



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 156/2012

Brasília, Abril de 2012.

Princípio Ativo: **monossialogangliosídeo**

Nomes Comerciais¹: **Sygen ®**.

Sumário

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

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 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; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; 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

1. O que é o monossialogangliosídeo?

O monossialogangliosídeo, segundo a ANVISA², é a substância ativa do medicamento Sygen®, porém de acordo com o fabricante o componente ativo é igualmente designado como monossialogangliosídeo sódico, monossialogangliosídeo (GM1), sal sódico de monossialotetraexosilgangliósido (GM1) ou monossialotetraexosilgangliósido (GM1)³.

Os gangliosídeos são compostos que ocorrem naturalmente nas membranas celulares, sendo particularmente abundantes nas membranas do sistema nervoso central. Estudos em animais têm sugerido que os gangliosídeos podem ter efeitos protetores sobre nervos e, a longo prazo, ajudá-los a voltar a crescer, embora os mecanismos dessa ação permaneçam obscuros⁴.

O medicamento Sygen® é produzido a partir de extrato cerebral bovino, fracionado até a obtenção do monossialogangliosídeo.

Sua forma de apresentação é ampola de 100 mg/5 mL.

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

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é em estágios iniciais ou adiantados de lesões vasculares traumáticas ou agudas do sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal).

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

² Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp. Acesso em 05/10/2012.

³ SYGEN: monossialogangliosídeo sódico – GM1. São Paulo: TRB PHARMA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. Bula de remédio.

⁴ Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/ccoch/file/CD004444.pdf>. Acesso em: 05/10/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante (fonte da informação), o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁵.

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

De acordo com Revisão Sistemática realizada por Candelise Livia e Ciccone Alfonso, 2012⁶, **não há evidências suficientes para concluir que gangliosídeos são benéficos em Acidente Vascular Cerebral (AVC) agudo. É necessária precaução** por causa de relatos de casos esporádicos de síndrome de Guillain-Barré após a terapia com gangliosídeo.

Revisão realizada pela Cochrane concluiu que **não há nenhuma evidência para o uso de gangliosídeos no tratamento de trauma agudo de medula**, e outros estudos randomizados de boa qualidade são necessários para análise da mortalidade, melhoria sensorial e escores motores dos pacientes sob estudo⁷.

Em um estudo clínico aleatorizado, duplo-cego, realizado por Flicker et. al.⁸, 1994, 12 pacientes com doença de Alzheimer foram tratados durante 6 semanas com placebo e 6 semanas com monosialogangliosídeo (GM1) (100 mg / dia im). **Monosialogangliosídeo não conseguiu produzir melhoria significativa** no desempenho dos pacientes no teste cognitivo, sugerindo que esta **não é uma abordagem viável para o tratamento de deterioração cognitiva na doença de Alzheimer**.

A **experiência clínica com monosialogangliosídeo é limitada**. Embora algum benefício tem sido observado em pacientes com AVC agudo, hemorragia subaracnóide, e lesão da medula espinhal após terapia intramuscular ou intravenosa com monosialogangliosídeo, estes estudos foram de tamanho insuficiente e / ou continham certas deficiências que tornam difícil avaliação da eficácia. Além disso, **melhorias observadas foram geralmente de pequena magnitude** e, em alguns casos, **transitórias**. A capacidade deste agente para produzir melhoria neurológica clinicamente significativa, sustentada e funcional em qualquer condição **ainda precisa ser demonstrada**. **Grandes estudos bem controlados com períodos de tratamento adequados são necessários para avaliar benefícios a longo prazo**⁹.

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

⁵ Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BclTC_ThBlx5aBtOdwwpCnlkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME_kmHqGy1kUtPxx69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnshiz2t-KyZ3164ErdbrfEKk9XFDi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?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: 14/05/2012.

⁶ Candelise Livia, Ciccone Alfonso. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 03, Art. No. CD000094. DOI: 10.1002/14651858.CD000094.pub2

⁷ Chinnock P, Roberts I. Gangliosides for acute spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art.

