

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

THAIS CRISTINA PIMENTA SUÁREZ

**MAPEAMENTO TECNOLÓGICO: TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE
CRÔNICA**

Rio de Janeiro

2018

Thais Cristina Pimenta Suárez

Mapeamento Tecnológico: Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento - Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação

Profª. Dra. Luciene Gaspar do Amaral

Rio de Janeiro

2018

S939 Suárez, Thais Cristina Pimenta.

Mapeamento tecnológico: tratamento de leucemia mieloide crônica. / Thais Cristina Pimenta Suárez. Rio de Janeiro, 2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) – Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2018.

253 f. ; fig.; tabs.; gráfs; quadros.

Orientadora: Luciene Gaspar do Amaral.

1. Mapeamento tecnológico – Leucemia mieloide crônica. 2. Patente – Informação tecnológica. 3. Technological Roadmap. | Instituto Nacional da Propriedade Industrial - Brasil

CDU: 347.771:616.155.392

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Thais Cristina Pimenta Suárez

Mapeamento tecnológico: Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Aprovada em 31 de julho de 2018.

Orientadora: Profa. Dra. Luciene Gaspar do Amaral
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Banca Examinadora:
Profa. Dra. Rita Pinheiro-Machado
Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI
Profa. Dra. Gisele Cruz de Mendonça
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me sustentado nessa caminhada até aqui. Aos meus pais, em especial, à minha mãe, que não poupou esforços em me ajudar e estimular para que esse trabalho fosse concluído da melhor maneira possível. Sigo na vida levando o seu exemplo como inspiração diária.

Ao meu marido e à minha filha por serem as maiores razões da minha força, por entenderem minha ausência temporária e por compreenderem que essa seria uma etapa necessária para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos mestres que tive o prazer de conviver durante todo esse período na Academia do INPI, em especial, à minha orientadora Dra. Luciene Amaral, a quem agradeço pela paciência e dedicação, essenciais para que esse trabalho se tornasse possível.

À minha colega da academia Thaís Talita por toda disponibilidade em me auxiliar durante a elaboração desse trabalho e por compartilhar todos os seus conhecimentos de pesquisa.

RESUMO

SUÁREZ, Thaís. **Mapeamento Tecnológico:** Tratamento de leucemia mieloide crônica. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2016.

O Mapeamento Tecnológico tem se apresentado como uma ferramenta bastante eficiente no que se refere à gestão da informação. Nesse sentido, o presente trabalho apresentará um panorama no que tange às tecnologias emergentes para o tratamento da leucemia, em especial, o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica ou LMC. Para isso foram utilizadas plataformas gratuitas e comerciais de busca a fim de levantar dados referentes aos testes clínicos e documentos de patentes das tecnologias recorrentes identificadas com o intuito de subsidiar a tomada de decisão dos gestores públicos em saúde. Com base nos testes identificados e nos protocolos atualmente adotados para o tratamento da LMC pelo Sistema Único de Saúde – SUS, verificou-se que o Brasil vem seguindo tratamentos de considerável importância para a LMC. No entanto, foram identificadas “novas” e promissoras tecnologias para o tratamento da LMC, que poderiam ser, em princípio, aplicadas para o tratamento da doença.

Palavras-chave: Mapeamento Tecnológico. *Technology Roadmapping*. Leucemia. LMC. Testes Clínicos. Propriedade Industrial. Patentes.

ABSTRACT

SUÁREZ, Thaís. **Mapeamento Tecnológico:** Tratamento de leucemia mieloide crônica. Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Coordenação de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2016.

The Technology Mapping has demonstrated to be a highly effective tool concerning to the information management. In this regard, the currently work will present an overview referring to the emerging technologies for leukemia treatment, in particular, the treatment for Chronic Myeloid Leukemia or CML. To this end, search free and trading platforms has been used in order to elicit data referring to clinical trials and patent documents of recurring technologies identified to help the government managers in health make decisions. Based on the tests identified and the protocols currently adopted for the treatment of CML by the Sistema Único de Saúde – SUS, it was found that Brazil has been following treatments of considerable importance for CML. However, “new” and promising technologies have been identified for the treatment of CML, which could, in principle, be applied to treat the disease.

Keywords: Technology Mapping. Tecnology Roadmapping. Leukemia. CML. Clinical Trials. Industrial Property. Patents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Composição da CONITEC.....	35
Figura 2 Fluxo para regulação de registro de medicamentos novos.....	44
Figura 3 Fórmula principal (I) de imitanibe	105
Figura 4 Compostos de oxadiazol de estrutura química principal (I)	106
Figura 5 Compostos 1H-1,8-naftiridin-2-onas da fórmula geral (I).....	107
Figura 6 Composto dasatinibe na sua forma cristalina solvato de 1,2 propanodiol de estrutura geral (I)	109
Figura 7 Sal de dasatinibe na forma cristalina, compreendendo um composto da fórmula (I)	110
Figura 8 Compostos da Fórmula (I)	111
Figura 9 Fórmula estrutural (I) de bosutinibe.....	112
Figura 10 Fórmula estrutural (I) da presente invenção.....	113
Figura 11 Fórmula geral (I) de conjugados de interferon alfa com polietilenoglicol de três ramificações.....	117

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Composição percentual do gasto em saúde do Brasil e de alguns países da OCDE, relativamente ao financiador (público, seguro privado e pagamento direto), 2009	53
Gráfico 2 Pacientes com CCyR em 6,12 e 24 meses após a administração de nilotinibe e do mesilato de imatinibe.....	86
Gráfico 3 Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde nos anos de 2015 e 2016.....	29
Tabela 2 Estimativas anuais de preço, por região de fármacos aprovados para o tratamento de LMC	54
Tabela 3 Doenças cardíacas provenientes do uso de imatibe e bosutinibe.....	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Tipos de câncer	24
Quadro 2 Financiadores (Sponsors) e respectivo número de projetos financiados.....	72
Quadro 3 Resumo da quimioterapia da leucemia mieloide crônica do adulto	76
Quadro 4 Uso do nilotinibe em pacientes com LMC para diferentes condições	80
Quadro 5 Resultados de eficácia em doentes com LMC em fase crônica recém-diagnosticada	84
Quadro 6 Propostas de projetos para o desenvolvimento produtivo aprovadas de 2009 a 2014, envolvendo as tecnologias identificadas para tratamento da LMC e correspondentes àquelas tecnologias em fases III e IV	98
Quadro 7 Aquisições de produtos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	98
Quadro 8 Fase I – Propostas de projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).....	99
Quadro 9 Fase IV - Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do mesilato de imatinibe.....	100
Quadro 10 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Mesilato de Imatinibe	105
Quadro 11 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Ponatinibe	107
Quadro 12 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Dasatinibe.....	108
Quadro 13 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Bosutinibe.....	111
Quadro 14 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Nilotinibe.....	114
Quadro 15 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) – Peginterferon Alfa 2A.....	116
Quadro 16 Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV	137
Quadro 17 Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV com resultados.....	212

LISTA DE SIGLAS

ABDI	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ABL	Leucemia Bifenotípica Aguda (<i>Acute Biphenotypic Leukemia</i>)
ADPIC	Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Aguda (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/ Custo
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias de Saúde
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
CADTH	Agência para Medicamentos e Tecnologia em Saúde do Canadá (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAP	Coefficiente de Adequação de Preço
CCyR	Resposta Citogenética Completa (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
CEIS	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
CEME	Central de Medicamentos
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CMR	Resposta Molecular Completa (<i>Complete Molecular Response</i>)
CNDI	Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CP	Consulta Pública
CRFB	Constituição da República Federativa do Brasil
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DOU	Diário Oficial da União
EC	Emenda Constitucional
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida e nituximabe
GECIS	Grupo Executivo do Complexo Industrial de Saúde
GGIMP	Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos
GIST	Tumores Estromais Gastrointestinais (<i>Gastrointestinal stromal tumor</i>)
GVHD	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (<i>graft-versus-host disease</i>)
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (<i>human leukocyte antigen</i>)
HPV	Papiloma Vírus Humano (<i>Human Papilloma Virus</i>)
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPi	Imposto sobre Produtos Industrializados
ITQ	Inibidor da Tirosina Quinase
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LLC	Leucemia Linfoide Crônica
LMA	Leucemia Mieloide Aguda

LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
MCyR	Resposta Citogenética Maior (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
MHT	Monitoramento do Horizonte Tecnológico
MMR	Resposta Molecular Maior (<i>Major Molecular Response</i>)
MS	Ministério da Saúde
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NIH	Instituto Nacional de Saúde (<i>National Institute of Health</i>)
NLM	Biblioteca Nacional de Medicina (<i>National Library of Medicine</i>)
OMPI	Organização Mundial de Propriedade Intelectual
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDCT	Protocolos clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PF	Preço de Fábrica
PIB	Produto Interno Bruto
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PNCTS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNCC	Programa Nacional de Controle do Câncer
REDOME	Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
STMO	Serviço de Transplantação de Medula Óssea
SUS	Sistema único de Saúde
TBI	Irradiação de Corpo Inteiro (<i>Total-body Irradiation</i>)
TCTH-AL	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Alogênico
TGF β	Fator β de Transformação de Crescimento
TRIPS	Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual (<i>Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>)
TRM	<i>Technology Roadmapping</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 BREVE PANORAMA HISTÓRICO DO CÂNCER	19
2 PANORAMA MUNDIAL DO CÂNCER	22
2.1 LEUCEMIA	24
2.1.1 Leucemia Linfóide Crônica (LLC)	25
2.1.2 Leucemia Mieloide Crônica (LMC).....	26
2.1.2.1 Custos dos protocolos para LMC	28
2.1.3 Leucemia Linfóide Aguda (LLA)	30
2.1.4 Leucemia Mieloide Aguda (LMA).....	30
3 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	32
4 REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS	39
5 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO	46
6 O FINANCIAMENTO DA SAÚDE NO BRASIL E NO MUNDO	49
6.1 A PESQUISA E O DESENVOLVIMENTO E O ALTO CUSTO DE MEDICAMENTOS	
53	
7 OBJETIVOS	57
7.1 OBJETIVO GERAL.....	57
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
8 METODOLOGIA	58

9 RESULTADOS.....	61
9.1 TECNOLOGIAS IDENTIFICADAS NAS FASES III E IV E SUAS INDICAÇÕES GERAIS.....	63
9.2 PERFIL DOS FINANCIADORES (SPONSORS).....	72
10 DISCUSSÃO	74
10.1 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES.....	91
10.1.1 Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs).....	94
10.1.2 Parcerias já existentes	96
10.1.3 Parcerias em desenvolvimento	99
11 CONCLUSÃO.....	120
REFERÊNCIAS	124
ANEXO 1.....	137
ANEXO 2.....	212

1 INTRODUÇÃO

“A gestão de tecnologia é uma atividade desafiadora, seja em termos teóricos ou práticos, dada sua natureza multidisciplinar e multifuncional” (MERQUIOR, 2007). A rapidez com que vêm ocorrendo as mudanças tecnológicas torna explícita a constante necessidade de renovação de bens e serviços, visando à manutenção de uma posição, no mercado, de uma Instituição, além de exigir cada vez mais daqueles que são responsáveis pelo monitoramento das tecnologias emergentes os quais, por sua vez, devem eleger a forma mais apropriada de realizar o acompanhamento das demandas em nível tecnológico.

Na área da saúde, uma ferramenta que tem auxiliado na avaliação de tecnologias de interesse é a chamada avaliação de tecnologias de saúde (ATS) (VIDAL et al., 2013). Cabe ressaltar que uma das etapas da avaliação de tecnologias em saúde está relacionada à identificação de tecnologias em fases finais de teste clínico, tecnologias emergentes e/ou tecnologias que tenham sido recentemente aprovadas pelas agências reguladoras de saúde, para a averiguação de seus impactos econômicos e sociais. A essa etapa, dá-se o nome de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) (VIDAL et al., 2013). Além disso, o MHT pode fornecer informações importantes para gestores de outras esferas do complexo produtivo da saúde, permitindo alinhamento entre as políticas de saúde, de ciência e tecnologia em saúde e de desenvolvimento econômico (DOUW et al., 2003 apud BRASIL, 2011a)¹.

Esses sistemas geralmente compreendem atividades de identificação, priorização e avaliação de tecnologias em saúde novas ou em desenvolvimento (CARLSSON; JORGENSEN, 1998 apud BRASIL, 2011a). A vigilância sobre as novas tecnologias encontra importância na prevenção de consequências indesejáveis da incorporação desorganizada de

¹ DOUW, K. et al. **Use of the Internet in scanning the horizon for new and emerging health technologies: a survey of agencies involved in horizon scanning.** Journal of Medical Internet Research, Toronto, v. 5, n. 1, p. e6, Jan./Mar. 2003.

tecnologias sem grandes benefícios ou que tenham alto impacto clínico ou econômico, ao mesmo tempo que promove o conhecimento e a implantação de tecnologias que tragam benefícios à saúde dos indivíduos e à organização do sistema de saúde (DOUW et al., 2003 apud BRASIL, 2011a)².

Já nos cenários acadêmico, industrial e corporativo, destaca-se o método conhecido por *Technology Roadmapping* (TRM), como sendo uma ferramenta poderosa para gestão de tecnologia, especialmente na exploração dos vínculos dinâmicos entre recursos tecnológicos, objetivos organizacionais e evolução das circunstâncias. “O TRM planeja o emprego da tecnologia para ajudar a identificar, selecionar e desenvolver alternativas que satisfaçam um conjunto de requisitos necessários para obtenção de um produto desejado” (MERQUIOR, 2007, p. 35). De acordo com os dados obtidos no site da Universidade de Cambridge, o primeiro *Technology Roadmapping* foi publicado em 1987 pela Motorola, como meio para alinhar tecnologias e estratégias de produto. Portanto, trata-se de uma ferramenta pouco utilizada, que tem se tornado conhecida e tem sido explorada de acordo com as demandas e necessidades.

No trabalho intitulado “*Fundamentals of Technology Roadmapping*,” Garcia e Bray (1997) descrevem os usos e os benefícios do mapeamento tecnológico tanto para uma corporação individual quanto para indústrias. De acordo com os autores, o primeiro uso do *Technology Roadmapping* se relaciona ao seu potencial em auxiliar no desenvolvimento de um consenso acerca de um conjunto de necessidades e tecnologias necessárias para satisfazer as demandas. Além disso, o *Technology Roadmapping* pode ser utilizado para prover um mecanismo que auxilia especialistas e/ou técnicos a prospectarem o desenvolvimento tecnológico em áreas de interesse ou áreas-alvo. Acrescenta-se, ainda, a descrição dos autores, não menos importante, do uso do *Technology Roadmapping*, com capacidade para prover uma

² DOUW, K. et al. Use of the Internet in scanning the horizon for new and emerging health technologies: a survey of agencies involved in horizon scanning. *Journal of Medical Internet Research*, Toronto, v. 5, n. 1, p. e6, 2003.

estrutura que auxilia no planejamento e no desenvolvimento tecnológico coordenado, tanto dentro de uma empresa quanto em um ambiente industrial como um todo.

Em relação aos benefícios de se adotar o *Technology Roadmapping*, os autores Garcia e Bray (1997) apontam que a ferramenta é capaz de auxiliar na identificação de tecnologias críticas ou *gaps* tecnológicos que podem ser reconhecidos e superados para promover o melhor desempenho do produto. O segundo benefício listado pelos autores se refere à identificação das maneiras de alavancar os investimentos em pesquisa e desenvolvimento – P&D, por meio da coordenação de atividades dentro de uma única empresa ou dentro de empresas afins.

Garcia e Bray (1997) resumem, de forma bastante sucinta e objetiva, a importância do *Technology Roadmapping*, descrevendo que a técnica é uma ferramenta importante para a coordenação e o planejamento colaborativos de tecnologias para empresas e indústrias. Os autores destacam que o *Technology Roadmapping* é uma técnica específica para o planejamento tecnológico, a qual se inclui dentro de um conjunto mais geral de atividades de planejamento. Nesse contexto, foram apontados 4 resultados possíveis por meio da utilização da técnica. Como resultado do *Technology Roadmapping*, uma empresa ou uma indústria pode:

I- tomar decisões mais acertadas, uma vez que possuem mais informações para identificar produtos críticos que direcionarão a seleção da tecnologia e as decisões de desenvolvimento;

II- determinar as alternativas tecnológicas que podem satisfazer as necessidades críticas de produtos;

III- selecionar alternativas apropriadas de determinadas tecnologias;

IV- gerar e implementar um plano para desenvolver e instalar alternativas tecnológicas apropriadas.

Diante dos resultados possíveis apresentados acima, é notória a importância da atividade de mapeamento para subsidiar as tomadas de decisão em quaisquer setores, principalmente

naqueles que envolvem altos investimentos. O mapeamento tecnológico é uma ferramenta que permite alcançar resultados satisfatórios de informação e pode orientar políticas públicas. O presente trabalho objetiva o mapeamento de novas tecnologias para o tratamento da leucemia, em especial, para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica – LMC. Mais especificamente, o presente trabalho pretende identificar, selecionar e apontar alternativas, no que tange às tecnologias vinculadas ao protocolo atual de tratamento da LMC ofertado pelo Sistema Único de Saúde – SUS.

1.1 BREVE PANORAMA HISTÓRICO DO CÂNCER

O câncer (do grego, “caranguejo”) é definido como um tumor maligno que é formado devido a uma multiplicação anormal de células de um tecido ou de um órgão, constituindo uma nova formação, ou seja, uma “neoplasia” (*neo-*: novo(a) / *-plasia*: formação, modelação) (-PLASIA, 1999). Seu nome foi dado por Hipócrates, o Pai da Medicina, para quem a imagem de um tumor se assemelhava a um caranguejo sob a pele, e os aspectos do tumor, as projeções e os vasos sanguíneos se assemelhavam às patas de um caranguejo. Suas causas podem ser oriundas tanto de fatores internos quanto externos, além da possibilidade de se espalhar de seu local de origem para outros tecidos e órgãos (metástase).

Além dos registros na linha do tempo, há outros registros importantes, como, por exemplo, no fim do século XIX, quando o câncer de pele foi tratado com sucesso por Targe Anton Ultimius Sjogren e Thor Stenbeck, este último tendo uma técnica que serviu de base para os tratamentos utilizados atualmente, que é a terapia de radiação fracionada. A partir desse momento, foi fértil o campo de experimentações, como a indução de câncer em animais em laboratório, que ocorre, pela primeira vez, através da aplicação de alcatrão em pele de coelhos, por Katsusarubo Yamagiwa e Koichi Ichikawa, o desenvolvimento de teorias, como a Teoria da

Mutação Somática do Câncer, de Theodor Boveri, por exemplo, bem como o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico, como Raios X, por Wilhelm Konrad Roentgen, e o tratamento da doença, como a quimioterapia, citada na linha do tempo, que é utilizada até os dias atuais, cuja eficácia na redução de tumores foi relatada, em 1946, por Louis Goodman e Alfred Gilman, que usaram mostarda nitrogenada, um derivado de um gás mortal utilizado na II Guerra para tratar um linfoma não Hodgkin (FIOCRUZ, [20--?]).

Em termos de medicamentos, em 1957 foi descoberto o Interferon ou interferão, ainda usado, e introduzido o 5-fluorouracil (5-FU), bem como, em 1958, Roy Hertz e Min Chiu Li demonstraram ser possível a cura de tumor sólido em seres humanos por meio do metotrexato, usado para leucemia linfoblástica, alguns linfomas, osteossarcoma e coriocarcinoma (FIOCRUZ, [20--?]).

A revolução tecnológica nos anos 1990 proporcionou uma intensificação ainda maior no descobrimento de novos tipos de câncer, de tratamentos mais eficazes, assim como no desenvolvimento de aparelhos e métodos de diagnóstico de última geração, proporcionando maior qualidade de vida aos pacientes que desenvolveram a patologia, além de ter aumentado consideravelmente as chances de cura de alguns tipos da doença (FIOCRUZ, [20--?]).

No Brasil, a primeira observação documentada, feita pelo médico oftalmologista Hilário de Gouveia, data de 1872, a respeito da sua transmissibilidade hereditária. Os primeiros periódicos, institutos e primeiras instâncias públicas direcionadas ao câncer surgiram a partir do final do século XIX (FIOCRUZ, [20--?]).

Em 1972 foi elaborado o Programa Nacional de Controle do Câncer (PNCC), do Ministério da Saúde (MS) e, a partir de então, é possível observar a promoção de vários estudos voltados para a área de oncologia, por meio de congressos, criação de periódicos, institutos, hospitais especializados, como o Ambulatório Preventivo do Câncer Ginecológico, da Faculdade de Medicina do Brasil, no Rio de Janeiro (1948) e órgãos como o Centro de

Transplante de Medula Óssea (CEMO) (1983). Além disso, programas como a criação do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), em 2000, também têm contribuído para a melhoria na qualidade de vida de pacientes.

Políticas públicas voltadas especialmente para a mulher na prevenção de câncer de mama, como o Outubro Rosa, e de útero vêm sendo intensificadas por meio de programas de prevenção, facilitação do acesso à informação através de veículos televisivos, *internet*, rádio, de modo a promover a prevenção e/ou o seu diagnóstico precoce, de modo a potencializar os efeitos do tratamento.

Apesar de toda a evolução experimentada pelo campo da oncologia, ainda há muito trabalho a ser desenvolvido, visto que a cura, em muitos casos, ainda não é possível, e, em relação aos tratamentos disponíveis, ainda é um grande desafio desenvolver uma terapia que elimine apenas as células cancerígenas, “doentes”, mantendo intactas as células saudáveis. Esse feito ainda não é uma realidade, e um grande aliado na luta contra o câncer ainda é a sua descoberta no início, através de exames e consultas médicas periódicas, caso em que aumentam consideravelmente as chances de cura.

2 PANORAMA MUNDIAL DO CÂNCER

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer – IARC realizou um estudo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) que possibilitou delinear uma estimativa de incidência e mortalidade de câncer em homens e mulheres no mundo, referente ao ano de 2012, destacando os tipos mais recorrentes da doença e os principais países de ocorrência.

Abaixo, seguem os tipos de câncer, os quais foram considerados relevantes na realização da estimativa da IARC, com breves informações sobre cada um deles (INCA, c1996-2018).

Quadro 1 Tipos de câncer

TIPOS DE CÂNCER	DESCRIÇÃO
Bexiga	Há três tipos de câncer que se iniciam nas células que revestem a bexiga, que são o Carcinoma de células de transição conhecidas como células do tecido mais interno, Carcinoma de células escamosas – são células delgadas e planas que podem surgir após infecção ou irritação prolongada, e Adenocarcinoma - células glandulares que podem se formar após longo tempo de irritação/infecção. Pode ser classificado desde superficial até invasivo, a depender da área da bexiga afetada.
Câncer de boca na cavidade oral, lábios	O câncer de boca afeta os lábios e o interior da cavidade bucal. O de lábio é mais comum em pessoas brancas, além de ocorrer com mais frequência no lábio inferior.
Colorretal	O câncer colorretal engloba tumores que afetam o cólon, segmento do intestino grosso, e o reto. A maior parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, os quais podem ser detectados e removidos antes de se tornarem malignos.
Colo do útero	O câncer no colo do útero pode ter sua origem em agressões que desencadeiam várias reações em tempo prolongado. O Papiloma Vírus (HPV) é o principal responsável pela incidência desse tumor.
Corpo do útero ou endométrio	O câncer de corpo de útero está entre os mais frequentes nas mulheres. As neoplasias malignas que se originam no tecido estromal do útero também são consideradas tumores do corpo de útero.
Esôfago	O tipo de câncer no esôfago mais frequente é o carcinoma epidermoide escamoso, seguido pelo adenocarcinoma, que vem aumentando significativamente.

Estômago	O câncer no estômago também é conhecido como câncer gástrico. Os três tipos histológicos predominantes são o adenocarcinoma, o linfoma e o leiomiossarcoma, que é iniciado nos tecidos que originam músculos e ossos.
Fígado	No fígado, o câncer pode ser dividido em tipo primário, que se origina no próprio órgão, e secundário, o qual se inicia em outro órgão e migra para o fígado. Os tumores mais frequentes são o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular, de maior ocorrência dentre os demais, o colangiocarcinoma - que se inicia nos dutos biliares do fígado, o angiossarcoma - um tipo raro, cuja origem se dá nos vasos sanguíneos do órgão e o hepatoblastoma, tumor maligno raro, que atinge preferencialmente os recém-natos e crianças nos primeiros anos de vida.
Mama	Este é o câncer mais comum entre as mulheres, tanto no Brasil quanto no mundo, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Existem vários tipos de câncer de mama, contudo uns se desenvolvem mais rápido do que outros.
Melanoma de pele	O melanoma de pele tem sua origem nos melanócitos (células que produzem melanina) e tem predominância em adultos brancos, com alta possibilidade de metástase.
Linfoma Não Hodgkin - LNH	O linfoma não Hodgkin tem sua origem nos gânglios (linfonodos). Há mais de vinte tipos diferentes e, entre os linfomas, é o mais incidente na infância.
Ovário	Grande parte dos tumores do ovário é de carcinomas epiteliais (que se originam nas células superficiais do órgão). É um tipo ginecológico de difícil diagnóstico e com menor chance de cura, em função de, em sua maioria, já se encontrar em um estágio avançado no momento do diagnóstico.
Pâncreas	O câncer de pâncreas é um tipo muito agressivo e de difícil diagnóstico, o que aumenta a taxa de mortalidade entre os pacientes atingidos. A maioria dos casos ocorre em sua região direita (cabeça); as outras partes do órgão são o corpo (centro) e a cauda (lado esquerdo). Os tumores mais comuns são os do tipo adenocarcinoma. É raro antes dos 30 anos e mais comum após os 60 anos.
Próstata	O câncer da próstata é considerado o câncer da terceira idade. Alguns tumores nessa região podem crescer rapidamente e se espalhar para outros órgãos, podendo levar o paciente à óbito. Em função da melhoria nos métodos de diagnóstico, aumento da expectativa de vida e da qualidade das informações, um número maior de incidência tem sido observado.
Pulmão	O câncer de pulmão é o mais comum dentre os tumores. A maioria dos diagnósticos desse tipo está relacionada ao consumo de derivados do tabaco. É um tipo que apresenta grande risco de aparecimento de outros tipos de tumor.
Câncer de Rins	Em relação ao câncer nos rins, pode haver a incidência de cinco tipos principais de tumor, que são o carcinoma renal de células claras, o carcinoma papilar, carcinoma renal cromóforo, dutos coletores e os sarcomatoides.

Tireoide	O câncer na tireoide é mais incidente em mulheres, acomete a glândula tireoide e tende a ser mais agressivo em pessoas com mais de 45 anos.
-----------------	---

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

2.1 LEUCEMIA

A Leucemia é um tipo de câncer que afeta células do tecido hematopoético, quando não pilosas, e, apenas em 2008, acometeu 351 mil pessoas da população mundial. Os subtipos mais comuns são os que afetam a formação de células da medula óssea precursores de células tipo B ou linfócitos (FREIREICH, 2014), os quais podem ser classificados como agudo ou crônico de acordo com a intensidade do processo de doença. Embora de menor incidência, ainda existem a leucemia de células pilosas e a leucemia crônica mielocítica (GRIGOROPOULOS, 2013). Em relação à origem celular, a Leucemia se baseia nos tipos de glóbulos brancos que são afetados, podendo ser linfoide, também chamada de linfocítica ou linfoblástica, ou mieloide, também chamada de mieloblástica.

De acordo com dados disponibilizados pelo Instituto Nacional do Câncer - INCA (2015) para o ano de 2012, foram estimados no mundo 352 mil novos casos de leucemia, o que corresponde a 2,5% de todos os novos casos de câncer. No Brasil, para 2016, estima-se que 5.540 novos casos sejam diagnosticados entre os homens e 4.530, entre as mulheres, sendo que a maior incidência se concentra na região Sul (8,55/100 mil para homens e 6,62/100 mil para mulheres). Para a mortalidade, estimaram-se 265 mil óbitos no mundo, no mesmo ano citado, sendo maiores os casos de morte em populações de menor nível econômico.

As diferentes políticas de dispensação de medicamento, principalmente no que tange aos países em desenvolvimento, geram dificuldades de acesso às drogas e aos procedimentos que poderiam controlar a doença, ou até mesmo curar o enfermo. Em geral, países emergentes dependem de medicamentos provenientes do mercado externo, o que eleva substancialmente os custos dos protocolos de tratamento, tornando-os, muitas vezes, inacessíveis aos órgãos/instituições responsáveis por adquiri-los.

Por outro lado, novas metodologias têm contribuído para uma progressão considerável no tratamento da doença. Além disso, Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo de Medicamentos, como aqueles que ocorrem principalmente em países em desenvolvimento, como o caso do Brasil, são recebidos pelos órgãos da saúde, que ficam incumbidos de sua aprovação ou não. Entretanto, estudos voltados para a identificação de tecnologias, com suposto potencial para tratar as ditas enfermidades e/ou métodos paliativos para proporcionar aos pacientes uma melhor qualidade de vida, são demandas existentes e necessárias no âmbito da saúde pública.

No que tange aos fatores de risco, a leucemia afeta pacientes de todas as idades, embora alguns tipos possuam prevalência maior em populações de pacientes específicos. Em geral, os homens são os indivíduos mais afetados. As razões que culminam na doença ainda são desconhecidas, entretanto, existem diversas teorias que tentam justificar a incidência da doença. Uma das teorias se relaciona à exposição crônica ao benzeno, a partir do tabaco (fumo), e a doses extremamente altas de radiação por ionização. Acredita-se que estes fatores contribuem para alguns, mas nem todos os casos de leucemias no Brasil e no mundo (APLC, 2016).

Outros fatores como, por exemplo, a obesidade, são estudados como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças, inclusive da leucemia. De acordo com os dados disponibilizados pela Iowa Women's Health Study (1989), a obesidade foi identificada como o fator causador de cerca de 30% de todos os casos de leucemia mieloide aguda em mulheres entre 55 e 69 anos de idade.

2.1.1 Leucemia Linfóide Crônica (LLC)

A leucemia linfóide crônica (LLC) é caracterizada pela produção exacerbada, na medula óssea, de células linfocitárias, em função de alterações no DNA, o que incorre no aumento de

linfócitos no sangue. Devido ao fato de não impedir a produção de células normais, essa doença normalmente é descoberta por meio de exames médicos e laboratoriais rotineiros. Devido a essa característica, muitos pacientes podem passar anos sem que saibam que desenvolveram a doença. Ela ocorre predominantemente em pacientes acima de 50 anos, sendo maior o risco em pessoas que tenham casos na família. Uma vez identificada, seu estágio é definido pela classificação de Rai ou de Binet (INCA, c1996-2018).

O tratamento depende do estado físico do paciente, o qual, em condições adequadas, recebe o medicamento de primeira linha, que é o FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe), enquanto para pacientes com algum tipo de comprometimento ou em idade avançada, tem-se feito uso de clorambucil, com ou sem rituximabe, este último caso é a única opção, em casos de tratamento pelo SUS. O uso de lenalidomida, ofatumumabe e várias composições com rituximabe também foi observado em alguns estudos, e o campath se encontra aprovado para a segunda linha no Brasil. Há ainda muitas dificuldades na implantação de métodos mais atualizados e eficazes no diagnóstico, tanto pelo serviço público quanto pelo privado (INCA, c1996-2018).

2.1.2 Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

A leucemia mieloide crônica (LMC) foi descrita pela primeira vez no início do século XIX e, até os anos 1980, era considerada incurável e fatal, sendo mais incidente sobre idosos. Uma alteração cromossômica característica de uma anormalidade genética adquirida, no cromossomo Filadélfia (Ph), foi descoberta na Universidade de Pensilvânia, em 1960, sendo, então, a primeira doença caracterizada com uma alteração cromossômica (INCA, c1996-2018).

No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto, no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA-SUS, apontando para uma

prevalência anual de cerca de 10.125 casos desta doença. E casuísticas brasileiras indicam que a média de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional, com média de idade ao diagnóstico entre 40 e 46 anos (CONITEC, 2014a).

Quanto ao tratamento, até o ano 2000, o transplante de medula óssea era o principal método utilizado e a taxa de sobrevida global em 5 anos era de 59%. Em território brasileiro, com a introdução de medicamentos mais eficazes, essa taxa ocorre na faixa de 90% (INCA, c1996-2018).

No Brasil, pacientes intolerantes ou refratários ao interferon, em um primeiro momento, passaram a usar o mesilato de imatinibe, o qual passou a fazer parte dos medicamentos de primeira linha e, hoje, é dispensado pelo Sistema Único de Saúde. Além deste, na segunda linha, há disponíveis as medicações dasatinibe (Sprycell) e nilotinibe (Tasigna), os quais podem ser empregados devido às falhas terapêuticas ou intolerância ao imatinibe. De acordo com o Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2014b), tais medicamentos apresentam indicações e perfis próprios de toxicidade, que podem ser superados pela redução da dose, mantendo, mesmo assim, a eficácia do tratamento.

De acordo com dados da CONITEC, publicados em 2014, a Leucemia Mieloide Crônica pode ser tratada com hidroxiureia, alfainterferon isolado ou em combinação com citarabina, inibidores de tirosinoquinase (imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe) e o transplante de células tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL). Entretanto, o medicamento eleito pelo SUS para o tratamento da LMC em adultos foi, de fato, o Mesilato de Imatinibe, o qual apresentou respostas citogenéticas e moleculares mais expressivas, além de ser mais tolerado pelos pacientes, se comparado ao tratamento com o alfainterferon. Vale ressaltar que o Mesilato de Imatinibe teve sua incorporação ao SUS efetivada em 2001.

A escolha do protocolo a ser adotado, tipo de medicamento e dosagem, dependerá da fase da leucemia em que o paciente se encontra. São 3 as possíveis fases da doença, sucintamente descritas abaixo, para fácil referência. As definições transcritas abaixo foram apresentadas pela CONITEC no relatório de 2014:

I- Fase crônica: Tem duração média de 4 a 5 anos. A fase crônica é caracterizada por marcada hiperplasia medular e manutenção da capacidade de maturação das células mieloides, cujas manifestações no sangue periférico podem ser temporariamente controladas por quimioterapia com, por exemplo, bussulfano, hidroxiureia ou alfainterferon, mas sem alterar a evolução natural da doença na maioria dos doentes.

II- Fase de transformação (acelerada): Possui duração variável e antecede a fase terminal. A Fase de transformação é caracterizada por neutrofilia persistente ou em elevação; esplenomegalia persistente ou crescente, em vigência de tratamento; trombocitose persistente (acima de $1.000.000/\text{mm}^3$) em vigência de tratamento; trombocitopenia persistente (abaixo de $100.000/\text{mm}^3$) e não relacionada ao tratamento; evolução citogenética clonal, em comparação ao cariótipo inicial, traduzida por aparecimento de novas anomalias cromossômicas (além da translocação cromossômica ao exame de citogenética; basofilia igual ou superior a 20% no sangue periférico; ou contagem de blastos entre 10% e 19% no sangue periférico ou na medula óssea.

III- Fase blástica: Na fase blástica é identificada pelo menos uma das seguintes características: presença de 20% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea; ou proliferação extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral (cloroma) (BRASIL, 2014b).

De acordo com as informações obtidas no relatório da CONITEC (2014), a única alternativa terapêutica que apresenta chances de cura para a LMC é o TCTH-AL. Entretanto, devido a fatores como a morbidade e a mortalidade relacionados a este procedimento, assim como a eficácia e a tolerância aos inibidores de tirosinaquinase, a indicação para o transplante só ocorre quando já foram identificadas falhas no tratamento da Leucemia Mieloide em fase crônica ou na fase de transformação com os medicamentos já descritos ou na reversão da fase blástica para a fase crônica ou de transformação.

2.1.2.1 Custos dos protocolos para LMC

“Em todos os países, o setor público tem papel imprescindível na área de saúde, seja como financiador, seja como regulador ou mesmo como provedor de serviços” (PIOLA, 2005, p. 1). Em relação ao custo dos principais medicamentos para o tratamento da Leucemia

Mieloide Crônica, vale ressaltar que foram obtidas informações junto ao Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde DAF/SCTIE/MS, em 03 de novembro de 2016, acerca da quantidade de medicamentos adquirida em 2015 e 2016 e os custos com as ditas aquisições, conforme tabela abaixo:

Tabela 1 Produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde nos anos de 2015 e 2016³

	Medicamento	Aquisição 2015	Custo aquisição 2015	Aquisição 2016	Custo aquisição 2016
1	Dasatinibe 100 mg	487.770	R\$48.289.230,00	618.540	R\$58.173.687,00
2	Dasatinibe 20 mg	312.180	R\$6.181.164,00	294.960	R\$5.548.197,60
3	Mesilato de Imatinibe 100 mg	1.278.120	R\$20.181.514,80	453.480	R\$5.895.240,00
4	Mesilato de Imatinibe 400 mg	3.630.840	R\$229.505.396,40	1.558.710	R\$81.052.920,00
5	Nilotinibe 200 mg	1.300.768	R\$31.413.547,20	1.298.304	R\$30.341.364,48

Fonte: Brasil (2017)

Os medicamentos listados na tabela acima são indicados para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, ou seja, o Dasatinibe, o Nilotinibe e o Mesilato de Imatinibe, sendo este último o medicamento de referência para tratamento da LMC pelo SUS. Trata-se de custos bastante elevados e, por essa razão, reafirma-se a importância de se desenvolver estudos, como este, que busquem alternativas terapêuticas cada vez mais eficientes, para pacientes doentes, e economicamente viáveis ao Sistema Único de Saúde.

³ Os dados da Tabela 1 ainda não se encontram disponíveis para consulta. As informações referentes aos produtos adquiridos em 2015 e 2016, bem como o custo para as aquisições, foram disponibilizados pelo Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde DAF/SCTIE/MS em 03 de novembro de 2016.

2.1.3 Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

A leucemia linfoide aguda (LLA) resulta da produção de blastos de características linfoides, de modo descontrolado, e do impedimento da produção normal de hemácias, plaquetas e leucócitos.

De acordo com Hamerschlak (2012), na LLA, vários fatores interferem na decisão do tratamento mais adequado, até mesmo o envolvimento ou não do sistema nervoso, gânglios e testículos. Tão logo o diagnóstico seja confirmado, deve-se iniciar o tratamento do paciente, normalmente por quimioterapia. Sua maior ocorrência se dá entre crianças, com prevalência de picos entre 2 e 5 anos de idade, embora também possa afetar adolescentes e adultos.

É possível tratar também a LLA, no Brasil, com uma combinação de drogas, que deve levar em consideração diversos fatores, como idade, resultados de exames, o melhor esquema de tratamento e sua sequência, para que o tratamento seja bem-sucedido. As chances de cura em casos bem conduzidos chegam a 70% em crianças e 50% em adultos jovens. No entanto, a possível presença do cromossomo Filadélfia pode promover um prognóstico desfavorável, caso em que os inibidores da tirosinoquinase, em consonância com a quimioterapia e transplantes, podem ser úteis, visto que seu uso isolado mostrou resultados insatisfatórios. No Brasil, para pacientes adultos, os principais protocolos utilizados são BFM, CALGB e Hyper C VAD (HAMERSCHLAK, 2012).

2.1.4 Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre em função do crescimento exacerbado e sem controle de blastos, que são células indiferenciadas, e do impedimento da produção de células normais na medula óssea, o que causa uma deficiência de hemácias (anemia), de plaquetas

(plaquetopenia) e de leucócitos (leucopenia). Sua incidência pode ser identificada em todas as fases humanas (criança, adulto, idoso). Para realizar o diagnóstico, o aspecto das células e a presença de blastos são observados ao microscópio, além de ser necessária a realização de análise cromossômica e testes moleculares.

Para o seu tratamento, são utilizadas, na fase de indução, a citarabina ou aracytin (7 dias) e a idarrubicina ou daunorrubicina (3 dias, no esquema 3 + 7). As condições físicas do paciente, a idade e os resultados dos exames, a partir de então, determinam o tratamento pós-remissão, que pode resultar na intensificação da quimioterapia com doses mais altas de Aracytin em um ou mais ciclos ou até no transplante de medula óssea alogênico ou autólogo (INCA, c1996-2018).

3 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS

A análise dos marcos determinantes de uma política de medicamentos contemporânea remete ao início da década de 1970, quando foi editado o Decreto 68.806, de junho de 1971, que institui a Central de Medicamentos (KORNIS et al., 2008 apud SILVA, 2015)⁴. A criação da Central de Medicamentos - CEME é considerada como sendo o primeiro esforço do Estado brasileiro na produção e abastecimento de medicamentos essenciais. Na sua criação, seu artigo 1º a definia como “[...] órgão da Presidência da República, destinado a promover e organizar o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos de uso humano àqueles que, por suas condições econômicas, não puderem adquiri-los” (KORNIS et al., 2008 apud SILVA, 2015).

Entretanto, a primeira constituição na qual se inseriu, de fato, a saúde como direito dos cidadãos foi a de 1988, na qual se estabeleceu que a saúde é um direito social de qualquer indivíduo. O direito à saúde foi inserido na Constituição Federal de 1988 no título destinado à ordem social, que tem como objetivo o bem-estar e a justiça social. Nessa perspectiva, a Constituição da República Federativa do Brasil (CRFB) de 1988, no seu Art. 6º, estabelece como direitos sociais fundamentais a educação, a saúde, o trabalho, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância (MOURA, 2013).

O Art. 196 da mesma Constituição é ainda mais específico no que tange ao direito à saúde, conforme abaixo:

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 [aos] serviços para sua promoção, proteção e recuperação. (BRASIL, 1988a).

Embora a Constituição Federal tenha estabelecido o direito à saúde, a criação do Sistema Único de Saúde – SUS – só ocorreu, de fato, com a promulgação da Lei Federal 8080 de 19 de

⁴ KORNIS, G. G.M.; BRAGA, M. H.; ZAIRE, C. E. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). Rev. APS, v. 11, n. 1, p. 85- 99, jan/mar, 2008.

setembro de 1990, e é através dele que ocorre a distribuição de diversos tipos de medicamentos à população, como os medicamentos para o tratamento do câncer.

O SUS – Sistema Único de Saúde–, corrobora que 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, 1988a, artigo 196), além de ser responsável por “I - controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos” (idem, artigo 200, inciso I). Sua importância para a saúde pública brasileira é fundamental para a garantia do acesso universal e igualitário aos serviços de saúde e na atuação do desenvolvimento científico e tecnológico. Sua criação representou uma mudança nas ações da saúde, pois a promoção e proteção desta área tem entre outros objetivos a redução de fatores de risco causados por doenças como o câncer, por exemplo.

