

Molgramostrim para o tratamento da
anemia aplástica, mielodisplasia,
neutropenias constitucionais, doença
pelo HIV e transplante de medula ou
pâncreas

Nº 202
Janeiro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao 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 no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. EXCLUSÃO DO MOLGRAMOSTIM 300 MCG INJETÁVEL	6
3. CONCLUSÃO	11
4. DELIBERAÇÃO FINAL.....	11
5. DECISÃO	12
6. REFERÊNCIAS	13



Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação ou exclusão de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. EXCLUSÃO DO MOLGRAMOSTIM 300 MCG INJETÁVEL ¹

O fármaco molgramostim é fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), um importante fator de crescimento hematopoiético e modulador imunológico. Molgramostim também tem efeitos profundos sobre as atividades funcionais de vários leucócitos circulantes¹. Seu uso resulta em aumento dose-dependente dos neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e, em alguns casos, linfócitos no sangue periférico². Embora o GM-CSF seja produzido localmente, ele pode atuar de um modo parácrino, recrutando neutrófilos, monócitos e linfócitos circulantes para melhorar as suas funções na defesa do hospedeiro¹.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o molgramostim 300 mcg está inserida por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento das situações clínicas: anemia aplástica, mielodisplasia, neutropenias constitucionais, doença pelo HIV e transplante de medula ou pâncreas, de acordo com os respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e regras do CEAF - Portaria GM/MS nº 1554 de 30 de julho de 2013.

O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) apresentou à CONITEC a proposta de exclusão do fármaco molgramostim 300 mcg injetável (procedimento: 0604250029), fundamentada na inativação e vencimento dos registros do molgramostim, na ausência de comercialização do produto, no desuso do medicamento no CEAF e

¹ Referência: Nota Técnica n.º 86/2015/CGCEAF/DAF/SCTIE-MS. Brasília, 27 de novembro de 2015. Assunto: Exclusão do molgramostim 300 mcg injetável.



no pouco uso do fármaco em virtude de um número maior de efeitos adversos. Seguem as argumentações que corroboram a exclusão.

Inativação e vencimento dos registros do molgramostim

Em consulta ao banco de dados dos Produtos Registrados das Empresas de Medicamentos e Hemoderivados da Anvisa, há três registros de fabricantes do molgramostim, mas apenas um com validade até julho de 2017 (Tabela 1).

Tabela 1. Informações sobre os registros de fabricantes do mogramostim.

Nome comercial	Registro	Processo	Nome da empresa - CNPJ	Situação	Vencimento
GRAMOSTIM	102980195	250000331649623	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Publicado Deferimento	02/2007
LEUCOCITIM	116370012	250000080419843	BLAU FARMACÊUTICA S.A. - 58.430.828/0001-60	Publicado Deferimento	04/2009
LEUMOSTIN	106460171	25351028458200678	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Publicado Deferimento	07/2017

Entretanto, análise detalhada do Leumostin[®], laboratório Bergamo, mostra que todas as apresentações (n = 8) do medicamento estão em situação inativa.

Tabela 2. Informações sobre o registro do Leumostin[®]

Nome da Empresa:	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA.		
CNPJ:	61.282.661/0001-41	Autorização:	1006461
Nome Comercial:	LEUMOSTIN		
Categoria:	IMUNOMODULADOR		
Registro:	106460171		
Processo:	25351.028458/2006-78		
Vencimento do Registro:	07/2017		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
300 MCG PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	PO LIOFILO INJETAVEL	1	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710012
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		



Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
300 MCG PÓ LIOF INJ CT 5 FA VD INC	PO LIOFILO INJETAVEL	2	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710020
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
300 MCG PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL X 1 ML	PO LIOFILO INJETAVEL	3	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710039
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
300 MCG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC + 5 AMP DIL X 1 ML	PO LIOFILO INJETAVEL	4	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710047
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
400 MCG PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC	PO LIOFILO INJETAVEL	5	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710055
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		



Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
400 MCG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC	PO LIOFILO INJETAVEL	6	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710063
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
400 MCG PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL X 1 ML	PO LIOFILO INJETAVEL	7	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710071
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
400 MCG PO LIOF INJ CT 5 FA VD INC + 5 AMP DIL X 1 ML	PO LIOFILO INJETAVEL	8	23/07/2007
Validade:	36 meses	Registro:	1064601710081
Princípio Ativo:	MOLGRAMOSTIM		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais: [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais: XIAMEN AMOYTOP BIOTCH CO LTD - CHINA		

O cenário apresentado pelos bancos de dados da Anvisa sinaliza ausência de produto no mercado brasileiro para o fármaco molgramostim. Entretanto, análise à tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) indicou que existem duas apresentações com preços definidos (Tabela 3). Assim, fez-se necessário solicitar informações à Anvisa quanto à comercialização desse medicamento e estudar o uso desse no SUS.



