



**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 6

Reavaliação dos medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) Bezafibrato

Atualmente, todos os medicamentos incorporados pelo Ministério da Saúde (MS) no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) são disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS). Porém, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais. A própria normatização do CEAF permite que o ente federativo responsável faça a seleção dos medicamentos que serão ofertados, desde que não haja prejuízo na linha de cuidado da situação clínica em questão, definidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, baseado nas linhas de cuidado dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul.

A partir deste método, medicamentos de um mesmo grupo de financiamento do CEAF e que não possuem especificidades técnicas que o tornam indispensáveis dentro de cada linha de cuidado do PCDT são comparados às possíveis alternativas terapêuticas de mesma classe farmacológica e via de administração. Leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas. O fluxo de avaliação destes dados conta no Anexo 1 deste documento.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o medicamento abaixo deve ser avaliado pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

Medicamento	Bezafibrato 200 mg (por drágea ou comprimido) Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)
Linha de cuidado	Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite
CID-10 contemplados	E780 Hipercolesterolemia pura E781 Hipergliceridemia pura E782 Hiperlipidemia mista E783 Hiperquilomicronemia E784 Outras hiperlipidemias E785 Hiperlipidemia não especificada E786 Deficiências de lipoproteínas

	E788 Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas																											
Mesma classe farmacológica na linha de cuidado	<p>Medicamentos de mesma classe farmacológica dentro da linha de cuidado:</p> <p>Grupo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg. • Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg. • Etofibrato: cápsulas de 500 mg. • Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg • Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg. 																											
Especificidades PCDT	<p>A dose inicial preconizada no PCDT é 200 mg/dia, com dose máxima de 400mg/dia.</p> <p>Conforme PCDT, os benefícios esperados dos fibratos são a prevenção de eventos cardiovasculares maiores quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo e a prevenção de pancreatite aguda. Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos, apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular.</p> <p>Serão incluídos para tratamento com os fibratos (fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato e bezafibrato) pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL, objetivando prevenção de pancreatite. Não há nenhuma especificidade no PCDT em relação ao bezafibrato.</p>																											
Alternativas terapêuticas	As alternativas terapêuticas disponíveis no SUS, para a mesma indicação de tratamento do bezafibrato, da mesma classe farmacológica e via de administração, pertencentes ao mesmo grupo de financiamento do CEAF, são BEZAFIBRATO (nas demais concentrações), CIPROFIBRATO, ETOFIBRATO, FENOFIBRATO e GENFIBROZILA.																											
Demanda na linha de cuidado – alternativas terapêuticas	<p>A demanda atual (número de pacientes) do BEZAFIBRATO e suas alternativas terapêuticas, com suas respectivas concentrações, segue abaixo:</p> <p>Tabela 1: Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bezafibrato 200 mg (por comprimido)</td> <td>122</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)</td> <td>15</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ciprofibrato 100 mg (por comprimido)</td> <td>2695</td> <td>256</td> </tr> <tr> <td>Etofibrato 500 mg (por cápsula)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fenofibrato 200 mg (por cápsula)</td> <td>287</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Fenofibrato 250 mg (por cápsula de liberação retardada)</td> <td>226</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>Genfibrozila 600 mg (por comprimido)</td> <td>254</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Genfibrozila 900 mg (por comprimido)</td> <td>15</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	Bezafibrato 200 mg (por comprimido)	122	17	Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)	15	4	Ciprofibrato 100 mg (por comprimido)	2695	256	Etofibrato 500 mg (por cápsula)	0	0	Fenofibrato 200 mg (por cápsula)	287	37	Fenofibrato 250 mg (por cápsula de liberação retardada)	226	64	Genfibrozila 600 mg (por comprimido)	254	26	Genfibrozila 900 mg (por comprimido)	15	5
	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL																										
Bezafibrato 200 mg (por comprimido)	122	17																										
Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)	15	4																										
Ciprofibrato 100 mg (por comprimido)	2695	256																										
Etofibrato 500 mg (por cápsula)	0	0																										
Fenofibrato 200 mg (por cápsula)	287	37																										
Fenofibrato 250 mg (por cápsula de liberação retardada)	226	64																										
Genfibrozila 600 mg (por comprimido)	254	26																										
Genfibrozila 900 mg (por comprimido)	15	5																										
Demanda em outras linhas de cuidado	Este medicamento não está presente em outras linhas de cuidado.																											
Histórico de demanda de anos anteriores	Em 2019 houve demanda de 63 pacientes por Bezafibrato 200mg e 13 pacientes por Bezafibrato 400 mg comprimido de desintegração lenta (relatório AME-PROCERGS).																											
Situação de compra atual	A SES possui ARP vigente deste medicamento.																											
Custo	O custo atual para compra do BEZAFIBRATO e suas alternativas terapêuticas, com suas																											

respectivas concentrações, segue abaixo:

