UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

Giulianna Aparecida de Alencar Dias

**Judicialização da saúde: análise dos processos judiciais do medicamento
lenalidomida impetrados contra a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo
para tratamento de Mieloma Múltiplo**

São Paulo
2021

GIULIANNA APARECIDA DE ALENCAR DIAS

**Judicialização da saúde: análise dos processos judiciais do medicamento
lenalidomida impetrados contra a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo
para tratamento de Mieloma Múltiplo**

Dissertação apresentada para avaliação escrita no
Programa de Pós-graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Fernando Mussa Abujamra
Aith

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo (a) autor (a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Dias, Giulianna Aparecida de Alencar
Judicialização da saúde: análise dos processos judiciais
do medicamento lenalidomida impetrados contra a Secretaria
de Saúde do Estado de São Paulo para tratamento de Mieloma
Múltiplo / Giulianna Aparecida de Alencar Dias; orientador
Fernando Mussa Abujamra Aith. -- São Paulo, 2021.
121 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2021.

1. Mieloma Múltiplo. 2. Lenalidomida. 3. Talidomida. 4.
Judicialização da Saúde. 5. Controle de Medicamentos e
Entorpecentes. I. Aith, Fernando Mussa Abujamra, orient.
II. Título.

Nome: DIAS, Giulianna Aparecida de Alencar

Título: Judicialização da saúde: análise dos processos judiciais do medicamento lenalidomida impetrados contra a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para tratamento de Mieloma Múltiplo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a).Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a).Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a).Dr(a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Para meus pais, Joaquim e Irandi, e ao
Pablo, pela paciência e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Joaquim e Irandi, que tanto amo e são exemplos de vida e motivação.

Ao Pablo, por toda sua paciência, cuidado, amor e principalmente seu apoio nas horas de estudo, hoje e sempre.

À Renata, minha irmã, por me ouvir durante meus desabafos e por todos os momentos de incentivo e sugestões.

Ao professor e orientador Fernando Aith, pelas sugestões e paciência com tantas perguntas e dúvidas e por todas as ideias valiosas.

A Deus, por toda oportunidade, sempre colocando pessoas amigas e exemplos em minha vida e por manter a esperança sempre acesa.

Aos amigos que conheci durante essa caminhada, nas disciplinas frequentadas e fora delas, que lutam pelo Sistema Único de Saúde.

Aos colegas da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que convivi nessa caminhada e ficaram felizes e apoiaram a cada passo trilhado.

Ao Gustavo Roccon pelas leituras, sugestões e discussões sobre saúde pública.

À Juliana Gulka, por todo processo de revisão, dicas e enfim, me ajudar nos prazos finais.

À Silmara Duarte (CEPEDISA), pela paciência, auxílio e chamada de atenção quando precisei, e por fim, por toda ajuda, conselhos e estar sempre pronta a ajudar.

À Thamires P. Cappello por todas as explicações e ajuda nas dúvidas, principalmente sobre patentes.

À Maria Julia F. Gonçalves, estudante apaixonada por Direito e Saúde que tive o prazer em conhecer e trabalhar no Departamento Regional de Saúde XVI, por todas dicas, sugestões e pelas ótimas conversas sobre SUS e Direito.

Aos membros da Banca Examinadora, Doutor as Ana Luiza Chieffi, Marília Cristina Prado Louvison e Rachelle Amália Agostini Balbinot, por todas as excelentes sugestões e por contribuírem para a finalização dessa etapa da caminhada.

A todos os amigos que contribuíram e contribuem nessa pesquisa e em minha vida, com amizade, conselhos e torcida, meu agradecimento e perdão por não citar todos, pela memória que pode falhar.

"A justiça nunca será feita até aqueles que não são afetados se indignarem como os que são".

Benjamin Franklin

RESUMO

DIAS, Giulianna Aparecida de Alencar. **Judicialização da saúde:** análise dos processos judiciais do medicamento lenalidomida impetrados contra a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para tratamento de Mieloma Múltiplo. 2021.121 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia maligna que acomete a medula óssea, sendo comumente diagnosticado em idosos. Para o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) seguem-se as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, de 2015. O medicamento lenalidomida é um análogo da talidomida. A talidomida e lenalidomida são indicados para tratamento do mieloma. Ambos medicamentos causam efeitos teratogênicos nos fetos. A lenalidomida teve seu registro sanitário aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no país em dezembro de 2017. Os pacientes que necessitam do tratamento com o medicamento lenalidomida ingressam com processos judiciais para obtê-lo visto não constar da lista de medicamentos fornecidos pelo SUS. A diferença de preço dos dois medicamentos à base de lenalidomida fabricados e disponíveis no mundo é extremamente alta (Lenalid® e Revlimid®). No Brasil, somente o medicamento Revlimid® teve seu registro de patente junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial e seu registro sanitário deferido junto à ANVISA, sendo o único autorizado para a comercialização no país, pela regulamentação da RDC ANVISA 191/2017. Considerando a política de Assistência Oncológica no Sistema Único de Saúde, o presente trabalho visou descrever o perfil dos processos judiciais para fornecimento do medicamento lenalidomida utilizada tratamento de Mieloma Múltiplo por determinações judiciais contra a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. O perfil dos processos analisados confirma o observado na literatura sobre a judicialização da saúde, que, apesar de heterogênea e com características regionais, em muitos estudos, observa-se maior participação de pacientes oriundos de unidades de saúde privadas e assistentes jurídicos majoritariamente de advogados particulares. Além disso, os dados detectados/encontrados demonstraram que os pacientes são residentes em municípios com alto grau de desenvolvimento, segundo o Índice de Desenvolvimento

Humano Municipal (IDHM), o qual atua como um indicador que avalia três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda. Constatou-se também, pelo perfil dos processos judiciais descritos, a predominância de pacientes do sexo masculino. Descreveram-se os aspectos de regulamentação e de controle sanitário do medicamento lenalidomida, em comparação à talidomida no Brasil, além das normativas da ANVISA vigentes sobre o controle da substância lenalidomida, diante dos riscos associados (segurança do paciente – teratogênese) e as questões relativas a patente e fenômeno de judicialização da saúde no país.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Judicialização da Saúde. Lenalidomida. Sistema Único de Saúde. Teratogênese. Neoplasia. Talidomida. Saúde Pública. Controle de Medicamentos e Entorpecentes

ABSTRACT

DIAS, Giulianna Aparecida de Alencar. **Health's Judicialization**: analysis of the lawsuits of the drug lenalidomide filed against the Health Department of the State of São Paulo for the treatment of multiple myeloma. 2021. 121 f. Master Thesis (Master in Public Health) - Scholl of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

Multiple myeloma is a malignant neoplasm that affects the bone marrow and is commonly diagnosed in the elderly. For treatment in the Unified Health System (SUS), the Ministry of Health's 2015 Myeloma Diagnostic and Therapeutic Guidelines are followed. The medication lenalidomide is an analogue of thalidomide. Thalidomide and lenalidomide are indicated for the treatment of myeloma. Both drugs have teratogenic effects on fetuses. Lenalidomide had its health record approved by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) for use in the country in December 2017. Patients who need treatment with the drug lenalidomide file lawsuits to obtain it since it is not on the list of drugs provided by SUS. The price difference of the two lenalidomide-based drugs manufactured and available worldwide is extremely high (Lenalid® and Revlimid®). In Brazil, only the drug Revlimid® had its patent registration with the National Institute of Industrial Property and its sanitary registration granted with ANVISA, being the only one authorized for commercialization in the country, by the regulation of RDC ANVISA 191/2017. Considering the policy of Oncological Assistance in the Unified Health System, the present study aimed to describe the profile of the legal proceedings for the supply of the drug lenalidomide used in the treatment of Multiple Myeloma due to judicial orders against the São Paulo State Department of Health. The profile of the analyzed cases confirms that observed in the literature on the judicialization of health, which, although heterogeneous and with regional characteristics, in many studies, there is a greater participation of patients from private health units and legal assistants mostly from private lawyers. In addition, the data detected / found showed that patients are residents of municipalities with a high degree of development, according to the Municipal Human Development Index (MHDI), which acts as an indicator that assesses three dimensions of human development: longevity, education and income. It was also verified, by the profile of the judicial processes described, the predominance of male patients. The regulatory and sanitary control aspects of the drug lenalidomide were described, in comparison to

thalidomide in Brazil, in addition to the ANVISA regulations in force on the control of the lenalidomide substance, in view of the associated risks (patient safety - teratogenesis) and the relative issues the patent and phenomenon of judicialization of health in the country.

Keywords: Multiple Myeloma. Health's Judicialization. Lenalidomida. Unified Health System. Teratogenesis. Neoplasia. Thalidomide. Public health. Drug and Narcotic Control

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química das substâncias talidomida e lenalidomida	21
Figura 2 - Detalhamento da embalagem de talidomida – imagem de um bebê com focomelia (após a RDC 11/2011)	21
Figura 3 - Aspectos da solicitação de registro de lenalidomida apresentada à ANVISA pelo laboratório Zodiac – 2008 a 2010	34
Figura 4 - CONITEC - Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS	40
Figura 5 - Diagrama sobre prazo de vigência da patente conforme alteração da LPI	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - IDHM - Índice de desenvolvimento humano municipal por residência do paciente	54
Tabela 2 - Unidade de saúde vinculada a prescrição médica	56
Tabela 3 - Classificação do tipo de atendimento - unidade de saúde vinculada a prescrição médica	58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de pacientes cadastrados para fornecimento do medicamento lenalidomida contra a SES-SP, por ano de cadastro	52
Gráfico 2 - Tipo de Assistente Jurídico vinculado	59
Gráfico 3 - Gênero dos pacientes de processos judiciais para obtenção de lenalidomida contra a SES-SP (2010 - 2019).....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Registro vigente do medicamento talidomida e lenalidomida na ANVISA	36
Quadro 2 - Comparativo do Controle Sanitário da talidomida <i>versus</i> lenalidomida no Brasil	44
Quadro 3 - Normativas vigentes publicadas pela ANVISA sobre a talidomida e lenalidomida	46
Quadro 4 - Patentes de Revlimid® registradas no INPI.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF - Assistência Farmacêutica

ANS- Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC - Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

CACON - Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

CATEME - Câmara Técnica de Medicamentos da ANVISA

CESAF - Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica

CF – Constituição Federal

CID-10- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CNES- Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DDT - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

DR – daratumumab-lenalidomida-dexametasona

EUA – Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FUNED - Fundação Ezequiel Dias

FURP - Fundação para o Remédio Popular

GMSI- gamopatia monoclonal de significado indeterminado

IDHM - Índice de desenvolvimento humano municipal

IF – Indústria farmacêutica

IMIDs - derivados imunomoduladores

INPI- Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Lenalid® – medicamento lenalidomida (marca registrada do laboratório farmacêutico indiano Natco Pharma)

LPI – Lei de Propriedade Industrial

MGUS - Gamopatia Monoclonal de Significação Obscura

MM- Mieloma Múltiplo

MMA – Mieloma Múltiplo assintomático
MP - Melfalano e Prednisona
MS - Ministério da Saúde
NI- Não informado
OMC – Organização Mundial de Comércio
OMS - Organização Mundial da Saúde
P&D- Pesquisa e Desenvolvimento
PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PL - Projeto de Lei
PMC- preço máximo ao consumidor (para farmácias e drogarias)
PPG - Programa de Prevenção de Gravidez
QVRS - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RD - Lenalidomida e Dexametasona
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RevCare® Brasil - Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) de Revlimid® no Brasil (Plano de Minimização de Risco)
Revlimid® – Medicamento lenalidomida (marca registrada do laboratório farmacêutico Celgene) registrado na ANVISA
S-codes- Sistema de Gestão administrativo dos processos judiciais da Secretaria de Saúde do Estado da Saúde de São Paulo
SCTIE - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
SE- Secretaria Executiva
SES-SP - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
SIA-SUS- Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SNVS- Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SS- Serviços de Saúde
SUS – Sistema Único de Saúde
TMP - Talidomida, Melfalano e Prednisona
UNACON - Unidades de Assistência de Alta Complexidade
VMP - Bortezomib, Melfalano e Prednisona
VRDc: Bortezomibe contínuo, Lenalidomida e Dexametasona

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1.1 MIELOMA MÚLTIPLO	15
1.2 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE	17
1.3 TALIDOMIDA.....	18
1.4 LENALIDOMIDA.....	22
1.5 TRATAMENTO ONCOLÓGICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS.....	23
1.6 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E FARMACOVIGILÂNCIA	26
1.7 OBJETIVOS	29
1.8 OBJETIVO GERAL.....	29
1.9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
METODOLOGIA	30
1.10 OBTENÇÃO DE DADOS – SISTEMA S-CODES – DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO	30
1.11 NORMATIVAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA.....	31
1.12 REFERENCIAL TEÓRICO – FONTE DE INFORMAÇÕES..	32
1.13 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	33
RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
1.14 REGISTRO SANITÁRIO DO MEDICAMENTO LENALIDOMIDA NA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA	34
1.15 CUSTOS DO TRATAMENTO – TALIDOMIDA E LENALIDOMIDA.....	36
1.16 INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS	39
1.17 TALIDOMIDA <i>VERSUS</i> LENALIDOMIDA – ASPECTOS DE REGULAÇÃO SANITÁRIA	44

1.18 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE E AS ESTRATÉGIAS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	48
1.19 PERFIL DOS PROCESSOS JUDICIAIS NO ESTADO DE SÃO PAULO: LENALIDOMIDA PARA MIELOMA MÚLTIPLO.....	51
1.20 PROTEÇÃO PATENTÁRIA – LEI DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL 60	
1.21 TALIDOMIDA E LENALIDOMIDA: SEGURANÇA E ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS PARA MM	65
1.22 ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS	68
CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS	75
ANEXO A – RESPOSTA DA ANVISA SOBRE PEDIDO DE REGISTRO DA LENALIDOMIDA – PORTAL DE ACESSO A INFORMAÇÃO	94
ANEXO B – RESPOSTA DA ANVISA - PARECER PRODUZIDO PARA A DECISÃO PUBLICADA NA RE Nº3256 DE 12/07/2010 - INDEFERIMENTO DE REGISTRO DA LENALIDOMIDA (ZODIAC)	97
ANEXO C – CURRÍCULO LATTES.....	120
ANEXO D – CURRÍCULO LATTES ORIENTADOR.....	121

INTRODUÇÃO

1.1 MIELOMA MÚLTIPLO

O Mieloma Múltiplo (MM) é um tipo de câncer hematológico caracterizado pela proliferação desregulada de plasmócitos produtores de imunoglobulina monoclonal na medula óssea. Os plasmócitos são formas especializadas de linfócitos B (células de defesa do organismo), responsáveis pela produção de anticorpos. Já os anticorpos são responsáveis pela sintetização e secretam imunoglobulina. Plasmócitos são encontrados comumente em órgãos linfóides e em regiões de respostas imunes e, cabe destacar, normalmente não circulam no sangue ou linfa. (MIELOMA..., 2012)

No MM esses plasmócitos proliferam na medula óssea e causam danos ao esqueleto, sendo esse dano conhecido como a marca da doença, tendo como principal sintoma a dor óssea. Outras complicações incluem nível elevado de cálcio no sangue, insuficiência renal, anemia e propensão a infecções. (BRASIL, 2015; ANDERSON *et al.*, 2016; GUISE; MUNDY, 1998)

A medula osséa é responsável pela produção das células sanguíneas (JUDAS *et al.*, 2012; SALEMA; CARVALHO, 2019).

A idade média de acometimento de pacientes do sexo masculino com MM é de 62 anos (75% com mais de 70 anos) e 61 anos para sexo feminino (79% com mais de 70 anos). Não há dados estimativos no Brasil registrados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e a incidência do é desconhecida, já que a neoplasia não aparece nas avaliações publicadas anualmente pelo INCA. (NELSON, 2010; INSTITUTO ONCOGUIA, 2021).

Um aspecto conhecido do mieloma é ser considerado como uma doença do idoso (LANDGREN *et al.*, 2014; WAXMAN *et al.*, 2010), onde mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico de 70 anos, no Ocidente e, no Brasil, a idade mediana é 60 anos (BRASIL, 2015)

A maior parte dos casos de MM se desenvolve a partir de uma condição pré-maligna denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) e, também é conhecida como Gamopatia Monoclonal de Significação Obscura (MGUS). Estando presente em cerca de 3% da população maior de 50 anos, 1% em maiores de 60 anos e evolui para MM em uma taxa de 1% dos casos

ao ano (SANDES *et al.*, 2020; SALEMA, CARVALHO, 2019; LEITE, 2017).

No entanto, a GMSI pode evoluir para um estágio mais avançado, persistente e assintomático, designado por MM assintomático (MMA). (LEITE, 2017)

Gamopatia monoclonal se trata de um classificação de grupo de doenças compreendida pela proliferação de um único clone de plasmócitos, que produz uma proteína Monoclonal (M) (HUNGRIA *et al.*, 2013).

É importante distinguir e destacar sobre o aumento de imunoglobulinas policlonal e monoclonal, porque o aumento monoclonal resulta de um processo clonal, que é maligno ou potencialmente maligno, enquanto o aumento policlonal das imunoglobulinas é causado por um processo reacional ou inflamatório (HUNGRIA *et al.*, 2013).

O MM é precedido pela fase de GMSI ou de mieloma assintomático, sendo que essas condições podem ser identificadas através de um exame de eletroforese de proteínas séricas, durante uma investigação de rotina onde se identifica a presença de um pico monoclonal. A ocorrência de elevação da velocidade de hemossedimentação pode ser um achado que induz ao médico avaliador a solicitação da eletroforese e a identificação da presença da proteína M. A fase de MM assintomático pode ter duração de vários anos, até o surgimento das manifestações clínicas (ANDERSON, 2001).

É a segunda doença mais comum entre as neoplasias hematológicas e corresponde a 13% dos cânceres hematológicos (PALUMBO; ANDERSON, 2011) e a 1% de todos os tipos de câncer, sendo superado apenas pelos linfomas. (SANDES *et al.*, 2020; SALEMA, CARVALHO, 2019)

Na América do Sul, as taxas estimadas são 1,7/100.000 habitantes referente a incidência e 1,3 /100.000 para mortalidade (FERLAY *et al.*, 2015; FORMAN *et al.*, 2013).

O seu diagnóstico é baseado na presença de pelo menos 10% de plasma clonal de células na medula óssea e proteína monoclonal no soro ou na urina (PALUMBO; ANDERSON, 2011). Sendo considerada uma doença heterogênea, com duração de sobrevida variando de alguns meses a mais de 10 anos (PALUMBO; AVET-LOISEAU; OLIVA, 2015).

Estudos apontam que o MM apresenta maior frequência em homens, negros e pessoas com histórico familiar da doença (CURADO *et al.*, 2018; KAZANDJIAN,

2016). Nota-se que é duas vezes mais comum em negros comparando com brancos, sendo observado que tal disparidade racial está interligada à maior prevalência de GMSI/ MGUS em negros (RAJKUMAR, KUMAR, 2016).

A causa do MM não foi completamente estabelecida, porém, vários fatores de risco predispõem ao seu aparecimento, sendo eles a GMSI, idade, gênero, raça negra, dieta (baixo consumo de frutas), obesidade, infecções virais, vírus da imunodeficiência humana, herpes vírus 8 e a hepatite C. (LEITE, 2017)

“Anemia, fadiga e dores ósseas são os achados mais comuns no diagnóstico de MM sintomático”. (HUNGRIA *et al.*, 2013)

A doença está associada à morbidade significativa, devido à destruição do órgão final (medula óssea) (LANDGREN, 2013; PALUMBO; ANDERSON, 2011) e por ser uma patologia cujo diagnóstico é comumente tardio, já que alguns pacientes podem apresentar uma forma intermediária de evolução da patologia, conhecido como MM assintomático (latente), que se caracteriza pela presença de infiltração plasmocitária na medula óssea superior a 10%, porém sem sintomas clínicos e comprometimento de órgãos-alvo. (SANDES *et al.*, 2020)

O Mieloma Múltiplo será objeto da pesquisa pelos aspectos que abrangem características importantes do SUS, como a Política de Assistência Oncológica, principalmente em relação ao tratamento dos pacientes que acionam o Poder Judiciário para obter tratamentos medicamentosos, como a lenalidomina, no processo de judicialização da saúde.

1.2 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE

A judicialização da Saúde compreende o fenômeno de solicitação, através de processos judiciais, de itens relacionados à saúde, como medicamento(s) ou tratamento(s) de saúde, tendo como réu o Sistema de Saúde público ou privado, numa disputa tênue entre o Poder Executivo e o Poder Judiciário.

Desde a promulgação da Constituição Federal Brasileira (CF) de 1988, a saúde ficou garantida como um direito fundamental:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988, Art. 196).

Esse direito constitucional é base de argumento no fenômeno conhecido como “Judicialização” da saúde, que compreende a solicitação através de processos judiciais, do direito de acesso à saúde, pleiteando itens como medicamentos e outros insumos médicos, além de procedimentos médicos como cirurgias (CHIEFFI; BARATA, 2009; PEPE *et al.*, 2018), haja vista que estudos demonstram que a judicialização da saúde vem aumentando nos últimos tempos. (BORGES; UGA, 2010; LEITE; MAFRA, 2010)

As demandas judiciais relacionadas à saúde tem sido crescentes nos Tribunais de Justiça, e muitas vezes sendo uma das áreas com maior volume de processos nos Fóruns, como observado em 2019 com um aumento de 130% dos processos nessa área. (MELO; HERCULANO, 2019)

Tal fenômeno é amplamente estudado, principalmente pelo dilema das decisões judiciais afetarem o planejamento dos serviços públicos de saúde e o Poder Executivo (SILVA *et al.*, 2018), além de acarretar para serviço público diversos custos extras, como por exemplo, os custos de tramitação dos processos e para atendimento das decisões judiciais. Envolvendo diversos atores e setores para o cumprimento da decisão judicial, como Oficiais de Justiça que cumprem os mandados; a Força policial, quando necessário uso da mesma para cumprimento da decisão judicial; o Sistema Bancário para efetivação de valores, além do próprio serviço público de saúde, etc. (CARVALHO, 2018).

Grande parte dos estudos e discussões sobre a temática referem-se ao fornecimento de medicamentos ou procedimentos médicos ainda sem comprovação científica, ou mesmo, sem o registro no órgão de registro sanitário nacional (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, no Brasil). Também analisam os medicamentos que possuem registro no país, porém há determinações judiciais ou mesmo prescrições médicas indicando fornecimento de marcas comerciais específicas (PAIM *et al.*, 2017).

1.3 TALIDOMIDA

A talidomida é indicada para tratamento do MM latente (assintomático), e, em doentes com baixa carga tumoral indica-se permanecer sob vigilância clínica, sem tratamento imediato, ou receberem preventivamente tratamento com imunomodulatório (talidomida) e inibidor de osteólise mensal (para prevenir fraturas

patológicas), com o intuito de retardar a progressão da doença e a necessidade de início de terapia antineoplásica. (BRASIL, 2015)

A talidomida também é indicada no tratamento de MM sintomático na quimioterapia de primeira linha pois possui atividade clínica anti-mieloma e pode ser igualmente usada na poliquimioterapia de primeira linha. (BRASIL, 2015)

Não há como avaliar os aspectos do medicamento lenalidomida, indicado e utilizado para tratamento do Mieloma Múltiplo, sem discutir o histórico do medicamento talidomida, pois a lenalidomida é um análogo químico da talidomida.

Análogos químicos são substâncias que possuem estrutura química semelhantes, com algumas substituições em seus átomos (Figura 1).

A talidomida foi comercializada pela primeira vez no final dos anos 1950 como um sedativo e era usada no tratamento de náuseas em mulheres grávidas. Em poucos anos após o uso difundido da talidomida na Europa, Austrália e Japão, aproximadamente 10.000 crianças nasceram com focomelia (Figura 2), levando à proibição da talidomida na maioria dos países em 1961 (KIM; SCIALLI, 2011).

A focomelia consiste num condição de severo encurtamento dos membros, além dos ossos que deveriam ser longos se tornarem mais curtos que o normal e estruturas mais proximais são perdidas, sendo observado, em casos extremos, mão ou dedos se tornam ligados diretamente ao ombro, numa condição descrita como semelhante à nadadeira de uma foca. (BORGES, DE OLIVEIRA GUERRA, AARESTRUP, 2007)

Desenvolvida pela companhia farmacêutica Chemie Grunenthal, da Alemanha “Ocidental, alcançou grande sucesso a partir do final de 1957, como sonífero e antiemético” (diminuição de ansia e vômitos), propriedades observadas nos testes realizados pela referida companhia. (LEANDRO; SANTOS, 2015)

Entre 1958 e 1962, principalmente nos países - Alemanha e Inglaterra, observaram o nascimento de milhares de crianças que apresentavam graves deformidades congênitas, como casos de encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e/ou inferiores, ausência total ou parcial das mãos, pés e/ou dos dedos. (OLIVEIRA *et al.*, 1999)

A talidomida começou a ser comercializada no Brasil em março de 1958, tendo sido relatados os primeiros casos de malformações a partir de 1960.

Apesar de ter sido retirada do mercado pelos países Alemanha e Inglaterra no final de 1961, “o medicamento continuou sendo vendido no Brasil como uma

droga "isenta de efeitos colaterais", pelo menos até junho de 1962". (LENZ, 1988)

A talidomida foi vendida primeiramente na Alemanha (em 1957) com o nome comercial de Contergan. Em 1960 foi o sedativo mais vendido. Sendo observado no final de 1950 e início da década de 1960, o nascimento de mais de 10 mil crianças, em 46 países, com deformidades físicas severas como a focomelia, após observarem que suas mães fizeram uso da talidomida. O número exato de vítimas é desconhecido mas estima-se variar de 10 mil a 20 mil. (YANG; WEST-STRUM, 2013)

Segundo Amit (2016, p. 129), em 1961, William McBride, um obstetra de Nova Gales do Sul, publicou uma famosa série de casos sobre a talidomida:

Anomalias congênitas estão presentes em aproximadamente 1,5% dos recém-nascidos. Nos últimos meses eu tenho observado a incidência de quase 20% de múltiplas anomalias graves em recém-nascidos, de mulheres que receberam a droga talidomida ("Distaval") durante a gravidez como antiemético ou sedativo. Essas anomalias estão presentes em estruturas desenvolvidas a partir do mesênquima – isto é, os ossos e a musculatura do tubo digestivo. O desenvolvimento ósseo parece ser afetado de forma muito marcante, resultando em polidactilia, sindactilia e falha de desenvolvimento dos ossos longos (fêmures e rádios anormalmente curtos). Alguns dos seus leitores observaram anormalidades semelhantes em recém-nascidos de mulheres que tomaram este medicamento durante a gravidez? Na sequência desta publicação, a droga foi finalmente retirada e uma grande quantidade de recém-nascidos foi salva dos efeitos teratogênicos da talidomida.

Nos últimos 50 anos a talidomida foi alvo de investigações para seu uso em condições inflamatórias e oncológicas, em decorrência da identificação de efeitos terapêuticos imunomoduladores, anti-inflamatórios e antiangiogênicos. (FORNAZARI; PACHALY, MONTIANI-FERREIRA, 2015)

Figura 1 - Estrutura química das substâncias talidomida e lenalidomida

Fonte: Adaptado de Paumgarten (2019).

Figura 2 - Detalhamento da embalagem de talidomida – imagem de um bebê com focomelia (após a RDC 11/2011)

FUNED
Talidomida
talidomida **100 mg**

USO ADULTO USO ORAL
Contém 30 comprimidos

Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.

Não deixe que isso aconteça com a sua família.

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO.

PROIBIDO PARA MULHERES GRÁVIDAS OU COM CHANCE DE ENGRAVIDAR.

Lei nº 10.651 de 16 de abril de 2003.
RDC nº 11 de 22 de março de 2011.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SUJEITO A RETENÇÃO DE RECEITA.

FUNED
Fundação Ezequiel Dias

FUNED - Fundação Ezequiel Dias
Rua Conde Pereira Carneiro, 80 - Gamela
CEP 30.510-010 - Belo Horizonte/MG
CNPJ 17.503.475/0001-01 - Indústria Brasileira

FUNED
Talidomida
talidomida **100 mg**

USO ADULTO USO ORAL
Contém 30 comprimidos

Este medicamento não provoca aborto. Este medicamento não evita filhos. Talidomida causa o nascimento de crianças sem braços e sem pernas.

ESTE MEDICAMENTO É SÓ SEU. NÃO PASSE PARA NINGUÉM.

Nome do paciente: _____

Tome

Comprimidos a cada: _____ Horas

Durante: _____ Dias

Data: ____/____/____

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE **0800 2831980**

Composição: Cada comprimido contém 100 mg de talidomida. Informações ao paciente, indicações, contraindicações e precauções - Vide Bula.

Conservar à temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da umidade e da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Fonte: Adaptado de Moro (2017); Brasil (2014).

A talidomida foi descrita como efetiva no tratamento da recidiva do MM e o otimismo relacionado a mesma permitiu com que fossem criados análogos estruturais, com o objetivo de aumentar a eficácia e de reduzir a toxicidade, surgindo o grupo de drogas imunomoduladoras (IMiD), com destaque para a lenalidomida. (THEODORA *et al.*, 2012)

1.4 LENALIDOMIDA

A lenalidomida foi desenvolvida pelo laboratório norte americano Celgene e foi o primeiro composto imunomodulador da empresa a receber a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA). A lenalidomida entrou em ensaios clínicos no final da década de 1990, após intensas investigações pré-clínicas. (ZELDIS, 2011)

Em 2006/2007 foi aprovada nos Estados Unidos e na União Europeia, em combinação com a dexametasona, para o tratamento de pacientes com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior. (ZELDIS, 2011)

Age de várias formas: bloqueia o desenvolvimento de células anormais, previne o crescimento de vasos sanguíneos dentro dos tumores e também estimula as células especializadas do sistema imunológico a atacar as células anormais. (EMA, 2020)

No Brasil, até 2017, o medicamento lenalidomida não tinha seu registro aprovado pela ANVISA, órgão regulador sanitário responsável pelas avaliações de registro de medicamentos no país. (PISCOPO; AQUINO; NOVARETTI, 2013)

Tendo sido solicitado o registro do medicamento pelo laboratório farmacêutico Zodiac em 2010 (ANVISA, 2015).

O medicamento teve seu registro indeferido por vários anos pela Agência, que considerava as documentações apresentadas pelo laboratório insuficientes, diante dos riscos associados ao uso da lenalidomida (Programa de minimização de riscos diante da teratogênese). (ANVISA, 2015; PAUMGARTTEN, 2019)

Porém em 26/12/2017, a lenalidomida do laboratório farmacêutico norte americano Celgene recebeu aprovação do registro pela ANVISA, juntamente com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017, que dispõe sobre o controle da substância no território brasileiro. (ANVISA, 2017; SOUZA, 2013)

Em 2019 e 2020 também foram publicadas as Resoluções RDC 264/2019 e 393/2020, sobre as indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida e suas atualizações. (BRASIL, 2021e)

O medicamento lenalidomida é designada como um medicamento órfão na Europa, Estados Unidos e Austrália (ORPHANET, 2021), cujo custos são considerados elevados. (SOUZA, 2013)

Medicamento órfão é classificado como medicamento:

Indicado para tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, sendo, por isso, utilizado por uma população menor, em contraste com outros medicamentos. Estes medicamentos são muitas vezes destinados a doenças graves ou crônicas, para as quais não há tratamento adequado previamente aprovado (HEEMSTRA *et al.*, 2010 *apud* BOTELHO; MARTINS; REIS, 2018, p. 217).

Ambas substâncias, talidomida e lenalidomida, são agentes imunomoduladores, ou seja, afetam a atividade do sistema imunológico (as defesas naturais do corpo).

Antes do registro concedido pela Anvisa da lenalidomida (sob nome comercial Revlimid®), o medicamento similar (Lenalid®) do laboratório indiano Natco Pharma era fornecido aos pacientes do Estado de São Paulo, em cumprimento das determinações judiciais (MAPELLI JUNIOR, 2015), conforme requisitos do Decreto-Lei de Licitação (BRASIL, 1993), que orienta para que as compras públicas sigam critérios de aquisição pelo menor preço.

1.5 TRATAMENTO ONCOLÓGICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS

O tratamento oncológico no SUS não se baseia no fornecimento de medicamento ou na Assistência Farmacêutica (AF) em si e sim no atendimento integral ao paciente, seja através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia, etc.

Há exceções para tratamento oncológico (SÃO PAULO, [2020?]), com o fornecimento de medicamentos e, os medicamentos abaixo listados são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde (MS) e distribuídos aos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACONs) habilitados:

a) Dasatinibe e Nilotinibe – indicação para Leucemia Mieloide Crônica do

Adulto;

- b) Imatinibe – indicação para Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo, Leucemia Mielóide Crônica, Síndrome Hipereosinofílica e Tumor do Estroma Gastrointestinal;
- c) Rituximabe - indicação para Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma Folicular;
- d) Trastuzumabe e Pertuzumabe- indicação para Carcinoma de Mama.

