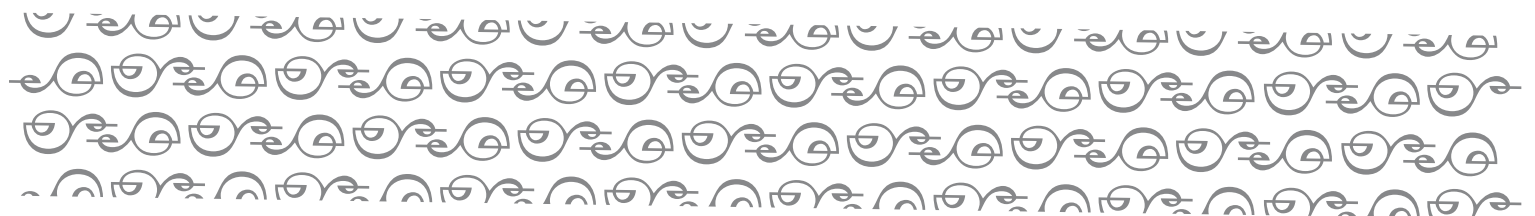




<http://bd.camara.leg.br>

“Dissemina os documentos digitais de interesse da atividade legislativa e da sociedade.”





O USO DA LENALIDOMIDA PARA O TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Rodolfo Costa Souza
Consultor Legislativo da Área XVI
Saúde Pública e Sanitarismo

ESTUDO

ABRIL/2013



Câmara dos Deputados
Praça dos Três Poderes
Consultoria Legislativa
Anexo III - Térreo
Brasília - DF



SUMÁRIO

Introdução	3
1. Mieloma Múltiplo.....	4
1.1 Etiopatogenia.....	5
1.2 Diagnóstico.....	6
1.3 Tratamento	6
2. A lenalidomida	9
3. Atuação da Anvisa	11
4. Conclusão	14
5. Referências.....	16

© 2013 Câmara dos Deputados.

Todos os direitos reservados. Este trabalho poderá ser reproduzido ou transmitido na íntegra, desde que citados(as) o(a) autor(a) e a Consultoria Legislativa da Câmara dos Deputados. São vedadas a venda, a reprodução parcial e a tradução, sem autorização prévia por escrito da Câmara dos Deputados.

Este trabalho é de inteira responsabilidade de seu(sua) autor(a), não representando necessariamente a opinião da Câmara dos Deputados.

O USO DA LENALIDOMIDA PARA O TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Rodolfo Costa Souza

INTRODUÇÃO

O presente estudo foi elaborado em resposta à solicitação parlamentar acerca do medicamento Revlimid, nome comercial dado ao fármaco lenalidomida nos Estados Unidos e União Europeia. Essa substância ainda não foi aprovada para comercialização no Brasil, por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Nos países em que ela foi autorizada, sua indicação terapêutica fica reservada para o tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante, em combinação com a dexametasona, e nas síndromes mielodisplásicas relacionadas à deleção cromossômica anormal 5q.

De acordo com os termos do requerimento do presente trabalho, a lenalidomida seria a única droga para o tratamento do referido tipo de câncer. Entretanto, como veremos no decorrer do estudo, existem outras substâncias utilizadas no combate ao mieloma como primeira linha de atuação. A lenalidomida teve a indicação aprovada para o tratamento desse tipo de câncer quando não há resposta inicial às drogas de primeira escolha, ou quando ocorre uma recidiva da doença após uma fase de remissão inicial.

A lenalidomida é uma droga análoga à talidomida, portanto de caracteres químicos e efeitos farmacológicos semelhantes. Ressalte-se que esta droga possui diversas restrições para sua dispensação no país, principalmente em virtude de seu histórico e de sua comprovada capacidade teratogênica. No início de sua utilização, no final da década de 50 e início da década de 60, a talidomida foi bastante utilizada como hipnótico-sedativo e para o tratamento de enjoos em grávidas. Muitas crianças dessa época nasceram com malformações anatômicas, especialmente a focomelia, condição caracterizada pelo encurtamento de membros próximo ao corpo, dando ao indivíduo a aparência de foca.

Com a vinculação da ocorrência das malformações com o uso de talidomida, esse fármaco foi banido em todos os países. O Brasil só restringiu seu uso em meados dos anos 1960. A utilização da substância ficou restrita ao tratamento da hanseníase, mas ainda assim sob rígidos controles das autoridades da área de saúde.