Tabela 2: Valores dos medicamentos

	Valor unitário SES/RS (última ARP)	Valor unitário Banco de Preços em Saúde (BPS)	Valor unitário PMVG-CMED ICMS 0% (menor valor)	Custo tratamento/mês* (posologia mínima**)	Custo tratamento/mês* (posologia máxima***)
Bezafibrato 200 mg (por comprimido)	R\$ 0,66	R\$ 0,62	R\$ 0,65	R\$ 18,61	R\$ 37,23
Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)	R\$ 2,33	R\$ 2,32	R\$ 2,44	R\$ 69,53	R\$ 69,53
Ciprofibrato 100 mg (por comprimido)	R\$ 0,23	R\$ 0,33	R\$ 0,43	R\$ 9,79	R\$ 9,79
Etofibrato 500 mg (por cápsula)	n/a	Não consta	Não consta	n/a	n/a
Fenofibrato 200 mg (por cápsula)	R\$ 0,98	R\$ 0,91	R\$ 1,40	R\$ 27,36	R\$ 27,36****
Fenofibrato 250 mg (por cápsula de liberação retardada)	R\$ 1,35	R\$ 1,37	R\$ 1,63	R\$ 41,07	R\$ 41,07
Genfibrozila 600 mg (por comprimido)	R\$ 0,90	R\$ 1,29	R\$ 1,73	R\$ 38,71	R\$ 77,43
Genfibrozila 900 mg (por comprimido)	R\$ 1,31	R\$ 1,98	R\$ 2,93	R\$ 59,49	R\$ 59,49****

Legenda: ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços.

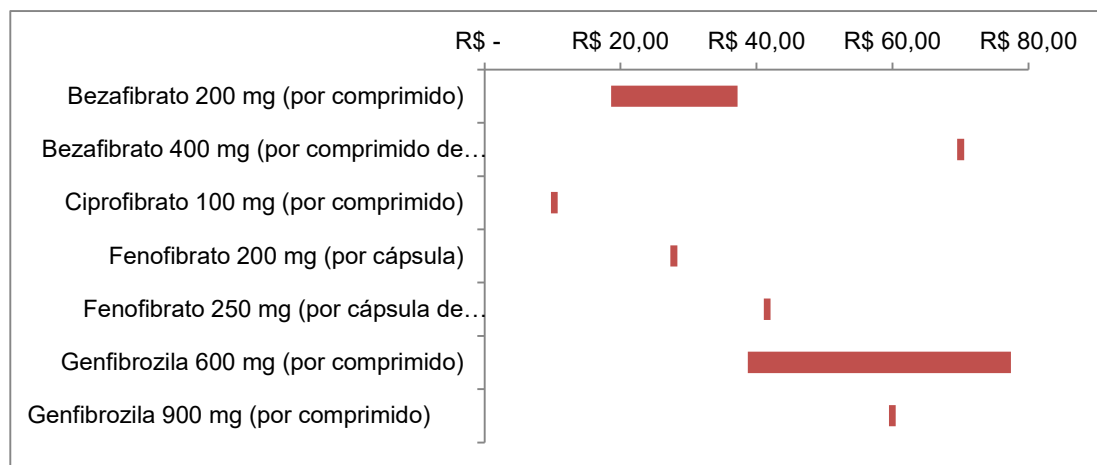
*Valores calculados pelo Valor unitário do BPS

** Posologia mínima, conforme PCDT: calculada a posologia de 1 comprimido ao dia de cada concentração.

***Posologia máxima, conforme PCDT: calculada a posologia até alcançar a dose máxima.

**** Não é possível alcançar a dose máxima com esta apresentação, portanto o custo máximo foi calculado conforme a dose mais próxima da dose máxima com a mesma apresentação farmacêutica.

Gráfico 1: Comparação entre o custo mínimo e máximo das alternativas terapêuticas



Discussão

Não há nenhuma especificidade no PCDT de Dislipidemia em relação ao BEZAFIBRATO.

