamento já adotado no país. No mesmo sentido, o Conselho Nacional de Saúde, por meio da Comissão Nacional de Ética

em Pesquisa (CONEP), se posicionou contrariamente à concessão do registro para o medicamento contendo Lenalidomida (AGU/CONJUR-MS/HRP, 2012).

O laboratório pretendia registrar o produto como mais uma opção de tratamento de 2º nível (utilizada após o tratamento com o medicamento de 1º nível). No Brasil, em situações como essa, a ANVISA exige estudos clínicos de eficácia e segurança cujo desenho comprove que o novo medicamento tenha, um perfil terapêutico, no mínimo, igual ao produto existente no mercado para a mesma indicação (ANVISA, 2005a).

O registro do medicamento contendo Lenalidomida foi negado porque a empresa Zodiac apresentou um estudo clínico comparando seu produto com tratamento envolvendo o uso de placebo (produto sem nenhuma ação farmacêutica) e não a outro com igual indicação terapêutica já existente no mercado brasileiro e pela falta de um Plano de Riscos consistente para o medicamento, considerando que seus efeitos são semelhantes aos da Talidomida (risco de malformação fetal). O indeferimento do registro foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) em julho de 2010 (AGU/CONJUR-MS/HRP, 2012).

Ainda de acordo com a nota publicada sobre o indeferimento da ANVISA (ANVISA, 2012), em 23/07/2010 a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos protocolou um recurso à Diretoria Colegiada da ANVISA e, diante disso, a Diretoria Colegiada determinou a análise do processo por especialistas distintos daqueles que fizeram a primeira avaliação e solicitou a revisão de todos os argumentos apresentados pela empresa frente aos motivos que levaram ao indeferimento do registro. Em reunião fechada e protegida por sigilo, da qual participaram advogados e médicos representantes de entidades científicas, mas também representantes da Zodiac Produtos Farmacêuticos, foi realizado o julgamento com base no novo parecer técnico e nas informações apresentadas pela empresa.

Segundo o entendimento da Diretoria Colegiada, não foram apresentados argumentos suficientes para alterar a posição já adotada pelo corpo técnico da agência. Por isso, a decisão foi pela manutenção do indeferimento do registro, com base nas mesmas debilidades apontadas originalmente: estudo comparando o medicamento à base de Lenalidomida com placebo e falta de consistência do plano de controle sobre os riscos relacionados à droga (ANVISA, 2012). Em 27 de julho de 2010, A Gerência Geral de Medicamentos recusou o recurso e manteve o indeferimento, sendo que em 05/11/2010, a Coordenação de Instrução e Análise de Recursos da ANVISA opinou pela não concessão de efeito suspensivo no indeferimento, após aditamentos feitos pela empresa. Em 20/12/2011, o Conselho Nacional de Saúde, por meio da CONEP se manifestou favoravelmente ao parecer da ANVISA e pediu que fosse mantido o indeferimento. No dia 10/05/2012 o recurso da empresa foi pautado em reunião da Diretoria Colegiada, e em 18/12/12 o Julgamento do recurso foi finalizado pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

A ANVISA esclareceu ao público os motivos da decisão e a justificativa apontada é que: “...nenhum medicamento pode ser registrado com dúvidas sobre o seu desempenho terapêutico, cabendo aos laboratórios interessados no registro a apresentação de estudos que sustentem os adequados níveis de eficácia e segurança de seus medicamentos. O laboratório Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A poderá, a qualquer tempo, apresentar novo pedido de registro do medicamento em questão e este poderá ser aprovado, desde que cumpridos os requisitos exaustivamente debatidos durante todo o período de tramitação do processo ora encerrado” (ANVISA, 2012). Deve-se ressaltar que a Zodiac, diferentemente do que ocorreu nos E.U.A, não apresentou nenhum programa de segurança para os usuários da Lenalidomida. Esta medicação foi aprovada para uso somente em pacientes que preencham todos os critérios de segurança e tem distribuição restrita (RevAssist, 2007; Castaneda et al., 2008).