De acordo com a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, artigo 5º, são objetivos do Sistema Único de Saúde:

Art. 5º São objetivos do Sistema Único de Saúde SUS:

- I - a identificação e divulgação dos fatores condicionantes e determinantes da saúde;
- II - a formulação de política de saúde destinada a promover, nos campos econômico e social, a observância do disposto no § 1º do art. 2º desta lei;
- III - a assistência às pessoas por intermédio de ações de promoção, proteção e recuperação da saúde, com a realização integrada das ações assistenciais e das atividades preventivas.

E compete ao mesmo as seguintes atribuições:

- I - a execução de ações:
 - a) de vigilância sanitária;
 - b) de vigilância epidemiológica;
 - c) de saúde do trabalhador; e
 - d) de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica;
- II - a participação na formulação da política e na execução de ações de saneamento básico;
- III - a ordenação da formação de recursos humanos na área de saúde;
- IV - a vigilância nutricional e a orientação alimentar;
- V - a colaboração na proteção do meio ambiente, nele compreendido o do trabalho;
- VI - a formulação da política de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos e outros insumos de interesse para a saúde e a participação na sua produção;

- VII - o controle e a fiscalização de serviços, produtos e substâncias de interesse para a saúde;
 - VIII - a fiscalização e a inspeção de alimentos, água e bebidas para consumo humano;
 - IX - a participação no controle e na fiscalização da produção, transporte, guarda e utilização de substâncias e produtos psicoativos, tóxicos e radioativos;
 - X - o incremento, em sua área de atuação, do desenvolvimento científico e tecnológico;
 - XI - a formulação e execução da política de sangue e seus derivados.
- (BRASIL, 1990)

O tratamento integral do câncer é ofertado pelo Sistema Único de Saúde, por meio da Rede Câncer. Trata-se de uma rede formada pelo Governo Federal, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, universidades públicas e particulares, serviços de saúde, centros de pesquisa, organizações não governamentais e a sociedade em geral, que tem como um dos objetivos a promoção de conhecimento científico e tecnológico em oncologia. Muitos dos pacientes que sofrem de doenças cancerígenas recorrem ao SUS para tratar o tumor, o que evidenciou a importância de se estabelecer um grupo dentro do próprio Ministério da Saúde capaz de desenvolver estudos que visassem à viabilidade da incorporação, ao Sistema Único de Saúde, de medicamentos cada vez mais eficazes para o tratamento dos enfermos.

Assim, por meio da 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 o intuito, de assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2011b). A regulamentação da Lei nº 12.401/2011 ocorreu por meio do decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Por sua vez, o decreto estabeleceu o regulamento para o funcionamento da CONITEC, a sua composição e competências (BRASIL, 2011b).

A CONITEC⁵ é formada basicamente por dois fóruns, a saber: o Plenário e a Secretaria Executiva. É de responsabilidade da Secretaria Executiva a gestão e a coordenação das

⁵ Para melhor localização da CONITEC dentro de um sistema maior, ou seja, dentro do grande grupo Ministério da Saúde, o organograma referente à estrutura organizacional básica do MS se encontra disponível para consulta

atividades da CONITEC, bem como a emissão do Parecer referente à incorporação ou não de uma nova tecnologia. Dentre outras atribuições, o Plenário é o responsável pela emissão dos Pareceres conclusivos e a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A Figura 1 ilustra a composição da CONITEC:

Figura 1 Composição da CONITEC



Fonte: Brasil (2014a)

Neste contexto, a sugestão pela incorporação de um novo medicamento ao SUS ocorre por meio de um parecer final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas (testes clínicos), a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia ao SUS. Todos os pareceres conclusivos emitidos pelo Plenário são submetidos à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, e a CP terá prazo

no link: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/estrutura-e-competencias/leia-mais-estrutura-e-competencias/204-unidades-vinculadas>>. Acesso em 06 jun. 2017.

de 10 dias para comentários e sugestões. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão. Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira (CONITEC, 2013).

Por meio da CONITEC, novas tecnologias já foram incorporadas para o tratamento de câncer, como o trastuzumabe (câncer de mama), Rituximabe (linfoma não Hodgkin), PET-CT (câncer de pulmão, metástase colorretal, avaliação de resposta ao tratamento de linfoma não Hodgkin e o de Hodgkin), vacina contra HPV (prevenção de câncer de colo), entre outras tecnologias para outros tipos de doenças.

A incorporação de novas tecnologias (tomografias, próteses, procedimentos terapêuticos) ocorre de acordo com o que está previsto na legislação (Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011), em que a incorporação de novas tecnologias para tratamento do câncer deve considerar as evidências científicas, efetividade, bem como a segurança do medicamento, produto ou procedimento. Além disso, segundo o artigo 3º, parágrafo primeiro, da Portaria nº 2.510/GM de 19 de dezembro de 2005, são consideradas tecnologias em saúde “os medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, os sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte e os programas e protocolos assistenciais por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.” (BRASIL, 2005). A avaliação econômica e a comparação custo benefício também são fatores relevantes para que essas incorporações se materializem. Toda essa análise, segundo essa lei, é feita através de processo administrativo que deve ser concluído em um prazo máximo de 180 dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias

corridos, caso seja necessário. A rapidez na avaliação desse processo de incorporação de novas tecnologias – sejam medicamentos, próteses, assistência terapêutica – possibilita que os pacientes tenham acesso aos benefícios que as mesmas podem trazer para a eficácia do tratamento. Além disso, a incorporação de aparatos que auxiliem na detecção e prevenção representam chances maiores de os pacientes não chegarem a um estágio avançado da doença, proporcionam qualidade no tratamento, previnem contra a necessidade de se fazer cirurgia.

Vários elementos podem ser considerados tecnologia em saúde, e cada qual tem sua importância para a eficácia e importância no tratamento e na prevenção do câncer: medicamentos, procedimentos médicos e cirúrgicos, sistema de prontuário eletrônico, etc. O importante é que haja uma difusão dessas tecnologias, seja ela a mais simples, para chegar ao diagnóstico precoce, impedindo assim, que a doença avance e alcance estágios em que a cura fica mais difícil, visto que é preciso considerar “a necessidade de integrar e articular o processo de incorporação de novas tecnologias no SUS com as necessidades sociais em saúde, o perfil epidemiológico da população brasileira, o financiamento e os marcos normativos vigentes” (BRASIL, 2005).

Destaca-se que a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTS) tem, na avaliação de tecnologias, uma ferramenta importante que auxilia no aprimoramento para que o Estado adote e regularize as tecnologias no sistema de saúde, visto que, além de garantir tecnologias eficazes e seguras, também é preciso determinar quais os benefícios do uso dessa tecnologia para o planejamento dos recursos financeiros. Dessa avaliação, é possível a difusão, a incorporação, a retirada e a permanência das tecnologias no sistema de saúde. Dispositivos legais como o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, são ferramentas reguladoras importantes para a materialização das ações

necessárias, no sentido de viabilizar a incorporação de tecnologias em saúde. Segundo esse Decreto, a CONITEC “tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.” De acordo com o artigo 4º desse Decreto, à CONITEC compete:

I - emitir relatório sobre:

a) a incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde; e

b) a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; e

II - propor a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME nos termos do art. 25 do Decreto no 7.508, de 28 de junho de 2011.

Parágrafo único. Para o cumprimento de suas competências a CONITEC poderá:

I - solicitar às unidades do Ministério da Saúde:

a) a elaboração de proposta de constituição ou de alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas de interesse para o SUS;

b) a realização de avaliação das solicitações de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias no âmbito do SUS; e

c) estudos de impacto orçamentário no SUS em virtude da incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

II - solicitar à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde:

a) a realização e contratação de pesquisas e estudos;

b) a celebração de acordos de cooperação técnica com entidades públicas e privadas e hospitais de ensino para a realização de estudos de avaliação de tecnologias em saúde; e

c) a celebração de acordos de cooperação técnica com órgãos e entidades públicas estrangeiras com atribuições afins;

III - solicitar às unidades do Ministério da Saúde e às entidades a ele vinculadas informações relativas ao monitoramento de tecnologias em saúde;

IV - solicitar informações à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA relativas ao registro, indicações, características, monitoramento de mercado e vigilância pós-comercialização de tecnologias em saúde, além de outras informações necessárias;

V - solicitar informações à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, criada pela Lei no 10.742, de 6 de outubro de 2003;

VI - disponibilizar informações a órgãos e entidades públicas para gestão de tecnologias em saúde, ressalvadas as hipóteses de sigilo previstas em Lei;

VII - organizar repositório de informações sobre tecnologias em saúde; e

VIII - constituir subcomissões técnicas no âmbito da CONITEC (BRASIL, 2011b).

Toda essa regulação de incorporação, exclusão e alteração pelo SUS de tecnologias em saúde segue trâmites de instauração de processo administrativo que deve conter informações como: número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA, evidência para determinada indicação, avaliação econômica comparando com outras disponibilizadas pelo SUS, entre outras análises e avaliações que precisam ser feitas para garantir “a universalidade

e a integralidade das ações de saúde no âmbito do SUS com base no melhor conhecimento técnico-científico disponível;” (BRASIL, 2011b).

4 REGISTRO SANITÁRIO DE MEDICAMENTOS

A regulação de medicamentos é um tema de bastante relevância para as políticas em saúde pública. A Política Nacional de Medicamentos, que tem como marco a criação da ANVISA, tem como objetivo a melhoria do acesso aos mesmos e a promoção da qualidade. Mesmo diante da resistência de alguns setores da sociedade, essa implementação representa para o Brasil o aumento do consumo de medicamentos, principalmente os genéricos (Lei de Genéricos 9.787/99). A Lei 9.782/99 criou o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e foi configurada a ANVISA, a quem compete a regulação, normatização e fiscalização do funcionamento de serviços públicos e privados. Conforme Chaves (2006, p. 39), a ANVISA:

É uma instituição do Governo Federal, vinculada ao Ministério da Saúde, que tem como finalidade institucional “promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras” [grifo do autor] (artigo 6º, Lei no 9.782/99). A ANVISA atua na regulação dos medicamentos que circulam no Brasil.

Cabem, portanto, à Vigilância Sanitária, a regulação, a normatização e a fiscalização de ações que visem eliminar, diminuir e prevenir riscos à saúde, intervindo em possíveis problemas do ambiente, da produção e da circulação de bens e da prestação de serviços. Além disso, cabe ressaltar, que os pedidos de patentes farmacêuticas segundo a Lei 10.196/01, artigo 229, necessitam de anuência prévia da ANVISA.

O processo de redemocratização do estado a partir da década de 1980, a Constituição Federal de 1988, a criação do SUS são alguns dos acontecimentos que contribuíram para a reforma sanitária e o sistema de saúde pública no Brasil.

Extinguiu-se a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária e criou-se a ANVISA, em 1999, para o controle de produtos, serviços e processos, relacionados a comércio de medicamentos⁶, através da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), que é responsável pela

⁶ Medicamento, aqui, compreendido como produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

regulamentação e pelo registro dos mesmos; Gerência Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP), que qualifica as empresas em Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC), entre outras.

Essa regulação é importante para a manutenção da qualidade dos serviços de saúde pública, pois o estabelecimento de critérios rígidos para o registro de medicamentos, além de proteger a saúde, protege também os direitos dos consumidores. A análise das concessões precisa ser criteriosamente avaliada para evitar riscos como efeitos indesejados que podem ser identificados em diferentes fases da pesquisa ou outros que podem ser causados por alterações na produção ou na qualidade.

Segundo a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, em seu artigo 21, regula que somente empresas e estabelecimentos licenciados pelo órgão sanitário competente dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios poderão exercer “o comércio, a dispensação, a representação ou distribuição e a importação ou exportação de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos”. A eficácia desses procedimentos assegura, para o consumidor, produtos de qualidade, principalmente porque estão diretamente ligados à saúde. Ainda segundo, a mesma Lei, são estabelecidos critérios para o deferimento do pedido de licença:

Art. 22 - O pedido da licença será instruído com:

- a) prova de constituição da empresa;
- b) prova de relação contratual entre a empresa e seu responsável técnico, quando for o caso;
- c) prova de habilitação legal do responsável técnico, expedida pelo Conselho Regional de Farmácia.

Art. 23 - São condições para a licença:

- a) localização conveniente, sob o aspecto sanitário;
- b) instalações independentes e equipamentos que a satisfaçam os requisitos técnicos adequados à manipulação e comercialização pretendidas;
- c) assistência de técnico responsável, de que trata o Art. 15 e seus parágrafos, ressalvadas as exceções previstas nesta Lei.

Parágrafo único. A legislação supletiva dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios poderá reduzir as exigências sobre a instalação e equipamentos, para o licenciamento de estabelecimentos destinados à assistência farmacêutica no perímetro suburbano e [na] zona rural. (BRASIL, 1973)

Existe a Lei do controle, nº 5.991/73, e também a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária e que a ela ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Nesta última, em seu artigo 2º, fica estabelecido que “somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir” tais produtos, as empresas autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos tenham sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem (BRASIL, 1976). Além disso, o registro de medicamentos novos é cercado por um aparato de dispositivos legais: leis, normas, decretos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da norma RDC nº 60/2014 (BRASIL, 2014d), estabelece critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. De acordo com a Lei 6360/76 (BRASIL, 1976), Medicamento Similar é definido como “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, que apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica”. O medicamento similar é aquele equivalente ao “registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca”. Para esta lei, o medicamento genérico é aquele “similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade”, no entanto é necessária a comprovação de “sua eficácia, segurança e qualidade, e [ser] designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI)”.

Aliás, o monopólio gerado pelas patentes é uma questão que levanta a discussão sobre o vínculo existente entre elas e o registro de medicamentos uma vez que, segundo Chaves (2006, p. 34), “os produtores de versões genéricas de medicamentos não podem obter a aprovação de um registro sanitário de um produto, enquanto este ainda estiver protegido por patente”, essa situação culmina por conferir “um período adicional de monopólio às empresas detentoras das patentes dos medicamentos inovadores” (CHAVES, 2006, p. 34).

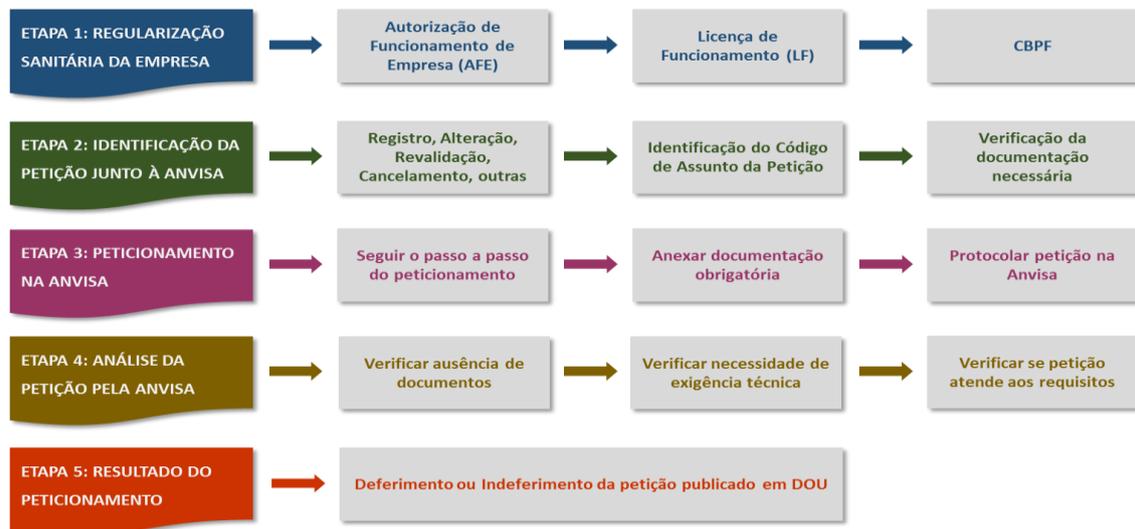
Fato é, que através das legislações vigentes, é possível assegurar o registro de medicamentos de forma consciente e segura para que o consumidor possa ter, além do acesso, a certeza de que sua saúde e seus direitos estão protegidos, isso porque está previsto em lei (Lei nº 6360/76) que nenhum dos produtos mencionados, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde, pois “ quando uma empresa solicita na agência reguladora de medicamentos o registro de um produto novo, envolvendo nova substância (entidade molecular), ela deve apresentar informações relativas aos testes de segurança e eficácia.” (CHAVES, 2006, p. 34). Por isso, a concessão e renovação do registro são etapas *sine qua non* para que os medicamentos finalmente sigam na etapa do consumo. Segundo as determinações legais, “o registro será concedido no prazo máximo de noventa dias, a contar da data de entrega do requerimento, salvo nos casos de inobservância dessa lei ou de seus regulamentos”. Além disso, compete à ANVISA definir o prazo para renovação do registro dos produtos, no entanto, esse prazo pode ser superior a dez anos, e devem ser considerados o risco sanitário envolvido na sua utilização e a natureza do produto, ressaltando que os atos referentes ao registro e à revalidação do registro somente produzirão efeitos a partir da data da publicação no Diário Oficial da União (DOU).

Além disso, ressaltam-se algumas exigências e requisitos (Lei nº 6360/76) para o registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para

fins de diagnóstico: I- Os produtos (drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos) não poderão ter nomes, designações, rótulos ou embalagens que induzam ao erro (incluídos os erros de dispensação e de administração) ; II- fica proibida a adoção de nome igual ou parecido para produtos de diferente composição, mesmo que do mesmo fabricante, assegurando-se a prioridade do registro com a ordem cronológica da entrada dos pedidos na repartição competente do Ministério da Saúde, quando inexistir registro anterior; III- poderá ser aprovado nome de produto cujo registro for requerido posteriormente, desde que denegado pedido de registro anterior, por motivos de ordem técnica ou científica; IV- comprovada a colidência de marcas, deverá ser requerida a modificação do nome ou designação do produto, no prazo de 90 (noventa) dias da data da publicação do despacho no Diário Oficial da União, sob pena de indeferimento do registro; V- os medicamentos contendo uma única substância ativa sobejamente conhecida, a critério do Ministério da Saúde, e os imunoterápicos, drogas e insumos farmacêuticos deverão ser identificados pela denominação constante da Farmacopeia Brasileira, não podendo, em hipótese alguma, ter nomes ou designações de fantasia; VI- que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; VII – quando se tratar de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários; VIII- apresentação, quando solicitada, de amostra para análises e experiências que sejam julgadas necessárias pelos órgãos competentes do Ministério da Saúde; IX- quando houver substância nova na composição do medicamento, entrega de amostra acompanhada dos dados químicos e físico-químicos que a identifiquem; X- quando se trate de droga ou medicamento, cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade.

A regulação oficial do registro de medicamentos é um instrumento de suma importância para garantir a produção segura e eficaz, pois é exigida uma série de ações para a liberação desse registro porque havendo qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, o produto voltará a depender de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde. O portal da ANVISA disponibiliza várias informações sobre os procedimentos a serem adotados para a regulação de medicamentos, e pode ser consultado o fluxo para a regulação de registro de medicamentos novos:

Figura 2 Fluxo para a regulação de registro de medicamentos novos



Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-eautorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-novos/registro>>. Acessado em 16 dez. 2017.

Cumprе ressaltar ainda que é atribuição da ANVISA, junto à CMED, regular os medicamentos e estabelecer ajustes nos preços de mercado praticados, se necessário. A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) criou o Coeficiente de Adequação de Preço – CAP para atuar na otimização de recursos públicos destinados à aquisição de medicamentos. O Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) é um desconto mínimo obrigatório, incidente sobre o Preço Fábrica - PF de alguns medicamentos nas compras realizadas pelos entes da Administração Pública Direta e Indireta da União, dos Estados, do

Distrito Federal e dos Municípios. O objetivo da sua criação foi uniformizar o processo de compras públicas de medicamentos para tornar efetivo o acesso universal e igualitário. A regra de cálculo do CAP é feita a partir da média da razão entre o Índice do Produto Interno Bruto (PIB) per capita do Brasil e os Índices do PIB per capita da Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal, ponderada pelo PIB. A RESOLUÇÃO CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006 (BRASIL, 2006) pondera que distribuidoras, empresas, representantes, postos de medicamentos, unidades volantes, farmácias e drogarias devem aplicar o CAP ao preço dos produtos, quando estes forem destinados a entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios.

5 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO

Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) são aquelas que envolvem a cooperação entre instituições públicas e privadas para o desenvolvimento de novas tecnologias para o SUS. A Lei 11.196/2005 considera inovação tecnológica “a concepção de novo produto ou processo de fabricação, bem como a agregação de novas funcionalidades ou características ao produto ou processo que implique melhorias incrementais e efetivo ganho de qualidade ou produtividade”. Essas parcerias são de extrema importância para o desenvolvimento da saúde no país e são incentivadas pela Lei 11.196/2005 que dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica, concedendo à pessoa jurídica incentivos como: dedução de valor correspondente à soma dos dispêndios realizados no período de apuração com pesquisa tecnológica e desenvolvimento de inovação tecnológica classificáveis como despesas operacionais pela legislação do Imposto sobre a Renda da Pessoa Jurídica, redução de 50% (cinquenta por cento) do Imposto sobre Produtos Industrializados - IPI incidente sobre equipamentos, máquinas, aparelhos e instrumentos, bem como os acessórios sobressalentes e ferramentas destinados à pesquisa e ao desenvolvimento tecnológico, entre outros incentivos que visam ao desenvolvimento da qualidade e da produtividade de novos produtos e tecnologias para a área da saúde.

Foi a partir de 2004, com a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), que começaram a ser implantadas diretrizes visando ao desenvolvimento produtivo no país. Destacam-se alguns marcos legais como: a publicação de importantes marcos legais, como a Lei de Inovação (Lei 10.973/2004), Lei do Bem (Lei 11.196/2005), Lei de Biossegurança (Lei 11.105/2005) e Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (Decreto 6.041/2007), além da criação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial (CNDI) e

da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) para promoção do diálogo entre setores público e privado.

Essa Política de Desenvolvimento Produtivo é um fator importante para a promoção do crescimento sustentável brasileiro a partir de investimentos em inovação tecnológica. As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo são incentivadas a ampliar as exportações no comércio mundial e a aumentar os investimentos em tecnologia, através de ações sistêmicas e estratégias que consolidem o país nessa área. Segundo a Portaria 2.531/14 os objetivos das PDPs são:

I - ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS; II - reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as [sic] necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde; III - racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos; IV - proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade [sic], considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais; V - fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do [colocar aqui o que significa esta sigla] (CEIS) e para torná-las competitivas e capacitadas; VI - promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS; VII - buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e VIII - estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS. (BRASIL, 2014e)

Essas metas fomentam a política social de saúde, pois promovem a inovação tecnológica, aumentam a competitividade das empresas, reduzem preços. Aliado a isso, foi criado em 2009, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), pelo Ministério da Saúde, para a integração das políticas governamentais, que implementa e avalia políticas para fomento, desenvolvimento, inovação na área da saúde, contribuindo para a redução da vulnerabilidade do SUS.

A política industrial, em especial as políticas para o desenvolvimento produtivo em saúde, tornou-se uma espécie de mola propulsora para os processos de *catching up*, em saúde,

no Brasil. Nesse contexto, Landes (1969); Nelson & Wright (1992); Okahwa & Kohama (1989), apud Albuquerque, Souza e Baessa, (2004), afirmam que:

Todos os países que realizaram processos bem-sucedidos de *catching up* [grifo nosso] (Alemanha, Estados Unidos, Japão, entre outros) iniciaram seus processos por meio da cópia, imitação e transferência de tecnologia dos centros mais avançados.

No entanto, o sucesso da implementação de um processo de *catching up*⁷ não se limita apenas à execução eficiente da fase imitadora. É necessário, também, que o país crie um ambiente propício à capacidade inovadora, capaz de aperfeiçoar tecnologias já existentes e desenvolver inovações (DOSI, 1988 apud LEMOS et al., 2016)⁸. Nesse contexto, entende-se que processos de caráter puramente imitativos não favorecem o desenvolvimento tecnológico sustentável de países que se encontram em estágios ainda pouco maduros de desenvolvimento tecnológico, como é o caso do Brasil, no campo das tecnologias em saúde. A política para o desenvolvimento produtivo foi uma ferramenta criada pelo governo com o objetivo de promover a transferência de tecnologia, que por sua vez, favorece a produção nacional de produtos e/ou execução de processos independente do auxílio de um parceiro.

No que tange ao regime sanitário de produtos relacionados às PDPs, cumpre ressaltar que:

- I. para a 1ª aquisição, o registro sanitário do produto objeto da PDP poderá ser da instituição pública ou da entidade privada, desde que esteja em processo comprovado de transferência e absorção de tecnologia, nos termos do inciso XXXII do artigo 24 da Lei nº 8.666/1993;
- II. no caso do produto possuir registro sanitário em nome da entidade privada e estar em processo de transferência de tecnologia, a instituição pública deverá possuir todas as informações técnicas e cópia de inteiro teor do dossiê do referido registro aprovado pela ANVISA, assim como a documentação requerida para sua eventual atualização;
- III. na 1ª aquisição do produto objeto da PDP, a instituição pública terá o prazo de 60 dias para apresentar à ANVISA o pedido de registro, em seu nome, do produto objeto da PDP, nos termos da regulamentação da ANVISA (“Registro Clone”); e
- IV. a Anvisa deverá concluir as análises requeridas no âmbito dos projetos de PDP e de PDP para registro e alteração pós-registro em até 60 dias da data do requerimento e estabelecer um cronograma detalhado (BRASIL, 2014c).

⁷ Em Economia, designa-se por convergência (*catching-up*) o processo em que as economias em desenvolvimento se aproximam do nível de riqueza acumulada das economias mais desenvolvidas. (BASTOS, 2015).

⁸ DOSI, G. (1988), “The nature of the innovative process”. In: DOSI, G.; FREEMAN, C.; NELSON, R. (eds.), *Technical change and economic theory*. London: Pinter Publishers, p. 221-38.

6 O FINANCIAMENTO DA SAÚDE NO BRASIL E NO MUNDO

A saúde pública brasileira tem sido alvo, nos últimos anos, de reformas que visam à sua melhoria, ao seu acesso e à sua qualidade de atendimento. Quando o assunto é esse, não se pode deixar de mencionar as reformas promovidas pela implantação do Sistema Único de Saúde, que traz em seu bojo uma grande responsabilidade social. A abertura constitucional de 1988 proporcionou que os cidadãos pudessem ter a saúde pública, gratuita e de qualidade, como uma realidade que se conquista a cada dia. Na década seguinte, a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, acrescentou à legislação da saúde pública condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços; ela “regula, em todo o território nacional, as ações e serviços de saúde, executados isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas naturais ou jurídicas de direito Público ou privado”. A saúde como um direito fundamental do ser humano, também tem o Estado como provedor das condições indispensáveis ao seu pleno exercício para todos. Portanto, segundo esse aparato legal, “o dever do Estado de garantir a saúde consiste na formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e no estabelecimento de condições que assegurem acesso universal e igualitário”, no entanto, “o dever do Estado não exclui o das pessoas, da família, das empresas e da sociedade.” O Sistema Único de Saúde brasileiro é constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, além de instituições públicas federais, estaduais e municipais de controle de qualidade, pesquisa e produção de insumos, medicamentos, inclusive de sangue e hemoderivados, e de equipamentos para saúde.

Vários mecanismos legais têm sido implantados para colaborar com o equilíbrio das despesas, como por exemplo, a Emenda Constitucional nº 29, de 13 de setembro de 2000, visa

assegurar os recursos mínimos para o financiamento das ações e dos serviços públicos de saúde, determinando a aplicação do mínimo exigido da receita resultante de impostos estaduais e municipais para atendimento aos serviços públicos de saúde (BRASIL, 1988b). Essa Emenda determina que o Sistema Único de Saúde seja financiado com recursos do orçamento da seguridade social, da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, além de outras fontes como da iniciativa privada, no entanto é proibida a participação direta ou indireta de empresas ou capitais estrangeiros na assistência à saúde, somente nos casos previstos em lei. Através dessa Emenda, é possível estender a participação na contribuição financeira de outras instancias:

a Emenda Constitucional nº 29 tem um papel crucial na ampliação do gasto em saúde [...]. No entanto, vale frisar a importância da [Emenda Constitucional] (EC) 29 no sentido de reforçar as ações de saúde numa situação de competência concorrente das três esferas de governo. De um lado, a fixação de recursos mínimos para aplicação dos Estados serve como catalisador da discussão, que já vem sendo conduzida, sobre a necessidade da esfera estadual assumir maiores obrigações dentro da gestão do SUS, notadamente na alta e média complexidade e na articulação regional do sistema. De outro lado, a fixação de recursos mínimos a serem aplicados por cada uma das municipalidades trabalha no sentido de abolir a prática identificada em certas regiões, onde alguns municípios, mais comprometidos com o SUS, acabavam assumindo atenção à saúde de cidadão de outros municípios. (BIASOTO JR., 2003 apud RIBEIRO; PIOLA; SERVO, 2007, p. 39 a 40)⁹.

Todos esses avanços e determinações constituem, por outro lado, um grande desafio para o país, visto que, do ponto de vista financeiro, são várias as dificuldades dos setores executores da manutenção dessas prerrogativas devidos aos altos gastos da saúde pública. No cenário anterior à conquista dos direitos sociais Constitucionais como em seu artigo 196 que assegura que 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”, a população não contava com esse aparato para o atendimento e o acesso necessários a manutenção da saúde. O

⁹BIASOTO JR., G. Setor Saúde: constituição do SUS, financiamento federal, transferências e questões federativas. (mimeo) IE/UNICAMP: Campinas, 2003.

sistema de saúde brasileiro, no período de 1950, gastava cerca de 1% do PIB com programas de saúde pública (MC GREEVEY et al., 1984). Porque sem a proteção estatal, o atendimento da maioria da população era feito de forma precária pela iniciativa de entidades religiosas, assistência social, etc. Por isso a importância dessas transformações na realidade brasileira, pois representam um avanço social sem precedentes. A criação do Sistema Único de Saúde é também um grande evento de transformações na realidade da saúde pública, pois garante mediante políticas sociais e econômicas a redução do risco de doença e de outros agravos, além do acesso universal e igualitário aos serviços de saúde. O desafio do financiamento da saúde pública é uma realidade constante agravada por fatores como: o envelhecimento da população, diminuição na taxa de natalidade, aumento dos casos de doenças crônicas, o custo elevado de medicamentos, etc. No entanto, segundo pesquisas na área, a preocupação com o financiamento da saúde não é exclusividade do Brasil pois:

o financiamento da saúde é, por motivos diversos, objeto de preocupação em quase todos os países. Nos países desenvolvidos, que investem parcela considerável do seu Produto Interno Bruto em saúde, cresce a preocupação com a eficiência, efetividade e equidade nos gastos, uma vez que o incremento nos dispêndios com serviços médico-assistenciais não redundam, necessariamente, em melhores condições de saúde e nem resolvem, automaticamente, as iniquidades no acesso aos serviços. Nos países em desenvolvimento, por sua vez, existe o problema adicional de estender a cobertura a toda a população e de atender as *[sic]* exigências de financiamento setorial em concorrência com outras necessidades do desenvolvimento social e econômico (RIBEIRO; PIOLA; SERVO, 2007).

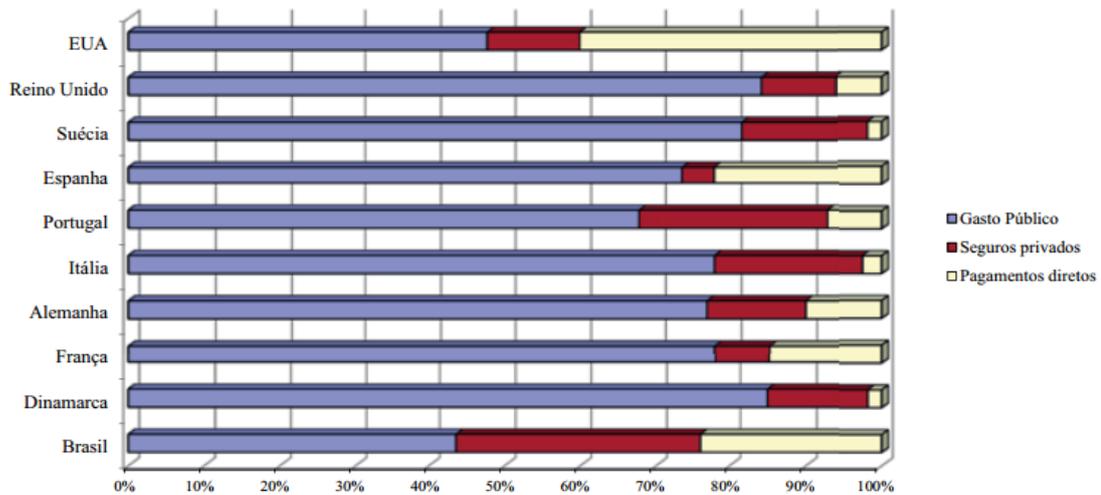
É o que acontece com o Brasil ao estender a cobertura à população e enfrentar as dificuldades paralelas à manutenção do financiamento desequilibrado pelas receitas e despesas. Com isso, o financiamento da saúde pública é um dos desafios enfrentados pelo SUS que precisa instituir novos parâmetros para esse enfrentamento e mudar o modelo de gestão do sistema de saúde. As mudanças são necessárias porque a política social e a política de desenvolvimento são indissociáveis, pois a capacidade regulatória do país se reflete na produção, na economia, na compra de medicamentos, no investimento em políticas públicas para a manutenção do bem-estar social.

Em alguns países, o sistema de saúde está associado ao bem-estar social o que conduz à universalização da política social também em outras áreas (educação, previdência, assistência social). A questão do financiamento da saúde atinge todos os países. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no *Relatório Mundial da Saúde*, quanto ao *financiamento da cobertura universal*,

Todos os países, ricos e pobres, lutam para angariar os fundos requeridos para pagar os serviços de saúde [de] que as suas populações necessitam ou procuram (o que por vezes tem significados diferentes). Nenhum país, não importa quão rico, é capaz de prover toda a sua população com todas as tecnologias ou intervenções que podem melhorar a saúde ou prolongar a vida. Mas enquanto os sistemas de saúde dos países mais ricos podem mais facilmente enfrentar limitações orçamentais – frequentemente exacerbadas pela dupla pressão do envelhecimento populacional e de recursos humanos de saúde em retracção [*sic*] – a despesa com a saúde permanece relativamente elevada. Os Estados Unidos da América e a Noruega gastam, ambos, mais de US\$ 7.000 per capita por ano; a Suíça mais de US\$ 6.000. Os países da OCDE como um grupo gastam em média cerca de US\$ 3.600. No outro extremo da escala de rendimento alguns países lutam para assegurar o acesso aos serviços mais básicos: 31 dos Estados Membros da OMS gastam menos de US\$ 35 *per capita* por ano e quatro gastam menos de US\$ 10, mesmo depois de incluídas as contribuições dos parceiros externos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010, p.21).

Essa crise que se estende pelo globo, demonstra que não existe um modelo ideal de sistema de saúde pública. Os sistemas de saúde geralmente são articulados em três componentes: político, econômico ou médico, e sua composição depende do desenvolvimento político e social do país. Existe o modelo Universalista (financiamento público com recursos dos impostos e acesso universal aos serviços), Modelo do Seguro Social (seguro no qual a participação é obrigatória, o financiamento é de contribuições dos empresários e trabalhadores), Modelo de Seguros Privados (este modelo é fragmentado, descentralizado e tem pouca regulação do Estado. Exemplo: Estados Unidos), Modelo Assistencialista (destinado à pessoas carentes, o Estado presta assistência às pessoas sem condições de arcar com as despesas de saúde).

Gráfico 1 Composição percentual do gasto em saúde do Brasil e de alguns países da OCDE, relativamente ao financiador (público, seguro privado e pagamento direto), 2009



Fonte: World Health Statistics – 2012, OMS, disponível em http://www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Part3.pdf.

A partir do gráfico acima é possível ratificar que os gastos públicos em saúde do Brasil são consideravelmente menores se comparados a de alguns países da OCDE os quais, não por acaso, vivenciam um estágio de desenvolvimento econômico muito superior ao vivenciado pelo Brasil.

6.1 A PESQUISA E O DESENVOLVIMENTO E O ALTO CUSTO DE MEDICAMENTOS

A atual dubiedade enfrentada com o alto valor de determinadas terapias tem dificultado o acesso da população aos medicamentos. Muitos dos experts na área têm considerado o valor dos medicamentos proibitivo e prejudicial. Por outro lado, tenta-se justificar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes que fazem uso das terapias desenvolvidas como argumentos para se estabelecer os altos preços de mercado (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2015).

De maneira geral, os valores dos medicamentos similares, recém-desenvolvidos, são fixados com base no valor praticado pelo medicamento o qual vem “substituir”, acrescidos em

10 a 20% de seu valor. Foi o que aconteceu, por exemplo, com o medicamento mesilato de imatine, que, em 2001, apareceu como substituinte do Interferon, que era o medicamento considerado à época como a terapia-padrão para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Embora a prática de aumentar de 10 a 20% o valor do medicamento recém-desenvolvido seja amplamente conhecida, outros fatores influenciam diretamente no preço pelo qual um medicamento será disponibilizado. De acordo com Abboud (2013), tal fato suporta a noção de que os preços dos medicamentos refletem as dinâmicas geopolíticas e socioeconômicas não relacionadas ao custo de seu desenvolvimento [Tradução nossa]¹⁰.

A tabela abaixo mostra o quanto varia o preço de um mesmo medicamento em diferentes países:

Tabela 2 Estimativas anuais de preço, por região de fármacos aprovados para o tratamento de LMC.

País	Preço em mil dólares americanos (arredondado para aproximadamente 0,5 mil dólares)		
	Imatinibe	Nilotinibe	Dasatinibe
Estados Unidos	92	115,5	123,5
Alemanha*	54	60	90
Reino Unido	33,5	33,5	48,5
Canadá	46,5	48	62,5
Noruega	50,5	61	82,5
França	40	51,5	71
Itália	31	43	54
Coreia do Sul	28,5	26	22
México	29	39	49,5
Argentina	52	73,5	80
Austrália	46,5	53,5	60
Japão	43	55	72
China	46,5	75	61,5
Rússia	24	48,5	56,5
África do Sul	43	28	54,5

Preços nos Estados Unidos do Red Book online. Outros preços fornecidos por especialistas em LCM de seus países.

*Na Alemanha, uma nova norma, a “Lei de Reestruturação do Mercado Farmacêutico” ou AMNOG (arzneimittelneueord.nungsgesetz), entrou em vigor em janeiro de 2011, por meio da qual os preços dos novos fármacos são negociados de acordo com seu benefício, em comparação com outros fármacos no mercado para a mesma indicação. Normas sanitárias.

¹⁰ Trecho original em inglês: *This supports the notion that drug prices reflect geopolitical and socioeconomic dynamics unrelated to the cost of drug development.*

Um estudo envolvendo mais de 100 especialistas em Leucemia Mieloide Crônica avaliou as razões pelas quais o preço praticado por um mesmo grupo de medicamentos, com foco especial voltado para grupo terapêutico conhecido como inibidores de tirosina-quinase, apresenta surpreendentemente tanta variação em diferentes países ao redor do mundo. Historicamente, existem duas vertentes que regulam o mercado e, conseqüentemente, o preço dos produtos ofertados, que são a doutrina chamada de “*just price*” ou “*justum pretium*”¹¹ e a doutrina do livre mercado, do inglês “*free Market*”.

Pfister (2013) reitera o fato de que, embora os custos com a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos sejam atividades onerosas, elas não são as únicas responsáveis por compor o preço do produto final disponibilizado pelo mercado. Adicionalmente, o autor descreve que “mesmo quando mais fármacos se tornam disponíveis em um espaço terapêutico particular, sugerindo um potencial para a competição aumentada que circunda a escolha de agentes, os preços parecem se manter elevados” (p. 3487)¹². Portanto, parece também não existir uma correlação entre a eficácia do novo medicamento e o seu preço, como afirma Kantarjian et al.(2013).

Nos Estados Unidos, três médicos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Peter B. Bach, Leonard B. Saltz e Robert E. Wittes se expressaram quanto aos preços exorbitantes de medicamentos similares praticados por algumas indústrias farmacêuticas, e o preço do Zaltrap foi matéria particularmente discutida. Antes de seu lançamento, o medicamento utilizado para o tratamento de câncer colorretal metastático em estágio avançado era o Avastin, o qual já havia sido reconhecido como detentor de características moleculares similares ao Zaltrap. Foi constatado, inclusive, que a administração do Avastin era muito mais benéfica ao paciente, se comparada à administração do Zaltrap, e que ambos os medicamentos proporcionavam ao

¹¹ Em português, “preço justo” (para “*just price*” e “*justum pretium*”) e “mercado livre” (para “*free market*”).

¹² Trecho original, em inglês: *Even when more drugs become available in a particular therapeutic space suggesting a potential for increased competition surrounding the choice of agents, prices seem to remain high.*

paciente uma sobrevida, em média, de 1,4 mês. Entretanto, o valor mensal de terapia com Zaltrap, sem que ele oferecesse vantagens significativas em relação ao Avastin, era quase 2 vezes superior ao tratamento com o medicamento já utilizado. A decisão dos médicos, portanto, foi a de não utilização do novo medicamento recém-aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) pelo fato de que

Uma vez que tudo isso é levado em consideração, pode parecer surpreendente que a decisão de excluir o Zaltrap do nosso formulário hospitalar tenha sido difícil de tomar. Mas, devido ao fato de a nossa cultura médica igualar “novo” com “melhor”, de modo tão inequívoco, uma decisão como esta pode parecer fora de questão em um hospital de referência no tratamento do câncer. (BACH et al., 2012, tradução nossa).

Portanto, a concepção de que medicamentos novos são medicamentos com maior eficácia é equivocada. A FDA, na aprovação dos medicamentos, não toma como condição para o registro a apresentação de vantagens sobre os medicamentos similares já existentes, apenas uma análise quanto à sua eficácia e segurança é realizada. Dessa maneira, fica encarregada, aos interessados, a decisão de continuar utilizando os protocolos comuns e ou optar por uma nova tecnologia.

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Identificar tecnologias em potencial voltadas para o tratamento da Leucemia, em especial, da Leucemia Mieloide Crônica – LMC.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear medicamentos em teste clínico para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC);
- analisar os estudos clínicos com o objetivo de identificar evidências da eficiência e segurança dos medicamentos que estão sendo testados especificamente para o tratamento da LMC;
- analisar os protocolos adotados pelo SUS para o tratamento da LMC com vistas a apontar novos medicamentos (terapias) e/ou novas dosagens de medicamentos com base nos resultados encontrados na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, online, cujo site é clinicaltrials.gov;
- buscar e analisar as informações sobre as patentes, referentes aos medicamentos/princípios ativos de maior pertinência de acordo com os testes clínicos, com a finalidade de agregar essas informações ao dossiê técnico.