Há ainda outros medicamentos de aquisição centralizada pelo MS, porém o acesso ao paciente ocorre pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), um Programa da AF para o tratamento de condições de saúde relacionadas a doenças de perfil endêmico e de impacto socioeconômico, como por exemplo, tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de Chagas, cólera, etc. (BRASIL, 2020; SÃO PAULO, [2020?]):

- a) Talidomida – indicação para Doença do enxerto contra hospedeiro, Hanseníase, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Malária e Mieloma Múltiplo;
- b) Zidovudina – indicação para Infecção pelo HIV (B20) e Leucemia/Linfoma associado ao vírus HTLV-1 (B207).

No Estado de São Paulo existe protocolo da Secretaria de Saúde para avaliação e fornecimento de medicamentos não ofertados pelo SUS (Resolução SS 54/2012), sendo que, em alguns casos, são fornecidos medicamentos para os pacientes, em caráter de excepcionalidade, inclusive medicamentos oncológicos. (SÃO PAULO, 2012 [?])

Considerando as exceções citadas acima, o MS e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem diretamente medicamentos contra o câncer.

Para o tratamento oncológico no SUS, existem os CACONS e UNACONS, que são instituições de saúde habilitadas para o tratamento em Oncologia pelo Ministério da Saúde. (KALIKS *et al.*, 2017)

Por isso não existe uma lista de medicamentos “padronizados” no SUS para tratamento oncológico, pois os hospitais habilitados pelo Ministério da Saúde como UNACON ou CACONS tem a autonomia para incluir medicamentos em suas padronizações internas.

O fornecimento de medicamentos antineoplásicos não ocorre por meio de programas de dispensação de medicamentos (conforme ocorre na AF) no SUS, mas integram a Assistência Oncológica e estão incluídos na Tabela de Procedimentos Quimioterápicos. Os devidos procedimentos são registrados no subsistema APAC-SIA/SUS - (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS), cujo fornecimento se dá através de hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia. (BRASIL, 2013; KALIKS et al., 2017)

Essas unidades são ressarcidas conforme o código do procedimento registrado na Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), cabendo a Secretaria de Saúde gestora repassar o recurso recebido do Ministério da Saúde para a unidade credenciada em Oncologia, conforme o código do procedimento informado na tabela. (BRASIL, 2013; KALIKS *et al.*, 2017).

Para o MM existe regulamentação no SUS por meio das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), preconizado pela Portaria SAS/MS 708/2015. (BRASIL, 2015)

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), órgão ligado ao MS responsável pelas avaliações de incorporação de tecnologias do SUS, define DDT em Oncologia:

São documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, **ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica** (CONITEC, 2016, grifo nosso).

Recentemente foi avaliado pela CONITEC a incorporação do medicamento bortezomibe para MM, nos casos de tratamento em pacientes adultos, não previamente tratados, inelegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas; pacientes adultos previamente tratados e em pacientes adultos, não previamente tratados, elegíveis ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Estando em processo de efetivação no Sistema, conforme determina o Decreto 7.646/2011, em seu artigo 25, regulamentando que “a partir da publicação da decisão de incorporar tecnologia em saúde, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS”. (CONITEC, 2015, 2021b)

1.6 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E FARMACOVIGILÂNCIA

A regulação sanitária é um exercício de poder, por isso que a Vigilância Sanitária, na forma da ANVISA, Vigilâncias Estaduais e Municipais detém o chamado poder de polícia, que lhe permitem limitar o exercício dos direitos individuais em benefício do interesse público. (DI PIETRO, 2018)

A Constituição Federal orienta o Estado brasileiro a se organizar para a proteção da saúde e, as ações específicas referente a segurança sanitária são exercidas principalmente por meio de ações de vigilância sanitária, ambiental, epidemiológica e da saúde do trabalhador. (AITH; MINHOTO; COSTA, 2009)

A ANVISA foi criada em 1999. Sua atuação na Vigilância Sanitária para a proteção da saúde dos brasileiros através do registro de medicamentos sempre foi alvo de discussões e litígios de judicialização da saúde, devido a dicotomia risco-benefício sobre a obrigação de cumprimento das determinações judiciais sem o devido aval/registro da Agência. (AITH et al., 2014; BOSA; MAAS, 2020; OLIVEIRA et al., 2019)

Após o registro de um medicamento pela ANVISA, a vigilância de eventos adversos e notificações de agravos pós mercado baseia-se na Farmacovigilância.

O marco histórico para o desenvolvimento das atividades de farmacovigilância ocorreu em 1957, quando foi lançada no mercado a talidomida, sendo indicada para amenizar os sintomas de náusea e enjôo em gestantes. (PATRICIA; ROSSI, 2013)

O fracasso diante dos casos de teratogenia ligados a talidomida também impulsionaram as mudanças das políticas de registro de medicamentos em vários países e fomentou a publicação da Norma 425 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, 1969; PATRICIA; ROSSI, 2013) sobre aperfeiçoamento das ações de Farmacovigilância e da relação entre risco *versus* benefício. (PACHECO, 2014; PATRICIA; ROSSI, 2013)

De certa forma, o histórico desastroso com a talidomida no passado sempre estará interligado aos avanços sobre as normas de registro de medicamentos e farmacovigilância e, também, com as condutas e ações de

vigilância sanitária.

No período anterior a 1960, pesquisadores acreditavam que o perfil de segurança e eficácia dos medicamentos poderiam ser avaliados somente pelos ensaios em animais de experimentação. (GONZÁLEZ, 2004 *apud* PATRICIA; ROSSI, 2013) Sendo que a talidomida não apresentava efeitos teratogênicos em camundongos, e dessa forma foi aprovada a comercialização e o uso para a população humana.

Gøtzsche (2016) relata como o desastre frente aos efeitos adversos ocorrido com a talidomida foi um divisor de águas para a regulação sanitária de medicamentos no mundo e descreve as táticas utilizadas pela indústria farmacêutica (IF) fabricante da talidomida, a Grünenthal, para evitar a sua responsabilização pelos casos de teratogênese associados ao medicamento. Como por exemplo, situações de ameaças judiciais ao médico que relatou casos graves; espionagem dos médicos críticos do produto; divulgação sobre a substância ser considerada segura, mesmo dispondo de relatos discordantes; assédio a cientista do FDA e a médicos que relatavam casos de efeitos graves com uso da substância, etc.

Diante do histórico mundial com uso da talidomida, considerando suas propriedades teratogênicas, abordaremos nessa pesquisa o uso da lenalidomida, comparativamente a talidomida para MM. Considerando a similaridade dos efeitos teratogênicos de ambas.

Talidomida e lenalidomida são indicadas para o tratamento do MM, sendo a talidomida regulamentada no Brasil pelo Ministério da Saúde para fornecimento **exclusivamente** pelo SUS, inclusive constando regulamentado sua indicação terapêutica para uso no MM.

Pelo SUS ser dividido em blocos de complexidades de Assistência dos Serviços de Saúde (SS) (GADELHA, MARTINS, PETRAMALE, 2015), será avaliado o perfil dos processos judiciais atendidos pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP), que solicitaram ao Poder Judiciário o fornecimento do medicamento lenalidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, através do fenômeno conhecido como “Judicialização da saúde” (CHIEFFI; BARATA, 2009; PEPE *et al.*, 2018), além dos aspectos regulatórios do medicamento lenalidomida em comparação a talidomida.

Também será discutido sobre o Controle Sanitário público *versus* privado

(talidomida *versus* lenalidomida, respectivamente) e o riscos associados ao uso do medicamento lenalidomida.

1.7 OBJETIVOS

1.8 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta pesquisa consiste em caracterizar o perfil dos processos judiciais que são atendidos pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo para fornecimento do medicamento lenalidomida para Mieloma Múltiplo, no fenômeno denominado judicialização da saúde.

1.9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever sobre os aspectos da regulamentação do medicamento lenalidomida, em comparação ao medicamento talidomida no Brasil.
- b) Descrever sobre as características do Controle Sanitário público e privado de regulação sanitária da talidomida e lenalidomida.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa de caráter descritivo - reflexivo, através de análise de dados secundários sobre os processos judiciais impetrados contra a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP), solicitando o fornecimento do medicamento lenalidomida para tratamento de Mieloma Múltiplo.

A unidade de análise constituiu-se de processos judiciais individuais ou coletivos, cadastrados no sistema administrativo de gerenciamento das ações judiciais, o S-codes da SES-SP, no período de 2010 a Maio de 2019.

1.10 OBTENÇÃO DE DADOS – SISTEMA S-CODES – DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

Para obtenção de dados sobre os processos judiciais para fornecimento do medicamento lenalidomida, foi solicitado a SES-SP, através do portal de Serviço de Informações ao Cidadão – SIC,¹ os dados cadastrados no sistema S-codes. (SÃO PAULO, 2019)

O S-codes consiste em um sistema de controle e gestão de demandas judiciais da SES.²

O período de avaliação foi considerado a partir do ano de 2010 (quando o sistema foi criado), com dados obtidos até 2019. (NAFFAH FILHO; CHIEFFI; CORREA, 2010; TOMA *et al.*, 2017)

Os dados disponibilizados pela SES através do S-codes³ foram catalogados em planilha no formato Excel®, permitindo classificações pelo próprio *software*.

Os dados obtidos do sistema S-codes permitem caracterizar o processo judicial por módulos e obter informações sobre a solicitação do paciente (CHIEFFI, 2017; NAFFAH FILHO; CHIEFFI; CORREA, 2010), sendo as variáveis analisadas na

¹Conforme Lei de Acesso à Informação, instituída pela Lei Federal nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e o decreto estadual que a regulamenta, nº 58.052, de 16 de maio de 2012 cria o Serviço de Informações ao Cidadão – SIC, no qual é possível solicitar documentos e dados relativos aos órgãos e entidades da Administração Pública Paulista. Disponível em: <http://www.sic.sp.gov.br/>.

²Não estão catalogados no sistema S-codes ações judiciais do medicamento lenalidomida negadas pelo Poder Judiciário e não serão alvos dessa pesquisa.

pesquisa:

- Número de pacientes cadastrados por ano de cadastro;
- Número de pacientes cadastrados por município de residência;
- Unidade de saúde vinculada a prescrição médica;
- Tipo de assistente jurídico vinculado ao paciente;
- Gênero dos pacientes nos processos judiciais.

Abaixo descreve-se como o sistema S-Codes está dimensionado, por módulos, para melhor compreensão dos dados descritos.

Módulo Protocolo: Dados da demanda judicial como data [ano] do cadastro do processo judicial; se a demanda é individual ou coletiva; dados do autor (paciente): local de residência.

Módulo Processual: tipo da ação: se é um processo judicial contra mais de um órgão ou somente contra SES-SP e o tipo de assistente jurídico vinculado ao paciente (advogado, defensor público, promotor de Justiça, etc).

Módulo Grupo Técnico: a partir desse módulo foram solicitados os dados à SES-SP com a classificação⁴ dos processo por doenças(s), pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) somente de pacientes com Mieloma Múltiplo registrado; local de tratamento vinculado (unidade de saúde vinculada a prescrição médica apresentada no processo judicial) e tipo de prescritor, que pode ser médico, nutricionista, dentista, etc.

1.11 NORMATIVAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA

Documentos da ANVISA foram utilizados como fontes de informação, dentre eles, as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) e outras normativas legais, como informações sobre o registro sanitário no Brasil, notícias, notas técnicas, etc, sendo acessadas na página eletrônica da Agência (ANVISA, 2021d) e via Portal de Acesso a Informação ao Cidadão, conforme Lei de Acesso a Informação Federal 12.527 de 18 de novembro de 2011.

As normativas legais foram consultadas quanto a sua vigência no Slegis (Saúde

⁴ Solicitados dados relativos aos CIDs: C90.0 - Mieloma múltiplo, C90.1 - Leucemia plasmocitária, C90.2 - Plasmocitoma extramedular e D47.2 - Gamopatia monoclonal.

Legis) - Sistema de Legislação da Saúde do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2021e)

1.12 REFERENCIAL TEÓRICO – FONTE DE INFORMAÇÕES

Foram utilizadas nesse estudo, como fontes de informação de referencial teórico, as plataformas - *Websites*: Pubmed (Medline); Google Acadêmico *Scholar*; *Scientific Electronic Library Online* – Scielo; Repositório ARCA Fiocruz; Biblioteca Virtual em Saúde - BVS; *Cochrane Library*; Saúde Legis (Sistema de Legislação da Saúde do MS); Banco de Teses da USP; Minha Biblioteca USP (plataforma digital de livros técnicos e científicos); Portal Periódicos CAPES/MEC (somente periódicos revisados por pares); Portal de Revistas da USP; além de informações obtidas nos *sites* da Organização Mundial da Saúde, Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, Ministério da Saúde e Conitec.

Utilizou-se os termos/descriptores e foram combinadas diversas palavras-chave (opção de busca por palavras chaves): "lenalidomida", "lenalidomide", "talidomida", "thalidomide", "Mieloma Múltiplo", "mieloma", "Multiple myeloma", "myeloma", "Anvisa", "judicialização da saúde", "efetividade", "segurança", "Teratogênese", "Teratogenesis", "oncologia", "SUS".

Também utilizou-se os Descritores em Ciência da Saúde - DeCS/MeSH e combinações dos descritores ("lenalidomide; thalidomide; Multiple myeloma; Unified Health System; Brazilian Health Surveillance Agency; Health's Judicialization; Effectiveness, Teratogenesis; Medical Oncology"), objetivando localizar estudos e informações comparando o tratamento de ambos medicamentos, efeitos adversos graves, segurança e teratogenicidade para tratamento do MM.

Foram selecionados preferencialmente estudos que constavam disponível acesso ao texto completo (idiomas em inglês, português e espanhol), além de revisões sistemáticas, por apresentarem maior grau de evidência científica.

Na ausência de texto completo disponível ao público geral, foi verificado o acesso ao texto completo via VPN USP (*Virtual Private Network* ou Rede Privada Virtual). (USP, 2017).

1.13 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os dados obtidos da SES-SP, por meio do portal SIC das demandas cadastradas no Sistema S-CODES, foram recebidos e catalogados de forma que não permitirão a identificação nominal dos pacientes, advogados e médicos prescritores (os dados foram fornecidos pela SES-SP já constando com a devida anonimização).

O presente trabalho foi desenvolvido a partir de fontes de dados secundários, não implicando contato direto com a população de estudo e da necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Outras informações foram obtidas através de plataformas de Acesso a Informação ao Cidadão, de acordo com a Lei de Acesso a Informação - Lei Federal 12.527, de 18 de novembro de 2011, sendo recebidas as informações/respostas com dados sigilosos ocultados/anonimizados pelos próprios órgãos informantes.

Quanto ao sistema S-codes, se trata de um sistema interno da SES-SP, com dados sigilosos de pacientes de ações judiciais, e por tal motivo o estudo foi submetido a apreciação dos aspectos éticos em pesquisa na Plataforma Brasil, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CEP/FSP/USP), estando sob número CAAE-09058919.0.0000.5421.

Os dados coletados foram utilizados exclusivamente para fins de análise das características dos processos judiciais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.14 REGISTRO SANITÁRIO DO MEDICAMENTO LENALIDOMIDA NA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

O medicamento lenalidomida foi durante muitos anos fornecido aos pacientes brasileiros por intermédio de determinações judiciais, mesmo sem possuir registro na ANVISA.

A discussão sobre registrar ou não o medicamento deve-se ao fato da lenalidomida ser uma substância análoga à talidomida e apresentar os mesmos efeitos teratogênicos nos fetos, como a focomelia (ausência de membros superiores).

Inicialmente, em 2008, o laboratório farmacêutico Zodiac, empresa licenciada pela Celgene no Brasil (MORO, 2017) solicitou o registro do medicamento a ANVISA, conforme histórico observado na Figura 3.

Figura 3 - Aspectos da solicitação de registro de lenalidomida apresentada à ANVISA pelo laboratório Zodiac – 2008 a 2010

Fonte: Adaptado de ANVISA (2015). Nota sobre indeferimento da Lenalidomida.

Nessa primeira solicitação de registro da lenalidomida à Anvisa, que ocorreu entre 2008 e 2010, os dados apresentados pelo laboratório foram discutidos por diversos setores externos à Agência, como o INCA, CNS por meio da Conep e Cateme, em virtude dos riscos associados ao medicamento e, a necessidade de um Plano de Controle de Minimização de Riscos rigoroso. (ANVISA, 2015)

O Parecer Técnico da Anvisa sobre o indeferimento ao laboratório do registro da lenalidomida pode ser observado nos Anexos A e B. (BRASIL, 2019a)

A Anvisa demonstrou preocupação com o registro da lenamidomida, principalmente por “ser de conhecimento que apesar do Mieloma Múltiplo ocorrer principalmente em idosos, “a experiência mostra que a maior parte dos acidentes com uso da Talidomida não ocorre com pacientes, mas com pessoas próximas aos pacientes, como mulheres, filhas e irmãs”. (ANVISA, 2015) Sendo essa preocupação também pertinente à lenalidomida, pelo mesmo efeito teratogênico.

Moro (2017) descreve as preocupações de representante da Câmara Técnica de Medicamentos da Anvisa (Cateme) sobre análogos da talidomida e, no caso da lenalidomida, sobre as estratégias do laboratório para introduzir o medicamento ao mercado brasileiro.

O Plano de Minimização de Risco apresentado pela empresa à ANVISA foi considerado frágil, conforme descrito nos Anexo A e B (BRASIL, 2019a), sendo o Plano considerado como um instrumento essencial para o manejo de drogas teratogênicas. Além de terem sido apresentados estudos científicos de comparação da lenalidomida com um placebo, em vez de compará-la com outras drogas similares atualmente utilizadas para combater o Mieloma Múltiplo. (SOUZA, 2013)

Na mesma linha da Anvisa e órgãos consultados pela Agência para o registro da lenalidomida, Teodoro (2017), em seu estudo questiona: “já estão disponíveis tratamentos padronizados para Mieloma Múltiplo, por que os estudos realizados comparam a lenalidomida a placebo? A comparação é adequada, ou mesmo, ética?”

Após um período de quase dez anos do primeiro pedido de registro (2008), a lenalidomida foi registrada (em 2017) pela ANVISA, sendo concedido o registro ao produto Revlimid®.

Medicamentos com patente depositada perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) possuem exclusividade de direito a propriedade intelectual no Brasil, durante a vigência da patente e, no caso da lenalidomida, pela

regulamentação da RDC ANVISA nº 191/2017, somente pode ser comercializada e adquirida pelas unidades de saúde, pacientes, hospitais, etc, a lenalidomida do laboratório detentor da patente e registro vigente junto a Agência reguladora. (ANVISA, 2017)

Abaixo verifica-se no Quadro 1, quais produtos e laboratórios detentores apresentam registro vigente - válido junto a ANVISA das substâncias talidomida e lenalidomida.

Quadro 1 - Registro vigente do medicamento talidomida e lenalidomida na ANVISA

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
FUNED – TALIDO-MIDA	TALIDOMIDA	112090031	25000.004335/84	FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED - 17.503.475/0001-01	Válido	12/2026
REVLIMID®	LENALIDOMIDA	196140002	25351.757160/2015-60	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 17.625.281/0001-70	Válido	12/2027

Fonte: ANVISA. Consulta a Registro de medicamentos, 2021d.

1.15 CUSTOS DO TRATAMENTO – TALIDOMIDA E LENALIDOMIDA

Após o registro definitivo da lenalidomida pela Anvisa, somente o medicamento Revlimid®, que apresenta maior custo (MAPELLI JUNIOR, 2015), passou a ter permissão para aquisição pelos órgãos de saúde ou pelos pacientes, no território brasileiro.

Anteriormente à aprovação do registro pela Anvisa, os preços de aquisição da lenalidomida seguiam os valores praticados internacionalmente, pois sem o devido registro do medicamento no país, o laboratório não estava obrigado a seguir os valores definidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). (MIZIARA, 2013)

A aquisição da lenalidomida anteriormente ao registro perante a Anvisa ocorria pela modalidade de aquisição por importação pela SES-SP. (KOZAN, 2019)

E em casos em que havia exigência de fornecimento de marca específica

pela determinação judicial, a aquisição ocorria pela marca (Revlimid®). Quando não havia citação da exigência de fornecimento da marca, era adquirido e fornecido o medicamento similar (Lenalid®), de menor preço. (MAPELLI JUNIOR, 2015)

Nas determinações judiciais com exigência do fornecimento da marca, sem a possibilidade de aquisição e fornecimento do medicamento similar, observava-se um acréscimo de 29,3 vezes no preço global, na apresentação de comprimidos de 10mg e, de 15,6 vezes na composição de 25 mg. (MAPELLI JUNIOR, 2015) Esse elevado custo com fornecimento de medicamentos vinculados à determinadas marcas e laboratórios, na judicialização da saúde, também foi observado por Paim *et al.* (2017).

Vidal (2017) destacou que a lenalidomida constava entre os dez medicamentos mais onerosos fornecidos por determinações judiciais contra o Poder público.

Os aspectos do custo da talidomida (fabricado pela IF Celgene) e as estratégias de *lobby* da IF também foram descritos por representante do CATEME, durante a primeira solicitação de registro da lenalidomida pelo laboratório farmacêutico Zodiac (licenciado da Celgene) à ANVISA:

[...] foi negado o registro, porque não se demonstrou que ela era um medicamento superior do que a talidomida... onde a talidomida e a lenalidomida atuam, tem o mesmo efeito e o mesmo risco ainda... a indústria traz um medicamento parecido com molécula diferente, mas não superior, até o momento não tem resultado melhor... ela será apresentada como superior, pois é interesse comercial... e os médicos vão nessa... não é à toa a quantidade de solicitação judicial já por análogos da talidomida... A CELGENE e a ZODIAC fizeram uma pressão enorme, o lobby, uma mentira deslavada... afirmam que é superior... a talidomida FUNED custa muito pouco, mas a lenalidomida e a própria talidomida CELGENE é muito cara...[...]. Entrevistado da CATEME (MORO, 2017, p. 175, grifos do autor)

Atualmente o preço máximo ao consumidor - PMC (preço para farmácias e drogarias) da apresentação de 25 mg é R\$ 17.004,13 (Caixa com 14 comprimidos⁵). (ANVISA, 2021a, 2021c).

Nos EUA, o FDA concedeu a liberação da talidomida ao laboratório Celgene para produzi-la e comercializá-la no país.

No Brasil, o mesmo não ocorreu com a talidomida, sendo que o detentor de registro vigente/válido no país é a Funed, por recomendação da ANVISA (MORO,

⁵ Preço atualizado em 12/04/2021- sem impostos

2017), o que diminuiu drasticamente os custos:

O Brasil tem a vantagem de ter a tecnologia da fabricação da própria matéria-prima, desenvolvida com recursos do governo. 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 *apud* PISCOPO; AQUINO; NOVARETTI, 2013).

Saccilotto (2014) avaliou os custos diretos no tratamento de MM em uma unidade de saúde pública referência para MM, analisando o custo do medicamento talidomida, exames, internação e consultas médicas especificados na tabela do SUS, utilizado como referência o pagamento do faturamento hospitalar nos hospitais que atendem pelo SUS. Não considerou o custo hospitalar total do tratamento (remuneração dos profissionais e outros materiais).

O custo unitário estimado conforme tratamento usual, no âmbito do SUS, usando como referência valores relativos à consultas, exames pagos aos hospitais e fornecimento da talidomida, mensalmente (excluindo custos com hemodiálise, transplante e demais medicamentos, e/ou atendimento a eventos adversos), é de R\$ 102,72. Dessa forma, o custo anual seria, no mínimo, de R\$ 1.232,64 por paciente. (SACCILOTTO, 2014)

Pepe *et al.* (2018) avaliaram os custos de tratamento de MM no sistema privado de saúde brasileiro, estimando valor mensal por paciente de R\$ 10.345,00.

Como a lenalidomida não consta no Rol de Medicamentos Antineoplásicos Orais de uso domiciliar de cobertura obrigatória para fornecimento pelos Planos privados de Assistência a Saúde, pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), supõe que o custo mensal no sistema privado de saúde não a inclua. (ANS, 2018; KOZAN, 2019, RYNGELBLUM *et al.*, 2019)

Um estudo analisou as demandas judiciais contra o SUS e Planos de saúde privados, tendo o “Revlimid® (lenalidomida) constando como o medicamento quimioterápico mais solicitado, identificado nas decisões analisadas, correspondendo a 8,71% do total”. Sendo também verificado que a lenalidomida não constava no Rol da ANS de cobertura obrigatória para quimioterapia oral domiciliar e nas Diretrizes de Incorporação ao SUS da Conitec. (KOZAN, 2019)

Medicamentos que apresentam algumas variações em suas moléculas originais e demonstram poucos efeitos inovadores reais são denominados

medicamentos “me-too” (BARREIRO; FRAGA, 2005; ARBOLEDA-ARANGO, 2010), como é o caso da lenalidomida, cuja fórmula apresentou modificação sutil na porção da molécula original da talidomida (representado na Figura 1), com intuito de apresentar menos efeitos colaterais, onde pretendia-se obter uma substância com menos efeitos teratogênicos. (MORO, 2017)

Mesmo sem alcançar os efeitos esperados de diminuição da teratogênese com a modificação da estrutura química, a lenalidomida acabou provando ser um produto muito rentável (nos EUA 3,77 bilhões de dólares em 2012). (MORO, 2017).

Medicamentos “me-too” tem sido utilizados como estratégias de negócio das indústrias farmacêuticas, com poucas ou nenhuma inovação efetivas do ponto de vista terapêutico, utilizando estratégias de marketing para alavancar as vendas, porém sem melhorias comprovadas da efetividade dos seus produtos. (BARREIRO; FRAGA, 2005; ARBOLEDA-ARANGO, 2010)

A lenalidomida apresenta alto valor agregado devido ao seu custo, e por tal utiliza-se de transporte realizado em veículo blindado⁶ pelo laboratório detentor do registro e patente no Brasil (informação verbal).

1.16 INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA NO SUS

De acordo com a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), com objetivo de assessorar o MS em relação à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, além da constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (CONITEC, 2015, 2015a).

A decisão final de incorporação é de responsabilidade do Secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). (BOMFIM RIBEIRO, CUCE NOBRE, COELHO CAMPINO, 2020; YUBA, NOVAES, DE SOÁREZ, 2018)

Para a efetiva incorporação de um medicamento no SUS, o fluxo estabelecido pelo MS se dá através do envio da provocação da demanda a

⁶ Informação fornecida por representante do laboratório Celgene Brasil, em Treinamento/capacitação sobre medicamento lenalidomida e talidomida realizado junto ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, em 29. Nov. 2018.

CONITEC, conforme ilustrado na Figura 4 (CONITEC, 2015, 2015a; GADELHA, MARTINS, PETRAMALE, 2015)

A Conitec necessita receber a solicitação de avaliação de tecnologia, pois a Comissão avalia os dados protocolados. Ou seja, não faz avaliação de incorporação se não houver protocolo de algum interessado/demandante.

Figura 4 - CONITEC - Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS

Fonte: Adaptado de Müller e Petramale (2019); Conitec (2015, 2015a, 2021a, 2021b).

Nota: SE- Secretaria Executiva. SCTIE - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. DOU- Diário Oficial da União.

Dentre os documentos que a Conitec solicita ao demandante, que devem ser protocolados para análise de incorporação, relativos à descrição das evidências científicas da tecnologia comparada à(s) já disponibilizada(s) no SUS, é necessário apresentarem: Revisão Sistemática ou Parecer Técnico-Científico; Estudo de

avaliação econômica na perspectiva do SUS e Análise de impacto orçamentário. (CONITEC 2015, 2015a, 2021a, 2021b)

Em consulta ao banco de dados no *website* da CONITEC, não foi localizado.⁷ solicitação de avaliação de incorporação do medicamento lenalidomida ao SUS, até o momento de publicação desta dissertação. (CONITEC, 2020; KOZAN, 2019).

Sendo a informação confirmada em consulta à Conitec:

[...] **não foi protocolado na [...] Conitec** pedido para análise de incorporação do referido medicamento para quaisquer indicações; Informamos que, desde que sejam apresentadas as exigências legalmente impostas pelo Decreto nº 7.646/2011, em seu art. 15, § 1º, qualquer pessoa física ou jurídica, seja paciente, profissional de saúde, sociedade de especialidade ou empresa (produtora ou não da tecnologia), pode solicitar pedido de incorporação no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) à Conitec. [...]; Ademais, considerando as patologias tratadas pelo medicamento lenalidomida, **há, no âmbito do SUS**, protocolos de uso do medicamento **talidomida** no tratamento [...] **do Mieloma Múltiplo**, conforme Portaria SAS/MS nº 298 de 22 de março de 2013. Além de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Mieloma Múltiplo publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 708 de 06 de agosto de 2015. [...] (BRASIL, 2021a, 2021b, grifo nosso)

Nesse sentido, em relação a judicialização da Saúde de medicamentos ou tecnologias que não constavam pedido de avaliação pela Conitec, além da questão sobre demandar ou não um pedido de avaliação a Conitec, um estudo verificou que existe um receio da indústria farmacêutica em gerar demandas à Conitec, por saberem que as evidências são ruins, os benefícios considerados pequenos, além do preço ser muito alto. Então a empresa opta por não ter uma avaliação, que pode ser uma recomendação contrária, caso numa demanda perante o sistema judiciário, o juiz pode eventualmente solicitar informações à Conitec e verificar no relatório os motivos da não incorporação da tecnologia ao SUS. (SOUZA, SOUZA, LISBOA, 2018; BRETAS, JUNIOR, RIANI, 2021).

Então a IF decide não submeter o medicamento a análise da Conitec, sabendo que os resultados podem não ser favoráveis a mesma, além de impactar outras formas de venda da IF, como na judicialização da saúde.

Uma pesquisa avaliou a qualidade dos estudos de custo-efetividade de medicamentos oncológicos recomendados para incorporação pela Conitec e verificou que pesquisas científicas submetidas por demandantes externos apresenta-

⁷ Confirmado através dos Protocolos 25072.008488202133 e 25072005633202124 (BRASIL, 2021a, 2021b)

ram qualidade metodológica moderada ou baixa. Os demandantes externos são membros externos aos órgãos de Governo, como Sociedade de Especialidade, Indústria Farmacêutica, associação de pacientes, etc. (BOMFIM RIBEIRO, CUCE NOBRE, COELHO CAMPINO, 2020)

Avaliando a relação entre as avaliações da Conitec e a judicialização da saúde, Wang *et al.* (2020), observaram que não há evidências fortes sugerindo que a existência de avaliações da Conitec reflitam sobre as decisões judiciais.

Nesse sentido de ofertar o medicamento no SUS, sem a avaliação pelo rito formal de demandar a Conitec, consta no Senado Federal um Projeto de Lei sob nº 2881/ 2019 em tramitação, com proposta de incorporação da lenalidomida a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e consequente, fornecimento do medicamento no SUS. (BRASIL, 2019)

A proposta de Lei em andamento no Senado, criada em 2019, mesmo ano da expiração da patente da lenalidomida nos EUA (I-MAK, 2017), assemelha-se ao caso da “pílula do câncer”, como ficou conhecido o caso da fosfoetanolamina no país, onde a avaliação de incorporação de uma substância (não era considerada um medicamento) ficou a cargo de avaliação política, através de Projeto de Lei da Câmara e sanção presidencial de Lei-Federal (BONETTI, 2017),. Situação que não levou em consideração os critérios técnicos e o rigor metodológico necessários, que visam a segurança, eficácia e proteção dos pacientes. (ANIBAL; SILVA, 2016; BEUME, 2019; FELIPPE, 2016; PITANGA, 2018)

No caso da Fosfoetanolamina, após pesquisa clínica realizadas pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), concluiu-se que a substância fosfoetanolamina não apresentava resultados de efetividade para o tratamento oncológico. (DE OLIVEIRA, SILVEIRA, 2017; FRANÇA SOUZA, FERREIRA, 2020; KOZAN, 2019)

Teodoro (2017) em sua pesquisa também verificou sobre a influência do Poder Legislativo, através de criação e debate de Projetos de Lei (PL) na Câmara dos Deputados ou no Senado, sobre temáticas relacionadas a saúde, sem o rigor metodológico técnico-científico que o tema requer. Inclusive citou caso onde Agências regulatórias como *FDA*, considerado uma agência modelo se posicionou contra o registro de algumas substâncias e, mesmo assim, não foi levado em consideração no andamento ou não dos projetos de lei no Brasil.

