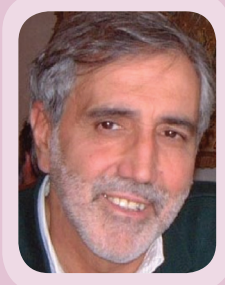


OS MEDICAMENTOS GENÉRICOS E A NOVA NORMA DE ORIENTAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA

José A. Guimarães Morais
Prof. Catedrático



RESUMO

A avaliação técnico-científica constitui a base da concessão de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos de todo o tipo, incluindo novas substâncias activas e genéricos. As normas de orientação (Guidelines, Notes for Guidance, Reflection papers, etc) constituem instrumentos indispensáveis para essa avaliação, elaboradas no contexto da avaliação europeia (EMEA) ou internacional (ICH) por consenso de grupos de trabalho finalmente sancionado, no caso da EMEA, pelo Committee for Human Medicinal Products (CHMP).

O constante progresso científico obrigou a que a "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" em vigor desde 1992 e revista em 2001 esteja em curso de revisão pelo "Therapeutic Group on Pharmacokinetics" do "Efficacy Working Party" (CHMP).

INTRODUÇÃO

Há já pelo menos 40 anos nos Estados Unidos da América, 30 anos em vários países europeus e 10-20 anos na quase totalidade dos membros da União Europeia que as polémicas que se desenvolvem em torno dos medicamentos genéricos não fazem sentido.

Estão ultrapassadas há muito as aparentes dificuldades que hipoteticamente se poderiam colocar com a permutabilidade entre medicamentos contendo a mesma substância activa na mesma dose e forma farmacêutica – genéricos.

De facto o sistema de avaliação/regulamentação de base científica que está generalizado a toda a União Europeia assegura que todos os medicamentos que se encontram no mercado cumprem os mesmos requisitos de qualidade/eficácia/segurança e que a avaliação de medicamentos genéricos assenta em princípios científicos sólidos incorporados em linhas de orientação que a norteiam.

O uso de variáveis farmacocinéticas como marcadores de eficácia/segurança está estabelecido desde há décadas e tem vindo

Ph.D. pela Universidade de Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Professor Catedrático de Farmacologia – Faculdade de Farmácia, Univ. Lisboa

Presidente do Conselho Directivo – Faculdade de Farmácia, Univ. Lisboa

Coordenador do iMed.UL (Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences) (FCT)

Presidente da Comissão de Avaliação de Medicamentos – INFARMED

Membro do Grupo Terapêutico em Farmacocinética do GT Eficácia, CHMP, EMEA

Presidente do Grupo de trabalho que reviu a Norma Orientadora de Biodisponibilidade e Bioequivalência, CPMP (1998/2001)

Membro do Comité de Especialidades Farmacêuticas (1987/2000)

a ser aperfeiçoado de acordo com o progresso científico e o refinamento decorrente da aplicação destes princípios à prática de avaliação com base em dados experimentais.

Por isso hoje em dia as dúvidas que se poderiam colocar no passado quanto à substituição não têm mais razão de ser: a prescrição por substância activa (Denominação Comum Internacional -DCI) deve ser o princípio universal, uma vez que o mercado livre está instituído para as substâncias activas caídas no domínio público.

Não existe risco acrescido no facto de ser o doente a decidir quanto ao medicamento concreto com base na substância escolhida pelo médico, de acordo com o seu diagnóstico, para a qual o farmacêutico deverá apresentar ao doente o leque de opções e o seu custo. A este respeito gostaria de referir que subscrevo inteiramente o excelente artigo da Profª Cristina Sampaio inserido na última edição desta publicação.

A REVISÃO DA NORMA DE ORIENTAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Para além da documentação relacionada com o desenvolvimento, produção e controlo e que assegura a sua qualidade, o(s) estudo(s) de bioequivalência constitui(m) a peça fulcral da avaliação de um medicamento genérico. O delineamento experimental, as condições gerais e particulares de realização, a obtenção e tratamento de dados e variáveis farmacocinéticas e os critérios de aceitação constituem o conteúdo fundamental da respectiva norma de orientação. Nos últimos anos assistiu-se a um significativo aumento dos conhecimentos acerca da ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) dos fármacos que exige o refinamento das normas em vigor desde 2001.

Por outro lado, a generalização do uso dos procedimentos europeus de avaliação de reconhecimento mútuo e descentralizado implicou uma maior harmonização de critérios com base na detecção de algumas divergências de decisões decorrentes de ambiguidades na interpretação dos textos em uso desde 1992 com revisão em 2001: "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence".

Por essa razão empreendeu-se há cerca de um ano uma nova revisão do corrente texto convertendo-o em "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" no sentido de o tornar mais simples, rigoroso e prescritivo, i.e., não sujeito a diferentes interpretações e aumentando o seu grau de exigência

Os objectivos principais desta revisão podem ser resumidos nos seguintes pontos:

- Tornar mais conciso o âmbito de aplicação da norma de orientações restringindo a sua aplicação aos estudos de bioequivalência.
- Limitar o uso de estudos em estado estacionário por serem menos sensíveis à detecção de possíveis diferenças de formulação entre genéricos e marcas.
- Especificar mais rigorosamente os casos em que se exigem estudos com alimentos, sem alimentos ou com e sem alimentos.
- Tornar mais claras as situações em que se podem utilizar os níveis de metabolitos como substitutos dos níveis de substância mãe.

- Publicação de uma linha/norma de orientação separada para o desenvolvimento e validação dos métodos analíticos.
- Criação de regras rigorosas para as situações de excepção em que os intervalos de aceitação para AUC e Cmax podem ser alargados ou estreitados.
- Adopção do sistema de classificação biogalénica com base na utilização de ensaios de dissolução como substitutos dos estudos in vivo em circunstâncias rigorosas e excepcionais.
- Explicitação dos casos em que os resultados de um estudo efectuado com uma dosagem podem ser extrapolados a outras dosagens.
- Clarificação das situações em que se devem usar ou ser dispensados estudos de bioequivalência em formas farmacêuticas diferentes das sólidas orais com libertação imediata: formas orais dispersíveis, soluções e suspensões orais, formas parentéricas simples e complexas, lipossomas, e formas farmacêuticas de aplicação tópica, transdérmicas e de libertação prolongada, estas últimas com linhas de orientação específicas em curso de revisão.

Uma primeira versão foi disponibilizada para consulta de Julho de 2008 a 31 de Janeiro de 2009, tendo sido recebidos mais de 900 comentários por parte da indústria, académicos e avaliadores. Após incorporação dos comentários e correcções necessárias, encontra-se em fase adiantada a discussão da versão final que se espera vir a ser um instrumento efectivo na avaliação científica de medicamentos genéricos na Europa.

CONCLUSÕES

O progresso científico exige a frequente actualização das normas de orientação utilizadas no desenvolvimento e na avaliação técnico-científica dos medicamentos. Nos últimos anos assistiu-se a um significativo aumento dos conhecimentos acerca da ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) dos fármacos que exige o refinamento das normas em vigor desde 2001. A revisão em curso vem dar resposta às novas exigências sem trair, mas antes reforçando, os princípios fundamentais que asseguram a qualidade/eficácia/segurança dos medicamentos genéricos, conferindo-lhes a sua característica essencial: a permutabilidade entre si e com os medicamentos de referência.



Pode Confiar!

www.infarmed.pt/genericos