Atualmente, a talidomida tem o seu controle regido pela Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa.

Essa norma prevê a obtenção de autorização especial para a realização de quaisquer atividades com esse fármaco, além da produção exclusiva por laboratórios oficiais e utilização nos programas expressamente qualificados pela autoridade federal competente. A manipulação da substância e do medicamento por farmácias é proibida.

Essa resolução prevê, ainda, o credenciamento e cadastramento das unidades públicas dispensadoras, dos prescritores e dos usuários da talidomida. A notificação de receita também possui uma série de requisitos que precisam ser observados para possibilitar a dispensação do medicamento. Saliente-se que a talidomida pode ser indicada para o tratamento da hanseníase (reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II), úlceras aftoides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS, lúpus eritematoso sistêmico, doença enxerto contra hospedeiro e mieloma múltiplo.

Por seu turno, a lenalidomida foi aprovada nos Estados Unidos no ano de 2005¹ e na União Europeia em 2007², como terapia de **segunda linha para pacientes com mieloma múltiplo** que receberam a medicação de primeira linha, mas não obtiveram resposta ou apresentaram recidiva, e para o tratamento de síndromes mielodisplásicas relacionadas com a deleção cromossômica 5q. Para esses casos, o seu uso é conjugado com doses de dexametasona.

O presente estudo foi subdividido em três diferentes tópicos. No primeiro, faz-se uma abordagem simplificada sobre o câncer mieloma múltiplo para um melhor entendimento dos aspectos envolvidos nessa patologia. O destaque desse item recai sobre os tratamentos atualmente disponíveis e aplicados no combate à referida doença.

O segundo tópico se refere ao objeto principal do estudo, a substância lenalidomida. São abordados os aspectos relacionados à sua indicação, efeitos indesejáveis, cuidados no uso, contraindicações, entre outros aspectos.

No terceiro tópico há comentários a respeito da decisão tomada pela Anvisa de não conceder o registro da lenalidomida ao laboratório produtor para sua comercialização no Brasil.

1. MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é um tipo de câncer proveniente dos plasmócitos, os quais constituem o último estágio de evolução do linfócito tipo B, um dos tipos de leucócitos presentes no corpo humano. Os plasmócitos são normalmente encontrados na medula óssea, mas podem ser encontrados em pequeno número no sangue circulante. Essas células são produtoras de imunoglobulinas, uma espécie de proteínas formadas por dois tipos de cadeias, pesadas e leves. Entre as doenças monoclonais originadas

da proliferação de linfócitos B e plasmócitos, o mieloma múltiplo é a mais frequente e importante³.

1.1 Etiopatogenia

Em condições normais, a medula óssea produz células blásticas (células-tronco), imaturas e que com o processo de maturação se diferenciam e se transformam nos diversos tipos diferentes de leucócitos, ou células brancas, encontrados no sangue. No caso dos plasmócitos, eles são o último estágio de evolução dos linfócitos do tipo B, responsáveis pela produção das diversas imunoglobulinas no corpo humano, um tipo específico de proteína conhecido como **anticorpos**, substâncias de extrema importância para o sistema imunológico.

Quando um plasmócito adquire características de malignidade, assim como acontece com outras células tumorais, ele perde o controle da replicação celular e passa a se reproduzir de forma exagerada, sem limites. A causa para a proliferação descontrolada dos linfócitos B ainda não é totalmente conhecida, embora se saiba que a predisposição genética dos pacientes, aliada à presença de substâncias tóxicas e radiações, constituam fatores que podem dar origem a esta condição. Alterações cromossômicas são encontradas, com alguma frequência, em pacientes com mieloma³.

Com o crescimento da massa de células tumorais no interior da medula óssea, as demais células das linhagens normais começam a ter sua produção comprometida, o que leva à diminuição das células sanguíneas (citopenia de diversas linhagens celulares). A diminuição das células normais produzidas pela medula óssea, no sangue circulante, causa anemia (eritrocitopenia), distúrbios da coagulação (pela trombocitopenia) e imunodeficiências (neutropenia, linfopenia, etc.).

