

MEDICAMENTOS SIMILARES NÃO INTERCAMBIÁVEIS: E AGORA?

NON-INTERCHANGEABLE SIMILAR MEDICINES: WHAT NOW?

MEDICAMENTOS SIMILARES NO INTERCAMBIABLES: ¿Y AHORA QUÉ?

A Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e determina, em seu artigo 12, que estes produtos não podem ser industrializados, expostos à venda ou entregues ao consumo sem registro no Ministério da Saúde.¹ Desde 1999, com a publicação da Lei 9.782 de 26 de janeiro de 1999³, o órgão responsável pela concessão deste registro é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Existem diversas categorias para o registro de medicamentos na ANVISA. Elas objetivam possibilitar que as empresas comprovem a qualidade, a eficácia e a segurança de seus produtos, nos termos da Lei 6.360/76, Art. 16, II e III¹, através do cumprimento de exigências compatíveis com o grau de risco que eles oferecem e com as propriedades específicas de seus fármacos, excipientes e formas farmacêuticas.

Medicamentos novos, genéricos e similares

A categoria de registro “medicamento novo” é destinada a medicamentos contendo fármacos sintéticos e semissintéticos inéditos, registrados no país com dossiê completo contendo os estudos pré-clínicos e clínicos de fases I, II e III. Também pode incluir produtos registrados com dossiê abreviado que contém novas concentrações, novas associações, novas formas farmacêuticas e novas vias de administração para fármacos sintéticos e semissintéticos já existentes no mercado brasileiro.⁴

Em sua grande maioria, as moléculas dos fármacos que são os princípios ativos dos medicamentos novos são pequenas (*small molecules*) e podem ser identificadas e quantificadas através dos métodos analíticos e bioanalíticos convencionais. Deste modo, para aumentar a concorrência do mercado e o acesso da população a medicamentos, a Organização Mundial de Saúde⁵, as agências reguladoras ao redor do mundo⁶⁻⁷⁻⁸ e a ANVISA⁴ estabelecem recomendações e/ou regras para o registro de cópias de medicamentos novos. De forma geral, a cópia é produzida por engenharia reversa do medicamento novo e deve comprovar sua equivalência terapêutica através da realização de ensaios físico-químicos (estudo de equivalência farmacêutica) e clínicos (estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência). No Brasil, a ANVISA permite o registro de dois tipos de cópias de medicamentos novos: medicamentos genéricos e medicamentos similares⁴. Para tal, disponibiliza uma lista dos medicamentos de referência que devem ser utilizados nos estudos comparativos exigidos para que a cópia demonstre a sua equivalência^{4,9}. Cabe lembrar que “medicamento de referência” não é uma categoria de registro e sim uma denominação atribuída pela ANVISA ao medicamento que deve ser utilizado como padrão de comparação no momento de realização de estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência com a cópia que se deseja registrar. De acordo com a versão atualizada da Lei 6.360/76, Art. 3º, XXII¹ o medicamento de referência deve ser o medicamento inovador. A ANVISA, no entanto, permite que medicamentos genéricos e similares sejam eleitos como medicamentos de referência quando o medicamento novo não está disponível no mercado brasileiro.¹⁰

Um esclarecimento necessário é o de que medicamentos genéricos e similares não contêm, obrigatoriamente, excipientes idênticos e/ou nas mesmas quantidades do que os encontrados nos medicamentos de referência. Assim, os estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência precisam demonstrar que as cópias, a despeito da existência de diferenças nos excipientes, maquinários utilizados para fabricação, fornecedores de matéria-prima, etc., serão capazes de apresentar a mesma performance dos seus medicamentos de referência no organismo dos pacientes. Neste momento, fica clara a importância do cumprimento das boas práticas de fabricação e da manutenção da qualidade dos ativos e excipientes utilizados quando da realização dos estudos que embasaram o registro do medicamento. Isto porque os testes realizados não costumam ser repetidos ao longo do tempo, a menos que ocorram certas mudanças na formulação ou no processo produtivo (pós-registro¹¹). São as boas práticas de fabricação e a responsabilidade do fabricante para com o que foi declarado no dossiê de registro que garantirão que o medicamento será sempre produzido da mesma forma e preservará sua qualidade, eficácia e segurança lote a lote.