4.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

A partir do histórico e da situação demonstrada, apresenta-se os resultados da pesquisa efetuada segundo cada categoria previamente estabelecida, sendo esses discutidos à luz dos interesses das partes envolvidas.

4.2.1. Posição da ANVISA

A ANVISA afirma que os requisitos para registro de medicamentos são estudos que comprovem uma eficácia mínima e segurança biológica – que podem ou não se confirmar quando incluído um número maior de doentes, o que pode levar à suspensão do registro medicamento e sua retirada do mercado (mesmo para os produtos que já possuem registro deferido pela ANVISA). Isso porque a condicionalidade para aprovação rápida, de desenvolvimento pós-comercialização da fase IV de pesquisa, não se dá, sendo transferida imediatamente para os doentes em geral, fora do uso controlado (condição dada em estudos experimentais), cujo número muitíssimas vezes maior permite que o erro ou desvio aceitável na análise dos resultados dos estudos experimentais (de 5% ou $p < 0,05$), mesmo em estudos adequadamente bem concebidos e desenvolvidos, se expresse de forma dramática, portanto inaceitável (ANVISA, 2010).

Analisando o papel da agência reguladora em sua forma de autorizar um novo quimioterápico, que já vem demonstrando resultados benéficos a vários pacientes no mundo (mesmo em terapia combinada), o sistema de registro de novos medicamentos deveria ser baseado em estudos científicos, uma vez que a própria agência não possui estrutura técnica no acompanhamento de estudos clínicos e, além disso, como já citado anteriormente, os ensaios clínicos não necessariamente garantem a segurança e eficácia de uma nova droga aprovada no mercado, devendo a ANVISA estar atenta aos casos de reações adversas em pacientes.

Outra observação que diz respeito a casos de medicamentos que ainda não tinham seu registro aprovado pela ANVISA é o acesso a medicamentos não aprovados através da participação em ensaios clínicos de pacientes que supostamente possam se beneficiar deles, ou através de programas denominados “Programas de Acesso Expandido”, que não se caracterizam como pesquisa clínica, e que várias indústrias farmacêuticas têm mantido desde a sua regulamentação. Em ambas as situações, o medicamento é fornecido pelas indústrias farmacêuticas, sem ônus para os pacientes (ANVISA, 2004b). Por outro lado, pacientes que participam de alguns ensaios clínicos com novos medicamentos, depois que a pesquisa é finalizada entram via judicial para dar continuidade ao tratamento com custos diretos/indiretos e expõem esses pacientes a riscos por vezes ainda desconhecidos.

4.2.2. Posição dos Médicos

A opinião de pacientes e médicos que apóiam a aprovação da Lenalidomida é crescente. Os médicos hematologistas (via Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia) têm participado ativamente da luta para a aprovação da Lenalidomida, uma vez que enfrentam diariamente o problema da impossibilidade do uso dessa medicação para pacientes selecionados e essa situação não é um problema infrequente.

Segundo a Fundação Internacional do Mieloma (IMF), há cerca de 750 mil pacientes de MM no mundo, e o número cresce. Só nos Estados Unidos, surgem 21 mil casos por ano. No Brasil, não há estatísticas exatas, mas é a segunda neoplasia hematológica mais frequente, com cerca de 10.000 casos novos ao ano. São cerca de 30 mil pacientes em tratamento no Brasil, sendo que 80% deles têm mais de 60 anos de idade. Portanto, se o encontro de pacientes com MM é frequente e um percentual desses tem recidiva ou é refratário, a disponibilidade de novos tratamentos, que venham a ser benéficos para os pacientes, é o que se espera de um gestor da área da saúde.

