



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 30/ 2012 (ATUALIZADA EM 3.12.2015)

Princípio Ativo: **maraviroque**.

Nomes Comerciais¹: **Celsentri®**.

Medicamento de Referência: Celsentri®.

Sumário

1. O que é o maraviroque?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	3
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	4
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	4
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	7
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	7

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 05/03/2007; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 17, de 05/03/2007; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o maraviroque?

O maraviroque é a substância ativa do medicamento com o nome comercial acima exposto.

Tropismo viral é a capacidade do vírus de penetrar e infectar células específicas do hospedeiro por meio de ligação a receptores. Essa habilidade de ligação à célula CD4 pode ocorrer pelo co-receptor CCR5 (vírus R5), co-receptor CXCR4 (vírus X4) ou por ambos os co-receptores (tropismo duplo). Antagonistas do co-receptor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR5) inibem especificamente a entrada na célula CD4 e, portanto, bloqueiam a replicação da variante R5 do HIV após ligação ao co-receptor transmembrana CCR5. O inibidor do CCR5 disponível comercialmente é o maraviroque. A avaliação do tropismo do HIV é essencial para a indicação do uso clínico desta classe de antirretrovirais..²

Esse medicamento só é utilizado nos doentes que já tenham efetuado anteriormente tratamento para a infecção pelo HIV e apenas quando o HIV de tipo 1 com o qual estão infectados tem tropismo para o CCR5¹. Como o maraviroque tem ação apenas contra o HIV que usa a molécula CCR5 para infectar a célula, antes de ser receitado, **deve-se realizar no paciente uma prova de tropismo para assegurar que o vírus utiliza o receptor CCR5**. O maraviroque atua de forma diferente dos demais antirretrovirais, pois age fora da célula,

² Informações retiradas do Relatório Nº 14/2012 CONITEC. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Maraviroque-AIDS-final.pdf> [Acesso: 3/12/2015]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

bloqueando a entrada do vírus HIV no linfócito T CD4. É importante ressaltar que algumas estirpes do vírus usam o receptor CXCR4, o qual não é bloqueado pelo maraviroque, podendo assim ocorrer, por pressão seletiva, uma seleção dos vírus com CXR4, logo resistentes a esse medicamento. Sua forma de apresentação é em comprimidos revestidos de 150mg ou 300mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. Em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para pacientes adultos, previamente experimentados a tratamento, e infectados somente com o vírus HIV-1 CCR5-trópico detectado Tratamento de pacientes adultos previamente tratados e infectados somente com o vírus HIV-1 CCR5-trópico detectado.³

Caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos,

³ Informações retiradas da bula do fabricante aprovada pela ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5967342013&pIdAnexo=1710293 [Acesso: 3/12/2015]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA⁴, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁵⁶.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

De acordo com estudos científicos, o medicamento maraviroque melhora a resposta imunológica e tem se mostrado favorável em perfis farmacocinéticos e de segurança em pacientes com alto risco cardiovascular ou naqueles co-infectados com tuberculose ou hepatite. Estudos de longo prazo são necessários para confirmar se as expectativas terapêuticas resultantes de ensaios clínicos com maraviroque traduzir-se em um benefício real para o HIV-1-infectado, pacientes para os quais tradicionais terapias anti-retrovirais falharam ou não são adequados⁷.

Na prática, o uso de maraviroque na primeira linha de tratamento é imprudente, porque depende de um teste de confiabilidade incerta. Além disso, não há evidências que sugiram que a terapia combinada ao maraviroque tenha uma melhor relação risco-benefício que os esquemas com os medicamentos bem documentados e com eficácia de longo prazo estabelecida⁸.

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

⁴ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁵ANVISA. Disponível

em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDJxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 3/12/2015.

⁶ANVISA. Disponível em: <

http://portal.anvisa.gov.br/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES >. Acesso em: 14/05/2012.

⁷ Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595497> [Acesso: 3/12/2015.]

⁸ Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284357> [Acesso: 3/12/2015.]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁹ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Logo, a CONITEC/MS é um órgão federal novo, criado pela Lei nº 12.401/2011 e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, substituindo a antiga CITEC/MS, regida, ao tempo de sua existência, pela revogada Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008.