Tabela 3. Lista da CMED do fármaco molgramostim.

Princípio ativo	Laboratório	Produto	Apresentação	PF 0%	PF 18%
MOLGRAMOSTIM	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	LEUMOSTIN	300 MCG PÓ LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1275,64	1555,66
MOLGRAMOSTIM	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	LEUMOSTIN	300 MCG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC	255,12	311,12
MOLGRAMOSTIM	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	LEUMOSTIN	400 MCG PÓ LIOF INJ CT 5 FA VD INC	1755,94	2141,39
MOLGRAMOSTIM	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.	LEUMOSTIN	400 MCG PÓ LIOF INJ CT 1 FA VD INC	351,19	428,28

Utilização e comercialização do molgramostim no Brasil.

Solicitou-se informações à Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SE/CMED) do produto Leumostin® (molgramostim) para verificar se havia ou não comercialização no Brasil. Em resposta, a Anvisa informou que o medicamento em todas suas apresentações não foram comercializadas no Brasil em 2014.

Diante da resposta, foi estudada a utilização do molgramostim no âmbito do CEAF. Realizou-se estudo descritivo dos pacientes em uso do molgramostim das diferentes doenças que prevê a utilização do fármaco no CEAF, no período de 2008 a setembro de 2015. Os dados foram obtidos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) por meio do Tabwin 3.6. As análises descritivas foram realizadas no SPSS 21.

Observou-se consumo regular, mas decrescente, do molgramostim 300 mcg de janeiro de 2008 até abril de 2010, sendo em 2012 dispensado esporadicamente no primeiro trimestre. Entretanto, a partir de maio de 2012, não houve mais dispensação do medicamento nos meses e anos subsequentes (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição de pacientes em uso do molgramostim no CEAF.

Medicamento	Número de paciente/ano								
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (setembro)
molgramostim injetável	300mcg	271	146	17	0	180	0	0	0



O resultado obtido da análise dos pacientes do CEAF corrobora com a informação fornecida pela Anvisa, quanto a não comercialização do produto no Brasil e quanto às informações da literatura, a qual descreve que o pouco uso do fármaco em virtude de um número maior de efeitos adversos^{3,4}.

Ressalta-se que a exclusão do molgramostim 300 mcg injetável não acarretará em desassistências aos pacientes que necessitam aumento dos neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos, visto que os pacientes em tratamento das situações clínicas: anemia aplástica, mielodisplasia, neutropenias constitucionais, doença pelo HIV e transplante de medula ou pâncreas, podem utilizar o filgrastim 300 mcg injetável, um fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) sendo benéfico em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos e redução do tempo de neutropenia, e, de modo menos consistente, redução do número de infecções e de internações hospitalares (PCDT).

3. CONCLUSÃO

Conclui-se que os PCDT que contém o medicamento molgramostim 300 mcg injetável deverão ser atualizados, bem como os procedimentos que regulamentam a dispensação desse medicamento pelo CEAF. Assim, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais (Portaria SAS/MS nº 212, de 10 de abril de 2010) decidiu-se por:

- a) Exclusão do molgramostim 300 mcg injetável
- b) Manutenção do filgrastim 300 mcg injetável

4. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/12/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão do medicamento molgramostrim 300 mcg injetável para o tratamento da anemia aplástica, mielodisplasia, neutropenias constitucionais, doença pelo HIV e transplante de medula ou pâncreas. Assim, o medicamento molgramostrim 300 mcg injetável será excluído da RENAME. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 172/2015.



5. DECISÃO

PORTARIA Nº 4, DE 14 DE JANEIRO DE 2016

Torna pública a decisão de excluir o medicamento molgramostrim 300 mcg injetável para o tratamento da anemia aplástica, mielodisplasia, neutropenias constitucionais, doença pelo HIV e transplante de medula ou pâncreas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluído o medicamento molgramostrim 300 mcg injetável para o tratamento da anemia aplástica, mielodisplasia, neutropenias constitucionais, doença pelo HIV e transplante de medula ou pâncreas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 11 de 18 de janeiro de 2016, pág. 657.



6. REFERÊNCIAS

1. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7258-66.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2015. Disponível em: periodicos.saude.gov.br; acesso em 27/11/2015.
3. Product Information: ULTRESA(TM) oral delayed-release capsules, pancrelipase oral delayed-release capsules. Aptalis Pharma US, Inc (Per FDA), Birmingham, AL, 2012