



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 51 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: rosuvastatina cálcica.

Nomes Comerciais¹: Crestor®, Rostatin®, Rosucor®, Rosulib®, Rosustatin®, Rosuvast®, Rosuvas®, Vivacor®.

Medicamento de Referência: Crestor®

Medicamentos Similares: Rostatin®, Rosucor®, Rosulib®, Rosustatin®, Rosuvast®, Rosuvas®, Vivacor®.

Medicamentos Genéricos: rosuvastatina cálcica

Sumário

1. O que é a rosuvastatina?	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?	3
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?	4
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a rosuvastatina?	5
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	6
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	6

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

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 a rosuvastatina?

O princípio ativo rosuvastatina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. A rosuvastatina é um seletivo e potente inibidor competitivo da HMG-CoA redutase, a enzima que limita a taxa de conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A para mevalonato, um precursor do colesterol. A rosuvastatina exerce seus efeitos modificadores de lipídios de duas maneiras: ela aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular, aumentando a captação e o catabolismo do LDL, e inibe a síntese hepática de VLDL, reduzindo, assim, o número total de partículas de VLDL e LDL.

Sua forma de apresentação é em comprimido de 5mg, 10mg, 20mg, 40mg.

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

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada;
2. Em pacientes com hipercolesterolemia é indicado para:
 - Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb). Também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.
 - Tratamento hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
 - Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
 - Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose.

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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3, 4}.

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

De acordo com uma revisão sistemática que avaliou o uso de um grupo de estatinas (**atorvastatina***, **fluvastatina***, **pravastatina***, **sinvastatina*** e **rosuvastatina**) para a prevenção de eventos cardiovasculares, existe evidência limitada para a eficácia das estatinas em diferentes subgrupos. **Não há nenhuma evidência de que as estatinas diferem em sua eficácia**, medida em termos de redução do risco relativo, na comparação da prevenção primária com a prevenção secundária, nas mulheres em comparação com os homens em um nível semelhante de risco cardiovascular, em pessoas com diabetes em comparação com aqueles sem, ou em pessoas com 65 anos ou mais em comparação com os menores de 65 anos.

Não foram encontrados estudos relevantes com a rosuvastatina que relatam os resultados clínicos. Embora existam ensaios clínicos randomizados e evidências que sugerem que a rosuvastatina é mais eficaz do que a pravastatina, atorvastatina e sinvastatina na redução total de colesterol e lipoproteína de baixa densidade, não é possível provar que essas reduções se traduzem em reduções comparáveis em eventos clínicos.

Dessa forma, não há atualmente nenhuma evidência experimental direta dos efeitos da rosuvastatina na morbidade e mortalidade.⁵

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/lut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzIPjwqjCDyeMz388IPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em: <

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>.

Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technology Assessment 2007;11(14).



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

De acordo com **Consulta Pública nº 42, de 16 de dezembro de 2010, que prevê o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia e Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite** cabe transcrever:

“As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina e pravastatina. A lovastatina apresenta evidência de benefício no que se refere alguns desfechos cardiovasculares, mas não a mortalidade. Para fluvastatina, não se encontrou nenhum estudo que tenha sido demonstrado benefício em desfechos cardiovasculares maiores ou mortalidade. Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina 10 mg/dia reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas também não demonstrou benefício em mortalidade. Quando usada em altas doses (80 mg/dia), atorvastatina demonstrou benefício em estudos de pacientes pós-IAM (infarto agudo do miocárdio), se comparada com 20 mg/dia de sinvastatina, reduzindo eventos cardiovasculares maiores sem alterar, entretanto, a mortalidade total.

