

# GENÉRICOS: TROCAS OU BALDROCAS

QUESTÕES RELACIONADAS COM A PERMUTABILIDADE E A SUBSTITUIBILIDADE DE MEDICAMENTOS DE DOSE CRÍTICA (ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO - ITE).

*Cristina Sampaio*  
MD, PhD



design | www.inreaction.com

## SUMÁRIO

*Sumário: A troca de medicamentos originais pelos respectivos genéricos ou entre genéricos está perfeitamente legitimada pelos princípios técnico-científicos aplicados no licenciamento Europeu. Esta afirmação é válida mesmo para os medicamentos de dose crítica. Na situação de início de um tratamento, de novo as exceções ao princípio da permutabilidade são poucas e resumem-se à manifestação de preferências por parte do doente. Na substituição do original por um genérico num tratamento que já está em curso, o princípio da permutabilidade volta aplicar-se à grande maioria dos princípios activos, mas no caso de medicamentos de dose crítica pode haver particularidades que merecem consideração à parte. Em conclusão, na esmagadora maioria das situações os originais podem ser trocados pelos genéricos. Não há baldrocas.*

## TROCAS OU BALDROCAS?

A substituição de medicamentos originais por genéricos ou de genéricos entre si é um assunto de natureza técnico-científica que, curiosamente, gera inflamados debates.<sup>[1]</sup>

Dois parâmetros farmacocinéticos, a área sob a curva concentração-tempo (AUC) e a concentração plasmática máxima são usados para determinar a bioequivalência. Considera-se que esta está demonstrada quando o intervalo de confiança a 90% da razão entre o genérico e composto de referência para a AUC e para a Cmax estão dentro de um intervalo 80 a 125%.<sup>[2]</sup>

A FDA publicou dados relativamente aos estudos de bioequivalência que avaliou em 1987 e em 1997. Verificou que a diferença média entre os produtos genéricos e os de referência foi de 3,5% para a AUC e Cmax em 224 estudos conduzidos entre 1964 e 1984. Nos 127 estudos avaliados em 1997, a diferença média entre os genéricos e os produtos de referência foi de 3,5% para a AUC e 4,3% para a Cmax. Estes dados mostram que as diferenças efectivas nos parâmetros farmacocinéticos são pequenas, sendo improvável que tenham repercussão clínica<sup>[3, 4]</sup>. Referimo-nos aos dados americanos porque a Agência Europeia do Medicamento só foi criada em 1995 por isso não existe, ainda, histórico semelhante ao acervo da FDA. No entanto, tendo em conta que os critérios de definição de bioequivalência são semelhantes na Europa e no EUA não há razão para suspeitar que as diferenças entre genéricos e produtos de referência sejam maiores na Europa do que nos EUA. Este texto, é um artigo de opinião sobre as bases científicas da substituíbilidade de medicamentos de dose crítica. Só nos referimos a moléculas pequenas. Os **biosimilares, obrigam a uma análise separada.**<sup>[5]</sup>

*Professora Associada com Agregação de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina de Lisboa e Investigadora Principal do Instituto de Medicina Molecular, Membro da Comissão de Avaliação de Medicamentos (INFARMED) Membro do Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) e da Scientific Advice Working Party (SAWP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA).*

**Medicamentos de dose crítica** ou de **índice terapêutico estreito (ITE)** são medicamentos para os quais a diferença entre a concentração tóxica mínima no sangue difere menos de 2 vezes da concentração eficaz mínima. Exemplos são: digoxina, lítio, fentoína, teofilina, varfarina, ciclosporina. Os antiarrítmicos e os antiepilépticos enquanto classe também são, por vezes, considerados medicamentos de dose crítica porque obrigam a uma monitorização apertada dos níveis séricos e/ou da resposta terapêutica.<sup>[6]</sup>

Os critérios de bioequivalência em vigor asseguram que a grande maioria dos genéricos podem ser considerados equivalentes terapêuticos dos respectivos originais. Será que, no caso dos medicamentos de dose crítica a pequena variabilidade interprodutos, permitida pelos mesmos critérios, da ordem dos 5% como vimos, pode ter relevância clínica?

A resposta implica a distinção entre dois conceitos: permutabilidade e substituíbilidade.

**Permutabilidade** é o princípio básico da produção de genéricos. Significa que o genérico demonstrou ser bioequivalente ao original. Quando se inicia uma terapêutica “de novo”, i.e., quando o doente é exposto ao princípio activo pela primeira vez ou após um longo interregno, independentemente de se tratar de um medicamento de dose crítica ou não, apenas é necessária esta garantia de permutabilidade. Há quem argumente que este pressuposto científico pode ser questionado pela prática clínica. Na verdade, há doentes que a um nível individual expressam preferências baseadas na cor dos comprimidos, na sua forma ou tamanho.<sup>[7]</sup> Características estas que não estão harmonizadas entre genéricos e comparadores. Talvez mais importante é a percepção, aliás transversal a outros produtos de consumo, que produtos de baixo preço são de qualidade inferior.<sup>[9]</sup> Um clínico sensato saberá sempre acomodar da forma mais pragmática as manifestações de preferência por parte do doente. E a existência de preferências não nega o princípio da permutabilidade que tem uma base científica e não emocional.