Existem alternativas terapêuticas, da mesma classe farmacológica e via de administração, pertencentes ao mesmo grupo de financiamento do CEAF.

Atualmente, a demanda do medicamento é baixa – a demanda de Bezafibrato 200 mg e Bezafibrato 400 mg representa 3,65% e 0,45%, respectivamente, da demanda administrativa comparado às alternativas terapêuticas disponíveis.

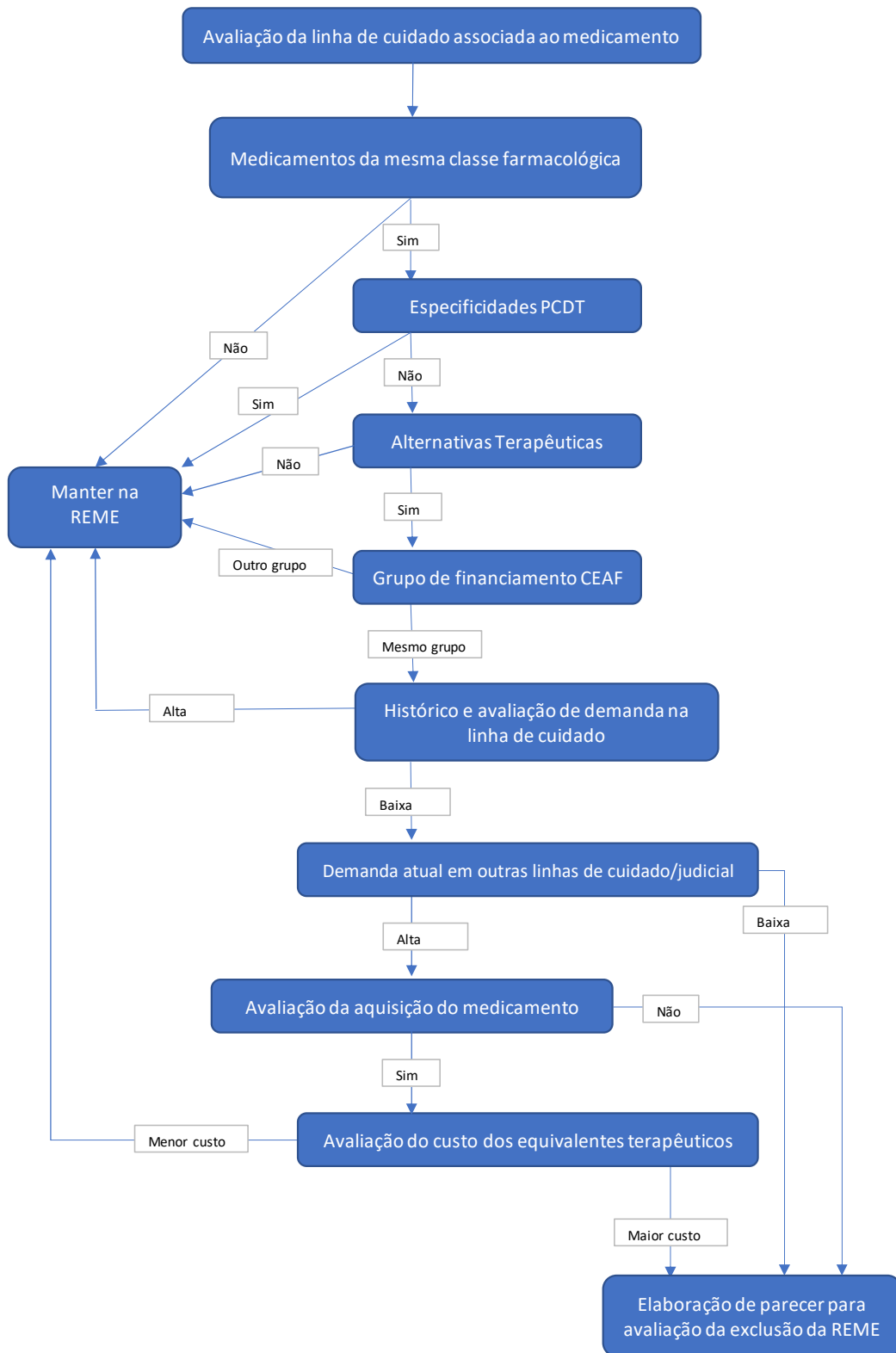
A diferença entre os comprimidos de liberação lenta de 400mg é que eles podem ser administrados 1 vez ao dia, ao passo que para os comprimidos de 200mg a dose recomendada em bula é de 1 comprimidos 2-3 vezes ao dia. O pico de concentração