8 METODOLOGIA

Os estudos voltados à identificação de novas tecnologias apresentam peculiaridades inerentes a cada doença. Logo, não há uma metodologia clássica a ser seguida, e é imperioso que as metodologias existentes sejam adequadas a cada caso (SOARES, *et al.*, 2015). Desta forma, coube no âmbito deste trabalho, a adaptação de procedimentos que atendessem às determinações para a obtenção de informações que fossem relevantes para o alcance do objetivo inicialmente proposto.

A metodologia conhecida como EUROSCAN¹³ é a mais próxima da utilizada no presente trabalho, no entanto, ela não é capaz de satisfazer às necessidades prementes do estudo por não compreender todas as etapas que serão realizadas. A metodologia EUROSCAN se baseia no Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e conta com a colaboração de 18 agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS). As agências incluem, por exemplo, o Ministério da Saúde de Israel e a Agência para medicamentos e Tecnologias em Saúde do Canadá (CADTH). Todas as agências possuem um site onde podem ser encontradas informações relacionadas às diversas questões envolvendo saúde, bem como informações relacionadas à patente.

A seleção das tecnologias para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica foi feita com base nos estudos clínicos de fases III e IV identificados no site clinicaltrials.gov. Para isso, utilizou-se a busca avançada, empregando como palavra-chave, no campo “condition” os termos *Chronic Myeloid Leukemia*¹⁴.

O clinicaltrials.gov é uma plataforma americana que disponibiliza ao público em geral, de forma simplificada, acesso às informações relacionadas aos estudos clínicos para diversas condições. O site é atualmente mantido pela National Library of Medicine (NLM) no Instituto

¹³ A metodologia é descrita com maiores detalhes em:

<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico.pdf>

¹⁴ Termos em inglês para “afecção” (condition) e “Leucemia Mieloide Crônica” (Chronic Myeloid Leukemia).

Nacional de Saúde (National Institutes of Health (NIH)). As informações disponibilizadas por meio da plataforma são provenientes dos financiadores do estudo ou do investigador principal do estudo clínico, também denominado “estudo intervencional”. Os estudos clínicos, por sua vez, são realizados com voluntários que concordaram com a intervenção, que pode ser por meio de um medicamento, comportamento ou procedimento. Os estudos disponibilizados na plataforma são conduzidos em 195 países. É importante ressaltar que o site não contempla todos os estudos clínicos conduzidos nos Estados Unidos, uma vez que não é para todas as tecnologias em saúde que os estudos são exigidos pela lei do Estado.

Em seguida, realizou-se o levantamento das patentes concernentes às tecnologias identificadas no *clinicaltrials.gov*. O levantamento foi realizado utilizando-se a plataforma privada Thomson Reuters Integrity. Buscou-se inicialmente pelo nome do princípio ativo, posteriormente realizou-se uma seleção por resultados relacionados à Leucemia Mieloide Crônica e posteriormente refinou-se os resultados para “*drugs*”¹⁵. Dessa forma, foi possível identificar os documentos de patente relacionados aos princípios ativos buscados e que se referiam a um produto propriamente dito (composição, forma cristalina etc.).

Em etapa seguinte, foram buscadas as patentes brasileiras correspondentes às patentes identificadas. Para isso, utilizou-se a plataforma de busca de patentes europeia, a *Espacenet Patent Search*¹⁶. Em seguida, as informações foram confirmadas por meio de uma busca no site do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). O levantamento dos documentos de patente visa identificar se existe algum impedimento legal para o uso de uma determinada tecnologia, garantindo a liberdade de operar, sem que os direitos de terceiros sejam infringidos.

Por fim, foram analisados os atuais protocolos para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica para adultos, tendo como referência a Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013

¹⁵ Termo em inglês para “fármacos”

¹⁶ O link para acessar a plataforma é <https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP>.

(BRASIL, 2013). Cumpre ressaltar que, durante todo o procedimento de pesquisa, os relatórios emitidos pela CONITEC foram cuidadosamente analisados, devido à relevância das decisões tomadas pela comissão.

9 RESULTADOS

O presente trabalho teve como ferramenta-chave o uso do portal *Clinical Trials.gov*. É importante ressaltar que a segurança e validade científica dos estudos levantados são de responsabilidade do financiador dos estudos. Ainda, o fato de o estudo estar disponível para verificação de seus resultados não significa que eles tenham sido avaliados pelo Governo Federal dos Estados Unidos. Portanto, apesar da plataforma ser utilizada como referência mundial para a análise dos testes clínicos, torna-se necessária uma visão um pouco mais crítica dos resultados disponibilizados, principalmente quando o financiador do estudo é aquele que desenvolve o medicamento.

No referido portal, foram avaliados os estudos/testes clínicos em fases III e IV para a condição de LMC. O próprio site apresenta uma breve descrição das fases clínicas, as quais serão apresentadas abaixo a título de referência:

- Fase 0: Estudo exploratório envolvendo exposição humana muito limitada ao medicamento, sem objetivos terapêuticos ou diagnósticos (por exemplo, estudos de triagem, estudos de triagem);
- Fase 1: estudos geralmente realizados com voluntários saudáveis e que enfatizam a segurança. O objetivo é descobrir quais são os eventos adversos mais frequentes e graves da droga e, muitas vezes, como a droga é metabolizada e excretada;
- Fase 2: estudos que coletam dados preliminares sobre a eficácia (se o medicamento atua em pessoas que têm uma determinada doença ou condição). Por exemplo, os participantes que recebem a droga podem ser comparados a participantes semelhantes que recebem um tratamento diferente, geralmente uma substância inativa, chamada placebo, ou uma droga diferente. A segurança continua a ser avaliada e os eventos adversos de curto prazo são estudados;

- Fase 3: estudos que reúnem mais informações sobre segurança e eficácia, estudando diferentes populações e diferentes dosagens e usando a droga em combinação com outras drogas; e
- Fase 4: estudos ocorridos após a FDA aprovar um medicamento para comercialização. Estes incluem estudos de exigência e compromisso pós-mercado que são exigidos ou acordados pelo patrocinador do estudo. Esses estudos reúnem informações adicionais sobre a segurança, eficácia ou uso ideal de uma droga (NIH, c1993, tradução nossa).

A presente pesquisa teve início por meio da seleção da opção “*advanced search*”¹⁷ no site *Clinicaltrials.gov*. Buscou-se por “*chronic myeloid leukemia*” no campo “*condition*”. Ademais, utilizou-se um filtro para a busca relacionada às fases dos estudos, selecionando-se apenas os testes que se encontravam nas fases III e IV, ou seja, estudos mais avançados e cujos resultados encontravam-se disponíveis.

Utilizando-se dos critérios acima, foram recuperados 166 testes clínicos em fases III e IV, sendo 29 testes clínicos com resultados já disponíveis. Inicialmente, todos os 166 testes foram organizados em relação à referência atribuída pelo site, para o estudo (referência essa precedida pelas letras NCT e complementada por números), ao título do estudo, ao tipo de intervenção (medicamento ou procedimento em análise), à fase de teste e, por fim, ao financiador ou “sponsor” do estudo. Os referidos dados foram organizados em uma primeira tabela (“quadro 16”) intitulada “Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV”.

Tendo sido realizado o filtro acima, apenas os testes cujos resultados já se encontravam disponíveis foram avaliados de maneira mais detalhada. Para tal, uma nova tabela denominada “Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV com resultados” foi elaborada (quadro 17). Nessa tabela, foram organizadas em colunas as seguintes informações:

¹⁷ Termo em inglês para “busca avançada”

- “dispositivo ou tecnologia com resultados”;
- “condição” para a qual o medicamento ou procedimento foi testado;
- “tipo de estudo” que se refere a uma breve descrição do teste;
- “critério ou finalidade do teste”;
- dosagem avaliada no teste;
- protocolos utilizados pelo SUS para tratamento da LMC de acordo com a Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013 (protocolos para adultos), chamado na Tabela de “Resumo da quimioterapia para a LMC
- “grau de eficiência do teste”; e
- forma farmacêutica.

9.1 TECNOLOGIAS IDENTIFICADAS NAS FASES III e IV E SUAS INDICAÇÕES GERAIS

Nilotinibe: indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC), cromossomo Filadélfia positivo, em fase crônica ou em fase acelerada após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe (TASIGNA, 2018);

Ponatinibe: inibidor da tirosina-quinase (ITQ), concebido com a finalidade de inibir a atividade da quinase da BCR-ABL nativa, e todas as variantes mutantes, incluindo a mutação T315I (*gatekeeper*)¹⁸. A Autorização de Introdução no Mercado foi concedida pela Comissão Europeia em 1 de julho de 2013 para as seguintes indicações em doentes adultos:

- leucemia mieloide crônica (LMC) de fase crônica, de fase acelerada ou de fase blástica, com resistência ao dasatinibe ou nilotinibe; com intolerância ao dasatinibe ou ao

¹⁸ Termo em inglês para “guardião”

nilotinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou com a mutação T315I, e

- leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossomo Filadélfia (LLA Ph+), com resistência ao dasatinibe; com intolerância ao dasatinibe e para os quais o tratamento subsequente com imatinibe não é clinicamente apropriado; ou com a mutação T315I (ICLUSIG, 2015)

Mesilato de Imatinibe: o mesilato de imatinibe é indicado para:

- pacientes pediátricos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) cromossomo Filadélfia positivo (Ph+), recém-diagnosticada e sem tratamento anterior;

- pacientes adultos com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), cromossomo Filadélfia positivo, recentemente diagnosticada, bem como para o tratamento de pacientes com LMC cromossomo Filadélfia positivo, em crise blástica, fase acelerada, ou fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfainterferon;

- tratamento de pacientes adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA Ph+) cromossomo Filadélfia positivo, recentemente diagnosticada, integrado com quimioterapia,

- tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST) (Comprimido revestido, de 100 e 400 mg)¹⁹;

Dasatinibe: é um medicamento de prescrição médica usado para tratar adultos com:

- Leucemia Mieloide Crônica (LMC), que não estão mais se beneficiando, ou têm intolerância à terapia anterior, incluindo mesilato de imatinibe;

- Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossomo Filadélfia positivo (LLA Ph+), que não estão mais se beneficiando, ou têm intolerância à terapia anterior (comprimidos revestidos, de 20 mg, 50 mg, 100 mg e 140 mg)²⁰;

¹⁹ Cf. Mesilato de Imatinibe, 2017.

²⁰ Cf. Sprycel, 2018

Bosutinibe: BOSULIF, aprovado pela FDA em setembro de 2012, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doenças crônicas, cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) em fase acelerada ou blástica com resistência ou intolerância à terapia prévia. BOSULIF foi aprovado com base em testes clínicos que incluíam doentes com LMC tratados com imatinibe, seguido por um medicamento de segunda linha, também inibidor de tirosina-quinase (TKI)²¹;

Interferon-alfa 2a: (solução injetável) está indicado para o tratamento de:

- neoplasmas do sistema linfático ou hematopoético: tricoleucemia; linfoma cutâneo de células T; leucemia mieloide crônica; trombocitose associada à doença mieloproliferativa; linfoma não Hodgkin de baixo grau;

- neoplasmas sólidos: sarcoma de Kaposi relacionado à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em pacientes sem histórico de infecção oportunista; carcinoma de células renais avançado; melanoma maligno metastático; melanoma maligno ressecado cirurgicamente (espessura do tumor 1,5 mm) em pacientes sem metástases em linfonodos ou a distâncias detectáveis clinicamente;

- doenças virais: hepatite crônica B ativa em pacientes adultos confirmada por marcadores de replicação viral (HBVDNA, polimerase de DNA ou HBeAg); hepatite crônica C em pacientes adultos com positividade para anticorpos HCV ou HCV-RNA e que apresentam níveis séricos elevados de alanina aminotransferase (ALT) sem descompensação hepática (Child de classe A)²²;

Citarabina (ARA-C): (solução injetável de 20 mg/mL e 50 mg/mL) Citarax® (citarabina) é principalmente indicado na indução e manutenção da remissão de leucemias não linfocíticas agudas em adultos e crianças. É também útil no tratamento de outras leucemias, como leucemia linfocítica aguda e leucemia mielocítica crônica (fase blástica). Citarax® pode

²¹ Cf. Medlineplus.top, 2017

²² Cf. [Roferon –A \(2015\)](#).

ser utilizado sozinho ou em combinação com outros agentes antineoplásicos; frequentemente, os melhores resultados são obtidos na terapia combinada²³;

Interferon Alfa 2ª Recombinante: (solução injetável) o Interferon Alfa-2A recombinante é um modificador da resposta ou que apresenta propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras²⁴;

Peginterferon alfa-2a (ou Interferon Alfa-2a Peguilado): indicações: Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) é indicado para o tratamento de hepatite crônica C em:

- pacientes não cirróticos;
- pacientes cirróticos com doença hepática compensada – Estudo 74; - (Exemplo de medicamento de segunda linha);

Ciclofosfamida: (drágeas - pó para preparações extemporâneas (injetável) propriedades antineoplásicas: pacientes com indicação de cirurgia e/ou irradiação não devem ser tratados apenas com quimioterapia. A classificação seguinte é um guia para várias doenças que podem se beneficiar da quimioterapia com ciclofosfamida:

I. desordens mieloproliferativas e linfoproliferativas frequentemente sensíveis:

- a) linfomas malignos (Estádios III e IV, de acordo com o estadiamento de Peter);
- b) mieloma múltiplo;
- c) leucemias;
- d) mycosis fungoides (estado avançado); e

II. tumores malignos sólidos frequentemente sensíveis:

- a) neuroblastoma (em pacientes com disseminação);
- b) adenocarcinoma do ovário;
- c) retinoblastoma;

III. tumores malignos raramente sensíveis:

²³ Cf. Citarax (2016).

²⁴ Cf. Blauferon A (2015).

- a) carcinoma de mama;
- b) neoplasias do pulmão²⁵;

Fludarabina: (ampola compreendendo 50 mg de fosfato de fludarabina): é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica das células B (LLC) que não tenham respondido, ou cuja doença tenha progredido, durante ou após pelo menos um tratamento padrão contendo um agente alquilante²⁶

Ciclosporina A: (emulsão oftalmológica estéril) emulsão indicada para o tratamento do olho seco²⁷;

Micofenolato de mofetila: (comprimidos revestidos, de 500 mg) **micofenolato** de mofetila é indicado para evitar a rejeição de órgãos transplantados e para o tratamento de rejeição que não esteja respondendo ao tratamento habitual em pacientes adultos que tenham recebido transplante de rins, coração ou fígado. Micofenolato de mofetila deve ser usado juntamente com a ciclosporina A e corticosteroides²⁸;

Metotrexato: (solução injetável de 25 mg/mL e 100 mg/mL) é indicado para o tratamento dos seguintes tumores sólidos e neoplasias hematológicas:

- neoplasias trofoblásticas gestacionais (coriocarcinoma uterino, corioadenoma destruens e mola hidatiforme) (tipos de tumores relacionados à gestação);
- leucemias linfocíticas agudas (câncer das células brancas (leucócitos) do sangue);
- câncer pulmonar de células pequenas;
- câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas);
- câncer de mama;
- osteossarcoma (tumor maligno dos ossos);

²⁵ [Cf. Genuxal \(2014\).](#)

²⁶ [Cf. Fludara \(2014\).](#)

²⁷ [Cf. Restasis \(2014\).](#)

²⁸ [Cf. Micofenolato de Mofetila \(2018\)](#)

- tratamento e profilaxia de linfoma (câncer no sistema linfático) ou leucemia meníngea (grupo de cânceres que afetam as células brancas do sangue);

- terapia paliativa de tumores sólidos inoperáveis;

- linfomas não Hodgkin e linfoma de Burkitt²⁹;

Pentostatina: pentostatina é usada para o tratamento, controle, prevenção e melhora da seguinte doença, condição e sintoma: leucemia de células pilosas³⁰;

Tacrolimo: (cápsula de 1 e 5 mg) é recomendado para pacientes transplantados de rim ou fígado para evitar que o seu sistema imunológico rejeite o órgão transplantado. É recomendado que tacrolimo seja utilizado concomitantemente com corticosteroides³¹;

Sirolimus: (solução oral e drágeas) é indicado na profilaxia da rejeição de órgãos em transplantados renais. Recomenda-se que seja utilizado em regimes terapêuticos com a ciclosporina e corticosteroides³²;

Ginseng Americano: Do gênero *Panax quinquefolius*, é conhecido por possuir propriedades anticancerígenas, especialmente no tratamento de câncer colorretal³³;

Fentanil sublingual spray: É indicado para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação):

- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional;

- para administração conjunta com neuroléptico, como o droperidol, na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional;

²⁹ Cf. Miantrex CS (2013).

³⁰ Cf. Pentostatin (c2018).

³¹ Cf. Tacrolimo (2015).

³² Cf. Rapamune (2014).

³³ Cf. Barton (2011).

- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis;
- para administração espinal no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal³⁴;

Dactinomicina Biológico: antibiótico antineoplásico. Tratamento só de pacientes hospitalizados³⁵.

Sargramostim: usado para acelerar a recuperação de glóbulos brancos após a quimioterapia. Usado após quimioterapia de indução em Leucemia Mieloide Aguda (LMA), após o transplante de medula óssea, antes e/ou após o transplante de células estaminais do sangue periférico. Sargramostim é um medicamento de suporte, não trata o câncer³⁶.

Carmustina: é indicado na terapia adjuvante como agente isolado ou em combinação estabelecida com outros agentes quimioterápicos aprovados em:

I. tumores cerebrais:

- a) glioblastoma: em combinação com outros agentes terapêuticos em terapia de resgate ou em doença recorrente;
- b) glioma do tronco cerebral: tratamento de glioma anaplásico em combinação com outros agentes terapêuticos como terapia de resgate ou em doença recorrente;
- c) astrocitoma: tratamento de astrocitoma supratentorial infiltrativo de baixo grau do adulto e oligodendroglioma (exceto astrocitoma pilocítico), como segunda linha em doença recorrente ou progressiva e de baixo grau;

³⁴ Cf. Fentanil (2014).

³⁵ Cf. Cosmegen (2014).

³⁶ Cf. Sargramostim (2018).

II. mieloma múltiplo: tratamento de mieloma múltiplo, em combinação com outros agentes terapêuticos, como terapia secundária em doença refratária ou recidivante;

III. linfoma de Hodgkin: como terapia secundária em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva, enquanto são tratados com terapia primária, ou que deixam de responder à mesma; Biolab Sanus Becenun – Agosto/2016 2 A NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomenda o regime mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposídeo e melfalana) como terapia de segunda linha ou subsequente no tratamento de linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário antes do transplante autólogo de medula óssea;

IV. linfomas não Hodgkin: como terapia secundária em combinação com outros medicamentos aprovados em pacientes que apresentam recidiva, enquanto são tratados com terapia primária, ou que deixam de responder à mesma. As diretrizes para o tratamento de linfomas não Hodgkin, Oncology 2015 NCCN, indicam o uso de carmustina como terapia de indução agressiva no tratamento de linfoma de células do manto (regime CALGB, que inclui terapia com altas doses e resgate de células-tronco autólogas). Recomenda-se também como regime BEAM em primeira linha na consolidação terapêutica em doses elevadas, associado ao transplante com células-tronco autólogas. 1CID C71 – Neoplasia maligna do encéfalo 2CID C90.0 – Mieloma múltiplo 3CID C81 – Doença de Hodgkin 4CID C85 – Linfomas não Hodgkin³⁷;

Cloridrato de Daunorrubicina: o cloridrato de daunorrubicina é o sal cloridrato de um antibiótico antineoplásico de antraciclina com efeitos terapêuticos semelhantes aos da doxorubicina. A daunorrubicina exibe atividade citotóxica através da interação mediada por

³⁷ Cf. Becenun (2017).

topoisomerase com o DNA, inibindo assim a replicação e a reparação do DNA e a síntese de RNA e proteínas³⁸.

Cloridrato de Doxorubicina: antibiótico antineoplásico obtido de *Streptomyces peucetius*. O cloridrato de doxorubicina é um derivado hidroxilado da daunorubicina³⁹.

Etopósido: é indicado em carcinomas embrionários do testículo, nas neoplasias pulmonares de pequenas células, nos linfomas Hodgkin e não Hodgkin, nas leucemias agudas, nos coriocarcinomas placentários e nas neoplasias de mama recidivadas⁴⁰.

Mercaptopurina: é indicado para o tratamento de leucemia aguda. Pode ser utilizado na indução de remissão e especialmente indicado para o tratamento de manutenção em leucemia linfoblástica aguda e leucemia mielógena aguda. Purinethol® é também indicado para o tratamento de leucemia granulocítica crônica⁴¹;

Cloridrato de Mitoxantrona: citostático para o tratamento de tumores avançados da mama, aparelho digestivo, órgãos sólidos e leucemias⁴²;

Pegaspargase: É indicado como um componente da terapia antineoplásica combinada de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA)⁴³.

Prednisona: a prednisona é indicada para o tratamento de doenças endócrinas (doenças das glândulas); doenças osteomusculares (doenças dos ossos e músculos); distúrbios do colágeno (doenças que afetam vários órgãos e têm causa autoimune); doenças dermatológicas (doenças da pele); doenças alérgicas; doenças oftálmicas (doenças dos olhos); doenças respiratórias; doenças hematológicas (doenças do sangue); tumores e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides⁴⁴;

³⁸ Cf. Daunorubicin Hydrochloride (2005)

³⁹ Cf. Doxorubicin Hydrochloride (2005).

⁴⁰ Cf. Etoposido (2014).

⁴¹ Cf. Purinethol (2011).

⁴² Cf. Mitoxantrona (2013).

⁴³ Cf. Pegaspargase (2018).

⁴⁴ Cf. Predinisona (2015).

9.2 PERFIL DOS FINANCIADORES (*SPONSORS*)

Em relação ao perfil dos financiadores (*sponsors*), salienta-se que a Indústria Farmacêutica Novartis Pharmaceuticals|Novartis se destacou por apresentar o maior número de estudos financiados identificados nas fases III e IV. Para melhor referência, os financiadores, bem com o número de projetos financiados, encontram-se abaixo:

Quadro 2 Financiadores (Sponsors) e respectivo número de projetos financiados.

<u>FINANCIADOR (SPONSOR)</u>	<u>NÚMERO DE TESTES CLÍNICOS</u>
Novartis Pharmaceuticals Novartis	10
Ariad Pharmaceuticals	1
Bristol-Myers Squibb	4
Pfizer	1
Hoffmann-La Roche	2
Medical College of Wisconsin + National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/ Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network/ National Cancer Institute (NCI)	1
Medical College of Wisconsin + National Marrow Donor Program, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/ Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network/ National Cancer Institute (NCI)	1
St. Jude Children's Research Hospital	1
Fred Hutchinson Cancer Research Center + National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)/ National Cancer Institute (NCI)	1
Fred Hutchinson Cancer Research Center + Martin, Paul/ National Cancer Institute (NCI);	1
Vanderbilt-Ingram Cancer Center + National Cancer Institute (NCI)	2
Alliance for Clinical Trials in Oncology + National Cancer Institute (NCI)	1
INSYS Therapeutics Inc + National Cancer Institute (NCI)	1
Memorial Sloan Kettering Cancer Center + National Cancer Institute (NCI)	1

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

Conforme verificado acima, foram identificados diferentes perfis de financiadores dos testes clínicos, de indústrias farmacêuticas, universidades, institutos de pesquisa em geral, hospitais e pesquisadores individuais, bem como parcerias entre estes.

O destaque, no entanto, é a Novartis que é financiadora de 10 dos 29 testes com resultados identificados. A Novartis, empresa com o maior número de pesquisas em fase III e IV concentra seus negócios em três divisões, a saber: Farmacêutica, cuidados com os olhos e genéricos. A Novartis atua há mais de 80 anos no Brasil e investe consistentemente em pesquisa em desenvolvimento, fato esse corroborado pelos altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de produtos inovadores. Nos últimos três anos, a empresa realizou investimento de mais de R\$222 milhões em pesquisas clínicas, o que beneficiou 30 mil pacientes em mais de 300 centros de pesquisa.

No Brasil a Novartis possui duas unidades fabris, uma no Butantã, em São Paulo, e outra na cidade de Cambé, no Paraná. Em São Paulo a fábrica atua na produção de produtos farmacêuticos para o tratamento de glaucoma e pós-cirúrgicos, enquanto que, no Paraná, são produzidos os genéricos, com destaque para a produção de orais sólidos e hormônios contraceptivos.

10 DISCUSSÃO

Os mecanismos de resistência que favorecem o crescimento e a vantagem proliferativa celular Ph^+ em relação às células normais não estão totalmente elucidados, tampouco é sabido sobre as características biológicas da progressão da Leucemia Mieloide Crônica (RAVANDI et al., 2001). No entanto, sabe-se que medicamentos da classe de inibidores de tirosina-quinase apresentam resultados satisfatórios no tratamento da doença. De acordo com estudos na área, a atividade da tirosina-quinase pode ser considerada como a responsável pela resistência das células acometidas pela LMC, sendo o BCR-ABL a tirosina-quinase responsável por causar a Leucemia Mieloide Crônica (RAVANDI et al., 2001).

A identificação dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da leucemia mieloide crônica, no entanto, vem estimulando o desenvolvimento de cada vez mais estudos na área favorecendo, assim, o tratamento, com maior segurança e eficácia, dos indivíduos que necessitam desse tipo de tratamento. Nesse sentido, diversos estudos clínicos envolvendo diferentes classes terapêuticas de medicamentos vêm sendo realizados ao redor do mundo.

Os critérios de diagnóstico da leucemia mieloide crônica, tipos de tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação dos resultados são estratégias válidas para todo território nacional. As Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios são, por sua vez, as responsáveis por regular o acesso aos medicamentos e/ou procedimentos demandados pelos pacientes acometidos pela a doença. Ademais, é atribuição dos Estados e Municípios promover o registro e ressarcimento dos procedimentos realizados e daqueles sob sua “supervisão”.

A Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013, retificada por meio do DOU nº 4 de 07/01/2015, Seção 1, pp 45-46, aprova o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica em Adulto (BRASIL, 2013). A referida portaria será utilizada como base principal para a identificação das tecnologias que vêm sendo utilizadas atualmente para o

tratamento da LMC, bem como para a diferenciação entre as tecnologias apresentadas como resultado da pesquisa de testes clínicos realizada no portal Clinicaltrials.gov.

É importante ressaltar que todas as terapias a que são submetidos os pacientes com LMC são reconhecidas e autorizadas pelos próprios por meio de um termo de esclarecimento e responsabilidade. O referido termo contempla os potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do procedimento ou medicamento que o paciente adulto poderá experimentar durante o seu uso.

Para melhor referência, um resumo dos tratamentos bem como a dosagem dos medicamentos para tratamento da LMC será apresentado abaixo por meio do quadro adaptado e obtido por meio do próprio documento a que se refere a Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013, que aprova os protocolos clínicos para a doença:

Quadro 3 Resumo da quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DO ADULTO RESUMO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO					
FASE	LINHA	MEDICAMENTO	DOSE		OBSERVAÇÃO
Todas	NA	Hidroxiureia	Inicial	Manutenção	Para citorredução.
			2g/dia	1 - 2 g/dia	Dose inicial de 3-4 g/dia, se necessário. mas por curto tempo.
Crônica	1 ^a	Imatinibe	400 mg/ dia	NA	Dose diária mínima de 300mg/dia e máxima de 600 mg/dia.
		Interferona	5 milhões UI/ m ² / dia	NA	Alternativa ao Imatinibe. Máximo de 9 milhões UI/ dia.
	2 ^a	Dasatinibe	100 mg/ dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140 mg/ dia. (*)
		Nilotinibe	800 mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe.

					Dose máxima de 800 mg/ dia.
	3 ^a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Transformação (acelerada)	1 ^a	Imatinibe	600 mg/ dia	NA	Dose diária mínima de 300 mg/ dia e máxima de 800 mg/dia.
	2 ^a	Dasatinibe	140 mg/ dia	NA	Alternativa ao Nilotinibe. Dose máxima de 140mg/ dia. (*)
		Nilotinibe	800 mg/dia	NA	Alternativa ao Dasatinibe. Dose máxima de 800 mg/dia.
	3 ^a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.
Blástica (aguda)	1 ^a	Imatinibe	600 mg/ dia	NA	Dose diária mínima de 300 mg/ dia e máxima de 800 mg/dia.
	2 ^a	Dasatinibe	140 mg/ dia	NA	Dose máxima de 140 mg/ dia. (*)
	3 ^a	Qualquer	NA	NA	Conduta da responsabilidade do hospital.

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

NA = Não se aplica

(*) A dose pode ser escalonada para 180 mg/dia, no caso de resposta clínica insatisfatória após pelo menos quatro semanas de uso de 140 mg/dia do dasatinibe

Os medicamentos utilizados para tratamento da LMC, dispensados pelo SUS e distribuídos por Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) incluem medicamentos de primeira e segunda linhas. Os medicamentos de primeira linha são definidos como aqueles de referência para o tratamento de uma determinada condição, enquanto que os medicamentos de segunda linha são aqueles utilizados alternativamente por questões de toxicidade, por exemplo. Embora existam variados tipos de quimioterapia disponíveis, o

transplante de medula óssea alogênico é considerado o único tratamento curativo desta doença maligna (DOBBLIN; GADELHA, 2002).

Existem diferentes formas de se identificar a resposta ao tratamento de um paciente com leucemia mieloide crônica, ou seja, avaliação quanto à sua resposta hematológica, citogenética e molecular em consequência do uso de uma determinada tecnologia. As definições quanto às respostas aqui apresentadas foram baseadas naquelas compreendidas e descritas por meio da Portaria nº 1.219, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2013, conforme abaixo:

Resposta Hematológica:

- normalização das contagens celulares com leucócitos abaixo de $10.000/\text{mm}^3$;
- basofilia inferior a 5% no sangue periférico;
- plaquetometria abaixo de $450.000/\text{mm}^3$;
- ausência de células imaturas (a partir de mielócitos) no sangue periférico;

Resposta Citogenética (em um mínimo de 20 metáfases):

- completa: ausência do cromossomo Filadélfia;
- parcial: 1% a 35% de metáfases com cromossomo Filadélfia;
- menor: 36% a 65% de metáfases com cromossomo Filadélfia;
- mínima: 66% a 95% de metáfases com cromossomo Filadélfia;
- ausente: mais de 95% de metáfases com cromossomo Filadélfia;

Resposta Molecular (PCR quantitativo em sangue periférico):

- completa: transcrito BCR-ABL indetectável;
- maior: redução da quantificação dos transcritos igual ou superior a 3 log, conforme Escala Internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%);
- incompleta: relação BCR-ABL/ABL superior a 1%. (BRASIL, 2013)

Em relação à avaliação da eficácia dos critérios terapêuticos adotados, a Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013 estabelece que estes devem ser avaliados visando à obtenção de resposta ótima, conforme abaixo:

- a) resposta hematológica completa em 3 meses;
- b) resposta citogenética menor (até 65% de metáfases com cromossomo Filadélfia), em 03 meses;
- c) resposta citogenética parcial (até 35% de metáfases com cromossomo Filadélfia), em 06 meses;
- d) resposta citogenética completa (ausência de metáfases com cromossomo Filadélfia), em 12 meses;
- e) resposta molecular maior (relação BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%), em 18 meses. (BRASIL, 2013)

A eficácia dos protocolos testados nos testes clínicos levantados no presente trabalho será avaliada com base na definição apresentada pela portaria, ora em questão, respeitando as devidas particularidades de cada teste como, por exemplo, os tipos de informações disponibilizadas no portal clinicaltrials.gov. Em outras palavras, o parâmetro utilizado para medir a eficácia dos testes seguirá o seguinte critério, de acordo com a disponibilidade dos dados, conforme abaixo:

- 1º) Resposta Citogenética completa ou CCyR (*Complete Cytogenetic Response*);
- 2º) Resposta Molecular maior ou MMR (*Major Molecular Response*);
- 3º) Resposta Molecular Completa ou CMR (*Complete Molecular Response*);
- 4º) Resposta Citogenética Maior ou MCyR (*Major Cytogenetic Response*);

De acordo com o mesmo dispositivo legal (BRASIL, 2013), os critérios abaixo são definidos como critérios de falha terapêutica:

- a) ausência de resposta hematológica completa em três meses;
- b) ausência de resposta citogenética (acima de 95% de metáfases com cromossomo Filadélfia), em 06 meses;

- c) ausência de resposta citogenética parcial (acima de 35% de metáfases com cromossomo Filadélfia), em até 12 meses;
- d) ausência de resposta citogenética completa (presença de metáfases com cromossomo Filadélfia), em 18 meses; ou
- e) quando houver perda de resposta hematológica completa ou de resposta citogenética completa/molecular completa obtida anteriormente.

Ao se realizar o levantamento dos testes clínicos mais recentes no site clinicaltrials.gov, percebeu-se que existe uma tendência no estudo de medicamentos constantes no protocolo do tratamento da LMC do Sistema Único de Saúde. Ademais, foi identificada uma constância, em relação à identificação dos medicamentos estudados, alterando, na maior parte das vezes, apenas a sua forma de administração ao longo do dia.

A maioria dos estudos clínicos abordou a classes dos “ibes” a saber: mesilato de imatinibe, nilotinibe, posatinibe, bosutinibe e dasatinibe. Estes, a despeito de resultarem em maiores taxas de resposta citogenética e molecular, devem ser usados continuamente, e a doença invariavelmente recai com a suspensão do medicamento (PERROTTI et al., 2010). O estudo clínico 2 (NCT01254188), por exemplo, avaliou a eficiência do nilotinibe, por meio da resposta citogenética completa, em relação à sua administração nas dosagens de 300 a 400 mg, duas vezes ao dia. O resultado do teste foi uma resposta citogenética satisfatória, em torno de 58,7%, 6 meses após a primeira dose. Apesar da resposta ter indicado a eficácia do medicamento na forma de administração testada, o teste não extrapolou os resultados já esperados, uma vez que o nilotinibe já faz parte do protocolo para tratamento da LMC pelo SUS nas fases crônica e de transformação. A dosagem diária indicada pelo sistema Único de Saúde já é a dosagem máxima de 800 mg ao dia, sendo administrada duas vezes ao dia uma dosagem de 400 mg, com um intervalo mínimo de 12 horas entre as doses. Ainda, cumpre ressaltar que o nilotinibe é

considerado como uma alternativa ao uso do dasatinibe, quando este apresentar alta toxicidade ao paciente, por exemplo.

Da mesma forma, foram utilizados, nos testes clínicos de número 41 (NCT01043874) e 58 (NCT01227577), ambos financiados pela Novartis Pharmaceuticals/Novartis, o nilotinibe para teste. No objetivo do estudo 41, concentrou-se em avaliar a taxa da resposta molecular maior do nilotinibe 12 meses após o tratamento com nilotinibe em pacientes acometidos pela LMC, em fase crônica, que obtiveram uma resposta molecular subótima ao mesilato de imatinibe em 18 meses ou após esse período. No estudo 58, por sua vez, buscou-se avaliar a resposta molecular completa em pacientes recentemente diagnosticados com LMC, também na fase crônica. Ambos os testes foram destinados ao tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença. No estudo 58, uma dosagem de 300 a 400 mg de nilotinibe foi administrada duas vezes ao dia, enquanto que, no estudo 41, 400 mg de nilotinibe foram administrados duas vezes ao dia. Os resultados alcançados nos testes se encontram abaixo:

Quadro 4 Uso do nilotinibe em pacientes com LMC para diferentes condições

Teste	Condição	Dosagem	Resposta ao medicamento
Teste 41	Pacientes previamente tratados com mesilato de imatinibe	300 a 400 mg duas vezes ao dia	Resposta molecular maior: 51,1% após 12 meses
Teste 58	Pacientes recentemente diagnosticados com LMC	400 mg duas vezes ao dia	Resposta Citogenética Completa: 93/128 indivíduos após 4 anos

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

A administração do nilotinibe na dose de 800 mg/dia apresentou resposta satisfatória, mais de 70% dos indivíduos apresentaram resposta citogenética completa. As dosagens e a forma de administração se assemelham às do protocolo utilizado pelo SUS, o que ratifica a boa escolha do medicamento para o tratamento e evidencia o potencial do medicamento de segunda linha no tratamento da LMC. Em relação ao teste 41, verificou-se que uma boa resposta citogenética foi alcançada com o uso de nilotinibe em pacientes, após tratamento com o mesilato de

imatinibe. No entanto, o uso do nilotinibe demonstrou ser mais eficaz no tratamento de pacientes diagnosticados recentemente com a LMC, sem que nenhum outro tratamento anterior tenha sido executado.

O segundo teste analisado, NCT01650805 (estudo 6), compara a eficácia dos medicamentos ponatinibe e mesilato de imatinibe, medicamento de referência para o tratamento da LMC na rede pública de saúde. O estudo avaliou 45 mg de ponatinibe e a administração de 400 mg de mesilato de imatinibe uma vez ao dia. No entanto, como a amostra para o teste clínico foi muito pequena, ou seja, 5 pacientes analisados para o ponatinibe e 7 pacientes o mesilato de imatinibe, não é recomendável considerar este resultado para indicar o uso e/ou dosagens alternativas, em relação aos protocolos atualmente adotados. De forma similar, apresenta-se o estudo 12 (NCT01660906) em que o dasatinibe é avaliado na dosagem de 100 mg uma vez ao dia. A dosagem identificada no estudo é a mesma utilizada como protocolo para tratar a LMC no SUS. Portanto, não há indicação adicional a ser feita. O que pode ser inferido, no entanto, é que o tratamento com o dasatinibe tem apresentado bons resultados, fato esse corroborado pela resposta molecular maior acima de 50% (22 casos em 39 avaliados), embora a amostra tenha sido pequena. Portanto, entende-se que a referida tecnologia deve ser mantida como protocolo.

O dasatinibe é uma das alternativas à falha terapêutica ou intolerância ao mesilato de imatinibe durante o tratamento da LMC e é, assim como na maior parte dos testes identificados, uma alternativa para tratamento de pacientes durante a fase crônica da doença. Os estudos 35 (NCT00481247) e 40 (NCT00362466), ambos financiados pela Indústria Farmacêutica Bristol-Myers Squibb, compararam a eficiência do dasatinibe com o mesilato de imatinibe. O estudo 35 mostrou que o dasatinibe ofereceu melhor resposta citogenética completa, em relação ao uso do medicamento de referência, ou seja, mesilato de imatinibe. Dentre 259 participantes, 204 obtiveram resposta citogenética completa para dasatinibe após 12 meses (correspondente a

aproximadamente 78,76) e, dentre 260 participantes testados para mesilato de imatinibe, 177 participantes obtiveram resposta citogenética completa (correspondente a aproximadamente 68,07%). Esse resultado merece destaque, uma vez que foi o melhor resultado dentre todos os estudos identificados, em relação ao medicamento de referência para o tratamento da LMC adotado pelo SUS. O estudo 35, por sua vez, não apresentou dados conclusivos. Um total de 156 indivíduos foram inscritos; no entanto, as tentativas não foram bem-sucedidas e o estudo foi encerrado após a inscrição de 3 participantes. Um quarto sujeito foi submetido a triagem, mas não foi randomizado, uma vez que não atendeu aos critérios de inclusão.

O estudo 26 (NCT00574873) foi considerado de grande relevância para o presente trabalho, uma vez que comparou a resposta citogenética completa do medicamento de primeira linha para o tratamento da LMC e outro medicamento que não se encontra listado como parte do protocolo do SUS, o bosutinibe. O teste comparou o uso do bosutinibe ao imatinibe em pacientes diagnosticados recentemente com a LMC. No teste foram administrados 500 mg de bosutinibe uma vez ao dia, por 5 anos, com a referida dosagem podendo aumentar para 600 mg ao dia ou até mesmo ser reduzida para 300 mg uma vez ao dia, em caso de toxicidade. Para o mesilato de imatinibe foi utilizada a dosagem de 400 mg uma vez ao dia, por até 5 anos, podendo ser administrada dose aumentada de 600 mg ou dose reduzida de 300 mg ao dia, em caso de toxicidade. Conforme esclarecido acima, bosutinibe não faz parte do protocolo para tratamento da LMC e apresentou 70% de resposta citogenética completa para os pacientes que participaram do estudo, enquanto que a resposta citogenética completa para o mesilato de imatinibe foi de 68,3%. Fato é que o uso do bosutinibe no tratamento da LMC se mostrou bastante promissor, principalmente pelo fato de a amostra tomada como referência para o teste ter sido consideravelmente grande, ou seja, 250 participantes. Portanto, existe uma possível indicação ao uso do bosutinibe uma vez que a comparação entre as tecnologias demonstrou que ambas possuem praticamente a mesma eficácia.

O critério de inclusão dos indivíduos no teste foi baseado no diagnóstico recente da LMC inferior a 6 meses, funções renal e hepática adequadas e pacientes que se encontravam na fase crônica da doença. Pacientes transplantados, bem como os que já haviam realizado outro tipo de tratamento, foram excluídos do teste. O teste foi realizado com pacientes dos seguintes países: Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, Colômbia, França, Alemanha, Hong Kong, Hungria, Índia, Itália, Japão, Coreia, República da Letônia, Lituânia, México, Polônia, Federação da Rússia, Singapura, África do Sul, Espanha, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos.

Para evidenciar os efeitos adversos provenientes do uso dos medicamentos em teste, imatinibe e bosutinibe, foram selecionados, como exemplo, os distúrbios cardíacos provenientes do uso dos mesmos, conforme mostra a Tabela 3 abaixo:

Tabela 3 Doenças cardíacas provenientes do uso de imatinibe e bosutinibe

Doenças cardiovasculares	Imatinibe	Bosutinibe
Doença arterial coronária ¹		
# participantes afetados/em risco	3/248 (1,21%)	0/251 (0,00%)
Arteriosclerose da artéria coronária * ¹		
# participantes afetados/em risco	1/248 (0,40%)	1/251 (0,40%)
Derrame pericárdico * ¹		
# participantes afetados/em risco	5/248 (2,02%)	0/251 (0,00%)
Angina * ¹		
# participantes afetados/em risco	0/248 (0,00%)	1/251 (0,40%)
Fibrilação atrial * ¹		
# participantes afetados/em risco	1/248 (0,40%)	0/251 (0,00%)
Bloqueio atrioventricular total * ¹		
# participantes afetados/em risco	0/248 (0,00%)	1/251 (0,40%)
Bloqueio do ramo direito * ¹		
# participantes afetados/em risco	1/248 (0,40%)	0/251 (0,00%)
Insuficiência cardíaca * ¹		
# participantes afetados/em risco	0/248 (0,00%)	1/251 (0,40%)
Insuficiência cardíaca congestiva * ¹		
# participantes afetados/em risco	2/248 (0,81%)	0/251 (0,00%)
Pericardite * ¹		
# participantes afetados/em risco	2/248 (0,81%)	0/251 (0,00%)

Fonte: ClinicalTrials.gov

Embora o bosutinibe tenha causado maiores distúrbios cardíacos, em relação ao uso do imatinibe, na maioria das vezes, os números ainda assim foram consideravelmente baixos e,

por isso, esses números não devem ser considerados fatores excludentes à indicação do bosutinibe como medicamento para o tratar a LMC.

