

**Edite Azevedo**

---

**De:** Edgardo Goulart  
**Enviado:** sexta-feira, 25 de Novembro de 2011 09:01  
**Para:** arquivo  
**Assunto:** FW: Parecer da Ordem dos Medicos  
**Anexos:** Resposta ao INFARMED - prescrição por DCI.pdf

---

**De:** jorge correia santos [<mailto:jorgecorreiasantos764@gmail.com>]  
**Enviada:** quinta-feira, 24 de Novembro de 2011 20:24  
**Para:** Edgardo Goulart  
**Assunto:** Parecer da Ordem dos Medicos

**PEDIDO DE PARECER SOBRE O PROJECTO DE DI  
REGIONAL N.º 13/2011 - "ESTABELECE A OI  
PRESCRIÇÃO POR DENOMINAÇÃO COMUM INTE  
POSSIBILIDADE DE O UTENTE OPTAR LIV  
MEDICAMENTO GENÉRICO OU DE MARCA".**

Senhor Dr Edgardo Goulart

Junto enviamos , em anexo, a opinião da Ordem dos Medicos, elaborada pela sua Comissão Nacional Executiva, portanto a posição oficial acerca do assunto "Prescrição por Denominação Comum Internacional"

Pelo Conselho Médico dos Açores

Jorge Santos

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DA REGIÃO AUTÓNOMA DOS AÇORES	
ARQUIVO	
Entrada	3983 Proc. N.º 105
Data:	04/11/25 13/000

Exmo Sr Presidente Da Comissão Parlamentar de Saúde

.....

Assembleia da República

Palácio de S. Bento

1249-068 Lisboa

Cc: Presidência da República, Ministro e Secretários de Estado da Saúde, Associações de Doentes, Presidente do INFARMED, Presidente do Tribunal de Contas.

Assunto: Posição da Ordem dos Médicos relativa a uma potencial alteração da actual legislação sobre prescrição por DCI.

Excelência,

Numa carta que o Presidente do INFARMED enviou ao antecessor de V. Exa., sobre o assunto em epígrafe, datada de 21 de Fevereiro de 2011, que anexamos, são tecidas algumas considerações completamente equívocas sobre questões técnico-científicas relacionadas com os medicamentos genéricos e estranhamente questionada a fundamentação científica dos princípios que a Ordem dos Médicos defendeu nessa audição parlamentar na Comissão de Saúde, que teve lugar a 16 de Fevereiro de 2011. Não podemos deixar de corrigir e comentar o conteúdo desta carta.

Antes de tudo o mais pretendemos reafirmar a totalidade do documento que então entregámos à Comissão de Saúde, cuja substância reiteramos na íntegra e que completa as posições que aqui sustentamos, pelo que o reenviamos em anexo e recomendamos a sua leitura. Nele são feitas propostas para reduzir o custo com os medicamentos, em que insistimos.

Ao longo do presente documento, que solicitamos que seja formalmente distribuído a todos os Senhores Deputados da Comissão de Saúde, demonstraremos e reforçaremos que:

*- O INFARMED não tem razão em qualquer das alegações da sua carta.*

- Há marcas de genéricos que não são bioequivalentes a outras marcas do mesmo medicamento genérico, pelo que não podem intersubstituir-se.
- As guidelines internacionais permitem a aprovação de um genérico que origine uma diferença superior a 20% nas concentrações plasmáticas médias comparativamente com o medicamento de marca.
- O conceito de Biodisponibilidade nem sempre corresponde a Bioequivalência.
- As conclusões do artigo "Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration" são uma farsa.
- Há consequências negativas para os doentes, relativamente à substituição de genéricos, publicadas na literatura médica, conforme artigos citados neste documento.
- Um dos principais problemas da sucessiva substituição de genéricos por genéricos é a inevitável perturbação nos doentes mais idosos e nos menos letrados.
- A substituição de medicamentos genéricos por genéricos não aumenta a sua quota.
- Razões inerentes aos doentes impedem que a taxa de penetração das marcas de genéricos atinja 100% das vendas do correspondente princípio activo.
- Para evitar a substituição constante de marcas de genéricos, o médico pode optar por um medicamento do mesmo grupo terapêutico mas ainda protegido por patente.
- Os Médicos estão de acordo com a legislação em vigor e são favoráveis à prescrição de Genéricos, somente não podem aceitar, porque prejudicial aos doentes, princípio alicerçado no suporte científico publicado, uma substituição de genéricos entre si, tendo como único pressuposto interesses comerciais do circuito de medicamento.
- Portugal já tem uma das legislações de prescrição por DCI mais avançadas da Europa; o que está em causa nas propostas de quem procura alterar a legislação não é aumentar a quota da prescrição de genéricos, mas sim permitir a substituição de uma marca de um medicamento genérico por outra marca do mesmo medicamento genérico.
- A Troika não propôs a alteração da legislação de prescrição por DCI.