4.2.3. Posição dos Pacientes

Os pacientes com MM, em especial os refratários ou recidivados, ficam numa posição absolutamente desesperadora. Por um lado, têm informações tanto a partir dos médicos, como das fundações de apoio aos pacientes com câncer e mesmo na internet, que há novos

medicamentos que podem dar, senão a cura, o controle da doença. Por outro lado, uma medicação, como a Lenalidomida não tem sequer o registro para sua utilização no país, não restando alternativa que a busca pelo medicamento via judicial e apoio via associações de pacientes para viabilização do tratamento. Mais de 54.000 pessoas assinaram petição para solicitar ao governo a aprovação da Lenalidomida no Brasil, que apesar disso não foi sensível a esse apelo.

Além do mais, vários pacientes apresentam efeitos adversos intensos a tal ponto que levam à suspensão da medicação ocasionando uma maior taxa de suspensão do tratamento quando comparada com a Lenalidomida e, a suspensão de tratamento oncológico por efeitos adversos é algo indesejável para o adequado controle da doença (Zou et al., 2013). Os pacientes, também utilizando as redes sociais inclusive, como exemplo do “Grupo Direito de Viver – A Saga dos Pacientes com Mieloma Múltiplo” procuram sensibilizar e esclarecer a população sobre o MM. O grupo, liderado por Raimundo Bruzzi, é composto por pacientes, familiares e amigos engajados na batalha em busca de medicamento e no enfrentamento a um órgão público que, por princípio, deveria ter o papel de defendê-los. Em carta para aberta à presidente Dilma Russef, publicada na página do grupo (<http://www.asagadospacientesmm.blogspot.com.br/>), Bruzzi ressalta a inoperância, omissão e o descaso da ANVISA e criou uma petição para liberação da Lenalidomida em 26/07/2012 no endereço www.avaaz.org/pt/petition.

4.2.4. Posição das Associações de Apoio

Agências reguladoras e governos de aproximadamente 80 países reconheceram a eficácia do medicamento, mas no Brasil o processo de registro pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ficou em análise desde 2008 e foi finalmente rejeitado em final de 2012, apesar do esforço conjunto da população empreendido pelas associações de apoio como ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) e IMF (Fundação Internacional do Mieloma) que defendem a aprovação dessa medicação.

4.2.5. Posição dos Advogados

O fato de que a maior parte dos processos judiciais determinar o fornecimento de um único medicamento parece demonstrar que essa via tem sido empregada para assegurar o acesso não à assistência farmacêutica de uma forma geral, mas às novidades terapêuticas, cujo custo costuma ser tão elevado que torna o Estado seu único comprador (Appio, 2005 apud Pereira, 2010). Foram observadas situações em que as determinações judiciais obrigaram o Estado a fornecer medicamentos em indicações para as quais eles não estão aprovados no país. Essas situações são denominadas internacionalmente de uso *off label*. No Brasil, segundo a ANVISA, o uso *off label* não é proibido, mas o médico deve estar consciente de que a responsabilidade a respeito de eventuais efeitos colaterais decorrentes de um uso não aprovado do medicamento é do prescritor, estando o laboratório produtor isento de tal responsabilidade (ANVISA, 2005b).

Ocorre que o acesso a assessoria jurídica requer a disponibilidade de recursos financeiros em determinado montante que a maioria dos pacientes não apresenta condições de reunir. Dessa forma, ainda que essa via seja uma potencial alternativa para obtenção do medicamento, ainda é limitada a um reduzido número de pacientes.

4.2.6. Posição dos Laboratórios Farmacêuticos

A indústria farmacêutica, devido à grande competitividade do setor, em especial no segmento dos medicamentos que já perderam a proteção de patentes, concentra os seus esforços no desenvolvimento de novas drogas cada vez mais potentes, com grande complexidade tecnológica e de ação cada vez mais específica. Esta indústria representa um dos setores mais rentáveis no âmbito mundial, porém, ostenta riscos elevados, uma vez que a cada dez mil moléculas pesquisadas, apenas uma será comercializada como medicamento e, com isso, o desenvolvimento de novos princípios ativos gera custos elevados. Entretanto, o

