

Controle de Qualidade de medicamentos: conceito



- Antes dos anos '70:
Determinação da quantidade de princípio ativo presente no medicamento
- Depois de 1977:
FDA/USA: Estudo de biodisponibilidade

Equivalência entre Medicamentos

I. EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA: O PADRÃO DE OURO

Racional: Ensaio clínico

Limitações: Ética + custo / precisão, sensibilidade, reprodutibilidade

Quando ? Antifúngicos em uso tópico (*FDA*)

II. EQUIVALÊNCIA FARMACODINÂMICA: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

Racional: efeito farmacodinâmico relacionado ao efeito terapêutico

Limitações:

- força da relação entre efeito farmacodinâmico e terapêutico
- efeitos adversos ?

Equivalência entre Medicamentos



III. EQUIVALÊNCIA FARMACOCINÉTICA: UM SUBSTITUTO TEORICAMENTE LÓGICO

Racional: Comparar as **Biodisponibilidades**, que devem estar suficientemente semelhantes (→ *Bioequivalência*)

Vantagens: econômico (*vs ensaio clínico*) + precisão, exatidão

Limitações: Critérios de tolerância

Biodisponibilidade: definição



“Indica a **velocidade** e a **extensão** de **absorção** (e *disponibilidade sistêmica !*) de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina”

(Lei nº 9.787 - 10/02/99)

Bioequivalência: definição



Medicamentos bioequivalentes:

“São **equivalentes** farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças *estatisticamente* (?) significativas em relação à **biodisponibilidade**”

(RDC nº 135 – 29/05/2003)

Legislação brasileira



- Lei Nº 9.279 (14/05/1996)

“LEI DAS PATENTES”

Estabelece a proteção patentária para
medicamentos inovadores

- Lei Nº 9.787 (10/02/1999)

“LEI DOS GENÉRICOS”

base legal para a introdução dos genéricos no
Brasil

Legislação brasileira



- Situação do Mercado em 2001

INOVADORES - não protegidos por patente
- protegidos por patente

SIMILARES - com *nome genérico*
- com marca comercial

GENÉRICOS

Medicamento genérico: apresentação

- Resolução RDC N^o 47 (2001)
 - cria a tarja amarela para distinguir os genéricos



Medicamento Genérico:

Definição

- “**Medicamento similar** a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, **comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade**, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.”

(Lei nº 9.787 - 10/2/99)

Medicamento de Referência:

Definição

- “Medicamento **inovador** registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja **eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas** cientificamente junto ao órgão federal competente, **por ocasião do registro.**”

(Lei nº 9.787 - 10/2/99)

Medicamento Similar:

Definição

“aquele que contém o mesmo ou os mesmos **princípios ativos**, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente (farmacêutico) ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser **identificado por nome comercial ou marca.**”

Lei nº 9.787 - 10/02/99

Redação dada pela MP 2.190-34 – 23/08/2001



BE-BDR

Estudos de *Bioequivalência* (Genéricos)
ou *Biodisponibilidade relativa* (similares)

I. Etapa clínica (RE nº 1170):

Desenho

Estudo de tipo aberto, aleatório, cruzado, onde os voluntários recebem os medicamentos teste e de referência em ocasiões separadas

Seqüência	Período	
	1	2
1	R	T
2	T	R

I. Etapa clínica: População



- Normalmente voluntários **sadios**, comprovado por exames clínicos e laboratoriais
- Idade: > 18 anos
- Sexo
- Peso: $\pm 15\%$ do normal
- Fumo / álcool / drogas: restrições

I. Etapa clínica: Administração e colheita

Geralmente dose única, administrada com
volume padronizado de água, **em jejum**

Cronograma de colheita: $\geq 3-5$ x meia-vida de
eliminação (*fármaco e/ou metabólito ativo*)

Wahout: ≥ 7 x meia-vida de eliminação

Aspectos éticos:

Resolução Nº 196 / 96

I. REFERENCIAIS BÁSICOS DA BIOÉTICA:

- Autonomia → Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Não maleficiência / Beneficência
- Justiça

II. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), local

III. CONEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO - UFRJ



Estudo de BE / BDR:

II. Etapa Analítica (RE nº 896)



- BPL
- Validação dos métodos analíticos:
 - Especificidade (hiperlipemia, hemólise)*
 - Linearidade*
 - Limites de Quantificação (sensibilidade)*
 - Precisão, Exatidão e Recuperação*
- Estabilidade em líquidos biológicos:
 - tempo de análise e estocagem, ciclos de congelamento-descongelamento*