	<p>plasmática é de aproximadamente 8 mg/L e é alcançado 1-2 horas após a administração de dose única de 200 mg, em voluntários saudáveis. Já nos comprimidos 400mg liberação lenta o pico de concentração plasmática, de aproximadamente 6 mg/L, é alcançado 3 - 4 horas após administração de dose única de 400 mg. A biodisponibilidade* relativa do bezafibrato comprimidos de liberação lenta comparada à forma padrão é de aproximadamente 70%².</p> <p>O custo do tratamento com Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta) é um dos mais altos dentre as alternativas terapêuticas. Não há necessidade técnica de manter como alternativa um comprimido de liberação lenta, exceto por comodidade do paciente, o pode aumentar a adesão ao tratamento.</p> <p>Em relação ao Bezafibrato 200 mg por comprimido, seu custo é mais alto que o do Ciprofibrato. É possível a troca entre estas alternativas terapêuticas, já que os fibratos partilham um mecanismo de ação comum e exercem efeitos qualitativamente semelhantes sobre os triglicéridos séricos (redução) e as concentrações de colesterol HDL (aumento)³.</p> <p>Com objetivo de racionalizar o uso de medicamentos e otimizar o processo de compra, considera-se não incluir na REME o Bezafibrato 200 mg por comprimido e o Bezafibrato 400 mg por comprimido de desintegração lenta.</p> <p>Todos os pacientes que utilizam estes medicamentos atualmente poderão migrar para Ciprofibrato, Fenofibrato ou Genfibrozila.</p> <p>*O termo biodisponibilidade é usado para descrever a quantidade e a velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica.</p>
Recomendação	<p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 26 de outubro de 2020, deliberaram recomendar a exclusão do Bezafibrato 200 mg por comprimido e do Bezafibrato 400 mg por comprimido de desintegração lenta como opção terapêutica de Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite no Sistema Único de Saúde no âmbito da SES/RS.</p>
Referências	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº8, de 30 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Diário Oficial da União. 7 ago 2019; Seção 1:75. 2. Bula do medicamento Cedur® e Cedur Retard®. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp 3. EMA - Fibratos. Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento e folhetos informativos apresentados pela EMA. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fibrates-article-31-referral-annex-ii_pt.pdf

Porto Alegre, outubro de 2.020.