A CONITEC-SUS, quando desempenhando a atribuição de analisar tecnologias de saúde, deverá levar em conta, necessariamente, os seguintes aspectos: as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo de incorporação, **bem assim** a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

⁹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1º A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Dispõe a Lei nº 12.401/2011 que a incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contados da data do protocolo do pedido, admitindo-se a prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem.¹⁰

A CONITEC realizou relatório de recomendação sobre a solicitação de incorporação de maraviroque, o qual a consulta pública foi iniciada no dia 23/07/2012 e encerrada no dia 01/08/2012.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC:

Por meio de estudos, a Conitec recomenda a **incorporação do maraviroque** ao arsenal terapêutico nacional como uma opção adicional de resgate para pacientes multiexperimentados que necessitam de terceira linha, com a condição de que o custo diário com o maraviroque não seja superior ao custo diário de outro medicamento pertencente à nova classe de antirretrovirais, o raltegravir, considerando o valor pago pelo Ministério da Saúde para este medicamento¹¹.

¹⁰ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

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

¹¹ Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Maraviroque_AIDS_CP.pdf acesso em 06/12/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos secundários mais comuns associados ao **Celsentri®** (observados em 1 paciente por 100 pacientes-ano) são: Foliculite (inflamação dos pêlos), Hipertrigliceridemia (aumento dos triglicerídeos), Insônia, sonhos anormais, Neuropatia periférica (alteração dos nervos periféricos), síncope (desmaios), hipoestesia (diminuição de sensibilidade), parestesia (dormência), disgeusia (diminuição do paladar), sonolência, Irritação no olho, olho seco, Ondas de calor, Tosse, disfonia (rouquidão), congestão nasal, Dor abdominal, dispepsia (desconforto gástrico), refluxo gastroesofágico, constipação, *Rash* (erupção cutânea), lipodistrofia adquirida (alteração da distribuição da gordura corporal), lipohipertrofia (aumento de gordura localizada), eritema (vermelhidão), alopecia (queda de cabelo), Espasmo muscular, dor nas costas, dor nas extremidades, Disfunção erétil, Noctúria (necessidade de urinar frequentemente à noite), astenia (fraqueza generalizada), Aumento de: alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, creatinina fosfoquinase, triglicérides e diminuição do peso. O Celsentri® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao maraviroque ou a qualquer componente da fórmula.

Órgãos e Sistemas	Reações Adversas	Maior Frequência
Distúrbios no metabolismo e nutricionais	Diminuição do peso	comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	comum
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica, tontura, parestesia, disgeusia, sonolência	comum
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Tosse	comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, distensão abdominal, constipação, dispepsia	comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST) e da gama-glutamilttransferase (GGT)	comum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	<i>Rash</i> , alopecia	comum
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	Espasmo muscular, dor nas costas, dor nas extremidades, aumento da creatinina fosfoquinase sérica	comum
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Astenia, fadiga	comum

Fonte³:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5967342013&pIdAnexo=1710293

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

O elenco de medicamentos para a infecção por HIV é definido tecnicamente pela Coordenação Nacional de DST/AIDS. Portanto, dentro do Programa Federal DST/AIDS, estão disponíveis, atualmente, os seguintes medicamentos:

Classes de medicamentos antirretrovirais
<u>Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</u> - atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza. São eles: Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e a combinação Lamivudina/Zidovudina.
<u>Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</u> - bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus. São eles: Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.
<u>Inibidores de Protease</u> - atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV. São eles: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir.
<u>Inibidores de fusão</u> - impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir. É a Enfuvirtida.
<u>Inibidores da Integrase</u> - bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células. É o Raltegravir.

Fonte: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais – Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>

É importante salientar que o Programa DST/AIDS brasileiro é modelo para diversos países, oferecendo uma extensa gama de medicamentos antirretrovirais sem qualquer ônus financeiro para os pacientes. Graças a essa consistente política social, observa-se uma queda na mortalidadenos últimos dez anos para o Brasil; passou-se de 6,0 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2005 para 5,7 em 2014, o que representa uma queda de 5,0%¹².

¹² Boletim Epidemiológico HIV-Aids/ 2015 – disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf [Acesso: 3/12/2015]