elevado lucro sobre o investimento em único medicamento inovador, apresenta-se como uma forte justificativa para os altos valores investidos em pesquisas. Enquanto outros setores investem em média 4% do faturamento em P&D (Pesquisa e Desenvolvimento), a indústria farmacêutica investe em média 21,2% do faturamento na pesquisa e na formulação de novos produtos (CRISPIM; FILLIETAZ, 2009). Segundo Fagan (1998), a pesquisa e o desenvolvimento de novas drogas levam em média 12 anos e o investimento pode chegar a 350 milhões de dólares. Contudo, estima-se que atualmente esse valor supere 1 bilhão de dólares. O desenvolvimento de medicamentos novos mobiliza um alto volume de recursos não subsidiados, o que resulta em tratamentos acessíveis apenas a uma pequena parcela da população.

O indeferimento do registro da Lenalidomida pela ANVISA representa atrasos na implantação de uma nova terapia promissora, aplicada aos pacientes com MM usuários ou não do SUS, uma vez que há a melhora da qualidade de vida dos usuários em virtude do aumento da tolerabilidade e do menor número de efeitos colaterais. No entanto, a visão de que a motivação da indústria farmacêutica está em busca da melhoria da qualidade de vida não é compartilhada por todos. Para Andrade e Lisboa (2000), o desenvolvimento de novos medicamentos seria motivado muito mais por uma pré-ocupação de espaço de mercado do que pelo tratamento das doenças. Isso significa que a Celgene Corporation, representada pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A, ainda luta pela conquista do mercado brasileiro, além do retorno financeiro de um grande investimento da nova droga Revlimid.

4.2.7. Posição das Empresas de Pesquisa Clínica

As empresas que realizam pesquisa clínica para registro de medicamento novo, no Brasil, devem seguir as orientações de acordo com a legislação vigente, especificamente a RDC nº 136/ 2003 e RDC nº 4/ 2009 (ANVISA, 2003 e 2009). O acompanhamento das pesquisas clínicas, além do grupo técnico da ANVISA, também é compartilhado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS) que analisa os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas, cabendo-lhe ainda, dentre outras, as atribuições de analisar e emitir parecer, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais como equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde, novos ou não registrados no País e novos procedimentos ainda não consagrados na literatura. O não cumprimento da legislação e normas inviabiliza o registro do medicamento novo. Porém vale ressaltar, que a ANVISA não tem o arcabouço legal e nem a tradição de acompanhar o desenvolvimento de novos medicamentos ao longo das diferentes fases de estudo por que esses passam. A GEPEC não é no momento auto-suficiente para avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos novos a ela submetidos para registro. O papel hoje desempenhado pelos consultores *ad hoc* é, ainda, burocrático, baseado em análise documental do processo de registro.

Exigir estudos de risco associados à Lenalidomida parece ser um paradoxo em relação à aprovação do uso da Talidomida, estigmatizada por anos por seus conhecidos riscos e efeitos teratogênicos nos anos 60, que tem como vantagem o baixo preço, em comparação com outros tratamentos. A facilitação da volta da Talidomida ficou evidente em uma entrevista, para Jornal de Brasília, do gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos da ANVISA, Sérgio Nishioka que argumentou sobre a volta do emprego da Talidomida baseado em indicações médicas: “Nós acreditamos que é chegado o momento de disciplinarmos melhor o uso da Talidomida. Muitas indicações têm surgido ou são pleiteadas por várias associações médicas. Não é possível ficar legislando sobre Talidomida caso a caso, com diversas portarias sobre o assunto, uma para cada nova indicação” (ANVISA, 2005).

Conforme a assessora da Unidade de Produtos Controlados da ANVISA, Ruth Martins, o custo da Talidomida foi colocado em foco: “O Brasil tem a vantagem de ter a tecnologia da fabricação da própria matéria-prima, desenvolvida com recursos do governo,

por empresas nacionais. Aqui, um comprimido de Talidomida custa ao governo R\$ 0,20. Nos EUA, o mesmo comprimido custa US\$ 10. Ela substitui também com sucesso alguns medicamentos para o câncer, por exemplo, que são bastante caros” (ANVISA, 2005).