Relativamente ao conteúdo da referida carta do INFARMED, em nome do rigor científico e da clarificação de algumas dúvidas, é nosso dever efectuar as apreciações que se seguem, a que acrescentamos mais algumas considerações sobre a problemática da prescrição por DCI.

Sem dizer exactamente a que é que se refere, pelo que não tem qualquer valor e se trata de uma afirmação que rejeitamos veementemente, o Presidente do INFARMED começa por

assegurar que a Ordem dos Médicos não teve em consideração a definição de medicamento genérico e que, em consequência, produziu informações erróneas.

Espanta-nos esta afirmação retórica, até porque o documento elaborado pela Ordem dos Médicos foi revisto e beneficiou da contribuição de inúmeros Colegas e de quatro Farmacologistas Clínicos.

Mais grave, porém, é o facto de se procurar transmitir a ideia de que a problemática actual se centra nuclearmente na questão da biodisponibilidade dos genéricos versus medicamento original, o que não é verdade. Esse é um dado relativamente pacífico, ainda assim apenas relativamente, e a actual legislação já impõe a prescrição por DCI desde 2002 quando existem medicamentos genéricos do mesmo princípio activo (Decreto-Lei n.º 271/2002, de 2 de Dezembro).

Repetimos que a Ordem dos Médicos aconselha a prescrição de genéricos, sempre que o Médico entender fazê-lo em diálogo com o doente, pelo que não entendemos porque se continua a tentar confundir esta questão. Saliêntamos que há muitos doentes que, depois de terem experimentado os genéricos e não se terem sentido bem ou não terem obtido os mesmos resultados, insistem em continuar a tomar o medicamento original. Também por este motivo, a prescrição de um medicamento genérico dificilmente atingirá os 100% de taxa de prescrição para cada molécula.

Por razões semelhantes, igualmente sem qualquer responsabilidade médica, a quota de genéricos, em unidades, nunca atingirá os 100%, considerando apenas as moléculas disponíveis, porque há marcas que se sobrepõem ao princípio activo e que os doentes preferem/exigem, como o ben-ur-ron, o voltaren, o brufen, o lorenin, o lexotan, diversos contraceptivos orais, etc. Correspondem a moléculas antigas, de baixo preço e sem diferença significativa de custo entre originais e genéricos, algumas não sujeitas a receita médica obrigatória, mas que, pelo volume da sua utilização, contribuem de modo significativo para que a quota de genéricos seja inferior aquilo que, aparentemente, poderia ser.

Toda a problemática presente, relativa à prescrição obrigatória e exclusiva por DCI, está relacionada com a vontade do legislador em considerar que todos os genéricos são bioequivalentes entre si e que, por conseguinte, a substituição de um genérico por outro genérico deveria ser possibilitada sem quaisquer limitações, teoricamente visando a dispensa do medicamento mais barato.

Porém, o que está demonstrado é que há genéricos que, sendo bioequivalentes em relação ao produto original (fármaco de referência) podem não ser bioequivalentes entre si, pelo que a substituição desregrada de genéricos é prejudicial aos Doentes e à Qualidade da Saúde, com custos indirectos difíceis de calcular.

Aliás, a própria definição de genéricos é abusiva e pouco rigorosa, ao considerar que biodisponibilidade é sempre igual a bioequivalência, o que não é necessariamente verdade, particularmente para os fármacos endovenosos, nomeadamente no caso do fentanilo,

conforme informação de muitos Colegas anestesistas. No nosso documento desafiámos o INFARMED a proceder a verdadeiros estudos de bioequivalência de alguns fármacos usados em anestesia, mas registamos com tristeza que o Presidente do INFARMED evitou abordar esta questão na sua resposta... Já o esperávamos.

Esta situação é tanto mais grave quanto há exemplos publicados que atestam a falta de bioequivalência de genéricos endovenosos com consequências potencialmente mortais para os doentes. É o caso da vancomicina genérico, também à venda em Portugal, que tem como principal indicação "Infecções graves, possivelmente com risco de vida, causadas por microrganismos Gram positivo susceptíveis que não podem ser tratadas com outros antimicrobianos eficazes e menos tóxicos, tais como as penicilinas e cefalosporinas".

Um artigo recentemente publicado demonstrou que alguns genéricos da vancomicina, não obstante cumprirem os critérios farmacológicos de bioequivalência, falharam completamente em demonstrar *in vivo* actividade anti-bacteriana contra o *Staphylococcus aureus*, ao contrário do produto original ("Generic vancomycin products fail *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the innovator". Vesga O e al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010; 54: 3271-9).