O bosutinibe também é um inibidor de tirosina-quinase, ou seja, inibe as proteínas tirosina-quinases que têm o papel na transdução de sinais na replicação celular. O bosutinibe é comercializado sob o nome Bosulif nas dosagens de 100 mg e 500 mg, na forma de comprimidos revestidos por película. De acordo com o documento elaborado pela Pfizer Manufacturing Deutschland Gmb, fabricante do produto, o bosulif é indicado para o tratamento de doentes adultos que tenham leucemia mieloide crônica com cromossomo Filadélfia positivo (LMC Ph+) em fase crônica, acelerada e blástica, previamente tratada com um ou mais inibidores de tirosina-quinase e para quem o imatinibe, o nilotinib e o dasatinibe não são considerados opções de tratamento adequadas.

O documento intitulado “Resumo das características do medicamento” e disponível no site da European Commission⁴⁵ apresenta resultados favoráveis ao uso do medicamento, conforme pode ser verificado abaixo:

⁴⁵ Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130327125474/anx_125474_pt.pdf

Quadro 5 Resultados de eficácia em doentes com LMC em fase crônica recém-diagnosticada⁴⁶

	Bosutinibe (n=250)	Imatinibe (n=252)	Valor p ^a
CCyR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses ^b	57,6 (51,5; 63,7)	65,1 (59,2; 71,0)	0,081
Aos 12 meses ^c	70,0 (64,3; 75,7)	67,9 (62,1; 73,6)	0,601
CCyR cumulativa ^b	78,8 (73,7; 83,9)	81,0 (76,1; 85,8)	0,546
MMR, % (IC 95%)			
Aos 24 meses ^b	46,8 (40,6; 53,0)	41,3 (35,2; 47,3)	0,205
Aos 12 meses ^b	39,2 (33,1; 45,3)	25,4 (20,0; 30,8)	<0,001
MMR cumulativa ^b	61,2 (55,2; 67,2)	52,0 (45,8; 58,2)	0,035
Tempo mediano para MMR relativamente aos respondedores, semanas^b, (IC 95%)	36,0 (35,4; 36,3)	48,3 (48,1; 59,7)	0,004
Estimativa de K-M de OS aos 24 meses^b % (IC 95%)	97,4 (94,3; 98,8)	94,7 (91,0; 96,9)	n/a

Fonte: European Comission (Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130327125474/anx_125474_pt.pdf>)

O quadro acima, que compara os resultados de eficácia em doentes com LMC em fase crônica recém diagnosticada, vai ao encontro dos resultados identificados no teste clínico para o bosutinibe. A resposta citogenética completa, por exemplo, do bosutinibe e do mesilato de imatinibe, foram basicamente as mesmas após 12 meses de tratamento.

Ao Bosulif, foi concedida uma autorização de introdução no mercado europeu condicionada, ou seja, é necessária a apresentação de uma evidencia adicional sobre sua eficácia. Isso significa que a Agência Europeia de Medicamento procederá, ano após ano, verificando informações adicionais sobre a eficácia e segurança desse medicamento. “O Bosulif foi aprovado pela primeira vez em setembro de 2012 nos Estados Unidos para o tratamento de

⁴⁶ a As análises foram estratificadas por grupo de risco social.1 (baixo, intermediário, alto) e região. Todos os valores p são bilaterais

^b Resumo - 26 set. 11, Tempo de acompanhamento mínimo: 24 meses

^c Resumo 31 ago. 10. Tempo de acompanhamento mínimo: 12 meses

^d MMR (sensibilidade 3 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] <= 0,001 e cópias ABL >= 3,000 e CMR_ (sensibilidade 4,5 log) definida como [(cópias BCR/cópias Abl)^{IS}] <= 0,000032 e cópias ABL >= 25,614. Não foram feitos ajustes para testes múltiplos.

Abreviaturas: n/a = não disponível; IC = intervalo de confiança; CCyR = Resposta Citogenética

Completa; MMR = resposta molecular *major*, CMR = Resposta Molecular Completa, IS = Escala Internacional.

pacientes adultos com LMC em fase crônica, acelerada ou em fase blástica, com resistência ou intolerância à terapia prévia” (PFIZER, 2017 - Tradução nossa)⁴⁷.

Em 2017, a FDA aprovou o uso do Bosulif (bosutinibe) no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com leucemia mieloide crônica. Portanto, a indicação do medicamento foi estendida para uma nova condição, que não havia sido determinada antes. A aprovação se baseou nos resultados de um estudo de fase 3 aberto, multicêntrico, multinacional, randomizado que demonstrou que o Bosulif de 400 mg estava associado a uma taxa significativamente maior de doentes que obtêm resposta molecular maior em 12 meses após o seu uso, em relação às taxas alcançadas por pacientes tratados com o mesilato de imatinibe na dosagem de 400 mg. Ademais, a taxa de resposta citogenética completa aos 12 meses foi de 77,2% para pacientes tratados com bosutinibe, enquanto que os pacientes tratados com mesilato de imatinibe alcançaram a marca de 66,4%.

O estudo de número 20 (NCT01275196) é mais um estudo que merece atenção especial. Trata-se de uma comparação entre o mesilato de imatinibe e o nilotinibe para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais, na fase crônica da doença. Não foram selecionados voluntários que já haviam passado por algum tratamento anterior da LMC com inibidores de tirosina-quinase, exceto nos casos em que a administração do medicamento foi necessária antes do início do estudo, porém com tempo de administração não superior a 2 semanas.

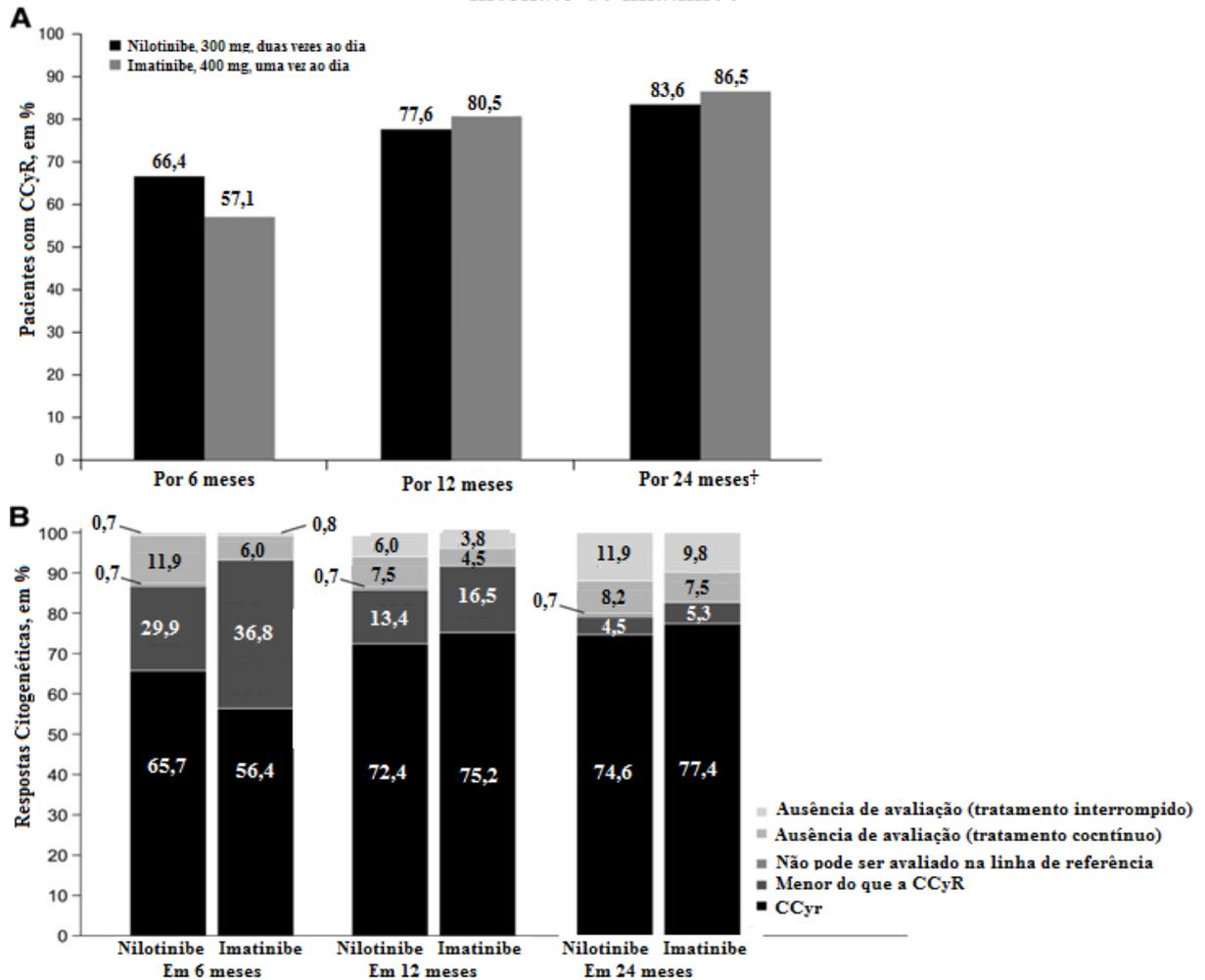
Durante o teste foram administrados 400 mg de mesilato de imatinibe uma vez ao dia ou 600 mg ao dia, dependendo da necessidade, ao passo que foi administrada a dosagem de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia à população chinesa. No Brasil, o uso do mesilato de imatinibe é recomendado em uma dose diária mínima de 300 mg ao dia e máxima de 600 mg ao dia na fase crônica, à medida que o nilotinibe é recomendado na dose de 800 mg ao dia

⁴⁷ Trecho original (em inglês): *BOSULIF was first approved in September 2012 in the U.S. for the treatment of adult patients with chronic, accelerated or blast phase Ph+ CML with resistance or intolerance to prior therapy.*

também na fase crônica. A resposta citogenética completa para o imatinibe após 12 meses foi de 80,5% (133 participantes recrutados), enquanto que a resposta citogenética completa para nilotinibe foi ligeiramente maior, ou seja, 77,6% após 12 meses (134 participantes recrutados). Os resultados indicam o potencial do nilotinibe no tratamento de pacientes recentemente diagnosticados com a LMC.

O estudo de número 20 resultou na publicação de um artigo intitulado: *Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina* (WANG, 2015). Os autores descrevem que os perfis de segurança de ambas as drogas foram similares aos estudos previamente executados. Com os resultados da resposta citogenética completa de pacientes que fizeram uso do nilotinibe e do mesilato de imatinibe, foi elaborado o gráfico 2, abaixo, no qual, em A, avaliou-se a porcentagem de pacientes com CCyR em três períodos, 6, 12 e 24 meses após a administração do medicamento.

Gráfico 2 Pacientes com CCyR em 6, 12 e 24 meses após a administração de nilotinibe e do mesilato de imatinibe



Legenda:

Taxas de CCyR: *indica que os pacientes com falta de avaliações citogenéticas no ponto de tempo indicado foram considerados não respondedores. † As taxas de resposta consideram cada mês consistindo em um ciclo de 28 dias. ‡, as porcentagens podem não totalizar 100, devido a arredondamentos. (A) Incidência cumulativa de CCyR aos 6, 12 e 24 meses. (B) Respostas citogenéticas aos 6, 12 e 24 meses.

Em B, por sua vez, é ilustrada a porcentagem de resposta citogenética em 6, 12 e 24 meses dos pacientes do teste. Ademais, o gráfico B evidencia o percentual de ausência de resposta citogenética de pacientes devido à descontinuidade do tratamento, bem como o percentual de pacientes que não responderam ao tratamento, mesmo fazendo uso dos protocolos testados. Percebe-se que, apesar de os pacientes tratados com nilotinibe terem apresentado respostas consideráveis ao tratamento, o protocolo com mesilato de imatinibe apresentou resultados ainda mais positivos. Portanto, sugere-se o acompanhamento de estudos clínicos posteriores envolvendo os dois medicamentos.

É importante ressaltar que tanto o teste clínico estudado como o protocolo utilizado no Brasil fazem uso de 400 mg de mesilato de imatinibe uma vez ao dia. Portanto, a resposta citogenética completa de 80,5% é um indicativo da capacidade de acerto do SUS no protocolo adotado para o tratamento da LMC. Em relação ao nilotinibe, por ter alcançado resposta citogenética de 77,6% com a dosagem de 800 mg ao dia, deve ser acompanhado com atenção.

O teste 12 (NCT01660906) envolvendo o uso do dasatinibe na dosagem de 100 mg ao dia apresentou resposta molecular maior em torno de 56%. O estudo propôs a avaliação dos efeitos adversos do dasatinibe após três meses, depois da troca da terapia com mesilato de imatinibe. Dentre os efeitos adversos avaliados, 11 dentre 39 participantes envolvidos no teste tiveram algum tipo de efeito adverso constatado, incluindo desordens gastrointestinais e infecções em geral.

O propósito do estudo 30 (NCT02326311) foi avaliar e comparar os efeitos e benefícios do uso do mesilato de imatinibe e interferon- α (INF) em combinação com a citarabina (ARA-C) em pacientes em fase crônica da doença. O estudo foi realizado da seguinte forma: participantes receberam uma dose de 400 mg de mesilato de imatinibe uma vez ao dia na parte da manhã. Posteriormente, pacientes foram eleitos para receber citarabina e alfainterferon, seguidos por imatinibe. Pacientes receberam injeções subcutâneas de alfainterferon por 4 semanas, até alcançar a dose de 5 MU ao dia. Depois disso, foi administrada, aos pacientes, a citarabina até alcançar a dosagem de 20 MU ao dia. O teste não demonstrou resultados significativos com ambas as terapias testadas, tendo sido alcançada aproximadamente a mesma média de resposta molecular maior (50%) para pacientes tratados com mesilato de imatinibe, isoladamente e posteriormente tratados com alfainterferon e citarabina, seguidos por mesilato de imatinibe. É importante ressaltar que uma das indicações para o tratamento da LMC com mesilato de imatinibe é o tratamento de doentes em tratamento com o alfainterferon isolado ou em associação com citarabina, que não atingiram resposta citogenética/molecular completa.

O estudo 52 (NCT00760877) foi realizado com nilotinibe e mesilato de imatinibe, enquanto que o teste 57 (NCT00123487) avaliou a resposta citogenética maior do dasatinibe em duas dosagens diferentes, 140 mg uma vez ao dia e 70 mg duas vezes ao dia em pacientes com leucemia mieloide crônica em estado avançado. Ambos os testes apresentaram resultados de baixa relevância e não foram exaustivamente estudados por meio do presente trabalho.

O estudo 50 (NCT00124748) foi realizado com o intuito de comparar a eficácia do mesilato de imatinibe em duas dosagens diferentes, de 400 mg uma vez ao dia e de 800 mg (dois comprimidos de 400 mg duma vez ao dia). A análise da resposta citogenética completa ao final do teste mostrou que a eficácia com o uso da dosagem diária de 800 mg foi relativamente melhor (70,2), se comparada à resposta citogenética completa apresentada por voluntários que fizeram uso da dosagem diária de 400 mg ao dia, que foi de 66,9%. No SUS, dependendo da fase em que o doente se encontra, o mesilato de imatinibe é administrado de maneiras diferentes, sendo a dosagem máxima diária de 800 mg indicada aos doentes nas fases blástica e de transformação.

O estudo 55 (NCT00802841) propôs avaliar a resposta citogenética completa de doentes submetidos ao tratamento com 400 mg de nilotinibe, em comparação aos doentes submetidos ao tratamento com 600 mg de mesilato de imatinibe uma vez ao dia. A resposta citogenética completa em ambos os testes foi satisfatória, mas não surpreendente, em torno de 50%. Da mesma forma, apresentaram-se os resultados para o estudo 64 realizado com o dasatinibe. Foi testada a administração de dasatinibe nas dosagens de 140 mg uma vez ao dia e 70 mg duas vezes ao dia. Os resultados foram resposta citogenética maior em torno de 50% para as duas formas de administração. Estudos dessa modalidade são importantes para a avaliação da toxicidade e adesão do paciente à terapia, que poderá, se for o caso, fazer uso do medicamento apenas uma vez ao dia, exceto em casos de desenvolvimento de hepatite medicamentosa.

O estudo 70 (NCT00471497) foi realizado com o mesilato de imatinibe na dosagem de 400 mg ao dia e o nilotinibe, nas dosagens de 300 mg e 400 mg, em doentes em fase crônica da doença. A resposta molecular maior de todas as terapias avaliadas se apresentou inferior a 50%. Portanto, o referido teste não foi profundamente avaliado.

Além dos protocolos relacionados aos medicamentos de primeira e segunda linhas para o tratamento da LMC, um único procedimento relacionado à LMC foi analisado, o transplante de medula óssea. Existem dois tipos de transplante, os autogênicos e os alogênicos. No caso dos autogênicos, a medula provém do próprio paciente. O alogênico é feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas de doador. A escolha entre o transplante autogênico ou alogênico é baseada no tipo de câncer, na idade, no estado geral do paciente e na disponibilidade de um doador compatível (FIOCRUZ, [20--?]). Como a idade média do doente inicialmente acometido de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos de 20% dos doentes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica (DOBBIN; GADELHA, 2002).

Ainda, em relação aos transplantes de medula óssea, o parâmetro utilizado para avaliar a eficiência do procedimento foi o *Overall Survival* ou sobrevida global. Embora a análise de procedimentos relacionados ao tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, por meio de transplante de medula óssea, não seja o objetivo principal do presente trabalho, os resultados recuperados por meio da pesquisa, ora realizada, foram identificados e analisados, dada a importância do procedimento. Esse é o caso, por exemplo, do teste clínico de referência NCT00412360 (ou teste de número 92 analisado nas tabelas anexas). O referido estudo propõe a comparação entre dois procedimentos para tratamento da LMC, o transplante de medula óssea único e o duplo. Embora o estudo tenha sido aberto apenas para pacientes pediátricos, cujos protocolos de tratamento são diferenciados em relação aos protocolos para pacientes acima de

18 anos, o transplante de medula óssea duplo se apresentou como uma ferramenta promissora para o tratamento de outros tipos de câncer como, por exemplo, neuroblastoma, conforme é descrito no artigo desenvolvido pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2016).

O experimento envolveu crianças recém-diagnosticadas com neuroblastoma de alto risco, que tinham uma idade média de 3,1 anos. A maioria (88%) teve estágio 4 da doença e 38,2 por cento tinham um tumor de alto risco com a anormalidade genética chamada amplificação MYCN. Três anos após o tratamento, 61,4 por cento dos pacientes que receberam um transplante duplo estavam vivos e livres de câncer, em comparação com 48,4 por cento dos tratados com um único transplante. Os efeitos colaterais foram similares entre os transplantes simples e duplos (STEM CELLS PORTAL, 2016, tradução nossa)⁴⁸.

Por fim, o teste 74 avaliou a eficácia, segurança e tolerância de peginterferon alfa 2A em pacientes tratados por um longo período com o medicamento e que passaram por testes anteriores com a mesma tecnologia. Foi administrado o Peginterferon alfa 2A por via subcutânea, em doses entre 90 e 450 microgramas (μg), uma vez por semana, por um tempo máximo de 7 anos. A resposta molecular completa atingida com o teste foi de 40 dentre uma amostra de 41 voluntários. Peginterferon alfa-2a (ou Pegylated Interferon Alfa-2a) é atualmente indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não cirróticos e/ou pacientes cirróticos com doença hepática compensada. O teste se apresentou como uma alternativa ao tratamento da LMC em pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica. Portanto, estudos adicionais envolvendo a referida tecnologia como indicação para o tratamento da LMC devem ser cuidadosamente acompanhados e avaliados.

10.1 CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

Intervenções pós-transplante não foram analisadas em relação à sua eficácia, assim como os parâmetros para medição da eficácia dos testes relacionados à prevenção de possíveis desordens ocasionadas aos transplantes de medula e/ou testes envolvendo medicamentos para dor de pacientes acometidos por LMC, não foram tratados com profundidade neste trabalho. O

⁴⁸ Trecho no original: *The clinical trial involved children newly diagnosed with high-risk neuroblastoma, who were a median age of 3.1 years. The majority (88 percent) had Stage 4 disease and 38.2 percent had a tumor high-risk genetic abnormality called MYCN amplification. Three years after treatment, 61.4 percent of the patients who received a double transplant were alive and cancer-free, compared to 48.4 percent of those receiving a single transplant. Side effects were similar between the single and double transplants.*

motivo para tal é que esses testes não se concentram no cerne da pesquisa e, por apresentarem parâmetros aleatórios para medição da eficácia, uma comparação entre as tecnologias se torna imperita.

Os testes identificados que não tiveram os dados disponibilizados na plataforma, passaram por limitações durante o estudo como, por exemplo, o término precoce devido ao pequeno número de participantes analisados e problemas técnicos que resultaram ou resultariam em dados não interpretáveis e/ou não confiáveis, como é o caso do teste clínico de referência NCT01188798 (ou teste de número 94 constante nas tabelas anexas). Da mesma forma, identificaram-se testes sem conclusão, como o teste de número 40 (NCT00362466). Os testes de número 71 (NCT00519090) e 85 (NCT02829775) não tiveram seus dados disponibilizados. O teste de número 92 foi “desconsiderado” por se tratar de um teste referente a um procedimento de transplante de medula óssea aberto apenas para pacientes pediátricos.

Alguns resultados dos testes clínicos obtidos não se encontravam exclusivamente direcionados à LMC e se relacionavam, adicionalmente, tanto a outros tipos de leucemia quanto a outras desordens, como LMA, LLA, síndrome mieloblástica (MDS) e leucemia bifenotípica aguda (ABL). Nesses casos, o resultado da eficiência do estudo (sobrevida global em casos envolvendo transplante) foi analisado como um todo, a partir dos parâmetros disponíveis no portal clinicaltrials.gov, não tendo sido realizado nenhum tipo de diferenciação quanto à eficácia do procedimento exclusivamente para a LMC.

Os testes 111 e 115, da mesma forma, não foram discutidos com profundidade no presente trabalho por se referirem, respectivamente, ao uso da folha de opioide para tratamento de dor e ao uso do ginseng americano para tratamento de fadiga de pacientes acometidos com a LMC. O estudo 117, por sua vez, refere-se ao uso de emulsão de ciclosporina oftalmológica para prevenção de doença de enxerto aguda contra hospedeiro (Serviço de Transplantação de Medula Óssea - STMO). Trata-se do uso de um medicamento para pacientes que passaram por

transplante de medula óssea. De acordo com dados do serviço de transplantação de medula óssea (STMO, 2010), cerca de 50% dos doentes que fizeram o procedimento de transplante alogênico tem a doença de enxerto contra hospedeiro. Trata-se de uma complicação comum em que células imunes funcionais da medula óssea transplantada passam atacar os tecidos do indivíduo que passa pelo tratamento.

O teste 119 se refere ao teste da Fentanila para tratamento da dor de pacientes com LMC e, por não ser o objetivo do presente trabalho, não foi analisado de maneira detalhada. O estudo 107 se refere ao uso do micofenolato mofetil para tratamento contra rejeição de órgãos transplantados e não se encontra dentro do escopo de análise do presente trabalho.

Os testes 103 e 105 não foram avaliados com profundidade, uma vez que se referem às terapias pós-transplante. O estudo 103 se referiu a um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, prospectivo e comparativo de sirolimus e tacrolimus versus tacrolimus e metotrexato como profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), após o antígeno leucocitário humano (HLA), transplante de células-tronco do sangue periférico em indivíduos com câncer hematológico. A sobrevida global após 2 anos foi de 59% para tacrolimus e sirolimus e 63% para tacrolimus e metotrexato (dentre 152 participantes). O estudo 105 buscou comparar os resultados do procedimento de irradiação de corpo inteiro (*total-body irradiation* TBI), junto com fosfato de fludarabina, com TBI sozinho seguido de transplante de doador de células-tronco no tratamento de pacientes com câncer hematológico. A sobrevida global após 3 anos de transplante foi de 65%, dentre 41 participantes, para a estratégia 1, na proporção em que, para a estratégia 2, foi de 54%, com base em uma amostra de 44 participantes.

O teste 138 se baseou em uma comparação entre dois protocolos de quimioterapia para pacientes acometidos por leucemia ou linfoma. Foram comparados dois protocolos de quimioterapia, o primeiro com ARA-C/High-Dose Mitoxantrone("All-2") e o segundo com

Standard Vincristine/Prednisone ("L-20"). A remissão completa, após dois anos de tratamento, foi correspondente a 50 participantes dentre 78 analisados para o primeiro protocolo e de 50 participantes dentre 85 para o segundo protocolo.

Todas as porcentagens apresentadas no presente trabalho foram disponibilizadas pelo clinicaltrials.gov na forma de uma média com base em um intervalo de confiança de 95%. Os casos que se apresentavam apenas numericamente, os valores foram devidamente indicados.

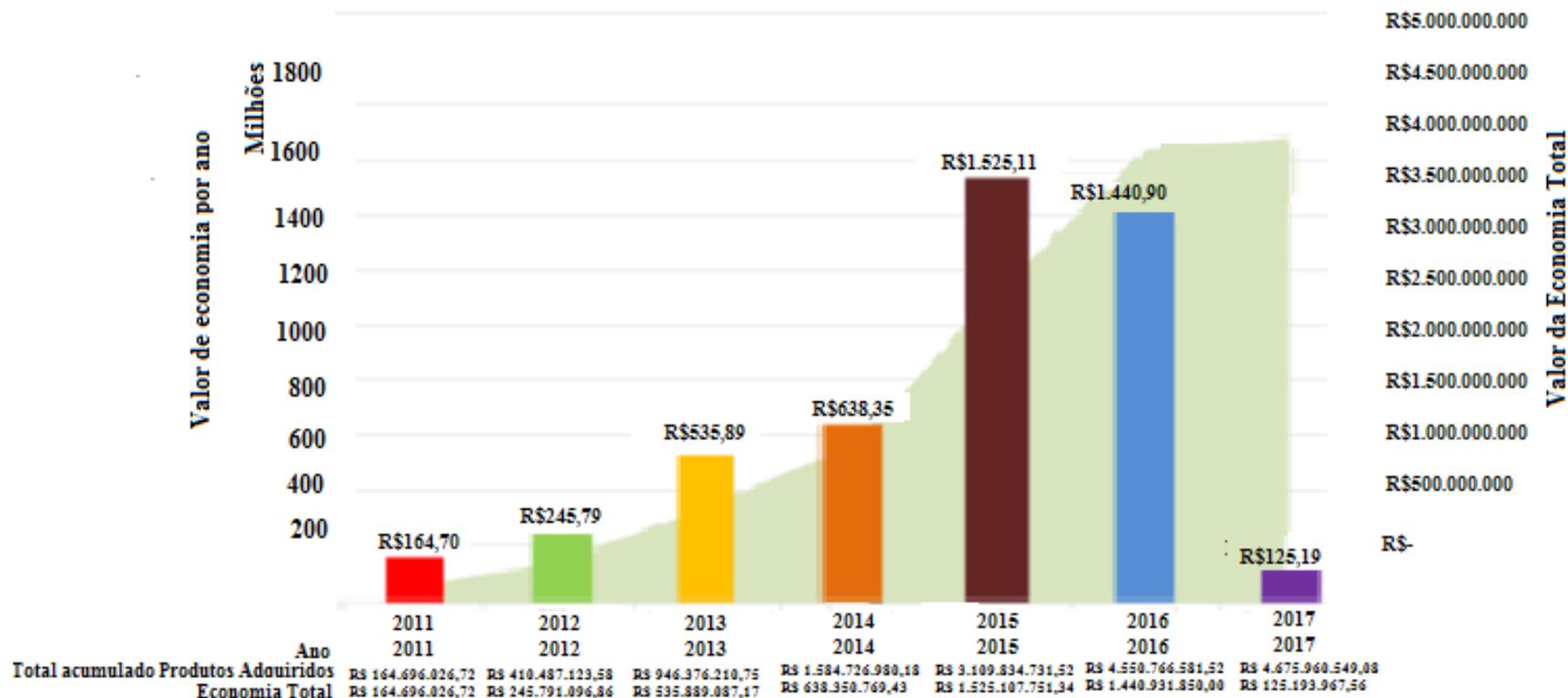
Os dados obtidos por meio do portal clinicaltrials.gov foram utilizados como base para a avaliação de possíveis parcerias entre entidades público-privadas no desenvolvimento de tecnologias relacionadas ao tratamento da LMC.

10.1.1 Parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs)

As PDPs visam ampliar o acesso a medicamentos e produtos para saúde considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do fortalecimento do complexo industrial do país. O objetivo principal é financiar o desenvolvimento nacional para reduzir os custos de aquisição dos medicamentos e produtos que atualmente são importados ou que representam um alto custo para o sistema (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O Gráfico 3 abaixo se refere à economia, em relação à aquisição de produtos, no âmbito das parcerias para o desenvolvimento produtivo:

Gráfico 3 Economia em aquisições non âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)



Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/11/Economia-e-Faturamento-PDP-09-05-2017.pdf>

Atualizado em 09/05/2017

Elaboração: CGBQB/DECIIS/SCTIE/MS

Legenda:

O cálculo da economia gerada através de aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre os anos de 2011 a 2017 foi realizado considerando o somatório dos valores da economia anual de cada produto objeto da PDP. A economia anual para cada produto objeto de PDP refere-se à diferença entre o valor anual gasto pelo Ministério da Saúde na aquisição anterior ao estabelecimento da PDP (considerando o valor unitário gasto para o produto na aquisição anterior ao estabelecimento da PDP e a quantidade do produto adquirido em ano em cálculo) e o valor anual gasto pelo Ministério da Saúde com as aquisições do produto no âmbito da PDP para o ano em cálculo (considerando o valor unitário e a quantidade do produto adquirido no ano em cálculo).

Como o ano de 2017 está em curso, os valores referentes ao ano corrente ainda estão em aberto.

Ao final dos projetos em fase III (PDP) prevê-se economia da ordem de R\$ 5 bilhões.

Por meio do gráfico acima, é possível perceber o tamanho da economia do Governo Federal, em relação à aquisição de produtos por meio do estabelecimento de parcerias para o desenvolvimento produtivo. No ano de 2011, a economia com aquisição de produtos por meio de PDP chegou a 100%, em relação aos valores praticados no ano em que a PDP ainda não havia sido estabelecida. Nos anos de 2012 e 2013, a economia chegou a mais de 50%.

Abaixo será apresentado um breve histórico das PDPs já existentes e daquelas parcerias já negadas e/ou expiradas, bem como das parcerias que ainda se encontram em fases de desenvolvimento I (Propostas de projetos de PDP), II (Projetos de PDP), III (PDP) e IV (Internalização da tecnologia).

10.1.2 Parcerias já existentes e/ou negadas

O projeto de parceria para o desenvolvimento, desde sua criação, viabilizou parcerias importantes entre instituições públicas e privadas. De acordo com as informações disponibilizadas no site do Ministério da Saúde, até 2013, haviam sido formalizadas 104 parcerias para o desenvolvimento produtivo. Ademais, foi contabilizado o total de 97 produtos acabados, sendo 66 medicamentos, 7 vacinas, 19 produtos para a saúde e 5 P&D, envolvendo 76 parceiros, sendo 19 laboratórios e 57 entidades privadas. Cumpre ressaltar que as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo de P&D (Pesquisa e Desenvolvimento) refere-se à interação de PDPs de produção e inovação com foco em produtos com inovação radical e Plataformas de conhecimento estratégico para o SUS, numa perspectiva prospectiva, conforme definição estabelecida pelo próprio Ministério da Saúde (BRASIL, 2014c)

As referidas parcerias têm, portanto, cumprido os objetivos pré-estabelecidos pelos gestores da saúde no momento de sua criação, ou seja, a racionalização do poder de compra e, conseqüentemente, o fomento ao desenvolvimento tecnológico do país, e proporcionado, assim,

o intercâmbio de conhecimento. Em 2014, 19 produtos para a saúde foram adquiridos via PDP, a saber: Atazanavir; 2x1; DIU; Clozapina, Leflunomida; Mesilato de Imatinibe; Olanzapina; Quetiapina, Rivastigmina, Tacrolimo, Tenofovir, Fator VIII e 7 vacinas como aquelas para HPV e Hepatite A.

O governo gasta, por ano, 8,9 bilhões em compras públicas no campo da saúde e, desde que os projetos de parcerias foram formalizados, uma economia correspondente a USD3,9 bilhões de dólares foi obtida. Anualmente, o SUS publica uma lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde que é necessariamente definida com base em 3 critérios, a saber: importância do produto para o SUS; aquisição centralizada e, por fim, o interesse de produção nacional. Adicionalmente, pelo menos um dos critérios abaixo deve ser alcançado para que um determinado produto seja considerado como estratégico;

- a) alto valor de aquisição do produto para o SUS;
- b) dependência acentuada de importação;
- c) incorporação tecnológica recente no SUS; e
- d) produto negligenciado ou com risco acentuado de desabastecimento.

Entende-se por produtos estratégicos os produtos necessários ao SUS para a promoção de ações, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde, e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos seja relevante para o Complexo Econômico e Industrial da Saúde – CEIS.

Abaixo, encontram-se as propostas de projetos para o desenvolvimento produtivo aprovadas de 2009 a 2014, envolvendo as tecnologias identificadas para tratamento da LMC e correspondentes àquelas tecnologias em fases III e IV levantadas por meio do clinicaltrials.gov:

Quadro 6 Propostas de projetos para o desenvolvimento produtivo aprovadas de 2009 a 2014, envolvendo as tecnologias identificadas para tratamento da LMC e correspondentes àquelas tecnologias em fases III e IV

Medicamento	Forma Farmacêutica / Concentração	Instituição Pública	Parceiro Privado	Classe Terapêutica	Status 2016
Tacrolimo	Cápsula 1 e 5 mg	Farmanguinhos	Libbs	Imunossupressor	PDP
Sirolimo	Drágea 1 e 2 mg	Farmanguinhos	Libbs	Imunossupressor	PDP
Micofenato de mofetila	Comprimido 500 mg	Farmanguinhos	Roche/Nortec	Imunossupressor	Projeto de PDP extinto
Mesilato de Imatinibe	Comprimido revestido/ 100 e 400 mg	Farmanguinhos /Fiocruz	Cristália	Oncológico	PDP
Mesilato de Imatinibe	Comprimido revestido/ 100 e 400 mg	IVB	EMS, Laborvida/Globe	Oncológico	PDP

Fonte: NIH (c1993).

A importância do mesilato de imatinibe é tamanha que desde 2013 o Governo Federal vem investindo em novas parcerias para o desenvolvimento produtivo com esse medicamento. De acordo com o site do Ministério da Saúde, entre 2013 e 2017 foram realizadas 9 aquisições de produtos de parcerias para o desenvolvimento produtivo, conforme abaixo:

Quadro 7 Aquisições de produtos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

Ano	Medicamento	Laboratório	Modalidade
2013	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Convênio nº 05/2013
2013	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Termo Aditivo nº 2/2013 ao Convênio nº 05/2013
2013	Mesilato de Imatinibe	Fundação Oswaldo Cruz	Cooperação nº 416/2013
2014	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Contrato nº 56/2014
2014	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Contrato nº 002/2014
2014	Mesilato de Imatinibe	Fundação Oswaldo Cruz	Termo de Execução Descentralizada nº 64/2014

2016	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Contrato nº 102/2016
2016	Mesilato de Imatinibe	Fundação Oswaldo Cruz	Termo de Execução Descentralizada nº 147/2014
2017	Mesilato de Imatinibe	Instituto Vital Brazil (IVB)	Termo Aditivo nº 01/2017 ao Contrato nº 102/2016

Fonte: Brasil (2017)

10.1.3 Parcerias em desenvolvimento

As parcerias para o desenvolvimento produtivo em fases I, II, III e IV, ora identificadas, basearam-se nas atualizações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde em 5 de março de 2018. Por meio do Portal do Ministério da Saúde, foram compiladas as tecnologias relacionadas aos testes clínicos levantados no clinicaltrials.gov. Atualmente, existem 4 propostas, em fase I, de projetos de parcerias público-privadas para o dasatinibe, conforme abaixo:

Quadro 8 Fase I – Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

Medicamento	Forma Farmacêutica / Concentração	Instituição Pública	Parceiro Privado
Dasatinibe (Proposta 2017)	Comprimido revestido (20 mg; 50 mg; 100 mg)	IVB	EMS S.A. Globe Química S.A.
Dasatinibe (Proposta 2017)	Comprimido revestido (20 mg; 50 mg)	LAQFA	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Fonte: BRASIL (2017)

De acordo com a referida atualização, não existem parcerias para o desenvolvimento produtivo em fase II e III envolvendo as tecnologias identificadas por meio do presente trabalho no site do clinicaltrials.gov.

No que tange às parcerias em fase IV, foram identificadas duas parcerias para o desenvolvimento produtivo do mesilato de imatinibe, medicamento de primeira linha para o tratamento da LMC, conforme abaixo:

Quadro 9 Fase IV – Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do mesilato de imatinibe

Medicamento	Forma Farmacêutica / Concentração	Instituição Pública	Parceiro Privado
Mesilato de imatinibe	Comprimido (100 mg)	Farmanguinhos	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA
Mesilato de imatinibe	Comprimido (400 mg)	IVB	Laborvida EMS S.A Globe Química S.A.

Fonte: BRASIL (2017)

Em relação às PDPs extintas para as tecnologias identificadas por meio do clinicaltrials.gov, apenas a PDP assinada em 2011 para o micofenolato de mofetila, parceria entre Farmanguinhos e Roche/Nortec, foi extinta (ano de extinção: 2014).

É importante ressaltar que todas as parcerias ativas no momento são relacionadas às tecnologias cujas patentes já expiraram. Sendo assim, o que se deseja com a PDP é basicamente a transferência de tecnologia relacionada à fabricação do referido produto e não “driblar” qualquer ônus que poderia ser ocasionado com os direitos de exclusividade gozado pelo Titular de uma patente ou pela expectativa de direito por trás de um pedido de patente que aguarda por seu exame técnico.

10.2 AS BARREIRAS PATENTÁRIAS

Os altos preços praticados atualmente para os medicamentos, por exemplo, dos oncológicos, tem sido um dos desafios para o SUS devido, dentre outras causas, à situação de monopólio para a concessão de uma patente, porque segundo a lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, artigo 42: “a patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos” (BRASIL, 1996). Segundo Chaves (2006, p. 8), patente “pode ser definida como um título de propriedade concedido pelo Estado, que assegura ao seu titular, exclusividade temporária, para a exploração de uma determinada invenção”. Esse monopólio também acarreta uma crescente

prática de preços elevados, culminando com a restrição de produção de medicamentos com valores mais acessíveis, como os genéricos. Ainda de acordo com Chaves (2006),

para as empresas farmacêuticas multinacionais, a exclusividade temporária para exploração de uma invenção, no caso produtos e processos farmacêuticos, é uma importante estratégia para a obtenção do retorno dos investimentos feitos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e para obtenção de lucros. Isso porque a obtenção de uma patente dificulta a entrada de outros competidores no mercado. Assim, o titular dessa patente tem o poder para definir os preços dos medicamentos pelo tempo que detiver a proteção. (p. 9)

Esse cenário denuncia um entrave entre o acesso e a propriedade intelectual, instaurando uma crise na inovação e desenvolvimento de novos medicamentos no setor farmacêutico, pois os pedidos de patente, de fato, propiciam essa situação de monopólio e, conseqüentemente, a elevação dos preços e dificuldade do acesso para que o governo possa disponibilizá-los no mercado.

Para escapar à armadilha do monopólio das patentes, provocar uma abertura para a concorrência e viabilizar a baixa dos preços desses medicamentos, é possível recorrer ao dispositivo legal da licença compulsória dessa mesma lei, no artigo 68, que diz: “o titular ficará sujeito a ter a patente licenciada compulsoriamente se exercer os direitos dela decorrentes de forma abusiva, ou por meio dela praticar abuso de poder econômico, comprovado nos termos da lei, por decisão administrativa ou judicial”. Ou seja:

a licença compulsória (artigo 31 do Acordo TRIPS), divulgada nos meios de comunicação como “quebra de patentes”, consiste na autorização concedida pelo Estado para o uso da invenção patenteada sem o consentimento do detentor da patente. Trata-se de uma potencial estratégia para regular o monopólio ocasionado pela proteção patentária. (CHAVES, 2006, p.19).

Esse debate se faz necessário porque o acesso a medicamentos essenciais para tratamentos de doenças como o câncer está relacionado às patentes e, conseqüentemente, aos altos preços praticados pela indústria farmacêutica. Ao conferir direitos de exclusividade, as patentes impedem que haja uma concorrência e a fabricação de medicamentos genéricos que poderiam minimizar os efeitos negativos dessa crise na saúde pública brasileira.

Tratados internacionais, como o Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS ou Acordo ADPIC), também se tornaram

importantes ferramentas de combate ao monopólio das patentes. O referido acordo surgiu em 1994 com o intuito de promover mudanças nos direitos de propriedade intelectual. Além disso, a OMPI (Organização Mundial de Propriedade Intelectual) criada em 1967 constitui um avanço para criação e fiscalização de normas dos países participantes, pois:

por meio do princípio da solidariedade instituído pela Convenção de Paris, busca a OMPI reunir, sob sua administração, todos os tratados relacionados à propriedade intelectual, mesmo aqueles que não foram firmados pela ONU ou pela própria OMPI. A OMPI oferece enfoque humano à propriedade intelectual, buscando harmonizá-la com os interesses econômicos internacionais, dentre eles, os da OMC/TRIPS. (...) Isto porque, desde 1962 a ONU, por meio da Resolução sobre Propriedade Industrial, reconhece que as patentes farmacêuticas são essenciais para o desenvolvimento humano e social. (CARVALHO, 2007, p.110.)

