

## **A polémica à volta da prescrição por DCI.**

### **Um esclarecimento quanto à equivalência terapêutica de medicamentos genéricos**

José A. Guimarães Morais\* e M<sup>a</sup> Rosário Lobato\*\*

\* Professor Catedrático de Farmacologia (Farmacocinética) e Director da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Co-autor da guideline europeia em vigor sobre bioequivalência de medicamentos. Membro do CHMP (Agência Europeia do Medicamento - EMA) entre 1988 e 2001. Foi presidente da Comissão de Avaliação de Medicamentos (INFARMED) entre 1992 e 2009. Actualmente é membro do Pharmacokinetics Working Party da EMA.

\*\* Professora Associada de Farmacologia (Farmacocinética) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Membro da Comissão de Avaliação de Medicamentos (INFARMED) na área da Farmacocinética.

Em artigo publicado na Revista da Ordem dos Médicos (OM), em 28 de Setembro de 2011, reproduz-se uma carta dirigida ao Exmo. Sr. Presidente da Comissão para a Saúde tendo como assunto a prescrição por Denominação comum Internacional (DCI).

Nesse artigo são produzidas afirmações quanto à qualidade e bioequivalência (BE) dos medicamentos genéricos baseadas em alguns artigos, seleccionados com o intuito de demonstrar que os medicamentos genéricos (MG) não são equivalentes entre si, embora o(s) autor(es) admitam que o sistema de avaliação para concessão de autorização de introdução no mercado (AIM) dos MG garante a bioequivalência com o medicamento inovador (MI).

De uma forma algo contraditória, embora a argumentação se desenvolva no sentido de que os MG não são equivalentes entre si, quase todos os artigos científicos citados põem em causa a qualidade e/ou a bioequivalência dos MG com o MI.

Convém em primeiro lugar esclarecer que o sistema europeu de avaliação de medicamentos está claramente regulado e implementado quer ao nível europeu através da Agência Europeia do Medicamento (EMA) quer na rede de agências do medicamento de cada estado membro.

Questões como a Farmacovigilância e Controlo de Qualidade estão estritamente asseguradas pelo sistema, não havendo lugar a qualquer dúvida quanto à qualidade dos MG que, tal como os MI, é assegurada por meio de uma cadeia de procedimentos que envolve a avaliação da documentação de registo, das boas práticas de fabrico, da gestão da qualidade por parte dos fabricantes e da sua certificação e inspecção por parte das autoridades do medicamento e ainda o controlo periódico aleatório por parte de um dos laboratórios de controlo de qualidade a cargo das autoridades dos estados membros como é o caso do INFARMED em Portugal.

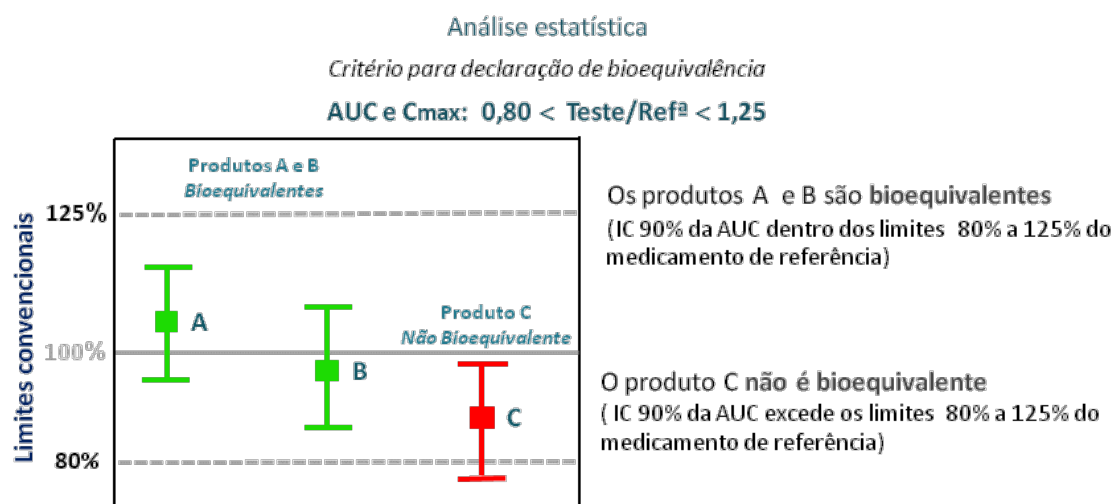
O objectivo deste documento é tão só refutar a argumentação baseada em literatura publicada em revistas de índole científica e/ou profissional apresentada pela OM.