4.3. Síntese das Análises

A Lenalidomida não é disponível pelo SUS (apenas a Talidomida) e tem alto custo de aproximadamente R\$16,5 mil (uma caixa com 30 comprimidos) (UNIMED/FESP, 2011). Atualmente, a publicação do parecer nº 814/2012 da Advocacia-Geral da União/ Consultoria-Geral da União Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde, impossibilita o Sistema Único de Saúde - SUS fornecer medicamentos sem registro na ANVISA, por via judicial. Mesmo para aqueles pacientes que poderiam custear na rede privada, o uso do antineoplásico ou que processam o governo para a aquisição da Lenalidomida pela via judicial, a entrada do produto seria considerada ilegal, com base na Lei da criação da ANVISA (Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999), pois um dos objetivos da agência em seu artigo 7º, inciso XV: “... - proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde”.

Estudos clínicos e publicações científicas internacionais, bem como a aprovação de novas drogas, por reconhecidas agências internacionais, não são considerados pelos consultores *ad hoc* (em muitos casos médicos e cientistas) e técnicos da ANVISA, mas apenas as exigências referentes ao processo documentado pela empresa interessada no registro.

Quadro 1 – Interesses, argumentos e capacidades das partes envolvidas

Envolvidos	Posição quanto à aprovação	Natureza do interesse	Principal argumento	Capacidade de defender seu interesse
ANVISA	Contra	Político/ Social	Falta comprovação sobre a eficácia e segurança do medicamento.	Alta
Médicos	A favor	Social	O medicamento é mais eficaz e provoca menores efeitos colaterais do que as gerações anteriores.	Alta
Pacientes	A favor	Social	Alternativa e, em alguns casos, única chance de tratamento e sobrevida.	Baixa
Associações de apoio	A favor	Social	Mobilização da opinião pública e reforçar posicionamento a favor da humanização e aprovação da Lenalidomida no Brasil.	Média
Advogados	Neutra	Econômico	Todos os cidadãos possuem direitos iguais a tratamentos com os melhores medicamentos.	Neutra
Laboratórios farmacêuticos	A favor	Econômico	O medicamento traz melhorias em relação às gerações anteriores.	Média
Empresas de pesquisa clínica	Neutra	Econômico	O acompanhamento das pesquisas clínicas é realizado pela ANVISA e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS)	Neutra

Conforme demonstrado no Quadro 1, a divergência de interesses das partes envolvidas e o desequilíbrio das capacidades para defendê-los eleva a complexidade do problema, ressaltando algumas questões que precisam ser respondidas e apontado os principais desafios a serem superados.

Cabe à empresa interessada no registro, apresentar as exigências da ANVISA, quanto ao estudo dos efeitos da droga comparada com outro medicamento empregado na terapia de MM, não comparando com placebo. Seguir as normas direcionadas ao estudo de risco e elaborar um documento detalhado sobre riscos e efeitos adversos ainda é um ponto importante a ser respondido, que a Zodiac deve esclarecer para uma nova tentativa de registro. Ciente dessa necessidade, por que essa organização não segue o referido procedimento?

Os principais desafios a serem enfrentados pela ANVISA envolvem a capacitação da GEPEC a respeito dos ensaios clínicos, além da oferta de ferramentas para o grupo técnico. Tais medidas seriam importantes na avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos novos submetidos para registro. Com isso, ocorreria a redução nos atrasos do processo, trazendo agilidade nas questões não respondidas entre as partes. Diminuir a dependência de consultores externos também é um foco importante. A autonomia da GEPEC evitaria pareceres conflitantes entre esta e os consultores, uma vez que a agência pode ter um parecer diverso e, devido a isso, a divergência fica documentada no processo. Deve-se ressaltar que a GEPEC avalia os estudos clínicos com todos os medicamentos, inclusive os que serão registrados em outras gerências, o que pode ser indicador no atraso do registro de um medicamento novo.

