



Unidade de Pesquisa Clínica

A EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO CONTEXTO DA INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA: BASES TÉCNICAS E CIENTÍFICAS abril/04

**SÍLVIA STORPIRTIS^{1,2}; RAQUEL MARCOLONGO¹;
FERNANDA S. GASPAROTTO¹; CRISÁLIDA M.
VILANOVA¹**

1 Gerência de Medicamentos Genéricos - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2 Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (silvia.storpiartis@anvisa.gov.br)

Apresentado por C. Isaia F^o em 15/04/2015



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contém o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999).

Portanto, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que para um medicamento ser registrado como genérico é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (Brasil, 2003a).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Tal fato, aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC), fornecem as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que, nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (Marzo & Balant, 1995; Meredith, 1996; WHO, 1996; Benet, 1999; Marzo, 1999; Meyer, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. Nesse caso, a empresa fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequadas à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (Storpirtis, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Para o medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência.

Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (Dighe, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que **diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade** que, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade.

Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (Storpirtis *et al.*, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na **forma sólida**, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (Gibaldi, 1991).

Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (Abdou, 1989; Arancibia, 1991; Banakar, 1992).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Essa constatação torna-se clara quando se considera os casos de isenção de testes de bioequivalência para o registro de determinados medicamentos genéricos, como por exemplo, **as soluções aquosas injetáveis por via intravenosa**. Nessas formas farmacêuticas, o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada diretamente na corrente circulatória do paciente, o que implica em 100% de biodisponibilidade. Para um genérico desse tipo, a comprovação da equivalência farmacêutica e das BPFC é suficiente para garantir a intercambialidade com o medicamento de referência (Brasil, 2003b).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

O teste de bioequivalência realizado de acordo com as Boas Práticas de Clínica (BPC) e de Laboratório (BPL), empregando-se voluntários sadios, é fundamental para garantir que dois medicamentos que comprovaram a equivalência farmacêutica apresentarão o mesmo desempenho no organismo em relação à biodisponibilidade, expressa em termos da quantidade absorvida do fármaco, a partir da forma farmacêutica administrada, e da velocidade do processo de absorção (Storpirtis & Consiglieri, 1995; Shargel & Yu, 1999; Storpirtis, 1999; Consiglieri & Storpirtis, 2000).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

TESTE DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA (MEDICAMENTO TESTE COMPARADO AO REFERÊNCIA) *VERSUS* LAUDO ANALÍTICO DO MEDICAMENTO TESTE (CUMPRIMENTO DE ESPECIFICAÇÕES FARMACOPÉICAS)



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS – ANVISA).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Essa exigência baseia-se em:

- Por razões de caráter ético, não se deve expor seres humanos a testes de bioequivalência, sem a garantia prévia de que os lotes dos medicamentos a serem utilizados no estudo cumprem com os requisitos de qualidade normatizados pelas BPFC vigentes no país.
- Nem todos os medicamentos dispõem de monografias descritas em compêndios oficiais, o que requer que o fabricante do genérico estabeleça os testes a serem realizados e valide os métodos analíticos a serem utilizados.



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

A constatação de que o teste de bioequivalência será realizado entre medicamentos cujo teor de fármaco não apresente diferença maior do que 5% e que tenham sido fabricados preferencialmente até 6 meses antes da data do teste, aliada à validação dos processos de fabricação e ao cumprimento das BPFC vigentes, é fundamental para assegurar que a intercambialidade entre o genérico e o referência será mantida durante todo o período em que os mesmos se mantiverem no mercado.

- No caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade.



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

FATORES RELACIONADOS AO ENSAIO *IN VIVO* QUE AFETAM A CONCLUSÃO SOBRE A BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE MEDICAMENTOS

Além dos fatores relacionados anteriormente, pode haver falha em demonstrar a bioequivalência entre dois medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos devido a fatores relacionados diretamente à natureza do teste de bioequivalência.

Entre eles destacam -se:



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

1. Características de absorção do fármaco

Existem fármacos que apresentam maior variabilidade em relação a parâmetros relacionados à absorção, o que dificulta o estabelecimento da bioequivalência entre produtos ou até mesmo entre dois lotes de um mesmo produto.

Quanto maior a variabilidade, maior deverá ser o número de voluntários sadios empregado no teste de bioequivalência, sendo que o cálculo do número adequado de voluntários a serem incluídos no estudo deve ser realizado com base em dados de coeficiente de variação (CV) dos parâmetros de absorção a serem considerados, constantes na literatura, ou derivados de estudos prévios (Chow & Liu, 1992; Brasil, 2003d).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

2. Planejamento do estudo de bioequivalência

A realização do teste de bioequivalência deve ser precedida, necessariamente, pela realização do teste de equivalência farmacêutica. A comparação dos perfis de dissolução do fármaco a partir dos medicamentos em estudo, antes da realização do teste de bioequivalência, também é necessária e recomendável. Entretanto, como abordado anteriormente, a demonstração da semelhança entre os perfis de dissolução *per se* não qualifica os produtos como bioequivalentes (Shargel & Yu, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Para que o estudo de bioequivalência apresente resultados confiáveis é necessário que o mesmo seja bem planejado e conduzido. Esse planejamento envolve todas as etapas:

Clínica,
Analítica
Estatística

(Storpirtis & Consiglieri, 1995;
Consiglieri & Storpirtis, 2000).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

Na etapa clínica devem ser estabelecidos o cronograma de coleta das amostras, de acordo com o tipo de forma farmacêutica (liberação imediata ou modificada) e a meia-vida de eliminação do fármaco. Os critérios de inclusão e exclusão de voluntários do estudo devem ser suficientes para selecionar voluntários saudáveis, evitando que características fisiológicas dos indivíduos interfiram nos resultados. A forma pela qual as amostras serão coletadas, processadas, armazenadas e transportadas também faz parte do planejamento da etapa clínica (Shargel & Yu, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

A etapa analítica é aquela em que o fármaco é quantificado nas amostras e deve, por essa razão, ser realizada de forma a não deixar dúvidas sobre os resultados obtidos. Durante o planejamento da etapa analítica devem ser estabelecidos o analito a ser quantificado (fármaco inalterado, metabólito ou pró-fármaco), a matriz biológica utilizada (sangue total, plasma, soro ou urina) e o método analítico adequado. O método de quantificação deve ser específico para cada analito, exato e relativamente simples, de modo a minimizar os erros. Toda a metodologia deve estar devidamente validada antes da realização do estudo, apresentando todos os parâmetros de validação previamente estabelecidos (Bressole *et al.*, 1996; Causon, 1997).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

A etapa estatística começa, na realidade, antes do início do estudo, com o cálculo do número adequado de voluntários para o fármaco em questão e a elaboração da lista de randomização. Também faz parte do planejamento da etapa estatística, o tratamento a que serão submetidos os dados gerados na etapa analítica (Shargel & Yu, 1999).



MEDICAMENTOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na última década, a evolução dos aspectos técnicos da regulamentação brasileira na área de medicamentos, tendo como base princípios científicos, é inquestionável.

A implantação dos medicamentos genéricos tem colaborado para o aprimoramento da fabricação e garantia de qualidade dos medicamentos no país, introduzindo conceitos tais como equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência.



O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos.



Que seja doce a dúvida a quem a verdade pode
fazer mal.

(Michelangelo)

kdfrases.com