Outra característica do mieloma é a ativação dos osteoclastos e inibição dos osteoblastos. Os primeiros são responsáveis pela atividade lítica sobre o tecido ósseo, enquanto as células do segundo grupo respondem pela formação de novas células ósseas. Assim, as células do mieloma além de impedirem a formação de novas células ósseas, a partir da ativação dos osteoblastos, elas aumentam a lise (quebra) das células existentes, gerando um quadro clínico similar ao da osteoporose, além de aumento de cálcio no sangue (hipercalcemia). Por isso, a ocorrência de fraturas ósseas é fenômeno frequente em quem tem mieloma múltiplo.

Os plasmócitos anormais mantêm a capacidade de produção proteica, de imunoglobulinas, as quais não são capazes de proteger o organismo contra infecções, porque a sua alta produção não foi acionada pela ligação antígeno-anticorpo. A elevação exagerada de imunoglobulinas monoclonais no sangue periférico (denominada de proteína M ou M - componente) pode causar danos aos rins dos pacientes, devido à

proteinúria e hipercalcemia, acidose tubular renal e infecção pielonefrítica, e levar a um quadro de insuficiência renal.

Sob o ponto de vista clínico, o mieloma múltiplo é uma doença extremamente variável e que apresenta sintomatologia muito heterogênea em cada paciente. A variação nos sintomas apresentados, o prognóstico evolutivo da doença e outros aspectos etiopatogênicos do mieloma existem em função do tipo de alteração cromossômica ocorrida e que deu origem ao câncer³.

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico do mieloma múltiplo inclui a avaliação de aspectos clínicos e laboratoriais. Do ponto de vista clínico, podem ser observados fraqueza e palidez associada à anemia, dores ósseas, fraturas patológicas, déficit motor e sensitivo (compressão tumoral de raízes nervosas), insuficiência renal e cardiorrespiratória, manifestações hemorrágicas, artrite reumatoide, tonturas, sonolência, confusão mental, convulsões, infecções graves e crescimentos tumorais em outros órgãos (ossos, fígado, baço, rins, tecido subcutâneo).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, o hemograma revela a anemia do tipo hemolítico, leucopenia (neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia). O mielograma revela infiltração medular por plasmócitos maduros, pró-plasmócitos e plasmoblastos. A biópsia medular também mostra a infiltração medular, de aspecto variável, cuja descrição é útil na classificação do grau de malignidade da neoplasia³.

Atualmente, o critério aceito para o diagnóstico de mieloma sintomático inclui a detecção de células plasmáticas na medula óssea em valores iguais ou maiores do que 10%, a presença de proteína monoclonal no soro ou urina (proteína de Bence-Jones) e danos a órgãos e tecidos (insuficiência renal, hipercalcemia, anemia, lesões ósseas, amiloidose, infecção bacteriana recorrente). Pacientes sem essas características são considerados com “mieloma assintomático”⁴.

1.3 Tratamento

Ainda não existe uma cura definitiva para o mieloma múltiplo. Sem a instituição do tratamento quimioterápico, a sobrevida mediana dos pacientes após o diagnóstico conclusivo gira em torno de três anos^{4,5}. Com a utilização da terapêutica de indução, seguida de transplante de células-tronco e terapia de consolidação, a sobrevida média saltou para mais de oito anos.

Os pacientes portadores de mieloma múltiplo podem ser divididos em assintomáticos e sintomáticos. Atualmente não existem evidências científicas que justifiquem o início do tratamento em pessoas que não apresentam sintomas da doença, pois

nesses pacientes a progressão para portadores sintomáticos costuma ser de dois a três anos. A indicação do tratamento pode aguardar o surgimento dos sintomas⁵.

No caso dos pacientes sintomáticos, que podem apresentar, isolada ou conjuntamente, anemia, hipercalcemia, alteração da função renal, presença de lesões líticas ou plasmocitoma extramedular, aumento progressivo do componente-M no soro e/ou urina, eles devem iniciar o tratamento o mais rápido possível. Para a definição de qual esquema terapêutico seguir, deve-se definir, inicialmente, se o paciente é ou não um potencial candidato à transplantação de células-tronco da medula óssea (autóloga ou heteróloga). Essa possibilidade é delimitada pela capacidade em receber altas doses de quimioterapia, sem maiores comprometimentos orgânicos. Os pacientes recém-diagnosticados, com menos de 65 anos, com bom estado geral de saúde, sem comorbidades e com função renal próxima do normal são potenciais candidatos à transplante^{4,5}.