Mais uma vez, comprova-se que biodisponibilidade nem sempre é igual a bioequivalência. No caso dos antibióticos, as razões são quatro (Vesga O e al. *AAC*, 2010; 54: 3271-9):

- 1) Muitos antibacterianos são secretados na natureza por microorganismos e a produção industrial da molécula activa envolve complexos processos de biossíntese, purificação e manufactura, difíceis de replicar mesmo para a empresa original.
- 2) Duas moléculas podem parecer similares sem serem idênticas, com diferentes efeitos biológicos.
- 3) Os produtores dos genéricos não conhecem necessariamente a natureza, a composição e as interacções farmacológicas dos excipientes utilizados pela empresa do produto original, para evitar polimorfismos do princípio activo.
- 4) Enquanto a maior parte dos medicamentos interage apenas com o doentes, os antimicrobianos também confrontam o organismo invasor, um triângulo dinâmico com numerosas possibilidades de variações biológicas.

Voltando à carta do INFARMED e ao contrário do que esta indicia, nunca afirmámos que a legislação portuguesa fosse diferente da europeia. A legislação nacional está em linha com a legislação internacional, que aceita uma definição de genéricos decidida por mera convenção, sem bases científicas, feita para baixar os níveis de investimento dos produtores, facilitar, e agilizar a aprovação de genéricos, sendo pouco consentânea com o rigor que a Medicina e os Doentes actualmente exigem.

É inacreditável e revela uma inaceitável falta de rigor que o INFARMED afiance que a legislação em vigor torne virtualmente impossível a aprovação de um genérico que origine uma diferença de 20% nas concentrações plasmáticas médias relativamente ao medicamento de marca.

Imagine-se, por exemplo, um fármaco cujas concentrações médias sobre o produto original são de 121,5% e que o respectivo intervalo de confiança a 90% não ultrapasse o correspondente a 7% de variabilidade (3,5% para cada lado), pelo que está de acordo com a definição de genérico. Este genérico cumpre a legislação, é aprovado, mas tem uma diferença superior a 20% para o produto original.

É afirmado pelo INFARMED que mais de 90% dos genéricos do mercado diferem menos de 10% do medicamento de referência. A ilação óbvia é que em 10% dos casos a variabilidade é superior! O que implica que se se substituísse um genérico que variasse mais de 10% para cima, por um que variasse mais de 10% para baixo, relativamente ao produto de marca, estaríamos a provocar variações das concentrações do princípio activo superiores a 20%, com óbvias consequências clínicas.

De igual modo, se a variação fosse de 15%, para baixo dos 100% do original, e de 20% para cima, mantendo-se rigorosamente dentro da definição de genéricos, a mudança de um genérico para outro pode ser responsável por uma variação de 35% da biodisponibilidade do princípio activo, com óbvias e inaceitáveis consequências clínicas.

Imagine-se agora que a situação acima descrita está sempre a acontecer porque o doente recorre a diferentes farmácias ou porque o farmacêutico, por sucessivos acordos de favorecimento que vai fazendo com distintas marcas de genéricos, está sempre a mudar a marca ao doente. Provoca-se uma permanente e, nalguns casos, intolerável instabilidade clínica, com risco de perda ou redução de eficácia ou de ocorrência de toxicidade.

A forma parcelar e parcial como o INFARMED se refere ao artigo "Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration" é caricata e chocante. Lamentavelmente, o INFARMED apenas leu o resumo, não leu a discussão do artigo. Efectivamente, este é um artigo extraordinário por envolver a análise de 2070 estudos e pelas conclusões a que chega, parecendo que tudo está bem na política e na ciência dos genéricos! Pois bem, é mentira e o próprio artigo se desmente.

Efectivamente, vale a pena ler a discussão toda do artigo, que chama a atenção para as limitações dos estudos, sobretudo a parte que aqui se transcreve na língua original e que, por si só, torna completamente inequívoca a falácia das conclusões.

É que, até muito recentemente, os laboratórios não eram obrigados a reportar os estudos com resultados negativos; logicamente, só reportavam e publicavam os estudos com resultados favoráveis. Por isso, as conclusões deste artigo só podiam ser excelentes. Todavia, a verdade é que só a partir de 2009 (ver as duas referências bibliográficas), se começou a saber alguma coisa sobre falhas nos estudos de bioequivalência. Até aí todo o sistema era uma completa farsa, pelo que as conclusões do artigo não são técnica nem cientificamente válidas!

Mesmo a partir dessa data, os laboratórios só reportam os estudos negativos se não o puderem evitar... A forma deliberadamente demagógica e pouco rigorosa como o

INFARMED e outros se referem a este artigo é uma forte evidência do modo como tentam mistificar e confundir a realidade dos factos, a opinião pública e os decisores políticos.