A questão fundamental colocada pela OM é a de que os MG, embora bioequivalentes ao MI, não são bioequivalentes entre si. Esta afirmação assenta numa interpretação errada dos critérios estatísticos utilizados na demonstração e avaliação da bioequivalência (BE). Convém determo-nos um pouco nesta falsa argumentação e demonstrar porque é que ela está errada.

Em primeiro lugar o critério de equivalência, baseado numa diferença máxima entre genérico e inovador de  $\pm 20\%$ , foi estabelecido no início dos anos 70 pela Food and Drug Administration (FDA), após consulta a um alargado painel clínico que se pronunciou no sentido de que uma diferença de 20% para mais ou para menos na dose seria imperceptível do ponto de vista clínico, ou seja, irrelevante.

Durante os anos 70 e início dos anos 80 foi sendo aperfeiçoada a metodologia estatística para a avaliação da bioequivalência. As variáveis usadas na comparação genéricos/inovadores (AUC que representa a extensão da absorção e  $C_{max}$  que representa a velocidade de absorção) são multiplicativas pelo que o intervalo de aceitação utilizado vai de 0,8 (0,8/1) a 1,25 (1/0,8), ou seja, em termos percentuais de 80 a 125%. É neste intervalo que tem de caber inteiramente o chamado intervalo de confiança (IC) da média geométrica da razão entre MG/MI para a variável em causa (AUC ou  $C_{max}$ ). Esta variável é obtida a partir das concentrações no plasma sanguíneo de voluntários humanos a quem foi administrado, em diferentes ocasiões e iguais condições, o medicamento genérico e o medicamento inovador. É a variabilidade nestas concentrações plasmáticas que vai determinar a extensão do intervalo de confiança (IC). Obviamente, quanto maior for a variabilidade associada à substância activa, maior será a amplitude do IC e, inversamente, quanto menor for essa variabilidade, mais estreito será o IC. Em geral a variabilidade que se reflecte no intervalo de confiança é superior a 10% o que leva a que, mesmo com uma média próxima dos 100%, os limites do IC assumam valores relativamente afastados (por exemplo, 85 a 118%)

Observando a figura abaixo, é fácil compreender que a comparação com o medicamento de referência de um medicamento genérico cujo ponto médio se afaste muito dos 100%, originará um IC com limites que excedem o critério de aceitação da bioequivalência, tornando impossível a aprovação do medicamento como genérico. É o caso do medicamento C, representado na figura, que não poderia ser declarado bioequivalente, ao contrário dos medicamentos A e B, cujos IC estão totalmente dentro dos limites convencionais usados como critério de bioequivalência. Neste último caso, a diferença média entre genérico e inovador não pode ir muito além dos 7 ou 8%.



O caso extremo teórico que é a base de argumentação na carta da Ordem dos Médicos – um MG com um valor médio de 121,5% e uma variabilidade de  $\pm 3,5\%$  – na prática, nunca pode ocorrer. No pior dos casos, em que o intervalo de confiança fosse de apenas  $\pm 10\%$  (em geral é maior), a média

situar-se-ia entre 90% e 110%, o que faz com que, na prática, a diferença entre dois genéricos nunca possa ser superior a *ca.* 20%. Esta conclusão foi aliás confirmada pela experiência acumulada em Portugal ao longo dos anos, na avaliação dos estudos de bioequivalência exigidos a todos os medicamentos genéricos para administração extravascular.