Nesses pacientes, a terapia inicial deve evitar fármacos que causem mielossupressão cumulativa, de modo a permitir a coleta de uma quantidade adequada de células-tronco. Nessa fase, chamada de indução, o que se busca é a obtenção de uma boa resposta supressora, com preservação das células-tronco, para aumentar as chances de sucesso do transplante⁶. Já aqueles acima de 70 anos, com *performance status* ruim, comorbidades e com função renal alterada são considerados não aptos ao transplante¹ e poderiam utilizar agentes alquilantes⁴.

Dessa forma, para os pacientes que forem considerados aptos ao transplante, o uso de dexametasona isoladamente, que tem obtido taxa de resposta em 45% dos casos, e o chamado esquema VAD – vincristina, doxorubicina (ou adriamicina), isoladamente, com 50% de resposta, ou associado à dexametasona, com até 65% de resposta, são os **regimes quimioterápicos preferenciais, de primeira linha**. Além desses, pode-se optar pelo uso de talidomida associada à dexametasona como outra opção de primeira linha, esquema que foi introduzido nos últimos anos e que, em alguns casos, obteve taxas de respostas de até 70% para casos recém-diagnosticados^{4,5}. Ambos são considerados esquemas com resposta parcial muito boa.

Há também a possibilidade de uso do bortezomibe na fase de indução, também com resultado de aumento de resposta após a transplantação autóloga. Alguns ensaios clínicos que utilizaram essa droga, em combinação com outros agentes como dexametasona, antraciclinas e talidomida, obtiveram taxas de resposta entre 75% e 100%⁵. Existem outros trabalhos que demonstram que a indução baseada no uso do bortezomibe apresenta melhores resultados para o controle da doença após a transplantação de células-tronco autólogas⁶.

O uso da lenalidomida nos pacientes elegíveis ao transplante e na fase de indução tem se tornado mais frequente nos Estados Unidos. Em associação com a

dexametasona, esse fármaco tem demonstrado boa eficácia contra o mieloma, com a vantagem de ser administrado via oral e de ser bem tolerado⁶.

Os pacientes que se enquadrarem como **não candidatos ao transplante** utilizam, como tratamento de primeira linha, o melfalano (agente alquilante) com a prednisona, com taxas de resposta entre 50% e 55%⁵. Existem estudos clínicos que acrescentam a talidomida ao esquema clássico melfalano e prednisona que obtiveram taxas de resposta de até 76%, com 15,5% de resposta completa. A toxicidade desse segundo esquema terapêutico foi, por outro lado, bem maior que o primeiro esquema. Há também a possibilidade de uso da talidomida associada à dexametasona, com taxa de resposta entre 65%-70%⁵.

Alguns autores reportam uma relevância clínica entre a dose do melfalano e a resposta da doença em pacientes com doença refratária ou recidivante. Em pacientes não tratados previamente, doses de 140 mg obtiveram resposta em 78% dos pacientes, com 27% apresentando remissão completa e 51% remissão parcial de duração média (19 meses)⁶.

Outra possibilidade terapêutica que pode ser explorada é o uso de talidomida com ciclofosfamida e dexametasona, para pacientes idosos recém-diagnosticados com mieloma refratário ou recidivante. Esse esquema foi testado em um estudo e obteve taxa de resposta global de 71%, com 10 % de resposta total após seis meses de terapia⁵.

Além desses esquemas, ainda há a possibilidade de utilização de inibidores das proteassomas, como o bortezomibe, também nos pacientes não elegíveis ao transplante. As proteassomas são complexos enzimáticos responsáveis pela quebra das proteínas. A lise proteica é um processo importante na reprodução celular. Essa inibição parece afetar mais as células tumorais do que as normais, em virtude da velocidade mais alta da replicação celular pelos tumores.

Cumprе ressaltar que todos esses esquemas terapêuticos apresentam alto nível de toxicidade para o organismo e para as demais células sadias do corpo. A talidomida, por exemplo, ao ser associada aos esquemas clássicos, elevou muito a ocorrência de trombose venosa profunda (saltou de 3% para 18% dos pacientes)⁴.