Veja-se o que os próprios autores afirmam:

“Our retrospective analysis has the advantage that it encompassed results of a large number of acceptable bioequivalence studies (2070) submitted to the Agency in support of generic drug products approved over a long time period (12 y). Nonetheless, information is lacking about some factors that could influence the variability of the data collected. First, it is not possible to compare the variability of the data from acceptable bioequivalence studies in our study with the variability of data from unacceptable bioequivalence studies conducted during the same time period. This is because, until recently, ANDA applicants were not required to submit all bioequivalence studies conducted on the final to-be-marketed formulation. The Agency did not begin to receive results from an appreciable number of unacceptable bioequivalence studies until after a Pharmaceutical Sciences Advisory Committee meeting in 2000, at which ANDA applicants were urged to submit the results of all bioequivalence studies on the final generic drug formulations.<sup>55</sup> Thus, although the Office of Generic Drugs has received some data from unacceptable bioequivalence studies, we presently have no way of determining whether these data are from all unacceptable bioequivalence studies or represent a biased sample. Since ANDA applicants are now required to submit data from all bioequivalence studies on a drug product formulation submitted for approval,<sup>45</sup> it will be possible for the FDA to conduct comparative analyses of acceptable and unacceptable bioequivalence study data.”

55. Conner DP. Failed bioequivalence studies. Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences Meeting Transcript, November 16, 2000. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3657t2.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3657t2.pdf) (accessed 2009 Aug 2).

45. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Fed Regist 2009;74:2849-62.

Deve também salientar-se que o intervalo de confiança a 90% é um intervalo deliberadamente mais alargado para facilitar o cumprimento dos critérios de definição e aprovação de produto genérico. Um intervalo de confiança de 95%, como é usado habitualmente em estatística médica, porque exige um maior rigor e um menor grau de erro, implicaria que o intervalo de confiança seria mais alargado, pelo que haveria mais produtos que não poderiam ser aceites como genéricos. Foi o legislador que optou deliberadamente por diminuir o grau de “confiança” dos genéricos. Em todo este processo se nota a vontade de facilitar, independentemente das consequências para os doentes, quando devia ser exactamente ao contrário.

É interessante e não podemos deixar de salientar que a variação admitida entre diferentes lotes do mesmo medicamento, de doseamento do princípio activo *in vitro*, seja genérico ou de marca, é de  $\pm 5\%$ . Desafio o INFARMED a demonstrar qual é a relação transposta deste doseamento para as concentrações na comparação dos genéricos com o produto original, onde se permite uma variação muito superior, de menos 20% a mais 25%, considerando o intervalo de confiança a 90%. É mais do que óbvio que os genéricos não são todos iguais.

Reforçamos os conceitos longamente explicados pelo Prof. Frederico Teixeira na Comissão de Saúde da Assembleia e que estão integralmente correctos e cientificamente inatacáveis. O Prof. Frederico Teixeira é Farmacologista Clínico e Professor Jubilado de Farmacologia e Terapêutica. A quaisquer pessoas sem o mesmo nível de formação não reconhecemos capacidade e conhecimento suficientes para o criticar ou colocar em causa.

Mais uma vez, conforme referimos no nosso documentos anterior, reafirmamos que os genéricos de medicamentos de janela terapêutica estreita que foram aprovados antes da revisão das *guidelines* tornarem a sua aprovação mais exigente continuam a ser livremente comercializados, revelando o pouco rigor destes processos. Com consequências para os doentes, como atestam vários artigos.

De facto, não é verdade, e estranhamos indignadamente a afirmação feita pelo Prof Jorge Torgal, que não haja consequências negativas para os doentes publicadas na literatura médica relativamente à substituição de genéricos. Basta consultar a base de dados da PUBMED para se encontrarem várias publicações, das quais citamos aqui algumas:

- Frederick Andermann, Mei Sheng Duh, Antoine Gosselin, Pierre Emmanuel Paradis. "Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes". *Epilepsia*, 48 (3): 464-9, 2007

- Maarten Treur, Bart Heeg, Hans-Jürgen Möller, Annette Schmeding, Ben van Hout. "A pharmaco-economic analysis of patients with schizophrenia switching to generic risperidone involving a possible compliance loss". *BMC Health Services Research* 2009, 9:32 doi:10.1186/1472-6963-9-32

- Julie Eve Desmarais, Linda Beauclair & Howard C. Margoese. "Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review". *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 00 (2010) 1-11

