

ANDRÉ LUÍS FRANCO COTIA

Equivalência clínica entre antibióticos de referência versus seus genéricos: uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

Áreas de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Ícaro Boszczowski

São Paulo

2022

ANDRÉ LUÍS FRANCO COTIA

**Equivalência clínica entre antibióticos de referência versus seus
genéricos: uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Infecções Relacionadas à
Assistência à Saúde

Áreas de Concentração: Doenças
Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Ícaro Boszczowski

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cotia, André Luis Franco

Equivalência clínica entre antibióticos de referência versus seus genéricos : uma revisão sistemática e meta-análise / André Luis Franco Cotia. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Ícaro Boszczowski.

Descritores: 1.Antibióticos genéricos
2.Equivalência clínica 3.Eficácia

USP/FM/DBD-061/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A Deus,
Aos meus pais, Amanda e Arthur

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Adriana e Hélio, por todo o suporte familiar ao longo da minha vida pessoal e acadêmica, e pela transmissão de valores éticos fundamentais em minha trajetória.

Agradeço ao meu irmão, Arthur, por toda a paciência nos momentos difíceis.

Agradeço a Amanda por estar ao meu lado, pelo o apoio e amor quando mais precisei.

Agradeço ao grande amigo Magnum pelo direcionamento, pelas palavras de esperança e por toda confiança.

Agradeço a Aline Leão, minha amiga e tutora, pelo estímulo durante a residência para a realização do mestrado.

Agradeço aos pesquisadores, Haliton, Jessica e Mariana, do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por todo auxílio na pesquisa.

Agradeço ao Dr. Ícaro, pelo convite ao estudo, pelo empenho e profissionalismo, o tenho como grande inspiração profissional e pessoal.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP :parte I (ABNT) / Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro ... [et al.]. --4. ed. --São Paulo : AGUIA, 2020.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

RESUMO

Cotia ALF. Equivalência clínica entre antibióticos de referência versus seus genéricos: uma revisão sistemática e meta-análise [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: As autoridades reguladoras autorizam o uso clínico de medicamentos genéricos com base em estudos de bioequivalência, que consistem na avaliação da farmacocinética em dose única *in vitro* ou em pacientes saudáveis. Existem poucos dados sobre equivalência clínica entre os antimicrobianos genéricos e de referência. **Objetivos:** sintetizar e analisar as evidências disponíveis sobre a equivalência clínica, eficácia e segurança dos antibióticos genéricos em comparação com suas formulações originais. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada no Medline (Pubmed) e Embase e validada através do Epistemonikos e Scholar Google. A última pesquisa foi em 31 de março de 2021. Foram realizadas meta-análises de desfechos de cura clínica e mortalidade. **Resultados:** Foram incluídos 11 estudos nesta revisão. Um estudo clínico randomizado e 10 estudos não randomizados de intervenção, 8.668 participantes receberam antibióticos genéricos e 3.802 receberam o de referência. A cura microbiológica foi relatada em seis estudos. Não foram observadas diferenças de cura clínica entre os grupos na meta-análise (OR = 0,89, IC de 95%: [0,61-1,28]), com heterogeneidade significativa ($I^2 = 70\%$, $p = 0,005$). Nas meta-análises para mortalidade geral e por infecção, somente com carbapenêmicos, não houve diferença, os resultados foram (OR = 0,99, IC de 95%: [0,63- 1,55]) para mortalidade geral e (OR = 0,79, IC de 95% [0,48-1,29]) para mortalidade pela infecção, ambas com alta heterogeneidade entre os estudos, ($I^2 = 78\%$) e ($I^2 = 67\%$), respectivamente. **Conclusão:** nesta revisão, a maioria dos estudos foi observacional e a duração do acompanhamento, as características dos participantes e os sítios das infecções foram heterogêneos. Não é possível contra indicar o uso dos genéricos, mas devemos manter uma postura de vigilância no seu uso. A evidência de equivalência clínica é fraca.

Palavras-chave: Antibióticos genéricos. Equivalência clínica. Eficácia.

ABSTRACT

Cotia ALF. Clinical equivalence between branded antibiotics versus their generics: a systematic review and meta-analysis [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introduction: Regulatory authorities authorize the clinical use of generic drugs based on bioequivalence studies, which consist of the evaluation of pharmacokinetics in a single dose in vitro or in healthy patients. There are few data on clinical equivalence between generic and reference antimicrobials.

Objectives: To synthesize and analyze the available evidence on the clinical equivalence, efficacy and safety of generic antibiotics compared to their original formulations.

Methods: A systematic literature review was performed on Medline (Pubmed) and Embase and validated through Epistemonikos and Google Scholar. The last search was on March 31, 2021. Meta-analyses of clinical cure and mortality outcomes were performed.

Results: Eleven studies were included in this review: one randomized clinical trial and 10 non-randomized intervention studies, 8668 participants received generic antibiotics and 3802 received the reference. Microbiological cure was reported in six studies. No differences in clinical cure were observed between groups in the meta-analysis (OR = 0.89, 95% CI: [0.61-1.28]), with significant heterogeneity ($I^2 = 70\%$, $p = 0.005$). In the meta-analyses for general and infection mortality, with carbapenems alone, there was no difference, the results were (OR = 0.99, 95% CI: [0.63-1.55]) for overall mortality and (OR = 0.99, 95% CI: [0.63-1.55]) for mortality from infection, both with high heterogeneity between studies, ($I^2 = 78\%$) and ($I^2 = 67\%$), respectively. **Conclusion:** in this review, most of the studies were observational and the duration of follow-up, the characteristics of the participants and the sites of infections were heterogeneous. It is not possible to contraindicate the use of generics, but we must maintain vigilance in their use. The evidence of clinical equivalence is weak.