Além do ataque direto às células tumorais, existem tratamentos direcionados a alguns sintomas apresentados por pacientes que têm mieloma múltiplo, além de tratamentos destinados a evitar o surgimento de complicações (tratamento de suporte). Como já afirmado anteriormente, os portadores de mieloma podem apresentar sério comprometimento ósseo, com dores e fraturas inesperadas. A utilização de fármacos da classe dos bisfosfonatos (pamidronato e o ácido zoledrônico) pode ser útil no fortalecimento dos ossos. Além disso, a degradação óssea leva ao aumento de cálcio no sangue (hipercalcemia) que leva à perda de apetite, náuseas, agitação, confusão mental, fadiga,

fraqueza e desidratação. O aumento na ingestão de líquidos e medicamentos que reduzam o cálcio circulante são estratégias possíveis.

A leucopenia causada pela invasão de células plasmáticas na medula óssea responde pelo aumento de infecções nos portadores de mieloma múltiplo. A utilização de antibióticos e outros agentes protetores pode ser útil para combater os microrganismos patogênicos.

A anemia (redução do número de hemácias, da concentração de hemoglobina no sangue) também é outra intercorrência bastante comum nos pacientes com mieloma. O uso de fármacos que estimulam a produção de hemácias, como a eritropoetina, e as transfusões sanguíneas podem ser alternativas utilizadas para a melhoria do quadro.

Os problemas renais, como já referenciados acima, também são muito comuns nos pacientes com mieloma. As células plasmáticas produzem imunoglobulina monoclonal em grandes quantidades e sem função específica. A alta concentração dessas proteínas no sangue pode causar lesões nos rins e comprometer o funcionamento desse importante órgão. Dependendo da gravidade do quadro, pode ser necessária a realização de diálise. Além do comprometimento renal, as referidas proteínas podem se depositar nos tecidos do organismo e causarem a amiloidose e exigirem o tratamento adequado.

2. A LENALIDOMIDA⁸

A lenalidomida, uma substância análoga à talidomida, é um agente imunomodulador com propriedades antiangiogênica e antineoplásica. Nos Estados Unidos e União Europeia é comercializada sob a denominação Revlimid, em apresentações contendo 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg e 25 mg, em cápsulas para administração via oral.

O mecanismo de ação dessa droga ainda não foi totalmente caracterizado. As experiências científicas com ela demonstraram que a lenalidomida inibe o crescimento das células nos pacientes com mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica relacionada à deleção cromossômica 5q. Ela também causa um retardo no crescimento do tumor e inibe a secreção de citocinas ligadas ao processo inflamatório, como o fator de necrose tumoral alfa, e a expressão da cicloxigenase-2 (COX-2).

A droga em questão foi aprovada, tanto nos EUA quanto na União Europeia, para ser usada em associação com a dexametasona e em altas doses, para o tratamento de pacientes que já tenham recebido em fase anterior pelo menos uma terapia de primeira linha. Também possui indicação para o tratamento de pacientes com anemia e dependentes de transfusão sanguínea associada a risco baixo ou intermediário de síndromes mielodisplásicas relacionadas com anormalidade cito-genética da deleção cromossômica 5q.

Apesar de sua aplicação clínica no tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante, a lenalidomida é uma droga de alta toxicidade, como ocorre com a talidomida. Todavia, uma das vantagens reconhecidas dessa droga é uma menor incidência de neuropatia periférica, quando comparada a outras drogas⁴.

Dentre os efeitos tóxicos mais proeminentes das drogas análogas da talidomida (chamadas de IMID's), o destaque recai sobre a capacidade teratogênica delas. Assim, a lenalidomida, como ocorre com a talidomida, possui um pronunciado efeito tóxico contra o organismo na fase embriogênica. Além dessa importante ressalva, há ainda a toxicidade hematológica e o aumento da incidência do tromboembolismo venoso.

Dessa forma e a exemplo do que ocorreu com a talidomida no passado, a lenalidomida também apresentou os mesmos efeitos teratogênicos. Em estudos realizados em primatas, essa substância causou malformações de membros, de forma similar aos defeitos causados nos recém-nascidos humanos pela talidomida. Por isso, o uso da lenalidomida durante a gestação pode causar a morte de embriões e fetos (abortos) e o nascimento de crianças com malformações, o que torna obrigatório garantir a inexistência de gestação ao início do tratamento, bem como seja evitada a sua ocorrência durante o tratamento com essas drogas.