Nessa linha, a autora conclui que o Poder Legislativo deve deixar a cargo da

Anvisa as avaliações, juntamente com a Conitec, a fim de cumprir seu papel técnico ao exigir comprovações robustas que resguardecam a saúde da coletividade. (TEODORO, 2017)

Também constam outros Projetos de Lei sobre o processo de incorporação de medicamentos pelo SUS, como o PL 667/2021, que visa criar o Acordo de Compartilhamento de Risco para incorporação de tecnologias no SUS, apensado ao PL 7870/2017. E ambos projetos objetivam alteração da Lei Orgânica da Saúde, a Lei 8080 de 1990 (BRASIL, 1990; 2017; 2021), mais especificamente visam a alteração do art. 19-R:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas **mediante a instauração de processo administrativo**, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. (Incluído pela Lei 12.401 de 2011). (BRASIL, 1990, grifo nosso)

Sobre o compartilhamento de risco, a primeira estratégia dessa modalidade de avaliação de tecnologias ocorreu no Brasil, em 2019, com o medicamento nusinersena, indicado para uma doença rara conhecida como Amiotrofia muscular espinhal (AME), porém o Acordo esbarrou em entraves jurídicos, contratuais e ainda não foi efetivado. (ALBUQUERQUE, 2020; BRETAS, JUNIOR, RIANI, 2021)

Haugen (2014) define Acordos de compartilhamento de risco ou Acordos de Partilha de risco como contratos para aquisição de tecnologias em saúde, onde a incerteza quanto à relação entre a efetividade do tratamento e sua equivalência econômica servirão como base para o cálculo do risco partilhado entre indústria e administração pública.

Também sugerem ser benéfico para a IF pois terá retorno financeiro mais célere em seu investimento em Pesquisa e Desenvolvimento e, as fontes financiadoras de saúde (públicas ou privadas) também, já que a rapidez na incorporação da tecnologia pode apresentar potencial de melhorar a qualidade de assistência prestada, diminuir o custo com demandas judiciais e permitir que o novo medicamento seja adquirido pelo real valor de sua efetividade. (HAUEGEN, 2014; BRETAS, JUNIOR, RIANI, 2021)

1.17 TALIDOMIDA *VERSUS* LENALIDOMIDA – ASPECTOS DE REGULAÇÃO SANITÁRIA

A Lei nº 10.651/2003 impede as vendas e impõe restrições à distribuição e tributação da talidomida, mas não menciona sobre seus terato-análogos gênicos. (BRASIL, 2003; PAUMGARTTEN, 2013)

Com o registro na ANVISA da lenalidomida, em cumprimento à Resolução da Diretoria Colegiada – RDC/Anvisa 191/2017, o laboratório detentor do registro - Celgene - deverá manter um Programa de Minimização de Riscos - Programa de Prevenção à Gravidez (PPG) para evitar que ocorram casos de embriopatia/teratogênese nos fetos.

Diferentemente da talidomida, cujo controle de fabricação e dispensação do medicamento estão sob responsabilidade do Governo brasileiro, através da produção pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED), a lenalidomida recebeu registro e controle sob responsabilidade do laboratório privado detentor do registro (Celgene).

Tal situação é motivo de críticas à ANVISA, por manter a fiscalização de uso de uma substância com potencial teratogênico idêntico ao da talidomida, sob responsabilidade do detentor do registro, e, de certa forma a mercê dos interesses privados da indústria farmacêutica. (MORO *et al.*, 2019; PAUMGARTEN, 2019; PISCOPO; AQUINO; NOVARETTI, 2013)

No Quadro 2 descreve-se sobre o controle da talidomida e lenalidomida, sendo possível observar em relação à talidomida, que apresenta regulamentação e controle sanitário exclusivamente público, através dos órgãos como Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais e municipais de Saúde, unidades públicas dispensadoras de talidomida e os órgãos integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – SNVS.

Além da sua comercialização ser proibida no território brasileiro, conforme § 3º do artigo 4 da RDC Anvisa 11/2011. (ANVISA, 2011)

Quadro 2 - Comparativo do Controle Sanitário da talidomida *versus* lenalidomida no Brasil

MEDICAMENTO	TALIDOMIDA	LENALIDOMIDA
Nome do Produto	FUNED - TALIDOMIDA	REVLIMID®
Detentor do Controle Sanitário	GOVERNO FEDERAL (MS), Governos	CELGENE BRASIL PRODUTOS

	ESTADUAIS E MUNICIPAIS (através das vigilâncias sanitárias - Autoridade Sanitária Competente) via descentralização das ações de Vigilância sanitária.	FARMACÊUTICOS LTDA via programa de minimização de risco – Programa Revcare® Brasil.
Fabricante/ produtor/ importador	FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS - FUNED	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
Emissão de receita médica	Talonnários de Notificação de Receita de Talidomida são confeccionados pelo Centro de Vigilância Sanitária – CVS/SES e fornecidos aos prescritores devidamente cadastrados (Estado de São Paulo)	<i>Online</i> pelo Programa de Prevenção de Gravidez (PPG) - Programa Revcare® Brasil para médicos cadastrados no Programa de Minimização de Risco
Dispensação ao paciente	Exclusivo em Unidades públicas de saúde do SUS cadastradas/credenciadas Dispensadoras de Talidomida (Unidade Pública Dispensadora) –cadastro – credenciamento tem validade de 1 (um) ano e deve ser renovado após o término deste prazo.	RDC 191/2017 - Art. 9º Somente os Dispensários de Medicamentos de estabelecimentos cadastrados pelo detentor do registro, de acordo com os procedimentos estabelecidos no PPG previamente aprovado pela Anvisa, podem dispensar medicamentos à base de lenalidomida. (Estabelecimento dispensador)
Indicações previstas para tratamento conforme a RDC vigente	Hanseníase: Reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II; DST/AIDS: Úlceras aftóides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS; Doenças crônico-degenerativas: Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus eritematoso discóide; Lúpus eritematoso cutâneo subagudo; Doença enxerto contra hospedeiro; Mieloma Múltiplo; Síndrome Mielodisplásica (SMD): em pacientes refratários à eritropoetina; Anemia refratária sem sideroblastos em anel; Anemia refratária com sideroblastos em anel; e Anemia refratária não especificada.	Mieloma Múltiplo Refratário/Recidivado (MMRR) com ao menos 1 (um) esquema prévio de tratamento; Anemia dependente de transfusão decorrente de Síndrome Mielodisplásica (SMD) de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades; Mieloma Múltiplo recém-diagnosticado em pacientes submetidos a transplante autólogo de células-tronco, em monoterapia para tratamento de manutenção; Mieloma Múltiplo em pacientes sem tratamento prévio e não são elegíveis a transplante, em terapia combinada; Mieloma Múltiplo, em combinação com bortezomibe e dexametasona, para pacientes sem tratamento prévio; Linfoma folicular ou linfoma de zona marginal previamente tratados, em combinação com rituximabe (anticorpo anti-CD20); Linfoma de células do manto refratário/recidivado.
Uso fora das indicações terapêuticas autorizadas pela RDC	O médico deve solicitar à ANVISA a Avaliação de uso Fora das indicações terapêuticas	RDC 191/2017- §2º Novas indicações terapêuticas de

	previstas no Anexo III da RDC nº 11/2011 e somente será fornecida ao paciente com a devida autorização da ANVISA	medicamento à base de lenalidomida autorizadas pela Anvisa ensejarão atualização do §1º deste Artigo, bem como de demais dispositivos desta Resolução que se façam necessários, tendo em vista os riscos relacionados à substância lenalidomida.
--	--	--

Fonte: Elaborado pela autora a partir de: Slegis – Brasil (2014, 2014a, 2021e); São Paulo (2012); ANVISA (2011, 2017, 2019, 2021b, 2021d) e Saccilotto (2014)

Em relação as indicações terapêuticas de ambas substâncias, observa-se que as indicações de uso são regidas pelas suas respectivas RDCs (11/2011 - talidomida e 191/2017 – lenalidomida, respectivamente) e, o uso fora dessas indicações, no caso da talidomida, somente é autorizado mediante protocolo do pedido e a devida autorização do uso pela Anvisa. (ANVISA, 2019).

Já a lenalidomida, a RDC não define/abrange como se dará o controle de uso terapêutico para indicações fora das previstas. (ANVISA, 2017)

Abaixo, no Quadro 3, verifica-se que a ANVISA editou a RDC (357/2020) que prevê, enquanto pendurar a pandemia do novo coronavírus, o aumento das quantidades máximas de medicamentos sujeitos a controle especial permitidos para dispensação e a possibilidade de dispensação remota (*delivery*) dos itens, incluindo a lenalidomida.

Quadro 3 - Normativas vigentes publicadas pela ANVISA sobre a talidomida e lenalidomida

Substância	Normativa regulamentadora	Ementa	Situação da Norma	Observação
TALIDOMIDA e LENALIDOMIDA	Portarias SVS/MS nº 344 de 15 de maio de 1998	Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.	Vigente	Ambos medicamentos constas na lista.
TALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 11 de 22 de março de 2011	Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.	Vigente	
TALIDOMIDA	Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982	Dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que específica, e dá outras providências.	Vigente	Dispõe sobre a concessão de pensão especial, mensal, vitalícia e intransferível, aos portadores da deficiência física conhecida como "Síndrome da Talidomida" que a requererem, devida a partir da entrada do pedido de pagamento no Instituto Nacional

Substância	Normativa regulamentadora	Ementa	Situação da Norma	Observação
				de Previdência Social - INPS.
TALIDOMIDA	Lei Federal nº 10.651 de 16 de abril de 2003	Dispõe sobre o controle do uso da talidomida	Vigente	
TALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 50 de 12 de novembro de 2015	Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de 22 de março de 2011.	Vigente	
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO - RDC Nº 191, de 11 de dezembro de 2017	Resolução estabelece mecanismos de controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha	Vigente	Em processo de revisão (ANVISA, 2021b)
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 269 de 25 de fevereiro de 2019	Dispõe sobre a atualização da lista e Denominações Comuns Brasileiras (DCB).	Vigente	
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 264, de 8 de fevereiro de 2019	Dispõe sobre a atualização das indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida, previstas na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 191, de 11 de dezembro de 2017	Vigente	
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO - RDC Nº 357, de 24 de março de 2020	Estende, temporariamente, as quantidades máximas de medicamentos sujeitos a controle especial permitidas em Notificações de Receita e Receitas de Controle Especial e permite, temporariamente, a entrega remota definida por programa público específico e a entrega em domicílio de medicamentos sujeitos a controle especial, em virtude da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) relacionada ao novo Coronavírus (SARS-CoV-2).	Vigente** Com alterações conforme RDC 387/2020	
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 387, de 26 de maio de 2020	Altera o Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 357, de 24 de março de 2020.	Vigente	**Exclusão da lenalidomida da excepcionalidade.
LENALIDOMIDA	RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 393, de 26 de maio de 2020	Dispõe sobre a atualização das indicações terapêuticas de medicamentos à base de lenalidomida.	Vigente	

Fonte: Elaborado pela autora a partir de dados do Slegis - Sistema de Legislação da Saúde. Saúde Legis. Brasil (2021e).

A RDC ANVISA nº 357/2020, expedida durante o período de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) relacionada ao novo Coronavírus (SARS-CoV-2), visando evitar a propagação do vírus com medidas de manutenção do distanciamento social, acabou conflitando com a RDC ANVISA nº191/2017 de controle da lenalidomida, em seu § 4º:

A quantidade por prescrição, em cada notificação de receita, não pode ser

superior à necessária para 1 (um) ciclo de tratamento, não podendo ultrapassar o suficiente para 30 (trinta) dias. (ANVISA. 2017).

Sendo revisada a condição de dispensação da lenalidomida com a publicação da RDC 387/2020, excluindo a lenalidomida da lista.

Ainda conforme Quadro 3, observa-se que a talidomida encontra-se normatizada por duas Leis, sendo uma definindo mecanismo legal compensatório do governo brasileiro ao paciente em casos de ocorrência de teratogênese, conhecido como "Síndrome da Talidomida". E a outra normatiza o controle do uso da talidomida.

Já a lenalidomida, por constar como regulação de registro e controle sanitário sob responsabilidade do detentor privado do registro, está amparada por RDCs, não sendo localizado especificamente Leis sobre a substância.

Por fim, verifica-se que a regulamentação do uso da lenalidomida é alvo de bastante discussão, diante da criticidade do uso, inerente ao seu efeito de causar má formação fetal. (MORO, 2017; PAUMGARTTEN, 2019)

1.18 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE E AS ESTRATÉGIAS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A judicialização da saúde é um “fenômeno crescente e heterogêneo regionalmente, um reflexo de características socioeconômicas locais, bem como de ações estratégicas dos principais atores”. (AZEVEDO, 2020)

Em relação ao fornecimento dos medicamentos sem registro na ANVISA através da judicialização da saúde, o STF decidiu:

Através do Recurso Extraordinário 657.718/MG, que o Estado será obrigado a fornecê-los apenas, quando existir irrazoável mora da ANVISA em apreciar o pedido de registro, entendido como tempo superior a 365 dias previsto na Lei nº 13.411/2016, e preenchidos três requisitos: I) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil; II) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e III) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil. (MAAS; BOSA, 2020).

Em 2018, o STF decidiu também em relação a atuação do Judiciário (ASSIS *et al.*, 2019) sobre as demandas relacionadas à saúde, através do Recurso Especial nº 1.657.156/2017, estabelecendo critérios para fornecimento de medicamentos não contemplados no SUS:

a) a comprovação da incapacidade do demandante em arcar com os custos do medicamento; b) a necessidade de registro do medicamento na Agência Nacional de vigilância sanitária (Anvisa); c) a comprovação da imprescindibilidade do medicamento mediante apresentação de laudo fundamentado pelo médico especialista justificando a ineficiência das opções terapêuticas fornecidas pelo SUS. (ASSIS *et al.*, 2019)

O poder e estratégias das grandes empresas farmacêuticas sempre foi objeto de pesquisas, principalmente pelas questões da saúde ser uma área bastante lucrativa (SOARES, DEPRÁ, 2012) e, no caso específico do medicamento, conforme definiu Lefevre (1983):

O medicamento, em nosso país está funcionando (e eficazmente) como símbolo de saúde, ou seja, como realidade material que, sob a forma de um produto existente [...] está ocupando o lugar da Saúde já que ela não está conseguindo aparecer como representante si mesma [...]

De tal modo, a judicialização da saúde e seus aspectos foi objeto de diversas pesquisas, avaliando possíveis associações na judicialização entre médicos, pacientes, advogados e indústria farmacêutica. (CAMPOS NETO *et al.*, 2012; CHIEFFI; BARATA, 2010; LIMA JUNIOR *et al.*, 2015; RABELLO; CAMARGO JUNIOR, 2012; RIBEIRO; JURUENA, 2013; SOARES; DEPRÁ, 2012)

Essa dinâmica de estreita ligação entre os diversos atores, como a indústria, advogados, médicos, pode ser exemplificada nos casos dos processos judiciais da talidomida, ocorrido nos EUA, onde a empresa fabricante da talidomida, a Grünenthal distribuiu “talidomida mesmo sem ter sido aprovada pela FDA e havia contratado todos os experts sobre defeitos congênitos existentes para impedir que testemunhassem a favor das vítimas”. (GØTZSCHE, 2016, p. 228).

Embora as associações de pacientes tenham um papel importante na disseminação de informações aos pacientes, acesso a serviços e no movimento de pressão para avanços nas políticas públicas, muitas delas apresentam estreita relação com a indústria farmacêutica. (ANGELL, 2008; SOARES; DEPRÁ, 2012)

No caso da talidomida, as associações de pacientes muitas vezes tem garantido o direito indenizatório aos pacientes e regulamentação mais efetiva do controle sanitário da talidomida, mas não estão aquém do *lobby* da IF, conforme elucidado por Moro (2017) em sua análise.

Se por um lado a judicialização demonstra as fragilidades do sistema de saúde, e muitas vezes atua como “termômetro” das iniquidades existentes no SUS (VENTURA *et al.*, 2010), também é usada como estratégia da indústria farmacêutica,

diante de brechas legais e regulatórias, para aumentar a receita de vendas de seus produtos, através de *lobby*. (CAMPOS NETO; GONÇALVES; ANDRADE, 2018a; COSTA DO AMARAL, 2019; ALVES, GUIMARÃES, 2020; SOARES, DEPRÁ, 2012)

Foi observado em algumas pesquisas, estreita relação entre a indústria farmacêutica, médicos e revistas científicas, questionando-se sobre a real efetividade e veracidade das informações sobre determinadas evidências científicas. (ANGELL, 2008; CAMPOS NETO; GONÇALVES; ANDRADE, 2018, 2018a; CHIEFFI; BARATA, 2010; GØTZSCHE, 2016)

Muitos estudos sobre interações medicamentosas, farmacovigilância (BALDO, *et al.* 2018) e níveis de evidência utilizam a plataforma *Micromedex*® para suas análises, sendo a plataforma um sistema de base de dados norte americano que avalia tais evidências à partir dos usos aprovados pela FDA (TEODORO, 2017), e auxilia no gerenciamento de medicamentos, doenças e Toxicologia. (IBM MICROMEDEX, 2021, tradução nossa)

Teodoro (2017) analisou os dados disponíveis sobre efetividade da lenalidomida no sistema *Micromedex* e viés dos estudos selecionados e analisados pela plataforma, observando que todos os estudos eram patrocinados pelo laboratório Celgene. A mesma análise de viés foi corroborada por Angell (2008) sobre os estudos científicos, conflitos de interesse e real imparcialidade da plataforma.

Ainda sobre evidências científicas, um manual de uma associação de pacientes sobre o Mieloma Múltiplo menciona, em relação à talidomida, como uma substância que causa deformações no feto e afirma, de acordo com especialistas, que a lenalidomida apresenta-se superior à talidomida, mas não menciona a similaridade (análogos) das duas substâncias em relação a teratogenia. (ABRALE, 2019, p. 16).

Porém, também é importante mencionar, na pirâmide de evidências científicas, onde as informações de especialistas/*experts* constam em último lugar no quesito qualidade da evidência e hierarquia de níveis de evidências. (CAMANHO, 2009; MURAD *et al.*, 2016)

1.19 PERFIL DOS PROCESSOS JUDICIAIS NO ESTADO DE SÃO PAULO: LENALIDOMIDA PARA MIELOMA MÚLTIPLO

Os resultados obtidos pela disponibilização de dados pela SES/SP foram catalogados, de acordo com ano de entrada (cadastro) do processo no S-codes, sendo descrito os achados sobre as variáveis:

- Número de pacientes cadastrados por ano de cadastro;
- Número de pacientes cadastrados por município de residência;
- Unidade de saúde vinculada a prescrição médica;
- Tipo de assistente jurídico vinculado ao paciente;
- Gênero dos pacientes nos processos judiciais.

Não foram localizados processo judiciais coletivos nos dados fornecidos pela SES-SP, sendo observado na literatura situação semelhante nas demandas de judicialização, que apresentam perfil de caráter individual. (RIBEIRO; RIBEIRO; WILLENHOFER. 2017; TRAVASSOS, 2013; DOMINGOS *et al.*, 2019)

Os achados ilustrados no Gráfico 1 demonstram, no período avaliado (2010 a maio de 2019), maior ocorrência de processos judiciais no ano de 2015 para fornecimento de lenalidomida para pacientes com MM, mesmo ano de publicação das DDTs do MM.

Gráfico 1 - Número de pacientes cadastrados para fornecimento do medicamento lenalidomida contra a SES-SP, por ano de cadastro

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do S-codes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2019). Nota - * Dados até maio de 2019.

Um estudo avaliou os processos judiciais demandados ao Estado de São Paulo, observando existência de processos contendo obrigação de fornecimento da lenalidomida, tendo o medicamento se destacado nos achados, por sua quantia demandada. (RIBEIRO, RIBEIRO, WILLENSHOFER, 2017)

Em maio de 2015, o Instituto Europeu de Patentes revogou a patente do Revlimid®, e a decisão retirou um ou dois anos de exclusividade do medicamento na Europa. Caso a patente fosse mantida, afastaria a concorrência de versões genéricas na Europa até setembro de 2024. Sendo que o Revlimid® representava em 2015 aproximadamente 60 por cento da receita total da Celgene. (UE REVOGA..., 2015).

Em 2017, Revlimid® ficou em segundo lugar entre as 10 drogas mais vendidas, totalizando vendas na faixa de 9,2 bilhões de dólares. (BROWN, ELMHIRST., GARDNER, 2017, p. 22; NEUBERGER, 2019)

Fazendo uma conta aritmética simples, com o preço estipulado da CMED para o medicamento lenalidomida 25 mg, para mês de abril de 2021 (R\$ 17.004,13) (ANVISA, 2021a, 2021c), multiplicando para atendimento dos 115 processos judiciais encontrados nos dados fornecidos pela SES-SP, a mesma arcaria com custo de R\$ 1.955.474,95 mensais.

Em relação a variável - município de residência do paciente (ilustrado na

Tabela 1), observa-se nos 50 municípios localizados, predominância de processos para pacientes residentes em São Paulo - capital, e em 2º lugar, em Ribeirão Preto.

Sendo que ambos municípios apresentam Índice de Desenvolvimento Humano municipal (IDHM) muito alto (0,800 - 1,000).

O IDHM “é uma medida composta de indicadores de três dimensões do desenvolvimento humano: longevidade, educação e renda”. (PNUD, [2010?])

IDHM varia de zero a um, sendo considerado as faixas de Desenvolvimento Humano como: muito alto (0,800 - 1,000); alto (0,700 - 0,799); médio (0,600 - 0,699); baixo (0,500 - 0,599) e muito baixo (0,000 - 0,499). (ATLAS BRASIL, 2020)

Tabela 1 - IDHM - Índice de desenvolvimento humano municipal por residência do paciente

Município	Pacientes cadastrados (s-codes)	População estimada [2020]	Posição IDHM - no Estado SP	IDHM 2010	Posição IDHM Renda - no Estado de SP	IDHM renda	Posição IDHM Educação- no Estado de SP	IDHM Educação	Posição IDHM Longevidade - no Estado de SP	IDHM Longevidade
Amparo (SP)	1	72.677	40	0,785	24	0,871	66	0,711	58	0,78
Araçoiaba da Serra (SP)	2	34.776	49	0,776	35	0,86	54	0,723	87	0,751
Araraquara (SP)	2	238.339	13	0,815	18	0,877	7	0,782	50	0,788
Atibaia (SP)	1	144.088	60	0,765	44	0,851	107	0,67	52	0,786
Bady Bassitt (SP)	1	17.761	79	0,746	90	0,805	76	0,701	101	0,737
Bauru (SP)	3	379.297	26	0,801	41	0,854	27	0,752	38	0,8
Bragança Paulista (SP)	1	170.533	49	0,776	34	0,861	73	0,704	66	0,772
Caçapava (SP)	1	95.018	37	0,788	37	0,858	24	0,755	84	0,754
Campinas (SP)	3	1.213.792	23	0,805	35	0,86	46	0,731	22	0,829
Caraguatatuba (SP)	1	123.389	66	0,759	50	0,845	72	0,705	103	0,735
Catanduva (SP)	1	122.497	40	0,785	42	0,853	37	0,74	71	0,767
Cedral (SP)	1	9.346	59	0,766	23	0,872	88	0,689	89	0,749
Cotia (SP)	1	253.608	45	0,78	44	0,851	70	0,707	49	0,789
Franca (SP)	1	355.901	45	0,78	53	0,842	26	0,753	89	0,749
Garça (SP)	1	44.409	56	0,769	46	0,849	49	0,728	101	0,737
Indaiatuba (SP)	1	256.223	37	0,788	58	0,837	39	0,738	47	0,791
Itapetininga (SP)	1	165.526	62	0,763	31	0,864	72	0,705	110	0,728
Itapeva (SP)	1	94.804	93	0,732	92	0,803	80	0,697	136	0,702
Itapira (SP)	2	75.234	63	0,762	43	0,852	85	0,692	88	0,75
Itatiba (SP)	2	122.581	47	0,778	51	0,844	69	0,708	50	0,788
Jaguariúna (SP)	1	58.722	41	0,784	33	0,862	62	0,715	56	0,782
José Bonifácio (SP)	1	37.366	48	0,777	26	0,869	60	0,717	86	0,752
Jundiaí (SP)	1	423.006	10	0,822	29	0,866	15	0,768	19	0,834
Marília (SP)	3	240.590	29	0,798	41	0,854	10	0,776	70	0,768
Mirassol (SP)	1	60.303	63	0,762	49	0,846	79	0,698	90	0,748
Mogi Mirim (SP)	1	93.650	41	0,784	16	0,879	62	0,715	71	0,767
Osasco (SP)	2	699.944	49	0,776	55	0,84	59	0,718	62	0,776
Piracicaba (SP)	3	407.252	40	0,785	47	0,848	60	0,717	41	0,797
Pradópolis (SP)	1	21.873	92	0,733	73	0,822	127	0,65	100	0,738
Presidente Prudente (SP)	3	230.371	22	0,806	37	0,858	11	0,774	50	0,788
Ribeirão Preto (SP)	12	711.825	27	0,8	51	0,844	38	0,739	26	0,82
Rio Claro (SP)	2	208.008	24	0,803	33	0,862	16	0,766	54	0,784
Santa Fé do Sul (SP)	1	32.563	41	0,784	55	0,84	28	0,751	75	0,763
Santo André (SP)	2	721.368	13	0,815	34	0,861	14	0,769	27	0,819

Continua

Continuação

Município	Pacientes cadastrados (s-codes)	População estimada [2020]	Posição IDHM – no Estado SP	IDHM 2010	Posição IDHM Renda - no Estado de SP	IDHM Renda	Posição IDHM Educação- no Estado de SP	IDHM Educação	Posição IDHM Longevidade- no Estado de SP	IDHM Longevidade
Santos (SP)	2	433.656	5	0,84	43	0,852	3	0,807	8	0,861
São Bernardo do Campo (SP)	2	844.483	23	0,805	34	0,861	27	0,752	33	0,807
São João da Boa Vista (SP)	1	91.771	30	0,797	24	0,871	30	0,749	62	0,776
São José do Rio Preto (SP)	1	464.983	30	0,797	49	0,846	31	0,748	37	0,801
São José dos Campos (SP)	1	729.737	21	0,807	40	0,855	17	0,764	36	0,804
São Paulo (SP)	33	12.325.232	23	0,805	40	0,855	52	0,725	13	0,843
São Vicente (SP)	1	368.355	57	0,768	38	0,857	61	0,716	100	0,738
Sorocaba (SP)	3	687.357	29	0,798	52	0,843	19	0,762	46	0,792
Tanabi (SP)	1	26.101	77	0,748	66	0,829	90	0,687	103	0,735
Taquaritinga (SP)	1	57.364	77	0,748	68	0,827	81	0,696	111	0,727
Taubaté (SP)	1	317.915	27	0,8	12	0,883	33	0,746	60	0,778
Tupã (SP)	2	65.570	54	0,771	43	0,852	73	0,704	74	0,764
Tupi Paulista (SP)	1	15.583	56	0,769	60	0,835	62	0,715	76	0,762
Valinhos (SP)	1	131.210	11	0,819	45	0,85	18	0,763	12	0,848
Vinhedo (SP)	1	80.111	12	0,817	17	0,878	38	0,739	15	0,84
Votorantim (SP)	1	123.599	58	0,767	57	0,838	32	0,747	118	0,72
Total Geral	115									

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do S-codes da Secretaria de Estado da

Saúde de São Paulo (2019), IBGE (2020) e Atlas Brasil (2020)

Os achados representam, pelo município de residência do paciente, IDHM variando de Muito Alto para Alto. Não sendo observado quanto ao IDHM 2010, municípios com Índice médio ou menor.

O fator de distribuição de renda é considerado por muitos como um determinante da desigualdade em saúde. (MOONEY, 1997 *apud* SANCHEZ, CICONELLI, 2012; MOONEY, 2000)

Sendo observado IDHM Renda, nos municípios analisados, índices muito altos (0,800 - 1,000).

Em relação ao IDHM Educação, somente os municípios de Atibaia, Cedral, Itapeva, Itapira, Mirassol, Pradópolis, Tanabí e Taquaritinga apresentam índice Médio (0,600 - 0,699). Sendo os demais municípios enquadrados no índice Educação como grau alto (0,700 - 0,799).

O IDHM Longevidade dos municípios varia de muito alto (0,800 - 1,000) a

alto (0,700 - 0,799) e a longevidade é um fator que pode ser correlacionado a nível de escolaridade aumentado (SOARES, 2006).

A educação e renda são reconhecidos como fatores socioeconômicos e promovem interações e exercem influência sobre a saúde, levando em consideração que o poder aquisitivo de uma pessoa influencia diretamente sobre sua educação e, diretamente, sobre sua saúde. Pois um indivíduo com nível de educação escolar mais elevado tem probabilidade de obtenção de uma melhor remuneração salarial e, conseqüentemente, pode atender de forma mais satisfatória às demandas de saúde através de: “acesso aos serviços de saúde, às consultas médicas, medicamentos, planos de saúde, boa condição de moradia, entre outros”. (SANTOS, JACINTO, TEJADA, 2012; FREIRE *et al.*, 2018)

Albert (2016) observou, numa análise da judicialização nos municípios brasileiros, e das cidades que mais indicam judicializar medicamentos, quase todas oscilam em indicadores de Alto para Muito Alto.

O perfil dos processos judiciais nos achados são oriundos majoritariamente de unidades de saúde privadas, conforme Tabela 2, sendo observado essa característica em outros estudos sobre o tema da judicialização. (CAMPOS NETO *et al.*, 2012; CHIEFFI; BARATA, 2010; COSTA; PITTA; GOMES, 2014; RAMOS, 2020; CHIEFFI, BARATA, 2009; MACHADO *et al.*, 2011; FIQUEIREDO, OSORIO-DE-CASTRO, PEPE, 2013)

Tabela 2 - Unidade de saúde vinculada a prescrição médica

Unidade de saúde	Número de processos
Clínicas Privadas / Franca-SP	1
Clínicas Privadas / Itapetininga-SP	1
Clínicas Privadas / Itatiba-SP	1
Clínicas Privadas / Piracicaba-SP	1
Clínicas Privadas / São José dos Campos-SP	1
Clínicas Privadas / Tupi Paulista-SP	1
Clínicas Privadas / Valinhos-SP	1
Hospital / Conjunto Hospitalar de Sorocaba / Hospital Adm OSS	1
Hospital / Hospital Albert Einstein / Hospital Geral	1
Hospital da Aeronáutica de São Paulo / Hospital Geral	1
Hospital São Camilo do Ipiranga / Hospital Geral	1
Hospital dos Fornecedores de Cana Piracicaba / Hospital Geral	1
Hospital Samaritano / Hospital Geral SP	1
Hospital Santa Cruz / Hospital Geral SP	1

Continua

Continuação

Unidade de saúde	Número de processos
Hospital / Hospital São Camilo Pompéia / Hospital Geral	1
Hospital São José / Hospital Especializado SP	1
Hospital Universitário de Marília / Hospital de Ensino	1
Hospital / IBCC Instituto Brasileiro de Controle do Câncer / Hospital Especializado	1
Ambulatório de Especialidade / Outro / N/I	2
Clínicas Privadas / Bauru-SP	2
Clínicas Privadas / Jundiaí-SP	2
Clínicas Privadas / Presidente Prudente-SP	2
Clínicas Privadas / Santos-SP	2
Hospital São Francisco de Mogi Guaçu / Hospital Geral	2
Hospital São Joaquim Beneficência Portuguesa / Hospital de Ensino	2
Hospital / Santa Casa de Marília / Hospital Geral	3
Clínicas Privadas / Sorocaba-SP	4
Hospital das Clínicas FAEPA Ribeirão Preto / Hospital de Ensino	4
Hospital / Hospital Sírio Libanês de São Paulo / Hospital Geral	4
Hospital / Outro / N/I	4
Não definido / Não definido / N/I	4
Clínicas Privadas / São José do Rio Preto-SP	6
Clínicas Privadas / Campinas-SP	8
Hospital / Hospital do Câncer A.C.Camargo / Hospital de Ensino	10
Clínicas Privadas / Ribeirão Preto-SP	12
Clínicas Privadas / São Paulo-SP	24
Total	115

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do S-codes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2019).

Nota: NI/NL - Não informado/Não localizado

Para análise dos processos judiciais, quanto a Tabela 3 abaixo, os dados recebidos do S-codes foram confirmados na base do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), através da pesquisa por “Consulta Estabelecimento – Identificação”. (BRASIL, 2021c)

Os resultados apontados na Tabela 3 podem apresentar limitações, pois os dados recebidos do sistema S-codes não dispunham da informação de registro numérico do CNES do estabelecimento de saúde. Sendo fornecido para análise dados somente com descrição do nome fantasia ou similar da unidade de saúde.

Dessa forma, descrição de unidades de saúde com nomes similares na base de dados do CNES pode afetar os resultados encontrados. Para verificação do achado, considerou-se o município de residência do paciente como base, porém pode ser afetado devido a itinerários terapêuticos diversificados.