Devido a essa importância para o desenvolvimento humano e social, as patentes são essenciais para o desenvolvimento e acesso de medicamentos que sejam relevantes para a saúde pública, no entanto, é preciso que sejam exploradas de forma consciente, evitando-se o monopólio que eleva os preços. Mas o ponto é: o que vem a ser o uso consciente? De que forma a ação poderá ser posta em prática? Se por um lado as patentes são importantes para o desenvolvimento econômico e social do país, por outro elas levam à formação de um monopólio de mercado, na maioria das vezes, prejudicial aos que deles dependem, que acabam se abstendo de seu uso por questões orçamentárias do governo.

O perfil monopolista e agressivo exibido pelas indústrias farmacêuticas que possuem pedidos de patente depositados junto ao INPI e que, por isso, usufruem de uma expectativa de direito de exclusividade sob uma tecnologia e/ou detêm patentes já concedidas, tem dificultado e, muitas vezes, impossibilitando a circulação de determinados medicamentos no mercado. No entanto, apesar do “ônus” social relacionado ao monopólio das referidas tecnologias, entende-se que a proteção de medicamentos, por meio do instrumento de patente, é de extrema importância para fomentar o mercado farmacêutico, possibilitando a contínua inovação de produtos e processos na área.

A prática de preços exorbitantes na comercialização de medicamentos essenciais tem ocasionado o fenômeno conhecido como “judicialização de medicamentos”. Não tendo sido

satisfeitas as demandas e as necessidades particulares de cada paciente, eles acabam recorrendo à justiça em busca do tratamento indicado pelo médico. Por meio de demanda judicial, o SUS se torna obrigado a prover o medicamento de interesse ao paciente, mesmo que, para isso, o orçamento da saúde, como um todo, venha a ser comprometido. Em outras palavras, a judicialização dos medicamentos compromete a equidade do sistema de saúde e contribui para prejudicar a sustentabilidade não somente da política de medicamentos como da política de saúde em geral (DAVID et al., 2016, p.8).

Ademais, um entrave na Lei da Propriedade Industrial – LPI - n. 9279 de 1996, especificamente o § único do artigo 40, tem propiciado a prorrogação da proteção de algumas tecnologias por meio de patentes por mais de 20 anos. De acordo com o artigo 40, parágrafo único:

a patente de invenção vigorará pelo prazo de 20 (vinte) anos e a de modelo de utilidade pelo prazo 15 (quinze) anos contados da data de depósito.

Parágrafo único. **O prazo de vigência não será inferior a 10 (dez) anos para a patente de invenção** e a 7 (sete) anos para a patente de modelo de utilidade, a contar da data de concessão, ressalvada a hipótese de o INPI estar impedido de proceder ao exame de mérito do pedido, por pendência judicial comprovada ou por motivo de força maior. (grifo nosso).

Devido ao *backlog*⁴⁹ no exame de patentes no INPI, alguns depositantes de pedidos de patente têm alcançado proteção de sua tecnologia por tempo superior aos 20 anos estabelecidos na LPI. Tal fato é justificado por meio do artigo 40 que estabelece que o prazo de vigência de uma patente de invenção não pode ser inferior a 10 anos e o prazo de vigência de uma patente de modelo de utilidade não pode ser inferior a 7 anos. O referido artigo, por sua vez, favorece a manutenção do monopólio da tecnologia, dificultando a introdução dos genéricos no mercado e, conseqüentemente, a livre concorrência entre as empresas produtoras.

Das Patentes identificadas

⁴⁹ *Backlog*: refere-se a um log (resumo histórico) de acumulação de trabalho num determinado intervalo de tempo. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Backlog>>. Acesso em 10 jan. 2018.

O setor farmacêutico é um dos setores que mais utiliza o sistema de Propriedade Intelectual, em especial das patentes. Existem diversas maneiras de se proteger uma patente de fármaco, conforme descreve Carlos Correa em sua publicação intitulada “*Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: Developing a public health perspective*” (ICSTD, 2017):

uma reivindicação de patente referente a um produto farmacêutico pode se referir a um ingrediente ativo, como tal, independentemente ou junto com formulações, sais, pró-fármacos, isômeros, etc., ou cobrir qualquer uma dessas matérias separadamente. Pode também cobrir exclusivamente um processo de fabricação ou incluir tanto um processo quanto um produto. Em alguns países, como observado abaixo, as reivindicações relacionadas ao uso são admissíveis. As seguintes seções incluem algumas considerações para a avaliação de diferentes tipos de reivindicações que são típicas nesta área (CORREA, 2017, tradução Nossa)⁵⁰.

Um dos objetivos do presente trabalho foi recuperar documentos de patente relacionados aos mais recorrentes ingredientes ativos ou “*drugs*” identificados durante os estudos clínicos levantados, em especial, a identificação de pedidos de patente/patentes concedidas depositadas no Brasil. Com o levantamento dos pedidos de patente, pretende-se identificar se existem patentes já concedidas ou expectativa de direito em relação à proteção de uma determinada composição, ou seja, de um produto reivindicado por meio do documento de patente.

Nesse sentido, foram buscados documentos de patente para: mesilato de imatinibe, ponatinibe, dasatinibe, bosutinibe, nilotinibe e peginterferon alfa 2a. Para tal, utilizou-se um primeiro filtro para Leucemia Mieloide Crônica e um segundo filtro para “*drugs*” relacionadas à LMC e contendo o princípio ativo buscado.

As patentes identificadas, bem como suas correspondentes brasileiras (quando aplicável), encontram-se abaixo, organizadas de acordo com o princípio ativo em análise:

⁵⁰ Trecho original, em inglês: *A patent claim relating to a pharmaceutical product may relate to an active ingredient as such independently of or jointly with formulations, salts, prodrugs, isomers, etc., or cover any of these subject matters separately. It may also solely cover a manufacturing process or include both a process and a product. In some countries, as noted below, use-related claims are admissible. The following sections include some considerations for the evaluation of different types of claims that are typical in this area*

Quadro 10 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) -
Mesilato de Imatinibe

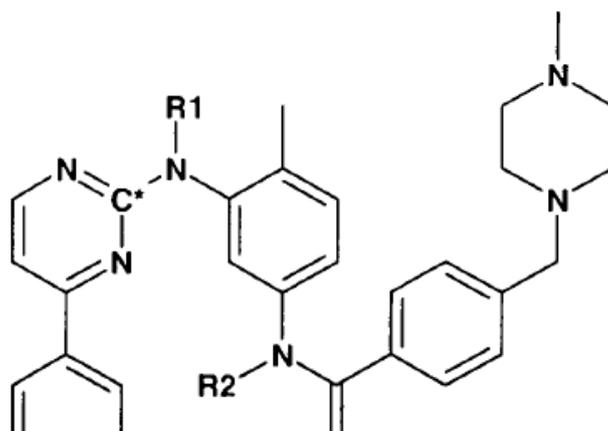
nº Pedido	Título	Depositante	Status
PI 0612578-6	Métodos e intermediários para a preparação de imatinibe opcionalmente radio marcado	NOVARTIS AG (CH)	Arquivado Definitivamente – Ausência de recolhimento de retribuição anual
BR 112012021476-4	Composto, processo para preparação do composto, composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto e emprego de tal composto	PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED (IN)	Ativo - Publicação internacional do PCT (despacho 1.1 em 25/06/2013)

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

a) PI0612578-6

O documento PI0612578-6 foi depositado em 13/06/2006 pela empresa NOVARTIS AG, e atualmente seu processo está arquivado no INPI por falta de pagamento de anuidade. O referido documento se refere a um sal de mesilato do composto N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidina-amina (Imatinibe) de fórmula principal (I), e seu método de obtenção por meio da reação de 1-metilpiperazina com um composto intermediário.

Figura 3 Fórmula principal (I) de imatinibe



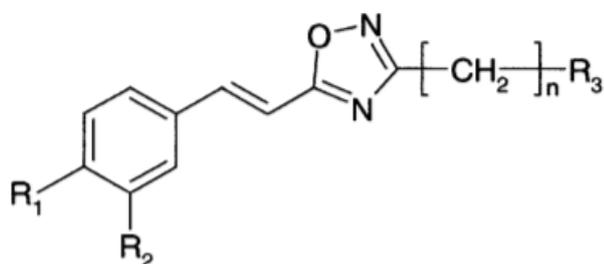
(I)

Ainda, o referido documento se refere a novos processos para a fabricação de metabólitos de imatinibe observados após a administração in vivo do composto em animais, assim como a intermediários usados nos ditos processos. Ainda, novos compostos iniciais, bem como processos para a preparação dos mesmos, são igualmente objetos de proteção desta invenção. Os processos descritos são adequados especialmente para fornecer os ditos compostos, tendo marcação isotópica. Os tais compostos marcados obtidos são adequados, em particular, para pesquisar e investigar dentro do metabolismo de imatinibe e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo em estudos clínicos e pré-clínicos.

b) BR112012021476-4

O documento BR112012021476-4 foi depositado em 24/02/2011 pela empresa Piramal Enterprises Limited, e atualmente seu processo está ativo no INPI, aguardando seu exame de mérito. O referido documento se refere aos compostos de oxadiazol de estrutura química principal (I), bem como aos seus estereoisômeros e tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, pró-drogas e polimorfos, uma vez que suas reivindicações de compostos estão definidas por fórmula do tipo Markush.

Figura 4 Compostos de oxadiazol de estrutura química principal (I)



(I)

Adicionalmente, também são objetos de proteção processos de obtenção dos referidos compostos de estrutura (I), e o uso dos mesmos no tratamento do câncer, particularmente leucemia mieloide crônica (LMC), e para redução na proliferação de células-tronco de LMC mediadas pela inibição do fator- β de transformação de crescimento (TGF β). Ainda, é descrita uma composição compreendendo os referidos compostos de estrutura (I) como princípio ativo, isolado ou com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

Quadro 11 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) - Ponatinibe

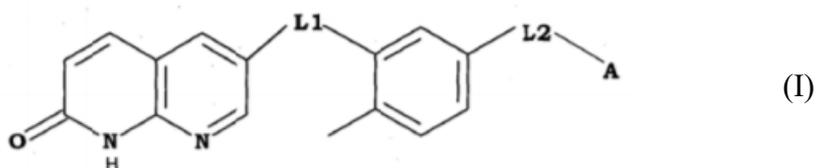
Nº do pedido	Título	Depositante	Status
BR 112016028674-0	?1H-1, 8-naftiridin-2-onas como compostos antiproliferativos?	NATCO PHARMA LIMITED (IN)	Ativo – Pedido encaminhado à Anvisa para anuência prévia (art. 229-C da Lei 9.279 de 14/05/1996)

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

c) BR112016028674-0

O documento BR112016028674-0 foi depositado em 15/12/2014 pela empresa Natco Pharma Limited, e atualmente seu processo está ativo no INPI, aguardando a anuência prévia da ANVISA. O referido documento descreve compostos IH-1,8-naftiridin-2-onas da fórmula geral (I) ou seus N-óxidos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Figura 5 Compostos IH-1,8-naftiridin-2-onas da Fórmula Geral (I)



Adicionalmente, o processo de obtenção dos referidos compostos também é objeto de proteção, assim como uma composição compreendendo os compostos de fórmula geral (I)

como princípio ativo juntamente com veículos farmacologicamente aceitáveis para uso no tratamento de uma desordem proliferativa, tal como leucemia.

Quadro 12 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) - Dasatinibe

Nº do pedido	Título	Depositante	Status
WO2017134615 – 10/08/2017	Solid state form of dasatinib and processes for their preparation	DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.	Aguardando possível entrada na fase nacional BR
WO2017002131 – 05/07/2017	Crystalline forms of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]aminol-5-thiazolecarboxamide and their process thereof	MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED	Aguardando possível entrada na fase nacional BR
BR 112016001188-0	Substância cristalina molecular, composição farmacêutica, e processos para obter uma substância e para a purificação de dasatinibe	BASF SE (DE)	Ativo –Exigência 6.6.1 emitida em 27/02/2018
BR 112016001360-3	Sal de dasatinibe, composição farmacêutica, e processo para obter um sal	BASF SE (DE)	Ativo –Exigência 6.6.1 emitida em 27/02/2018

Fonte: Elaborado pela autora

d) WO2017134615

O pedido internacional WO2017134615 foi depositado via PCT em 03/02/2017 pela empresa Dr. Reddy's Laboratories Ltd, e sua prioridade mais antiga é o documento IN201641003863 depositado em 03/02/2016. O referido documento não possui um pedido depositado no Brasil até o momento, no entanto, a data limite para entrada nacional nos países de interesse ainda não expirou (a saber, até 30 meses da data de depósito da prioridade mais antiga), havendo, portanto, ainda a possibilidade de extensão do mesmo para o Brasil.

O documento em questão proporciona a forma cristalina do solvato de (S) - propilenoglicol do dasatinibe caracterizado pelo padrão PXRD, tendo picos a cerca de 15,02; 17,93; 21,19 e 22,91 ± 0,20 graus 2-teta e também tendo picos a cerca de 6,03; 11,98; 18,21; 21,42; 24,10;

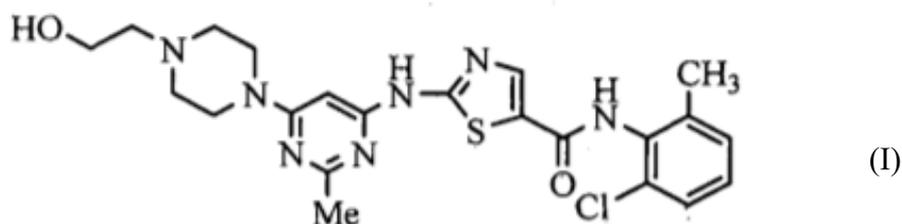
24,55; 26,17 e 28,05 \pm 0,20 graus 2-teta. Adicionalmente, também é objeto de proteção o processo de obtenção do referido composto, em que, opcionalmente, o solvato de (S) – propilenoglicol é tratado com um antioxidante, e posteriormente misturado com dasatinibe, seguido de isolamento e secagem do composto de interesse.

e) WO2017002131

O pedido internacional WO2017002131 foi depositado via PCT em 27/06/2016 pela empresa MSN Laboratories Private Ltd, e sua prioridade mais antiga é o documento IN3281/CHE/2015 depositado em 29/06/2015. O referido documento não possui um pedido depositado no Brasil até o momento, no entanto, uma vez que a data limite para entrada nacional nos países de interesse expirou recentemente (a saber, até 30 meses da data de depósito da prioridade mais antiga), ainda há possibilidade do mesmo ter realizado sua entrada nacional no Brasil, e o mesmo não ter sido ainda publicado.

O documento descreve o composto dasatinibe na sua forma cristalina solvato de 1,2-propanodiol de estrutura geral (I), caracterizado pelo padrão PXRD, tendo picos cerca de 6,1; 11,7; 12,2; 15,2; 16,6; 18,3; 20,4; 21,6; 23,1; 23,6; 24,1; 24,5; 26,6 e 31,1 \pm 0,2 graus de 2-teta.

Figura 6 Composto de dasatinibe na sua forma cristalina solvato de 1,2 propanodiol de estrutura geral (I)



Adicionalmente, são objetos de proteção processos para a preparação da forma cristalina anidra (N-6) e mono-hidratada de dasatinibe, em que, em uma modalidade de processo, primeiramente é realizada a reação do composto 2 (6-cloro-2-metilpirimidin-4-ilamino) -N- (2-

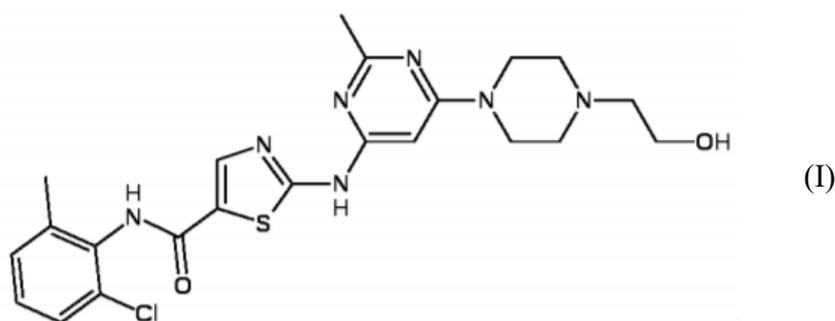
cloro-6-metilfenil) tiazol-5-carboxamida com o composto 2- (piperazina-1-il) etanol em 1, 2-propanodiol na presença de di-isopropil etil amina a uma temperatura específica, seguida de isolamento do composto de interesse, purificação, filtração e secagem. Ainda, é descrita uma composição compreendendo o referido composto dasatinibe na sua forma cristalina solvato de 1,2-propanodiol como princípio ativo, juntamente com veículos farmacêuticamente aceitáveis.

f) BR112016001188-0

O documento BR112016001188-0 foi depositado em 22/07/2014 pela empresa Basf Se, e atualmente seu processo está ativo no INPI, aguardando seu exame de mérito.

O documento se refere a uma substância cristalina, preferivelmente um sal de Dasatinibe na forma cristalina, compreendendo um composto da fórmula (I), preferivelmente um cátion de um composto da fórmula (I), e um segundo composto farmacêuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em ácido glutárico, ácido nicotínico ou sacarina, preferivelmente um ânion dos mesmos. Preferivelmente, a referida substância ou seu sal possui um padrão PXRD com pelo menos um, preferivelmente mais ou todos os picos característicos (expressos em $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2 θ (radiação $\text{CuK}\alpha$) selecionado dos seguintes picos localizados a 5,6; 5,8; 11,1; 15,8; 16,7; 23,3; 23,5 e 25,2 $^\circ$.

Figura 7 Sal de dasatinibe na forma cristalina, compreendendo um composto da fórmula (I)



Adicionalmente, o referido documento se refere a composições farmacêuticas compreendendo a dita substância ou preferivelmente seu sal para uso como um medicamento

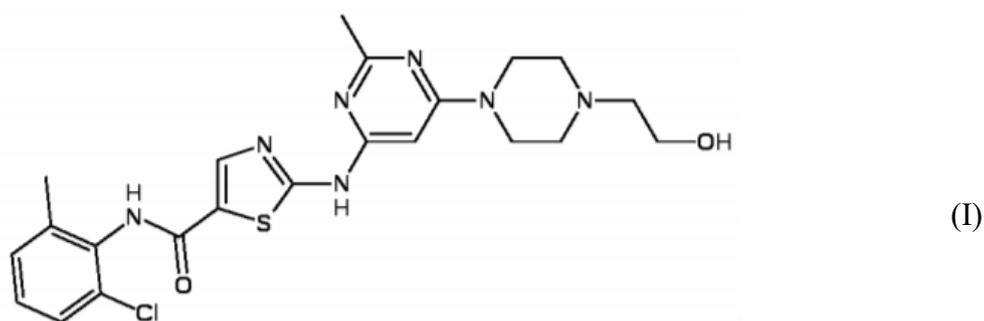
para o tratamento de câncer. Além disso, são objeto de proteção, também, processos para preparar a dita substância ou preferivelmente seu sal.

g) BR112016001360-3

O documento BR112016001360-3 foi depositado em 22/07/2014 pela empresa Basf Se, e atualmente seu processo está ativo no INPI, aguardando seu exame de mérito.

O documento se refere a um sal de asatinibe, em que o sal é na forma amorfa, preferencialmente sem a presença de um estado cristalino. Preferivelmente, o sal é selecionado a partir do grupo que consiste em nicotinato de dasatinibe, glutarato de dasatinibe e sacarinato de dasatinibe. Preferivelmente, um sal como este compreende um cátion de um composto da fórmula (I) e um ânion de um segundo composto selecionado do grupo que consiste em ácido glutárico, ácido nicotínico ou sacarina, em que, preferivelmente, a razão molar do cátion do composto da fórmula (I) para o respectivo contraíon é na faixa de 0,5 a 2,0, preferivelmente cerca de 1:1.

Figura 8 Composto da fórmula (I)



Adicionalmente, o referido documento se refere às composições farmacêuticas compreendendo o referido sal como princípio ativo para uso como um medicamento para o tratamento de câncer. Ainda, são objetos de proteção, também, processos para preparar o referido sal na forma amorfa.

Quadro 13 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) - Bosutinibe

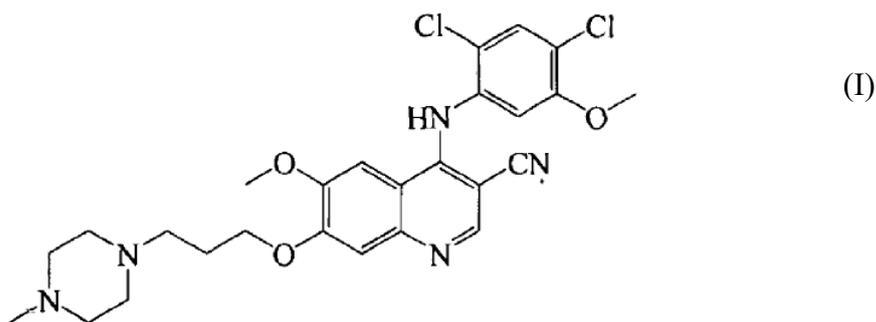
Nº do pedido	Título	Depositante	Status
WO2017134679	Novel crystalline polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino] 6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile and process for preparation thereof	MSN Laboratories Private Limited	Aguardando possível entrada na fase nacional BR
PI 0416289-7	4-anilino-3-quinolinacarbonitrilas para o tratamento de leucemia mielógena crônica (cml)	Wyeth	Encaminhado à Anvisa para prévia anuência em 28/03/2017 – Pedido ativo aguardando exame de mérito

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

h) WO2017134679

O pedido internacional WO2017134679 foi depositado via PCT em 31/01/2017 pela empresa MSN Laboratories Private Ltd, e sua prioridade é indiana IN201641003762 depositada em 03/02/2016. O referido documento não possui um pedido depositado no Brasil até o momento, no entanto, a data limite para entrada nacional nos países de interesse ainda não expirou (a saber, até 30 meses da data de depósito da prioridade mais antiga), havendo, portanto, ainda, a possibilidade de extensão do mesmo para o Brasil.

O referido documento se refere a novos polimorfos cristalinos (R) de 4 - [(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino] -6- metoxi-7- [3- (4-metil-1-piperazinil) propóxi] -3-quinolina carbonitrilo (bosutinibe) representados pela seguinte fórmula estrutural (I) e processo para a sua preparação. Os novos polimorfos cristalinos são caracterizados pelo padrão PXRD, tendo picos cerca de 8,5; 18,4 e $23,0 \pm 0,2$ graus de 2-teta; ou picos cerca de 5,7; 8,2; 9,2; 10,1; 10,3; 12,6; 15,6; 16,1; 17,1; 21,2; 22,3; 22,6; 24,0; 25,4; 25,6 e $27,3 \pm 0,2$ graus de 2-teta.

Figura 9 Fórmula Estrutural (I) de (Bosutinib)

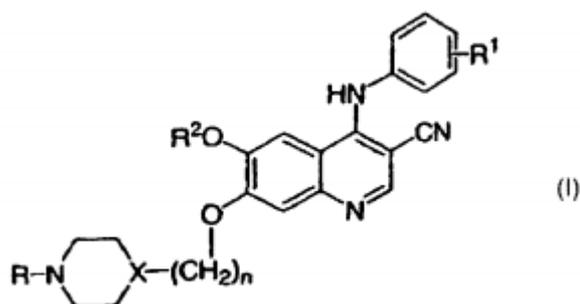
Ainda, é objeto de proteção, o uso dos referidos polimorfos cristalinos (R) de bosutinibe para o preparo de formulações farmacêuticas, assim como uma composição compreendendo o referido composto bosutinibe na sua forma cristalina polimorfa como princípio ativo juntamente com veículos farmacêuticamente aceitáveis.

(i) PI 0416289-7

O documento PI 0416289-7 foi depositado em 03/11/2004 pela empresa Wyeth e trata-se de uma patente ativa, que aguarda exame de mérito pelo INPI.

O referido documento trata de compostos da fórmula (I):

Figura 10 Fórmula estrutural (I) da presente invenção



onde: n é um inteiro de 1 a 3; X é N, CH, contanto que quando X for N, n seja 2 ou 3; R é alquila de 1 a 3 átomos de carbono; R¹ é 2,4-diCl, 5-OMe; 2,4-diCl; 3,4,5-tri-OMe; 2-Cl,

5-OMe; 2-Me, 5-OMe; 2,4-di-Me; 2,4-diMe-S-OMe, 2,4-diCl, 5-OEt; R² é alquila de 1 a 2 átomos de carbono, e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se à atividade da tirosina quinase constitutiva de Bcr-Abl que promove a proliferação e a sobrevivência de células de leucemia mielocítica crônica (LMC).

Quadro 14 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) - Nilotinibe

Nº do pedido	Título	Depositante	Status
<u>PI 0613605-2</u>	<u>SAIS DE 4-METIL-N-[3-(4-METIL-IMIDAZOL-1-IL)-5-TRIFLUOROMETIL-FENIL]-3-(4-PIRIDIN-3-IL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-BENZAMIDA</u>	<u>NOVARTIS AG</u>	<u>Ativa – Aguardando exame de mérito</u>
<u>PI 0312464-9</u>	Compostos inibidores de tirosina quinases, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, processos para fabricação e usos dos mesmos	<u>NOVARTIS AG</u>	<u>Patente concedida em 04/07/2017</u>

<u>PI 0613615-0</u>	<u>Formas Cristalinas de 4-METIL-N-[3-(4-METIL-IMIDAZOL-1-IL)-5-TRIFLUORMETIL-FENIL]-3-(4-PIRIDIN-3-IL-PIRIMIDIN-2-IL)-BENZAMIDALAMINO</u>	<u>NOVARTIS AG</u>	<u>Ativo – Aguardando exame de mérito</u>
---------------------	--	--------------------	---

Fonte: Quadro elaborado pela autora.

j) PI 0613605-2

O pedido intitulada 4-metil-N-[3-(4-metil-N[4-MATILIMIDAZOL-1-iL)-5-TRIFLUOROMETIL-FENIL]-3-(4-PIRIDIN-3-iL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-benzamida foi depositada via Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes – PCT – em 18 de julho de 2006. Adicionalmente, o pedido refere-se ao método de preparação de uma variedade de sais cristalinos de 4-metil-N-[3-(4-metil-N[4-MATILIMIDAZOL-1-iL)-5-TRIFLUOROMETIL-FENIL]-3-(4-PIRIDIN-3-iL-PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-benzamida.

k) PI 0312464-9

O documento refere-se à patente concedida em 4 de julho de 2017, correspondente ao pedido internacional PCT/EP2003/007198 de 4 de julho de 2003. Trata-se de novas pirimidinil aminobenzamidas substituídas bem como processos para a preparação do referido composto.

Por ter sido concedida após período superior a 10 anos, a patente terá validade até 4 de julho de 2027, período esse determinado pelo art. 40 da LPI. Isso significa que a NOVARTIS AG, titular da patente, detém a exclusividade temporária sob a tecnologia no mercado brasileiro até essa ocasião.

l) PI 0613615-0

O pedido refere-se à formas cristalinas ou polimorfos de 4-METIL-N-[3-(4-METIL-IMIDAZOL-1-IL)-5-TRIFLUORMETIL-FENIL]-3-(4-PIRIDIN-3-IL-PIRIMIDIN-2-I_ - BENZAMIDALAMINO. Entende-se por polimorfo a capacidade de uma determinada substância química cristalizar-se em mais de uma estrutura. O polimorfismo de uma molécula é capaz de acentuar a ação de um fármaco ou mesmo prejudicá-la, induzindo uma atividade biológica mais alta ou ainda mais baixa do que a desejada.

Assim como os outros pedidos identificados para o nilotinibe, o pedido de patente PI 0613615-0 é de titularidade da Novartis AG e foi depositado em 18 de julho de 2006. Devido ao backlog enfrentado pelo INPI no exame de mérito dos pedidos de patente, o pedido encontra-se na fila aguardando a análise técnica dos requisitos de patenteabilidade.

Para o Nilotinibe foi identificada uma série de documentos de patentes internacionais cujas admissibilidades ainda não foram reconhecidas pelo INPI. Alguns desses pedidos são: WO2018106850, WO2018076117, WO2017149550, WO2017129694 dentre outros. Os referidos pedidos devem ser monitorados uma vez que o prazo para a entrada na fase nacional BR, ou seja, os 30 meses contados da prioridade mais antiga do pedido internacional (se houver) ainda não expirou.

Quadro 15 Patentes identificadas e suas correspondentes brasileiras (quando aplicável) - Peginterferon Alfa 2a

Nº do pedido	Título	Depositante	Status
PI 06216 64-1	Conjugado de interferon alfa com polietileno glicol	Dong-A Pharm.Co., Ltd. (KR)	Arquivado Definitivamente – Ausência de recolhimento de retribuição anual

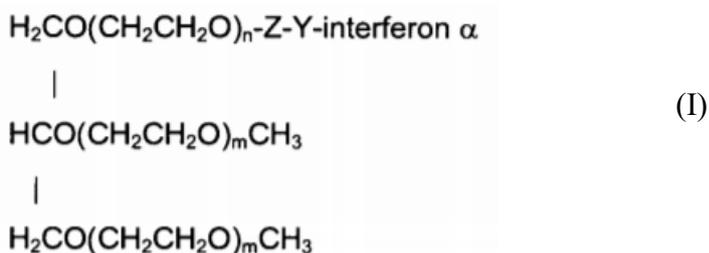
Fonte: Quadro elaborado pela autora.

m) PI0621664-1

O documento PI0621664-1 foi depositado em 15/05/2006 pela empresa Dong-A Pharm.Co., Ltd., e atualmente seu processo está arquivado no INPI por falta de pagamento de anuidade.

O referido documento trata de conjugados de interferon alfa com polietileno glicol de três ramificações, tendo pureza de produção e rendimento elevado, aumentando a meia-vida em sangue e minimizando a redução de bioatividade de interferon, em comparação ao interferon alfa e ao conjugado de interferon alfa com polietileno glicol conhecido na técnica. Os referidos conjugados possuem polietileno glicol de peso molecular médio de 400 a 45.000 daltons e fórmula geral (I).

Figura 11 Fórmula Geral (I) de conjugados de interferon alfa com polietilenoglicol de três ramificações



Adicionalmente, também, é objeto de proteção, um método de preparação do conjugado de interferon alfa com polietileno glicol de três ramificações da fórmula geral (I) e uma composição farmacêutica contendo o mesmo como ingrediente efetivo para uso no tratamento de, preferencialmente, leucemia.

j) Patentes de Seleção

O fato de existirem diversos documentos de patente reivindicando a mesma classe terapêutica se relaciona diretamente com as chamadas patentes de seleção. O bloco II das diretrizes de exame de pedidos de patente do INPI descreve uma patente de seleção como:

uma invenção por seleção consiste em selecionar elementos individuais, subconjuntos ou faixas dentro de uma descrição genérica do estado da técnica, quer seja dentre **opções para substituintes em um composto** [grifo nosso], componentes presentes em composições ou faixas de parâmetros de processos, e que apresentem propriedades particulares e inesperadas, em relação ao estado da técnica mais próximo. É possível encontrar patentes de seleção em pedidos de processos envolvendo condições particulares não especificamente reveladas anteriormente no estado da técnica, e/ou em pedidos de produtos selecionados dentre produtos definidos de forma abrangente, tipicamente nas fórmulas de produto do tipo Markush, como também, por exemplo, em compostos derivados e composições. (BRASIL, 2016)

Em relação às patentes relacionadas à classe dos “ibes”, tratam-se de composições relacionadas aos inibidores de tirosina-quinase. Elas surgiram como alternativa ao tratamento da LMC. Para esses compostos, são depositados pedidos de patente de seleção que se caracterizam por apresentarem opções para substituintes em um composto, sem que esses substituintes proporcionem efetivamente benefícios ao uso seu uso. Pelo contrário, a alteração de substituintes pode causar, por exemplo, efeitos colaterais adversos e indesejáveis ao paciente durante o uso de um medicamento, bem como problemas relacionados à absorção do medicamento, solubilidade e estabilidade. Trata-se, portanto, de um dos maiores desafios do desenvolvimento de novos fármacos. Por outro lado, podem existir alterações vantajosas na mudança dos substituintes de uma molécula. Na área farmacêutica o sistema permite diversos tipos de proteção, podendo, uma mesma molécula, obter outras proteções por patentes através de melhorias desenvolvidas por pesquisas posteriores - inovações incrementais (COHEN, 2005).

De forma a elucidar o fato narrado acima, cita-se o caso Omeprazol, que surgiu como uma alternativa ao tratamento de doenças relacionadas ao excesso de acidez gástrica, conforme descreve Lourenço *et. al.* (2010) no artigo intitulado “*Gestão das inovações incrementais, o caso Omeprazola*”. Os autores defendem, ainda, que:

apesar dos diversos benefícios que as inovações incrementais podem trazer, alguns autores têm questionado a proteção por patentes desse tipo de tecnologia, uma vez que poderia ser utilizada, pelo detentor da primeira patente, como estratégia para a extensão da vigência da mesma, prática conhecida como *evergreening*. Desta forma, servindo como desincentivo à inovação radical, com conseqüente diminuição do investimento na produção de novas entidades moleculares.⁷

Além dos problemas apresentados, o artigo supracitado traz à tona a problemática das inovações incrementais que, por sua vez, influenciam diretamente a introdução dos medicamentos genéricos no mercado. Os benefícios dos medicamentos genéricos vão muito

além de apenas baixo custo. Embora, por lei, os genéricos devam custar pelo menos 35% a menos que o medicamento de referência, não é apenas essa a vantagem de seu uso.

A introdução dos genéricos no mercado estimula o aperfeiçoamento de drogas de grande importância terapêutica para o Brasil, facilitando o acesso a tratamentos que originalmente eram de alto custo, sem “abrir mão”, porém, da qualidade do produto. Isso porque os medicamentos genéricos precisam passar por testes de bioequivalência antes de serem colocados no mercado, de forma a garantir sua similaridade com os medicamentos de referência, ou seja, para fins de avaliação de eficácia, segurança e também de qualidade.

Portanto, embora as patentes de seleção estimulem a concorrência até um certo ponto, elas induzem a permanência do monopólio da tecnologia apenas por aquele que apresentou uma forma “alternativa” de um determinado produto. Assim, as indústrias farmacêuticas se utilizam dessa proposta de maneira a estender, para além de um período de 20 anos, seu monopólio de mercado.

11 CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado, percebeu-se que a maior parte dos medicamentos identificados já havia sido apresentada, em alguma divulgação anterior, como protocolo geral para o tratamento da LMC como, por exemplo, o mesilato de imatinibe (medicamento de referência para tratamento da LMC), dasatinibe e nilotinibe, bem como listados como protocolo de tratamento para LMC pelo SUS. No entanto, medicamentos como o bosutinibe, que não se encontrava listado na Portaria 1.219 de 4 de novembro de 2013, apresentou-se como tecnologia alternativa, de grande potencial, para o tratamento da doença.

O teste 26 (NCT00574873), o único recuperado utilizando o bosutinibe, foi realizado para comparar a sua eficácia com o mesilato de imatinibe. De forma surpreendente, o bosutinibe apresentou resposta citogenética completa superior à resposta citogenética completa apresentada pelos voluntários com o uso do mesilato de imatinibe, 70% contra 68,3%. Embora a diferença tenha sido discreta, é uma novidade em relação ao medicamento de referência, o mesilato de imatinibe, que até então era o que induzia uma resposta melhor aos pacientes. Em 2012 o Bosulif foi aprovado pela FDA como indicação para o tratamento de pacientes adultos com doenças crônicas, cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) em fase acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapia prévia. Atualmente, não existe nenhum projeto de PDP em andamento envolvendo o bosutinibe, no entanto, a tecnologia deve ser acompanhada de maneira a ratificar a sua eficácia e, posteriormente, para que os testes sirvam de subsídio para uma possível indicação de incorporação do referido medicamento ao Ministério da Saúde, para ser utilizado como terapia alternativa ao mesilato de imatinibe.

Em relação à proteção dos bens intelectuais, foram identificados dois documentos de patente para o bosutinibe, a saber WO2017134679 e o PI 0416289-7. O WO2017134679 ainda não teve sua admissibilidade reconhecida no Brasil, no entanto, a data limite para entrada na

fase nacional brasileira ainda não expirou, havendo, portanto, a possibilidade de extensão da tecnologia para o Brasil e, conseqüentemente, possível exclusividade de uso da tecnologia em território nacional. O documento WO2017134679 se refere aos novos polimorfos cristalinos (R) de 4 - [(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino] -6- metoxi-7- [3- (4-metil-1-piperazinil) propóxi] -3-quinolina carbonitrilo (bosutinibe), e sua titularidade pertence à empresa MSN Laboratories Private Limited. Por sua vez, o pedido de patente PI 0416289-7 encontra-se ativo no INPI, tendo sido encaminhado para a análise prévia da Anvisa, de acordo com o artigo 229-C da LPI, em 2017. É importante ressaltar que a busca por patentes não foi uma busca exaustiva, no entanto, os resultados recuperados demonstraram uma tendência em relação às patentes de seleção.

Embora o mesilato de imatinibe seja o medicamento de referência e, conseqüentemente, um dos mais antigos para tratar a LMC, ainda foram identificados dois pedidos de patente relacionados, a saber: BR 112012021476-4 e PI0612578-6, tendo, este último, sido arquivado definitivamente pelo INPI. O pedido BR 112012021476-4 se refere aos compostos de oxadiazol de estrutura química principal (I), assim como aos seus estereoisômeros e tautômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, pró-drogas e polimorfos, uma vez que suas reivindicações de compostos estão definidas por fórmula do tipo Markush. Esse é um tipo claro de patente de seleção, utilizada como estratégia para prorrogar a vigência de um pedido de patente e estimular o monopólio de mercado. Acontece que, ao mesmo tempo que as patentes de seleção beneficiam as indústrias farmacêuticas desenvolvedoras da tecnologia, elas prejudicam a entrada dos medicamentos genéricos no mercado com qualidade similar e menor custo. O referido pedido de patente deve ser monitorado para fins de liberdade de operação no Brasil.

O nilotinibe é indicado pelo SUS para o tratamento da LMC, na dosagem de 800 mg ao dia, na fase crônica e de transformação. O Teste 20 (NCT01275196) que avaliou a segurança e a eficácia do nilotinibe em relação ao mesilato de imatinibe foi realizado pela Novartis

Pharmaceuticals e mostrou que a resposta citogenética completa do nilotinibe foi de 77,6% (em uma amostra de 134 participantes) após 12 meses de tratamento. Em contrapartida, o resultado alcançado pelo mesilato de imatinibe foi sutilmente maior, correspondente a 80%. Isso indica que o medicamento de segunda linha, ou seja, o nilotinibe é um medicamento de potencial para tratar a doença, assemelhando-se ao medicamento de referência.

Uma grande surpresa durante o levantamento dos testes clínicos foi o teste envolvendo o peginterferon alfa 2A, medicamento atualmente indicado para o tratamento de hepatite crônica C em pacientes não cirróticos e/ou pacientes cirróticos com doença hepática compensada. O medicamento se apresentou como uma alternativa ao tratamento da LMC em pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica, podendo até mesmo ser considerado como um “segundo uso” do medicamento.

Portanto, estudos clínicos posteriores envolvendo a referida tecnologia como indicação para o tratamento da LMC devem ser cuidadosamente acompanhados e avaliados. Assim, se as informações obtidas por meio do teste clínico acima mencionado forem ratificadas, o peginterferon alfa 2A seria um medicamento promissor para tratamento da LMC e, conseqüentemente, indicação de PDP.

Em todos os testes avaliados, foi realizado um estudo em pacientes em fase crônica da doença ou também chamada de fase benigna. Tal fato pode ser explicado talvez por uma baixa resposta ao tratamento de pacientes em estágios avançados da doença, como foi observado, por exemplo, no teste clínico de número 57 (NCT00123487). O teste avaliou a eficácia entre os protocolos com dasatinibe em duas dosagens diferentes, 140 mg uma vez ao dia e 70 mg duas vezes ao dia em pacientes em estágios mais avançados da LMC. Para ambos os casos a resposta citogenética maior se apresentou baixa, em torno de 40%.

Em quase todos os casos, o “sponsor” do teste era o próprio desenvolvedor da molécula. Por essa razão, os resultados dos estudos podem ser questionáveis. O principal “sponsor”

identificado foi a indústria farmacêutica Novartis, empresa suíça de grande porte que também se encontra representada no Brasil.

Por fim, verificou-se com o presente estudo que, com base nos testes identificados e nos protocolos atualmente adotados para o tratamento da LMC pelo SUS, o Brasil está seguindo tratamentos de considerável importância para a LMC, o que já é bastante positivo. Já existem PDPs vigentes para internalização da produção do mesilato de imatinibe. Desde 2013 o Governo Federal vem investindo nesse planejamento. Embora exista um impedimento em relação ao uso deliberado de tecnologias pelas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial, adicionado ao entrave proporcionado pelo artigo 40 da LPI, a maior dificuldade do Brasil parece estar na produção efetiva do medicamento, problema esse que já vem sendo superado por meio do estabelecimento de parcerias para o desenvolvimento produtivo das referidas tecnologias.

No que tange a análise efetiva da liberdade de operação em relação aos documentos de patente ativos depositados perante o INPI, salienta-se que essa atividade se refere a um trabalho futuro que, por sua vez, contemplará um estudo ainda mais aprofundado dos documentos de patentes relacionados às tecnologias identificadas como as mais promissoras no presente trabalho, ou seja, bosutinibe e peginterferon alfa 2A.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, Camille et al. **The Price of Drugs for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Is a Reflection of the Unsustainable Prices of Cancer Drugs: From the Perspective of a Large Group of CML Experts.** *Blood*. v. 121, n. 22, 25 abr. 2013, p. 4439–4442. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190613/#B13>>. Acesso em 23 jan. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).** Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>>. Acesso em 18 abr. 2017.

_____. **Pesquisa Clínica.** Considerações e definições para Pesquisa Clínica. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em 27.abr.2016.

ALBUQUERQUE, Eduardo da Motta; SOUZA, Sara Gonçalves Antunes de; BAESSA, Adriano Ricardo. **Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia.** *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 277-294, jun. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000200007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 13 jul. 2017.

AMARAL, L.F.G., et al. **Elaboração de dossiê destinado a compilar informações sobre as tecnologias afetas aos medicamentos destinados ao tratamento dos diversos tipos de câncer no mercado público e privado mundial.** Projeto submetido ao CNPq na Chamada CNPq: Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/MS nº 37/2008.