Lab FARMA – FF/UFRJ



LC-MS-MS

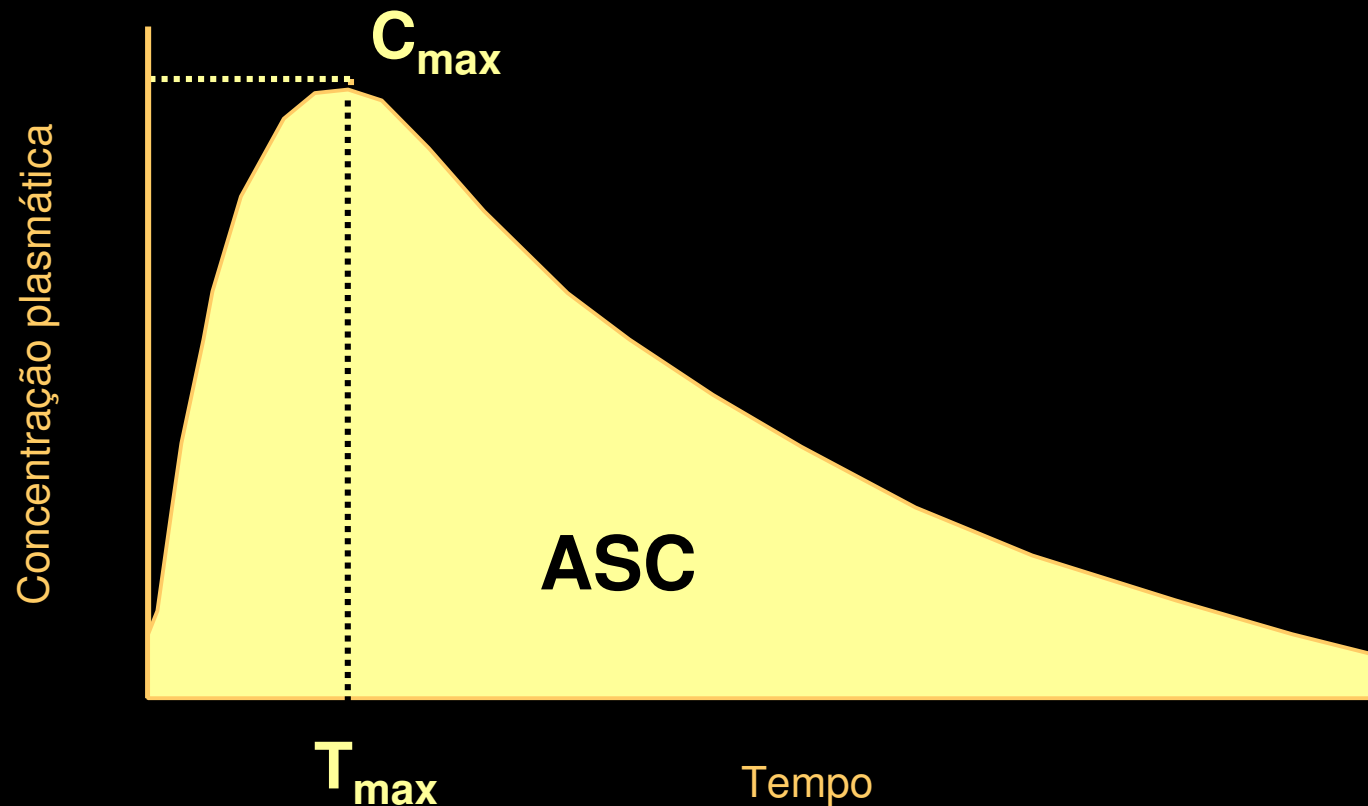


HPLC

III. ETAPA ESTATÍSTICA

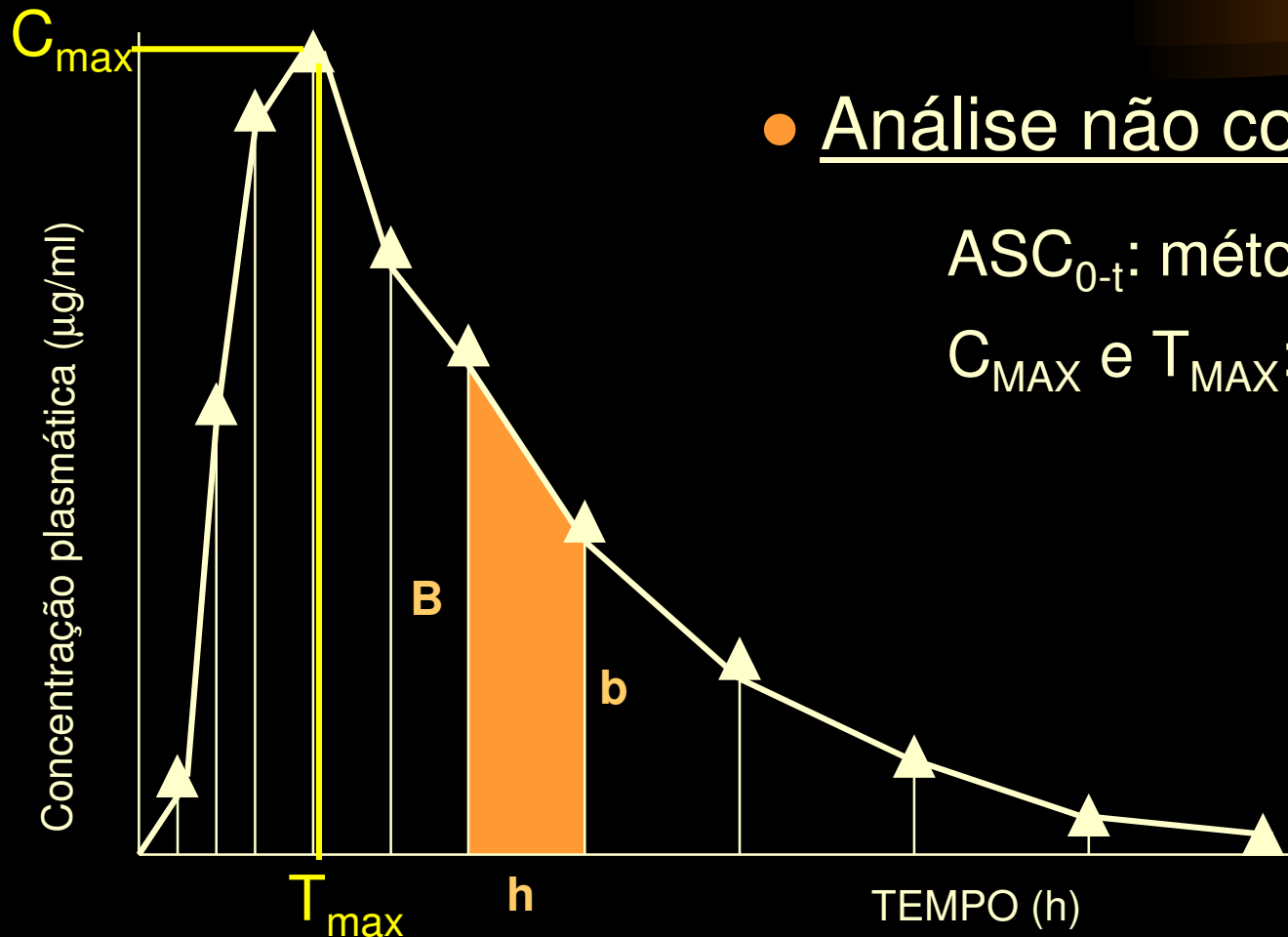
Parâmetros farmacocinéticos: QUAIS ?

- ASC_{0-t} , C_{MAX} e T_{MAX}



I. Parâmetros farmacocinéticos:

COMO ?



- Análise não compartimental

ASC_{0-t} : método dos trapezóides

C_{MAX} e T_{MAX} : diretamente

I. Parâmetros farmacocinéticos:

POR QUÊ ?