O itinerário terapêutico é caracterizada por uma sucessão das etapas percorridas pelo paciente, desde o início da doença e representa o caminho percorrido pelo mesmo, desde a percepção de sinais e sintomas e a rota percorrida para sanar “seus problemas de saúde, de acordo com as práticas individuais e socioculturais”. (LUZ, SILVA, DEMONTIGNY, 2015; THIEDE; AKWEONGO; DI MCLNTYRE, 2014 *apud* HEREDIA-MARTÍNEZ, ARTMANN, 2019

Tabela 3 - Classificação do tipo de atendimento - unidade de saúde vinculada a prescrição médica

Classificação de atendimento	Número de unidades de saúde (n)	Número de pacientes (n)
Atendimento privado (sem atendimento SUS)	23	80
Atendimento SUS (estritamente ou misto)	10	25
NI/NL	3	10
Total	36	115

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do: S-codes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2019) e CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde a partir da Consulta por Estabelecimentos (BRASIL, 2021c).

Nota: NI/NL - Não informado/Não localizado

Também é importante observar sobre os caminhos percorridos para o acesso ao serviço de saúde pelo cidadão, ao observarmos diferentes tipos de unidade de saúde encontradas nos achados.

Ao analisarmos o acesso a serviços de saúde (SS) em diferentes localidades, esses podem ser influenciados pelos seguintes aspectos:

A **disponibilidade** (acesso físico) que inclui: distância entre serviços e utilizadores; opções de transporte; grau de adequação dos horários; tipo e quantidade de SS prestados, composição do equipamento de saúde, e disposição de equipamentos e fornecimentos. A **viabilidade financeira** (acesso financeiro) refere-se ao grau de adequação entre os custos (diretos e indiretos) da utilização dos SS e a capacidade de pagamento dos indivíduos. A **aceitabilidade** (percepção de usuários e prestadores) abrange a relação entre as convicções de usuários e profissionais sobre a saúde; o compromisso e a confiança entre prestador/usuário e as maneiras pelas quais os arranjos organizacionais configuram as respostas dos usuários à SS. Neste contexto, considera-se a interação entre as expectativas dos utilizadores em relação aos profissionais de saúde e aos estabelecimentos de saúde e a dos prestadores em relação aos utilizadores. (THIEDE; AKWEONGO; DI MCLNTYRE, 2014 *apud* HEREDIA-MARTÍNEZ, ARTMANN, 2019, grifo nosso).

O Gráfico 3 ilustra o tipo de de Assistente Jurídico vinculado ao processo e, foi verificado ocorrência nos resultados, de 97 processos (84%) associados a advogados particulares. A literatura sobre perfil de judicialização da saúde corrobora

com a presença de advogados particulares, em sua maioria, como responsáveis por grande parte dos processos judiciais (BIEHL; PETRYNA, 2016; BORGES; UGA, 2010; CAMPOS NETO *et al.*, 2012; CHIEFFI, 2009; TRAVASSOS, 2013).

Sendo muitas vezes verificado ligação entre os advogados e Associações de pacientes. (CAMPOS NETO *et al.*, 2012; CHIEFFI; BARATA, 2010; MEDEIROS; DINIZ; SCHWARTZ, 2013; LEITE, MAFRA, 2010)

Pereira *et al.* (2010) co-relacionou, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) que aproximadamente 70% da população brasileira é considerada SUS-dependente, ou seja, em tese, não dispõe de recursos financeiros suficientes para gastos médicos. Então, como as pesquisas de judicialização da saúde demonstram ocorrer um predomínio de prescrições originárias no serviço privado, a autora sugere haver um público "misto". Sendo esse público capaz de custear consultas e alguns exames, seja através do pagamento particular ou por pela medicina suplementar, mas para a obtenção dos medicamentos recorre ao SUS.

Gráfico 2 - Tipo de Assistente Jurídico vinculado

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do S-codes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2019).

Do total de 115 processos localizados no S-codes, a maior porcentagem corresponde a pacientes do sexo masculino (n= 65 processos) e, para o gênero feminino o número de pacientes localizado foi menor (n= 50 processos),

conforme ilustrado no Gráfico 4.

No Brasil, não se dispõe de estudos epidemiológicos precisos sobre o MM, porém um Grupo Brasileiro de Estudos em Mieloma estima cerca de 12.000 casos novos reportados em um ano. (SACCILOTTO, 2014)

Um estudo de coorte realizado na cidade do Rio de Janeiro entre 2010 e 2015 observou nos pacientes avaliados, predominância do sexo masculino, para pacientes de origem de unidade pública de saúde. Porém observaram pela classificação por unidade de saúde, de acordo com os dados sociodemográficos, maior percentual de pacientes do sexo feminino oriundos de unidades privadas de saúde. (PINTO, 2017).

Os estudos sobre as características do gênero de pacientes portadores de MM também verificaram predominância do sexo masculino acometidos pela doença. (SILVA *et al.*, 2008; GODOY *et al.*, 2013; MALTA, 2020).

Gráfico 3 - Gênero dos pacientes de processos judiciais para obtenção de lenalidomida contra a SES-SP (2010 - 2019)

Fonte: elaborado pela autora a partir de dados do S-codes da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (2019).

1.20 PROTEÇÃO PATENTÁRIA – LEI DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Na busca online em documentos de patente depositados no Brasil, que pode ser feita gratuitamente na base de patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, no sistema *Busca Web*, através da combinação de palavras-chave (INPI, 2020), observa-se que o laboratório farmacêutico Celgene

dispõe de patente depositada sobre o Revlimid® (vide Quadro 4).

O laboratório produtor, após o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) submete pedido ao INPI e obtém a patente, ganhando exclusividade na sua comercialização até a expiração da mesma. (AQUINO; PISCOPO, 2016; PISCOPO; AQUINO; NOVARETTI, 2013)

Em 1994 o Brasil aderiu ao Acordo *TRIPS*, um Acordo sobre os Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), que versa sobre aspectos mundiais de propriedade intelectual, sendo regulamentado no território brasileiro pelo Decreto nº 1.355 de 1994. (CAPPELLO, 2021; GUIMARÃES, 2008)

“O Acordo *TRIPS* estipula que cada Estado deve reconhecer e proteger de forma eficaz e adequada os direitos da propriedade intelectual - patentes, marcas, segredos de comércio, etc. - dos demais membros da OMC” (OMC - Organização Mundial de Comércio). (GUIMARÃES, 2008).

Em 1996 foi editada a Lei 9.279, a Lei da Propriedade Industrial (LPI), onde as patentes passaram a ser regulamentadas. De acordo com a Lei, especificamente no artigo 40, “o inventor tem o direito de exploração econômica de sua invenção, de forma exclusiva, pelo prazo de 20 (vinte) anos a contar do depósito do seu pedido de patente. No caso de modelo de utilidade, o prazo é de 15 (quinze) anos”. (CAPPELLO, 2021; INPI, 2015)

Os tipos ou modalidades de patente são:

Patente de Invenção (antigo PI) - Concepção resultante da capacidade de criação do homem que represente uma solução para um problema técnico dentro de um determinado campo tecnológico e que possa ser fabricada. **A invenção deve atender aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial.** Modelo de Utilidade (antigo MU) – Objeto de uso prático, ou parte deste, suscetível de aplicação industrial, que apresente **nova forma ou disposição**, envolvendo ato inventivo, **que resulte em melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação**. (INPI, 2015, p.44, grifo nosso)

O parágrafo único do artigo 40 da Lei da Propriedade Industrial previa a prorrogação automática do prazo, e assim a vigência do prazo de patente não poderia ser inferior a 10 (dez) anos, a contar da concessão da patente. Atuando como uma forma de compensação ao depositante, devido ao Brasil apresentar através do INPI, grandes dificuldades de manter o andamento do sistema da propriedade industrial de forma regular, resultando num atraso nas avaliações, conhecido como *backlog* de pedidos. Tendo casos em que o pedido de patente

pode demorar alguns anos para ser analisado pelo INPI. (CAPPELLO, 2021; ENGEL, CLEMENTEL, 2021; FREITAS, 2021).

Em maio de 2021, o Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu especificamente sobre o parágrafo único, relativo a extensão do prazo, tornando-o inconstitucional. Então, por exemplo, se uma patente estiver vigente dentro do período 20 anos, contados a partir do pedido, continuará vigente. Se estiver no prazo de extensão, “a patente será derrubada e entrará em domínio público”. (CAPPELLO, 2021; FREITAS, 2021)

Um exemplo hipotético sobre os efeitos da decisão do STF sobre a inconstitucionalidade do parágrafo único do artigo 40 pode ser verificado no diagrama abaixo.

Figura 5 - Diagrama sobre prazo de vigência da patente conforme alteração da LPI

Fonte: adaptado de Freitas (2021).

A vigência da patente da lenalidomida Revlimid® tem sido o principal impulsionador do crescimento da receita da Celgene na última década, rendendo à empresa \$ 43 bilhões, sendo considerado seu produto como carro chefe. (I-MAK, 2017)

Consultando a palavra “Revlimid” na base de dados do INPI localizaram-se dois pedidos de patente do laboratório Celgene para o descritivo, conforme Quadro 4 e, considerando as regras da LPI ambas estão vigentes.

Quadro 4 - Patentes de Revlimid® registradas no INPI

Pedido	Data de depósito	Título	Data da publicação	Data da concessão	Nome do depositante	Resumo
<u>BR 11 2016 012792 7</u>	05/12/2014	Métodos para o tratamento de cânceres hematológicos e o uso de biomarcadores como um preditor de sensibilidade clínica a terapias imunomoduladoras	-	08/08/2017	CELGENE CORPORATION (EUA)	A presente invenção refere-se, em certas modalidades, a biomarcadores para o uso na previsão da sensibilidade clínica de cânceres hematológicos, tais como linfoma não de Hodgkin e uma resposta do paciente ao tratamento com um agente imunomodulador, tal como 3-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, que também é conhecido como lenalidomida ou <u>Revlimid®</u> . Também provido aqui, em certas modalidades, são métodos de tratamento ou condução dos linfomas não de Hodgkin, incluindo, mas não limitados ao linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), usando fatores prognósticos.
<u>PI 0616670-9</u>	03/10/2006	Uso de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, e, uso do mesmo e de um agente ativo secundário	-	28/06/2011	CELGENE CORPORATION (EUA)	Os métodos envolvem a administração de um composto imunomodulador da invenção conhecida como <u>Revlimid</u> ou lenalidomida. A invenção ainda diz respeito aos métodos de tratamento que usam este composto com quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica ou imunoterapia. As composições farmacêuticas e formas de dosagem de unidade simples adequadas para

						o uso nos métodos da invenção também são divulgados.
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pela autora à partir da busca por palavras (“revlimid” no resumo) na Base de Dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Busca Web (INPI, 2015; 2020; 2021). Nota: “-” sem informações registradas sobre a data da publicação.

Um estudo analisou pedidos de patente da Celgene nos EUA, e verificou que o laboratório solicitou 105 patentes, alcançando estender a patente até 2036, com um monopólio efetivo de 40 anos. Sendo essas patentes na maioria meras extensões (ZALOÑA, COTANDA, 2019; I-MAK, 2017)

Revlimid® é considerado um medicamento para câncer muito caro (\$125.000 por ano), estando na lista das 12 drogas de alto custo, em 2017. (ZALOÑA, COTANDA, 2019; I-MAK, 2017)

I-MAK (2017) também avaliou, de acordo com os dados referentes às patentes do Revlimid® e sugeriram mediante evidências encontradas, que todas as patentes concedidas e pedidos pendentes protegendo a marca não seriam merecidas, caso os padrões legais de novidade e obviedade fossem realmente aplicados. Concluíram que o laboratório criou um emaranhado de patentes, na forma de estratégia defensiva para proteger Revlimid®, com o objetivo de maximizar seu monopólio enquanto possível e bloquear a concorrência genérica.

Um Acordo entre Celgene e Natco, que disputou a primeira patente do Revlimid® resultou que versões genéricas deveriam entrar no mercado norte americano em meados de outubro de 2019. E há outras empresas genéricas também em litígio com a Celgene sobre as suas patentes. (I-MAK, 2017)

Tais patentes permitem um período mínimo de exclusividade a partir de 2019 a 2028. Estimou que os pagadores arcassem com US\$ 45 bilhões em custos excedentes com o medicamento nesse período, antes da entrada do primeiro produto genérico no mercado. (I-MAK, 2017)

Em 2018, houve uma proposta de Projeto de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), relativos à lenalidomida submetidos ao Ministério da Saúde, entre as Instituições públicas Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) e FUNED com o Parceiro Privado NATCO Pharma. Porém as parcerias foram reprovadas (BRASIL, 2018; 2021).

O detentor da patente da lenalidomida no Brasil, Celgene, protocolou pedido de acesso ao termo de cooperação da PDP junto Ouvidoria-Geral da União sobre PDP sobre a lenalidomida, alegando não ter concedido autorização, e nem participar das parcerias. E como detentor da patente do Revlimid®, essa não deveria ser alvo da exploração por parte de terceiros. (BRASIL, 2018)

Em relação as Licenças compulsórias, Chaves *et al.* (2007) definiu como sendo “uma autorização governamental, que permite a exploração de um produto patenteado sem o consentimento do titular da patente”, nas seguintes situações:

Uma licença compulsória somente poderá ser emitida em circunstâncias próprias, ou seja, mediante algumas condições como, falta de exploração da patente, interesse público, situações de emergência nacional e extrema urgência, para remediar práticas anticompetitivas e de concorrência desleal, por falta de produção local e na existência de patentes dependentes.

Na situação descrita sobre as PDP, comparando com o projeto de lei nº 2881/2019 tramitando sobre a incorporação da lenalidomida a RENAME e consequentemente ao SUS (BRASIL, 2019), pode-se sugerir como forma de mitigação dos efeitos para o SUS, estudo sobre a concessão de licença compulsória para a lenalidomida. Pois assim, projetos de PDP com a substância poderão ter seguimento, inclusive tornando a produção nacional, a exemplo de como ocorre com a talidomida da Funed, barateando os custos e tornando o controle sanitário da lenalidomida similar ao da talidomida.

1.21 TALIDOMIDA E LENALIDOMIDA: SEGURANÇA E ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS PARA MM

Olivier-abbal *et al.*, (2013) revisaram e compararam reações adversas graves a medicamentos (*serious adverse drug reactions* - SADR_s) de talidomida e lenalidomida relatadas espontaneamente ao banco de dados de farmacovigilância francês. E apesar da analogia estrutural entre ambas, o estudo verificou diferenças entre perfil de segurança da lenalidomida e talidomida. Observaram efeitos mais frequentes com regimes à base da talidomida sobre o sistema nervoso e distúrbios vasculares, enquanto efeitos hematológicos, de pele, doenças infecciosas e novos segundos cânceres primários foram mais frequentes com regimes de lenalidomida.

Um estudo sugere que a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

de pacientes com MM não apresenta diferença em relação ao esquema de tratamento com talidomida, bortezomibe ou em associação. Porém identificaram que a presença de polifarmácia está associada aos piores escores de QVRS para as diferentes escalas mensuradas. Já em relação a lenalidomida e dexametasona, do diagnóstico até 18 meses após início do tratamento, concluíram que a QVRS foi superior ou se manteve estável durante o tratamento (MALTA *et al.*, 2020).

Porém relatam ainda ser menor na literatura a comparação entre esquemas terapêuticos utilizados efetivamente na prática, sobretudo do arsenal terapêutico disponibilizado no Brasil. Portanto, os autores sugerem não ser prudente extrapolar a interpretação dos achados para todos os demais esquemas terapêuticos utilizados (MALTA *et al.*, 2020).

Os pacientes com MM apresentam risco aumentado de trombose venosa, que pode ser devido a vários fatores de risco, como fatores específicos da doença e alterações nos fatores de coagulação (LEEBEEK; KRUIP; SONNEVELD, 2012).

O próprio MM confere um alto risco de desenvolver tais complicações, com uma taxa de tromboembolia venosa (TEV) de quase 10% (ZAMAGNI *et al.*, 2011).

Outro estudo demonstra um risco cumulativo de TEV de 6,2% com regimes baseados em lenalidomida em pacientes diagnosticado recentemente e MM recidivante/refratário, apesar da tromboprolifaxia. Também observou que esquemas de lenalidomida e dexametasona em dose baixa, em combinação com medicamentos inibidores de proteassoma (sendo o bortezomib pertencente a essa classe de medicamento), também apresentaram risco substancial de TEV, porém o estudo menciona limitações, como viés de publicação (para a incidência cumulativa de eventos). (CHAKRABORTY *et al.*, 2020).

Os pacientes com MM em tratamento com esquemas baseados no uso de lenalidomida permanecem em risco de TEV, apesar das estratégias atuais de tromboprolifaxia obrigatória (CHAKRABORTY *et al.*, 2019) e a lenalidomida causa mielossupressão. (HOFFBRAND, 2018)

Estudos analisaram a questão da lenalidomida ser taxada como clinicamente superior a talidomida (PAUMGARTTEN, 2019; TEODORO, 2017), concluindo que a substância não apresenta ser clinicamente superior na prática, principalmente analisando o custo-benefício da produção e fornecimento da talidomida no Brasil, ser de produção e gestão pública.

Lima *et al.* (2019) avaliou custo efetividade do tratamento de MM com

lenalidomida na Espanha e concluiu que os altos valores de relação custo-utilidade incremental (ICUR) e impacto orçamentário, a relação benefício / risco / custo se mostrou duvidosa, principalmente nos pacientes com probabilidade alta de risco de recidiva. De acordo com os resultados, os estudos sugerem que o nível de preços praticados pela indústria é desproporcional, o que significa um sério problema para a sustentabilidade dos sistemas públicos de saúde e acessibilidade dos tratamento em saúde privada.

No caso dos pacientes com MM, a introdução de novos agentes terapêuticos, como imunomoduladores (IMiDs®), inibidores de proteassoma (IP), como o bortezomibe, aprovado pela Conitec para o MM, tem levado ao aumento da sobrevida dos pacientes (SALEMA; CARVALHO, 2019; TANAKA *et al.*, 2020). Porém, vários desses novos tratamentos estão associados a um risco aumentado de complicações infecciosas e riscos de infecções (LIMA *et al.*, 2020).

Uma pesquisa recente avaliou a relação da pandemia do novo coronavírus em relação ao tratamento de pacientes MM e observou que os pacientes com MM apresentam um alto risco de mortalidade por infecção por COVID - 19, que parece estar associado à desregulação imunológica sob progressão ou certos tratamentos, como daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DR). Os mecanismos subjacentes exatos ainda não foram compreendidos e a pesquisa indica limitações de estudo, mas sugere estar associado ao mecanismo imunomodulador das drogas:

Oito pacientes com Mieloma Múltiplo que foram submetidos terapias imunomodulatórias com tratamentos combinados à base de daratumumabe ou lenalidomida e um paciente com Mieloma Múltiplo latente, todos apresentando COVID - 19 sintomático. Relatamos que os pacientes que sucumbiram ao COVID - 19 apresentaram doença tumoral progressiva sob tratamento com daratumumabe ou estavam em remissão sob tratamento com lenalidomida - dexametasona (SUSEK *et al.*, 2020, tradução nossa.)

Luo *et al.* (2017) sugerem que a talidomida e a lenalidomida são equivalentes com relação aos resultados de sobrevivência, mas diferentes com relação à neurotoxicidade em ambientes de prática clínica.

Uma pesquisa sobre sobrevida, dos pesquisadores Piechotta *et al.*, (2019) avaliou através de através de uma pesquisa de meta-análise os esquemas de tratamento com combinações múltiplas de medicamentos para tratamento de primeira linha em adultos com Mieloma Múltiplo, inelegíveis para transplante, em

relação a sobrevida e observaram que pessoas que fizeram o tratamento padrão, MP: Melfalano e Prednisona, viveram em média 35 meses. Pessoas tratadas com RD: Lenalidomida e Dexametasona; TMP: Talidomida, Melfalano e Prednisona e VRDc: Bortezomibe contínuo, Lenalidomida e Dexametasona provavelmente vivem por muito mais tempo (certeza moderada).

O tratamento com VMP: Bortezomib, Melfalano e Prednisona também pode levar a uma sobrevida muito mais longa, em comparação com MP: Melfalano e Prednisona (certeza baixa). Pessoas tratadas com RD: Lenalidomida e Dexametasona viveram por mais 20,4 meses; com TMP: Talidomida, Melfalano e Prednisona por mais 11,6 meses; com VRDc: Bortezomibe contínuo, Lenalidomida e Dexametasona mais 36,2 meses e com VMP: Bortezomib, Melfalano e Prednisona mais 14,9 meses. (PIECHOTTA *et al.*, 2019)

1.22 ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

Em relação a sustentabilidade do sistema, a conformação da Assistência Oncológica no SUS se baseou em APACs e pagamento aos prestadores pelo serviço executado, justamente para tentar manter a sustentabilidade do SUS em Oncologia, diante do *lobby* da IF e surgimento de novos tratamentos medicamentosos oncológicos cada vez mais custosos (MAZZUCO; MENDES, 2019; RIBEIRO; RIBEIRO; VIDAL *et al.*, 2017; WILLENSHOFER, 2017)

Não somente basear-se em uma lista de medicamentos em oncologia, como a RENAME, o tratamento oncológico pode ser radioterápico, cirúrgico ou medicamentoso. Desta forma, o SUS não se moldou na Assistência farmacêutica em Oncologia.

Somente alguns medicamentos são exceções, no Estado de São Paulo (SÃO PAULO, [2020?]), e os adquiridos pelo MS de forma centralizada e distribuídos para as Secretarias de Saúde repassarem as unidades habilitadas em oncologia pelo MS.

Sendo a forma de aquisição centralizada, no casos acima, benéfica ao SUS pois o poder de compra do MS será maior, considerando maior quantidade a ser adquirida centralmente e dessa forma, maior será o “poder de barganha” por menores custos junto aos fornecedores. (RIBEIRO; RIBEIRO; WILLENSHOFER. 2017)

Considerando que a literatura demonstra que parte da judicialização da saúde refere-se a tratamentos medicamentosos oncológicos, a forma de conformação do SUS em Oncologia permitiu a manutenção do Sistema ao longo dos últimos anos, pela responsabilidade do tratamento oncológico ser integral e ocorrer em unidades especializadas credenciadas.

Tais unidades oncológicas que determinam através de critérios clínicos e administrativos internos e por tabela de ressarcimento APAC, qual será a forma de tratamento, sem seguir uma lista padrão nacional e levando em consideração caracteres epidemiológicos de cada região.

Não se trata da melhor forma de tratamento, mas, em termos de garantia da manutenção do sistema, é a mais sustentável ao sistema público, considerando que os medicamentos oncológicos são extremamente onerosos.

O financiamento da quimioterapia no SUS não está relacionado aos medicamento, mas está ligado ao procedimento que é realizado. Sendo que reembolso do tratamento equivale a um valor médio mensal, conforme o esquema terapêutico. (VIEIRA, ZUCCHI, 2013).

“A compra e entrega dos medicamentos são de responsabilidade do prestador de serviço contratado. Somente após a conclusão do procedimento, deverá ser preenchida a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) para obtenção do reembolso”. (SILVA, OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

Vidal *et al.* (2017) observou, em seu estudo, quando calculado o valor médio das causas por medicamento, que a lenalidomida constava entre os dez mais onerosos judicializados, ao valor médio de R\$ 261.360,00.

Também observaram ausência dos medicamentos antineoplásicos na Rename (VIDAL *et al.*, 2017), com algumas exceções (SÃO PAULO, [2020?]), explicado pela conformação da Assistência oncológica não prever a Assistência farmacêutica.

Kaliks (2017) analisou a diferença dessa conformação de tratamento oncológico no país, mostrando fragilidades e avanços em cada região e unidade de saúde especializada em Oncologia.

Vidal *et al.* (2017) “identificaram a existência majoritária de DDT em detrimento dos PCDT”. Destacando sobre a variabilidade de alternativas terapêuticas elencadas nas DDT. Os autores analisaram sobre o papel das diretrizes clínicas, pois entendem que não se concretizaram adequadamente e

favorecem “as iniquidades em saúde, à medida em que a escolha da farmacoterapia permanece sendo discricionária.”

Outros autores concluem que realmente é possível observar vários “SUS” em oncologia, porém a padronização também geraria iniquidades (GADELHA, MARTINS, PETRAMALE, 2015), a considerar os tipos de tratamentos diversos para câncer e características epidemiológicas regionais diversificadas.

Um estudo analisou as Responsabilidades dos entes federativos frente à Política oncológica, observando ser comum a todos os entes:

XX - realizar a regulação entre os componentes da rede de atenção à saúde, com definição de fluxos de atendimento à saúde para fins de controle do acesso e da garantia de equidade, **promovendo a otimização de recursos segundo a complexidade e a densidade tecnológica necessárias à atenção à pessoa com câncer, com sustentabilidade do sistema público de saúde.** (GALVÃO, 2017, p.84, grifo nosso)

Ainda no sentido de como é organizado a conformação da Assistência Oncológica no SUS, CONASS (2011) observou que nas últimas décadas têm ocorrido um processo de transformação e de inovação tecnológica de sobremaneira, sem precedentes, principalmente na área da saúde e nesse sentido:

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 50% de todos os avanços terapêuticos disponíveis hoje em dia não existiam há dez anos. Anualmente, novas tecnologias médicas são colocadas à disposição do sistema de saúde e incorporadas à prática clínica, muitas vezes sem uma avaliação sistemática sequer de sua eficácia e segurança. Muitos **serviços de saúde, em especial os de média e alta complexidade, precisam ter uma abordagem regional**, dado que **economia de escala é fundamental para um funcionamento racional dessas unidades e para sua adequada manutenção econômica.** Além disso, a multiplicação desordenada e acrítica favorece a duplicidade de meios para fins idênticos, transferindo custos desnecessários para a sociedade e gerando ineficiência do sistema. (CONASS, 2011, p. 52, grifo nosso)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A judicialização na saúde estará sempre (re)visitando a lacuna entre o direito do cidadão e o dever do Estado (OLIVEIRA *et al.*, 2015), como um termômetro das políticas públicas, inter-relacionando os Sistemas Públicos através do Poder Legislativo, Executivo e Judiciário e possíveis falhas nos mesmos.

Essas falhas são usadas nas estratégias das indústrias farmacêuticas, diagnósticas e de prestação de serviços de saúde para direcionar o pagamento dos custos e para introdução dos seus produtos no SUS.

Concorda-se com os pesquisadores Bretas, Junior e Riani (2021):

A despeito da importância da inovação tecnológica em saúde para o aumento da expectativa e qualidade de vida, os interesses econômicos envolvidos no mercado farmacêutico não podem sobrepor o bem-estar social por meio de distorções da equidade e integralidade do direito fundamental à saúde. Embora existam autores que defendam que judicialização da saúde tem sido uma ferramenta importante na garantia dos direitos previstos na Constituição Federal, **há na literatura indícios que os grandes laboratórios utilizem de seu poder econômico para influenciar demandas que, nem sempre, apresentam resultados comprovadamente satisfatórios do ponto de vista de eficácia e segurança.** Ainda que mais estudos tenham que ser conduzidos para esclarecer a relação entre a judicialização e **a indústria farmacêutica, a redução de sua participação no processo formal de incorporação de tecnologias no SUS, bem como, as baixas taxas de conversão de suas demandas em pareceres favoráveis fomentam a hipótese de que artifícios alternativos ao procedimento regular têm sido buscados.** Isto porque a adesão do SUS à uma tecnologia é passo importante na difusão de inovações, posto que se trata não apenas do maior consumidor de recursos desta área, como também o que tem maior potencial de influenciar demandas na saúde suplementar. Não se pode deixar de considerar que a importância das inovações tecnológicas do mercado de saúde supera sua relevância sanitária. (grifo nosso)

O presente trabalho apresenta limitações da pesquisa referente aos dados obtidos pelo S-Codes: Uso de dados secundários e dispondo somente dos processos judiciais deferidos contra a SES-SP, não sendo alvo da pesquisa os processos negados.

Apesar do S-codes estar em constante aprimoramento, algumas informações não eram consideradas como de cadastro obrigatório desde sua criação, consistindo em dados classificados como “Não informados (N/I)” gerando inconsistências nos resultados e, consequentemente, nas análises.

Os achados confirmaram o que outros estudos sobre a judicialização da saúde encontraram, pois apesar de heterogênea, observa-se maior participação de pacientes vinculados a unidades de saúde privadas, advogados particulares e, no caso, pacientes residentes em municípios com grau de desenvolvimento variando de muito alto para alto, segundo o IDHM.

Também observado a característica dos pacientes de MM serem em sua maioria do sexo masculino.

As informações sobre a lenalidomida na literatura demonstram e reforçam sobre a necessidade de revisão dos meios de controle sanitário no Brasil, pela segurança e também, sugere-se, como forma de controle, que estimule a produção do medicamento por Fundações Governamentais como FUNED e Fundação para o Remédio Popular – FURP.

Ainda no sentido de diminuir os custos com o fornecimento da lenalidomida, sugere-se que sejam alvos de Projetos de Lei a concessão de Licença Compulsória a lenalidomida, permitindo assim, a produção nacional através das PDPs. Concomitante a revisão da regulação sanitária a semelhança da talidomida, através do controle público sanitário das substâncias.

Em relação a proposta (Projeto de Lei no Senado) de incorporação do medicamento lenalidomida a RENAME, que seja analisado somente após anuência dos órgãos como Conitec, e também, somente seja incorporado a RENAME se a Licença compulsória e produção nacional da lenalidomida forem efetivadas.

Por fim, entende-se, que há necessidade de monitoramento contínuo do medicamento, pela teratogenia, de igual forma como se procede com a talidomida, com mecanismos apropriados de regulação sanitária, que permitam ao MS, através do SNVS, pelas autoridades competentes, atuarem de forma mais direta e não somente como observadores do “auto-controle sanitário” atual da lenalidomida pela detentora do registro vigente junto a Anvisa.

As críticas sobre a forma como o controle sanitário da lenalidomida se deram no país referem-se a todo histórico de *lobby* das IF, e também diante do desastre como a talidomida mundialmente, como um referencial histórico para não se repetir os erros.

Há de considerar que o controle sanitário da lenalidomida atual, através do Plano de Minimização de Risco pelo PPG da indústria farmacêutica detentora do Revlimid®, assemelha-se ao ‘dito popular’ de “deixar a raposa cuidando do

galinheiro”, observando históricos de atuação das IF pautadas no lucro e na saúde como mercadoria.

Revlimid® tem se mostrado lucrativa no país, devido a diversas brechas da conformação do sistema de Saúde Público e do Poder Judiciário.

Essa situação somente começou a se modificar recentemente com a decisão sobre critérios mínimos para fornecimento de medicamentos não relacionados nas normativas do SUS, através do julgamento pelo STF do Recurso Especial nº 1.657.156/2017, que agora exige a comprovação da incapacidade do paciente de arcar com os custos do medicamento; necessidade de registro do medicamento na Anvisa e comprovação da imprescindibilidade do medicamento mediante apresentação de laudo fundamentado pelo médico especialista justificando a ineficiência das opções terapêuticas fornecidas pelo SUS.

Entende-se que há necessidade de revisão da RDC 191/2017, e também, sobre a concessão da exclusividade ao atual detentor do registro, pois entende-se que para a lenalidomida deveria ser fomentado estímulo a produção nacional, para evitar que interesses comerciais se sobreponham a segurança do uso do medicamento.

Diferentemente da talidomida, pois toda cadeia de distribuição e controle da do medicamento são de responsabilidade governamental e, os pacientes que forem acometidos pelos efeitos teratogênicos da mesma possuem amparo legal regulamentado, através da Lei nº 10.651/2003 (BRASIL, 2003) e procedimento indenizatório, através da Pensão Especial da Síndrome da Talidomida. (BRASIL, 2020)

Não é objetivo desse trabalho esgotar o tema da judicialização da saúde frente ao análogo da talidomida, a lenalidomida e suas nuances regulatório-sanitárias no Brasil, porém as discussões e estudos aqui apresentados sugerem corroborar com a linha de raciocínio de que a IF dispõe de manobras para introdução ou manutenção da lenalidomida na lista de vendidos e lucrativos.

Quanto aos benefícios terapêuticos do uso das substâncias para o MM, não se pretendeu esgotar a análise sobre os aspectos de superioridade clínica, pois esse trabalho não se trata de estudo de revisão sistemática ou meta-análise, mas, no caso, trouxe ao debate quais seriam os motivos e interesses que levaram a não se utilizar dos mecanismos de avaliação das evidências do SUS, via Conitec.

Pretendeu-se trazer ao debate os pontos sensíveis do uso e regulamentação

sanitária da lenalidomida, considerando principalmente os efeitos teratogênicos. Ademais, quanto ao alto valor agregado da lenalidomida, em vista do seu custo, que dificultam o acesso ao paciente e a manutenção do pagamento pelo SUS, em detrimento a outros serviços de saúde prestados pelo sistema.