Há um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de eventos cardiovasculares de 10% a 20% em 10 anos, pelo escore de *Framingham*) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina. Este estudo clínico randomizado incluiu homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares e sem diagnóstico de diabetes *mellitus*, com níveis de LDL-C abaixo de 130 mg/dl e de proteína-C-reativa altamente sensível igual ou acima de 2mg/l. A intervenção, **comparada com o placebo**, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total. Este estudo, entretanto, tem sido motivo de grande controvérsia no meio científico, sendo desacreditado por alguns autores, devido à finalização precoce, sem uma definição, a priori, explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado, grande potencial de conflitos de interesses, entre outros. **Vale ressaltar também que o medicamento rosuvastatina associou-se, na análise individual das estatinas, ao desenvolvimento de diabetes mellitus em meta-análise**, com aumento de risco de 18% (intervalo de confiança de 95%: 4% a 33%).

Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais, dentro do perfil de pacientes de alto risco e que serão incluídos neste Protocolo são: sinvastatina, pravastatina, e atorvastatina.”

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

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁶ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de

⁶ 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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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 exigirem⁷.

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 **rosuvastatina** para o tratamento de **dislipidemia**, e posiciona-se da seguinte forma:

“As evidências científicas demonstram que as estatinas são eficazes na prevenção secundária e em pacientes de alto risco. Os estudos apresentam que as estatinas reduzem a mortalidade por todas as causas e mais especificamente reduzem a morbidade e mortalidade cardiovascular por acidente vascular cerebral (AVC) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). No entanto, **os resultados de proteção cardiovascular são relacionados ao efeito de classe das estatinas, havendo, portanto, similaridade de efeito entre as várias estatinas disponíveis no mercado.**

Estudos de segurança indicam que o uso continuado das estatinas pode aumentar o risco de desenvolvimento de diabetes. Nos estudos com a rosuvastatina esse tipo de evento adverso teve significância estatística, que recomenda o acompanhamento pelos órgãos de farmacovigilância.

A CITEC, após discussão, deliberou por unanimidade pela recomendação de não incorporação do medicamento rosuvastatina para o tratamento de Dislipidemia.”

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a rosuvastatina?

ANVISA: Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2004 Abril a Julho
ATUALIZAÇÃO DA BULA DO PRODUTO CRESTOR® (ROSUVASTATINA)
Produto: Crestor® (rosuvastatina).

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.”

⁷ 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

Fabricante: Astra-Zeneca Pharmaceuticals.

Problema: notificações voluntárias pós-comercialização do produto relataram aumento do risco de graves toxicidades musculares (miopatia) associado ao uso do Crestor®, especialmente com a dose mais alta aprovada de 40mg. Crestor®, membro da classe de medicamentos redutores de colesterol, geralmente referida como "statinas", foi aprovado nos Estados Unidos, em agosto de 2003, com base na revisão de extensos dados clínicos, que envolveram, aproximadamente, 12.000 pacientes.

Fonte: FDA Medwatch; Important safety information, 9/6/2004.

CATEGORIA: ATUALIZAÇÃO DE BULA.⁸

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

Reação comum ($^31/100$, $< 1/10$): cefaléia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náusea e dor abdominal. Reação incomum ($^31/1000$, $< 1/100$): prurido, exantema e urticária. Reação rara ($^31/10.000$, $< 1/1000$): miopatia (incluindo miosite), reações de hipersensibilidade (incluindo angioedema), rabdomiólise e pancreatite.⁹

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

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

Alternativamente, o SUS disponibiliza o medicamento hipolipemiante **sinvastatina**, e o fitoterápico **alcachofra (Cynara scolymus L.)**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para a doença dislipidemia (CID10: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.6, E78.8) o SUS oferece tratamento medicamentoso no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁰.

⁸ ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2004 Abril a Julho.

⁹ Bulário Eletrônico ANVISA. Bula Crestor® - Astrazeneca. Disponível em: < http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BMI_33369-1-01.PDF >. Acesso em 30/05/2012.

¹⁰ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf >. Acesso em 01/08/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013, onde se observa as diretrizes terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.¹¹

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são:

Estatinas: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina e Pravastatina.

Fibratos: Bezafibrato, Ciprofibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Genfibrozila.

Ácido Nicotínico.

Esses medicamentos pertencem ao grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.

¹¹ Disponível em: <
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dislipidemia_prev_ev_card_pancr_.pdf>. Acesso em 04/03/2013.