AMARAL, [Luciene Ferreira Gaspar](#); [SOARES, Thaís Talita Ferreira](#); [SUÁREZ, Thaís Cristina Pimenta](#). **Technology mapping:** Leukemia Treatment. *Revista CENIC. Ciências Químicas*, 2015, 46. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181643224010>>. Acesso em 26.ago.2016.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). **Double Stem-Cell Transplant Improves Outcomes for Children with High-Risk Neuroblastoma.** *New releases*. 05 jun. 2016. Disponível em <<https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/double-stem-cell-transplant-improves-outcomes-children-high>>. Acesso em 12 jul. 2017

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **Analysis: High-Cost Blood Cancer Drugs Deliver High Value.** 05 fev. 2015. Disponível em <<http://www.hematology.org/Newsroom/Press-Releases/2014/3661.aspx>>. Acesso em 18 mar. 2017.

[ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA CONTRA A LEUCEMIA](#). **Tipos de Leucemia.** Disponível em <<http://www.apcl.pt/leucemia/o-que-e-a-leucemia/tipos-de-leucemia>>. Acesso em 10.ago.2016.

BACH, Peter B. SALTZ, Leonard B. WITTES, Robert E. **In Cancer Care, Cost Matters.** *New York Times. Opinion*. 14 out. 2012. Disponível em

<<http://www.nytimes.com/2012/10/15/opinion/a-hospital-says-no-to-an-11000-a-month-cancer-drug.html>>. Acesso em 22 mar. 2017.

BARTON, Debra. **Ginseng**. Cancer Network: Home of the Journal Oncology. Integrative Oncology; Oncology Nursing. v. 25, 4a. ed. 18 abr. 2011. Disponível em <<http://www.cancernetwork.com/integrative-oncology/ginseng>>. Acesso em 20 ago. 2016.

BASTOS, Ercíclia. O que significa o conceito económico de convergência? Portal Gestão. 19 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.portal-gestao.com/artigos/7701-o-que-significa-o-conceito-econ%C3%B3mico-de-converg%C3%Aancia.html>>. Acesso em 04 dez. 2017

BECENUN. Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. 20 fev. 2017. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24900972016&pIdAnexo=4021546>. Acesso em 04 mar. 2018.

BLAUFERON A: Interferon Alfa 2a Recombinante. São Paulo: Blausiegel. Portal BulasMed. Atualizado em 03 jun. 2015. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/pesquisas/interferon-alfa-2a-recombinante/7004/blauferon+a.htm>>. Acesso em 02 mar. 2018.

BOSULIF. Alemanha: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH. [2017?]. Bula de remédio. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136394/anx_136394_pt.pdf>. Acesso em 06 mar. 2018.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. 05 de outubro de 1988a. Disponível em: < >. Acesso em 31.out.2016

_____. Constituição (1988b). **Emenda constitucional nº 29, de 13 de setembro de 2000**. Brasília, 2000. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc29.htm>. Acesso em 03 abr. 2017.

_____. **Lei Federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília, 1973. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5991.htm>. Acesso em 28 ago. 2017.

_____. **Lei Federal nº 8.080 de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 20 set. 1990. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm>. Acesso em 18 jun. 2017.

_____. **Lei Federal nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, 1996. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>. Acesso em 20 ago. 2017.

_____. **Lei Federal nº 11.196, de 21 de novembro de 2005.** Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/Ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11196.htm>. Acesso em 30 ago. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Resolução nº 4 de 18 de setembro de 2006.** Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/resolucoes-da-cmed>>. Acesso em 18 nov. 2016.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014.** Disponível em <<https://www20.anvisa.gov.br/>>. Acesso em 30 ago. 2017.

_____. **Balanco Conitec: 2012-2014.** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/BalancoCONITEC.pdf>. Acesso em 28 abr. 2016.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS.** v. 7, 1 ed. 2007. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/27%20-%20BRASIL_%20CONSELHO%20NACIONAL%20DE%20SECRET%20C3%81RIOS%20DE%20SA%20C3%9ADE_%20Assist%20C3%AAncia%20Farmac%20C3%AAutica%20no%20SUS_%20Bras%20C3%ADlia,%202007_.pdf>. Acesso em 28.out.2016

_____. **Decreto nº 7.646, de 21 dezembro de 2011.** Diário Oficial da União, seção 1, 22 dez. 2011b, p. 3. Disponível em <<http://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2011/decreto-7646-21-dezembro-2011-612055-publicacaooriginal-134719-pe.html>>. Acesso em 18 ago. 2016.

_____. Institucional. **Estrutura e competências.** 13 out. 2015. Atualizada em 02 out. 2017. Disponível em <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/06/Estrutura-Organizacional-MS.pdf>>. Acesso em 18 nov. 2017.

_____. **Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/Ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em 28 ago. 2017.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 1.219, de 4 de novembro de 2013.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde,

2013. Disponível em

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1219_04_11_2013.html>.

Acesso em 07 nov. 2017.

_____. _____. **Portaria nº 2.510, de 19 de dezembro de 2005.**

Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde - CPGT. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2510_19_12_2005.html>.

Acesso em 20 ago. 2017.

_____. _____. **Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014.**

Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Brasília: Ministério da Saúde, 2014e. Disponível em

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html>.

Acesso em 20 ago. 2017.

_____. _____. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>>. Acesso em 16 jan. 2017.

_____. _____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Monitoramento do horizonte tecnológico em saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. 52 p. – (Série B. Textos Básicos em Saúde). Disponível em

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico.pdf>. Acesso em 18 jul. 2017.

_____. _____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Aquisições de produtos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).** 19 mai. 2017. Disponível em

<<http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/22/Aquisicoes%20de%20produtos%20de%20PDP%20atualizada%20em%2019.05.2017.pdf>>. Acesso em 18 jul. 2017.

_____. _____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS. **Rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo.** Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 55. 2013. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_55-FINAL.pdf>. Acesso em 18.out.2016.

_____. _____. Sistema Único de Saúde. **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo – PDP.** Consolidação do Marco Regulatório. Consulta

- Pública – Portaria PDP. nov. 2014c. Disponível em
<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/13/Marco-Regulatio-das-PDP-VF-12-11-2014.pdf>>. Acesso em 28 ago. 2016.
- BRASIL. Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Resolução nº 169, de 15 jul. 2016. Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente- Bloco 11- Patenteabilidade. Disponível em
<<http://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/pt/br/br170pt.pdf>>. Acesso em 10 out. 2017.
- BRAZIL. Ministry of health. **Ordinance** nº 837 . Brasília: s.n., 18 de abril de 2012.
- CÂNCER. In: DICIONÁRIO da Língua Portuguesa. Lisboa: Priberam Informática, 1999. Disponível em <<http://www.priberam.pt/dlpo/cancer>>. Acesso em 12 ago.2016.
- CARVALHO, Patrícia Luciane de. **Patentes farmacêuticas e acesso a medicamentos**. São Paulo: Atlas. 2007
- CHAVES, Gabriela Costa. **Patentes farmacêuticas: por que dificultam o acesso a medicamentos?** / Gabriela Costa Chaves; [organizadores Renata Reis et al.; ilustrações Henfil], Rio de Janeiro: ABIA, 2006, 44p.: il.
- CITARAX: Citarabina. Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A. 07 jul. 2016. Disponível em
<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22378722016&pIdAnexo=3851719>. Acesso em 02 mar. 2018
- COHEN, F. J.; **Macro trends in pharmaceutical innovation** Nature Reviews. Drug Discovery. n. 4, p. 78-84. 01 jan. 2005, Disponível em
<<https://www.nature.com/articles/nrd1610#abstract>>. Acesso em 07 jun. 2017.
- COSMEGEN. Dactinomicina. São Paulo: Merck Sharp & Dohme. Portal BulasMed. Atualizado em 08 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em
<<https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/2374/cosmegen.htm#>>. Acesso em 02 mar. 2018.
- DAUNORUBICIN HYDROCHLORIDE. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Compound Database; CID=62770. 24 jun. 2005. Atualizado em 14 jul. 2018. Bula de remédio. Disponível em
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62770>>. Acesso em 04 mar. 2018.
- DOBBIN, Jane de Almeida; GADELHA, Maria Inez Pordeus. Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia. v. 48, n. 3, ago. 2002. Disponível em
<http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v03/pdf/revisao4.pdf>. Acesso em 07 jun. 2017.
- DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE. National Center for Biotechnology Information. PubChem. Compound Database; CID=443939. 24 jun. 2005. Atualizado em 14 jul. 2018. Bula de remédio. Disponível em
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/443939>>. Acesso em 04 mar. 2018.

ESTRUTURA e Competências. Institucional. Portal do Ministério da Saúde. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/estrutura-e-competencias>>. Acesso em 23 nov. 2017.

ETOPOSIDO. São Paulo: Biosintetica. Portal BulasMed. Atualizado em 08 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/4384/etoposido.htm>>. Acesso em 04 mar. 2018.

FOLSOM, A.R. et al. **Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women**: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* (1989); 49:6828–31

FENTANIL. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12304. São Paulo: Janssen. 31 jul. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<http://www.medicinanet.com.br/bula/2442/fentanil.htm>>. Acesso em

FERNANDES, Elton. **Justiça determina que SUS entregue medicamento Rituximabe - a paciente com câncer**. 22.set.2016. Disponível em: <<http://www.eltonfernandes.com.br/conteudo/justica-determina-que-sus-entregue-medicamento-rituximabe-a-paciente-com-cancer.html>>. Acesso em 31.out.2016.

FIOCRUZ. **História do Controle do Câncer**. Linha do Tempo. Casa de Osvaldo Cruz. História do câncer: Atores, Cenários e Políticas Públicas. [20--?]. Disponível em <<http://www.historiadocancer.coc.fiocruz.br/index.php/pt-br/>>. Acesso em 01. ago. 2016.

FLUDARA: Fosfato de Fludarabina. São Paulo: Schering. Portal BulasMed. 08 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/?act=search&q=fludarabina>>. Acesso em 02 mar. 2018.

FREIREICH, E.J. et al. **The leukemias**: A halfcentury of discovery. *Journal Clinical Oncology*. 2014.

GARCIA, Marie L. BRAY, Olin H. **Fundamentals of Technology Roadmapping**. Sandia National Laboratories. abr.1997. Disponível em: <<http://prod.sandia.gov/techlib/access-control.cgi/1997/970665.pdf>>. Acesso em 13.ago.2016.

GENUXAL: Ciclofosfamida. São Paulo: Asta Medica Oncologia. Portal BulasMed. Atualizado em 08 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/4937/genuxal.htm>>. Acesso em 02 mar. 2018.

GRIGOROPOULOS, N.F. et al. **Leukaemia update**. Part 1: Diagnosis and management. *BMJ- Br Med J (Clin Res Ed)*. 2013.

HAMERSCHLAK, Nelson. **As leucemias no Brasil**. Revista Onco. Nov./ Dez.2012. Disponível em <<http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2012/11/Hematologia.pdf>>. Acesso em 22.ago.2016.

ICLUSIG. Inn-ponatinib. Anexo IV. Conclusões Científicas. 02 mar. 2015. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Iclusig_20/European_Commission_final_decision/WC500183636.pdf>. Acesso em 02 dez. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. (INCA). **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em 19.ago.2016.

_____. **Tipos de câncer**. c1996-2018. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>>. Acesso em 16 jan. 2017.

_____. **Transplante de medula óssea**. Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea – REDOME. Rio de Janeiro: INCA, 2000. Disponível em <http://redome.inca.gov.br/paciente/transplante-de-medula-ossea/>>. Acesso em 18 jan. 2018.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Population fact sheets**: World. Disponível em <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=2>>. Acesso em 15 ago.2016

INTERNATIONAL CENTRE FOR TRADE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT (ICTSD). World Health Organization (WHO), United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD). **Guidelines for the examination of pharmaceutical patents**: developing a public health perspective – A Working Paper. Janeiro de 2007. Disponível em https://www.ictsd.org/sites/default/files/research/2008/06/correa_patentability20guidelines.pdf>. Acesso em 02 fev. 2018.

JUST PRICE. In: Merriam-Webster.com. c2018. Disponível em <https://www.merriam-webster.com/dictionary/just%20price>>. Acesso em 22 nov. 2017.

KANTARJIAN, Hagop M. et al. **Cancer Drugs in the United States: *Justum Pretium*—The Just Price**. Journal of Clinical Oncology v. 31, n. 28 06 mai. 2013, p. 3600–3604. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782152/#B10>>. Acesso em 26 abr. 2017.

LEMOS, Mauro Borges; et al. **Capacitação Tecnológica e *Catching Up*: o caso das regiões metropolitanas emergentes brasileiras**. Revista de Economia Política. v. 26, n. 1 (101), p. 95-118, jan.-mar. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rep/v26n1/a06v26n1.pdf>>. Acesso em 22 nov. 2017.

LOURENÇO, Alexandre Lopes et al. **Gestão das inovações incrementais, o caso Omeprazole**. Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 1000-1004, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000400044>. Acesso em 13 jan. 2018.

MEDLINEPLUS.TOP. **A Pfizer para Apresentar os Dados Clínicos de Seus Hematologia Carteira na 54ª Reunião Anual da Sociedade Americana de Hematologia.** 09 out. 2017. Disponível em <<https://medlineplus.top/novas-clinicas/a-pfizer-para-apresentar-os-dados-clinicos-de-seus-hematologia-carreira-na-54a-reuniao-anual-da-sociedade-americana-de-hematologia/>>. Acesso em 02 mar. 2018.

MERQUIOR, Douglas Marcelo. **Gestão de Inovações e Tecnologia: Roadmap** de tecnologia. Artigo científico. Orientador: Armando Morado Ferreira Coorientador: Hildo Vieira Prado Filho. PADECEME. 3º quadrimestre. n. 16. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://ebrevistas.eb.mil.br/index.php/RMM/article/view/259>>. Acesso em 13.ago.2016.

MESILATO DE IMATINIBE. Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP 30.378. São Paulo: Eurofarma. 08 nov. 2017. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19792572016&pIdAnexo=3651047>. Acesso em 02 mar. 2018.

MIANTREX CS. Metotrexato. Farm. Resp.: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda. 18 nov. 2013. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10284802013&pIdAnexo=1893905>. Acesso em 02 mar. 2018.

MICOFENOLATO DE MOFETILA. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio CRF-SP nº 19.710. São Paulo: EMS S.A. 18 mai. 2018. Bulas de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11666392016&pIdAnexo=3045802>. Acesso em 31 mai. 2018.

MINISTRY OF HEALTH. **Partnership for the Productive Development - PDP.** *Portal da Saúde.* Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/deciis/12-deciis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>>. Acesso em 30.abr.2015.

MITOXANTRONA. São Paulo: Prods. Farms. Gunther do Brasil Ltda. [20--?]. Bula de remédio. Disponível em <<http://xock.org/b/bulas/medicamentos/6126.php>>. Acesso em 06 mar. 2018.

MOURA, Elisângela Santos de. **O direito à saúde na Constituição Federal de 1988.** In: **Âmbito Jurídico**, Rio Grande, XVI, n. 114, jul 2013. Disponível em: <http://www.ambitojuridico.com.br/site/?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=13440>. Acesso em 01.nov.2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório Mundial da Saúde. **Financiamento dos Sistemas de Saúde: o caminho para a cobertura universal.** 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/eportuguese/publications/WHR2010.pdf?ua=1>>. Acesso em: 16 jan. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ciência, Tecnologia e Complexo Industrial. Portal do Ministério da Saúde. **Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).** c2018.

Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-ctie-raiz/decis/12-decis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>>. Acesso em 11 nov. 2017.

PEGASPARGASE. Portal Consulta Remédios. c2000-2018. Bula de remédio. Disponível em <<https://consultaremedios.com.br/pegaspargase/bula>>. Acesso em 06 mar. 2018.

PENTOSTATIN: Usos, benefícios e funcionamento. Portal TabletWise. c2018. Disponível em <<https://www.tabletwise.com/health/chronic-myeloid-leukemia>>. Acesso em 02 mar. 2018.

PERROTTI, Danilo et al. **Chronic Myeloid Leukemia: Mechanisms of Blastic Transformation**. The Journal of Clinical Investigation, v. 120, n. 7, 01 jul. 2010, p. 2254–2264. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592475>>. Acesso em 23 jan. 2017.

PFISTER, David G. **The Just Price of Cancer Drugs and the Growing Cost of Cancer Care: Oncologists Need to Be Part of the Solution**. Journal of Clinical Oncology, 1 out. 2013 n. 31, v. 28, p. 3487-3489. Disponível em <<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.50.3466>> Acesso em 18 set. 2017.

PFIZER. **U.S. FDA Approves Pfizer’s BOSULIF® (bosutinib) for the Treatment of Patients with Newly-Diagnosed Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia (CML)**. 19 DEZ. 2017. Disponível em <<http://press.pfizer.com/press-release/us-fda-approves-pfizers-bosulif-bosutinib-treatment-patients-newly-diagnosed-ph-chroni#>>. Acesso em 18 jan. 2018.

PHASE. In: Clinicaltrials.gov. U.S. National Library of Medicine. Disponível em <<https://clinicaltrials.gov/ct2/help/glossary/phase>>. Acesso em 30 nov. 2016.

PIOLA, Sérgio Francisco. **Os gastos do sistema de saúde**. IPEA. Desafios do Desenvolvimento. 2005. Ano 2 . Edição 7 - 1/2/2005. Disponível em http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com_content&view=article&id=729:os. Acesso em 13.ago.2016.

-PLASIA. In: DICIONÁRIO da Língua Portuguesa. Lisboa: Priberam Informática, 1999. Disponível em: <<http://www.priberam.pt/dlDLPO>>. Acesso em 12 ago.2016.

PORTAL BRASIL. **Ministro da Saúde apresenta Parcerias de Desenvolvimento Produtivo para empresários**. 26.set.2014. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/09/ministro-da-saude-apresenta-parcerias-de-desenvolvimento-produtivo-para-empresarios>>. Acesso em 28.abr.2016.

PORTAL EDUCAÇÃO. **História do câncer**: dos escritos antigos a tecnologias atuais. Disponível em <<http://www.portaleducacao.com.br/fisioterapia/artigos/5559/historia-do-cancer-dos-escritos-antigos-a-tecnologias-atuais>>. Acesso em 17.ago.2016.

PORTELA, A.S *et al.* **Políticas públicas de medicamentos**: trajetória e desafios. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, *Journal of Basic and Applied*

Pharmaceutical Sciences. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/930/930>. Acesso em 27.ago.2016

PREDINISONA. Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limírio G. Filho - CRF-GO nº 3.524. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Data de aprovação: 11 ago. 2015. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6815112015&pIdAnexo=2774685>. Acesso em 06 mar. 2018.

PURINETHOL. Farm. Resp.: Milton de Oliveira. CRF-RJ Nº 5522. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 09 dez. 2011. Bula de remédio. Disponível em <<http://www.medicinanet.com.br/bula/7910/purinethol.htm>>. Acesso em 06 mar. 2018.

RAPAMUNE. Sirolimus. Farm. Resp.: Ruy M. Yoshinaga CRF-SP nº 4997. São Paulo: Laboratórios Wyeth-Whitehall Ltda. Portal BulasMed. Atualizado em 09 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/7336/rapamune.htm>>. Acesso em 02 mar. 2018.

RAVANDI, F. et al. **Expression of apoptosis proteins in chronic myelogenous leukemia.** *Cancer*, 91: p. 1964-1972, 2001. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1097-0142%2820010601%2991%3A11%3C1964%3A%3AAID-CNCR1221%3E3.0.CO%3B2-B>>. Acesso em 06 mar. 2018.

REDE CÂNCER. **Entenda a Rede.** Disponível em <<http://www.redecancer.org.br/wps/wcm/connect/entendarede/site/home>>. Acesso em 27.abr.2016.

RESTASIS. Ciclosporina. Farm. Resp.: Dra. Flávia Regina Pegorer CRF-SP nº 18.150. São Paulo. Allergan. Portal BulasMed. Atualizado em 09 dez. 2014. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/223335/restasis.htm>>. Acesso em 02 mar. 2018.

RIBEIRO, J. A. C.; PIOLA, S.; SERVO, L. M. **As novas configurações de antigos problemas:** financiamento e gasto com ações e serviços públicos de saúde no Brasil. (Divulgação em Saúde para Debate, n. 37). Rio de Janeiro: CEBES, 2007.

ROFERON -A. Alfainterferona 2A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 23 fev. 2015. Bula de remédio. Disponível em <<https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/r/roferona/Bula-Roferon-Profissional.pdf>>. Acesso em 02 mar. 2018.

SANTOS, Leonardo Moreira. **Câncer:** Epidemiologia e perspectivas. Resumo. Universidade Estadual de Santa Cruz. Departamento de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. 30. dez. 2010. Disponível em <http://www.uesc.br/genetica/resumo_cancer_seminario.pdf>. Acesso em 17.ago.2016.

SARET, Cayla J. et al. **Value of Innovation in Hematologic Malignancies: A Systematic Review of Published Cost-Effectiveness Analyses.** *Blood.* v. 125, n. 12, 05 fev. 2015, p. 1866–1869. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366623/>>. Acesso em 22 abr. 2017.

SARGRAMOSTIM. Portal Chemocare.com. c2012-2018. Bula de remédio. Disponível em <<http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/Sargramostim.aspx>>. Acesso em 04 mar. 2018.

SERVIÇO DE TRANSPLANTAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA (STMO). **Doença enxerto contra hospedeiro.** c2010. Disponível em <<http://www.stmo.com.pt/pt/apoio-ao-doente/informacao-ao-doente/reinternamentos/122-doenca-enxerto-contrahospedeiro.html>>. Acesso em 18 mar. 2018.

SIDDIQUI, Mustaqem; RAJKUMAR, S. Vincent. **The High Cost of Cancer Drugs and What We Can Do About It.** *Mayo Clinic Proceedings.* v. 87, n. 10, out. 2012, p. 935–943. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538397/>>. Acesso em 27 ago. 2016.

SILVA, Karina Frigeri Terto da. **Distribuição de medicamentos da Central de Abastecimento Farmacêutico para as unidades de saúde:** com ênfase nas falhas do processo. *FACIDER Revista Científica. Colíder.* n. 8, 2015. Disponível em <<http://seicesucol.edu.br/revista/index.php/facider/article/download/139/174>>. Acesso em 21 out. 2016.

SOARES, T.T.F. **Projeto de Tese.** Rio de Janeiro, Brasil: s.n., 2014.

_____. **Estratégias para geração endógena de inovações farmacêuticas para tuberculose no Brasil.** *in Press.* 2015.

SPRYCEL: Dasatinibe. Dra. Elizabeth M. Oliveira. CRF-SP nº 12.529. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. 07 fev. 2018. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10590882013&pIdAnexo=1904470>. Acesso em 02 mar. 2018.

STEM CELLS PORTAL. **Double stem cell transplant improves outcome for children with deadly form of cancer.** 20 jun. 2016. Disponível em <<http://stemcellsportal.com/news/double-stem-cell-transplant-improves-outcome-children-deadly-form-cancer>>. Acesso em 02 fev. 2018.

TACROLIMO. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio CRF-SP nº 19.710. São Paulo: EMS S.A. 23 mar. 2015. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8822192013&pIdAnexo=1831742>. Acesso em 02 mar. 2018.

TASIGNA: nilotinibe. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150. São Paulo: Novartis Biociências S.A. 22 mai. 2015. Bula de remédio. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4290462015&pIdAnexo=2625807>. Acesso em 02 mar. 2018.

THOMSON REUTERS INTEGRITY. **Leukaemia**. Prou Science. 23.jun.2016. Disponível em: <<http://integritythomsonpharma.ez202.periodicos.capes.gov.br>> Acesso em 22.ago.2017.

_____. **Intellectual Property & Science is now known as Clarivate Analytics**. oct.03,2016. Disponível em: <<http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences.html>> Acesso em 01.mar.2015.

TUMOR. In: DICIONÁRIO da Língua Portuguesa. Lisboa: Priberam Informática, 1999. Disponível em <<http://www.priberam.pt/dlpo/tumor>>. Acesso em 12 ago.2016.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. U.S. Food & Drug Administration. **The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective**. Drugs. Disponível em <<https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143534.htm>>. Acesso em 18 set. 2016.

U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). **Clinical trials**. c1993. Revisado em 05 jul. 2018. Disponível em: <www.clinicaltrials.gov>. Acesso em 05.mar.2015.

VEJA.COM. **Livro traça a história milenar do câncer – e da guerra contra ele**. Coluna Saúde. 09.jan.2011. Disponível em<<http://veja.abril.com.br/saude/livro-traca-a-historia-milenar-do-cancer-e-da-guerra-contra-ele/>>. Acesso em 17.ago.2016.

VIDAL, Ávila Teixeira et al. **O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira. Avaliação de Tecnologias de saúde**. vol. 14. n. 2. p. 171-178. Disponível em: <<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a07.pdf>>. Acesso em 26.ago.2016.

VIDOTTI, Carlos. **Medicamentos novos e as necessidades do Sistema único de Saúde: Políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil, 2007**. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/cebrim/Tese%20Vidotti%20Completa.pdf>>. Acesso em 26.ago.2016.

VOS, Theos et al. **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013**. The Lancet. 08.jun.2015. 386: 743-800. Disponível em <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)>. Acesso em 22.ago.2016.

WANG, Jianxiang et al. **Phase 3 Study of Nilotinib vs Imatinib in Chinese Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: ENESTChina**. Blood v. 125, n. 18, 30 abr. 2015, p. 2771–2778. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416528/>>. Acesso em 18 jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. Disponível em <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acesso em 16 jan. 2017.

YARAK, Aretha. **Livro traça a história milenar do câncer – e da guerra contra ele.** Revista Veja. 09 jan. 2011. Disponível em <<https://veja.abril.com.br/saude/livro-traca-a-historia-milenar-do-cancer-e-da-guerra-contra-ele/>>. Acesso em 22 nov. 2017.b

ANEXO 1

Quadro 16 Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV

	Número de NCT	Título	Intervenção	Fases	Financiadores/ Colaboradores:	Resultados
Estudo 1	NCT00390897	Glivec® (Mesilato de Imatinibe, STI571) em Monoterapia Versus Glivec®-Interferon Alfa no Tratamento de Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica	Fármaco: Glivec Fármaco: Interferon	Fase 4	PETHEMA Foundation	S/ Resultados
Estudo 2	NCT01254188	Segurança e Eficácia de Nilotinibe em Pacientes com Leucemia Mieloide Crônica Recém-Diagnosticada	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados
Estudo 3	NCT00786812	Estudo de Tratamento Com Nilotinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe em Crise Blástica, Fase Acelerada ou Fase Crônica	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior

Estudo 4	NCT00302016	Programa de Acesso Expandido de AMN107 em Pacientes Adultos Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe Com Leucemia Mieloide Crônica	Fármaco: AMN107	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 5	NCT00905593	Nilotinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe em Crise Blástica, Fase Acelerada ou Fase Crônica	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 6	NCT01650805	Ponatinibe em Leucemia Mieloide Crônica Recém-diagnosticada (LMC) (EPIC)	Fármaco: ponatinibe Fármaco: o: imatinibe (Gleevec/ Glivec)	Fase 3	Ariad Pharmaceuticals	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 7	NCT02317159	Eficácia e Segurança de Mesilato de Imatinibe como Tratamento de Primeira Linha para os Pacientes Com Fase Crônica de Leucemia Mieloide Crônica	Fármaco: Imatinibe	Fase 4	Cttq Ruijin Hospital	S/ Resultados
Estudo 8	NCT01657604	Avaliação de Tasigna e Interferon Alfa Iniciada pelo Grupo de Estudo Alemão de Leucemia Mieloide Crônica - o Estudo TIGER	Fármaco: Peginterferon $\alpha 2b$ Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	University of Jena	S/ Resultados
Estudo 9	NCT01126892	Um Estudo de Nilotinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe em Crise Blástica, Fase Acelerada ou Fase Crônica	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