Conclui-se que uma parcela da população portadora de mieloma pode se beneficiar com o uso da lenalidomida, por não se adaptar/adequar com o uso da talidomida. Essa não adaptação pode ser por diversas características inerentes a doença, efeitos colaterais, progressão da doença, desde que inerentes à terapêutica e não a outros interesses subentendidos (*lobby* da indústria, ligações entre médicos, advogados e IF, etc).

A lenalidomida apresenta criticidade de uso, por questões como: risco associado (teratogênese), alto valor financeiro agregado, que lhe conferem o risco de roubo, dificuldade de obtenção pela maioria dos pacientes pelo custo, e diante de hiatos na regulamentação sanitária.

Por tal, sugere-se que tratativas para a concessão da licença compulsória são necessárias.

Em relação ao alto valor agregado da lenalidomida, a questão do roubo da mesma para comercialização no mercado informal/ilegal, é uma questão importante a se destacar, tanto que seu transporte ocorre por veículo blindado (informação verbal)⁸. Sendo essa criticidade não vislumbrada com a talidomida, de menor custo.

Os pacientes com diagnóstico de câncer já se encontram fragilizados e vulneráveis pela característica própria do diagnóstico e, também, devido às falhas de conformação do Sistema de Saúde e do Sistema Judiciário brasileiro, se tornam palco para *lobby* da IF na judicialização da saúde.

Também se observa que o laboratório Celgene se tornou uma das maiores indústrias do mundo (CARREGUEIRO, 2019) e, conforme observado, com poder econômico que pode influenciar demandas. Nesse sentido, entende-se que a conformação da Assistência Oncológica não pautada em fornecimento de medicamentos, tem mantido a sustentabilidade do SUS, apesar das falhas existentes.

⁸ Informação fornecida por representante do laboratório Celgene Brasil, em Treinamento/capacitação sobre medicamento lenalidomida e talidomida realizado junto ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, em 29. Nov. 2018.

REFERÊNCIAS⁹

- ABRALE. **Manual - O que você precisa saber sobre o Mieloma Múltiplo**. [S. l.]: ABRALE, mar. 2019. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Manual-Mieloma-M%C3%BAltiplo.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2021.
- AITH *et al.*, F.M.A. **Política de regulação de drogas e medicamentos no Brasil: panorama normativo e institucional**. In: AITH, F.; DALLARI, S. G. (org.). **Regulação de medicamentos no mundo globalizado**. São Paulo: Cepedisa, 2014.
- AITH, F.; MINHOTO, L. D.; COSTA, E. A. Poder de polícia e vigilância sanitária no estado democrático de direito. In: COSTA, E. A. (org.). **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. p. 37-60.
- ALBERT, C. E. Análise sobre a judicialização da saúde nos Municípios. **Revista Técnica CNM**, 2016. Disponível em: https://www.cnm.org.br/cms/biblioteca_antiga/An%C3%A1lise%20sobre%20a%20Judicializa%C3%A7%C3%A3o%20da%20Sa%C3%BAde%20nos%20Munic%C3%ADpios.pdf Acesso em 12. Maio. 2021
- ALBUQUERQUE, M. **Nova forma de acesso a tratamento para AME no SUS fracassa**. JOTA. Ago. 2020. Disponível em: <https://www.jota.info/tributos-e-empresas/saude/nova-forma-de-acesso-a-tratamento-para-ame-no-sus-fracassa-26082020> . Acesso em: 08. Mai. 2021
- ALMEIDA, M. F. L. de; MORAES, C. A. C. de. Plataformas tecnológicas para fármacos oncológicos: uma abordagem integrada de prospecção como suporte à articulação empresarial com o SNCTI. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, v. 19, n. 39, p. 07-26, jul./dez. 2014. Disponível em: http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/viewFile/736/676. Acesso em: 22 fev. 2021.
- ALVES, S. T. J., GUIMARÃES, T. A. Fatores Normativos e Stakeholders: Configurações de Decisões sobre Judicialização da Saúde. Encontro de Administração da Justiça – EnAJUS. Edição 2020. Disponível em: <http://www.enajus.org.br/anais/assets/papers/2020/sessao-04/1-fatores-normativos-e-stakeholders-configurac-o-es-de-deciso-es-sobre-judicializac-a-o-da-sau-de.pdf> . Acesso em 05. Mai. 2021
- AMIT, K. **Medicina baseada em evidências**: leitura e redação de textos clínicos. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- ANDERSON, K. C. Advances in disease biology: therapeutic implications. **Seminars in Hematology**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 6-10, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309702/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

⁹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

ANDERSON, K. C. *et al.* NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2016. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 389-400, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059188/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANGELL, M. **A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos**. 3. ed. Rio de Janeiro: Record, 2008.

ANIBAL, T. A. P.; SILVA, J. B. Fosfoetanolamina Sintética: Análise de um Caso Controverso de Judicialização do Fornecimento de Medicamento sem Comprovação Científica. **Revista de Processo, Jurisdição e Efetividade da Justiça**, Florianópolis, v. 2, n. 1, p. 01-21, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.26668/IndexLawJournals/2016.v2i1.391>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Parecer Técnico Nº27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. **Cobertura: Medicamentos Antineoplásicos Oraís**. Rio de Janeiro, 02. Jan.2018. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PAR ECER_27-2018_MEDICAMENTOS%20ANTINEOPLSICOS%20ORAIS_VERSO%20FINAL_27122017.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. **Aprovada revisão da RDC sobre controle da lenalidomida**. Brasília, 01 fev. 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovada-revisao-da-rdc-sobre-controle-da-lenalidomida>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. CMED. **[Website]**. Brasília, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>. Acesso em: 20 fev. 2021.

ANVISA. CMED. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Brasília, 26 abr. 2021c. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_04_v1.pdf. Acesso em: 20 fev. 2021.

ANVISA. Medicamentos **[Website]**. Brasília, 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos> . Acesso em: 20 mar. 2021.

ANVISA. **Nota sobre indeferimento da Lenalidomida**. Brasília, 25 jun. 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anos-anteriores/nota-sobre-indeferimento-da-lenalidomida>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. Obter Autorização para dispensação excepcional de medicamento a base de Talidomida. **[Website]**. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/obter-autorizacao-para-dispensacao-excepcional-de-medicamento-a-base-de-talidomida> .Acesso em 23. mar. 2021

ANVISA. Resolução - RDC Nº 11, de 22 de março de 2011. Diário Oficial da União, Brasília, seção 1, p. 79-57, 24 mar. 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0011_22_03_2011.html.

Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. Resolução - RDC Nº 191, de 11 de dezembro de 2017. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 237, seção 1, p. 51-57, 12 dez. 2017. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/953122/do1-2017-12-12-resolucao-rdc-n-191-de-11-de-dezembro-de-2017-953118. Acesso em: 22 fev. 2021.

AQUINO, R. C A.; VILELA, M B R. Comunicação dos pacientes com câncer: Preocupação relacionada ao tempo de espera para o acesso e o itinerário terapêutico aos cuidados oncológicos. **Distúrbios da Comunicação**, v. 26, n. 2, 2014.

AQUINO, S.; PISCOPO, M. R. Conflitos entre gestores públicos, Ministério Público e usuários na dispensação de medicamentos de alto custo: Judicialização do Sistema Único de Saúde Brasileiro. **Revista Espacios**, Caracas, v. 37, n. 23, 2016. Disponível em: <https://www.revistaespacios.com/a16v37n23/16372328.html>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ARBOLEDA-ARANGO, A. M. Dos dimensiones de la estrategia "me too": consumidor y organización. **Revista CS**, Cali, n. 5, p. 123-147, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.18046/recs.i5.454>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ASSIS, A.G. *et al.* Judicialização da saúde: fornecimento de medicamentos segundo o julgamento do recurso especial nº 1.657. 1561. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharel em Direito. Universidade Catolica de Salvador –UCSAL, 2019. Disponível em: <http://ri.ucs.br:8080/jspui/handle/prefix/548>. Acesso em: 22 fev. 2021

ATLAS BRASIL. **Atlas do Desenvolvimento Humano** no Brasil: Estado de São Paulo. [S.l.]: Atlas Brasil, 2020. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/ranking> Acesso em 23 abr. 2021

BALDO *et al.*, P., Pharmacovigilance in oncology. **Int J Clin Pharm** 40, 832–841 (2018). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>. Acesso em 25 mar. 2021.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). **Química Nova**, São Paulo, v. 28, p. S56-S63, dez. 2005.

BATALHA, R. T. R.; BOECHAT, T. O. O impacto do diagnóstico tardio do Mieloma Múltiplo na população idosa: Relato de caso. **Revista de Saúde**, v. 8, n. 1 S1, p. 34-35, 2017.

BEUME, T. M. C. da S. **A judicialização no Sistema Único de Saúde e o caso da fosfoetanolamina sintética**. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

BIEHL, J.; PETRYNA, A. Tratamentos jurídicos: os mercados terapêuticos e a judicialização do direito à saúde. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 173-192, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702016000100011>. Acesso em: 22 fev. 2021.

BOMFIM RIBEIRO, T.; CUCE NOBRE, M. R.; COELHO CAMPINO, A.C. Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade de medicamentos oncológicos recomendados para incorporação pela Conitec no Brasil. **JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 12, n. 2, 2020. Disponível em: DOI: 10.21115/JBES.v12.n2.p155-63. Acesso em: 22 abr. 2021

BONETTI, A. C. R. **Fosfoetanolamina sintética**: a judicialização da saúde na busca por milagres, inconsequência jurídica ou prestação do dever estatal? 2017. 61 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/20959>. Acesso em: 22 fev. 2021.

BORGES, D. da C. L.; UGÁ, M. A. D. Conflitos e impasses da judicialização na obtenção de medicamentos: as decisões de 1ª instância nas ações individuais contra o Estado do Rio de Janeiro, Brasil, em 2005. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, p. 59-69, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000100007>. Acesso em: 22 fev. 2021.

BORGES, L. V.; DE OLIVEIRA GUERRA, M; AARESTRUP, F. M. Talidomida: De teratogênica à terapêutica. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução (Descontinuada)**, v. 26, n. 1/2, 2007.

BOSA, A. C.; MAAS, R. H. Medicamentos não registrados: judicialização da saúde e o STF. **Revista Jurídica em Pauta**, Bagé, v. 2, n. 1, p. 55-72, 2020. Disponível em: <http://revista.urcamp.tche.br/index.php/revistajuridicaurcamp/article/view/3147>. Acesso em: 22 fev. 2021.

BOTELHO, S. F.; MARTINS, M. A. P.; REIS, A. M. M. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 215-228, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018231.21672015>.

BRASIL . **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, 19 set. 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm . Acesso em: 3 mai. 2021.

BRASIL. ANVISA. **Medicamento lenalidomida - acesso a informação sobre registro** - Pedido 25820001584201926. [Brasília], 22 fev. 2019a. Disponível em: http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/_layouts/15/DetalhePedido/DetalhePedido.aspx?nup=25820001584201926 . Acesso em 23. Mar.2021

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei nº 667, de 2021**. Altera a lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 e cria o Acordo de Compartilhamento de Risco para a incorporação de novas tecnologias em saúde. Iniciativa: Deputado Eduardo da Fonte (PP/PE). Brasília, 2021a. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2271826>. Acesso em: 15 abr. 2021.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **Projeto de Lei nº 7870, de 2017**. Altera o art. 19-

R, da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, relativo ao procedimento de incorporação, exclusão e alteração pelo Sistema Único de Saúde - SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos. Iniciativa: Deputado (Célio Silveira - PSDB/GO) Brasília, 2017. Disponível em:

<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2141446&ord=1> . Acesso em: 15 abr. 2021.

BRASIL. CONITEC. **Cadastro de pedido de avaliação de medicação** CONITEC - Pedido 25072005633202124. [Brasília], 22 mar. 2021a. Disponível em:

http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/_layouts/15/DetalhePedido/DetalhePedido.aspx?nup=25072005633202124. Acesso em 23. abr.2021

BRASIL. CONITEC. **solicitação de avaliação pela Conitec - lenalidomida** - Pedido 25072008488202133. [Brasília], 25 mar. 2021b. Disponível em:

http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/_layouts/15/DetalhePedido/DetalhePedido.aspx?nup=25072008488202133 . Acesso em 23. abr.2021

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília: Senado Federal, 1988. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acesso em: 30 ago. 2019.

BRASIL. **Lei Nº 10.651, de 16 de abril de 2003**. Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Brasília, 2003. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.651.htm . Acesso em: 23 mar. 2020.

BRASIL. **Lei Nº 8.666, de 21 de junho de 1993**. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Brasília, 1993. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8666cons.htm. Acesso em: 23 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS, Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – **CNES. Consulta Estabelecimento - Identificação**. Brasília, 2021c. Disponível em:

<http://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/consulta.jsp> . Acesso em: 22 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF)**. Brasília, 27 jan. 2020. Disponível em:

<https://antigo.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/cesaf>. Acesso em 17 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 708, de 6 de agosto de 2015**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. [Brasília], 2015.

Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf. Acesso em: 17 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Propostas de Projeto de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - Não aprovadas** - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. Brasília, 04. Fev. 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/10/medicamento-vacina-e-hemoderivados-propostas-de>

projeto-de-pdp-nao-aprovadas-de-2017-2018.pdf Acesso em 17 abr. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação – **Manual de bases técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: Orientação para o uso controlado** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: orientação para o uso controlado** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Slegis - Sistema de Legislação da Saúde. Saude Legis**. Brasília, 2021e. Disponível em: <http://saudelegis.saude.gov.br/saudelegis/secure/norma/listPublic.xhtml> . Acesso em: 22 fev. 2021.

BRASIL. OGU – Ouvidoria-Geral da União. Coordenação-Geral de Recursos de Acesso à Informação. **Busca precedentes** – Precedente 25820006010201782-CGU. [Brasília], 05 jan. 2018. Disponível em: http://buscaprecedentes.cgu.gov.br/busca/dados/Precedente/25820006010201782_CGU.pdf Acesso em 23. abr.2021

BRASIL. Senado Federal. **Projeto de Lei nº 2881, de 2019**. Dispõe sobre a inclusão de medicamento à base de Lenalidomida na lista de medicamentos fornecidos pelo SUS - RENAME. Iniciativa: Senador Weverton (PDT/MA). Brasília, 2019. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/136743>. Acesso em: 15 fev. 2021.

BRASIL. Trabalho, Emprego e Previdência. Benefícios. **Solicitar Pensão Especial da Síndrome da Talidomida**. Brasília, 07 out. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/solicitar-pensao-especial-da-sindrome-da-talidomida> . Acesso em: 22 abr. 2021.

BRETAS, J.; JUNIOR, S. F.; RIANI, J. L. R. INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS E POSSÍVEIS RELAÇÕES COM A JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE. **RAHIS-Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 18, n. 1, p. 30-43, 2021.

BROWN, A., ELMHIRST, E., GARDNER, J. Relatório EVALUATE PHARMA. EP Vantage 2018 Preview. 2017. Disponível em: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPV18Prev.pdf>. Acesso em: 05 de janeiro de 2021.

CAMANHO, G. L. Editorial: nível de evidência. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 01-02, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-36162009000600001&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 18 fev. 2021.

CAMPOS NETO, O. H. *et al.* Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 784-790, out. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000500004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 21 fev. 2021.

CAMPOS NETO, O. H.; GONCALVES, L. A. O.; ANDRADE, E. L. G. A judicialização da Saúde na percepção de médicos prescritores. **Interface**, Botucatu, v. 22, n. 64, p. 165-176, mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622016.0314>. Acesso em: 18 fev. 2021.

CAMPOS NETO, O. H.; GONCALVES, L. A. O.; ANDRADE, E. L. G.. Estratégias do poder econômico interferindo no fenômeno da judicialização da saúde. **Coletânea Direito à Saúde**, p. 62, 2018a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622016.0314>. Acesso em: 18 fev. 2021

CAPPELLO, T.P. **O prazo de patentes após a decisão do Supremo Tribunal Federal: o fim da 'bengala legal' para ineficiência administrativa.** Estadão BLOGS- Fausto Macedo, 12. Mai. 2021. Disponível em: <https://politica.estadao.com.br/blogs/fausto-macedo/o-prazo-de-patentes-apos-a-decisao-do-supremo-tribunal-federal-o-fim-da-bengala-legal-para-ineficiencia-administrativa/> Acesso em 12. Mai. 2021

CARREGUEIRO, N. **Negócio de 74 mil milhões dólares cria uma das maiores farmacêuticas do mundo.** A nova farmacêutica terá uma forte posição nos medicamentos para doenças oncológicas. *Jornal de Negócios*. 03. Jan. 2019 Disponível em: <https://www.jornaldenegocios.pt/empresas/detalhe/negocio-de-74-mil-milhoes-dolares-cria-uma-das-maiores-farmaceuticas-do-mundo> Acesso em 12. Mai. 2021

CARVALHO, V. A. De. A judicialização da saúde sob o olhar da Análise Econômica do Direito: um exame dos incentivos ao ajuizamento e à solução extrajudicial de conflitos. **Revista Brasileira de Políticas Públicas**, Brasília, v. 8, n. 3, p. 1-23, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5102/rbpp.v8i3.5676>. Acesso em: 22 fev. 2021.

CHAKRABORTY, R. *et al.* Venous thromboembolism risk with contemporary lenalidomide-based regimes for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 37, n. 15, e19503, 2019.

CHIEFFI, A. L. **Análise das demandas judiciais de medicamentos junto a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo à luz da política de assistência farmacêutica.** 2017. Tese (Doutorado em Medicina Preventiva) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.11606/T.5.2017.tde-31072017-130420>. Acesso em: 20 fev. 2019.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, p. 1839-1849, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000800020>. Acesso em: 22 fev. 2021.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. de C. B. Ações judiciais: estratégia da indústria

farmacêutica para introdução de novos medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 421-429, 2010.

CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Para entender a gestão do SUS**. Brasília: CONASS, 2011. 143 p. (Coleção Para Entender a Gestão do SUS. 2011)

CONITEC. **A comissão**. Brasília, 13 abr. 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2> . Acesso em: 20 mar. 2021.

CONITEC. **Faça a sua proposta para avaliação da Conitec**. Brasília, 12 fev. 2021b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/faca-sua-proposta-de-incorporacao>. Acesso em: 20 fev. 2021

CONITEC. **Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS**. Brasília, 13 abr. 2015a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/fluxo-de-incorporacao-de-tecnologias-no-sus>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CONITEC. **Protocolos e Diretrizes**. Brasília, 7 mar. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CONITEC. **Recomendações sobre as tecnologias avaliadas**. Brasília, 17 fev. 2021a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacoes> Acesso em: 19 fev. 2021.

CONITEC. **Tecnologias demandadas**. Brasília, 18 dez. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Acesso em: 20 fev. 2021.

COSTA DO AMARAL, T. Direito à saúde: Dilemas do fenômeno da judicialização da saúde. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 123–132, 2019. DOI: 10.17566/ciads.v8i2.530. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/530>. Acesso em: 4 maio. 2021.

COSTA, A. do L. A.; PITTA, A. M. F.; RAMOS, E. M. B. Investigação sob a ótica da judicialização da saúde sobre Unidade de Terapia Intensiva no Município de São Luís/MA. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 69-89, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v20i2p69-89>. Acesso em: 22 fev. 2021.

DE OLIVEIRA, A. S.; SILVEIRA, D.. O fim da expectativa e realidade em torno do efeito anticancer da fosfoetanolamina?. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 2, p. 87-89, 2017.

DI PIETRO, M. S. Z. **Direito administrativo**. 31. ed. rev. atual e ampl. Rio de Janeiro: Forense, 2018.

DOMINGOS, L.O *et al.* O direito fundamental e coletivo à saúde no contexto da judicialização. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 8, n. 2, p. 82-99, 2019.

EMA. **Lenalidomida Accord (lenalidomida)**: um resumo sobre Lenalidomida

Accord e porque está autorizado na UE. Amsterdam: EMA, 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lenalidomideaccord-e-par-medicine-overview_pt.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

ENGEL, R. N. ,CLEMENTEL, G. A. **OPINIÃO - ADI 5.529 no STF: a extensão do prazo legal de exclusividade das patentes**. Conj. 10. Mai. 2021. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2021-mai-10/opinio-adi-5529-supremo-tribunal-federal> Acesso em 12. Mai. 2021

FELIPPE, L. N. **A judicialização da política nacional de medicamentos: análise do medicamento fosfoetanolamina sintética à luz do direito à saúde e dos julgados do STF, TJSC e TRF da Quarta Região**. 2016. 95 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2016.

FERLAY, J. *et al.* (ed.). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 136, p. 359-386, mar. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ijc.29210>. Acesso em: 22 fev. 2021.

FIQUEIREDO T.A., OSORIO-DE-CASTRO C.G.S., PEPE V.L.E. Processo de tomada de decisão baseado em evidências na análise das demandas judiciais de medicamentos no Brasil. **Cad Saude Pública**. 2013; 29 Supl 1:159-66

FORMAN, D. *et al.* **Cancer incidence in five continents - Vol. X**. Lyon: IARC, 2013. (IARC Scientific Publications, nº 164). Disponível em: <https://ci5.iarc.fr/Ci5I-X/old/vol10/Ci5vol10.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2021.

FORNAZARI, G. A.; PACHALY, J. R.; MONTIANI-FERREIRA, F. O uso da talidomida em seres humanos e animais – passado, presente e futuro. **Arquivos de Ciência Veterinária e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 18, n. 1, p. 49-58, jan./mar. 2015. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.25110/arqvet.v18i1.5369>. Acesso em: 22 fev. 2021.

FRANÇA SOUZA, F. S.; FERREIRA, N. B. V. USO DA FOSFOETANOLAMINA: O DIREITO DE ESCOLHA SOB A ÉGIDE DAS GARANTIAS FUNDAMENTAIS. **Revista FAROL**, v. 11, n. 11, p. 08-29, 2020.

FREIRE, M. E. M *et al.* QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE DE PACIENTES COM CÂNCER EM CUIDADOS PALIATIVOS. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis , v. 27, n. 2, 2018 .

FREITAS, H. **STF derruba patentes da área da saúde com extensão de prazo**. Plenário modulou inconstitucionalidade de extensão de prazo; mas para patentes de saúde, efeitos são retroativos. JOTA. Mai. 2021. Disponível em: <https://www.jota.info/stf/do-supremo/stf-derruba-patentes-da-area-da-saude-com-extensao-de-prazo-12052021> Acesso em: 12. Mai.2021

GADELHA, M. I. P.; MARTINS, S. J.; PETRAMALE, C. A. Oncologia–desfechos e experiência da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3194-3212, 2015. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5560375>. Acesso

em: 16 fev. 2021.

GALVÃO, M. F. S. M. **Causas da judicialização e suas consequências para implementação da política oncológica no Rio Grande do Norte**. 2017. Tese (Doutorado em Administração) - Centro de Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017

GOMES, F. de F. C. *et al.* Acesso aos procedimentos de média e alta complexidade no Sistema Único de Saúde: uma questão de judicialização. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 31-43, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00176812>. Acesso em: 22 fev. 2021.

GØTZSCHE, P. C. **Medicamentos mortais e crime organizado**: como a indústria farmacêutica corrompeu a assistência médica. Porto Alegre: Bookman Editora, 2016.

GUIMARÃES, E. R. B. Direito à saúde e propriedade intelectual de medicamentos no Brasil: a anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Mestrado (Saúde Coletiva – Ciências Humanas e Saúde). Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2008.

GUISE, T. A.; MUNDY, G. R. Cancer and bone. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 18-54, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.19.1.18>. Acesso em: 22 fev. 2021.

HAUEGEN, CR. **Risk Sharing Agreements: Acordos de Partilha de Risco e o sistema público de Saúde do Brasil – oportunidades e desafios**. 2014. 201 f. Tese (doutorado), Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014

HEREDIA-MARTÍNEZ, H.N; ARTMANN, E. Produção de informação sobre o acesso dos adolescentes aos serviços de saúde: uma experiência no nível local na Venezuela. **P2P E INOVAÇÃO**, v. 6, p. 101-125, 2019.

HOFFBRAND, V. A. Fundamentos em Hematologia. Porto Alegre: Artmed, 2018.

HUNGRIA, V. T. de M. *et al.* Distúrbios dos Plasmócitos e Doenças Correlatas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. (ed.). **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 555-568. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4498495/mod_resource/content/1/Tratado-hematologia%20cap%2057.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

IBGE. **Cidades e Estados: Estado de São Paulo – população estimada**. [Rio de Janeiro]: IBGE, 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp.html> Acesso em 23 abr. 2021

IBM MICROMEDEX.[**Website**], [s.d.]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Acesso em: 27 abr. 2021

I-MAK. America's Overspend How the Pharmaceutical Patent Problem is Fueling High Drug Prices. [S. l.]: I-MAK, out. 2017. Disponível em: <http://www.i-mak.org/wp-content/uploads/2017/10/Excess-Costs-Briefing-Paper-FINAL-2017-10-24-with-cover-rev.compressed.pdf> Acesso em 12. Mai. 2021

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Bases de patentes online**. Ministério da Economia. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/bases-de-patentes-online>. Acesso em: 29 abr. 2021.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Busca Web. Consulta à Base de Dados do INPI**. Ministério da Economia. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/> Acesso em: 29 abr. 2021.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **MANUAL PARA O DEPOSITANTE DE PATENTES**. Serviço de Assuntos Especiais da Diretoria de Patente- SAESP/DIRPA/INPI. Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior. Rio de Janeiro, Setembro de 2015. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/arquivos-dirpa/ManualparaoDepositantedePatentes23setembro2015_versaoC_set_15.pdf . Acesso em: 29 abr. 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. INCA responde Oncoguia sobre estimativas do Mieloma Múltiplo. **ONCOGUIA**. [S. l.], 24 mar. 2021. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/inca-responde-oncoguia-sobre-estimativas-do-mieloma-multiplo/14389/999/> . Acesso em: 27 abr. 2021.

JUDAS, Fernando *et al.* Estrutura e dinâmica do tecido ósseo. RIHUC **Comunidades & Coleções Ortopedia ORT**. Coimbra: Clínica Universitária de Ortopedia, HUC. 2012. Disponível em: <https://rihuc.huc.min-saude.pt/handle/10400.4/1346> Acesso em 12 fev. 2021.

KALIKS, R. A. *et al.* Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. **Brazilian Journal of Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 44, p. 1-12, 2017. Disponível em: <https://www.brazilianjournalofoncology.com.br/details/14/pt-BR/diferencas-no-tratamento-sistemico-do-cancer-no-brasil--meu-sus-e-diferente-do-teu-sus>. Acesso em: 22 fev. 2021.

KAZANDJIAN, D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. **Semin Oncol**. 2016 Dez; 43(6):p. 676-681. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>. Acesso em: 22 abr. 2021

KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. **Toxicological Sciences**, [s. l.], v. 122, n. 1, p. 1-6, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507989/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

KOZAN, J. F. **Por que pacientes com câncer vão à Justiça? Um estudo sobre ações judiciais movidas contra o Sistema Único de Saúde (SUS) e contra os planos de saúde na Cidade de São Paulo**. 2019. 169 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva – Medicina Preventiva) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.5.2019.tde-03102019-114604>. Acesso em 27 mar. 2021.

LANDGREN, O. *et al.* Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the national health

and nutritional examination su. **Leukemia**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1537-1542, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441287/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LEANDRO, J. A.; SANTOS, F. L. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 24, p. 991-1005, 2015. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0104-12902015130976>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LEEBEEK, F. W. G.; KRUIP, M. J. H. A.; SONNEVELD, P. Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. **Thrombosis Research**, [s. l.], v. 129, p. S88-S92, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682142>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LEFEVRE, F. A função simbólica dos medicamentos. **Rev. Saúde Pública** [online]. 1983, vol.17, n.6, pp.500-503. ISSN 1518-8787.

LEITE, D. M. J. **Mieloma Múltiplo: fisiopatologia e abordagem terapêutica**. 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Lisboa, Portugal: Lisboa, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/36112> Acesso em 12. Mai. 2021.

LEITE, S. N.; MAFRA, A. C. Que direito? Trajetórias e percepções dos usuários no processo de acesso a medicamentos por mandados judiciais em Santa Catarina. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro , v. 15, supl. 1, p. 1665-1672, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000700078>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LENZ, W. A short history of thalidomide embryopathy. **Teratology**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 203-215, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3067415/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LIMA JÚNIOR, E. H. *et al.* Medicamento e lucro: até que ponto essa associação pode ser saudável? **Revista Presença**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 136-157, fev. 2015. Disponível em: <http://revistapresenca.celsolisboa.edu.br/index.php/numerohum/article/view/27>. Acesso em: 07 jan. 2021.

LIMA, A. O. de L. *et al.* Cost-effectiveness of lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma who have under gone autologous transplant of hematopoietic progenitor cells. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 54, n. 11, p. 1908-1919, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0574-5>. Acesso em: 22 fev. 2021.

LUO, J. *et al.* Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study. **Eur J Cancer**, v. 70, p. 22-33, Jan. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866096>. Acesso em: 22 abr. 2021

LUZ, G. dos S.; SILVA, M. R. S. da; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 395-400, 2015. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500067>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MAAS, Rosana Helena; BOSA, Anderson Carlos. O fornecimento de medicamentos sem registro na Anvisa: uma análise frente aos critérios estabelecidos pelo STF. **Revista Direitos Sociais e Políticas Públicas (UNIFAFIBE)**, Bebedouro, v. 8, n. 2, p. 340-370, 2020.

MACHADO *et al.*, M.A.A.,. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Rev Saude Publica**. 2011; 45(3):590-8.

MALTA, J. S. *et al.* **Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com Mieloma Múltiplo: validade e confiabilidade do módulo EORTC QLQ-MY20 para o Brasil e a influência dos esquemas terapêuticos**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) - Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/35039> . Acesso em: 22 abr. 2021.

MAPELLI JUNIOR, R. **Judicialização da saúde e políticas públicas**: assistência farmacêutica, integralidade e regime jurídico-constitucional do SUS. 2015. 390 f. Tese (Doutorado em Radiologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://doi.org.br/10.11606/T.5.2016.tde-23022016-162923>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MAZZUCO, C.; MENDES, S. J. Judicialização do acesso a medicamentos em oncologia: revisão sistematizada. **Journal of Management & Primary Health Care**, [s. l.], v. 11, p. 1-2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/jmphc.v11iSup.877>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MEDEIROS, M.; DINIZ, D.; SCHWARTZ, I. V. D. A tese da judicialização da saúde pelas elites: os medicamentos para mucopolissacaridose. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 1089-1098, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000400022>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MELO, J.; HERCULANO, L. C. **Demandas judiciais relativas à saúde crescem 130% em dez anos**. Brasília, CNJ, 18 mar. 2019. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/demandas-judiciais-relativas-a-saude-crescem-130-em-dez-anos/>. Acesso em: 03 jan. 2021.

Mieloma Múltiplo. **Definição**. In: DeCS/MeSH. São Paulo: BIREME/OPAS, 2012. Disponível em: https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=9293&filter=ths_termall&q=mieloma%20m%C3%BAltiplo. Acesso em: 22 fev. 2021.

MIZIARA, N. M. **Regulação do mercado de medicamentos**: a CMED e a política de controle de preços. 2013. Dissertação (Mestrado em Direito Econômico e Financeiro) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://doi.org/10.11606/D.2.2013.tde-12022014-103446>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MOONEY, G. Vertical equity in health care resource allocation. **Health Care Analysis**, v. 8, n. 3, p. 203-215, 2000

MORO, A. *et al.* Mobilização social em torno da regulação da talidomida. **Saúde e**

Meio Ambiente: revista interdisciplinar, [s. l.], v. 8, p. 163-177, 10 jul. 2019.

MORO, A. **Participação social e regulação de medicamentos:** o caso da talidomida no Brasil. 2017. 208 f. Tese (Doutorado em Políticas Públicas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1884/53219>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MÜLLER, S. S.; PETRAMALE, C. **Protocolo CONITEC X SOCIEDADES.** Águas de Lindóia, 2019. Apresentação de slides proferida no 18º AUDHOSP e 4º AUDHASS. Águas de Lindóia, 2019. Disponível em: <https://audhosp.com.br/wp-content/uploads/2019/09/APRESENTA%C3%87%C3%83O-DR.-SERGIO-CONITEC.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2021

MURAD, M. H. *et al.* New evidence pyramid. **BMJ Evidence-Based Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>. Acesso em: 22 fev. 2021.

NAFFAH FILHO, M.; CHIEFFI, A. L.; CORREA, M. C. M. M. A. S-Codes: um novo sistema de informações sobre ações judiciais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 7, n. 84, dez. 2010. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722010001200003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 22 fev. 2021.

NELSON, H. **Manual de hematologia:** Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea. Barueri: Editora Manole, 2010.