Além disso, a ocorrência de acentuadas neutropenia e trombocitopenia em pacientes que usam essa droga comprovam a sua alta toxicidade hematológica. Esse efeito adverso atingiu o grau 3 e 4 de toxicidade em cerca de 80% dos casos sob estudo. A citopenia foi mais acentuada ainda quando o teste foi feito em conjunto com a dexametasona. Por essa razão, pacientes que usam a lenalidomida devem fazer a contagem de células sanguíneas semanalmente pelas primeiras oito semanas do tratamento e mensalmente após esse prazo. A interrupção do tratamento ou a redução da dose do medicamento são ocorrências comuns no curso do uso do Revlimid.

O aumento das ocorrências de eventos envolvendo o tromboembolismo venoso, principalmente de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, também são eventos adversos comuns. Por isso, uma terapia profilática com anticoagulantes e agentes antiplaquetários, em conjunto com a lenalidomida e dexametasona, é necessária para a minoração desses eventos indesejáveis.

Também foram observados casos de hepatotoxicidade, com elevação sérica de transaminases hepáticas. Essa situação exige a interrupção provisória da terapêutica do Revlimid associado à dexametasona.

Em que pesem as ocorrências adversas acentuadas e relevantes, acima descritas, talvez a consequência mais danosa aos pacientes que realiza o tratamento com a lenalidomida seja a elevada incidência na ocorrência de uma segunda neoplasia primária, principalmente a leucemia mieloide aguda – LMA e linfomas Hodgkin. Assim, devem ser

considerados os custos e os benefícios no uso dessa droga e o risco de cada paciente em desenvolver novos tumores malignos, para se decidir sobre a sua indicação ou não para cada caso.

3. ATUAÇÃO DA ANVISA

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, autoridade sanitária federal do País, indeferiu o pedido de registro da lenalidomida para comercialização no Brasil por duas ocasiões diferentes. Segundo a Agência, o indeferimento foi decidido com base em avaliações técnicas dos estudos que foram apresentados pelo laboratório interessado, o Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A, sobre a segurança e a eficácia do produto.

Conforme comunicado emitido pelo órgão federal, a base da decisão foram as debilidade do Plano de Minimização de Riscos e o fato de o estudo ter sido realizado com um comparativo entre a droga em questão e um placebo. A Anvisa ponderou, ainda, que a lenalidomida, por ser análoga à talidomida, requer um plano de controle rigoroso. A seguir, segue a manifestação pública da Anvisa sobre o indeferimento (grifamos):

“1. O pedido de registro do medicamento contendo lenalidomida foi peticionado na Anvisa pela empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A em 24/11/2008, para tratamento de Mieloma Múltiplo e de Síndromes Mielodisplásicas.

2. Antes da decisão de concessão ou não do registro, a gerência de medicamentos da Anvisa procedeu consulta Ad Hoc ao Instituto Nacional de Câncer (INCA), à Câmara Técnica de Medicamentos da Anvisa (Cateme), composta por especialistas externos, e ao Conselho Nacional de Saúde que é composto por usuários, trabalhadores e gestores do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. O INCA não apontou melhorias no tratamento do Mieloma Múltiplo com uso da lenalidomida e se manifestou apenas sobre o tratamento das Síndromes Mielodisplásicas.

4. A Cateme se manifestou contrária ao registro do medicamento diante da ausência de dados que demonstrassem a superioridade da lenalidomida em relação ao tratamento já adotado no país.

5. No mesmo sentido, o Conselho Nacional de Saúde, por meio da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), se posicionou contrariamente à concessão do registro para o medicamento contendo lenalidomida.

6. O laboratório pretendia registrar o produto como mais uma opção de tratamento de 2º nível (utilizada após o tratamento com o medicamento de 1º nível). No Brasil, em situações como essa, a

Anvisa exige estudos clínicos de eficácia e segurança cujo desenho comprove que o novo medicamento tenha, no mínimo, um perfil terapêutico igual ao produto existente no mercado para a mesma indicação. Por isso, o estudo apresentado pela Zodiac, comparando seu produto a um tratamento envolvendo placebo, foi considerado insuficiente.

7. O registro do medicamento contendo lenalidomida foi negado porque a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos apresentou um estudo clínico comparando seu produto com tratamento envolvendo o uso de placebo (produto sem nenhuma ação farmacêutica) e não a outro com igual indicação terapêutica já existente no mercado brasileiro desde 2005. Também não foi apresentado um Plano de Riscos consistente para o medicamento, considerando que seus efeitos são semelhantes aos da Talidomida (risco de má formação fetal).

6. Com base na avaliação dos dados apresentados pelo laboratório e nos pareceres externos, a gerência de medicamentos da Anvisa decidiu pelo indeferimento do registro que foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) em julho de 2010.