Deste último artigo vale a pena reproduzir todo o respectivo resumo, porque extremamente pedagógico: "Generic medications do not undergo the rigorous approval process required of original medications. Their effectiveness and safety is expected to be equal to that of their more expensive counterparts. However, several case reports and studies describe clinical deterioration and decreased tolerability with generic substitution. Pubmed was searched from January 1, 1974 to March 1, 2010. The MeSH term "generic, drugs" was combined with "anticonvulsants," "mood stabilizers," "lithium," "antidepressants," "antipsychotics," "anxiolytics," and "benzodiazepines." Additional articles were obtained by searching the bibliographies of relevant references. Articles in English, French, or Spanish were considered if they discussed clinical equivalence of generic and brand-name medications, generic substitution, or issues about effectiveness, tolerability, compliance, or economics encountered with generics. Clinical deterioration, adverse effects, and changes in pharmacokinetics are described with generic substitution of several anticonvulsants/mood stabilizers (carbamazepine, valproate, lamotrigine, gabapentin, topiramate, lithium), antidepressants (amitriptyline, nortriptyline,



desipramine, fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline, venlafaxine, mirtazapine, bupropion), antipsychotics (risperidone, clozapine), and anxiolytics (clonazepam, alprazolam). Generics do not always lead to the anticipated monetary savings and also raise compliance issues. Although the review is limited by publication bias and heterogeneity of the studies in the literature, we believe there is enough concern to advise generic switching on an individual basis with close monitoring throughout the transition. Health professionals should be aware of the stakes around generic substitution especially when health economics promote universal use of generics”

- Atholl Johnston. “Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension”. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010; 70 (3): 320–334

Deste artigo também se transcreve o respectivo resumo: “Cost-containment measures in healthcare provision include the implementation of therapeutic and generic drug substitution strategies in patients whose condition is already well controlled with pharmacotherapy. Treatment for hypertension is frequently targeted for such measures. However, drug acquisition costs are only part of the cost-effectiveness equation, and a variety of other factors need to be taken into account when assessing the impact of switching antihypertensives. From the clinical perspective, considerations include maintenance of an appropriate medication dose during the switching process; drug equivalence in terms of clinical effectiveness; and safety issues, including the diverse adverse-event profiles of available alternative drugs, differences in the ‘inactive’ components of drug formulations and the quality of generic formulations. Patients’ adherence to and persistence with therapy may be negatively influenced by switching, which will also impact on treatment effectiveness. From the economic perspective, the costs that are likely to be incurred by switching antihypertensives include those for additional clinic visits and laboratory tests, and for hospitalization if required to address problems arising from adverse events or poorly controlled hypertension. Indirect costs and the impact on patients’ quality of life also require assessment. Substitution strategies for antihypertensives have not been tested in large outcome trials and there is little available clinical or economic evidence on which to base decisions to switch drugs. Although the cost of treatment should always be considered, careful assessment of the human and economic costs and benefits of antihypertensive drug substitution is required before this practice is recommended.”

Este artigo deve ser integralmente lido. De forma exaustiva analisa vários dos problemas dos medicamentos genéricos, dos quais referimos aqui apenas alguns:

- Os estudos de biodisponibilidade são feitos em adultos saudáveis dos 18 aos 55 anos, pelo que há um imenso leque de variabilidade que não é avaliado, nomeadamente os efeitos cumulativos, a insuficiência renal, a polipatologia e a polifarmácia, etc.
- Diferenças ligadas ao método de fabrico, à formulação galénica, à estabilidade, aos excipientes e às impurezas não são devidamente analisados.

- A adesão do doente à terapêutica é afectada por mudanças sucessivas de marca e o consumo de recursos de saúde pode aumentar.

- Lima DM, dos Santos LD, Lima EM. "Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications". *J Pharm Biomed Anal*, 2008; 47: 934-7.

O abstract deste artigo fala por si: "Stability of enalapril maleate formulations can be affected when the product is exposed to higher temperature and humidity, with the formation of two main degradation products: enalaprilat and a diketopiperazine derivative. In this work, stability and drug release profiles of 20 mg enalapril maleate tablets (reference, generic and similar products) were evaluated. After 180 days of the accelerated stability testing, most products did not exhibit the specified amount of drug. Additionally, drug release profiles were markedly different from that of the reference product, mainly due to drug degradation. Changes in drug concentration and drug release profile of enalapril formulations are strong indicators of a compromised bioavailability, with possible interferences on the therapeutic response for this drug".

- Vial J, Cohen M, Sassi P, Thiébaud D. "Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis". *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 2019-33

O docetaxel é um fármaco usado na terapêutica do cancro, particularmente da mama. Do resumo transcreve-se a introdução e a paradigmática conclusão: **INTRODUCTION:** The aim of this study was to evaluate the quality of 31 commercially available generic formulations of docetaxel purchased in 14 countries by comparing their docetaxel content, impurity levels and pH versus those of the proprietary product Taxotere (Tx). **CONCLUSIONS:** This study demonstrated that from an analytical point of view, 90% of the generic docetaxel formulations evaluated contained insufficient active drug, high levels of impurities or both. This has the potential to affect both efficacy and safety of the drug.