1. EXTENSÃO DE ABSORÇÃO:

Fator de biodisponibilidade (F): Fração do fármaco, numa formulação, que atinge a **circulação sistêmica** sob sua **forma não modificada**

Cálculo: **ASC:** Área sob a curva (Cp - Tempo)

$$F_{\text{absoluto}} = \text{ASC}_{\text{via}} / \text{ASC}_{\text{i.v.}}$$

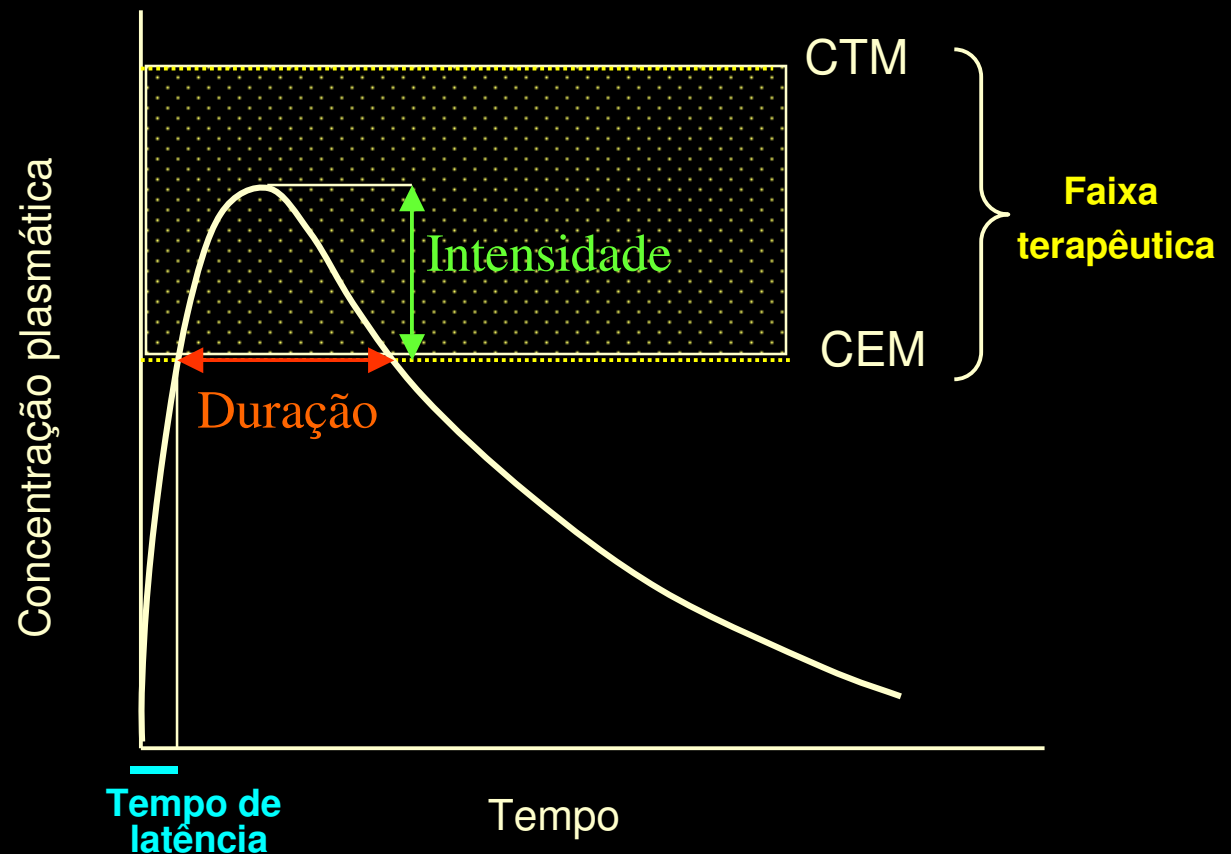
$$F_{\text{relativo}} = \text{ASC}_{\text{fármaco}} / \text{ASC}_{\text{padrão.}}$$