Sem qualquer fundamento cientificamente válido, a Ordem dos Médicos classifica como uma “farsa” (!???) o artigo da FDA que faz a análise de todos os ensaios de bioequivalência submetidos como suporte de AIM de MG ao longo dos últimos 12 anos (2070 estudos). Dessa análise resulta, como foi dito atrás, que em 98% dos estudos a diferença entre um MG e um MI é inferior a 10% e que a diferença média entre um MG e MI é de 4,35% e 3,56% para  $C_{max}$  e AUC respectivamente. O que faz com que, como também já foi dito, a diferença entre dois MG seja inferior a 20% em 98% dos casos. Globalmente a diferença entre genéricos é *ca.* 10% ou menos.

Este facto (que confirma os resultados de 2 outros estudos anteriores da FDA com o mesmo tipo de análise incidindo em estudos desde o fim dos anos 80) permite que medicamentos genéricos ou inovadores contendo a mesma substância activa sejam intercambiáveis, o que aliás é a prática nos países europeus e norte-americanos, Japão, Canadá, África do Sul e Austrália, entre outros, onde as autoridades que regulam o mercado farmacêutico têm legislação e meios para a implementar no sentido de assegurar a qualidade e bioequivalência de todos os medicamentos (genéricos ou inovadores) e a sua intercambialidade.

Convém ainda aprofundar as razões que a OM apresenta para classificar o artigo da FDA como uma “farsa”. A análise que é feita no artigo incide apenas sobre os estudos submetidos para apoio de AIM de genéricos aprovados nos Estados Unidos, nos quais a bioequivalência foi demonstrada. Só recentemente passou a ser exigida a submissão de todos os estudos de BE efectuados com a formulação final para o mercado, incluindo os estudos que, por uma razão ou outra, não conseguiram demonstrar BE.

De um ponto de vista meramente académico, claro que será interessante comparar os resultados da análise feita apenas com estudos aceitáveis com os resultados de uma futura análise que inclua também os estudos que foram considerados inaceitáveis. O resultado expectável de uma comparação deste tipo depende da razão pela qual o estudo falhou a demonstração de bioequivalência entre os medicamentos comparados: por uma diferença elevada das médias ou por um intervalo de confiança cujos valores extremos estão fora do intervalo de aceitação (80 – 125%). Em geral, os estudos considerados inaceitáveis são em pequeno número e resultam de erros de delineamento dos quais o mais comum é a utilização de um número estatisticamente insuficiente de voluntários, o que pode dar origem a intervalos de confiança muito alargados. Não nos podemos esquecer que qualquer estudo clínico inclui apenas um conjunto limitado (designado amostra) dos elementos que compõem o universo dos doentes que virão a ser tratados com o medicamento em causa, pelo que a variabilidade observada com a amostra é apenas uma estimativa da variabilidade populacional. Quanto maior a amostra mais próxima a estimativa está do verdadeiro valor e, portanto mais estreito o intervalo de confiança e maior a probabilidade de o estudo ser aceitável.

Mas o que nos interessa é precisamente os MG que foram aprovados porque são esses que poderão ser intercambiáveis. Considerar o estudo da FDA uma farsa por um excesso de honestidade científica dos seus autores, em que o que falta fazer em nada afecta o resultado encontrado para os MG

aprovados e disponíveis no mercado, revela não só alguma leviandade como também falta de capacidade de análise crítica do referido artigo.

No âmbito deste documento, torna-se impraticável desmontar um a um todos os outros artigos científicos citados pela OM. Contudo, é difícil resistir a tecer alguns comentários de ordem geral sobre os mesmos.

Em primeiro lugar, poder-se-á dizer que o conjunto de artigos citados pela OM é apenas uma pequena amostra da imensa literatura que aborda este assunto. Encontra-se de tudo: estudos observacionais, populacionais com ou sem relevância estatística, de âmbito limitado ou abrangente, uma boa parte de âmbito irrelevante ou inconclusivos para o fim em vista. Mas o que não se encontra na literatura é um estudo *prospectivo, aleatório com dupla ocultação* (como são os estudos de suporte à demonstração de eficácia e segurança de um novo medicamento) que compare um MG com um MI e que consiga demonstrar menor eficácia ou menor segurança do MG face ao MI.