Estudo 10	NCT02108951	Estudo para Estimar Eficácia e Segurança de Nilotinibe de 300 mg Duas Vezes ao Dia em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Filadélfia Positivo em Fase Crônica Que São Intolerantes a Inibidores de Tirosina-Quinase Anteriores.	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 11	NCT02627677	Um Estudo que Compara Ponatinibe e Nilotinibe em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica	Fármaco: ponatinibe 30 mg QD Fármaco: ponatinibe 15 mg QD Fármaco: nilotinibe 400 mg BID	Fase 3	Ariad Pharmaceuticals	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 12	NCT01660906	Estudo de Fase IV, Aberto, Multicêntrico de Dasatinibe em Pacientes com Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica (CP-LMC) Com Toxicidade Não-Hematológica Crônica, de Grau Baixo, ao Imatinibe	Fármaco: Dasatinibe	Fase 4	Bristol-Myers Squibb	C/ Resultados
Estudo 13	NCT00327262	Comparação de Dose Padrão de Imatinibe Com Indução de Dose Alta de Imatinibe em Pacientes Pré-tratados com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em Fase Crônica	Fármaco: Imatinibe	Fase 3	Central European Leukemia Study Group	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 14	NCT01368523	Estudo de AMN107 (Nilotinibe) Oral em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe em Crise Blástica, Fase Acelerada ou Fase Crônica Previamente Alistados para o Teste CAMN107A2109	Fármaco: nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 15	NCT00514488	Dose Padrão de Imatinibe (400 mg/Dia) Versus Dose Alta de Imatinibe (800 mg/Dia)	Fármaco: STI571 (400 mg/dia; ou 800 mg/dia)	Fase 3	University of Bologna Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 16	NCT00413270	Nilotinibe Oral em Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em Crise Blástica Que São Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe	Fármaco: nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados
Estudo 17	NCT00845221	Glivec em Leucemia Mieloide Crônica Pediátrica (LMC)	Fármaco: Mesilato de imatinibe 100 mg (Glivec)	Fase 4	Poitiers University Hospital	S/ Resultados
Estudo 18	NCT01535391	Nilotinibe em Pacientes com LMC + ABL, BCR-, PH+	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 19	NCT01596114	Estudo de Inibidor de Tirosina-quinase de Interrupção Europeu	Outro: Tratamento de Interrupção Com TKI	Fase 3	European LeukemiaNet	S/ Resultados
Estudo 20	NCT01275196	Segurança e Eficácia de Nilotinibe vs. Imatinibe no Tratamento de Pacientes Chineses com LMC-CP Ph+ Recém-diagnosticada	Fármaco: Nilotinibe Fármaco : Imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados
Estudo 21	NCT00461929	Anormalidades de Cromossomo em Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em Imatinibe. Pacientes com GIST em Imatinibe	Procedimento: aspirado de medula óssea	Fase 4	University Health Network, Toronto Princess Margaret Hospital, Canada Mount Sinai Hospital, Canada Novartis	S/ Resultados
Estudo 22	NCT02204722	Um Estudo para Avaliar Eficácia e Segurança de Glinib em Pacientes com LMC Recém-diagnosticada	Fármaco: 600mg/dia de Imatinibe Fármaco : 400mg/dia de Imatinibe	Fase 4	Dong-A ST Co., Ltd. SeoulCRO	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 23	NCT02174445	Um Estudo de Fase 3b, aberto, Randomizado, Multicentrado para Determinar a Taxa Confirmada de Resposta Molecular \geq 4 Log (MR4) em Dois Anos	Fármaco: Imatinibe Fármaco : Nilotinibe	Fase 3	Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff Novartis University Hospital Freiburg	S/ Resultados
Estudo 24	NCT02115386	Teste para Avaliar o Melhoramento de AEs de Grau Baixo Crônica em Pacientes Com LMC Ph+ Com Resposta Ótima ao Imatinibe Quando Comutados para o Nilotinibe	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados
Estudo 25	NCT02201459	Nilotinibe \pm Peg-IFN para Pacientes com LMC em Fase Crônica de Primeira Linha	Fármaco: Nilotinibe (Tasigna ®), cápsulas de 150 mg Fármaco: Nilotinibe (Tasigna ®) e interferon alfa 2 ^a peguilado (Pegasys®)	Fase 3	Hospices Civils de Lyon Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 26	NCT00574873	Comparar Bosutinibe com Imatinibe em Indivíduos Com LMC Cromossomo Filadélfia Positivo em Fase Crônica Recém-diagnosticada	Fármaco: Bosutinibe Fármaco: imatinibe	Fase 3	Pfizer Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	C/ Resultados
Estudo 27	NCT00219739	STI571 Teste Randomizado Prospectivo: SPIRIT	Fármaco: mesilato de imatinibe 400 mg Fármaco: Mesilato de Imatinibe 600 mg Fármaco: Imatinibe 400 mg + Peg-Interferon Fármaco : Mesilato de imatinibe 400 mg + Citarabina	Fase 3	Poitiers University Hospital Ministry of Health, France Novartis Roche Pharma AG	S/ Resultados
Estudo 28	NCT02689440	Terapia de Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica Inicial (LMC) Com Dasatinibe	Fármaco: Dasatinibe	Fase 4	M.D. Anderson Cancer Center	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 29	NCT00237120	Eficácia, Segurança e Prognóstico de Longo Prazo de Imatinibe em Pacientes Recém-diagnosticados Com Leucemia Mielógena Crônica (Fase Crônica)	Fármaco: Imatinibe	Fase 3	Novartis	S/ Resultados
Estudo 30	NCT00333840	Segurança e Eficácia de Imatinibe Versus Interferon- α Mais Citarabina em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo Recém-diagnosticada	Fármaco: Mesilato de imatinibe Fármaco: interferon-alfa (INF-a) Fármaco: citarabina (ARA-C)+K29C31D28:F 31D29:E31D29:D 31D30:D31D30:E 31D3D30:J31	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 31	NCT00980018	Um Teste Exploratório para Estimar o Aperfeiçoamento de Eventos Adversos em Pacientes com Leucemia Mielógena Crônica Tratados Com Imatinibe Quando Comutados para Tratamento com Nilotinibe	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados
Estudo 32	NCT00644878	Estudo de Resposta Molecular em Pacientes Adultos sobre Nilotinibe Com Leucemia Mielógena Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+ LMC) em Fase Crônica e uma Resposta Molecular Subótima ao Imatinibe	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 33	NCT00451035	Eficácia e Segurança de LBH589 em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Refratários em Fase Crônica	Fármaco: LBH589	Fases 2/3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 34	NCT01243489	Complacência: Participação Emerge para Sucesso em Leucemia Mielógena Crônica (LMC): Avaliação e Otimização	Outro: medidas de suporte de complacência	Fase 4	Gesellschaft fur Medizinische Innovation – Hamatologie und Onkologie mbH Croll Gmbh	S/ Resultados
Estudo 35	NCT00481247	Um Estudo de Fase III de Dasatinibe vs Imatinibe em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica Recém-diagnosticada	Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Imatinibe	Fase 3	Bristol-Myers Squibb	C/ Resultados
Estudo 36	NCT02546674v	Estudo que Estima Resposta Molecular Profunda em Pacientes Adultos Com LMC em Fase Crônica Tratados Com Nilotinibe em Primeira Linha.	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 37	NCT02389920	Teste Multicentrado, de Fase IV, aberto de Nilotinibe em Pacientes Adultos Diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+) em CP/AP Intolerante ao Dasatinibe	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Samsung Medical Center	S/ Resultados
Estudo 38	NCT02381379	Teste de Inibidor de Tirosina-quinase de Interrupção da Malásia	Fármaco: Peginterferon- α -2a	Fase 3	Ministry of Health, Malaysia	S/ Resultados
Estudo 39	NCT02326311	Otimização de Tratamento TKIs e Qualidade de Vida em Pacientes com LMC Ph+ \geq 60 anos em Resposta Molecular Profunda	Fármaco: imatinibe Fármaco: nilotinibe Fármaco : dasatinibe	Fase 3	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 40	NCT00362466	Um Estudo de Dasatinibe vs. Imatinibe de Dose Alta (600 mg) em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em Fase Crônica Que Fracassaram em Alcançar Resposta Citogenética Completa Após 3-18 Meses de Terapia de Imatinibe	Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Imatinibe	Fase 3	Bristol-Myers Squibb	C/ Resultados
Estudo 41	NCT01043874	Estudo para Avaliar Nilotinibe em Pacientes com Leucemia Mielógena Crônica (LMC) Com Resposta Subótima	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados
Estudo 42	NCT02602314	Remissão livre de Tratamento Constante em BCR-ABL+ Leucemia Mieloide Crônica	Fármaco: Imatinibe Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 43	NCT02103322	Estudo de Bioequivalência Comparativo em Pacientes Adultos que Sofrem de Leucemia Mieloide Crônica & Tumor Estromal Gastrointestinal Sob Condições Alimentadas	Fármaco: Tabletes de Mesilato de Imatinibe, 400 mg Fármaco: Tabletes de Mesilato de Imatinibe, 400 mg	Fase 2/3	Amneal Pharmaceuticals, LLC Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd.	S/ Resultados
Estudo 44	NCT00171899	Estudo que Compara Dose Padrão e Dose Alta de Mesilato de Imatinibe em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica (LMC) Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+) em Fase Crônica	Fármaco: mesilato de imatinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 45	NCT00002789	Transplante de Medula Óssea ou Célula-Tronco Periférica no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica	Fármaco: busulfano Fármaco : ciclofosfamida Fármaco: ciclosporina Fármaco: metotrexato Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 46	NCT01578213	Validação de Análise por PCR Digital Através de Interrupção de Imatinibe Programada em Pacientes com LMC PCR Negativo	Fármaco: Mesilato de imatinibe	Fase 4	University of Milano Bicocca	S/ Resultados
Estudo 47	NCT01400074	Eficácia de Nilotinibe Versus Imatinibe em Ph+ LMC em CP Iniciais Que Têm uma Resposta Molecular Subótima ao Imatinibe	Fármaco: Nilotinibe, Imatinibe	Fase 3	Seoul St. Mary's Hospital Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 48	NCT01819389	Combinação de Nilotinibe e Imatinibe de Baixa Dose em Pacientes com Leucemia Mieloide Crônica, Com Falha, Resposta Subóptima ou Intolerância ao Tratamento	Fármaco: Imatinibe e Nilotinibe	Fase 3	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez Novartis Pharmaceuticals	S/ Resultados
Estudo 49	NCT00081926	Teste de Gleevec em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica Recém-diagnosticada	Fármaco: Gleevec	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 50	NCT00124748	Eficácia de 400 Mg Versus 800 Mg de Imatinibe em Leucemia Mieloide Crônica em Pacientes em Fase Crônica - TOPS (Otimização e Seletividade de Inibidor Tirosina-quinase)	Fármaco: Mesilato de Imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 51	NCT01460693	Comparação de Imatinibe Versus Dasatinibe em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica Recém-diagnosticada	Fármaco: Imatinibe Fármaco : Dasatinibe	Fase 3	Newcastle University Newcas tle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust Bristol- Myers Squibb Institute of Cancer Research, United Kingdom Hammer smith Hospitals NHS Trust	S/ Resultados
Estudo 52	NCT00760877	Nilotinibe Versus Imatinibe Padrão (400/600 mg Todo dia (QD)) que Compara a Cinética de Resposta Molecular Completa para Pacientes com Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica (LMC-CP) Com Evidência de Leucemia Persistente por Reação em Cadeia de Polimerase Quantitativa em Tempo Real (RQ-PCR)	Fármaco: Nilotinibe Fármaco : Imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 53	NCT01901666	Estimação De Eixo Gh-Igf-1 em Crianças Com Leucemia Mielógena Crônica (LMC) em Remissão	Fármaco: Hormônio do Crescimento	Fase 4	Postgraduate Institute of Medical Education and Research	S/ Resultados
Estudo 54	NCT01605981	Teste que Avalia Nilotinibe como Tratamento para Pacientes com LMC Recém-diagnosticada em Fase Acelerada.	Fármaco: AMN107	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 55	NCT00802841	Estudo de Fase III Randomizado de Otimização de Dose de Imatinibe vs Nilotinibe em Pacientes com LMC Com Resposta Subóptima ao Imatinibe	Fármaco: nilotinibe Fármaco: : imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	C/ Resultados
Estudo 56	NCT01755325	Estudo de Fase III de Fórmula de Composto Realgar-Indigo Naturalis Mais Imatinibe Versus Placebo Mais Imatinibe em Pacientes Adultos com LMC-CP Com Ph+	Fármaco: Composto realgar natural indigo Tablete Fármaco: placebo	Fase 3	Junmin Li Ruijin Hospital	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 57	NCT00123487	Leucemia Mielógena Crônica Avançada (LMC) - Continuação: Estudo de BMS-354825 em Indivíduos Com LMC	Fármaco: dasatinibe Fármaco : dasatinibe	Fase 3	Bristol-Myers Squibb	C/ Resultados
Estudo 58	NCT01227577	Taxa de CMR de com Pacientes LMC-CP Recém- diagnosticada Tratados Com Nilotinibe	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	C/ Resultados
Estudo 59	NCT02228382	Estudo de Segurança E Eficácia De Bosutinibe em Pacientes Com Leucemia Mieloide Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo Previamente Tratados Com Um Ou Mais Inibidores de Tirosina-Quinase	Fármaco: Bosutinibe	Fase 4	Pfizer Developmen tal Therapeutics Consortium	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 60	NCT00002868	Interferon-alfa Com ou Sem Quimioterapia e Transplante de Célula-Tronco Periférica no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Recém-diagnosticada	Biológico: filgrastima Biológico: interferon alfa recombinante Fármaco: busulfano Fármaco : citarabina Fármaco : etoposido Fármaco : hidroxuurea Fármaco: idarubicina Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico	Fase 3	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 61	NCT00002869	Interferon Alfa no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Recém-diagnosticada	Biológico: interferon alfa recombinante Fármaco: citarabina Fármaco : hidroxuureia	Fase 3	Medical Research Council National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 62	NCT00055874	Mesilato de Imatinibe Com ou Sem Interferon Alfa ou Citarabina Comparada Com Interferon Alfa Seguido de Transplante de Célula-Tronco de Doador no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica Recém-diagnosticada	<p>Biológico: interferon alfa recombinante Fármaco: citarabina Fármaco : hidroxiureia Fárma co: mesilato de imatinibe Procedi mento: transplante de medula óssea alógeno Procedimento: transplante de medula óssea autólogo Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico</p>	Fase 3	III. Medizinische Klinik Mannheim Nationa l Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
------------------	-------------	--	--	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 63	NCT00002771	Quimioterapia, Interferon, e Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica	Biológico: interferon alfa recombinante Fármaco: busulfano Fármaco: : citarabina Fármaco: : hidroxiureia Fármaco: : idarubicina Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de medula óssea autólogo Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico Radiação: terapia de radiação	Fase 3	German CML Study Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 64	NCT00123474	Leucemia Mielógena Crônica (LMC) - Continuação: Estudo de BMS-354825 em Indivíduos Com LMC	Fármaco: dasatinibe Fármaco: : dasatinibe Fármaco: : dasatinibe Fármaco: : dasatinibe	Fase 3	Bristol-Myers Squibb	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 65	NCT00025402	Quimioterapia e Terapia Biológica Com ou Sem Transplante de Célula-Tronco Periférica ou Medula Óssea no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica	Biológico: filgrastima Biológico: interferon alfa recombinate Fármaco: busulfano Fármaco: : ciclofosfamida Fármaco: citarabina Fármaco: : etoposido Fármaco: : hidroxiureia Fármaco: idarubicina Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico Radiação: terapia de radiação	Fase 3	III. Medizinische Klinik Mannheim National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
------------------	-------------	--	---	--------	---	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 66	NCT00006343	STI571 Comparado Com Interferon Alfa Mais Citarabina no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Recém-diagnosticada	<p>Biológico: interferon alfa recombinante Fármaco: citarabina Fármaco : mesilato de imatinibe</p>	Fase 3	Novartis National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 67	NCT00349518	Estudo de Dasatinibe em Indivíduos Resistentes ou Intolerantes ao Imatinibe Com LMC de Fase Crônica ou Avançada ou ALL de Cromossomo Filadélfia Positivo	Fármaco: Dasatinibe	Fase 2/3	Bristol-Myers Squibb	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 68	NCT02707393	Transplante de Célula-Tronco Alogênico para Crianças Com LMC	Fármaco: Fludarabine Fármaco: Tiotepa Fármaco: Melfalano Fármaco: o: ATG Fármaco: Ciclosporina A Fármaco: Micofenolato de mofetila Biológico: células-tronco de medula óssea ou sangue periférico	Fase 2/3	St. Anna Kinderkrebsforsch ung	S/ Resultados
Estudo 69	NCT00004933	Homoharringtonina Comparada a Hidroxiureia para Leucemia Mielógena Crônica Que Não Respondeu ao Interferon Alfa	Fármaco: hidroxiureia Fármaco: Homoharringtonina	Fase 3	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 70	NCT00471497	Um Estudo de Imatinibe Versus Nilotinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mielógena Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+) Recém-diagnosticada em Fase Crônica (LMC-CP)	Fármaco: nilotinibe Fármaco : imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	C/ Resultados
Estudo 71	NCT00519090	Nilotinibe vs Imatinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mielógena Crônica Filadélfia (Ph+) em Fase Crônica (LMC-CP)	Fármaco: Imatinibe Fármaco : Nilotinibe (AMN107)	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	C/ Resultados
Estudo 72	NCT00449761	Eficácia e Segurança de LBH589B em Pacientes Adultos Com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Refratários em Fase Acelerada ou Fase Blástica (Crise Blástica)	Fármaco: panobinostat	Fase 2/3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 73	NCT00050531	Gleevec de Alta Dose Sozinho ou em Combinação Com Peg-Intron e GM-CSF em Leucemia Mielógena Crônica (LMC) em Fase Inicial	Fármaco: Gleevec Fármaco: Peg-alfa interferon (Peg-Intron) Fármaco: Sargramostim (GM-CSF)	Fase 3	M.D. Anderson Cancer Center Novartis	S/ Resultados
Estudo 74	NCT02736721	Estudo de Acesso Expandido Com Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) em Participantes Com Leucemia Mielógena Crônica (LMC)	Fármaco: Peginterferon alfa-2 ^a	Fase 3	Hoffmann-La Roche	C/ Resultados
Estudo 75	NCT00718263	Eficácia e Segurança de Pacientes de Nilotinibe Com LMC - CP Recém-diagnosticada (Leucemia Mielógena Crônica – Fase Crônica)	Fármaco: Nilotinibe Fármaco : Imatinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 76	NCT02130557	Um Estudo Multicêntrico de Fase 3, Aberto de Bosutinibe Versus Imatinibe em Pacientes Adultos Com Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica Recém-diagnosticada	Fármaco: Bosutinibe Fármaco: o: Imatinibe	Fase 3	Avillion Development 1 Limited	S/ Resultados
Estudo 77	NCT01131325	Estudo de Nilotinibe em Pacientes Ph+ LMC-CP Com Baixo Imatinibe Através de Concentrações Plasmáticas	Fármaco: nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados
Estudo 78	NCT01020175	Sangue Periférico (PB) Versus Medula Óssea (BM) em Transplante de Célula-Tronco Alogênico	Procedimento: Transplante de medula óssea Procedimento: Transplante de célula-tronco de sangue periférico	Fase 3	European Group for Blood and Marrow Transplantation A mgen Hoffmann- La Roche	S/ Resultados
Estudo 79	NCT02272777	Um Estudo de Imatinibe e Nilotinibe em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica	Fármaco: Imatinibe Fármaco : Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 80	NCT01511289	Radotinibe Versus Imatinibe em Pacientes em Fase Crônica de Leucemia Mieloide Crônica e Cromossomo Filadélfia Recém-diagnosticados	Fármaco: Imatinibe Fármaco : Radotinibe	Fase 3	Il-Yang Pharm. Co., Ltd.	S/ Resultados
Estudo 81	NCT00038805	Regime Preparativo Não mieloablativo Com o Uso de Mylotarg para Pacientes Com Alto Risco de Leucemia Mieloide Aguda (AML), Leucemia Linfocítica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Síndrome Mielodisplásica (MDS)	Fármaco: Mylotarg	Fase 2/3	M.D. Anderson Cancer Center Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	S/ Resultados
Estudo 82	NCT01061177	Nilotinibe em Cromossomo Filadélfia Adulto Recém-diagnosticado e /ou Leucemia Mieloide Crônica BCR-ABL Positivo em Fase Crônica	Fármaco: Nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals N ovartis	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 83	NCT00264160	Eficácia e Segurança de AMN107 Oral em Adultos Com Leucemia Mielógena Crônica Resistente e/ou Intolerante à Terapia de Mesilato de Imatinibe	Fármaco: AMN107	Fase 2/3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 84	NCT02890784	Dasatinib Holiday para Tolerabilidade Aumentada	Fármaco: dasatinibe (SPRYCEL®)	Fase 3	Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus University of Jena	S/ Resultados
Estudo 85	NCT02829775	Estudo de Tratamento Continuado Entre Participantes Que Responderam ao Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) ou Interferon Alfa-2a Recombinante (Roferon-A®) em Estudos Clínicos Anteriores	Fármaco: Interferon Alfa-2a Peguilado Fármaco: Interferon Alfa 2ª Recombinante	Fase 2/3	Hoffmann-La Roche	C/ Resultados
Entrada 86	NCT00966810	Transplante de Célula-Tronco Alogênico em LMC Com Depleção de Célula T Parcial	Leucemia Mielocítica Crônica Cromossomo Filadélfia positivo	Fase 2/3	Rambam Health Care Campus Miltenyi Biotec GmbH	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 87	NCT02204644	O Estudo da Eficácia e da Segurança de Flumatinibe vs Imatinibe como Tratamento de Primeira Linha em Pacientes Com LMC	Fármaco: Flumatinibe 600 mg qd Fármaco: Imatinibe 400 mg qd	Fase 3	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd.	S/ Resultados
Estudo 88	NCT01206088	Tasigna em Pacientes resistentes ou Intolerantes a Glivec em LMC	Fármaco: nilotinibe	Fase 4	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 89	NCT01827930	Teste de Fase III Que Avalia a Eficácia de um Ajuste de Dose de Mesilato de Imatinibe na Resposta Molecular	Fármaco: Mesilato de Imatinibe	Fase 3	Institut Bergonié	S/ Resultados
Estudo 90	NCT01749111	Comparação Entre Ciclofosfamida e Combinação de Metotrexato + Inibidor de Calcineurina para Profilaxia de GVHD	Fármaco: BRAÇO A Ciclofosfamida Fármaco: BRAÇO B Inibidor de Calcineurina e metotrexato	Fase 3	Hospital Israelita Albert Einstein	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 91</p>	<p>NCT00799461</p>	<p>Programa com Base em Internet Com ou Sem Treinamento para Solução de Problema com Base em Telefone para Auxiliar Sobreviventes de Longo Prazo de Transplante de Célula-Tronco Hematopoiética Enfrenta Complicações Recentes</p>	<p>Outro: intervenção com base em internet Outro: administração de questionário Procedimento: estimacão psicossocial e cuidados Procedimento: estimacão de complicações de terapia Procedimento: gerenciamento de complicações de terapia Procedimento: estimacão e gerenciamento de fadiga Outro: intervençao de aconselhamento</p>	<p>Fase 3</p>	<p>Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI) Fred Hutchinson Cancer Research Center</p>	<p>s/ Resultados</p>
-------------------------	--------------------	--	--	---------------	---	----------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 92</p>	<p>NCT00412360</p>	<p>Transplantes de Sangue de Cordão Único vs Duplo em Crianças Com Alto Risco de Leucemia e Mielodisplasia (BMT CTN 0501)</p>	<p>Biológico: Transplante de Unidade de Sangue de Cordão Umbilical Único Biológico: Transplante de Unidade de Sangue de Cordão Umbilical Duplo Radiação: Irradiação de Corpo Inteiro Fármaco: Ciclofosfamida Fármaco: Fludarabina Fármaco: Ciclosporina A Fármaco: Micofenolato de Mofetila</p>	<p>Fase 3</p>	<p>Medical College of Wisconsin National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network National Cancer Institute (NCI) National Marrow Donor Program</p>	<p>C/ Resultados</p>
-------------------------	--------------------	---	---	---------------	---	--------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 93	NCT01366612	PRO#1278: Fludarabina e Busulfano vs. Fludarabina, Busulfano e Irradiação de Corpo Inteiro	Fármaco: Fludarabina e Busulfano mais/menos Irradiação de Corpo Inteiro (baixa dose) Fármaco: Fludarabina e Busulfano + Irradiação de Corpo Inteiro de Baixa Dose (LD TBI)	Fase 3	Hackensack University Medical Center	S/ Resultados
Estudo 94	NCT01188798	Metotrexato ou Pentostatina para Profilaxia de Doença do Enxerto contra Hospedeiro em Transplante de Medula Óssea Alogênico Adaptado para Risco para Malignidades Hematológicas	Metotrexato Fármaco: Pentostatina	Fase 3	St. Jude Children's Research Hospital	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 95	NCT02730299	Transplante de Células Progenitoras & Tronco derivadas de UCB Expandidas, <i>Ex Vivo</i> vs. UCB Não Manipulado para Pacientes de HM	Fármaco: NiCord® Outro: Unidade de Sangue de Cordão	Fase 3	Gamida Cell Ltd	S/ Resultados
Estudo 96	NCT00152139	Transplante de Célula-Tronco para Pacientes Com Malignidades Hematológicas	Procedimento: Transplante de Célula-Tronco Alogênico Fármaco: Quimioterapia e anticorpos	Fase 3	St. Jude Children's Research Hospital	S/ Resultados
Estudo 97	NCT01305200	Enxágue de Fosfato de Cálcio Supersaturado na Prevenção de Mucosite Oral em Pacientes Jovens Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Doador ou Autólogo	Fármaco: enxágue de fosfato de cálcio supersaturado Outro: placebo Outro: administração de questionário Procedimento: estimação de qualidade de vida	Fase 3	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 98	NCT00450450	Transplante de Medula Óssea de Doador Com ou Sem G-CSF no Tratamento de Pacientes Jovens Com Câncer Hematológico ou Outras Doenças	Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Outro: análise de biomarcador de laboratório Biológico: filgrastima	Fase 3	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 66	NCT00354120	Timoglobulina Versus Alemtuzumab em Pacientes Sendo Submetidos a Transplante Alogênico	Fármaco: Alemtuzumab Fármaco: Globulina antilinfocitária	Fase 2/3	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo	S/ Resultados
Estudo 100	NCT02566395	Transplante de Célula-Tronco A Partir de Doadores Relacionados Parcialmente Compatíveis HLA para Pacientes Com Malignidades Hematológicas	Radiação: Radiação Fármaco: Ciclofosfamida Biológico: Infusão de Linfócitos do Doador (DLI) Biológico: Transplante de Célula-Tronco Haploidêntico	Fase 3	Northwell Health New York Blood Center	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 101	NCT00469729	Estudo de Eficácia e Segurança de StemEx®, para Tratar Indivíduos Com Alto Risco de Malignidades Hematológicas, Seguindo a Terapia Mieloablativa	Fármaco: StemEx®	Fase 2/3	Gamida Cell - Teva Joint Venture Ltd.	S/ Resultados
Estudo 102	NCT01951885	Tac, Mini-MTX, MMF Versus Tac, MTX para Prevenção de GVHD	Fármaco: tacrolimus Fármaco: metotrexato Fármaco: Micofenolato de mofetila Fármaco: Metotrexato (dose baixa)	Fase 3	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 103	NCT00406393	Sirolimus/Tacrolimus Versus Tacrolimus/Metotrexato para Prevenir Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GVHD) (BMT CTN 0402)	Fármaco: Tacrolimus Fármaco: Metotrexato Fármaco: Sirolimus	Fase 3	Medical College of Wisconsin National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados
Estudo 104	NCT01231412	Profilaxia de Doença do Enxerto contra Hospedeiro no Tratamento de Pacientes Com Malignidades Hematológicas Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Sangue Periférico de Doador Não Relacionado	Procedimento: Transplante Alogênico de Célula-Tronco Hematopoiética Fármaco: Ciclosporina Fármaco: Fosfato de Fludarabina Fármaco: Micofenolato de Mofetila Procedimento: Transplante de Célula-Tronco de Sangue Periférico Fármaco: Sirolimus Radiação: Irradiação de Corpo Inteiro	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 105	NCT00075478	Irradiação de Corpo Inteiro Com ou Sem Fosfato de Fludarabina Seguido de Transplante de Célula-Tronco de Doador no Tratamento de Pacientes Com Câncer Hematológico	Procedimento: Irradiação de Corpo Inteiro Fármaco: Fosfato de Fludarabina Fármaco: Micofenolato de Mofetila Fármaco: Ciclosporina Procedimento: Transplante de Célula-Tronco de Sangue Periférico'	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados
Estudo 106	NCT00047268	Transplante de Célula-Tronco de Doador Com ou Sem Quimioterapia no Tratamento de Crianças Com Síndrome Mielodisplásica Primária	Fármaco: citarabina Fármaco : mercaptopurina Outro: análise de biomarcador de laboratório Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: biópsia Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico	Fase 3	European Working Group of MDS in Childhood National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 107	NCT00089141	Micofenolato de Mofetila (MMF) para Tratamento de Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GVHD) Crônica	Fármaco: micofenolato de mofetila Fármaco: placebo	Fase 3	Martin, Paul National Cancer Institute (NCI) Fred Hutchinson Cancer Research Center	C/ Resultados
Estudo 108	NCT00265837	Medula Óssea de Doador Tratada em Laboratório no Tratamento de Pacientes Que Estão Sendo Submetidos a um Transplante de Medula Óssea de Doador para Câncer Hematológico	Biológico: profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro /Terapia Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de medula óssea tratada <i>in vitro</i>	Fase 3	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 109	NCT00045292	Valacyclovir na Prevenção de Infecção de Citomegalovirus em Pacientes Que Estão Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Doador	Fármaco: aciclovir Fármaco: aciclovir sódico Fármaco: valaciclovir	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 110	NCT02086487	Estimação de Eficácia e Segurança de Nilotinib em Pacientes de LMC Com Resposta Subótima em Terapia de Imatinibe	Fármaco: Nilotinibe 300 mg.	Fase 4	King Abdullah International Medical Research Center Novartis	S/ Resultados
Estudo 111	NCT00666211	Folha de Pedido de Titulação de Opioide ou Cuidados Padrão no Tratamento de Pacientes Com Dor Oncológica	Outro: intervenção educacional Outro: Gerenciamento de dor titulado Outro: administração de questionário	Fase 3	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados
Estudo 112	NCT00750009	Informações Personalizadas ou Informações Básicas no Auxílio de Pacientes Realizam Decisões Sobre Participação em um Teste Clínico	Outro: intervenção educacional	Fase 3	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 113</p>	<p>NCT00782145</p>	<p>Um Sistema de Suporte a Transplante de Célula-Tronco com Base na Web ou Cuidados Padrão em Pacientes Jovens Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco e Suas Famílias</p>	<p>Outro: intervenção educacional Outro: intervenção informacional Outro: intervenção com base em internet Outro: administração de questionário Outro: Estudo de variáveis socioeconômicas e demográficas Outro: administração de pesquisa Procedimento: estimacão psicossocial e cuidados Procedimento: estimacão de qualidade de vida Procedimento: cuidado de acompanhamento padrão</p>	<p>Fase 3</p>	<p>Tufts Medical Center National Cancer Institute (NCI)</p>	<p>S/ Resultados</p>
--------------------------	--------------------	--	---	---------------	---	----------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 114	NCT00324324	Moxifloxacina na Prevenção de Infecções Bacterianas em Pacientes Que Foram Submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Doador	Fármaco: cloridrato de moxifloxacino Fármaco: Placebo	Fase 3	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 115	NCT00719563	Ginseng Americano no Tratamento de Pacientes Com Fadiga Causada por Câncer	Fármaco: Ginseng Americano Outro: placebo	Fase 3	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados
Estudo 116	NCT00179829	WT1 para a Detecção de Doença Residual Mínima	Procedimento: Testagem de WT 1	Fase 2/3	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago	S/ Resultados
Estudo 117	NCT00755040	Gotas Oftálmicas de Ciclosporina na Prevenção de Doença do Enxerto contra Hospedeiro do Olho em Pacientes Que Foram Submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Doador para Câncer Hematológico ou Aplasia de Medula Óssea	Fármaco: emulsão oftálmica de ciclosporina Outro: placebo	Fase 3	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 118:	NCT01316744	Cloridrato de Cetamina e Melhor Gerenciamento de Dor no Tratamento de Pacientes com Câncer Com Dor Neuropática	Fármaco: cloridrato de cetamina Outro: estudos farmacogenômicos Outro: administração de questionário Procedimento: estimação de complicações de terapia Procedimento: estimação de qualidade de vida	Fase 3	University of Glasgow National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 119	NCT00538850	Aspersão Sublingual de Fentanila no Tratamento de Pacientes Com Dor Irruptiva Oncológica	Fármaco: Aspersão sublingual de Fentanila Fármaco: Placebo	Fase 3	INSYS Therapeutics Inc National Cancer Institute (NCI)	C/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 120	NCT00305851	Terapia com Música ou Discussão de Livro no Aperfeiçoamento de Qualidade de Vida em Pacientes Jovens Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco	Procedimento: Terapia com música (audiolivro) Procedimento: estimacão psicossocial e cuidados Procedimento: estimacão de qualidade de vida Comportamental: Víde de Música	Fase 3	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI) National Institute of Nursing Research (NINR)	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	--	--------	---	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 121	NCT01217723	Timoglobulina em Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética Não Relacionada	Biológico: Globulina Antitimócito (Coelho) Outro: Pacientes receberão um regime preparativo padrão (isto é, um que não contém Timoglobulina)	Fase 3	McMaster University Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Genzyme, a Sanofi Company The Canadian Blood and Marrow Transplant Group	S/ Resultados
Estudo 122	NCT00003687	Tratamento para Dor Crônica em Pacientes Com Câncer em Estágio Avançado	Fármaco: bromidrato de dextrometorfano Fármaco: sulfato de morfina	Fase 3	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group	S/ Resultados
Estudo 123	NCT00006348	Ondansetrona no Tratamento de Pacientes Com Câncer em Estágio Avançado e Náusea e Vômito Crônicos Não Causados pelo Tratamento de Câncer	Fármaco: ondansetrona Outro: placebo	Fase 3	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 124	NCT00006083	Dalteparina para Prevenir Complicações em Pacientes com Câncer Que Estão Recebendo Quimioterapia Através de um Catéter	Fármaco: Fragmin Outro: placebo	Fase 3	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	---------------------------------------	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 125	NCT00005805	St. John's Wort no Alívio de Fadiga em Pacientes Sendo Submetidos à Quimioterapia ou Terapia de Hormônio para Câncer	Suplemento Dietético: St. John's wort	Fase 3	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 126	NCT00003938	Anfotericina B Lipossomal no Tratamento de Granulocitopenia e Febre Não Explicada Persistente em Pacientes com Câncer	Fármaco: anfotericina B lipossomal	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC	S/ Resultados
Estudo 127	NCT00020865	Levofloxacina Comparada Com Cefepime no Tratamento de Pacientes com Câncer Com Febre e Neutropenia	Fármaco: cloridrato de cefepima Fármaco: levofloxacina	Fase 3	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 128	NCT00008359	Acetato de Caspofungina Comparado Com Anfotericina B Lipossomal no Tratamento de Pacientes Com Febre Persistente e Neutropenia Após Tratamento de Câncer	Fármaco: acetato de caspofungina Fármaco: anfotericina B lipossomal	Fase 3	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 129	NCT00014391	Ribavirina Com ou Sem Terapia de Anticorpo Monoclonal no Tratamento de Pacientes que Desenvolvem Pneumonia RSV Após Transplante de Célula-Tronco Periférica	Biológico: palivizumabe Fármaco: ribavirina	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 130	NCT00004230	Captopril no Tratamento de Pacientes Sendo Submetidos a Transplante de Medula Óssea ou Célula-Tronco	Fármaco: captopril Fármaco: ciclofosfamida Procedimento: transplante de medula óssea autólogo Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico Radiação: terapia de radiação	Fase 3	Northwestern University National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 131	NCT00003883	Itraconazol Comparado Com Fluconazol para Prevenir Infecções em Pacientes Sendo Submetidos a Transplante de Célula-Tronco Periférica ou Medula Óssea	Fármaco: fluconazol Fármaco: itraconazol	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI)	Fase 3

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 132	NCT00003805	Prevenção de Infecção em Pacientes Com Câncer Hematológico e Febre Persistente Causada por uma Baixa Contagem de Glóbulos Brancos	Fármaco: piperacilina sódica Fármaco: piperacilina-tazobactam Fármaco: tazobactam sódico Fármaco: vancomicina	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC	S/ Resultados
-------------------	-------------	---	---	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 133	NCT00003816	Quimioterapia de Combinação e Transplante de Célula-Tronco de Doador no Tratamento de Pacientes Com Anemia Aplásica ou Câncer Hematológico	Biológico: globulina antitimócito Fármaco: busulfano Fármaco: carboplatina Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: etoposido Fármaco: fosfato de fludarabina Fármaco: melfalano Fármaco: tiotepa Radiação: irradiação de corpo inteiro	Fse 2/3	Roswell Park Cancer Institute	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	---	---------	-------------------------------	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 134	NCT00003398	Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes Com Câncer Hematológico	Biológico: globulina antitimócito Biológico: filgrastima Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: tiotepa Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: ablação de medula óssea Com suporte de Célula-Tronco Radiação: terapia de radiação	Fase 4	University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	---	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 135	NCT00005823	Quimioterapia Intensiva Comparada à Não Intensiva no Tratamento de Pacientes em Idade Avançada Com Leucemia Mieloide Aguda ou Síndrome Mielodislásica	Fármaco: citarabina Fármaco : cloridrato de daunorrubicina Fármaco: etoposido Fármaco : hidroxiureia Fárma co: idarubicina Fármac o: cloridrato de mitoxantrona Fárm aco: tioguanina Fármac o: tretinoína Fármaco : valsopodar	Fase 3	Leukemia Research Fund National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
-------------------	-------------	---	---	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 136	NCT00043134	Decitabina de Baixa Dose Comparada a Cuidados de Apoio Padrão no Tratamento de Pacientes em Idade Avançada Com Síndrome Mielodisplásica	Fármaco: decitabina	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 137	NCT00005863	Quimioterapia de Combinação Com ou Sem Filgrastima e/ou Tretinoína no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mieloide Aguda	Biológico: filgrastima Fármaco: citarabina Fármaco: : cloridrato de daunorrubicina Fármaco: etoposido Fármaco: : fosfato de fludarabina Fármaco: tretinoína	Fase 3	Medical Research Council National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 138</p>	<p>NCT00002766</p>	<p>Comparação de Dois Regimes de Quimioterapia de Combinação no Tratamento de Adultos Com Leucemia ou Linfoma Previamente Não Tradados</p>	<p>Biológico: dactinomicina Biológico: sargramostim Fármaco: carmustina Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: citarabina Fármaco: : cloridrato de daunorrubicina Fármaco: cloridrato de doxorrubicina Fármaco: etoposido Fármaco: : mercaptopurina Fármaco: metotrexato Fármaco: cloridrato de mitoxantrona Fármaco: pegaspargase Fármaco: prednisona Fármaco: sulfato de vincristina Radiação: terapia de radiação</p>	<p>Fase 3</p>	<p>Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI)</p>	<p>C/ Resultados</p>
--------------------------	--------------------	--	--	---------------	---	--------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 139	NCT00438958	Transplante de Célula-Tronco Periférica de Doador irmão ou Transplante de Medula Óssea de Doador Irmão no Tratamento de Pacientes Com Cânceres Hematológicos ou Outras Doenças	<p>Biológico: filgrastima Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico</p>	Fase 3	The Canadian Blood and Marrow Transplant Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 140	NCT00003056	Prevenção de Doença do Enxerto contra Hospedeiro em Pacientes Com Leucemia ou Linfoma Avançado Que São Elegíveis para Transplante de Célula-Tronco Periférica	<p>Fármaco: ciclosporina Fármaco: ciclosporina e metotrexato</p>	Fase 3	Baxalta US Inc.	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 141	NCT00006451	Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes Com Leucemia	Fármaco: globulina antitimócito Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: ciclosporina Fármaco: metotrexato Fármaco: metilprednisolona Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de medula óssea tratada <i>in vitro</i> Procedimento: terapia de radiação	Fase 3	Masonic Cancer Center, University of Minnesota	S/ Resultados
Estudo 142	NCT01295710	Estudo de US-ATG-F para Prevenir Doença do Enxerto contra Hospedeiro Crônica (GVHD)	Biológico: US-ATG-F Biológico: Placebo	Fase 3	Neovii Biotech	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 143	NCT00678275	<p>Profilaxia de Doença do Enxerto contra Hospedeiro Crônica (cGvHD) Com ou Sem ATG Antes de Transplante de Célula-Tronco (SCT) a partir de Irmãos com HLA idêntico em Pacientes Com Leucemia Aguda</p>	<p>Fármaco: ATG FRESENIUS (Anti-Linfócito-Globulina) Fármaco: ATG FRESENIUS (Anti-Linfócito-Globulina)</p>	Fase 3	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	S/ Resultados
-------------------	-------------	---	--	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 144</p>	<p>NCT00003187</p>	<p>Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Pacientes Com Leucemia, Mielodisplasia ou Linfoma Linfoblástico</p>	<p>Biológico: filgrastima Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: ciclosporina Fármaco: citarabina Fármaco: metotrexato Fármaco: metilprednisolona Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de medula óssea tratada <i>in vitro</i> Radiação: terapia de radiação</p>	<p>Fase 2/3</p>	<p>Virginia Commonwealth University Nationa l Cancer Institute (NCI)</p>	<p>S/ Resultados</p>
--------------------------	--------------------	---	---	-----------------	--	----------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 145	NCT00004255	Tratamento de Medula Óssea para Prevenir Doença do Enxerto contra Hospedeiro em Pacientes Com Leucemia Aguda ou Crônica Sendo Submetidos a Transplante de Medula Óssea	Biológico: globulina antitímócito Biológico: filgrastima Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: fosfato de fludarabina Fármaco: metilprednisolona Fármaco: tacrolimus Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de medula óssea tratada <i>in vitro</i> Radiação: terapia de radiação	Fase 2/3	Chimeric Therapies National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 146	NCT00002989	Quimioterapia de Combinação Com ou Sem Idarrubicina e Transplante de Célula-Tronco Periférica no Tratamento de Pacientes Com Leucemia ou Síndrome Mielodisplásica	Fármaco: busulfano Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: idarrubicina Fármaco: melfalano Radiação: terapia de radiação	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 147	NCT00002456	Prevenção da Doença do Enxerto contra Hospedeiro no Tratamento de Pacientes Que Estão Sendo Submetidos a Transplante de Medula Óssea	Fármaco: ciclosporina Fármaco: metotrexato Procedimento: transplante de medula óssea alogênico	Fase 3	Fred Hutchinson Cancer Research Center	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	---	--------	--	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 148</p>	<p>NCT00002798</p>	<p>Quimioterapia de Combinação Com ou Sem Transplante de Medula Óssea no Tratamento de Crianças Com Leucemia Mielógena Aguda ou Síndrome Mielodisplásica</p>	<p>Fármaco: asparaginase Fármaco: cloridrato de daunorrubicina Fármaco: fosfato de fludarabina Fármaco: hidrocortisona terapêutica Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Radiação: Terapia de radiação conformacional tridimensional Biológico: filgrastima Fármaco: citarabina Fármaco: idarrubicina Fármaco: dexametasona Fármaco: tioguanina Fármaco: etoposido Fármaco: metotrexato Fármaco:</p>	<p>Fase 3</p>	<p>National Cancer Institute (NCI)</p>	<p>S/ Resultados</p>
--------------------------	--------------------	--	---	---------------	--	----------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			co: ciclofosfamida Bio lógico: aldesleucina Fárma co: busulfano			
Estudo 149	NCT01307579	Acetato de Caspofungina ou Fluconazol na Prevenção de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Com Leucemia Mieloide Aguda Que Estão Sendo Submetidos à Quimioterapia	Fármaco: acetato de caspofungina Fármaco: fluconazola Outro: análise de biomarcador de laboratório	Fase 3	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 150	NCT00006363	Quimioterapia de Combinação Com ou Sem PSC 833, Transplante de Célula-Tronco Periférica e/ou Interleucina-2 no Tratamento de Pacientes Com Leucemia Mieloide Aguda	Fármaco: citarabina Fármaco : cloridrato de daunorrubicina Fár maco: etoposido Fármaco : valsopodar Biológic o: filgrastima Fármac o: busulfano Procedi mento: transplante de célula-tronco hematopoiética autólogo Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico Biológico: aldesleucina Outro: observação clínica Outro: estudo farmacológico	Fase 3	National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	--	--------	---------------------------------	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 151	NCT00005866	S9920 Busulfano Comparado Com Ciclofosfamida em Pacientes Sendo Submetidos à Irradiação de Corpo Inteiro Mais Transplante de Célula-Tronco Periférica para Síndrome Mielodisplásica Avançada ou Leucemia Mieloide Aguda Relacionada	Fármaco: busulfano Fármaco : ciclofosfamida Fármaco: ciclosporina Fármaco: metotrexato Procedimento: transplante de medula óssea alogênico Radiação: terapia de radiação	Fase 3	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 152	NCT00003593	Quimioterapia no Tratamento de Crianças Com Síndrome de Down e Distúrbio Mieloproliferativo, Leucemia Mielógena Aguda ou Síndrome Mielodisplásica	Fármaco: asparaginase Fármaco: citarabina Fármaco : cloridrato de daunorubicina Fármaco: metotrexato Fármaco: hidrocortisona terapêutica Fármaco: tioguanina	Fase 3	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 153	NCT00002926	Quimioterapia de Combinação Com ou Sem Transplante de Célula-Tronco Periférica no Tratamento de Pacientes Com Síndrome Mielodisplásica ou Leucemia Mielógena Aguda	Fármaco: citarabina Fármaco : etoposido Fármaco : idarubicina Procedi mento: transplante de medula óssea alogênico Procedimento: transplante de célula-tronco de sangue periférico	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados
Estudo 154	NCT00002517	Quimioterapia de Combinação no Tratamento de Crianças Com Leucemia Mieloide Aguda ou Síndrome Mielodisplásica Recém-diagnosticada	Fármaco: citarabina Fármaco : cloridrato de daunorrubicina Fármaco: dexametasona Fár maco: etoposido Fármaco : idarrubicina Fárma co: cloridrato de mitoxantrona Fármaco: tioguanina Procedi mento: transplante de medula óssea alogênico Radiação: terapia de radiação	Fase 3	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 155	NCT01743989	Um Estudo de Fase III Randomizado para Estimar o Efeito de uma Maior Duração de Tratamento de Consolidação Com Nilotinibe em TFR em CP LMC.	Fármaco: Nilotinibe	Fase 3	Novartis Pharmaceuticals Novartis	S/ Resultados
Estudo 156	NCT00297570	Imatinibe Versus Imatinibe e Peg-Interferon em Pacientes Com Ph+ LMC e Resposta Citogenética Completa Após Terapia de Imatinibe	Fármaco: Interferon Peguilado e Imatinibe	Fase 3	Sheba Medical Center	S/ Resultados
Estudo 157	NCT01015742	Transplante de Unidades de Sangue de Cordão Umbilical Duplo Não Relacionado	Fármaco: transplante de célula-tronco	Fase 2/3	Tehran University of Medical Sciences	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 158	NCT00109538	Estudo de Lonafarnib Versus Placebo em Indivíduos Tanto Com Síndrome Mielodisplásica (MDS) ou Leucemia Mielomonocítica Crônica (CMML) (Estudo P02978AM3)(TERMINADO)	Fármaco: Lonafarnib Outro: Placebo	Fase 3	Merck Sharp & Dohme Corp.	S/ Resultados
-------------------	-------------	---	--	--------	---------------------------	---------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 159</p>	<p>NCT00619879</p>	<p>Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética Mieloablativo (HPCT) para Malignidades Pediátricas</p>	<p>Fármaco: Regime de Quimioterapia Mieloablativa para Malignidades Linfoides ou Receptores de Unidade de Sangue de Cordão Fármaco: Regime de Quimioterapia Mieloablativa para Receptores de Unidade de Sangue de Não Cordão Com Malignidades Mieloides Outro: Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética (HPCT) Radiação: Tratamento de radiação CNS para TODOS Com Pacientes com doença CNS anteriormente</p>	<p>Fase 3</p>	<p>Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago</p>	<p>S/ Resultados</p>
--------------------------	--------------------	--	---	---------------	--	----------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 160	NCT02907359	Guadecitabina (SGI-110) vs Escolha de Tratamento em Adultos Com MDS ou CMML Previamente Tratados Com HMAs	Fármaco: Guadecitabine Out ro: Escolha de Tratamento	Fase 3	Astex Pharmaceuticals	S/ Resultados
Estudo 161	NCT00306332	Depleção de Célula T e Célula B em Transplante de Célula-Tronco de Sangue Periférico Alogênico	Procedimento: Depleção de célula T e célula B	Fase 3	Radboud University	S/ Resultados
Estudo 162	NCT00186823	Transplante de Célula-Tronco Haploidêntico para Pacientes Com Malignidades Hematológicas	Dispositivo: Miltenyi Biotec CliniMACS Proce dimento: transplante de célula-tronco Fármaco: TBI, quimioterapia sistêmica e anticorpos conforme a seguir:	Fase 3	St. Jude Children's Research Hospital	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 163	NCT01339988	Bussulfano e Ciclofosfamida Em vez de Irradiação de Corpo Inteiro (TBI) e Ciclofosfamida para Hematócritos de Malignidades Hematológicas (HCT)	Fármaco: Bussulfano/Ciclofosfamida	Fase 4	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	S/ Resultados
Estudo 164	NCT01241500	Estudo Randomizado de ON 01910.Na em Pacientes Refratários de Síndrome Mielodisplásica Com Blastos em Excesso	Fármaco: ON 01910.Na	Fase 3	Onconova Therapeutics, Inc. The Leukemia and Lymphoma Society	S/ Resultados
Estudo 165	NCT00843882	Lenalidomida Com ou Sem Alfaeopetina no Tratamento de Pacientes Com Síndrome Mielodisplásica e Anemia	Biológico: Alfaeopetina Outro: Análise de Biomarcador de laboratório Fármaco: Lenalidomida	Fase 3	National Cancer Institute (NCI)	S/ Resultados

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

Estudo 166	NCT01928537	Eficácia e Segurança de Rigosertib IV em Pacientes MDS Com Blastos em Excesso Progredindo Após Azacitidina ou Decitabina	Fármaco: rigosertibe sódico	Fase 3	Onconova Therapeutics, Inc.	S/ Resultados
-------------------	-------------	--	--------------------------------	--------	--------------------------------	---------------

ANEXO 2

Quadro 17 Estudos Clínicos para LMC em fases III e IV com resultados

	Dispositivo ou Tecnologia com resultados disponíveis	Condição	Tipo de estudo	Critério/Finalidade do teste	Dosagem avaliada	Resumo da quimioterapia para a LMC (PORTARIA 1219 de 4/11/2013)	Grau de eficiência do teste	Forma Farmaceutica
Estudo 2	Fármaco: Nilotinibe	Leucemia Mieloide Crônica (Para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)	Este foi um estudo clínico aberto de Fase IIIb, multicêntrico, prospectivo, de braço único, com tratamento à base de Nilotinibe, 300 mg, duas vezes ao dia, em pacientes recém-diagnosticados com LMC-FC não tratados anteriormente com terapia à base de imatinibe e diagnosticados dentro de 6 meses de entrada no estudo. Para os doentes que não respondem de forma suficiente ao Nilotinibe, 300 mg, duas vezes ao dia, a dose pode ter sido aumentada para 400	Pacientes não tratados previamente com terapia à base de imatinibe e diagnosticados dentro de 6 meses da entrada no estudo - Pacientes com leucemia mielóide crônica na fase crônica, diagnosticados dentro de 6 meses da entrada no estudo - Respostas Moleculares Extensoras com Nilotinibe em pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Crônica	300-400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia	Dosagem máxima de 800 mg/dia, sendo administrada duas vezes ao dia a dosagem de 400 mg, em um intervalo mínimo de 12 horas.	<u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 58,7% (421 participantes), 6 meses após a primeira dose	tablete - comprimido

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			mg duas, vezes ao dia. Entre pacientes com eventos adversos, que tiveram redução de dose, este estudo também permitiu uma possível reescalonamento para 300 mg duas vezes ao dia.	(LMC) em Fase Crônica.				
Estudo 6	Fármaco: ponatinibe Fármaco: imatinibe	Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)	Experimental: ponatinibe; Fármaco: ponatinibe Comprimido de 45 mg, tomado por via oral uma vez ao dia; Comparador ativo: imatinibe; fármaco: imatinibe (Gleevec/ Glivec); Comprimido de 400 mg, tomado por via oral uma vez ao dia	O objetivo deste estudo é comparar a eficácia do ponatinibe e do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) recém-diagnosticada na fase crônica.	45 mg de ponatinibe uma vez ao dia / 400 mg de imatinibe (Gleevec / Glivec) uma vez ao dia	Ponatinibe não consta no protocolo atual do SUS para tratar LMC // 400 mg/ dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/ dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)	<u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 5 de 5 casos analisados PARA ponatinibe // 6 de 7 casos analisados para imatinibe 12 meses após a primeira dose	tablete - comprimido

Continuação na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 12</p>	<p>Fármaco: Dasatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p>Experimental: Dasatinibe (100 mg) O comprimido de 100 mg foi tomado por via oral uma vez ao dia por até 12 meses durante o estudo.</p>	<p>Este estudo propõe avaliar o número de Eventos Adversos (EAs) não-hematológicos Crônicos, de Grau 1 ou 2, que reduzem em grau ou são resolvidos em 3 meses depois da troca, da terapia, de imatinibe para Dasatinibe - Fase Crônica</p>	<p>100 mg de Dasatinibe (Sprycel) uma vez ao dia por 12 meses</p>	<p>100 mg uma vez ao dia na fase crônica como alternativa ao Nilotinibe e 140 mg de Dasatinibe uma vez ao dia nas fases de transformação e blástica (A dose pode ser escalonada para 180 mg ao dia no caso de resposta clínica insatisfatória após pelo menos quatro semanas de uso de 140 mg do Dasatinibe)</p>	<p><u>RESPOSTA MOLECULAR MAIOR</u> 22 casos em 39 analisados 12 meses após a primeira dose.</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--------------------------------	---	---	--	---	--	--	-----------------------------

Continuação na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 20</p>	<p>Fármaco: Nilotinibe Fármaco: imatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p>Experimental: Nilotinibe; Fármaco: Nilotinibe; Comparador Ativo: imatinibe; Fármaco: imatinibe. Os pacientes que fazem uso de imatinibe receberam 400 mg/ dia (400 mg/ dia; pode ser aumentado para 600 mg/ dia). Os pacientes que fazem uso de Nilotinibe receberam 300 mg, duas vezes ao dia (600 mg/ dia)</p>	<p>Segurança e eficácia do Nilotinibe versus imatinibe no Tratamento de Pacientes Chineses Recém- diagnosticados com LMC-FC; Ph+.</p>	<p>400 mg de imatinibe uma vez ao dia ou 600 mg ao dia dependendo da necessidade/ 300 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia</p>	<p>400 mg ao dia na fase crônica de imatinibe (dose diária mínima de 300 mg e máxima de 600 mg ao dia) // 800 mg de nilotinobe na fase crônica e de transformação</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 80,5% para imatinibe após 12 meses (133 participantes recrutados) // 77,6% para Nilotinibe após 12 meses (134 participantes recrutados)</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--	---	---	---	--	---	---	---------------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 26</p>	<p>Fármaco: Bosutinibe Fármaco: imatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p>Comprimido de 500 miligramas (mg) de Bosutinibe, por via oral, uma vez por dia, até 5 anos, ou até o insucesso do tratamento, toxicidade inaceitável, morte, suspensão do consentimento. Se necessário, os ajustes posológicos incluíram um aumento gradual para comprimido de 600 mg de Bosutinibe, por via oral, uma vez ao dia, ou uma redução para comprimido de 300 mg de Bosutinibe, por via oral, uma vez ao dia. / Comprimido de 400 mg de Imatinibe, por via oral, uma vez ao dia, até aos 5 anos ou até insucesso no tratamento, toxicidade inaceitável, morte, suspensão do consentimento. Os ajustes posológicos, se necessário,</p>	<p>Comparar Bosutinibe ao imatinibe em indivíduos com LMC Positiva Cromossomo Filadélfia em Fase Crônica Recém-diagnosticada</p>	<p>500 mg de Bosutinibe (SKI 606) uma vez ao dia por 5 anos, podendo ser administrada a dose de 600 mg ou dose reduzida de 300 mg uma vez ao dia em caso de toxicidade// 400 mg de imatinibe (Gleevec) uma vez ao dia por até 5 anos, podendo ser administrada a dose de 600 mg ou dose reduzida de 300 mg de imatinibe ao dia</p>	<p>Bosutinibe não é utilizado como protocolo para tratamento da LMC // 400 mg de imatinibe na fase crônica (dose diária mínima de 300 mg e máxima de 600 mg ao dia) e 600 mg de imatinibe na fase de transformação e blástica (dose diária mínima de 300 mg e máxima de 800 mg ao dia).</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 70% para Bosutinibe após 12 meses (250 participantes recrutados) // 68,3% para imatinibe após 12 meses (252 participantes recrutados)</p>	<p>tablete - comprimido (tablet)</p>
-----------------------------	---	---	---	--	--	---	---	--------------------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			incluiram um aumento gradual para comprimido de 600 mg de imatinibe, por via oral, uma vez ao dia, ou uma redução para comprimido de 300 mg de imatinibe, por via oral, uma vez ao dia.					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 30</p>	<p>Fármaco: imatinibe mesilate Fármaco: interferon-alpha (INF-a) Fármaco: citarabina (ARA-C)</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos até 70 anos na fase crônica da doença)</p>	<p>Experimental: imatinibe (STI571) Segurança e Eficácia de imatinibe Versus Alfainterferon Mais Citarabina em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Cromossomo Filadélfia+D30:J31 Positivo Recém-Diagnosticada</p>	<p>Um Estudo de Fase III de STI571 Versus Alfainterferon (IFN-α) Combinado Com Citarabina (Ara-C) em Pacientes Com Leucemia Mielógena Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+) Não Tratada Previamente Recém-Diagnosticada em Fase Crônica (LMC-FC)</p>	<p>400 mg de imatinibe uma vez ao dia seguido por alfainterferon (IFN-a) por 4 semanas até alcançar a dose alvo de 5 UM por dia e citarabina (ARA-C), 20 mg por dia, com dose máxima de 40mg por dia, por 10 dias todo mês. Duração máxima do estudo de 11.5 anos // alfainterferon (IFN-a) por 4 semanas até alcançar a dose-alvo de 5 UM por</p>	<p>citarabina em combinação com alfa-interferona isolada // 400 mg de imatinibe na fase crônica (dose diária mínima de 300 mg e máxima de 600 mg ao dia) e 600 mg de imatinibe na fase de transformação e blástica (dose diária mínima de 300 mg e máxima de 800 mg ao dia).</p>	<p><u>RESPOSTA MOLECULAR MAIOR</u> 50,2% para imatinibe (553 participantes) após 12 meses // 9,6% para IFN-a + Ara-C (553 participantes) após 12 meses - 51,2% IFN-a + Ara-C to imatinibe (363 participantes) após 12 meses</p>	<p>tablete ou cápsula // injeções subcutâneas (SC) de alfainterferon (IFN-a) e injeções subcutâneas de citarabina (ARA-C) 20 mg / m² / dia (máx. 40 mg) por 10 dias a cada mês.</p>
-----------------------------	--	---	--	---	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior

					<p>dia e citarabina (ARA-C), 20 mg por dia, com dose máxima de 40 mg por dia, por 10 dias todo mês. Duração do estudo de 8 anos. Permitiu-se Hidroxiureia nos primeiros 6 meses.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 35</p>	<p>Fármaco: Dasatinibe Fármaco: imatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p><u>Experimental:</u> <u>Dasatinibe</u> <u>Fármaco:</u> <u>Dasatinibe</u> <u>Comprimidos, oral,</u> <u>Dasatinibe 50 a 140</u> <u>mg, uma vez ao dia</u> <u>(QD)</u> <u>Outros Nomes:</u> <u>Sprvcel®</u> <u>BMS-354825 /</u> <u>Fármaco: imatinibe</u> <u>Comprimidos, oral,</u> <u>imatinibe 200 a 800</u> <u>mg, uma vez ao dia</u> <u>(QD)</u></p>	<p>O propósito deste estudo clínico de pesquisa é comparar a resposta citogenética completa confirmada de Dasatinibe com aquela de imatinibe dentro de 12 meses após randomização em pacientes com leucemia mieloide crônica Filadélfia positivo em fase crônica recém-diagnosticada. A segurança deste tratamento também será estudada.</p>	<p>100 mg de Dasatinibe uma vez ao dia // 400 mg de imatinibe uma vez ao dia</p>	<p>100 mg ao dia de Dasatinibe na fase crônica e 140 mg ao dia nas fases de transformação e blástica // 400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)</p>	<p><u>RESPOSTA</u> <u>CITOGENÉTICA</u> <u>COMPLETA</u> 204 participantes de 259 testados para Dasatinibe // 177 participantes de 260 testados após 12 meses para imatinibe.</p>	<p>tablete – comprimido</p>
	<p>Continua na página seguinte...</p>							

...continuação da página anterior.