2. VELOCIDADE DE ABSORÇÃO:

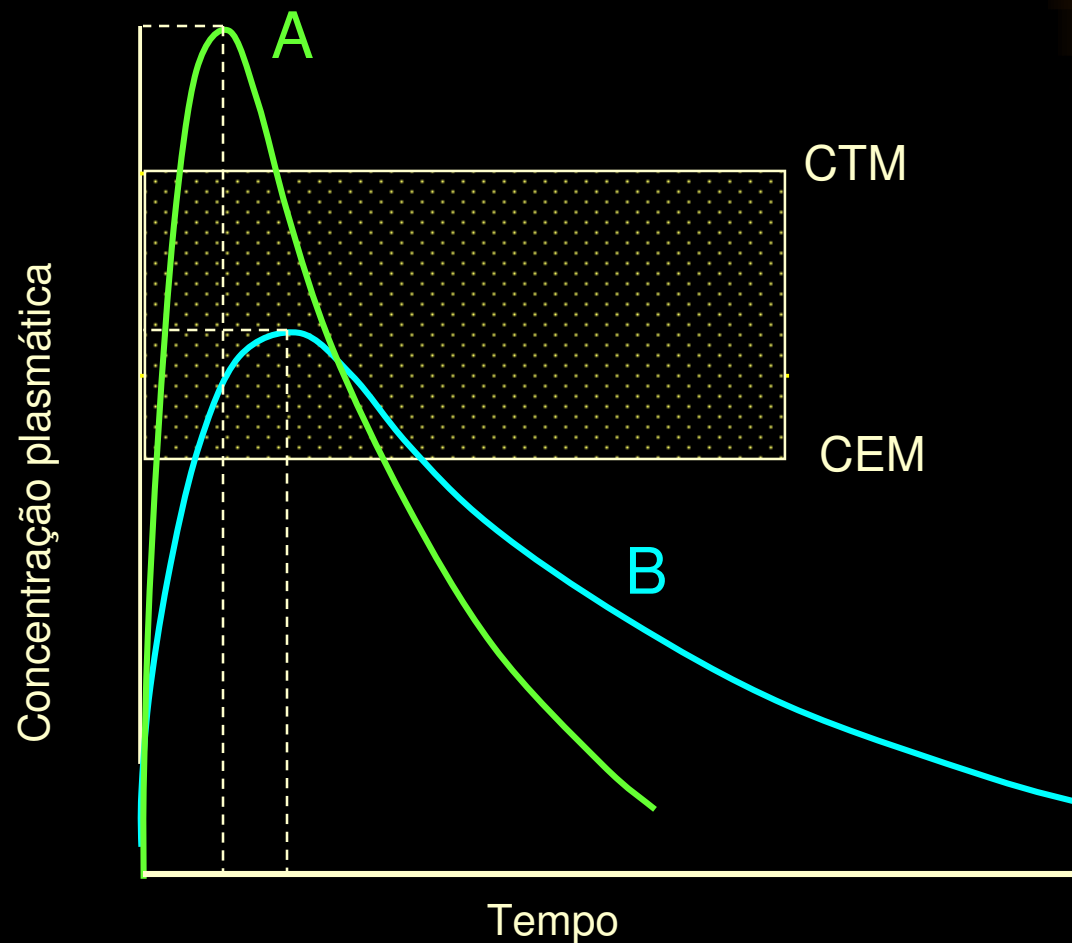
T_{max} e **C_{max}**

RELAÇÃO ENTRE CURVA “ C_p -TEMPO” E EFEITO

O efeito depende da concentração plasmática e da faixa terapêutica do fármaco



RELAÇÃO ENTRE CURVA “Cp-TEMPO” E EFEITO



$$ASC_A = ASC_B$$

$$C_{\max A} > C_{\max B}$$

$$T_{\max A} < T_{\max B}$$

Equivalência entre Medicamentos



IV. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA COM PERFIL DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO*:

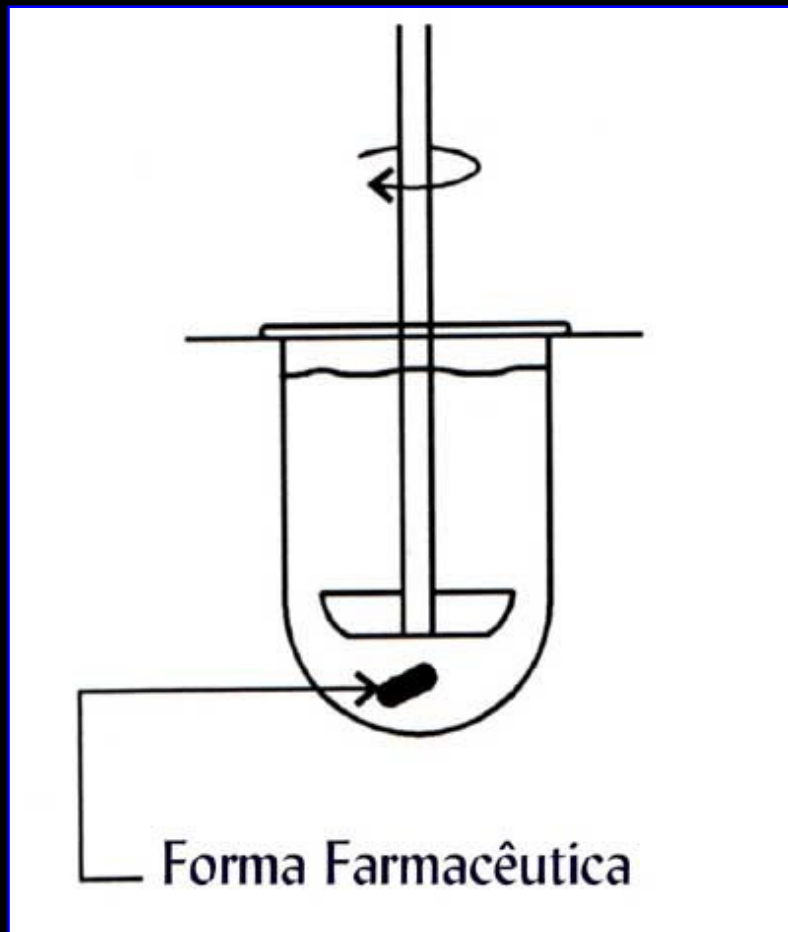
O SUBSTITUTO DO SUBSTITUTO ?