Em segundo lugar, há que reconhecer o valioso e inegável contributo da indústria farmacêutica de medicamentos inovadores no financiamento da investigação científica em todo o mundo, levando à descoberta de novos fármacos e enriquecendo o arsenal terapêutico que é disponibilizado às populações. Dito isto, e sem pretender pôr em causa a credibilidade dos investigadores envolvidos, na maior parte dos estudos citados pela OM estiveram envolvidas (como financiadores ou empregadores dos autores) diversas companhias farmacêuticas [*Abbot, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag GmbH (Germany), Janssen-Ortho, Glaxo-SmithKline (NC, USA), Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Pfizer, Roche, Sandoz, Wyeth*] o que, no mínimo, torna recomendável alguma precaução e sentido crítico na avaliação dessas publicações científicas.

Em terceiro lugar, alguns dos artigos citados são totalmente descabidos no contexto da actual polémica. Por exemplo: é citado um artigo que analisa a qualidade de 31 genéricos injectáveis de docetaxel, adquiridos em 14 países da Ásia, África, Médio Oriente e América Latina (China, Índia, Vietnam, Marrocos, Egipto, Líbano, Paquistão, Argentina, Brasil, Colombia, Equador, Uruguai, Venezuela e Filipinas), países onde não estão implementadas as rigorosas exigências regulamentares que vigoram em toda a União Europeia, América do Norte, Japão, etc. Como referência, foi usado o medicamento inovador Taxotere, propriedade da Sanofi-Aventis, que financiou o estudo. Trata-se de um estudo bem conduzido e cujos resultados são perfeitamente credíveis. Contudo, a evidente falta de qualidade da maioria dos MG analisados tornaria obviamente impossível a sua aprovação ou manutenção no mercado em Portugal ou qualquer outro estado membro da UE. O exemplo escolhido é ainda mais incongruente porquanto, tratando-se de um injectável, não se põe qualquer problema de bioequivalência, mas apenas a falta de qualidade dos MG analisados, facilmente detectável na documentação exigida pelas autoridades reguladoras na UE.

Outros artigos citados foram igualmente mal escolhidos: o caso da vancomicina (injectável de uso exclusivamente hospitalar, cuja terapêutica é sempre monitorizada medindo periodicamente a sua concentração no plasma). Ou ainda o caso do artigo sobre a varfarina, certamente citado por engano uma vez que os autores, após uma revisão dos estudos publicados, concluem que a substituição por MG é segura e eficaz, aconselhando apenas que a habitual monitorização da terapêutica se faça com maior rigor.

Abstemo-nos ainda de comentar estudos farmaco-económicos, cujos resultados se baseiam em simulações obtidas através de sofisticados modelos matemáticos e estatísticos mas cujas conclusões não foram comprovadas por uma prática clínica suficientemente documentada. Igualmente nos dispensamos de comentar outros estudos citados, que nos parecem desajustados da verdadeira questão, como aquele que compara a estabilidade de genéricos de enalapril submetidos a condições extremas de temperatura e humidade, para concluir que é necessário observar as recomendações da Organização Mundial de Saúde quanto à necessidade de rigorosos testes de estabilidade para os medicamentos comercializados em países com clima tropical ou muito quente...

Por fim, outro aspecto curioso na selecção destes artigos prende-se com a afirmação de que para a OM a substituição do MI por um MG é (agora) considerada “pacífica”, estando apenas em causa a substituição entre diferentes MG da mesma substância activa. Contudo, a generalidade dos artigos citados compara a administração de genérico *versus* inovador, pondo em causa a sua equivalência terapêutica, e em nenhum deles se apresentam resultados sobre eventuais riscos acrescidos para o doente decorrentes da substituição entre genéricos.

Poder-se-á concluir que, apesar da actual disponibilidade global da informação científica, se verifica que a OM não conseguiu encontrar estudos credíveis que fundamentem solidamente as suas objecções à substituição entre genéricos e que o único artigo que aborda esta questão (artigo da FDA) conclui precisamente em sentido contrário. Não é portanto de admirar que a OM levemente o classifique como “farsa”, quando se trata de um artigo sério, produzido por uma agência que, além da sua função reguladora, promove uma investigação mundialmente considerada de referência nesta e noutras áreas do medicamento.

Espera-se que este texto seja suficientemente elucidativo e que contribua para uma correcta análise desta matéria.