NEUBERGER, D. **Capacitações tecnológicas e mudanças institucionais na indústria farmoquímica brasileira.** Tese (Doutorado) Programa de Pós-graduação em Economia, Universidade Federal de Santa Catarina, SC. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/208074> Acesso em 23 abr. 2021

OLIVEIRA, D. B. de *et al.* A judicialização de medicamentos imunoterápicos sem registro na Anvisa: o caso do Estado de São Paulo. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, v. 8, n. 3, p. 27-47, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.17566/ciads.v8i3.571>. Acesso em: 22 fev. 2021.

OLIVEIRA, *et al.* Judicialização da saúde: para onde caminham as produções científicas?. **Saúde em Debate** [online]. 2015, v. 39, n. 105, pp. 525-535. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-110420151050002019>. Acesso em: 7 Mai. 2021

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. de. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1999000100011>. Acesso em: 22 fev. 021.

OLIVIER-ABBAL, P., TEISSEYRE, A.C., MONTASTRUC, J.L. *et al.* Comparison of serious adverse reactions between thalidomide and lenalidomide: analysis in the French Pharmacovigilance database. **Med Oncol** **30**, 733 (2013).

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. **Pharmacovigilance internationale:** rôle de l' hôpital, rapport d' une réunion de l'OMS. Genève: Organisation mondiale de

la Santé, 1969. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37994>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ORPHANET. [Registro do medicamento lenalidomida]. Paris, 2021. Disponível em: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=75737. Acesso em: 03 out. 2019.

PACHECO, B. L. P. **Histórico da legislação sanitária em farmacovigilância**. 2014. 71 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/124278>. Acesso em: 17 mar. 2020.

PAIM, L. F. N. A. *et al.* Qual é o custo da prescrição pelo nome de marca na judicialização do acesso aos medicamentos? **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 201-209, abr. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700020022>. Acesso em: 20 fev. 2021.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple myeloma. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 364, n. 11, p. 1046-1060, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410373/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

PALUMBO, A.; AVET-LOISEAU, H.; OLIVA, S. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 26, p. 2863-2869, 2015. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846284/>. Acesso em: 05 fev. 2019.

PATRICIA, M.; ROSSI, V. F. **Farmacovigilância para Promoção do Uso Correto de Medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

PAUMGARTTEN, F. J. R. A narrativa de que a lenalidomida é clinicamente superior à talidomida, e questões regulatórias e de custo-efetividade. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 10, p. 3783-3792, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320182410.28522017>. Acesso em: 22 fev. 2021.

PAUMGARTTEN, Francisco JR. Novel thalidomide analogues, “me too” drugs and the Brazilian law. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 1, n. 3, p. 2-10, 2013.

PEPE, C. *et al.* Impacto econômico do Mieloma Múltiplo no sistema privado de saúde do Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884382/jbes101-doi-1021115_jbesv10n1p9-14.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

PEREIRA, J. R. *et al.* Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3551-3560, 2010.

PIECHOTTA *et al.*, V.. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2019, Issue 11. Art. No.: CD013487. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013487> . Acesso em: 27 abr. 2021.

PINTO, F. M.C. **Fatores de risco para a resposta ao tratamento e sobrevida em pacientes com Mieloma Múltiplo: um estudo de coorte na cidade do Rio de Janeiro**. 2017. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

PISCOPO, M. R.; AQUINO, S.; NOVARETTI, M. C. Z. Medicamentos Antineoplásicos e a ANVISA: O Caso Lenalidomida. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, Belo Horizonte, v. 10, n. 3, p. 44-60, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.21450/rahis.v10i3.2087>. Acesso em: 22 fev. 2021.

PITANGA, M. C. F. V. **A judicialização da saúde: o caso da fosfoetanolamina**. 2018. 65 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Direito - Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/22017>. Acesso em: 22 fev. 2021.

RABELLO, E. T.; CAMARGO JÚNIOR, K. R. de. Propagandas de medicamentos: a saúde como produto de consumo. **Interface**, Botucatu, v. 16, n. 41, p. 557-567, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832012000200006>. Acesso em: 22 fev. 2021.

RAJKUMAR SV, KUMAR S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clin Proc**. 2016;91(1):101–119.

RIBEIRO, F. de O.; RIBEIRO, G. A. S.; WILLENSHOFER, I. A judicialização de medicamentos oncológicos no Estado de São Paulo. 2017. 125 f. Dissertação (Mestrado em Gestão e Políticas Públicas) - Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10438/19286>. Acesso em: 22 fev. 2021.

RIBEIRO, L. G.; JURUENA, M. F. Médicos, Indústria Farmacêutica e Propaganda: que relação é essa? **Saúde & Transformação Social**, Florianópolis, v. 4, n. 1, p. 3-10, 2013. Disponível: <http://incubadora.periodicos.ufsc.br/index.php/saudeetransformacao/article/view/1974>. Acesso em: 22 fev. 2021.

RYNGELBLUM, A. L. *et al.* . Evasão estratégica das regulações: a judicialização do sistema privado de saúde brasileiro. **Cad. EBAPE.BR**, Rio de Janeiro , v. 17, n. 3, p. 623-638, Set. 2019 . Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-39512019000300623&lng=en&nrm=iso . Acesso em 29 Abr. 2021.

SACCILOTTO, I. C. **Análise da efetividade do Centro de Referência Estadual do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para tratamento do Mieloma Múltiplo**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2014

SALEMA, C. L. Z.; CARVALHO, C. de. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do Mieloma Múltiplo. **Revista Ciência e Saúde On-line**, [s. l.], v. 4, n. 1, 2019. Disponível em: <https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/view/120>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SANCHEZ, R. M.; CICONELLI, R. M.. Conceitos de acesso à saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 31, p. 260-268, 2012.

SANDES, A. F. *et al.* **Diagnósticos em hematologia**. 2. ed. Barueri: Editora Manole, 2020.

SANTOS, A. M.A.; JACINTO, P. A.; TEJADA, C. A. O. Causalidade entre renda e saúde: uma análise através da abordagem de dados em painel com os estados do Brasil. **Estud. Econ.**, São Paulo , v. 42, n. 2, p. 229-261, June 2012

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. **Comissão de Farmacologia**. Solicitação de medicamento ou nutrição enteral por paciente. São Paulo, [2012?]. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/comissao-de-farmacologia/solicitacao-de-medicamento-ou-nutricao-enteral-por-paciente-de-instituicao-de-saude-publica-ou-privada>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde. Nota Técnica AF/SS nº 02 de 10 de janeiro de 2012. Assunto: **Orientações para dispensação de Talidomida 100mg**. São Paulo, 10 jan.2012. Disponível em: http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/hanseniose/doc/nt0212_talidomida.pdf Acesso em: 17 abr. 2021.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. **Medicamentos oncológicos**. São Paulo, [2020?]. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-oncologicos>. Acesso em: 17 abr. 2020.

SÃO PAULO (Estado). **Solicitação de dados das ações judiciais cadastradas no s-codes da Secretaria de Estado da Saúde**. Protocolos diversos. [São Paulo], 07 mai. 2019. Disponível em: <http://www.sic.sp.gov.br> Acesso em 20 mar. 2021

SILVA, F. L. **O direito à saúde e a política nacional de atenção oncológica: uma análise a partir da crescente judicialização dos medicamentos Antineoplásicos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Constituição e Garantias de Direitos) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2012.

SILVA, M. J. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.. Organization and practices of pharmaceutical services in oncology within the Brazilian National Health System. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 23, p. e180297, 2019.

SILVA, R. L. *et al.* Judicialização e Políticas Públicas: o Impacto do fornecimento de Medicamentos por determinação judicial no orçamento da Política de Saúde do Estado de Alagoas (2010-2017). **Revista de Administração de Roraima**, Boa Vista, v. 8, n. 2, p. 326-350, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18227/2237-8057rarr.v8i2.4978>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SILVA, R.O P. *et al.* . Mieloma Múltiplo: verificação do conhecimento da doença em médicos que atuam na atenção primária à saúde. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 30, n. 6, p. 437-444, Dez. 2008

SOARES, J. C. R. de S.; DEPRÁ, A. S. Ligações perigosas: indústria farmacêutica,

associações de pacientes e as batalhas judiciais por acesso a medicamentos.

Physis: Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 22, p. 311-329, 2012.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312012000100017>. Acesso em: 22 fev. 2021.

SOARES, R. R. The effect of longevity on schooling and fertility: evidence from the Brazilian Demographic and Health Survey. **Journal of Population Economics**, v.19, n.1, p. 71-97, n.1, 2006

SOUZA, K. A. O., SOUZA, L. E. P.F, LISBOA, E. S. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. **Saúde em Debate** [online]. 2018, v. 42, n. 119, pp. 837-848. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201811904> Acesso em: 5 Mai. 2021

SOUZA, R C. **O uso da lenalidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo**. Brasília: Câmara dos Deputados, 2013.

SUSEK, K. H. *et al.* Outcome of COVID-19 in multiple myeloma patients in relation to treatment. **European Journal of Haematology**, [s. l.], v. 105, n. 6, p. 751-754, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/ejh.13502>. Acesso em: 22 fev. 2021.

TANAKA, S. *et al.* Análise de custo por desfecho das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida para o Mieloma Múltiplo recidivado/refratário no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [s. l.], v. 12, n. 3, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1141296/jbes-v12n3-p189-194.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2021.

TEODORO, C. R. dos S. **Compras federais de medicamentos sem registro sanitário ativo no Brasil**. 2017. 193 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/35296>. Acesso em: 22 fev. 2021.

THEODORA, K.*et al.*(coord.). **Oncogeriatría: uma abordagem multidisciplinar**. Barueri: Editora Manole, 2012.

TOMA, T. S. *et al.* Estratégias para lidar com as ações judiciais de medicamentos no estado de São Paulo. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, v. 6, n. 1, p. 35-54, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.17566/ciads.v6i1.359>. Acesso em: 22 fev. 2021.

TRAVASSOS, D. V. *et al.* Judicialização da Saúde: um estudo de caso de três tribunais brasileiros. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 3419-3429, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001100031>. Acesso em: 22 fev. 2021.

UE REVOGA patente do Revlimid da Celgene. **ÍNDICE**. [S.l.], 08 Mai. 2015. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/noticias/saude/2015/05/08/ue-revoga-patente-do-revlimid-da-celgene> Acesso em 23 abr. 2021

USP. Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública. REDE SEM FIO e VPN: acesso aos recursos bibliográficos da USP a partir de seu micro, tablet ou celular, de

qualquer lugar. **Blog da Biblioteca FSP/USP**. São Paulo, 09 mar. 2017. Disponível em: <http://www.biblioteca.fsp.usp.br/blog/index.php/2017/03/09/rede-sem-fio-e-vpn-acesso-aos-recursos/>. Acesso em: 27 abr. 2021

VENTURA, M. *et al.* Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, n. 1, p. 77-100, 2010.

VIDAL, T. J. *et al.* Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: aponta de um iceberg? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, p. 2539-2548, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017228.07982017>. Acesso em: 22 fev. 2021.

VIEIRA, F.S, ZUCCHI, P. Financiamento da assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde. **Saude Soc.** ; 22(1):73-84. 2013.

WANG, D. *et al.* Health technology assessment and judicial deference to priority-setting decisions in healthcare: Quasi-experimental analysis of right-to-health litigation in Brazil. **Social Science & Medicine**, v. 265, p. 113401, 2020.

WAXMAN, A. J. *et al.* Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. **Blood**, [s. l.], v. 116, n. 25, p. 5501-5506, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823456/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

YANG, Y.; WEST-STRUM, D. **Compreendendo a Farmacoepidemiologia**. Porto Alegre: Grupo AMGH, 2013.

YUBA, T.Y., NOVAES, H.M.D, DE SOÁREZ, P.C. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. **Health Res Policy Sys** 16, 40 (2018).

ZALOÑA, R. G; COTANDA, F. L.. Monopolios y precios de los medicamentos: un problema ético y de salud pública. **Documentos de trabajo (Laboratorio de alternativas)**, n. 202, p. 1, 2019.

ZAMAGNI, E. *et al.* Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 209-2019, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455855/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ZELDIS, J. B. *et al.* A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1222, n. 1, p. 76-82, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05974.x>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANEXO A – RESPOSTA DA ANVISA SOBRE PEDIDO DE REGISTRO DA LENALIDOMIDA – PORTAL DE ACESSO A INFORMAÇÃO

Prezado(a) Senhor(a),

Com base nas informações fornecidas pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED), área técnica afeta ao assunto questionado, informamos o deferimento do pedido de informação n. 25820001584201926 por meio do qual foram requeridas informações sobre o registro do medicamento lenalidomida. Segue o histórico de solicitação de registro do medicamento:

Produto	Nome comercial	Empresa	Publicação	Tipo de Publicação	
1	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.007-0 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
2	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.006-2 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
3	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
4	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.004-6 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
5	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.003-8 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
6	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.002-1 5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
7	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.001-1 2,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	06/03/2019	Deferimento
8	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.007-0 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	25/02/2019	Deferimento
9	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.006-2 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 28	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	25/02/2019	Deferimento
10	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	22/10/2018	Deferimento
#	Produto	Nome comercial	Empresa	Publicação	Tipo de Publicação
11	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.002-1 5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	22/10/2018	Deferimento
12	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.003-8 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	22/10/2018	Deferimento
13	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.004-6 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	22/10/2018	Deferimento
14	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	22/10/2018	Deferimento
15	LENALIDOMIDA 1.9614.0002.002-1	REVLIMID	CELGENE BRASIL	17/09/2018	Deferimento

	5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21		PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.		
16	LENALIDOMIDA1.9614.0002.003-8 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	17/09/2018	Deferimento
17	LENALIDOMIDA1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	17/09/2018	Deferimento
18	LENALIDOMIDA1.9614.0002.004-6 15 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	17/09/2018	Deferimento
19	LENALIDOMIDA1.9614.0002.001-1 2,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	17/09/2018	Deferimento
20	LENALIDOMIDA1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	18/06/2018	Deferimento
#	Produto	Nome comercial	Empresa	Publicação	Tipo de Publicação
21	LENALIDOMIDA1.9614.0002.005-4 25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	18/06/2018	Deferimento
22	LENALIDOMIDA1.9614.0002.001-1 2,5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	18/06/2018	Deferimento
23	LENALIDOMIDA1.9614.0002.003-8 10 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	18/06/2018	Deferimento
24	LENALIDOMIDA1.9614.0002.002-1 5 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	18/06/2018	Deferimento
25	LENALIDOMIDA1.9614.0002.001-1 2,5 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	26/12/2017	Deferimento
26	LENALIDOMIDA1.9614.0002.004-6 15 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	26/12/2017	Deferimento
27	LENALIDOMIDA1.9614.0002.005-4 25 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	26/12/2017	Deferimento
28	LENALIDOMIDA1.9614.0002.003-8 10 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	26/12/2017	Deferimento
29	LENALIDOMIDA1.9614.0002.002-1 5 MG CAP CT BL AL PLAS TRANS X 21	REVLIMID	CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	26/12/2017	Deferimento
30	LENALIDOMIDA0000000000 10MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 28	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento
#	Produto	Nome comercial	Empresa	Publicação	Tipo de Publicação
31	LENALIDOMIDA0000000000 25MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 28	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento

	IENALIDOMIDA0000000000					
32	5MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 21	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	
	IENALIDOMIDA0000000000					
33	25MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 21	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	
	IENALIDOMIDA0000000000					
34	5MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 28	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	
	IENALIDOMIDA0000000000					
35	15MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 21	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	
	IENALIDOMIDA0000000000					
36	15MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 28	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	
	IENALIDOMIDA0000000000					
37	10MG CAPS DURA CT BL PVC/PCTFE X 28	REVLIMID	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	13/07/2010	Indeferimento	

Conforme dados acima, houve solicitação de registro pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos SA, mas o pleito foi indeferido.

Esclarecemos que para um medicamento ser registrado no Brasil, primeiramente é necessário que uma empresa farmacêutica, devidamente autorizada e interessada em comercializá-lo, protocole na ANVISA a solicitação de registro, com a documentação instruída conforme a legislação sanitária vigente para o registro de medicamentos. Depois de protocolada, a petição é submetida a uma avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico, ou seja, é avaliado se os estudos e demais documentos apresentados pela empresa possuem provas suficientes para a comprovação da qualidade, segurança e eficácia terapêutica do medicamento para os usuários. Somente após a avaliação da equipe técnica da Agência e caso cumpra com todos os requisitos e exigências, uma solicitação de registro pode ser aprovada e, então, fica autorizada a comercialização do medicamento. Para mais informações e curiosidades sobre as etapas para um medicamento ter o registro e chegar ao mercado, sugerimos a leitura da notícia a seguir: <https://goo.gl/ef4u59>

Em atenção à sua solicitação, informamos que é possível consultar também o Parecer Público com as informações sobre a avaliação do registro do medicamento (PPAM) disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/index.asp. Caso o PPAM do processo ainda não tenha sido divulgado, favor aguardar a publicação no Portal da Anvisa.

Conforme disposto no art. 12 da Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, “nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado”.

Para maiores esclarecimentos, informamos que a Anvisa também disponibiliza a sua Central de Atendimento, por meio do 0800 642 9782 (dias úteis, das 7h30 às 19h30) e por meio eletrônico, no Fale Conosco: (<http://portal.anvisa.gov.br/fale-conosco>)

Atenciosamente,

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**ANEXO B – RESPOSTA DA ANVISA - PARECER PRODUZIDO PARA A DECISÃO
PUBLICADA NA RE Nº3256 DE 12/07/2010 - INDEFERIMENTO DE REGISTRO DA
LENALIDOMIDA (ZODIAC)**

**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

Gerência Geral de Medicamentos
Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança
Coordenação de Pesquisa, Ensaios Clínicos e
Medicamentos Novos.

PARECER TÉCNICO

Empresa	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	
C.N.P.J.	55.980.684/0001-27	
Endereço	Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, nº 3.400 – Água Preta – Pindamonhangaba/SP	
Petição	Expediente: 03631/08-7	Data: 25/11/2008
Assunto	Registro de Medicamento Novo	
Número de processo	25351.827043/2008-53	
Princípio Ativo	lenalidomida	
Nome Comercial	Revlimid	
Classe terapêutica	IMUNOMODULADORES	
Classificação do Medicamento	MEDICAMENTO NOVO – ALOPÁTICO – SINTÉTICO/EXTRATIVO	

À Senhora Gerente-Geral de Medicamentos,

I. DO PEDIDO:

A empresa supracitada solicita Registro de Medicamento Novo para o produto Revlimid a ser fabricado pela empresa Celgene International Sarl, situada Route de Perrux 1 – Boudry - Suíça e com este intuito protocolizou documentação sob número de expediente 036319/08-7 na data de 25/11/2008.

II. DA DOCUMENTAÇÃO SUBMETIDA À ANÁLISE:

Para a análise desta solicitação foram consultados os seguintes setores da ANVISA:

- CPCON (Coordenação de Produtos Controlados), quanto ao enquadramento da substância lenalidomida nas listas dos anexos da Portaria SVS 344/1998 e quanto ao controle da prescrição e dispensação do medicamento Revlimid;
- GFARM (Gerência de Farmacovigilância), quanto ao Plano de Minimização de Riscos e avaliação das implicações da comercialização de Revlimid;

E também a

- CATEME (Câmara Técnica de Medicamentos), quanto aos estudos clínicos apresentados para cada indicação terapêutica proposta e implicações da prescrição e dispensação de Revlimid. A Câmara Técnica se reuniu na ANVISA no dia 27 de abril de 2010. Esta reunião contou com a participação integral, além dos membros da CATEME, de representantes de todos os setores envolvidos na análise deste processo, incluindo representante do NUREM (Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação). Foi permitida a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A participação parcial na reunião. Esta empresa apresentou os dados dos estudos clínicos e do Plano

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 2 de 23

de Minimização de Risco de Revlimid e respondeu a dúvidas dos participantes da reunião.

1. Do medicamento

Indicações Terapêuticas e Posologia (conforme o texto de bula apresentado no processo)

Revlimid é indicado no tratamento de pacientes que apresentam anemia dependente de transfusão nas síndromes mielodisplásicas de risco baixo ou intermediário-1, associadas à anormalidade genética por deleção do cromossomo 5q, com ou sem outras anormalidades citogenéticas.

Revlimid em combinação com a dexametasona é indicado no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam, no mínimo, uma terapia prévia.

Posologia para Síndrome Mielodisplásica:

A dose inicial recomendada de Revlimid de 10mg ao dia deve ser administrada com água. Os pacientes não devem romper, mastigar ou abrir as cápsulas. A dose será mantida ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais.

Sabe-se que este medicamento é amplamente excretado pelos rins, e o risco de reações tóxicas a este medicamento pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como os pacientes idosos apresentam uma maior probabilidade de ter a função renal reduzida, a escolha da dose deve ser feita com cautela, e é prudente monitorar a função renal.

Posologia para Mieloma Múltiplo:

A dose inicial recomendada de Revlimid é de 25 mg/dia deve ser administrada por via oral com água, nos dias 1 a 21 dos ciclos repetidos a cada 28 dias. A dose recomendada de dexametasona é de 40 mg/dia, nos Dias 1-4, 9-12 e 17-20 de cada ciclo de 28 dias nos 4 primeiros ciclos de terapia, e 40 mg/dia por via oral nos Dias 1-4 a cada 28 dias. A dose será mantida ou modificada com base nos achados clínicos e laboratoriais.

O efeito de substituir potências menores de Revlimid para atingir a dose da casula de 25mg é desconhecido.

2. Do texto de bula e rotulagem:

O texto de bula apresentado no dossiê de registro contém o "Black Box warning", conforme os requisitos da RDC 04/2009 que "Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano".

Durante a análise do processo não foram realizadas exigências quanto a adequação do texto de bula e nem da rotulagem, já que a substância lenalidomida não foi incluída em nenhuma lista do Anexo da Portaria SVS 344/1998 que "Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial."

3. Do princípio ativo:

A lenalidomida faz parte do grupo de fármacos imunomoduladores análogos da talidomida.

Este fármaco, cujo nome químico é 3-(3'-aminoisoidolina-1-uno)-1-piperidine-2,6 diona, é um derivado do ácido glutâmico sintético desenvolvido a partir da talidomida pela remoção de um átomo de oxigênio do anel ftalil e pela adição de um grupamento amino.

Figura 1 – Estruturas moleculares

O desenvolvimento da lenalidomida foi com o propósito de melhorar o efeito imunomodulatório dos compostos “pais” com o objetivo de fornecer um melhor perfil de segurança.

A solubilidade de lenalidomida foi determinada em vários solventes orgânicos, em misturas solventes orgânicos/água e em solvente tampão aquoso em pHs fisiologicamente relevantes. É geralmente, mais solúvel em solventes orgânicos, mas apresenta maior solubilidade em HCl 0,1N com um equilíbrio de solubilidade de 18 mg/mL.

Quando lenalidomida é sintetizada, há a produção de uma mistura racêmica com a rotação óptica igual a zero. A molécula de lenalidomida possui um átomo de carbono assimétrico e pode, portanto, existir como as formas opticamente ativas S(-) e R(+).

A síntese da lenalidomida é

Os solventes envolvidos no processo de síntese são

As potenciais impurezas formadas durante a síntese são:

Foi apresentado relatório de controle de qualidade do fármaco lenalidomida com as especificações e metodologia de análise desta substância. Os testes aparência, teor da substância e impurezas, determinação e quantificação de solventes residuais e tamanho de partículas são métodos não farmacopeicos. Para estes testes, foram apresentados relatórios de validação, com a avaliação dos parâmetros linearidade e faixa, limite de quantificação e limite de detecção, exatidão, precisão e estabilidade das soluções.

Foi apresentado o resultado dos estudos de estabilidade do fármaco, nas condições climáticas de 25°C/60%UR e 45°C/75% UR, com duração de 36 e de 6 meses, respectivamente que comprovam que o fármaco é estável nestes períodos quando estocado nas condições climáticas testadas.

A estrutura química da lenalidomida foi discutida na reunião da CATEME e foi constatado que a diferença entre as moléculas da talidomida e da lenalidomida é a substituição, no anel benzênico, do grupo carbonila por um grupamento amino. O carbono quiral, provável responsável pelo efeito de teratogenicidade da talidomida, também está presente na estrutura da lenalidomida. (Figura 01)

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 4 de 23

4. Do processo de fabricação de Revlimid:

As cápsulas de Revlimid são produzidas

[REDACTED] Foi apresentada declaração, emitida pelo fabricante do estearato de magnésio, que o mesmo é de origem vegetal.

O processo de fabricação consiste em

O controle em processo consiste em

O tamanho do lote é

O controle de qualidade dos excipientes é realizado de acordo com as metodologias previstas nas Farmacopéias Européia e dos Estados Unidos.

As metodologias dos testes do controle de qualidade do produto terminado foram desenvolvidas pela empresa. Os ensaios realizados são: [REDACTED] Foi apresentado relatório de validação para todos estes testes.

Os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração apresentados foram conduzidos conforme os requerimentos da RE 01/2005 e comprovaram que o produto é estável por 24 meses quando armazenado conforme os cuidados de conservação descritos na embalagem secundária (Conservar em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, proteger da luz e umidade).

5. Farmacodinâmica

O mecanismo de ação da lenalidomida ainda não foi totalmente caracterizado. O fármaco possui propriedades antineoplásicas, imunomoduladoras e antiangiogênicas. A lenalidomida inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a secreção de citocinas anti-inflamatórias das células mononucleares sanguíneas periféricas. A lenalidomida inibe a proliferação celular com eficácias variáveis em algumas, porém não em todas as linhagens celulares. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação de células hematopoiéticas tumorais (inclusive de células plasmáticas tumorais em no mieloma múltiplo e as que apresentam deleção no cromossomo 5q), potencializa a imunidade celular mediada por linfócitos T e células NK, e aumenta o número de células T, inibe a angiogênese mediante o bloqueio da migração e adesão de células endoteliais e da formação de microvasos, aumenta a produção de hemoglobina fetal pelas células mãe eritropoiéticas CD34+, e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α e IL-6 pelos monócitos.

6. Farmacocinética

Foram realizados vários estudos de farmacocinética da lenalidomida em animais (ratos, coelhos, cachorros e macacos) e em humanos. Os principais estudos clínicos de fase I são "CC-5013-BE-002: Lenalidomida – A Phase I, Open-Label, Randomized, Balanced, Two-Period Crossover, Single-Dose Study in Healthy Volunteers to Investigate the Bioequivalence of a Test 15mg Capsule Formulation Compared to the Reference 5 mg Capsules", "CC-5013 – A Phase I, single-blind, placebo-controlled, ascending, single oral dose, safety in health male subjects incorporating a comparison of fed/fasted kinetics", "Healthy volunteer drug interactions study of Revlimid with warfarin".

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 5 de 23

Os estudos de farmacocinética demonstraram que a lenalidomida, em voluntários saudáveis, é rapidamente absorvida após a administração oral com a máxima concentração plasmática ocorrendo entre 0,625 e 1,5 hora após a administração. A co-administração com alimentos não altera a extensão da absorção, mas pode retardar a extensão da absorção e assim, reduzir a concentração máxima (C_{max}) em 36%. A dosagem múltipla não provoca acúmulo acentuado do fármaco. No plasma, as exposições relativas dos enantiômeros S e R da lenalidomida são de aproximadamente 56% e 44%, respectivamente.

Não foi realizada a amostragem farmacocinética em pacientes com síndromes mielodisplásicas (MDS). Em pacientes com mieloma múltiplo, as concentrações plasmáticas máximas ocorreram entre 0,5 e 4,0 horas após a administração, nos dias 1 e 28. Os valores de AUC e C_{max} aumentam proporcionalmente com a dose após doses únicas e múltiplas. A exposição (AUC) em pacientes com mieloma múltiplo é 57% maior do que em voluntários saudáveis do sexo masculino.

Estudos *in vitro* demonstraram que a ligação da lenalidomida às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 30%, um valor menor do que a taxa de ligação a proteínas da talidomida, que é de 55% a 66%.

O perfil metabólico da lenalidomida em humanos não foi estudado. Em voluntários saudáveis aproximadamente dois terços da lenalidomida são eliminados de forma inalterada pela excreção urinária. O processo ultrapassa a taxa de filtração glomerular e, portanto, é parcial ou totalmente ativo. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 horas.

A farmacocinética da lenalidomida foi investigada em indivíduos com vários graus de insuficiência renal, inclusive indivíduos em hemodiálise. A absorção da lenalidomida foi rápida e não foi afetada pela insuficiência renal. O T_{max} ocorreu entre 1 e 2 horas, com níveis de C_{max} entre 600 e 700 ng/mL. Contudo, com a função renal estava reduzida nestes pacientes, a depuração da lenalidomida diminuiu, provocando um aumento da exposição total ao fármaco. A lenalidomida foi removida do plasma por meio de diálise. Os resultados deste estudo demonstraram que há necessidade de ajuste da dose inicial em pacientes que possuam uma taxa de clearance de creatinina < 50 mL/min.

7. Estudos não clínicos

Estudos *In vitro*

Foram realizados estudos *in vitro* para investigação da atividade anti-proliferativa de tumor hematopoiético em linhagens celulares e concluiu-se que a lenalidomida apresentou pouco ou nenhum efeito sobre a proliferação das células K562 ou Raji. A partir destes resultados, acredita-se que a atividade antitumoral da lenalidomida *in vitro* pode não ser direta e requer a presença de outras populações celulares, tais como as células NK. Talvez a lenalidomida possa exercer sua atividade influenciando o micro ambiente ao redor das células tumorais.

O efeito da lenalidomida sobre a atividade celular NK foi demonstrada por uma melhora na lise por células NK das linhagens celulares de mieloma múltiplo e dos pacientes autólogos das células MM, *in vitro*, /esta atividade lítica por parte das células NK, induzida pela lenalidomida, se compara com a melhora da atividade citotóxica da atividade das células T CD8+ observada *in vitro*. Mais especificamente, a lenalidomida melhora a produção de citocinas células T CD8+ específicas do vírus e a atividade citotóxica das células de doadores saudáveis assim como das células de pacientes cronicamente infectados com vírus de imunodeficiência e citomegalovírus.

Os efeitos antiangiogênicos da lenalidomida nos microvasos foram estudados *in vitro* no modelo aórtico de rato e no modelo humano de angiogênese. No modelo aórtico de rato, a lenalidomida inibe o crescimento dos microvasos a uma concentração de 1 µg/mL, no dia 4 do cultivo. Foi obtida uma inibição de 100% a uma concentração de 10 µg/mL. Estes

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 6 de 23

dados estão de acordo com o modelo humano de angiogênese. No modelo humano, a lenalidomida inibiu a formação do tubo EC de forma dose-dependente. No modelo de cultivo de tecido humano a lenalidomida inibe a formação dos microvasos que emanam do explante arterial de maneira dose-dependente, em concentrações de 0,1, 1 e 100 μ M.

A lenalidomida foi originalmente desenhada para uma inibição otimizada da produção de TNF - α . Os estudos não clínicos *in vitro* demonstraram uma inibição da produção de TNF - α pela lenalidomida no PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell - Célula Mononuclear de sangue periférico) e no sangue total humano.

A lenalidomida demonstrou ser um potente indutor da produção de HbF, nos estudos houve um efeito sinérgico maior quando a lenalidomida foi combinada com hidroxiurea, resultando em uma reativação do HbF.

Estudos *in vivo*

Um estudo de desenvolvimento embriofetal foi conduzido em símios aos quais foi administrada lenalidomida em doses desde 0,5mg/Kg/dia até 4mg/Kg/dia. **Os resultados deste estudo indicam que a lenalidomida induziu malformações externa incluindo ânus imperfurado e malformações das extremidades superiores e inferiores (extremidades curvas, encurtadas, malformadas, com rotação incorreta e/ou com uma parte ausente, oligo e/ou polidactilia) na descendência de símios fêmeas que receberam o fármaco durante a gravidez.** Também se observaram diversos efeitos viscerais (descoloração, focos vermelhos em diferentes órgãos, uma pequena massa incolor acima da válvula auriculo-ventricular, vesícula biliar de pequenas dimensões, malformação do diafragma) em fetos individuais.

A lenalidomida tem um potencial para toxicidade aguda; doses letais mínimas após a administração oral foram de > 2000mg/kg/dia em roedores. A administração oral repetida de 75,150 e 300 mg/kg/dia a ratos, por até 26 semanas, produziu um aumento reversível relacionado com o tratamento, na mineralização da pélvis renal em todas as 3 doses, sendo mais notório nas fêmeas. A concentração do medicamento em que não se observam reações adversas (NOAEL - *no observed adverse effect level*), do medicamento inferior a 75 mg/Kg/dia e é aproximadamente 25 vezes maior que a exposição humana diária com base na exposição AUC. A administração oral repetida de 4 e 6 mg/Kg/dia em macacos até às 20 semanas produziu mortalidade e uma toxicidade significativa (perda de peso acentuada, diminuição da contagem dos glóbulos vermelhos e glóbulos brancos e da contagem de plaquetas, hemorragia de múltiplos órgãos, inflamação do trato gastrointestinal, atrofia linfóide e da medula óssea). A administração oral repetida de 1 e 2 mg/dia a macacos durante 1 ano produziu alterações reversíveis nas linhagens celulares da medula óssea, diminuição ligeira na relação mielóide: eritróide e atrofia tímica. Foi observada diminuição moderada da contagem de glóbulos brancos com 1mg/Kg/dia, correspondendo a aproximadamente a mesma dose em seres humanos, baseada na comparação das AUC.