Estudo 40	Fármaco: Dasatinibe Fármaco: imatinibe	Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)	Um Estudo de Fase III Randomizado, aberto, de Dasatinibe vs. Mesilato de imatinibe de alta dose (600 mg) no Tratamento de Indivíduos Com Leucemia Mieloide Crônica Cromossomo Filadélfia Positivo em Fase Crônica que São Intolerantes ao imatinibe ou Que Tiveram uma Resposta Subótima Após 3 a 18 Meses de Terapia Com imatinibe 400 mg	O propósito deste estudo clínico de pesquisa é comparar a taxa de resposta citogenética completa de dasatinibe com terapia de imatinibe 6 meses após randomização em pacientes com LMC em fase crônica. A segurança desse tratamento também será estudada.	100 mg Dasatinibe uma vez ao dia // 400 mg imatinibe uma vez ao dia	100 mg ao dia de Dasatinibe na fase crônica e 140 mg ao dia nas fases de transformação e blástica // 400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)	<u>TESTE SEM CONCLUSÃO</u> Um total de 156 indivíduos foram inscritos; no entanto, as tentativas não foram bem-sucedidas e o estudo foi encerrado após a inscrição de 3 participantes. Um quarto sujeito foi submetido à triagem, mas não foi randomizado, uma vez que não atendeu aos critérios de inclusão.	tablete – comprimido
Estudo 41	Fármaco: Nilotinibe	Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica)	Estudo para Avaliar Nilotinibe em Pacientes com Leucemia Mielógena Crônica (LMC) Com Resposta Subótima (MACS0911)	Para avaliar a taxa de resposta molecular maior (MMR) com 12 meses de tratamento com Nilotinibe em estudo em pacientes com leucemia mielógena crônica	400 mg Nilotinibe duas vezes ao dia	800 mg de nilotinibe ao dia nas fases crônica e de transformação	<u>RESPOSTA MOLECULAR MAIOR</u> 51,1% após 12 meses (dentre 45 participantes do estudo)	tablete - comprimido

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

				Cromossomo Filadélfia Positivo (Ph+) em fase crônica (LMC-FC) que têm uma resposta molecular subótima ao imatinibe em 18 meses ou após esse período..				
Estudo 50	Fármaco: mesilato de imatinibe	Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos até 75 na fase crônica da doença)	Dose oral de imatinibe de 400 mg uma vez ao dia (q.d.). Todos os pacientes receberam a dose designada iniciando no Dia 0 (Visita 3). A dose de imatinibe podia ser interrompida, reduzida ou escalonada com base em diretrizes definidas em protocolo / Pacientes randomizados para receber imatinibe de 800 mg deveriam receber administração oral de 400 mg duas vezes ao dia (b.i.d.), de manhã e à noite. Todos os pacientes receberam a dose designada iniciando	Eficácia de imatinibe de 400 mg Versus de 800 mg em Leucemia Mieloide Crônica em Pacientes em Fase Crônica - TOPS (Otimização e Seletividade de Inibidor de Tirosina-Quinase) (TOPS)	400 mg imatinibe uma vez ao dia // 800 mg imatinibe - (dois comprimidos de 400 mg uma vez ao dia)	400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)	<u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 66,9% para imatinibe de 400 mg uma vez ao dia após 12 meses (157 participantes) // 70,2% para imatinibe de 800 mg após 12 meses (319 participantes).	tablete - comprimido

...continuação da página anterior.

			no Dia 0 (Visita 3). A dose de imatinibe podia ser interrompida ou reduzida com base em diretrizes definidas em protocolo.					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 52</p>	<p>Fármaco: Nilotinibe Fármaco: imatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica)</p>	<p>Dose oral de imatinibe de 400 mg uma vez ao dia (q.d.). Todos os pacientes receberam a dose designada iniciando no Dia 0 (Visita 3). A dose de imatinibe podia ser interrompida, reduzida ou escalonada com base em diretrizes definidas em protocolo / Pacientes randomizados para receber imatinibe de 800 mg deveriam receber administração oral de 400 mg duas vezes ao dia (b.i.d.), de manhã e à noite. Todos os pacientes receberam a dose designada iniciando no Dia 0 (Visita 3). A dose de imatinibe podia ser interrompida ou reduzida com base em diretrizes definidas em protocolo.</p>	<p>Nilotinibe Versus imatinibe Padrão (400/600 mg Todos os Dias (QD)) Comparando a Cinética de Resposta Molecular Completa para Leucemia Mielógena Crônica em Pacientes em Fase Crônica (LMC-FC) Com Evidência de Leucemia Persistente por Reação em Cadeia de Polimerase Quantitativa em Tempo real (RQ-PCR)</p>	<p>400 mg Nilotinibe duas vezes ao dia por 48 meses // 400 ou 600 mg de imatinibe uma vez ao dia por 48 meses</p>	<p>800 mg/dia de Nilotinibe uma vez ao dia // 400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)</p>	<p><u>RESPOSTA MOLECULAR COMPLETA</u> 13 dentre 104 participantes responderam ao Nilotinibe após 12 meses // 6 em cada 103 participantes responderam ao imatinibe após 12 meses</p>	<p>tablete - comprimido</p>
	<p>Continua na página seguinte...</p>							

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 55</p>	<p>Fármaco: Nilotinibe Fármaco: imatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 16 anos ou mais na fase crônica)</p>	<p>Experimental: Participantes de Nilotinibe receberam 400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia (BID) / Participantes receberam 600 mg de imatinibe uma vez ao dia (QD).</p>	<p>Estudo de Fase LII Randomizado de Otimização de Dose de imatinibe vs Nilotinibe em Pacientes com LMC Com Resposta Subótima ao imatinibe (LASOR)</p>	<p>400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia // 600 mg de imatinibe uma vez ao dia</p>	<p>800 mg/dia de Nilotinibe uma vez ao dia // 400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 53,1% para Nilotinibe após 12 meses (96 participantes) // 55,8% para imatinibe após 12 meses (95 participantes)</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	---	---	--	--	---	---	---	-----------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 57</p>	<p>Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Dasatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide, Crônica, Leucemia em Fase Acelerada, Linfoblástica, Aguda, Filadélfia-Positivo (Para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais)</p>	<p>Dasatinibe foi administrado oralmente a uma dose de 140 mg uma vez ao dia (QD) até a progressão da doença, toxicidade de fármaco, retirada de consentimento, decisão de investigador ou patrocinador, gravidez ou decisão de realizar transplante de célula-tronco/ Dasatinib foi administrado oralmente a uma dose de 70 mg duas vezes ao dia (BID) até a progressão da doença, toxicidade de fármaco, retirada de consentimento, decisão de investigador ou patrocinador, gravidez ou decisão de realizar transplante de célula-tronco.</p>	<p>Leucemia Mielógena Crônica Avançada (LMC) - Continuação: Estudo de BMS-354825 em Indivíduos Com LMC</p>	<p>140 mg de Dasatinibe uma vez ao dia // 70 mg de Dasatinibe duas vezes ao dia</p>	<p>100 mg ao dia de Dasatinibe na fase crônica e 140 mg ao dia nas fases de transformação e blástica</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 53,1% para Nilotinibe após 12 meses (96 participantes) // 55,8% para imatinibe após 12 meses (95 participantes)</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--	---	--	--	---	--	---	-----------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 58</p>	<p>Fármaco: Nilotinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p>Participantes receberam 300 mg duas vezes ao dia (b.i.d.). Aumentos de dose para 400 b.i.d. foram permitidos, conforme critério do Investigador.</p>	<p>Estudo aberto, multicêntrico de resposta molecular completa (RMC) em pacientes adultos com leucemia mielógena crônica cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) recém-diagnosticada em fase crônica (LMC-FC). O estudo é destinado a avaliar respostas moleculares superficiais e profundas até 4 anos no tratamento com Nilotinibe. O objetivo principal é Taxa de RMC confirmada em pacientes com LMC-FC cromossomo Filadélfia positivo recém-diagnosticada."</p>	<p>300 a 400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia</p>	<p>800 mg/dia de Nilotinibe uma vez ao dia</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA</u> 93 participantes dentre 128 participantes analisados após 4 anos</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--------------------------------	---	---	---	---	--	--	-----------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 64</p>	<p>Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Dasatinibe Fármaco: Dasatinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos até 90 na fase crônica da doença)</p>	<p>Participantes receberam 100 mg uma vez ao dia (QD) até a progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade intolerável, ou a decisão do participante de suspender / Participantes receberam 140 mg QD até a progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade intolerável, ou a decisão do participante de suspender / Participantes receberam 50 mg duas vezes ao dia (BID) até a progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade intolerável, ou a decisão do participante de suspender. Após a análise de dois anos, e com Emenda de</p>	<p>Este é um estudo de fase III de BMS-354825 em indivíduos com leucemia mielógena crônica cromossomo Filadélfia ou BCR-ABL positivo em fase crônica, que são resistentes ou intolerantes a mesilato de imatinibe (Gleevec).</p>	<p>100 mg de Dasatinibe uma vez ao dia // 140 mg de Dasatinibe uma vez ao dia // 50mg de Dasatinibe 2 vezes ao dia, após dois anos apenas uma única dose de 100 mg ao dia // 70 mg de Dasatinibe duas vezes ao dia, após dois anos apenas uma dose de 140 mg ao dia.</p>	<p>100 mg ao dia de Dasatinibe na fase crônica e 140 mg ao dia nas fases de transformação e blástica</p>	<p><u>RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR</u> 51,8% para uma única dose de Dasatinibe ao dia (total de 247 participantes) // 49,0% para duas doses de Dasatinibe ao dia (251 participantes) após 6 meses</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	---	-----------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			<p>Protocolo 02, permitiu-se que os participantes em um cronograma de dosagem BID comutassem para um cronograma de dosagem QD /</p> <p>Participantes receberam 70 mg BID até a progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade intolerável, ou a decisão do participante de suspender. Após a análise de dois anos, e com a Emenda de Protocolo 02, permitiu-se que os participantes em um cronograma de dosagem BID comutassem para um cronograma de dosagem QD.</p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 70</p>	<p>Medicamento: imatinibe Medicamento: Nilotinibe</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica da doença)</p>	<p>Pacientes randomizados a esse braço deveriam receber imatinibe de 400 mg uma vez ao dia (QD). Se o paciente exigisse uma dose maior do que 400 mg/dia, o paciente deveria receber imatinibe de 400 mg duas vezes ao dia via oral. Os pacientes que foram randomizados a esse braço deveriam receber Nilotinibe de 300 mg duas vezes ao dia (BID) via oral toda manhã e noite com intervalo de aproximadamente 12 horas. Se a dose matinal ou noturna for esquecida por mais de 4 horas, o paciente deveria deixar de administrar essa dose e reiniciar a dosagem com a dose seguinte conforme o cronograma original a fim de evitar superdosagem. Não é necessário intervalo de tempo para</p>	<p>Neste estudo, a eficácia e segurança de duas doses de Nilotinibe, 300 mg duas vezes ao dia e 400 mg duas vezes ao dia, serão comparadas a imatinibe de 400 mg uma vez ao dia em pacientes recém- diagnosticados com Leucemia Mielógena Crônica cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) na fase crônica (LMC- FC).</p>	<p>400 mg de imatinibe uma vez ao dia // 300 mg e 400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia</p>	<p>400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg) // 800 mg/dia de Nilotinibe uma vez ao dia</p>	<p><u>RESPOSTA MOLECULAR MAIOR</u> 22,3% para imatinibe de 400 mg uma vez ao dia após 12 meses (283 participantes) // 44,3% para Nilotinibe de 300 mg duas vezes ao dia após 12 meses (282 participantes) // 42,7% para Nilotinibe de 400 mg duas vezes ao dia (281 participantes) por 12 meses</p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	---	---	---	---	--	---	--	---------------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			<p>eliminação de imatinibe antes da administração de Nilotinibe. Nilotinibe não deveria ser ingerido juntamente com a refeição. Nenhum alimento deveria ser consumido por pelo menos 2 horas antes de a dose ser ingerida e nenhuma ingestão oral adicional além de água deveria feita por pelo menos uma hora após a dose ser ingerida. Os pacientes foram instruídos a ingerir cápsulas inteiras com um copo cheio com 230 ml de água, e não mastigar as mesmas. Todos os pacientes deveriam evitar toranja, carambola, romã e laranja-azedo ou sucos e produtos contendo essas frutas. Doses vomitadas não deveriam ser repetidas / Pacientes que foram randomizados a esse braço deveriam</p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			<p>receber Nilotinibe de 400 mg duas vezes ao dia (BID) via oral toda manhã e noite com intervalo de aproximadamente 12 horas. Não era necessário intervalo de tempo para eliminação de imatinibe antes da administração de Nilotinibe. Pacientes foram instruídos a ingerir cápsulas inteiras com um copo cheio com 230 ml de água, e não mastigar as mesmas. Todos os pacientes deveriam evitar toranja, carambola, romã e laranja-azedo ou sucos e produtos contendo essas frutas. Doses vomitadas não deveriam ser repetidas.</p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 71</p>	<p>Fármaco: imatinibe Fármaco: Nilotinibe (AMN107)</p>	<p>Leucemia Mieloide (Para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica)</p>	<p>Pacientes receberam 400 mg duas vezes ao dia, 2 cápsulas de 200 mg cada duas vezes ao dia/ Pacientes receberam 400 mg duas vezes ao dia. As cápsulas eram disponíveis em formulações de 100 mg e 400 mg.</p>	<p>Neste estudo, a eficácia e segurança de nilotinibe de 400 mg duas vezes ao dia serão comparadas a imatinibe de 400 mg duas vezes ao dia em pacientes com uma resposta subótima a imatinibe para sua Leucemia Mielógena Crônica cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) na fase crônica (LMC- FC).</p>	<p>400 mg de Nilotinibe duas vezes ao dia sem comida (2 cápsulas de 200 mg) // 400 mg de imatinibe duas vezes ao dia com comida</p>	<p>800 mg/dia de Nilotinibe uma vez ao dia // 400 mg/dia de imatinibe na fase crônica (Para citorredução: 300 mg a 600 mg) - 600 mg/dia de imatinibe nas fases de transformação e blástica (Para citorredução: 300 mg a 800 mg)</p>	<p><u>DADOS NÃO DISPONIBILIZ ADOS</u></p>	<p>tablete - comprimido</p>
-----------------------------	--	---	---	---	--	---	--	---------------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 74</p>	<p>Fármaco: Peginterferon alfa-2a</p>	<p>Leucemia Mieloide Crônica (para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica)</p>	<p>Participantes que participaram previamente do estudo ML16544 (número NCT não disponível), NO16006 (número NCT não disponível) ou ML17228 (número NCT não disponível) e consideraram ser um respondedor, receberam peginterferon alfa-2a de modo subcutâneo em doses entre 90 e 450 micrograma (mcg) uma vez por semana até medicamente indicado como julgado pelo investigador de tratamento. A duração máxima de tratamento foi de aproximadamente 7 anos.</p>	<p>Este estudo avaliará a eficácia, segurança e tolerância de uso prolongado de peginterferon alfa- 2a em participantes com LMC que participaram previamente do estudo de peginterferon alfa- 2a ML16544 (número NCT não disponível), NO16006 (número NCT não disponível) ou ML17228 (número NCT não disponível) e o médico do tratamento decidiu continuar o tratamento com peginterferon alfa- 2a dentro do quadro de outro estudo clínico.</p>	<p>Peginterfero n alfa-2a por via subcutânea em doses entre 90 e 450 micrograma s (µg) uma vez por semana por um tempo máximo de 7 anos.</p>	<p>N/A</p>	<p><u>RESPOSTA MOLECULAR COMPLETA</u> 40 participantes dentre 41 testados = 97,56% até, aproximadament e, 7 anos.</p>	<p>Aplicação subcutânea</p>
-----------------------------	---	---	--	---	--	------------	--	---------------------------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 85</p>	<p>Fármaco: Interferon Alfa-2a Peguilado Fármaco: Interferon Alfa-2a Recombinante</p>	<p>Leucemia Mielógena Crônica Melanoma Maligno Carcinoma de Células Renais - (Para tratamento de pacientes com 18 anos ou mais na fase crônica)</p>	<p>Um Estudo de Tratamento Continuado Entre Participantes Que Responderam a Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) ou Interferon Alfa-2a Recombinante (Roferon-A®) em Estudos Clínicos Anteriores</p>	<p>Este estudo de extensão aberto fornecerá uma oportunidade aos participantes que responderam ao tratamento com Interferon Alfa-2^a Peguilada (Pegasys) ou Interferon Alfa-2a Recombinante (Roferon-A®) em estudos clínicos anteriores NO15753 (NCT00003542) para Carcinoma de Células Renais (RCC), NO15764 (número NCT não disponível) e NO16006 (NCT02736721) para Leucemia Mielógena Crônica (LMC), e NO16007 (número NCT não disponível) para Melanoma Maligno (MM).</p>	<p>Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) uma vez na semana de forma subcutânea // interferon Alfa-2a recombinante e (Roferon-A) uma vez ao dia por três anos</p>	<p>Peginterferon Alfa-2a não é usado como protocolo para tratamento da LMC // 5 milhões UI /m2 ao dia na fase crônica (Alternativa ao imatinibe - máximo de 9 milhões UI/m2 ao dia)</p>	<p><u>DADOS NÃO DISPONIBILIZADOS</u></p>	<p>N/A</p>
-----------------------------	---	---	---	--	--	---	---	------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 92</p>	<p>Biológico: Transplante de Unidade de Sangue de Cordão Umbilical Único Biológico: Transplante de Unidade de Sangue de Cordão Umbilical Duplo Radiação: Irradiação de Corpo Inteiro Fármaco: Ciclofosfamida Fármaco: Fludarabina Fármaco: Ciclosporina A Fármaco: Micofenolato de Mofetila – Não verificar patentes</p>	<p>Leucemia Mielógena Aguda Leucemia Linfocítica Aguda Leucemia Mielógena Crônica Síndrome Mielodisplásica Linfoblástica de Célula Exterminadora Natural Leucemia/Linfoma - 1 Ano a 21 Anos (Criança, Adulto)</p>	<p>Experimental: Doador não relacionado de Transplante de Sangue de Cordão Único, transplante de unidade de sangue de cordão umbilical único; regime de condicionamento: Irradiação de Corpo Inteiro /ciclofosfamida/fludar abina; profilaxia GVHD: Ciclosporina A/Micofenolato de Mofetila // Experimental: Doador não relacionado de Transplante de Sangue de Cordão Duplo, transplante de unidade de sangue de cordão umbilical duplo; Regime de condicionamento: Irradiação de Corpo Inteiro /ciclofosfamida/fludar abina; profilaxia GVHD: Ciclosporina A/Micofenolato de Mofetila</p>	<p>Transplantes de Sangue de Cordão Umbilical Único vs Duplo em Crianças Com Alto Risco de Leucemia e Mielodisplasia (BMT CTN 0501)</p>	<p>Procediment o - Transplante de medula óssea. <u>Este estudo foi aberto apenas a pacientes pediátricos.</u> A população será restrita a pacientes com malignidade hematológica de alto risco, a indicação mais comum de transplante de UCB em crianças.</p>	<p>*O objetivo do presente trabalho foi a análise de protocolos relacionados ao tratamento de LMC em adultos.</p>	<p><u>SOBREVIDA GLOBAL</u> 72,6% para transplante simples (113 participantes) // 65,4% para transplante duplo (111 participantes) após um ano (12 meses).</p>	<p>N/A</p>
-----------------------------	--	---	---	---	--	---	--	------------

Continua na próxima página...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 94</p>	<p>Fármaco: Metotrexato Fármaco: Pentostatina Não verificar patentes</p>	<p>Leucemia Linfoblástica Aguda Leucemia Mielocítica Aguda Leucemia Mielocítica Crônica Doença de Hodgkin Síndrome Mielodisplásica - 18 Meses a 21 Anos (Criança, Adulto)</p>	<p>Experimental: Receptores de transplante recebendo Metotrexato Participantes serão biologicamente estratificados de acordo com doença, doador e compatibilidade de KIR. Além de uma estrutura principal padrão de 2 profiláticos de GVHD, um procedimento de randomização gerado por computador atribuirá participantes a uma terceira medicação profilática de GVHD (MTX ou pentostatina) // Experimental: Receptores de transplante recebendo Pentostatina Participantes serão biologicamente estratificados de acordo com doença, doador e compatibilidade de KIR.entre doador e</p>	<p>O propósito do estudo é determinar se os participantes que recebem a medicação de profilaxia de GVHD pentostatina terão menos toxicidades hepáticas severas do que aqueles que recebem MTX. O estudo é estimado para ter força estatística suficiente para determinar pelo menos um aprimoramento de 20% no dia 42 NCI CTC grau 2 ou acima de sobrevivência livre de toxicidade hepática em receptores de pentostatina.</p>	<p>Pacientes transplantad os fazem uso de Metotrexato (MTX) ou Pentostantin a 42 dias após o transplante</p>	<p>N/A</p>	<p><u>TESTE SEM CONCLUSÃO</u> ESTUDO TERMINADO PREMATURAM ENTE – As patentes de medicamentos relacionados a procedimentos de transplante não serão avaliadas</p>	<p>N/A</p>
-----------------------------	--	---	---	--	--	------------	---	------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página.

			hospedeiro. Além de uma estrutura principal padrão de 2 profiláticos de GVHD, um procedimento de randomização gerado por computador atribuirá participantes a uma terceira medicação profilática de GVHD (MTX ou pentostatina)					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 103</p>	<p>Fármaco: Tacrolimus Fármaco: Metotrexato Fármaco: Sirolimus</p>	<p>Leucemia, Mielocítica, Aguda Leucemia, Linfocítica, Aguda Leucemia, Mieloide, Crônica Síndromes Mielodisplásicas - 2 Anos a 60 Anos</p>	<p>Fármaco: Tacrolimus Adultos e Crianças: Tacrolimus será fornecido a uma dose de 0,02 mg/kg a cada 24 horas como uma infusão intravenosa contínua iniciando no Dia -3. Um esforço será feito para converter o tacrolimus em dosagem oral em 2-3 vezes a dose intravenosa de 24 horas total, dividida em 2 doses ministradas a cada 12 horas assim que cl clinicamente viável.</p> <p>O nível de soro alvo para tacrolimus é 5- 10 ng/ml.</p> <p>Outros Nomes: Prograf® FK506 Fármaco: Metotrexato Metotrexato será fornecido a uma dose de 15 mg/m² no Dia 1 após transplante, e a</p>	<p>Sirolimus/Tacrolimus Versus Tacrolimus/Metotrexato para Prevenir Doença do Enxerto-Contrá-Hospedeiro (GVHD) (BMT CTN 0402)</p>	<p>12 mg no Dia -3 seguido de uma dose oral diária de 4 mg por dia de Sirolimus (Rapamicina Rapamune) e 5-10 ng/ml de Tacrolimus a cada 24 horas como uma infusão intravenosa contínua iniciando no Dia -3. Um esforço será feito para converter o tacrolimus em dosagem oral em 2-3 vezes a dose intravenosa de 24 horas total, dividida em 2 doses ministradas a cada 12</p>	<p>N/A</p>	<p><u>SOBREVIDA GLOBAL</u> APÓS 2 ANOS 59% para tacrolimus e sirolimus dentre 149 participantes // 63% para tacrolimus e Metotrexato dentre 152 participantes</p>	<p>N/A</p>
------------------------------	--	--	---	---	--	------------	--	------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior...

			<p>uma dose de 10 mg/m² nos Dias 3, 6 e 11 após transplante. Outro Nome: MTX // Fármaco: Tacrolimus Adultos e Crianças: Tacrolimus será fornecido a uma dose de 0,02 mg/kg a cada 24 horas como uma infusão intravenosa contínua iniciando no Dia -3. Um esforço será feito para converter o tacrolimus em dosagem oral em 2-3 vezes a dose intravenosa de 24 horas total, dividida em 2 doses ministradas a cada 12 horas assim que clinicamente viável.</p> <p>O nível de soro alvo para tacrolimus é 5-10 ng/ml.</p> <p>Outros Nomes: Prograf® FK506 Fármaco: Sirolimus Adultos: Sirolimus será ministrado em</p>		<p>horas assim que clinicamente viável (Prograf®) // 5-10 ng/ml de Tacrolimus e 15 mg/m² no Dia 1 após transplante, e a uma dose de 10 mg/m² nos Dias 3, 6 e 11 após transplante de Metotrexato (MTX)</p>			
--	--	--	---	--	---	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

			<p>uma dose de carga de 12 mg no Dia -3 seguido de uma dose oral diária de 4 mg por dia. As doses podem ser repetidas se o indivíduo vomitar dentro de 15 minutos de uma dose oral.</p> <p>Crianças: Será ministrada, em crianças com idade de < 12,0 anos OU pesando < 40,0 kg, uma dose de carga oral de sirolimus de 3 mg/m² seguida de uma dose oral diária de 1 mg/m², arredondada para o miligrama inteiro mais próximo.</p> <p>O nível de soro alvo para sirolimus é de 3-12 ng/ml.</p> <p>Outros Nomes: Rapamicina Rapamune</p>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 105</p>	<p>Procedimento: Irradiação de Corpo Inteiro Fármaco: Fosfato de Fludarabina Fármaco: Micotenolato de Mofetila Fármaco: Ciclosporina Procedimento: Transplante de Célula-Tronco de Sangue Periférico Não procurar patentes</p>	<p>Leucemia Linfoblástica Aguda em Remissão Leucemia Mieloide Aguda em Remissão Linfoma Não-Hodgkin Agressivo Leucemia Mielógena Crônica em Fase Crônica, Linfoma Difuso de Grandes Células B Positivo BCR-ABL1 Célula Hematopoiética e Linfoide Neoplasma Linfoma Não-Hodgkin Indolente Linfoma de Célula do Manto Neoplasia Mielodisplásica/Mielop roliferativa Mieloma de Célula Plasmática Leucemia Linfocítica Crônica Refratária Linfoma de Hodgkin Refratário Macroglobulinemia de Waldenstrom - até 75 Anos (Criança, Adulto, Adulto de Idade Avançada</p>	<p>Experimental: Braço I (quimioterapia, TBI, transplante, profilaxia de GVHD) Pacientes recebem fosfato de fludarabina IV nos dias -4 a -2. Pacientes, em seguida, são submetidos a TBI de baixa dose no dia 0. Após TBI, pacientes são submetidos a PBSCT no dia 0. Pacientes recebem ciclosporina PO BID nos dias -3 a 56 na ausência de GVHD. Pacientes sem evidência de GVHD no dia 56 começam uma conicidade de ciclosporina e continuam a conicidade até o dia 180. Pacientes com evidência de progressão de doença e sem evidência de GVHD antes do dia 56 recebem doses cônicas de ciclosporina durante 2 semanas. Pacientes</p>	<p>Irradiação de Corpo Inteiro Com ou Sem Fosfato de Fludarabina Seguida de Transplante de Célula-Tronco de Doador no Tratamento de Pacientes Com Câncer Hematológico</p>	<p>Braço I (Quimiotera pia, TBI, Transplante, Profilaxia de GVHD) // Braço II (TBI, Transplante, Profilaxia de GVHD)</p>	<p>N/A</p>	<p><u>SOBREVIDA GLOBAL APÓS 3 ANOS DE TRANSPLANT E</u> 65% para ARM I dentre 41 participantes // 54% para ARM II dentre 44 participantes</p>	<p>N/A</p>
------------------------------	--	--	---	---	--	------------	---	------------

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

			<p>também recebem MMF PO BID nos dias 0-28 na ausência de GVHD. Se o tratamento para GVHD for exigido antes do dia 28, MMF é continuado até uma conicidade esteroide ser iniciada //</p> <p>Comparador Ativo: Braço II (TBI, transplante, profilaxia GVHD)</p> <p>Pacientes são submetidos a TBI de baixa dose no dia 0. Após TBI, pacientes são submetidos a PBSCT no dia 0. Pacientes recebem ciclosporina PO BID nos dias -3 a 56 na ausência de GVHD.</p> <p>Pacientes sem evidência de GVHD no dia 56 iniciam uma conicidade de ciclosporina e continuam a conicidade até o dia 180. Pacientes com evidência de progressão de doença e sem evidência de GVHD antes do dia</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

			56 recebem doses cônicas de ciclosporina por 2 semanas. Pacientes também recebem MMF PO BID nos dias 0-28 na ausência de GVHD. Se o tratamento para GVHD for exigido antes do dia 28, MMF é continuado até uma conicidade esteroide ser iniciada.					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 107</p>	<p>Fármaco: micofenolato de mofetila Fármaco: placebo</p>	<p>Câncer - 4 Anos ou mais (Criança, Adulto, Adulto com Mais Idade)</p>	<p>Comparador Ativo: Micofenolato de mofetila Pacientes recebem micofenolato de mofetila oral duas vezes por dia // Comparador de Placebo: Pacientes de Placebo recebem placebo via oral duas vezes por dia</p>	<p>Micofenolato de mofetila adicionado a regimes de tratamento imunossupressor pode ser eficaz no tratamento de doença crônica do enxerto contra o hospedeiro recém- diagnosticada causada por transplante de célula-tronco. Ainda não se sabe se regimes de tratamento imunossupressores são mais eficazes com ou sem micofenolato de mofetila no tratamento de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.</p>	<p>1000 mg de Mofetil micofenolat o duas vezes ao dia para tratamento contra de rejeição de pacientes transplantad os (CellCept) // placebo duas vezes ao dia</p>	<p>N/A</p>	<p><u>NÃO SE APLICA - MEDICAMEN TO PARA TRATAR PACIENTES TRANSPLANT ADOS</u></p>	<p>N/A</p>
------------------------------	---	---	---	---	---	------------	---	------------

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

Estudo 111	<p>Outro: intervenção educacional</p> <p>Outro: Gerenciamento de dor titulado</p> <p>Outro: administração de questionário</p>	<p>Tumores do Sistema Nervoso Central e Cerebral</p> <p>Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos</p> <p>Leucemia</p> <p>Linfoma</p> <p>Distúrbio Linfoproliferativo</p> <p>Mieloma Múltiplo e Neoplasma de Célula Plasmática</p> <p>Síndromes Mielodisplásicas</p> <p>Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos</p> <p>Dor</p> <p>Condição Pré-cancerosa</p> <p>Tumor Sólido em Adulto Não Especificado, Específico de Protocolo 21 Anos ou mais</p>	<p>Comparador Ativo: Padrão de Cuidados</p> <p>Fármacos de controle de dor padrão. // Experimental: Titulação de Opióide</p> <p>A dor será Monitorada e a Medicação, Titulada</p>	<p>Folha de Pedido de Titulação de Opióide ou Cuidado Padrão no Tratamento de Pacientes Com Dor Oncológica</p>	<p>Folha de opioides para tratamento de dor</p>	<p>N/A</p>	<p><u>NÃO SE APLICA - FOLHA DE OPIOIDE PARA TRATAMENTO DE DOR</u></p>	<p>N/A</p>
-----------------------	---	---	---	--	---	------------	--	------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 115</p>	<p>Fármaco: Ginseng americano Outro: placebo</p>	<p>Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos Fadiga Leucemia Linfoma Distúrbio Linfoproliferativo Mieloma Múltiplo e Neoplasma de Célula Plasmática Síndromes Mielodisplásicas Neoplasmas Mielodisplásicos/Mielo proliferativos Condição Pré- cancerosas Tumor Sólido de Adulto Não Especificado, Específico de Protocolo - 18 Anos ou mais</p>	<p>Experimental: Braço I Pacientes recebem Ginseng Americano via oral duas vezes ao dia por 14 dias. O tratamento se repete a cada 2 semanas por 4 cursos. // Comparador de Placebo: Braço II Pacientes recebem placebo via oral duas vezes ao dia por 14 dias. O tratamento se repete a cada 2 semanas por 4 cursos.</p>	<p>Ginseng Americano pode reduzir fadiga em pacientes com câncer. Ainda não se sabe se o Ginseng Americano é mais eficaz do que um placebo no tratamento de fadiga relacionada ao câncer.</p>	<p>Ginseng duas vezes ao dia durante 14 dias. Tratamento se repete por 2 semanas por 4 vezes // Placebo oral duas vezes ao dia por 14 dias. Tratamento se repete por 2 semanas por 4 vezes</p>	<p>N/A</p>	<p><u>NÃO SE APLICA - GINSENG TESTADO PARA TRATAMENT O DE FADIGA EM PACIENTES COM LMC</u></p>	<p>N/A</p>
	<p>Continua na página seguinte...</p>							

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 117</p>	<p>Fármaco: emulsão oftálmica de ciclosporina Outro: placebo</p>	<p>Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos Doença do Enxerto contra Hospedeiro Leucemia Linfoma Mieloma Múltiplo e Neoplasma de Célula Plasmática Síndromes Mielodisplásicas Neoplasmas Mielodisplásicos/Mielo proliferativos - 18 anos ou mais</p>	<p>Experimental: Ciclosporina Ocular (Restasis) Pacientes recebem gotas de emulsão oftálmica de ciclosporina (Restasis®) em cada olho duas vezes ao dia por até 1 ano após transplante // Comparador de Placebo: Pacientes Placebo recebem gotas oftálmicas de placebo em cada olho duas vezes ao dia por até 1 ano após transplante.</p>	<p>Gotas Oftálmicas de Ciclosporina para prevenir Doença do Enxerto contra Hospedeiro do Olho em Pacientes que foram submetidos a Transplante de Célula-Tronco de Doador para Câncer Hematológico ou Aplasia da Medula Óssea</p>	<p>Uso de ciclosporina em pacientes que passaram por transplante de medula - aplicação: duas vezes ao dia em cada olho por até 1 ano após o transplante (Restasis®) // Uso do placebo duas vezes ao dia em cada olho por até 1 ano para prevenção da doença enxerto contra hospedeiro aguda (STMO)</p>	<p>N/A</p>	<p><u>NÃO SE APLICA - MEDICAMEN TO PARA PREVENÇÃO DE DOENÇA ENXERTO AGUDA CONTRA HOSPEDEIRO (STMO)</u></p>	<p>N/A</p>
------------------------------	--	---	---	--	--	------------	---	------------

Continua na página seguinte...

...continuação da página anterior.

<p>Estudo 119</p>	<p>Fármaco: aspersão sublingual de Fentanila Fármaco: Placebo</p>	<p>Câncer - 18 Anos ou mais</p>	<p>Experimental: Aspersão sublingual de Fentanila Participantes receberam aspersão sublingual de fentanila 7 vezes ou placebo 3 vezes em ordem aleatória para tratar um máximo de até 2 episódios de dor irruptiva por dia com uma separação mínima de 2 horas entre tratamentos. Pacientes receberam uma dose de 100 a 1.600 µg determinada no período de titulação de dose aberta do presente estudo.</p>	<p>Este é um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico da resposta clínica à aspersão sublingual de fentanila como um tratamento para dor irruptiva oncológica. A medicação do estudo é administrada sob a língua como uma aspersão simples e pode ser autoadministrada por pacientes ou auxiliada por seus cuidadores. Pacientes são titulados a uma dose eficaz de aspersão sublingual de fentanila no período de titulação aberta e, então, prosseguem para o período</p>	<p>Aplicação de Fentanila sublingual por 7 vezes (aleatoriame nte) ao dia sendo administrad a doses de 100 a 1600 µg até dois episódios de dor ao dia , com tempo de administraçã o mínima de 2 horas // placebo por 3 vezes (aleatoriame nte) com tempo de administraçã o mínima de 2 horas entpisódios de dor re os tratamentos - 100 a 1600 µg de placebo.</p>	<p>N/A</p>	<p><u>NÃO SE APLICA - MEDICAMEN TO PARA DOR. APENAS.</u></p>	<p>N/A</p>
------------------------------	---	-------------------------------------	---	---	---	------------	---	------------

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

				randomizado duplo-cego em que os mesmos recebem aleatoriamente 7 tratamentos com aspersão sublingual de fentanila e 3 tratamentos com placebo. Pacientes são tratados por um total de até 6-7 semanas (incluindo tanto os períodos de titulação aberta quanto randomizados duplo-cegos).				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Continua na página seguinte...

... continuação da página anterior.

<p>Estudo 138</p>	<p>Biológico: dactinomicina Biológico: sargramostim Fármaco: carmustina Fármaco: ciclofosfamida Fármaco: citarabina Fármaco: cloridrato de daunorrubicina Fármaco: cloridrato de doxorubicina Fármaco: etoposido Fármaco: mercaptopurina Fármaco: metotrexato Fármaco: cloridrato de mitoxantrona Fármaco: pegaspargase Fármaco: prednisona Fármaco: sulfato de vincristina Radiação: terapia de radiação</p>	<p>Câncer - 16 anos ou mais</p>	<p>Experimental: ARA- C/Alta Dose de Mitoxantrona ("All- 2") Consulte a descrição detalhada // Comparador Ativo: Vincristina/Prednison a Padrão ("L-20") Consulte descrição detalhada</p>	<p>Comparação de Dois Regimes de Quimioterapia de Combinação no Tratamento de Adultos Com Leucemia ou Linfoma previamente Não Tratado</p>	<p>citarabina IV por 3 horas nos dias 1-5 com alta dose de mitoxantron a IV no dia 3 e metotrexato de modo intratecal nos dias 2 e 4. Pacientes recebem sargramosti m (GM- CSF) de modo subcutâneo ou IV por 4 horas iniciando no dia 7 e continuando até que as contagens sanguíneas sejam recuperadas // Pacientes recebem terapia por indução que consiste em vincristina</p>	<p>N/A</p>	<p><u>REMISSÃO COMPLETA APÓS 2 ANOS</u> Remissão completa de 50 participantes dentre 78 para AII-2 // Remissão completa para 50 participantes dentre 85 para L- 20.</p>	
------------------------------	---	-------------------------------------	---	---	--	------------	--	--

... continuação da página anterior.

					IV nos dias 1, 8, 15, 22 e 29, prednisona oral 2-3 vezes por dia nos dias 1-29, ciclofosfami da IV no dia 5, doxorubicin a IV nos dias 23-25 e 42, metotrexato de modo intratecal nos dias 3, 5, 13, 16, 32 e 34 e GM-CSF de modo subcutâneo ou IV por 4 horas iniciando nos dias 7 e 27 e continuando até recuperação de contagens sanguíneas.			
--	--	--	--	--	---	--	--	--