7. Em 23/07/2010 a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos protocolou um recurso à Diretoria Colegiada da Anvisa pedindo a revisão da decisão da área técnica e a concessão do registro.

8. Com a apresentação do recurso, a Diretoria Colegiada determinou a análise do processo por especialistas distintos daqueles que fizeram a primeira avaliação e solicitou a revisão de todos os argumentos apresentados pela empresa frente aos motivos que levaram ao indeferimento do registro pela gerência de medicamentos.

9. O novo parecer técnico foi submetido à relatoria de um dos diretores e o julgamento do recurso foi pautado em reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa em reunião aberta ao público, com transmissão ao vivo pela internet. Antes do início do julgamento, a empresa Zodiac solicitou que o julgamento fosse feito em sessão protegida por sigilo.

10. Em reunião fechada e protegida por sigilo, da qual participaram advogados e médicos representantes de entidades científicas, mas também representantes da Zodiac Produtos Farmacêuticos, foi realizado o julgamento com base no novo parecer técnico e nas informações apresentadas pela empresa.

11. Segundo o entendimento da Diretoria Colegiada da Anvisa, não foram apresentados argumentos suficientes para alterar a posição já adotada pelo corpo técnico da agência. Por isso, a decisão foi pela manutenção do indeferimento do registro do medicamento contendo lenalidomida, com base nas mesmas debilidades apontadas originalmente: a apresentação de estudo comparando o medicamento a base de lenalidomida com tratamento envolvendo placebo e falta de consistência do plano de controle sobre os riscos relacionados à droga que é análoga da talidomida. É de conhecimento que o Mieloma Múltiplo ocorre principalmente em idosos. No entanto, a experiência mostra que a maior parte dos acidentes com uso da Talidomida ocorre não com pacientes, mas com pessoas próximas aos pacientes, como mulheres, filhas e irmãs.

12. A Anvisa trabalha para fazer chegar ao mercado produtos inovadores que representem ganhos para a saúde da população, no entanto nenhum medicamento pode ser registrado com dúvidas

sobre o seu desempenho terapêutico, cabendo aos laboratórios interessados no registro a apresentação de estudos que sustentem os adequados níveis de eficácia e segurança de seus medicamentos.

13. O laboratório Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A poderá, a qualquer tempo, apresentar novo pedido de registro do medicamento em questão e este poderá ser aprovado, desde que cumpridos os requisitos exaustivamente debatidos durante todo o período de tramitação do processo ora encerrado.”

Uma das principais atribuições da Anvisa na área de medicamentos é a concessão do registro, ato administrativo formal pelo qual a autoridade pública reconhece o cumprimento de uma série de exigências e a proteção do interesse público. Saliente-se que a concessão, permissão e autorização são atos discricionários por natureza, nos quais o juízo de conveniência para o interesse público é o principal guia.

Quando há espaço para a ação discricionária estatal, mediante a análise da conveniência de determinada ação para a coletividade, quem tem o interesse em conseguir o favor do Poder Público não teria, a princípio e na dependência do caso concreto, direito subjetivo de obrigar a Administração a adotar o ato. Nessas situações, a própria lei deixa margem de liberdade de decisão para a autoridade competente. Há diferentes opções que podem ser seguidas, todas válidas perante o direito. Os critérios de conveniência, oportunidade, justiça, equidade, isonomia, entre outros, ficam no poder do gestor, já que não foram definidos pelo legislador.

É nesse contexto que se encontra o pleito do laboratório Zodiac. Ele tem interesse em comercializar determinado produto que representa elevados riscos sanitários, mas também existem benefícios comprovados por estudos científicos e que podem ser explorados pela Medicina. Diante dos riscos para a saúde humana, os medicamentos precisam passar pela análise da vigilância sanitária para que possam comprovar sua qualidade, eficácia, finalidade terapêutica e relação custo/benefício positiva para que possa ser utilizado no país.

Segundo posicionamento da autoridade sanitária, os elementos apresentados pelo Zodiac, no pedido de concessão de registro e no recurso ao primeiro indeferimento, não foram considerados suficientes para comprovar a viabilidade do uso da lenalidomida no Brasil, nem uma maior proteção do interesse público, ainda mais quando considerado todo o histórico da introdução e utilização da talidomida em território nacional. Os danos e sequelas provocados por este fármaco produzem reflexos até hoje, com impactos consideráveis nos cofres públicos em virtude das indenizações pagas a quem suportou os danos.