Quando iniciamos um tratamento estabelecemos um plano para titular a dose para o efeito desejado ou de acordo com a tolerabilidade. Neste âmbito é indiferente se estamos a utilizar um genérico ou o original. Se o medicamento for passível de ser monitorizado via determinação de concentrações plasmáticas o mesmo princípio se aplica porque titularemos as doses até atingirmos de forma consistente a janela de concentrações plasmáticas definidas como adequadas para o medicamento em questão.

Em conclusão, **quando se inicia um tratamento** a única razão para optar pelo genérico ou o original (não considerando agora a questão do preço), tratando-se ou não de medicamentos de dose crítica, é uma eventual expressão de uma preferência por parte do doente.

A questão da **substituibilidade**, ou seja, trocar o original de um determinado medicamento pelo respectivo genérico quando o tratamento já está em curso tem algumas particularidades que vão para além da simples permutabilidade discutida acima. Para elucidar estas particularidades procedemos a uma análise sequencial da literatura publicada sobre o tópico nos últimos 5 anos e identificável na PUBMED pelos termos “interchangeability” e “generics”. Tipo de problemas mais debatidos

1. A existência de “diferentes originais” não bioequivalentes entre si<sup>[9,10]</sup>. É problema próprio de medicamentos antigos, anteriores às leis de protecção de patentes em vigor, sendo uma situação pertinente para a digoxina e varfarina. Em termos teóricos, a questão é mais relevante para a digoxina do que para varfarina, na medida em que os doentes anticoagulados são monitorizados através do INR e é sempre possível fazer os ajustes necessários na dose mesmo que eles sejam resultado de pequenas variações farmacocinéticas entre formulações.
2. Preocupação com a eventual incorreção na transferência de resultados de bioequivalência obtidos em voluntários saudáveis para grupos particulares de doentes. Preocupação

aplicável sobretudo a medicamentos usados no tratamento de doenças graves tais como os anti-epilépticos<sup>[11]</sup>, os imunossupressores<sup>[12]</sup>, em particular a ciclosporina, e psicotrópicos, em particular a clozapina.<sup>[13]</sup> Uma análise detalhada da eventual ocorrência real de problemas atribuíveis à troca de medicamentos originais por genéricos mostra que o seu potencial impacto em termos de saúde pública é diminuto.

A substituição do original por genérico ou vice-versa, ou de genéricos entre si, pode ser controlada através de uma monitorização intensiva dos níveis séricos, quando se trata de medicamentos de difícil titulação como a ciclosporina. Há, no entanto, que avaliar se essa monitorização mantém a substituição custo-efectiva.

A Liga Italiana para prevenção da Epilepsia<sup>[14]</sup> analisou sistematicamente a literatura relativa a dados sobre efeitos adversos da troca de anti-epilépticos originais por genéricos. Nesse relatório os peritos afirmam que utilização de genéricos é uma medida de valor no tratamento da epilepsia e que apenas em alguns casos especiais se deve evitar a substituição.

## CONCLUSÃO

Em conclusão podemos afirmar que o risco de inequivalência terapêutica entre medicamentos originais e genéricos que cumprem os requisitos de licenciamento é muito pequeno, embora não seja inexistente para casos muito concretos. Em termos gerais podemos dizer que face aos dados científicos existentes, que no seu conjunto são bastante robustos, é possível aceitar a permutabilidade e a substituibilidade dos originais por genéricos como regra geral e acautelar os mecanismos para que os médicos possam impedir a substituição em casos particulares bem definidos.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Birkett D.J. Generics – equal or not? Australian Prescriber 2003; 26(4):85-87 • [2] GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, draft released July 2008 • [3] Nightingale SL, Morrison JC. Generic drugs and the prescribing physician. JAMA. 1987;258:1200-1204 • [4] Henney JE. Review of generic bioequivalence studies. JAMA. 1999;282:1995. • [5] GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS. CHMP/437/04, released 2005. • [6] Levy G. What are narrow therapeutic index drugs? Clinical Pharmacology & Therapeutics (1998) 63, 501–505 • [7] Overgaard AB, Højsted J, Hansen R, Møller-Sonnergaard J, Christrup LL Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci. 2001 Oct;23(5):185-8. • [8] Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, Gleiter CH, Hummers-Pradier E. What do primary care patients think about generic drugs? Int J Clin Pharmacol Ther. 2005 Oct;43(10):472-9. • [9] Witt DM, Tillman DJ, Evans CM, et al. Evaluation of the clinical and economic impact of a brand name-to-generic warfarin sodium conversion program. Pharmacotherapy. 2003;23:360-368. • [10] Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008 Dec 3;300(21):2514-26. • [11] Privitera, M. Generic Antiepileptic Drugs: Current Controversies and Future Directions. Epilepsy Curr. 2008 September; 8(5): 113–117 • [12] Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, Hull AR, Kirkpatrick BS, Barr WH. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. Am J Kidney Dis. 1999 Feb;33(2):389-97 • [13] Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther. 2003 Jun;25(6):1578-92 • [14] Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006;47 Suppl 5:16-20.



**Pode Confiar!**



[www.infarmed.pt/genericos](http://www.infarmed.pt/genericos)