Racional: Dissolução = fase limitante

Limitações: Correlação *in vitro-in vivo* ?

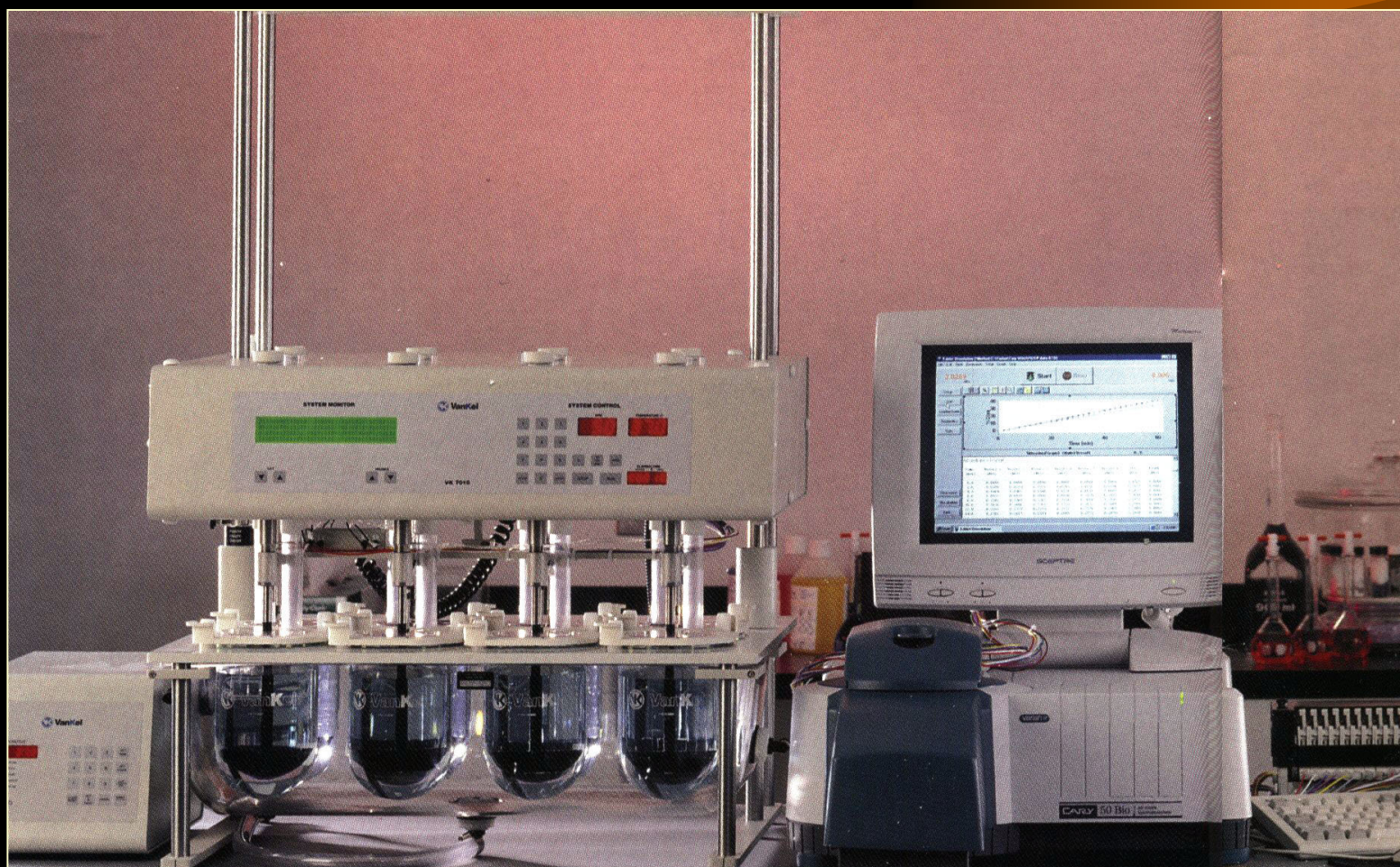
Aparato 2:

Cuba de precipitação e pá rotatória



- **padrão:**
 - teflon ou aço inoxidável
 - 900 ml
 - “sinkers” para formas de baixa densidade
- **modificações:**
 - 400 - 4000 ml
 - adição de tensoativos ao meio
 - alteração de pH no decorrer do ensaio
- **empregado para:**
 - formas sólidas (comprimidos)
 - formas de liberação modificada

Dissolutor de cubas acoplado a espectrofotômetro UV-Vis



Ensaio de Dissolução (FFSOLI): Comparação entre perfis (RE nº 483)

USP 24

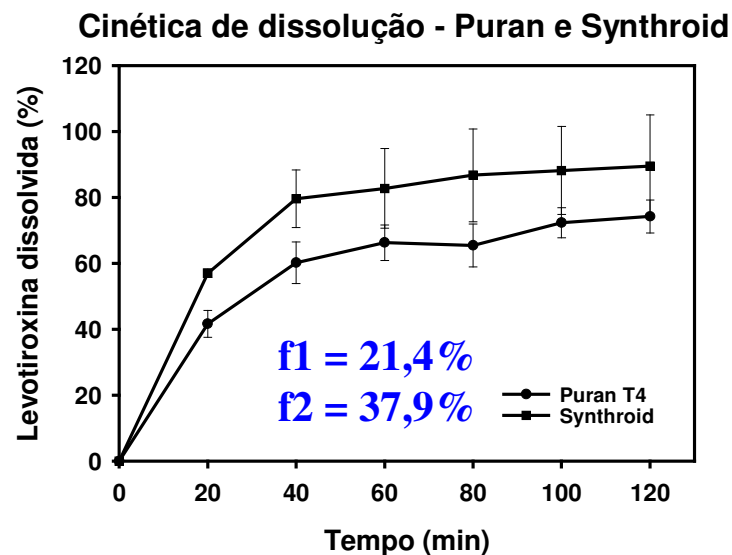
Aparato 2: pá

Meio: tampão fosfato pH 7,4

Volume: 500mL

Velocidade de rotação: 100 rpm

Tempo: 80 min (Q = 55%)



- Método modelo independente:

Fator de diferença (f_1)

Fator de semelhança (f_2)

- Crítérios Para Equivalência

$$f_1 < 15$$

$$f_2 > 50$$

Um valor de $f_2 = 50$ corresponde a uma diferença de 10%

Genéricos funcionam ?

224 medicamentos ANDA

Diferença ASC 3,5%

Genérico vs Referência

% medicamentos 80%

com $\pm < 5\%$ da ASC referência

% medicamentos 0,4%

com $> 15\%$ da ASC referência

127 Estudos BE (USA/1997)

ASC_{0-t} $3,47 \pm 2,84 \%$

$ASC_{0-\infty}$ $3,25 \pm 2,97 \%$

C_{max} $4,29 \pm 3,72 \%$

JAMA 258: 1200, 1987

JAMA 282: 1995, 1999

Genéricos funcionam ?

1. Não há **nenhum estudo prospectivo** mostrando que um genérico aprovado pelo FDA não apresentava a mesma eficácia e segurança clínica do produto inovador, mesmo em populações especiais como idosos e pacientes
2. A maioria das formulações comercializadas nunca foram testadas em **pacientes** ! (61% < FDA: 1981-1990)
3. Existem regras distintas para **categorias especiais** de fármacos e/ou formulações

Genéricos funcionam ?