5. Considerações Finais

Deve-se considerar que, recentemente, no país, o uso de medicamentos de alta complexidade gerou casos em que a indicação não era pertinente, pacientes até mesmo sem diagnóstico foram incluídos para tratamento colocando-os em risco, porém, essa experiência passada não deve ser fonte de obstáculos para novos tratamentos nem servir de justificativa para aumento de burocracia. O ideal seria que a ANVISA aprimorasse seu funcionamento de modo a agilizar suas operações, ao mesmo tempo em que deixasse transparente ao público suas exigências e demandas. Em maio de 2012, o FDA relatou que pacientes tratados com Lenalidomida apresentam risco aumentado para outras neoplasias como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e doença de Hodgkin (FDA, 2012). Porém, sabe-se que a Lenalidomida prolonga a vida de pacientes usuários internacionais, se comparada aos tratamentos convencionais disponíveis pelo SUS, daí ser fundamental que, apesar de o alto custo do tratamento parecer ser o real obstáculo para que a droga seja empregada no tratamento oncológico no Brasil, medidas sejam tomadas para que essa medicação possa ser reavaliada quanto ao seu registro e a segurança dos pacientes como ocorre em outros países.

Conclui-se que a Lenalidomida pode ser uma alternativa importante para o tratamento de pacientes de Mieloma Múltiplo, porém as dificuldades e burocracias existentes no processo de registro desse tipo de medicamento no Brasil provoca atrasos nos tratamentos e complicações na condição clínica de pacientes. Dessa forma, deixa-se de usufruir de um potencial benefício para os pacientes em prol da manutenção de processo de registro desatualizado, burocrático e ineficaz.

Acredita-se que este trabalho apresenta contribuições especiais tanto para a academia quanto para a sociedade. As contribuições acadêmicas referem-se ao avanço do conhecimento sobre as dificuldades inerentes ao processo de registro de novos medicamentos, especialmente os antineoplásicos. Com relação às contribuições para a sociedade, defende-se que este trabalho levanta e discute um problema de grande importância para os pacientes oncológicos, visto que as deficiências do processo de registro interferem diretamente no seu tratamento e, conseqüentemente, na sua sobrevivência.

Apesar dos esforços dos pesquisadores, o presente trabalho apresenta limitações. Ainda que a Lenalidomida seja um caso muito representativo do fenômeno que está sendo investigado, a utilização de um caso único se constitui em uma limitação.

Diante da relevância do processo de registro de medicamentos, especialmente os antineoplásicos, entende-se que existam muitas possibilidades para aprimoramento do conhecimento. Novas pesquisas podem ser conduzidas ampliando o número de medicamentos antineoplásicos analisados ou comparando o processo e os resultados do registro de outras drogas tanto na esfera nacional quanto internacional.

Referências

ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO - CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE (AGU/CONJUR-MS/LFGF). PARECER Nº 801/2012 - *Política nacional de atenção oncológica do Sistema Único de Saúde – SUS*, 2012.

AGU/CONJUR-MS/HRP. PARECER Nº 814/2012. *Ilegalidade de fornecimento judicial de medicamentos sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medicamento Revlimid – Lenalidomida que teve seu REGISTRO INDEFERIDO PELA ANVISA*. Disponível em <http://www.portalsaude.saude.gov.br/.../Parecer814_Revlimide>. Acessado em 09/02/2013.

ANDRADE, M. V.; LISBOA, M.B. *Externalidades difusas: uma aplicação para o caso da saúde*. [s.l.]: EPGE/FGV, 2000.

ANVISA, 2005(a). *Registro de Produtos. Informe Técnico*. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/index.htm>>. Acessado em 07/02/2013.

ANVISA. *O acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS*. Departamento de atenção especializada (DAE). Nota técnica, 22 de novembro de 2010. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=35514. Acessado em 02/02/2013.