- Hellström J, Rudholm N. "Side effects of generic competition?" *Eur J Health Econ*, 2004; 5: 203-8. This study examined the relationship between generic drug market shares and the number of reported side effects. Yearly time-series data for the number of reported side effects and information on market shares, prices, and quantities from 1972 to 1996 were used in this study. Poisson and negative binomial regression models were used in the statistical analysis. The results show that increased generic market share increases the number of reported side effects for all estimated models. When studying the relationship at the substance level, increasing generic market shares increases the number of side effects for 7 of the 15 substances. Generic substitution laws and measures to increase generic competition may thus have unintended consequences since these results show a positive relationship between generic market shares and reported side effects.

- Helderman J, Kang N, Legorreta A, Chen J. Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic ciclosporin". *Appl Health Econ Health Policy*, 2010; 8: 61-8.

**BACKGROUND:** Generic ciclosporin A modified (CsA) does not have an equivalent pharmacokinetic profile to branded CsA in some transplant populations, potentially leading to negative clinical consequences and increased long-term costs. **OBJECTIVE:** To assess direct healthcare costs for de novo renal transplant recipients in the US receiving branded versus generic CsA in the first month after transplantation. **METHODS:** Administrative claims data from eight private US health plans were linked to the Organ Procurement and Transplantation Network data. A total of 227 renal transplant cases between 1996 and 2004 were included: 183 were dispensed branded CsA and 44 received generic CsA. Log transformed multiple linear regression was used to model total first-year healthcare costs after the initial CsA claim, controlling for both patient demographics and clinical characteristics and clustering at the transplant centre level. **RESULTS:** After controlling for patient factors and pre-CsA costs, total healthcare costs were significantly higher ( $p = 0.04$ ) for patients receiving generic CsA versus branded CsA. The main driver for the difference was the cost associated with immunosuppressants other than CsA ( $p = 0.01$ ). **CONCLUSION:** Despite initial perceived cost savings associated with generic CsA, de novo renal transplant recipients incurred greater total healthcare costs than those treated with branded CsA. Patients receiving generic CsA may need higher doses or other immunosuppressants to maintain the transplanted kidney than patients receiving branded CsA. Providers and payers need to be aware of potential differences in total healthcare costs between formulations of bioequivalent critical-dose drugs to make the best choice for patient care.

- Kharasch E, Subbarao G, Cromack K, Stephens D, Saltarelli M. "Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers". *Anesth Analg*, 2009; 108: 1796-802. **BACKGROUND:** Sevoflurane is produced by several manufacturers. Currently marketed sevoflurane formulations differ in their method of synthesis, impurities, containers in which they are sold, and water content. Of the various types of chemical degradation to which sevoflurane is susceptible, the most pertinent is degradation by Lewis acids (such as metal oxides and metal halides) to hydrofluoric acid and other toxic compounds. Water inhibits such degradation. This observational study determined the degradation profile of three formulations of sevoflurane (two lower-water and one higher-water formulation) when stored in three types of vaporizers. **CONCLUSIONS:** Lower-water sevoflurane underwent substantial degradation to hydrofluoric acid and other degradants during storage in the Penlon Sigma Delta vaporizer. Differences in water content of sevoflurane formulations and potential for degradation present a potential patient safety issue.

- Dentali F, Donadini M, Clark N, Crowther M, Garcia D, Hylek E, Witt D, Ageno W. "Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature". *Pharmacotherapy*, 2011; 31: 386-93. The results of our systematic review suggest that generic warfarin products may be as safe and effective as brand name products and that patients may be safely treated with these products. However, closer monitoring may be reasonable when switching brands, as variations in individual INR response may be seen.

Poderíamos continuar a citar artigos, mas esperamos que estes já contribuam suficientemente para sustentar a consistência das posições e das razões da Ordem dos

Médicos na defesa dos interesses dos doentes e da boa medicina! Porém, se for colocada em causa a credibilidade científica da Ordem dos Médicos aprofundaremos esta questão. Mas esse seria um caminho que poderia afectar a credibilidade dos próprios genéricos...

Recordamos que, não obstante poder fazê-lo com sustentação científica, a Ordem não está contra os genéricos, que até aconselha, mas sim contra a substituição permanente e selvagem entre diferentes marcas de genéricos por meros interesses comerciais, com prejuízos potenciais e reais para os Doentes e para a Qualidade dos Cuidados de Saúde e sem benefícios económicos para o país, quiçá até com prejuízo.