Como pode ser visto no comunicado acima transcrito, a Anvisa tomou a decisão pelo indeferimento do pleito em face da deficiência do Plano de

Minimização de Risco. Tal deficiência seria causa suficiente para o aumento dos riscos sanitários já inerentemente altos ao tipo de fármaco em questão. Portanto, a segurança individual e coletiva e a proteção do consumidor foram privilegiadas pela postura prudente da Agência.

Ademais, diante da experiência brasileira no manejo da talidomida, com todo controle atualmente existente sobre ela, sendo a produção feita somente por laboratórios públicos, a introdução de nova droga, análoga à primeira, realmente deve demonstrar os ganhos ou benefícios que a aceitação desse risco acarreta. Todas as medidas de proteção ao indivíduo, em especial às mulheres em idade fértil, precisam estar exaustivamente previstas e avaliadas para que novos danos sejam evitados.

Entretanto, os estudos clínicos feitos com a lenalidomida utilizaram, como base de comparação, um placebo. A possível superioridade da nova substância frente aos produtos atualmente utilizados no país não restou comprovada. Em casos assim, a Agência exige estudos de eficácia e segurança que comprovem, pelo menos, que o novo fármaco tenha um perfil terapêutico igual ao produto já em comercialização e utilização.

4. CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é um câncer de alta letalidade, com baixo tempo de sobrevivência após sua descoberta e que não possui uma cura definitiva, sendo a remissão total, com as terapias atualmente disponíveis, bastante rara.

Existem diversas possibilidades terapêuticas para o combate inicial à doença. Há a possibilidade de inibição da medula óssea e posterior transplantação de células-tronco medulares, assim como a utilização de quimioterapia sem a posterior realização de transplante. Os esquemas terapêuticos propugnados são escolhidos de acordo com o perfil e estado de saúde do paciente.

A lenalidomida não é a única opção de tratamento do mieloma. Ela foi liberada para utilização, nos Estados Unidos e União Europeia, nos casos de pacientes com mieloma que já tenham recebido em fase anterior outra medicação de primeira linha, mas não responderam ao tratamento, ou a doença recidivou.

A Anvisa se fundamentou em duas principais alegações para justificar seu posicionamento pelo indeferimento do registro: a fragilidade do Plano de Minimização de Risco, essencial para o manejo desse tipo de droga, e a comparação, nos estudos respectivos, da lenalidomida com um placebo, em vez de compará-la com outras drogas similares atualmente utilizadas para combater o mieloma múltiplo.

Ademais, tal decisão encontra-se no âmbito da competência discricionária da Agência e passa por ponderações sobre a conveniência, a oportunidade, a



equidade, a justiça e a proteção do interesse coletivo. Nesse contexto, a decisão da autoridade sanitária competente sobre o assunto goza de legitimidade, imperatividade e autoaplicabilidade.

Entretanto, ficou expressamente franqueada ao laboratório produtor a possibilidade de corrigir as deficiências apontadas que fundamentaram o indeferimento do pleito. Basta ao interessado comprovar os ganhos e melhorias que podem ser alcançadas com a opção pela utilização da lenalidomida, isolada ou em associação a outras substâncias, frente às terapias atualmente utilizadas no Brasil para o tratamento do mieloma múltiplo, bem como elaborar um minucioso e eficiente plano de minimização dos riscos do medicamento.



5. REFERÊNCIAS

1 - US Food and Drug Administration. Informação sobre a data de autorização obtida no site:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.

2 - European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2011. EMA/COMP/388/2004 Rev.4.

3 - LORENZI, TF. Patologia dos Leucócitos. In: Manual de Hematologia. Propedêutica e Clínica. Rio de Janeiro: MEDSI (1992).

4 - REECE, DE. An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape. Hematology American Society of Hematology Educ Program. 2005:253 (9)

5 - COLLEONI, GWB. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007:29(1): 31-35.

6 - GIRALT, S. Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Current and Future Status. American Society of Hematology. 2011, 191.

7 - FACON T, MARY J, HAROUSSEAU J, et al. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2006:24:1s.

1 Informações extraídas da bula do medicamento Revlimid, acessível no site: <http://www.revlimid.com/docs/Revlimid-Full-PI.pdf>