ANVISA. *RDC nº 136, de 29 de maio de 2003*. Resolução da Diretoria Colegiada n. 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União. Brasília, 02 de junho de 2003d. [citado em 5 jul 2010]. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm> acessado em 28/02/2013.

ANVISA. *Consulta Pública n. 04*, de 19 de janeiro de 2004(a). Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[6217-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[6217-1-0].pdf). Acessado em 12/02/2013.

ANVISA. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. *Esclarecimento sobre a posição da Anvisa quanto ao registro de medicamentos antineoplásicos novos*. 2004(b). Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2004/170204.htm>>. Acessado em 03/02/2013.

ANVISA. Nota de 06/11/2005. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/imprensa/clipping/2005/.../061105.pdf>>. Fonte: Jornal de Brasília Acessado em 12/02/2013.

ANVISA. *Nota sobre o indeferimento da Lenalidomida*. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/nota+sobre+indeferimento+da+Lenalidomida>>. Acessado em 12/02/2013.

ANVISA. RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004. *Regulamento técnico de funcionamento para os serviços de terapia antineoplásica*. Disponível em <http://www.pnass.datasus.gov.br/documentos/normas/121.pdf>. Acessado em 03/02/2013.

ANVISA. RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. *Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano*. D.O.U. nº 29 de 11/02/09 – p. 42.

ANVISA. Registro de medicamentos. *Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos*; 2005 (b). Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm. Acessado em 10/02/2013.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. *Dispõe sobre o registro de medicamento novo*. Publicada no D.O.U de 02/06/2003.

ANVISA. Sala de imprensa. *Nota sobre indeferimento da Lenalidomida*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/nota+sobre+indeferimento+da+Lenalidomida>.> Acessado em 11/02/2013.

ANVISA. Sociedade debate a Talidomida Jornal de Brasília. *Bem estar & Saúde*, 2. Índice - 06/11/2005. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/imprensa/clipping/2005/.../061105.pdf>.> Acessado em 08/02/2013.

APPIO, EF. *O direito e a indústria: não cabe ao juiz determinar política pública de saúde*. *Consultor Jurídico* 2005. APUD PEREIRA, JR; SANTOS, RI; JUNIOR, JMN; SCHENKEL, EP. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. *Ciênc. Saúde Coletiva*, v.15 supl.3, 2010.

BADROS, A. Z. Lenalidomide in Myeloma — A High-Maintenance Friend. *The New England Journal of Medicine*, 366; 19, 2012.

BLOG GRUPO DIREITO DE VIVER. Disponível em http://www.abrale.org.br/fique_atualizado/interno.php?id=1577. Acessado em 08/02/2013.

CASTANEDA, C.P.; ZELDIS, J.B.; FREEMAN, J. QUIGLEY, C.; BRANDENBURG, N.A.; BWIRE, R. RevAssist: a comprehensive risk minimization programme for preventing fetal exposure to lenalidomide. *Drug Safety*, v.31, n. 9, p. 743-752, 2008.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS/MS). *Diretrizes da comissão nacional de ética em pesquisa*. Resolução nº 446, DE 11 DE AGOSTO DE 2011 Publicada no DOU nº 166, Seção 1, de 29/08/2011

CRISPIM, S. F.; FILLIETAZ, A. *Migração de Valor na Indústria Farmacêutica*. XXXIII Encontro da ANPAD (EnANPAD), 2009.

DIMOPOULOS, M.; SPENCER, A.; ATTAL, M. et al. For the Multiple Myeloma-010 Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357: 2123–2132, 2007.

FAGAN, P. L. *As gigantes farmacêuticas: prontas para o século XXI?* Cambridge M. A.: Harvard Business School, 1998 (Nota 9-698-070).

FDA. U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. *Drugs approvals and database*. Disponível em

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm339286.htm>. Acessado em 21/02/2013.