Estudos de mutagenicidade *in vitro* (mutação bacteriana, linfócitos humanos, linfoma, ensaio do linfoma de ratinho, transformação de células embrionárias de hamster sírio) e *in vivo* (teste do micronúcleo em ratos) não revelaram efeitos relacionados com o fármaco, quer a nível genético ou cromossômico. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com lenalidomida.

Foram realizados previamente estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento de coelhos. Nestes estudos foram administrados a coelhos 3, 10 e 20 mg/Kg/dia por via oral. Com 10 e 20 mg/Kg/dia foi observada a ausência do lobo intermediário do pulmão, com dependência da dose e com 20 mg/kg/dia foram observados rins deslocados. Também foram observadas alterações nos tecidos moles e esqueléticos dos fetos com 10 e 20 mg/kg/dia.

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 7 de 23

Discussão

Na reunião da CATEME a empresa foi questionada quanto aos resultados dos estudos não clínicos em relação a teratogenicidade. A empresa respondeu que os atuais dados de estudos não clínicos são poucos porque foi demonstrado, em estudos com macacos, que a lenalidomida é teratogênica, mas que existem dúvidas quanto aos procedimentos e quanto às doses utilizadas neste estudo. Explicou que foram utilizados modelos de ratos, camundongos e coelhos e que em nenhum destes ocorreu teratogenicidade. Esclareceu que pelo mecanismo de ação da lenalidomida deduz-se que esta é potencialmente teratogênica. Os membros da CATEME lembraram a todos os presentes na reunião que a talidomida também não causa teratogenicidade em roedores, e que este tipo de dados, nestes animais, possivelmente não são conclusivos. Não foram apresentados documentos que comprovassem que o estudo não clínico realizado em macacos pode ser considerado como inválido, mesmo quando foi permitido à empresa aditar documentação ao processo após a Reunião da CATEME.

8. Estudos clínicos

Síndrome Mielodisplásica com deleção do cromossomo 5q

A síndrome mielodisplásica (SMD) é caracterizada pela inefetividade da hematopoiese de células tronco hematopoiética. O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (HSCT) é o único tratamento que pode curar a SMD. Devido ao aumento da morbidade e da mortalidade associado com o transplante em pessoas idosas, o tratamento neste grupo de pacientes consiste no melhor tratamento de suporte, fatores de crescimento, azacitidina, decitabina, talidomida e ciclosporina.

Para esta indicação terapêutica foi apresentado um estudo clínico, MSD-003, que avaliou a eficácia da lenalidomida em pacientes com anemia dependente de transfusão em SMD de risco baixo ou intermediário, com necessidade transfusional e deleção do cromossomo 5q31 ou acompanhado de anormalidade citogenética. Este foi um estudo de fase II, aberto, de único braço (não comparativo), multicêntrico e com $n = 148$ pacientes. A anemia dependente de transfusão foi definida como a necessidade de receber 2 ou mais unidades de RBC (eritrócitos) em 8 semanas. Pacientes foram excluídos dos estudos caso apresentassem contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³ e contagem de plaquetas < 50.000 /mm³. Inicialmente pacientes foram programados para receberem lenalidomida 10mg uma vez ao dia por 21 num ciclo de 28 dias. Posteriormente, o tratamento foi alterado para 10mg diariamente. 46 pacientes receberam o tratamento de 21 dias. A redução da dose foi permitida a 5mg por dia. Pacientes que desenvolveram neutropenia ou neutropenia febril puderam receber estimulantes de colônias de granulócitos.

Todos os 148 pacientes foram avaliados no estudo. A média de idade dos pacientes foi de 71 anos e o tempo médio do diagnóstico inicial de SMD foi de 2,5 anos. O número médio de unidades de RBC nas 8 semanas anteriores ao estudo foi 6. Setenta e um por cento dos pacientes haviam recebido tratamento com eritropoetina e 39% haviam recebido quimioterapia previamente; 25% dos pacientes apresentavam outras anormalidades citogenéticas além da deleção do citocromo 5q. De acordo com os critérios FAB (French, American and British), 54% dos pacientes apresentaram ou anemia refratária ou RARS (anemia refratária com sideroblastos em anel).

Sessenta e sete por cento dos pacientes ficaram independentes de transfusão com o tratamento com lenalidomida por 24 semanas. A independência de transfusão foi definida como a ausência de transfusão de RBC durante 8 semanas consecutivas. O tempo médio de independência de transfusão foi de 4,6 semanas, e a duração da independência de transfusão em 104 semanas de acompanhamento não foi atingida em 53 pacientes. A trombocitopenia e altas taxas de requerimento de transfusão interferiram na resposta hematológica na análise

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 8 de 23

multivariada. Na semana 24, de 85 pacientes avaliáveis, 38 apresentaram completa remissão citogenética e 24 pacientes apresentaram resposta citogenética parcial. Não houve associação estatisticamente significativa entre complexidade do cariótipo e frequência da resposta citogenética. Trombocitopenia e idade menor ou igual a 60 anos foram associadas a baixa resposta citogenética na análise multivariada. Foi necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento com lenalidomida em 84% dos pacientes, com maior frequência no dia 22.

Discussão

Apesar de o estudo apresentado demonstrar a atividade da lenalidomida no tratamento da SMD com deleção do cromossomo 5q, não é possível aceitá-lo como subsídio para Registro de Medicamento Novo. Por tratar-se de um estudo de único braço, não comparativo, aberto e de fase II, os dados fornecidos por este estudo não são suficientes para avaliar a segurança de lenalidomida. Por não estabelecer comparação entre o medicamento e qualquer outro tratamento não foi possível determinar se o tratamento com lenalidomida aumenta o risco de progressão da doença para leucemia mieloide aguda.

Os resultados deste estudo clínico (MDS-003) foram apresentados na reunião da CATEME, para avaliação. Após discussão, todos os membros desta referida Câmara Técnica concluíram que tal estudo não deveria ser aceito como "prova" suficiente para suportar o registro de um medicamento novo.

A empresa foi questionada durante a reunião da CATEME, sobre os motivos de algumas agências regulatórias de outros países não terem aceitado o estudo MDS-003 como evidência suficiente para o registro de Revlimid para o tratamento da SMD, e se estão sendo realizados outros estudos para esta indicação. Em resposta os representantes da empresa esclareceram que estes estudos não foram aceitos porque alguns pacientes (8 de 22) apresentaram a progressão da doença para leucemia mieloide aguda, o que levou a não aceitação deste estudo, disseram também que já existe um estudo publicado comprovando os motivos pelos quais houve progressão da doença, porém mesmo quando foi permitido que a empresa aditasse documentos ao processo após a reunião da CATEME, este estudo não foi apresentado.

Portanto, por todos os motivos acima expostos, sugiro o **indeferimento** da indicação terapêutica de lenalidomida para o tratamento de SMD em pacientes com deleção do cromossomo 5q.

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é um distúrbio caracterizado pela produção anormal de anticorpos monoclonais e/ou de cadeias leves, e até o momento não há cura. Mieloma múltiplo avançado é comumente tratado com quimioterapia convencional seguida de transplante de células tronco (HSCT) auto ou alogênico. Com este transplante após a terapia convencional a sobrevida aumenta de 3,5 anos, apenas com a terapia convencional para cerca de 4,5 anos.

Para esta indicação terapêutica, a empresa apresentou relatório de dois estudos clínicos: Estudo MM-009-Modulo 5, Volume 18 e o Estudo MM-010-Módulo 5, volume 28, de fase III, multicêntricos, multinacionais, duplo cego, controlados com placebo, de eficácia e segurança. São comparados dois grupos paralelos, um recebendo lenalidomida e uma terapia de dexametasona a altas doses orais a pulso, e o outro grupo recebendo placebo e uma terapia com dexametasona a altas doses orais. Os pacientes tinham idade maior que 18 anos e possuíam um diagnóstico atual ou anterior de mieloma múltiplo fase II ou fase III, ou uma progressão da doença após pelo menos um tratamento antimiéloma anterior (com pelo menos dois ciclos de tratamento), níveis mensuráveis de paraproteína M sérica ($>0,5$ mg/dL) e na urina ($\geq 0,2$ g excretados na urina de 24 horas), e um estado de desempenho 0,1 ou 2

Continuação do Parecer Técnico
 Empresa: Zodiak Produtos Farmacêuticos S/A
 Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
 Medicamento: Revlimid
 Processo: 25351.827043/2008-53

Página 9 de 23

conforme a classificação ECOG. Os sujeitos que haviam desenvolvido uma progressão da doença durante uma terapia com altas doses de dexametasona (dose mensal total de dexametasona > 200mg/dia) ou cuja doença não havia respondido previamente a terapia com altas doses de dexametasona, foram excluídos dos estudos.

Em ambos os estudos, os sujeitos foram aleatoriamente selecionados na proporção 1:1 para receberem um dos dois tratamentos (placebo + dexametasona ou lenalidomida + dexametasona). Aos sujeitos do grupo lenalidomida + dexametasona foi administrado 25mg de lenalidomida por via oral uma vez ao dia nos dias 1 a 21 e uma cápsula de placebo uma vez ao dia nos dias 22 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Estas doses e este regime foram eleitos com base nos resultados de indivíduos com mieloma múltiplo previamente tratados com lenalidomida. Aos indivíduos do grupo (placebo + dexametasona) foi administrada cápsula de placebo, nos dias 1 a 28 de cada ciclo de 28 dias. Os indivíduos de ambos os grupos de tratamento tomaram 40mg de dexametasona na forma oral uma vez ao dia nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias durante os quatro primeiros ciclos de terapia. A dose de dexametasona foi reduzida a 40mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1 a 4 de cada ciclo de 28 dias a partir do 5º ciclo, de acordo com a prática padrão.

Para manter o equilíbrio entre os 2 grupos de tratamento na localização de indivíduos com prognósticos definidos para o TTP (tempo de progressão da doença) e sobrevida, a aleatoriedade foi estratificada pelas seguintes características de prognóstico:

- Nível de microglobulina de base sérica β_2 ;
- Terapias anteriores com altas doses de quimioterapia suportados por transplante de células tronco ou sem tais terapias anteriores;
- O número de regimes antimiédomas anteriores (1 vs ≥ 1);

As características demográficas e relacionadas com a doença dos indivíduos nos estudos MM-009 e MM-010 foram comparáveis e um reflexo da população geral de pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. Como requerido nos protocolos, a maioria dos indivíduos em cada estudo apresentava mieloma múltiplo de fase II ou III. Entretanto uma porção pequena, mas comparável a indivíduos em cada grupo de tratamento em cada estudo, apresentava a doença em fase I. Em ambos os estudos, a demografia de base e as características relacionadas com a doença foram comparáveis entre os grupos de lenalidomida + dexametasona e de placebo + dexametasona.

Estudo MM-010

O end-point primário deste estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, de fase III foi o tempo de progressão da doença. Os end-points secundários foram a sobrevivência global, taxa de resposta e segurança. Os pacientes foram estratificados de acordo com a taxa inicial de β_2 -microglobulina sérica (< 2,5 mg/L ou $\geq 2,5$ mg/L), transplante prévio (nenhum ou ≥ 1), e o número de tratamentos antimiédoma anteriores (1 ou ≥ 2).

Os efeitos tóxicos foram classificados conforme o National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, versão 2. Para aos eventos adversos de grau 4, o tratamento foi interrompido e reiniciado com uma dose mais baixa dos medicamentos do tratamento após a resolução do efeito tóxico. A dose de dexametasona foi alterada devido a efeitos tóxicos, a critério do investigador: 40mg/dia por 4 dias a cada 2 semanas (nível da dose: -1) ou a cada 4 semanas (nível da dose: -2) ou 20mg/dia por 4 dias a cada 4 semanas (nível da dose: -3). Para neutropenia de grau 3 ou 4 sem outro efeito tóxico a primeira alteração da dose foi de nível -1 (injeção subcutânea diária de 5 μ g de fator estimulante de colônias de granulócitos- G-CSF/kg e 25mg de lenalidomida por dia), a redução sequencial da dose de lenalidomida foi 15mg (nível da dose: -2), 10mg (nível da dose: -3), 5mg (nível da dose: -4), com 5 μ g de G-CSF/ dia a critério do investigador.

Os pacientes foram submetidos a uma contagem sanguínea e exame físico nos dias 1 e 15 (e no dia 8 do primeiro ciclo de tratamento) dos ciclos 1 a 3 e no dia 1 de cada ciclo

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 10 de 23

subsequente. As taxas de proteína M sérica e urinária foram avaliadas no dia 1 de cada ciclo e ao final do tratamento. A transfusão de plaquetas ou de eritrócitos assim como a administração de G-CSF e epoetina foram permitidas quando necessárias.

As respostas dos pacientes foram avaliadas de acordo com os critérios do Grupo Europeu para Transplante Sanguíneo e de Medula Óssea. O tempo de progressão da doença foi medido a partir da data da randomização até o a primeira avaliação que demonstrasse a progressão. A progressão da doença foi definida como qualquer uma das seguintes situações: aumento absoluto em mais de 500mg/dL de proteína M sérica em comparação com o valor nadir, ou um aumento absoluto de mais de 200mg de proteína M na urina de 24 horas, nova lesão óssea, plasmocitoma ou aumento do tamanho de tais lesões, ou desenvolvimento de hipercalcemia (cálcio sérico >11,5 mg/dL equivalente a 2,9 mmol /L). As respostas foram designadas como completa (ausência da proteína M sérica ou na urina, confirmado por imunofixação em duas amostras, e menos de 5% de células da medula circulantes no plasma) ou parcial (redução do nível de proteína M sérica em pelo menos 50% ou na urina em pelo menos 90%). A resposta quase-completa, uma subcategoria da resposta parcial, foi definida como resposta completa sem confirmação da diminuição de células da medula óssea circulantes no plasma a menos de 5% por biópsia da medula óssea, sem a confirmação de que o nível de proteína M no soro e na urina se tornou indetectável pela repetição dos exames de imunofixação, ou ambos.

A quantidade de pacientes planejada para o recrutamento do estudo MM-010 foi de 302 pacientes (151 em cada grupo) que fornecerá um poder estatístico de 85% para detectar a hazard ratio de 1,5 para o tempo de progressão com o uso de teste de log-rank bilateral com o nível de significância global de 0,05, ajustado para uma análise interina. A informação completa necessária para que o teste log-rank tivesse o poder de 85% deveria ser atingido quando aproximadamente 222 pacientes apresentassem a progressão da doença nos dois grupos do estudo. Para a sobrevivência global, o estudo teria o poder de aproximadamente 80% para detectar a diferença de 50% em média de sobrevivência global mediana para a análise realizada em pelo menos 194 pacientes que fossem a óbito.

Uma análise interina de segurança e eficácia foi planejada quando a doença tivesse progredido em 111 pacientes. Se o limite predeterminado de O'Brien-Fleming para superioridade da lenalidomida sobre o placebo fosse comprovado, os estudo deveria ser aberto, e seria permitido que os pacientes recebessem lenalidomida no momento da progressão da doença ou a critério do investigador. Todas as análises primárias foram baseadas na população em que havia intenção de tratar (intention to treat – ITT) e os subgrupos de análise foram planejados com base na estratificação de variáveis.

Eficácia

A mediana do tempo de progressão foi de 11,3 meses no grupo que recebeu tratamento com lenalidomida e 4,7 meses no grupo que recebeu tratamento com placebo ($p < 0,001$). O hazard ratio para o tempo de progressão foi 2,85 (IC 95%, 2,16 a 3,76; $p < 0,001$) a favor do grupo que recebeu lenalidomida. Pacientes do grupo de tratamento com lenalidomida apresentaram um tempo significativo maior de progressão da doença que os pacientes do grupo de tratamento com placebo em todas as estratificações dos subgrupos. O tempo médio de progressão para os pacientes que tinham sido submetidos a um tratamento prévio não foi alcançada no grupo que recebeu lenalidomida e foi de 4,7 meses no grupo placebo. Entre os pacientes que tinham sido submetidos a pelo menos duas terapias anteriores, o tempo médio de progressão foi de 11,1 meses no grupo que recebeu lenalidomida e 4,7 meses no grupo placebo.

A média de tempo para a progressão de pacientes que tinham sido submetidos previamente a tratamento com talidomida (30,1% de pacientes no grupo da lenalidomida e 38,3% dos pacientes no grupo do placebo) foi de 8,4 meses no grupo lenalidomida e de 4,6

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiak Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 11 de 23

meses no grupo placebo ($P > 0,001$). Dentre os pacientes sem exposição prévia a talidomida, a média de tempo de progressão foi de 13,5 meses no grupo da lenalidomida e de 4,7 meses no grupo do placebo ($P > 0,001$). No grupo da lenalidomida, a mediana de tempo para progressão não foi significativamente relacionada a prévia exposição a talidomida (hazard ratio, 0,65; 95% IC, 0,42 a 1,02; $P = 0,06$). Entre os pacientes os quais a doença havia progredido durante o tratamento prévio com talidomida, a mediana do tempo para a progressão foi de 9,5 meses no grupo lenalidomida e 3,7 meses no grupo placebo ($P < 0,001$). A mediana do tempo de progressão foi de 11,3 meses entre os pacientes que foram submetidos ao transplante de células tronco e de 11,4 meses nos pacientes que não haviam sido submetidos a este tipo de transplante.

Um total de 106 pacientes (60,2%) no grupo da lenalidomida e de 42 pacientes (24,0%) no grupo do placebo apresentou pelo menos a resposta parcial ($p < 0,001$); 28 pacientes (15,9%) no grupo de tratamento com lenalidomida e 6 pacientes (3,4%) no grupo de tratamento com placebo apresentaram resposta completa ($p < 0,001$). A mediana do tempo para a primeira resposta foi 2,1 meses no grupo de tratamento com lenalidomida e de 1,6 meses no grupo do placebo. A mediana do tempo para a resposta completa ou resposta quase-completa foi 5,1 meses no grupo lenalidomida e de 6,9 meses no grupo do placebo. A mediana da duração da resposta foi maior no grupo da lenalidomida (16,5 meses) do que no grupo do placebo (7,9 meses, com $P = 0,02$).

Sobrevivência

As análises das taxas de resposta global (completa, quase-completa ou parcial) para cada estratificação dos grupos e para os pacientes e para pacientes com e sem tratamento prévio com talidomida demonstraram maior taxa de resposta entre os pacientes que receberam lenalidomida em todos os subgrupos. No grupo que foi tratado com lenalidomida, a taxa de sobrevivência global foi maior entre os pacientes que não haviam sido tratados anteriormente com talidomida do que no grupo dos que não haviam tido este tratamento (65,0% vs. 49,1%, $P = 0,07$).

No momento da última análise, a mediana da sobrevida global não havia sido atingida no grupo lenalidomida e foi de 20,6 meses no grupo placebo (hazard ratio para morte no grupo lenalidomida 0,66; 95% IC, 0,45 a 0,96; $p = 0,03$). A sobrevivência global foi também significativamente melhor no grupo de tratamento com lenalidomida entre os pacientes que haviam sido tratados com talidomida previamente (hazard ratio, 2,07; 95% IC, 1,02 a 4,21, $p = 0,04$).

Eventos Adversos

O evento adverso mais relatado foi neutropenia, câimbras, constipação, náusea, tremor e tontura. Pacientes no grupo de tratamento com lenalidomida apresentaram alta incidência de neutropenia de grau 3 (25,0%) do que os do grupo de tratamento com placebo (2,3%). Entretanto, neutropenia febril de graus 3 e 4 foi rara (ocorrendo em 3,4% dos pacientes no grupo com lenalidomida e em nenhum dos pacientes no grupo com placebo). Trombocitopenia de grau 3 ou 4 foi duas vezes mais freqüente no grupo da lenalidomida do que no grupo com placebo (11,4% vs. 5,7%). A incidência de sonolência de grau 3 ou 4; constipação ou neuropatia periférica (todos os efeitos tóxicos da talidomida) foi menor que 10% nos dois grupos e raramente resultou em redução da dose.

Lenalidomida foi associada a mais alta incidência de trombose venosa profunda (4,0% vs. 3,5%) e embolia pulmonar (4,5% vs. 1,2%) do que o placebo. As complicações da trombose venosa profunda não foram relacionadas a administração concomitante de eritropoetina. Tais eventos ocorreram em 3 de 38 pacientes (7,9%) os quais receberam eritropoetina e 17 de 138 pacientes (12,3%) os quais não receberam eritropoetina no grupo de

Continuação do Parecer Técnico
 Empresa: Zodiak Produtos Farmacêuticos S/A
 Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
 Medicamento: Revlimid
 Processo: 25351.827043/2008-53

Página 12 de 23

lenalidomida ($p=0,57$) e em 3 de 36 pacientes (8,3%) os quais receberam eritropoetina e 5 de 139 pacientes (3,6%) que não haviam recebido eritropoetina no grupo placebo.

A proporção de pacientes que necessitaram de mais de uma redução da dose ou interrupção do tratamento com lenalidomida ou dexametasona foi similar nos dois grupos. A média de tempo até a primeira redução de dose ou interrupção da lenalidomida foi também similar nos dois grupos. (125 dias no grupo da lenalidomida e 128 dias no grupo do placebo). A redução da dose ou interrupção do tratamento devido a eventos adversos foi mais comum no grupo da lenalidomida (ocorrendo em 76,1% dos pacientes) que no grupo do placebo (56,9%, $p < 0,001$). Ocorreram 11 óbitos que foram possivelmente relacionados a lenalidomida: 5 no grupo da lenalidomida (1 de parada cardíaca, 1 de embolia pulmonar, 1 de leucoencefalopatia, 1 de pneumonia bacteriana e 1 de morte súbita). A razão primária para a descontinuação do tratamento nos dois grupos foi progressão da doença.

O fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) foi administrado apenas se ocorressem casos de mielossupressão graus 3 e 4 caso ocorresse também outro evento adverso, deveria ser reduzida a dose da lenalidomida ou a mesma deveria ser descontinuada. No grupo lenalidomida, 38 pacientes (21,6%) receberam o G-CSF durante o estudo. Entre estes 23 pacientes, 12 (52,2%) puderam continuar tomando 25mg de lenalidomida na época do primeiro episódio de neutropenia de grau 3 ou 4 até a última visita de acompanhamento (sendo este período de tempo de pelo menos 3 meses).

Os pesquisadores concluíram que em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratária o tratamento com lenalidomida e dexametasona aumenta o tempo de progressão, a taxa de resposta (global e resposta completa), a sobrevivência global quando comparado com o tratamento de dexametasona com lenalidomida. A mediana de tempo para a progressão de 11,3 meses e de 60,2% de taxa de resposta no grupo da lenalidomida entre os mais altos valores já relatados no tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário. Estes achados apoiam o uso da lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo progressivo.

Além disso, cerca de um terço dos pacientes em neste estudo haviam recebido tratamento com talidomida previamente. Os dados mostram que a lenalidomida pode ser administrada a pacientes que haviam recebido tratamento prévio com lenalidomida sem deterioração da neuropatia preexistente relacionada a talidomida. Cerca de 50% destes pacientes responderam ao tratamento com lenalidomida, com a mediana de tempo para a progressão da doença de 8,4 meses. Na comparação com pacientes que não haviam sido previamente tratados com a talidomida, pacientes que haviam sido tratados com este fármaco receberam um ano adicional de tratamento e também haviam recebido uma terapia prévia. Dado que a terapia atual inclui talidomida e dexametasona, estes achados são encorajadores para pacientes com a doença resistente ao tratamento com talidomida.

Os efeitos tóxicos primários do regime com lenalidomida foram hematológicos, e foram consideráveis como manejáveis com o ajuste de dose. A neutropenia foi ratada com ajuste de dose, com administração de G-CSF ou com ambos. Os eventos tromboembólicos foram tratados com anticoagulantes. A lenalidomida não foi associada com neuropatia periférica como a causada pelo uso prolongado de talidomida.

Estudo MM-009

Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, de fase III, os efeitos tóxicos foram graduados de acordo com o National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, versão 2. No caso de evento adverso em grau 3 ou 4, o tratamento foi suspenso e reiniciado na dose imediatamente mais baixa. A dose de lenalidomida foi modificada da seguinte forma: 15mg (nível da dose -1), 10mg (nível da dose -2) ou 5mg (nível da dose -3). Para neutropenia de grau 3 ou 4 sem outros efeitos tóxicos, o primeiro passo de alteração da dose foi nível -1 (injeção diária subcutânea de 5 µg/Kg de G-CSF e 25,0g de lenalidomida); a redução sequencial de dose de lenalidomida foi de 15mg, 10mg e 5mg

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 13 de 23

mais a administração diária de 5 µg/Kg de G-CSF a critério do investigador. As alterações de dose da dexametasona devido a efeitos tóxicos foram 40mg/dia por 4 dias a cada 2 semanas ou cada 4 semanas ou 20mg por dia por 4 dias a cada 4 semanas.

A contagem sanguínea e exame físico foi realizado nos dias 1 a 15 durante os ciclos 1 a 3 no primeiro dia de cada ciclo. Exames de eletroforese de proteínas urinárias e séricas foram realizados no dia 1 de cada ciclo e no final do tratamento. O "status" de sobrevivência foi determinado a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento.

As respostas dos pacientes foram avaliadas de acordo com os critérios do Grupo Europeu para Transplante Sanguíneo e de Medula Óssea. A resposta parcial foi definida como a redução da proteína M em pelo menos 50% no soro, 90% na urina, ou ambos, confirmada por pelo menos duas medidas de medidas eletroforéticas. A resposta completa foi definida como o completo desaparecimento da proteína M no soro e urina detectada por imunofixação, e confirmação por mais dois métodos e a presença de menos de 5% de células da medula no plasma. Os critérios para remissão quase completa foi idêntica as da remissão completa, mas sem a confirmação de presença de células da medula no plasma ou sem o desaparecimento da proteína M.

O tempo de progressão foi medido desde a randomização ao dia da primeira avaliação da progressão da doença. A progressão da doença foi definida como um aumento de pelo menos 25% em proteína M ou mais de 500mg por decilitro, como comparado com o valor do nadir, um aumento absoluto da proteína M urinária de mais de 200mg num período de 24 horas, ou uma nova lesão óssea ou plasmocitoma (ou um aumento no tamanho das lesões), ou nível sérico de cálcio de mais de 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L). Os dados dos pacientes que foram a óbito antes da evidência da progressão da doença não foram levados em consideração no momento da última avaliação para determinação do tempo de progressão. A sobrevivência global foi calculada a partir do momento da randomização até a morte por qualquer causa ou a data da última visita.

O número de pacientes foi calculado de forma a obter o teste de log-rank unilateral no nível 0,025, permitindo uma análise interina que deveria ter poder estatístico de 85% para detectar a diferença entre o tempo de progressão de cada grupo com o hazard ratio constante de 1,5, refletindo um aumento de 50% na mediana do tempo de progressão. O número de eventos requeridos foi 222. Com base no planejamento, o teste de log-rank para sobrevivência global foi realizado 18 meses após o último paciente ter sido recrutado, com 194 mortes esperadas, deveria ter um poder de 80% para detectar um hazard ratio para morte de 0,67. Uma análise interina de segurança e eficácia foi planejada quando a doença tivesse progredido em 111 pacientes. Se o limite predeterminado de O'Brien-Fleming para superioridade da lenalidomida sobre o placebo fosse comprovado, os estudo deveria ser aberto, e seria permitido que os pacientes recebessem lenalidomida no momento da progressão da doença ou a critério do investigador. Todas as análises primárias foram baseadas na população em que havia intenção de tratar (intention to treat – ITT) e os subgrupos de análise foram planejados com base na estratificação de variáveis.

Dos pacientes participantes do estudo, 177 receberam lenalidomida com dexametasona (grupo da lenalidomida) e 176 receberam placebo com dexametasona (grupo do placebo). Tratamentos prévios relatados foram radioterapia, terapia mieloablativa com transplante de células tronco e várias combinações com dexametasona, melfalano, doxorubicina, talidomida, bortezomibe e outros agentes quimioterápicos.

Taxa de resposta

Dentre os 177 pacientes do grupo da lenalidomida, 108 (61,0%) apresentaram resposta (completa, quase-completa ou parcial), comparado com 35 de 136 pacientes (19,9%) no grupo do placebo ($p < 0,001$). Resposta completa ocorreu em 25 pacientes (14,1%) no grupo da lenalidomida e em 1 paciente (0,6%) no grupo do placebo ($p < 0,01$). Resposta

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 14 de 23

quase-completa ocorreu em 18 pacientes (10,2%) no grupo da lenalidomida e em 2 pacientes (1,1%) no grupo do placebo ($p < 0,01$). A mediana do tempo para a resposta foi similar entre os dois grupos, porém o tempo de duração da resposta foi significativamente maior no grupo da lenalidomida do que no grupo do placebo (15,8 meses vs. 5,1 meses, $p < 0,001$). (A taxa de resposta global foi mais alta nos pacientes que receberam lenalidomida, independentemente da estratificação do grupo). O tratamento prévio com a talidomida não afetou a resposta a lenalidomida, 56,8 % dos pacientes que haviam recebido talidomida apresentaram resposta completa, quase completa ou parcial, em comparação a 64,1% de pacientes que não haviam sido tratados previamente com talidomida ($p = 0,33$). Semelhantemente, o tratamento prévio com bortezomibe também não afetou a resposta a lenalidomida.

A mediana do tempo para progressão foi significativamente maior no grupo da lenalidomida (11,1 meses) que no grupo placebo (4,7 meses) com um hazard ratio de 0,35 (95% IC, 0,27 a 0,47; $p < 0,001$). A mediana de tempo para a progressão foi significativamente maior em todos os subgrupos de pacientes que receberam lenalidomida em comparação com os pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações), incluindo pacientes que haviam recebido um tratamento prévio (mediana do tempo não atingida vs. 5,1 meses) ou dois ou mais tratamentos prévios (10,2 meses vs. 4,6 meses).

Dentre os 154 pacientes que haviam sido expostos a talidomida, a mediana do tempo de progressão foi também significativamente melhor no grupo da lenalidomida, (8,5 meses), quando comparado com o grupo do placebo (4,1 meses, $p < 0,001$). A mediana de tempo para a progressão não diferiu significativamente entre os pacientes que não haviam sido expostos a talidomida ($p = 0,08$). A mediana do tempo para a progressão entre os 39 pacientes que haviam recebido tratamento prévio com bortezomibe foi maior no grupo da lenalidomida (10,3 meses) que no grupo placebo (3,3 meses, $p < 0,001$).

Nos dois grupos de estudo, os fatores prognósticos que foram significativamente melhores no tempo da progressão foram nível de migroglobulina β_2 inferior a 2,5 mg/L, apenas um tratamento prévio ant mieloma e uma baixo nível inicial de plasmocitose conforme a análise de regressão de Cox.

Tempo para progressão

Devido aos falecimentos ocorridos durante o estudo, a mediana de tempo de acompanhamento desde a randomização até a última avaliação da sobrevivência de pacientes foi de 26,2 meses no grupo da lenalidomida e de 12,9 meses no grupo do placebo. A mediana da sobrevivência global foi significativamente maior no grupo da lenalidomida (29,6 meses) do que no grupo do placebo (20,2 meses) com o hazard ratio de 0,44 (95% IC, 0,30 a 0,65 $p < 0,001$). A sobrevivência global dos pacientes que haviam sido tratados com talidomida foi significativamente melhor no grupo da lenalidomida, na comparação com o grupo do placebo (hazard ratio 0,56; 95% IC, 0,34 a 0,95; $p = 0,03$).

Eventos adversos

Os eventos adversos não hematológicos mais freqüentemente relatados foram fadiga, insônia, diarreia, constipação, câibras e infecção. As infecções foram mais comuns no grupo da lenalidomida do que no grupo do placebo (67,8% vs. 44,0%, $p < 0,001$) mas geralmente foram de grau 2 ou inferior. As infecções de grau 3 e 4 foram notadas em 38 pacientes (21,5%) e 21 pacientes (12,0%), respectivamente ($p = 0,14$). Entre os paciente com infecção grau 3 e 4 dos grupos da lenalidomida e do placebo, 31 e 17 pacientes, respectivamente, requereram antibióticos, 3 e 1, respectivamente necessitaram de terapia antiviral, e 3 e 4, respectivamente requereram terapia antifúngica. Infecção do trato respiratório superior e pneumonia foram as infecções mais freqüentemente relatadas. No

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 15 de 23

grupo lenalidomida neuropatia periférica de grau 3 ou 4, constipação e diarreia ocorreram em 1,7%, 2,8% e 3,4% dos pacientes, respectivamente.