Regressando à carta do INFARMED, mais uma vez nos confrontamos com uma propositada promiscuidade de conceitos e realidades. As questões de farmacovigilância, que conscientemente levantámos, não têm a ver com a utilização de medicamentos genéricos mas sim com as trocas de genéricos por genéricos, variando biodisponibilidade, método de fabrico, forma galénica, excipientes, impurezas, aspecto das caixas e dos comprimidos.

O INFARMED informa que o sistema de monitorização da segurança utilizado em Portugal é comum ao do resto da Europa. Mas a Ordem dos Médicos não disse o contrário. O que o INFARMED também devia informar, mas não informou, pelo que a Ordem informa, é que a legislação dos genéricos em Portugal é diferente do resto da Europa e a literacia do povo português também é diferente do resto da Europa, pelo que em Portugal há problemas com os genéricos que não existem no resto da Europa e que ultrapassam o sistema de farmacovigilância.

Portugal é dos poucos países da EU onde a prescrição por DCI é obrigatória, a par de França, Estónia, Roménia e Lituânia. Em Portugal é possível estarem no mercado cerca de uma centena de marcas diferentes do mesmo genérico, ou mesmo mais, criando um potencial imenso de confusão e substituição desregrada, prejudicial ao país e aos doentes, que confunde e complica um sistema efectivo de farmacovigilância.

Insistimos num dos principais problemas da substituição de genéricos por genéricos, que é a perturbação inevitável e permanente nos doentes mais idosos e nos menos letrados. Em utentes idosos polimedicados, que normalmente tomam vários fármacos, imagine-se multiplicar este factor de substituição por 6 ou 8 vezes, por exemplo. Facilmente se percebe o enorme risco da substituição de medicamentos genéricos por genéricos e os custos que daí podem advir para os doentes e para o SNS como consequência de erros de posologia. Relativamente ao mesmo princípio activo, o utente corre o risco de num mês lhe ser dispensado um comprimido laranja redondo de faces planas, noutra mês um azul oblongo e noutra ainda um amarelo com outro formato; os erros serão inevitáveis.

O consumo médio da população idosa é de 9 medicamentos por dia (MacLaughlin, E. J., Raehl, C. L., et al. Assessing Medication Adherence in the Elderly. *Drugs Aging* 2005; 22 (3): 231-255) e 42,5% dos doentes idosos (>65 anos) polimedicados (>5 medicamentos) cometem erros na terapêutica, sendo os mais comuns a alteração da posologia e a duplicação da terapêutica (Fernández Lisón LC, et al. Medication errors and non-

compliance in polymedicated elderly patients – Farm Hosp. 2006 Sep-Oct;30(5):280-3). Este complexo e perigoso panorama será terrivelmente agravado pela permanente substituição dos fármacos, pois o idoso nunca conseguirá habituar-se a identificá-los correctamente.

Face às confusões de comunicação que têm existido sobre esta matérias, a Ordem dos Médicos clarifica novamente que as modificações que se pretendem introduzir na legislação em vigor sobre prescrição por DCI visam essencialmente permitir a total liberdade de substituição na farmácia de medicamentos genéricos por genéricos.

Como é fácil de compreender, a substituição de medicamentos genéricos por genéricos não aumenta a sua quota, não diminui a despesa, particularmente se todos tiverem o mesmo preço, apenas aumenta as margens da farmácia. Pode até aumentar a despesa se a troca for feita por um genérico de preço superior.

É fundamental desmistificar, também, que os médicos não prescrevam ou estejam contra os genéricos. O Clopidogrel (Plavix), um antiagregante plaquetar de preço elevado, é um excelente exemplo. Depois de passar a genérico, em pouco mais de um ano a taxa de penetração mensal de medicamentos genéricos deste princípio activo atingiu quase os 90% (fonte: HMR). Como seria de esperar, as empresas de MGs que conquistaram quota de mercado mais significativa e aceleraram a perda do Plavix são as que visitam o médico. Com o Donepezilo (Aricept), um inibidor específico e reversível da acetilcolinesterase, de preço muito elevado, passou-se precisamente o mesmo.

Se subsistem dúvidas se o médico português aderiu aos genéricos atentemos nos seguintes dados de quota de mercado anualizada (IMS MAT Junho 2011) : Omeprazole 90%, Clopidogrel, 79%, Sinvastatina 93%, Atorvastatina 21% (mas já com 50% após apenas seis meses de comercialização), Pantoprazole 80%, Losartan + Hidroclorotiazida 69%, Risperidona 69%, Lansoprazole 83%, Donepezilo 71%, Pravastatina 84%, Venlafaxina 63%, Sertralina 84%, Tansulosina 64%, Fluoxetina 80%, Ramipril 81%, Irbesartan 60%, Metformina 46%, Finasterida 89%, Paroxetina 80%, Amlodipina 73, Topiramato 59%, Ciprofloxacina 87%.