FDA. U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. *FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies*. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm302939.htm>. Acessado em 26/02/2013

GIL, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

HIDESHIMA, T.; RICHARDSON, P. G.; ANDERSON, K. C. Current therapeutic uses of lenalidomide in Multiple myeloma. *Expert Opin Invest Drugs*, 15: 171–9, 2006.

KYLE, R. A. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist*, 6: 119–24, 2011.

LONIAL, S.; MITSIADES, C. S.; RICHARDSON, P. G. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 17: 1264–77, 2011.

LOUSANA, G.; ACCETURI, C. Histórico da pesquisa clínica. In: Lousana G.. (Org.). *Pesquisa clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter. 2002; 1-18.

MINSITÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica, Nº. 873/2012. *Processo Estratégico – Política Nacional de Atenção Oncológica – Prescrição Médica*

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Jul/10/Prescricaodemedicamentosoncologicos.pdf>. Acessado em 25/02/2013

MORGAN, G. J., GREGORY, W. M., DAVIES, F. E., et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 119:7-15, 2012.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE - NICE *technology appraisal guidance 171 Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy*. Junho 2009. Disponível em <URL: www.nice.org.uk/TA171>. Acessado em 10/02/2013.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364:1046-60, 2011.

PALUMBO, A.; MIGUEL, J. S.; SONNEVELD, P. *et al*. Lenalidomide: A new therapy for multiple myeloma. *Cancer Treat Reviews*, 34: 283–91, 2008.

PALUMBO, A.; MIGUEL, J.S.; SONNEVELD, P.; MOREAU, P.; DRACH, J.; MORGAN, G.; EINSELE, H. Lenalidomide: A new therapy for multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, 34, 283–291, 2008.

RAJKUMAR SV, JACOBUS S, CALLANDER N, FONSECA R, VESOLE D, WILLIAMS M, ABONOUR R, SIEGEL D, GREIPP P. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2007*; 25(18S) [Abstract LBA8025].

REVASSIST®. RevAssist® Software and User Guide for REVLIMID® Patient –Physician Agreement forms and REVLIMID® Prescription Form, 2007. Disponível em: http://www.revlimid.com/docs/user_guide.pdf. Acessado em 28/02/2013.

REVLIMID. PACKAGE INSERT. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=10442>. Acessado em 26/02/2013.

RICHARDSON PG, MITSIADES C, SCHLOSSMAN R, MUNSHI N, *et al.* New drugs for myeloma. *Oncologist*, 12: 664–89, 2007.

SCOTT, L. J.; LYSENG-WILLIAMSON, K. A. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Drugs*, 26; 71(5):625-49, 2011.

SENTHILKUMAR, C.S.; GANESH, N. Lenalidomide-based combined therapy induced alterations in serum proteins of multiple myeloma patient: a follow-up case report and overview of the literature. *Experimental Oncology*, 34,4, 373-376, 2012.

UNIMED/ FESP. Federação das Unimeds do Estado de São Paulo. *Lenalidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo. Evidências para melhores resultados nas decisões em saúde*. 2011. Cartilha de apoio médico e científico ao judiciário. Capítulo 46, pp. 107-108.

VALLET, S.; PALUMBO, A.; RAJE, N.; BOCCADORO, *et al.* Thalidomide and lenalidomide: mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma*, 49: 1238–45, 2008.

WANG, M.; KNIGHT, R.; DIMOPOULOS, M. et al. Effect of Len/Dex in MM despite Thal resistance. *Haematologica*, 92(s2), 2007.

WEBER, D. M.; CHEN, C.; NIESVIZKY, R. et al. For the Multiple Myeloma-009 Study Investigators. Oral lenalidomide plus dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357:2133–42, 2007.

WEBER, D. M.; CHEN, C.; NIESVIZKY, R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New Eng J Med*, 357: 2133–42, 2007.

YIN, R. *Estudo de caso: planejamento e métodos* (2a ed.). Porto Alegre, RS: Bookman, 2001.

ZOU Y, SHENG Z, NIU S, et al. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Feb 10.