ANEXO 1

Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos



ANEXO 2

Tabela de avaliação da linha de cuidado

Situação Clínica	CID-10 conforme PCDT	Classe farmacológica	Medicamentos	Grupo CEAF	Especificidades conforme PCDT	Alternativas Terapêuticas	Nº pacientes		Análise das apresentações		Medicamento está adquirido pela SIES atualmente?	Medicamento está na cmed?	Análise Potencial de Exclusão	
									Quantos % de demanda ADM este medicamento representa dentre as alternativas terapêuticas	Medicamento é adquirido pela SIES atualmente?			Possui outras indicações? Se sim, para quais e quantos pacientes estão utilizando?	Apto a elaborar parecer?
Deslipidemia para prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS Nº 8, de 30/07/2019)	E78.0 Hipercolesterolemia pura E78.1 Hiperlipidemia pura E78.2 Hiperlipidemia mista cardiovascular e pancreatite E78.3 Hipertriglicidemia E78.4 Outras hiperlipidemias E78.5 Hiperlipidemia não especificada E78.6 Deficiências de lipoproteínas E78.8 Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas	Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas)	Atorvastatina 10 mg (por comprimido)	2	Dose inicial recomendada: 10 mg (e é a dose usual).	A. Gemfibrozila B. Fenofibrato C. Ciprofibrato, etofibrato ou bezafibrato D. Ácido nicotínico E. Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina F. Simvastatina G. Pravastatina	397	115	11,34	Sim	Sim	Não	Manter na REME	
			Atorvastatina 20 mg (por comprimido)	2	n/a		1057	223	30,18	Sim	Sim	Sim, HIV	Manter na REME	
			Atorvastatina 40 mg (por comprimido)	2	n/a		1394	300	39,81	Sim	Sim	Não	Manter na REME	
			Atorvastatina 80 mg (por comprimido)	2	em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) e de atorvastatina (10 mg/dia); atorvastatina (80 mg/dia) mostrou mais benefício em pacientes pós-IAM comparada à atorvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar a mortalidade total.		653	142	18,65	Sim	Sim	Não	Sim	
			Fluvastatina 20 mg (por cápsula)	2	Dose inicial recomendada: 20 mg.		1	0	0,03	Não	Não	Não	Sim	
			Fluvastatina 40 mg (por cápsula)	2	n/a		0	0	0,00	Não	Não	Não	Sim	
			Lovastatina 10 mg (por comprimido)	2	benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular		0	0	0,00	Não	Não	Não	Sim	
			Lovastatina 20 mg (por comprimido)	2	benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular; Dose inicial recomendada: 20 mg.		0	0	0,00	Não	Sim	Não	Sim	
			Lovastatina 40 mg (por comprimido)	2	benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular		0	0	0,00	Não	Sim	Não	Sim	
			Pravastatina 10 mg (por comprimido)	2	A pesar da ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antiretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa preferencial de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes. Melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade (assim como simvastatina).		5	0	12,20	Não (licitação deserta)	Sim	Não	Sim	
			Pravastatina 20 mg (por comprimido)	2	A pesar da ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antiretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa preferencial de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes. Melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade (assim como simvastatina); Dose inicial recomendada: 20 mg.		35	20	85,37	Não (licitação deserta)	Sim	Sim, HIV	Manter na REME	
			Pravastatina 40 mg (por comprimido)	2	A pesar da ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antiretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa preferencial de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes. Melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade (assim como simvastatina).		1	5	2,44	Não (licitação deserta)	Sim	Não	Sim	
			Simvastatina 10 mg (por comprimido)	3	melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade (assim como a pravastatina)		n/a	n/a	n/a	Não	Sim	Não	Manter na REME	
			Simvastatina 20 mg (por comprimido)	3	melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade; (assim como a pravastatina); Dose inicial recomendada: 20 mg.		n/a	n/a	n/a	Não	Sim	Não	Manter na REME	
			Simvastatina 40 mg (por comprimido)	3	melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade (assim como a pravastatina)		n/a	n/a	n/a	Não	Sim	Não	Manter na REME	
			Ácido Nicotínico e derivados	Ácido nicotínico 250 mg (por comprimido de liberação prolongada)	2		pacientes intolerantes a estatinas e que não preencha os critérios para uso de fibratos. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses baixas (250 mg em dose única após o jantar)	1	0	20,00	Não	Não	Não	Sim
				Ácido nicotínico 500 mg (por comprimido de liberação prolongada)	2		pacientes intolerantes a estatinas e que não preencha os critérios para uso de fibratos	4	3	80,00	Não (licitação deserta)	Sim	Não	Sim
				Ácido nicotínico 750 mg (por comprimido de liberação prolongada)	2		pacientes intolerantes a estatinas e que não preencha os critérios para uso de fibratos	0	0	0,00	Não	Sim	Não	Sim
				Bezafibrato 200 mg (por drágea ou comprimido)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite); Dose inicial recomendada: 200 mg.	122	17	3,65	Sim	Sim	Não	Sim
				Bezafibrato 400 mg (por comprimido de desintegração lenta)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite)	15	4	0,45	Sim	Sim	Não	Sim
				Ciprofibrato 100 mg (por comprimido)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite)	2695	256	80,57	Sim	Sim	Não	Manter na REME
				Etofibrato 500 mg (por cápsula)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite)	?	?	0,00	Não	Não	Não	Sim
				Fenofibrato 200 mg (por cápsula)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite); em pacientes com triglicérides maiores que 500 mg/dL, com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, estas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda. Dose inicial recomendada: 200 mg.	287	37	8,58	Sim	Sim	Não	Manter na REME
				Fenofibrato 250 mg (por cápsula de liberação retardada)	2		pacientes sem indicação de uso de estatinas e com triglicérides acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite); em pacientes com triglicérides maiores que 500 mg/dL, com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, estas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda. Dose máxima 250mg	226	64	6,76	Sim	Sim	Não	Manter na REME
				Genfibrozila 600 mg (por comprimido)	2		não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise. Indicada a pacientes intolerantes ou refratários a estatinas. Dose inicial recomendada: 600 mg.	254	26	94,42	Sim	Sim	Sim, HIV	Manter na REME
			Genfibrozila 900 mg (por comprimido)	2	não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise. Indicada a pacientes intolerantes ou refratários a estatinas.		15	5	5,58	Sim	Sim	Não	Sim	