Eventos de tromboembolismo venoso foram mais comuns no grupo da lenalidomida que no grupo do placebo (14,7% vs. 3,4%, $p < 0,001$). Não ocorreram mortes por causa desta complicação. A dose de lenalidomida foi reduzida em 7 pacientes, e 8 tiveram que interromper o tratamento após o evento. Em uma análise *post hoc* em 98 pacientes no grupo da lenalidomida que receberam epoetina alfa ou darbepoetina, em 18,4% apresentaram eventos trombóticos, comparado com 10,1% dos pacientes que não receberam estes agentes ($p=0,14$). No grupo do placebo, os pacientes com e sem a administração concomitante destes fármacos, as complicações tromboticas ocorreram em 5 de 69 pacientes (7,2%) e 1 de 106 pacientes (0,9%), respectivamente.

Efeitos tóxicos hematológicos ocorreram em 52,5% dos pacientes no grupo da lenalidomida e em 13,7% dos pacientes no grupo do placebo ($p<0,0001$). Neutropenia de grau 3 ou 4 foi mais comum no grupo da lenalidomida (41,2%) do que no grupo do placebo (4,6%, $P<0,001$), assim como trombocitopenia (14,7% vs. 6,9%, $p<0,02$).

Sessenta e oito pacientes (38,4%) do grupo da lenalidomida e 126 pacientes (71,5%) de pacientes do grupo do placebo interromperam o tratamento devido a progressão da doença e 35 (19,8%) e 18 (10,2%), respectivamente, descontinuaram o estudo por causa de eventos adversos. A proporção de pacientes em que requereram pelo menos uma redução de dose ou que tiveram que interromper o tratamento por causa de eventos adversos foi mais alta no grupo da lenalidomida do que no grupo do placebo (76,8% vs. 57,7%). Ocorreram quatro óbitos considerados como possivelmente relacionados ao uso do medicamento do estudo: 3 no grupo da lenalidomida (sendo 2 por septicemia e 1 por acidente cerebral vascular) e 1 no grupo do placebo (por pneumonia). Neutropenia e trombocitopenia foram as razões primárias para a redução de dose no grupo da lenalidomida, mas menos de 5% dos pacientes apresentaram neutropenia ou trombocitopenia que resultaram na descontinuação dos tratamentos. A mediana do tempo da primeira redução de dose ou interrupção do tratamento foi de aproximadamente 2 meses nos dois grupos do estudo.

Nos casos de mielossupressão de grau 3 ou 4 sem a ocorrência de outro evento adverso foi administrado G-CSF, caso houvesse a ocorrência de outro evento adverso de grau 3 ou 4, a dose de lenalidomida era diminuída. Entre os 177 pacientes no grupo da lenalidomida, 60 (33,9%) receberam G-CSF durante o estudo. Dentre estes 60 pacientes, 28 (46,7%) receberam G-CSF devido a neutropenia de grau 3 ou 4 para tentar manter a dose de 25mg/dia de lenalidomida. Destes 28 pacientes, 12 (42,9%) puderam continuar com a dose de 25 mg/dia de lenalidomida. A dose de dexametasona foi diminuída em 31,1% dos pacientes que receberam lenalidomida e em 15,4% dos pacientes que receberam placebo.

Os pesquisadores concluíram que, neste estudo o tratamento de lenalidomida com dexametasona apresentou atividade clínica significante em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivante. Este tratamento foi superior ao tratamento com altas doses de dexametasona sem a associação de outros fármacos em termos taxa de resposta global (61,1% vs. 19,9%, $p<0,001$), mediana do tempo de progressão (11,1 meses vs. 4,7 meses, $p<0,001$), e a mediana da sobrevivência global (29,6 meses vs. 20,2 meses, $P < 0,001$). Chama a atenção o fato dos pacientes com mieloma múltiplo, refratário a outros tratamentos terem apresentado mediana de tempo de progressão da doença de mais de 10 meses. Além disso, houve prolongação da sobrevivência global. Este benefício foi evidente, apesar de 58% dos pacientes do grupo placebo tenham recebido lenalidomida ou lenalidomida com dexametasona após a progressão da doença ou após o estudo ter sido aberto, os dados foram analisados conforme a ITT com base no grupo do placebo.

Os resultados superiores do tratamento com lenalidomida foram observados independentemente do número de terapias anteriores, o nível de β_2 -microglobulina, ou o histórico de tratamento com talidomida ou bortezomibe. As taxa de respostas foram mais altas em subgrupos com os níveis de β_2 -microglobulina menores que 2,5mg/L e apenas uma terapia

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiaco Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351:827043/2008-53

Página 16 de 23

antimieloma anterior, sugerindo que o tratamento no precoce pode também ser benéfico. Muitos resultados do tratamento com lenalidomida mais dexametasona foi superior mesmo entre os pacientes previamente tratados com talidomida. Entretanto, o menor tempo de progressão nestes pacientes sugere uma resistência cruzada entre lenalidomida e talidomida.

Neutropenia e eventos tromboembólicos foram comuns tanto no grupo da lenalidomida quanto no grupo do placebo. Neutropenia foi tratada com ajustes de doses, administração de G-CSF, ou ambos. Eventos tromboembólicos foram tratados com anticoagulantes. Pacientes deste estudo que receberam lenalidomida e dexametasona apresentaram mais casos de mielossupressão do que pacientes com mieloma múltiplo refratário que receberam tratamento com talidomida ou pacientes com a doença recém-diagnosticada que tenham recebido lenalidomida e dexametasona de estudos anteriores. Neste estudo, 21,5% dos pacientes do grupo da lenalidomida apresentaram infecções de grau 2 ou 3 demonstrando que são necessários mais estudos de tratamento ou profilaxia. Constipação e diarreia, geralmente leve a moderada, afetaram 31,4% e 35,9% dos pacientes respectivamente. A diferença entre a lenalidomida e a talidomida é que a primeira está associada a baixa incidência de sedação, fadiga, rash e neuropatia de graus 3 ou 4.

Eventos tromboembólicos ocorreram com maior frequência no grupo da lenalidomida do que no grupo do placebo (14,7% vs. 3,4%, $P < 0,001$).

O tratamento com a combinação de lenalidomida e dexametasona se mostrou efetivo no aumento das taxas de resposta, tempo para progressão e sobrevivência global em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário.

Discussão

Apesar dos estudos clínicos demonstrarem claramente a superioridade do tratamento com lenalidomida e dexametasona sobre o tratamento com o placebo e dexametasona, chama atenção o fato de que nestes dois estudos o tratamento com lenalidomida e dexametasona foi comparado com o tratamento placebo e dexametasona. Durante a apresentação da empresa na reunião da CATEME foi questionado o motivo pelo qual os estudos foram conduzidos utilizando como comparador a terapia a pulso com altas doses de dexametasona se a associação com outro fármaco já aprovado para esta indicação terapêutica nesta associação. A empresa alegou que a utilização de altas doses de dexametasona é considerado como padrão ouro no tratamento de mieloma múltiplo recidivante e refratário, porém não foram apresentados documentos que comprovassem esta afirmação.

Ao longo de toda a documentação apresentada no processo, assim como na apresentação realizada pela empresa na reunião da CATEME, foi afirmado que o perfil de segurança da lenalidomida é superior ao da talidomida. Os estudos demonstraram que, a lenalidomida causa menor incidência de sedação e constipação e neuropatia periférica que a talidomida quando os dados obtidos nos estudos são comparados com os dados de literatura. Esta afirmação da empresa não foi comprovada por um estudo comparativo entre o perfil de segurança da talidomida e da lenalidomida.

Também chamou atenção o fato de não ter sido avaliada a qualidade de vida dos sujeitos envolvidos nos Estudos Clínicos. Estas informações são importantes para a avaliação do tratamento com a lenalidomida, principalmente por que este foi um estudo cujo controle foi o placebo.

9. Farmacovigilância

Controle da distribuição da lenalidomida proposto pela empresa

Continuação do Parecer Técnico-
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 17 de 23

Em aditamento (expediente nº 269452/10-2 de 07/04/2010) a empresa informou em quais tipos de estabelecimentos havia a intenção de distribuir/dispensar Revlimid, sendo estes:

- Duas farmácias especializadas na dispensação de medicamentos oncológicos e/ou de alto custo, (comumente denominadas "deliveries");
- Sete distribuidoras cuidadosamente escolhidas para atender todo o país
- Serviços de Terapia Antineoplásica que cumprem os requisitos da RDC 220/2004, onde é exigida equipe multidisciplinar composta por médicos especializados, enfermeiro responsável e farmacêutico responsável técnico;
- Hospitais privados e públicos que possuam Serviço de Terapia antineoplásica que também devem cumprir com os requisitos da RDC220/2004;
- Secretarias de Saúde

Todos os pontos de dispensação seriam cadastrados e auditados pela empresa detentora do registro de Revlimid, conforme as exigências do Programa de Minimização de Risco. Revlimid não estaria disponível em estabelecimentos de saúde abertos ao público.

Neste mesmo aditamento, a empresa apresentou uma comparação das exigências legais na prescrição e dispensação da talidomida e a das exigências propostas no Plano de Minimização de Risco da lenalidomida.

Para a prescrição da talidomida, atualmente os médicos têm que assinar um termo de responsabilidade sobre o tratamento paciente a paciente e para a prescrição da lenalidomida os médicos cadastrados deveriam obrigatoriamente ser treinados pela empresa e assinariam um termo de responsabilidade sobre a necessidade de fornecer as orientações ao pacientes no momento da prescrição. Haveria uma ficha do paciente com a classificação do risco de gravidez e resultado do teste de gravidez preenchida e assinada pelo médico responsável, e um termo de consentimento esclarecido da paciente assinada pelo médico e pela paciente.

Na prescrição da talidomida, o Termo de Esclarecimento para cada prescrição deve ser assinado pelo médico. Uma via fica retida pelo serviço de dispensação e uma via fica com o paciente. Na prescrição da talidomida, o termo de consentimento esclarecido seria preenchido em 4 vias, sendo que uma via ficaria retida com o médico, uma ficaria retida no serviço de dispensação, outra ficaria de posse do paciente e a última seria encaminhada para empresa detentora do registro de Revlimid no Brasil.

A quantidade de talidomida dispensada não pode ser superior ao tratamento de 30 dias e a quantidade dispensada de lenalidomida variaria conforme as seguintes situações:

- Para pacientes em idade fértil a quantidade de medicamento dispensada deveria cobrir um ciclo menstrual, e
- Para pacientes sem possibilidade de engravidar o medicamento poderia ser dispensado a 2 ciclos de tratamento correspondente a 42 dias.

Para o tratamento com a talidomida as mulheres em idade fértil devem ser tratadas em unidades de referência previamente cadastradas, com aprovação do comitê de ética da entidade de distribuição de anticoncepcional, sendo obrigada a apresentação de teste de gravidez negativo a cada ciclo de tratamento, para o tratamento com a lenalidomida também seria obrigada a apresentação do teste negativo de gravidez com sensibilidade mínima de 25mUI/mL datado de, no máximo 3 dias e o preenchimento da ficha do paciente constando a avaliação de risco para gravidez, nome e assinatura do médico prescritor se responsabilizando pelas informações, nome e assinatura do farmacêutico responsável pela dispensação atestando que conferiu todos os dados, certificando-se inclusive que o médico está autorizado pela empresa detentora do registro a prescrever Revlimid. O procedimento de prescrição e

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 18 de 23

dispensação de Revlimid intrinsecamente exigiria que o médico prescritor seja previamente certificado com o treinamento documentado antes de ser autorizado pela empresa detentora do registro para prescrever o medicamento e que o farmacêutico que viesse a atuar na dispensação também tenha recebido treinamento documentado antes que o estabelecimento fosse cadastrado para dispensar Revlimid.

Para a utilização da talidomida o tratamento, prescrição, dispensação são de responsabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e esta entidade é a responsável pelas possíveis complicações decorrentes do uso do medicamento. Do ponto de vista da empresa, devido ao fato de ter sido previsto o Plano de Minimização de Risco do uso de Revlimid a responsabilidade em toda a cadeia de prescrição e dispensação seria de responsabilidade da empresa detentora do registro do medicamento.

Plano de Minimização de Riscos

Em 13/03/2009 foi aditado ao processo, sob o número de expediente 157848/09-1 o Plano de Minimização de Risco de Revlimid, denominado "RevAssist". O objetivo principal do programa é prevenir qualquer exposição fetal ao Revlimid na população de risco: mulheres e homens com Mieloma Múltiplo ou Síndrome Mielodisplásica, com potencial de engravidar.

O programa contaria com uma farmacêutica certificada pela empresa Celgene (fabricante e licenciadora de Revlimid) para auditar a documentação dos pacientes, uma central de atendimento telefônico com duas funcionárias, três médicos credenciados pela empresa Celgene para realizar as certificações dos potenciais prescritores e forneceram suporte ao SAC, um gerente de campo e quatro representantes técnicos treinados no assunto (farmacovigilância e distribuição controlada) que dariam suporte as nossas atividades no mercado: médicos, hospitais, clínicas entre outros. A [REDACTED] empresa responsável pela correta aplicação e acompanhamento do Plano de Minimização de Risco na América Latina e a empresa Zodiac seriam auditadas pela empresa Celgene. De acordo com o programa, **os médicos e farmacêuticos deveriam ser previamente registrados no RevAssist poderiam prescrever e dispensar Revlimid** e os pacientes deveriam ser cadastrados previamente de acordo com as condições do programa.

Na reunião da CATEME a empresa explicou detalhadamente o Plano de Minimização de Risco RevAssist, esclarecendo dúvidas sobre a prescrição, distribuição, dispensação, credenciamento e treinamento continuado de médicos, distribuidores e dispensadores, descredenciamento dos mesmos, penalidades, auditorias de Farmacovigilância a nível nacional, latino americano e mundial, acompanhamento e informações fornecidas aos pacientes, prevenção da concepção em mulheres em idade fértil, mecanismos de controle da distribuição e prescrição de Revlimid. A empresa também esclareceu que o objetivo do programa seria dar segurança a Agência Regulatória, aos pacientes, médicos e prescritores e para a Zodiac, detentora do registro do medicamento caso o mesmo fosse registrado; e que todos estes procedimentos já estão vigentes nos países onde a empresa licenciadora do registro de Revlimid, a Celgene, é também a detentora do registro.

Durante a apresentação do plano, foram realizados vários questionamentos, dos representantes da ANVISA a empresa, como:

- Quais seriam os critérios para o cadastramento dos médicos?
- Qual seria o embasamento legal para que apenas os médicos cadastrados no programa RevAssist prescrevessem o medicamento?
- Qual seria o embasamento legal para que apenas os estabelecimentos determinados pela empresa Zodiac dispensassem Revlimid?

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 19 de 23

Estes questionamentos não foram satisfatoriamente respondidos. Foi também constatado que o programa não previa um mecanismo de controle das prescrições de Revlimid para indicações terapêuticas não propostas em bula (uso "off label").

O plano também previa que, para pacientes do sexo masculino ou feminino que não estivesse em idade fértil, poderia ser dispensada uma quantidade de Revlimid suficiente para até dois ciclos de tratamento, ou seja, um total de 42 comprimidos. De acordo com os membros da CATEME essa quantidade de comprimidos de posse do paciente poderia aumentar a possibilidade do uso indevido do medicamento por outras pessoas, como os familiares dos pacientes, por exemplo.

Este Plano de Minimização de Risco foi enviado, em 09 de agosto de 2009, a GEFARM (Gerência de Farmacovigilância – desta Agência) para avaliação. Em resposta a esta solicitação a GEFARM, por meio do Memorando nº 110/GEFARM/NUVIG/DIDBB/ANVISA, de 17 de novembro de 2009, afirmou que *"O Programa de Prevenção de Gravidez apresentado pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A no Plano de Minimização de Risco do medicamento Revlimid (lenalidomida), se aplicado e seguido adequadamente, parece capaz de prevenir a exposição fetal do referido medicamento."*

Dados de Farmacovigilância pós-comercialização

Na apresentação para a CATEME, a empresa afirmou que os dados acumulados até dezembro 2008 comprovam que mais de 120.000 pacientes já foram tratados com Revlimid em todo o mundo. A CATEME questionou sobre os dados de eventos adversos no sistema nervoso, como neuropatia periférica que é um evento comumente causado pela talidomida. A empresa respondeu que foram relatados 5 casos de neuralgia, 3 casos de polineuralgia, 1 de neurite e 147 pacientes com neuropatia periférica, um total de 186 eventos de neuropatia sobre 120.000 pacientes.

A empresa foi questionada pelo motivo da discrepância entre a quantidade de pacientes que já foram tratados com Revlimid (cerca de 120.000 pacientes) e a menor quantidade dos pacientes envolvidos nos estudos clínicos apresentados (cerca de 700 pacientes). Em resposta, a empresa esclareceu que os estudos clínicos apresentados foram desenhados para ter poder estatístico, com este número de pacientes, para responder adequadamente a pergunta de melhora do intervalo livre de progressão da doença, e ofereceu a ANVISA o envio de todos os dados do Relatório PSUR (*"Post Safety Up-dated Report"*).

No aditamento que foi permitido que a empresa fizesse após a reunião da CATEME, não foram apresentados os dados do Relatório PSUR.

Classificação na lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial:

Em 04 de março de 2009, esta Gerência entrou em contato com a Coordenação de Produtos Controlados da Gerência de Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos e Produtos, desta Agência, por meio do Memorando nº 138/2009 – GPBEN/GGMED/ANVISA solicitando a inclusão da lenalidomida na lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial.

Após discussão interna e após participação da reunião da Câmara Técnica de Medicamento – CATEME, a CPCON informou a esta a esta Gerência que:

"1. A Coordenação de Produtos Controlados (CPCON) não incluirá a substância Lenalidomida na citada lista, pois não há medicamento registrado no Brasil à base desta substância."

Continuação do Parecer Técnico
 Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
 Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
 Medicamento: Revlimid
 Processo: 25351.827043/2008-53

2. A substância Lenalidomida apresenta os mesmos graves efeitos teratogênicos da substância Talidomida. Registrar mais uma substância teratogênica no país significaria aumentar o risco de exposição de mulheres em idade fértil a estes riscos, independente do estabelecimento de qualquer controle especial para a mesma;
3. Após a análise do Sistema de Distribuição e do Programa de Farmacovigilância para Prevenção de Riscos proposto e fornecido pela GGMed verificamos que não há embasamento legal para a realização dos controles propostos pela mesma, tais como, a restrição de pontos de venda e o controle sobre a autonomia de prescrição do médico;
4. A substância talidomida, análoga à Lenalidomida, possui um controle diferenciado das demais substâncias controladas, sendo somente produzida e distribuída gratuitamente no sistema público de saúde, o que não está previsto para o medicamento lenalidomida, que seria fabricado, comercializado e controlado por laboratório privado, sendo dispensado também em estabelecimentos particulares.
5. Ademais, o Conselho Nacional de Saúde estabelece na Resolução nº 356/2005(...), que a revisão de normativa referente à substância Talidomida seja submetida à apreciação e aprovação deste Conselho. Estendemos que qualquer medicamento à base de substância com riscos equivalentes deveria ser tratado com o mesmo rigor.
6. Portanto, além da não inclusão da lenalidomida em lista de substâncias sujeitas a controle especial pelo motivo exposto no item 1 deste memorando, esta Coordenação se manifesta contra a concessão de registro de medicamento à base desta substância."

10. Análise dos documentos apresentados no Aditamento (expediente: 400308/10-0) de 10/05/2010

Após a reunião da CATME em 27/04/2010, a empresa solicitou a GESEF a análise de documentação enviada por meio de Aditamento. Esta documentação consiste em três artigos científicos, publicados no periódico New England Journal of Medicine com a descrição e discussão de estudos clínicos conduzidos para a comprovação de eficácia e segurança de Revlimid para as indicações terapêuticas pleiteadas para o registro do medicamento.

Artigos apresentados:

"Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America"
 Trata-se da publicação do estudo MSD-003 citado e comentado anteriormente.

"Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion"
 Trata-se do estudo já citado e comentado anteriormente para esta indicação terapêutica e, portanto já avaliado.

"Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma."
 Trata-se da publicação do estudo MM-010 citado e comentado anteriormente.

11. Referências

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2133-42.)

List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355:1456-1465).

Continuação do Parecer Técnico
 Empresa: Zodiaco Produtos Farmacêuticos S/A
 Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
 Medicamento: Revlimid
 Processo: 25351.827043/2008-53

Página 21 de 23

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357:2123-2132)

Shan RS, Tran, TM, Lenalidomide in myelodysplastic syndrome and multiple myeloma. Drugs 2007; 67 (13) : 1869-1881.

Gravação de áudio da reunião da CATME realizada em 27 de abril de 2010, na sede da ANVISA em Brasília – DF.

EMA. Lenalidomide. Disponível em
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revlimid/emea-combined-h717pt.pdf>
 Consulta realizada em 31/05/2010

III. CONCLUSÃO:

Ao final das apresentações e esclarecimentos na reunião da CATME, foi realizada uma discussão e por unanimidade a Câmara sugeriu que este medicamento não fosse registrado no Brasil, pois diante dos dados não foi possível estabelecer uma relação de benefício – risco que fosse satisfatória.

Foram feitas críticas em relação à apresentação da empresa, pois os dados não foram apresentados de forma clara e consistente. Várias afirmações em relação aos estudos clínicos, eventos adversos, estudos não clínicos, dentre outros, não foram cientificamente comprovadas pela empresa por meio de documentação técnica. Foram feitas comparações de vantagens da lenalidomida sobre a talidomida, mas que não foram comprovadas já que não foram apresentados estudos comparativos entre os dois fármacos. Não há embasamento, nem do ponto de vista da regulamentação profissional, nem do ponto de vista jurídico para que apenas os médicos credenciados pela Zodiaco prescrevam Revlimid e nem para que apenas os estabelecimentos credenciados comercializem o medicamento. Também pesou contra o registro do medicamento o parecer da CPCON, o fato do medicamento ter fins de comercialização e não poder ser submetido ao mesmo controle especial sob o qual a talidomida é submetida e o fato de não terem sido apresentados os dados de farmacovigilância pós-comercialização. Apesar dos estudos clínicos terem demonstrado benefício do tratamento com a lenalidomida, estes benefícios não foram considerados significativos o suficiente para expor a população ao risco de mais um medicamento, que causou, em estudos, efeitos teratogênicos em descendentes de símios que receberam o fármaco, semelhantes aos efeitos da talidomida (malformações externas incluindo ânus imperfurado e malformações das extremidades superiores e inferiores como extremidades curvas, encurtadas, malformadas, com rotação incorreta e/ou com uma parte ausente, oligo e/ou polidactilia).

A alegação da empresa, na comparação com a talidomida, de que toda a cadeia de prescrição e de dispensação da lenalidomida seria de responsabilidade exclusiva da Zodiaco não pode ser aceita, pois não há embasamento legal para a exclusividade desta responsabilização.

Atualmente a talidomida é o único medicamento que está regulamentado por Lei (Lei nº 10.651/2003 – Dispõe sobre o controle do uso da talidomida) no País, devido à alta toxicidade. Acreditamos que a lenalidomida também deveria ser regulamentada por Lei, já que estudos com esta molécula demonstrou causar os mesmos efeitos teratogênicos que a talidomida.

Apesar da indicação terapêutica para a lenalidomida, não ser de substituição do tratamento com a talidomida, acreditamos que seria necessário um estudo clínico

Continuação do Parecer Técnico
 Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
 Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
 Medicamento: Revlimid
 Processo: 25351.827043/2008-53

_____, já que a indicação terapêutica da talidomida para mieloma múltiplo refratário a quimioterapia está regulamentada pela Resolução ANVISA RDC 34/00.

Portanto, processo especificado **NÃO** atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Resolução RDC nº. 136/2003 e outros atos complementares.

Ante o exposto, sugiro o **INDEFERIMENTO** da petição, para as seguintes apresentações:

5MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 21
 5MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 28
 10MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 21
 10MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 28
 15MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 21
 15MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 28
 25MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 21
 25MG CAPS GEL DURA CT BL PVC/PCTFE INC X 28

Prazo de validade: 24 meses

Local de Fabricação: Celgene International Sarl - Suíça

Brasília, 31/05/2010.

Janaína Lopes Domingos
 Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária
 COPEM/GESEF/GGMED/ANVISA – MS

Este é o Parecer.

À Vossa Consideração.

☐ **APROVADO.**

☐ **NÃO APROVADO, conforme despacho:**

Brasília, ____/____/____.

Laura Gomes Castanheira
 Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia.

☐ **APROVADO.**

☐ **NÃO APROVADO, conforme despacho:**

Brasília, ____/____/____.

Tatiana de Sá Lowande
 Gerência Geral de Medicamentos

Continuação do Parecer Técnico
Empresa: Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A
Assunto da petição: Registro de Medicamento Novo
Medicamento: Revlimid
Processo: 25351.827043/2008-53

Página 23 de 23

Portanto publicar:

- ☐ **DEFERIMENTO**
☐ **INDEFERIMENTO**

De acordo;

Brasília, ____ / ____ / ____.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO
Diretor Presidente

ANEXO C – CURRÍCULO LATTES

Giulianna Aparecida de Alencar Dias Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3515380349693292>ID Lattes: **3515380349693292**

Última atualização do currículo em 12/01/2021

e-mail contato giulianna.dias@gmail.com. Possui graduação em Farmácia pela Universidade de Sorocaba (2009). Especialização em Gestão da Organização Pública em Saúde pela UNIRIO (2014). Especialização em Gestão da Assistência farmacêutica pela UFSC (2016). Mestranda em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Atualmente é farmacêutica - Secretária de Estado da Saúde de SP na área de Vigilância Sanitária. Possui experiência na área de processos judiciais, núcleo de avaliação técnica judicial (NATS), assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Giulianna Aparecida de Alencar Dias
Nome em citações bibliográficas	DÍAS, G. A. A.
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/3515380349693292

Endereço

Endereço Profissional	Secretaria de Estado da Saúde de SP, Centro de Vigilância Sanitária. Avenida Doutor Arnaldo - 351 Anexo III Pacaembu 01246000 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30654600 Ramal: 4753 URL da Homepage: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/cvs.asp
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2018	Mestrado em andamento em Saúde Pública - Mestra em Ciências. Faculdade de Saúde Pública USP, FSP USP, Brasil. Orientador: Fernando Mussa Abujamra Alth. Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; judicialização da saúde; lenalidomida; teratogênese; oncologia; doenças raras. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Demografia / Subárea: Política Pública e População. Setores de atividade: Atividades de atenção à saúde humana.
2014 - 2016	Especialização em Gestão da Assistência farmacêutica. (Carga Horária: 375h). Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Brasil. Título: RELATO DA EXPERIÊNCIA DO PROCESSO DE ELABORAÇÃO DO PLANO OPERATIVO SOBRE O FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS IMPORTADOS POR DECISÕES JUDICIAIS. Orientador: CHIZURU MINAMI YOKAICHIYA.
2013 - 2014	Especialização em Gestão da Organização Pública em Saúde. (Carga Horária: 510h). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Brasil. Título: JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE: ANÁLISE DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO ECULIZUMABE PARA TRATAMENTO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA NO ESTADO DE SÃO PAULO. Orientador: Jorge Alves Pereira.
2019 - 2020	Aperfeiçoamento em Gestão da Clínica nas Redes de Atenção à Saúde, no âmbito do Projeto de For. (Carga Horária: 224h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Diabetes: a importância do conhecimento da população susceptível para o planejamento das ações desde a Gestão até a Assistência na RRAS 08 - Sorocaba. Ano de finalização: 2020.
2005 - 2009	Orientador: Tatiane Rodrigues Macarroni. Graduação em Farmácia. Universidade de Sorocaba, UNISO, Brasil. Título: Análise Anatômica das folhas de Bidens pilosa Linné e Galinsoga parviflora Cavanilles cultivadas na Universidade de Sorocaba/SP.

ANEXO D – CURRÍCULO LATTES ORIENTADOR

Fernando Mussa Abujamra Aith

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9973763236245873>
 ID Lattes: 9973763236245873
 Última atualização do currículo em 19/02/2021

Professor Titular do Departamento de Política, Gestão e Saúde da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP. Diretor Geral do Centro de Pesquisas em Direito Sanitário da USP. Professor Visitante da Université Paris Descartes - Paris 5 (desde 2014). Membro Especialista da Plataforma Harmony with Nature da Organização das Nações Unidas (ONU). Livre-Docente em Teoria Geral do Estado pela Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo - FADUSP. Pós-Doutor em Direito Público pela Faculdade de Direito da Universidade de Paris 2. Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP - FSP/USP. Mestre em Filosofia e Teoria Geral do Direito pela FADUSP. Possui Diploma de Estudos Aprofundados em Direito Médico e da Saúde pela Universidade de Paris 8. Graduado em Direito pela Faculdade de Direito da USP - FADUSP. Desenvolve atualmente as seguintes linhas de pesquisa: i) Direito à Saúde e Democracia Sanitária (instituições de participação democrática em saúde e judicialização da saúde); ii) Modelos Jurídicos de Prestação de Serviços Públicos de Saúde; iii) Regulação de Profissões de Saúde; iv) Regulação em Saúde; v) Estudos Comparados de Direito Sanitário Internacional; vi) Direito à saúde de pessoas com doenças raras. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Fernando Mussa Abujamra Aith
Nome em citações bibliográficas	AITH, Fernando Mussa Abujamra; AITH, Fernando; AITH, FMA; AITH, Fernando M. A.; Aith, Fernando M
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/9973763236245873
Orcid iD	https://orcid.org/0000-0003-1971-9130

Endereço

Endereço Profissional	Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento Política, Gestão e Saúde. Faculdade de Saúde Pública Av. Dr. Arnaldo 715 térreo Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617768 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br/site/
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2002 - 2006	Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Teoria Geral do Direito Sanitário Brasileiro, Ano de obtenção: 2006. Orientador: Sueli Gandolfi Dallari. Palavras-chave: Direito Sanitário; Teoria Geral do Direito; Teoria Geral do Direito Sanitário Brasileiro; Direito à Saúde e Democracia; Direitos Humanos; Direito e desenvolvimento social. Grande área: Ciências Sociais Aplicadas Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Direito / Subárea: Direito Público / Especialidade: Direito Sanitário. Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Direito / Subárea: Direito Público / Especialidade: Direito à Saúde. Setores de atividade: Política Econômica e Administração Pública em Geral; Políticas, Planejamento e Gestão em Saúde; Serviços Coletivos Prestados Pela Administração Pública Na Esfera da Seguridade Social.
1998 - 2002	Mestrado em Direito (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: O Direito à Moradia e suas Garantias no Sistema de Proteção dos Direitos Humanos, Ano de Obtenção: 2002. Orientador: Fábio Konder Comparato. Palavras-chave: Direito à Moradia; Direito Urbanístico; Direito à Habitação; Direitos Humanos; Direito Público; Direitos Sociais. Grande área: Ciências Sociais Aplicadas Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Direito / Subárea: Teoria do Direito / Especialidade: Filosofia do Direito. Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Direito / Subárea: Direitos Especiais / Especialidade: Direito à Moradia. Setores de atividade: Desenvolvimento Urbano; Política Econômica e Administração Pública em Geral; Serviços Coletivos Prestados Pela Administração Pública Na Esfera da Justiça. Especialização em Dea de Droit Medical Et de La Sante. (Carga Horária: 260h). Université Paris 8 - Vincennes-Saint-Denis, PARIS 8, França. Título: Les principes fondamentaux du droit de la santé au Brésil et en France. Etude de droit comparé. Orientador: Benjamin Pitcho. Graduação em Direito. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Pós-doutorado e Livre-docência

2015	Livre-docência. Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo, FADUSP, Brasil. Título: Direito à Saúde e Democracia Sanitária: Soberania Popular e Participação nas Decisões Estaduais de Saúde, Ano de obtenção: 2015. Palavras-chave: Direito à Saúde; Democracia Sanitária; Direito à Saúde e Democracia; Ciência Política. Grande área: Ciências Sociais Aplicadas Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva. Grande Área: Ciências Humanas / Área: Sociologia.
2014 - 2015	Pós-Doutorado. Universidade de Paris 2 - Panthéon-Assas, PARIS 2, França. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Grande área: Ciências Sociais Aplicadas Grande Área: Ciências Sociais Aplicadas / Área: Direito / Subárea: DIREITO SANITÁRIO. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Saúde Pública / Especialidade: Direito Sanitário Brasileiro.

Formação Complementar

1995 - 1995	Extensão universitária em Escola de Governo. (Carga horária: 160h). Associação Brasileira de Formação de Governantes, ABFG, Brasil.
--------------------	--