Estes dados são referentes ao Top 75 de vendas em Portugal, naturalmente só considerando as moléculas para as quais existe genérico disponível.

Repetimos que não pode esquecer-se que a taxa de prescrição de genéricos de qualquer molécula dificilmente será alguma vez de 100%, porque há doentes que se recusam a tomar genéricos quer porque, depois de terem experimentado, alegam que não é igual no efeito e/ou na tolerabilidade, quer porque a diferença de preço com original não o justifica, ou por qualquer outro motivo.

Mais ainda, acima de 60% das prescrições estão desbloqueadas, permitindo a substituição, e dentro das bloqueadas muitas serão prescrições de genéricos. É por demais evidente que não há resistências aos genéricos por parte da generalidade dos médicos, há sim uma e fundamentada resistência à alteração da prescrição médica nas farmácias.

Aliás, nos países europeus onde a taxa de prescrição de genéricos é mais elevada, a prescrição por DCI não é obrigatória.

Para aumentar a taxa de prescrição de genéricos em Portugal, o que é essencial é eliminar as barreiras burocrático-jurídicas à autorização da introdução de genéricos de novos fármacos. Actualmente encontram-se retidas pelo tribunal as autorizações para a passagem a genérico de cerca de 40 novas moléculas. Atente-se no caso da Atovastatina, onde apenas dois ou três genéricos conseguiram passar o crivo dos tribunais administrativos. Após cerca de seis meses de comercialização, a sua quota mensal já era superior a 50%.

Tal como já fizemos anteriormente, chamamos novamente a atenção para o facto de em cada área terapêutica onde existe um medicamento genérico existir como alternativa um medicamento protegido por patente, aprovado e participado pelo INFARMED.

Isso significa que, à semelhança do que aconteceu em França, por exemplo, para evitar o risco da substituição permanente e constante de marcas de genéricos por outras marcas de genéricos, o médico opte por seleccionar um medicamento ainda protegido por patente, normalmente com uma pequena inovação terapêutica, e por isso aprovado, mas também significativamente mais caro. No final, o prejuízo económico que adviria de um mercado sem limites na substituição de genérico por genérico pode ser significativo.

A quota de genéricos só aumenta se forem desbloqueados novos genéricos e não se substituírem livremente nas farmácias, uns pelos outros, os já existentes.

Uma legislação semelhante à que existe actualmente na Madeira, com necessidade de justificação quando se opta por uma marca de genérico e não se quer permitir a substituição por outra marca de genérico, cria artificialmente dois cenários de prescrição, uma vez que o médico só tem de justificar a sua opção por uma marca quando existe medicamento genérico. A criação artificial de dois sub-mercados (com e sem patente) e de duas formas de prescrever, penaliza a prescrição de medicamentos genéricos e induz ao desvio da prescrição para medicamentos protegidos por patente, mais caros, e, conseqüentemente, a um aumento da despesa.

A quota de mercado de MGs da Madeira, em unidades, era a mais baixa do país e continua a sê-lo depois de prescrição obrigatória por DCI ter sido implementada, sem um crescimento absoluto acima do crescimento nacional.

Finalmente, a Ordem dos Médicos sublinha que a Troika não recomenda a alteração da legislação de prescrição por DCI, precisamente porque Portugal já tem a legislação que necessita e que é uma das mais avançadas da Europa.

É paradigmático que não o faça quando o tema dos genéricos é abordado com algum detalhe. Cumpra-se o objectivo da remoção de barreiras à entrada, que a Ordem dos Médicos estará disponível para incentivar a sua prescrição, como sempre o fez.

Por todas as razões enunciadas, é uma questão absolutamente nuclear para a Ordem dos Médicos e para a defesa da Qualidade da Medicina portuguesa, dos Doentes e dos medicamentos genéricos, que a legislação actualmente em vigor sobre prescrição por DCI não sofra qualquer alteração. Alterações em sentido que possam prejudicar os Doentes contarão sempre com uma fortíssima oposição por parte da Ordem dos Médicos.

Dentro do princípio da defesa dos Doentes e da Qualidade dos Cuidados Médicos, reiteramos a total disponibilidade da Ordem dos Médicos para dialogar sobre as matérias analisadas e discutidas neste documento e para colaborar construtivamente no estímulo ao aumento da prescrição de genéricos e à redução da despesa global com medicamentos sem colocar em causa a terapêutica adequada dos Doentes.

Com os melhores cumprimentos,

Lisboa, Agosto de 2011