No.: CD004444. DOI: 10.1002/14651858.CD004444.pub2.

⁸ Flicker C, Ferris SH, Kalkstein D, Serby M. A double-blind, placebo-controlled crossover study of ganglioside GM1 treatment for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1994 Jan;151(1):126-9.

⁹ Disponível em:

<http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentPrintLink>. Acesso em: 27/04/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹⁰ 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, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

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 exigirem¹¹.

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **monossialogangliosídeo sódico – GM1** e posiciona-se da seguinte forma:

“Ao 1º dia do mês de março de 2011, reuniu-se a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde – CITEC, e **deliberou por unanimidade pela não incorporação do medicamento Sygen®** (monossialogangliosídeo sódico – GM1), indicado como coadjuvante no tratamento das sequelas pós-ictais e pós-traumáticas do sistema nervoso central, incluindo-se as cerebropatias pós-isquêmicas e pós-hemorragicas.”

Após a análise do processo foi constatado o seguinte:

“Os estudos contêm metodologia aceitável, mas não podem avaliar o efeito causal do medicamento, já que na prática utiliza-se com outros medicamentos concomitantes como corticoides, trombolíticos e outros, não se podendo atribuir qualquer resultado satisfatório especificamente ao efeito do Sygen®.

¹⁰ 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.”

¹¹ 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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O uso de gangliosídeos foi associado à Síndrome de Guillain-Barré na década de 90, e atualmente não existe um estudo significativo que o desvincule.

O uso de gangliosídeos não compõe a consulta pública do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Trombólise no Acidente Vascular Encefálico Isquêmico Agudo (Consulta Pública Nº39 de 29 de outubro de 2010). “

6. Como a Food and Drug Administration - FDA avalia o Medicamento?

O FDA não aprovou o uso de monossialogangliosídeo sódico¹².

Doença de Alzheimer

Aprovação FDA: Adulto, não; Pediátrica, não

Acidente vascular cerebral

Aprovação FDA: Adulto, não; Pediátrica, não

Lesão da medula espinhal

Aprovação FDA: Adulto, não; Pediátrica, não

Hemorragia subaracnóidea

Aprovação FDA: Adulto, não; Pediátrica, não

7. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

CONTRA-INDICAÇÕES:

Hipersensibilidade individual a SYGEN® e aos componentes da formulação, doença de Tay-Sachs, síndrome de Bielschowsky, síndrome de Spielmeyer, síndrome de Guillain-Barré e insuficiência renal e/ou hepática grave.

Não é recomendado o uso do produto durante a gestação e lactação.

A propensão de gangliosídeos, incluindo monossialogangliosídeo, para induzir **complicações neurológicas graves**, como **síndrome de Guillain-Barré**, também irá limitar a sua aceitação e uso generalizado¹³.

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

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

Salienta-se que a União, os Estados e os Municípios são os gestores do SUS com responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas de saúde pública brasileiras, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Por meio dessas políticas são disponibilizados procedimentos, medicamentos e outros insumos importantes, visando o tratamento

¹² Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> Acesso em: 24/04/2012.

¹³ Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentPrintLink>. Acesso em: 27/04/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

e a redução das principais doenças e agravos da população brasileira. **Tais procedimentos, incluindo os medicamentos, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o Sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Porém, acima de qualquer mérito, o Ministério da Saúde visa, sempre, o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam **eficazes e seguros**, ou seja, procedimentos que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição brasileira.

Acrescenta-se que o Ministério da Saúde constituiu, sob a coordenação operacional da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), grupo formado por técnicos (GT) dessa Secretaria, do Departamento de Assistência Farmacêutica/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE e da Comissão para a Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC/SCTIE), para a elaboração de novos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e para a atualização daqueles já existentes. Após elaboração, os Protocolos são submetidos à Consulta Pública para que a comunidade científica, profissionais de saúde, usuários do SUS e demais interessados possam colaborar em sua construção. Após o período da Consulta Pública, publica-se a versão final do Protocolo que terá vigência nacional e servirá como conduta diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento da doença em questão no âmbito do SUS.