DESAFIO no Brasil:

Manter o padrão de qualidade do lote testado

→ BPF, ANVISA

Medicamento Genérico: Efeito sobre o preço

The Lancet 360: 1590, 2002

Omeprazole (Austrália)				Antiretroviral combination therapy			
Genérico		Referência		Genérico		Referência	
11/98	-	11/98	43,3 US\$	07/00	231 US\$	09/00	870 US\$
11/99	30,9 US\$	11/99	31,3 US\$	09/00	66,7 US\$	10/00	77,6 US\$
11/00	30,0 US\$	11/00	30,6 US\$	02/01	29,2 US\$	03/01	59,3 US\$
11/01	24,1 US\$	11/01	24,5 US\$	08/01	24,6 US\$	08/01	59,3 US\$
↓ 45 %		↓ 44 %		↓ 97 %		↓ 93 %	

..... *No Brasil:*

economia de $\geq 35\%$ (vs referência)

ANVISA, agosto 2002

Indicação	Medicamento	Preço	Economia
Hiperlipemia	Lopid® (600 mg-30C)	R\$ 93,12	R\$ 52,22
	Genfibrozila	R\$ 40,90	(56 %)
Hipertensão	Renitec® (10mg -30C)	R\$ 36,87	R\$ 20,24
	Maleato de enalapril	R\$ 16,63	(55 %)
Dor	Novalgina GTS® (10 ml)	R\$ 3,68	R\$ 1,71
	Dipirona	R\$ 1,97	(46 %)

..... *No Brasil:* *competição entre genéricos*

ABCFarma, fevereiro 2003

Medicamento	Empresa	Preço	Economia
Amoxicilina 125 mg 5 ml (150 ml)	Medley Eurofarma	R\$ 11,54 R\$ 6,78	R\$ 4,76 (41 %)
Captopril 12,5 mg c/30	Apotex Hexal	R\$ 10,11 R\$ 7,94	R\$ 2,17 (21 %)
Fluconazol 150 mg c/2	Medley Teuto	R\$ 45,52 R\$ 29,25	R\$ 16,27 (36 %)

Medicamentos Genéricos: Prescrição e Dispensação



- **PRESCRIÇÃO**
 - SUS: DCB (*« nome genérico »*)
 - Serviços privados: *nome genérico ou comercial*
 - Restrição a intercambialidade: **Próprio punho !**
- **DISPENSACÃO: Substituição**
 - pelo Farmacêutico (*anotar na prescrição*)
 - pelo Genérico correspondente

Medicamento Genérico: Intercambialidade

Prova 2001 - Farmácia

Um médico de uma unidade hospitalar receitou ao seu paciente o medicamento Hiconcil® 500 mg cápsulas. Na farmácia, o responsável técnico dispensará o medicamento prescrito na receita, podendo substituí-lo por outro

- A. similar, com a anuência do paciente*
- B. similar, desde que consulte o médico*
- C. de referência, com anuência do paciente*
- D. de referência, sem consultar o médico*
- E. genérico, sem anuência do paciente*

Medicamento Genérico: Percepção dos consumidores

Fonte: PróGenérico (pesquisa Ipsos opinion: Outubro 2003)

ABORDAGEM NA SAÍDA DAS FARMÁCIAS

- 98 % já ouviram falar em genéricos (*mesmo PA e mais barato*)
- 3% citam tarja amarela com G azul
- 76% mencionaram a importância da prescrição médica para a escolha do medicamento
- 47% dizem estar pouco ou muito pouco informados sobre genéricos

Medicamento Genérico: Percepção dos médicos

Fonte: PróGenérico (pesquisa Ipsos opinion: Outubro 2003)

VISITAS AOS CONSULTÓRIOS

- 89 % não tem restrição a genéricos - 77% tem restrições aos similares
- Notas médias dos medicamentos:
9,3 (inovadores) - 8,2 (genéricos) - 5,3 (similares)
- Baixa prescrição: 18%
- 2/3: medicamente ou mal informados sobre genéricos
- 75% gostariam de ter informações sobre genéricos
- 89% já fizeram uso de genéricos para si ou para seus familiares

Desafios:

Troca ilegal de receita

- Cliente misterioso:

O entrevistador apresenta receita (ou pede o medicamento pelo nome) e observe a reação do balconista

- Oferta espontânea de alternativas diferentes:

NÃO: 67%

SIM: 34%

↪ 75% similares

Legislação brasileira

- Resolução RDC N^o 133 (29/05/2003)

Regulamento técnico para **Medicamentos similares**
≈ 7.600 registros !!

Biodisponibilidade Relativa (BDR = BE !):
prazo de até 10 anos p/ se adequar

Por questão legal, os similares **NÃO** serão
intercambiáveis