Os medicamentos similares surgiram no país após 1971, quando o Brasil decidiu não reconhecer patentes para medicamentos¹². A legislação brasileira permitia às empresas fabricantes definirem elas próprias qual seria o medicamento de referência para o registro de seus similares e não havia exigência de comprovação da equivalência terapêutica do similar em relação ao medicamento considerado como referência. Era também

a ANVISA, através de suas resoluções, permite a isenção de registro para alguns produtos de baixo risco. Como exemplo, temos os medicamentos de notificação simplificada listados na RDC 199/06 (atualizada pela IN 3/09²).

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI)
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Autor para Correspondência:
Patrícia Helena Castro Nunes
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas (INI) na Fundação
Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)
E-mail:
patriciahcnunes@yahoo.com.br

referência, havendo, ainda, casos de formulações distintas, o que deu origem ao registro de muitas alternativas farmacêuticas.¹³ Em consequência, até a publicação da lei nº 9.279/96¹⁴ (que passou a regular os direitos e as obrigações relativos à propriedade industrial) foram registradas inúmeras especialidades contendo o mesmo fármaco, comercializadas com diversos nomes comerciais por diferentes laboratórios. Em 1999, após a publicação da regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos, tornou-se inconcebível a existência de critérios distintos para o registro de medicamentos similares no país.¹³ No entanto, apenas em 2003, a ANVISA iniciou a alteração gradual dos requisitos para registro e renovação de registro (que ocorre a cada cinco anos³) dos medicamentos similares para que ficassem semelhantes aos dos medicamentos genéricos. A expectativa da agência era a de que, até 2014, todos os medicamentos similares registrados teriam sido submetidos aos estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência.^{13,15}

Em 10 de outubro de 2014⁴, foi publicada a RDC 60, que uniformizou as exigências de registro para medicamentos genéricos e similares.^b A Agência também publicou a RDC 58¹⁷, que estabeleceu a possibilidade de medicamentos similares, cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência (ou bioisenção) tenham sido aprovados pela ANVISA, serem considerados intercambiáveis aos seus respectivos medicamentos de referência (mas não a outros medicamentos similares intercambiáveis ou a medicamentos genéricos). De acordo com a norma, a informação sobre a intercambiabilidade do medicamento similar deverá estar disponível em uma lista na página da ANVISA¹⁵ e na bula do medicamento.

A publicação da RDC 58/14 suscita importantes questionamentos em relação aos medicamentos que não estão na lista (similares não intercambiáveis, que continuarão disponíveis no mercado): (1) existe alguma justificativa para que os pacientes continuem utilizando cópias que não comprovaram ter “essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança” de seu medicamento de referência (ou seja, que não são intercambiáveis nos termos da Lei 6.360/76, Art. 3º, XXXIII)? (2) devemos continuar adquirindo e dispensando estes medicamentos nas instituições de saúde públicas e privadas de nosso país?

É de entendimento desta autora que a resposta para duas perguntas é não. Isto porque não se pode aceitar que medicamentos que não comprovaram ser intercambiáveis com seu medicamento de referência se utilizem dos dados de eficácia e segurança de medicamentos novos em sua bula¹⁸. Mais do que isso, é preciso considerar que vários dos medicamentos em uso corrente também são prescritos com base em estudos realizados com os medicamentos novos após a elaboração do seu dossiê de registro. Muitos deles geram as evidências de benefício destes medicamentos para diminuição de desfechos relevantes. Desta forma, utilizar medicamentos similares não intercambiáveis significa privar os pacientes de qualquer garantia de obtenção destes resultados positivos. Finalmente, e de forma mais específica para o Sistema Único de Saúde, a elaboração de listas como as dos medicamentos do componente básico, dos medicamentos do componente especializado e dos medicamentos do componente estratégico da assistência farmacêutica¹⁹, bem como de documentos que orientam a prescrição dos medicamentos presentes nestas listas (exs. Cadernos de Atenção Básica^{20,21}, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde²²) também é realizada com base nas informações oriundas das bulas dos medicamentos novos e nas melhores evidências científicas disponíveis na literatura (incluindo os efeitos sobre desfechos relevantes). Deste modo, a utilização de medicamentos similares não intercambiáveis por instituições públicas é totalmente incompatível com o racional que embasa a elaboração destes documentos, colocando em risco a saúde dos pacientes e a utilização correta dos recursos públicos.

AGRADECIMENTO

A autora agradece as valiosas contribuições dos farmacêuticos Michele de Medeiros Rocha (profissional farmacêutica de Assuntos Regulatórios) e Rodrigo Couto Massafra (profissional farmacêutico de Direito Sanitário).

b Consultar também Projeto de Lei 4828 de 7 de dezembro de 2012.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Presidência da República, Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. [Internet]. Brasília, DF; 1976. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 3, de 28 de abril de 2009. [Internet]. Brasília, DF; 2009. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=29/04/2009&jornal=1&pagina=53&totalArquivos=96>.
3. Brasil. Presidência da República, Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. [Internet]. Brasília, DF; 1999. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. [Internet]. Brasília, DF; 2014. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=660&data=13/10/2014>.
5. World Health Organization. Generic Drugs. Geneva, 2015 [acesso em 2015 junho 26]. Disponível em: <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>.
6. United States Food and Drug Administration. Abbreviated New Drug Application (ANDA): Generics. Silver Spring, 2014 [acesso em 2015 junho 26]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm>.
7. Health Canada. The safety and effectiveness of generic drugs. Ottawa, 2012 [acesso em 2015 junho 26]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/med-gen-eng.php>.
8. European Medicines Agency. Questions and answers on generic medicines. London, 2012 [acesso em 2015 junho 26]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos de referência [Internet]. Brasília; 2015. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 35, de 15 de junho de 2012. [Internet]. Brasília, DF; 2015. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/84fce9804d642e10b823f9c116238c3b/RESOLU%C3%87%C3%83O+rdc+35+de+2012.pdf?MOD=AJPERES>.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009. [Internet]. Brasília, DF; 2009. [acesso em 2015 julho]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3e1bf004515f86a82fc796514d51c4/RDC+N%C2%BA+48,+DE+6+DE+OUTUBRO+DE+2009.pdf?MOD=AJPERES>.
12. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Histórico da Legislação. In: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Manual Dos Medicamentos Genéricos. [Internet]. São Paulo, 2001. Disponível em: https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Publicacoes&acao=detalhes_capitulos&cod_capitulo=64.

13. ARAÚJO, LU; ALBUQUERQUE, KT; KATO, KC et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010.
14. Brasil. Presidência da República, Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.279, de 14 de maio 1996. [Internet]. Brasília, DF; 1996. [acesso em 2015 julho 1]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamento similar. [Internet]. Brasília, 2015. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+similares>
16. Senado Federal. Projeto de Lei nº 4.828 de 7 de dezembro de 2012. [Internet]. Brasília, 2012 [acesso em 2015 junho 26]. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=562644>
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. [Internet]. Brasília, DF; 2015. [acesso em 2015 abril 9]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=13/10/2014&jornal=1&pagina=659&totalArquivos=760>.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. [Internet]. Brasília, DF; 2009. [acesso em 2015 junho 30]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bulas+e+Rotulos+de+medicamentos/Bulas>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 – 9. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 228 p.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 128 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 37).
22. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Brasília, 2015. [acesso em 2015 junho 30]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>