Keywords: Generic antibiotics. Clinical equivalence. Efficacy.

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Resumo dos principais achados dos estudos de equivalência clínica entre antibióticos genéricos e referência da revisão sistemática, período de 2008 a 2020.....	42

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Diagrama de fluxo de seleção de evidências.....	39
Figura 2 Meta-análise de cura clínica após antibióticos de formulação genérica ou original.....	45
Figura 3 Meta-análise estratificada por desenho de estudo para cura clínica.....	45
Figura 4 Meta-análise de mortalidade geral após formulação genérica ou original de antibióticos.....	46
Figura 5 Meta-análise de mortalidade por infecção após formulação genérica ou original de antibióticos carbapenêmicos.....	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ASC	Àrea sob a curva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EUA	Estados Unidos da América
FAERS	Sistema de Notificação de Eventos adversos
FDA	Food and Drugs Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confiança
LME	Lista de Medicamentos Essenciais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PICO	Patients, intervention, comparison, outcomes
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
TRIPS	Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

	Pág
Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 A importância dos medicamentos genéricos para os sistemas de saúde.....	15
1.2 Diferenças entre o desenvolvimento de medicamentos referência e genéricos.....	16
1.3 Autoridades regulatórias e diferenças nas políticas de liberação dos genéricos entre os países.....	18
1.4 Histórico de liberação dos genéricos.....	19
1.5 O problema dos estudos de bioequivalência.....	20
1.6 Problemas na produção, falsificação e vigilância pós-comercialização.....	22
1.7 Políticas de genéricos, quebra de patentes e o acesso universal a medicamentos.....	24
1.8 Problemas com intercambialidade e estudos de equivalência clínica entre medicamentos genéricos e referência de outras classes.....	25
1.9 Estudos de eficácia <i>in vitro</i> e em animais com antibióticos genéricos e de referência.....	26
1.10 Justificativa para o estudo	27
2 OBJETIVOS	29
3 MÉTODOS.....	31

SUMÁRIO

3.1	Definições.....	32
3.1.1	Equivalência farmacêutica.....	32
3.1.2	Bioequivalência.....	32
3.1.3	Equivalência terapêutica.....	33
3.1.4	Equivalência clínica.....	33
3.2	Desenho do estudo.....	33
3.3	Critérios de elegibilidade.....	34
3.4	Busca Eletrônica.....	34
3.5	Seleção e extração de dados.....	35
3.6	Risco de viés.....	35
3.7	Síntese de resultados.....	36
3.8	Qualidade da evidência.....	36
4	RESULTADOS.....	37
4.1	Seleção de estudos.....	38
4.2	Características dos estudos.....	39
4.3	Risco de viés.....	44
4.4	Síntese de resultados.....	44
5	DISCUSSÃO.....	47
6	CONCLUSÃO.....	54
7	FINANCIAMENTO.....	56
8	REFERÊNCIAS.....	58

1. Introdução

1.1 A importância dos medicamentos genéricos para os sistemas de saúde.

O acesso a medicamentos essenciais, parte do direito à saúde, é um grande desafio mundial. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmam que um terço da população, até a metade em algumas regiões, não tem acesso adequado a eles.¹ Nesse sentido políticas que fomentem a disponibilidade é crucial para resolver esta questão. A disponibilização da Lista de Medicamentos Essenciais (LME) pelo setor público, especialmente nos países em desenvolvimento, é uma forma de atingir esse objetivo.² Medicamentos essenciais são aqueles que atendem às necessidades prioritárias de atenção à saúde da população, incluindo medicamentos antimicrobianos.³ No entanto, os gastos com medicamentos essenciais variam muito entre os países. Dada a escassa disponibilidade de medicamentos no setor público, os pacientes muitas vezes são forçados a comprá-los no setor privado com preços mais altos.³

O desenvolvimento e a utilização de medicamentos genéricos em substituição aos medicamentos de referência se justifica principalmente pelo menor preço e conseqüentemente diminuição dos custos em saúde.⁴ Um dos motivos pelo menor custo dos medicamentos genéricos é a ausência de estudos pré-clínicos e dados clínicos para comprovar sua segurança e eficácia, já realizados na aprovação do medicamento de referência.⁵ Além disso, o maior número de laboratórios fabricantes após a quebra de patentes gera competição no mercado e redução nos preços, o que é essencial para um sistema de saúde sustentável.⁶

Nos EUA a venda de medicamentos genéricos corresponde a aproximadamente 60% do mercado farmacêutico. Em outros países como o Brasil apenas 35%, enquanto os gastos com medicamentos correspondem a 48,6% das despesas totais com saúde.^{7, 8, 9} Podemos citar como exemplos nessa redução dos custos em saúde países como o Brasil e a França. No Brasil após a regulamentação dos medicamentos genéricos (Lei 9.787 de 1999) houve uma redução do preço geral dos medicamentos entre 40 e 62%. Na França,

estimou-se que foram economizados 1,3 bilhão de euros da seguridade social depois que a política de liberação de medicamento genérico foi implementada.^{4,7.}

Produtos genéricos bioequivalentes aos de referência têm preços substancialmente mais baixos do que a marca original.³ Assim, a regulação antimicrobiana por meio de uma política bem estabelecida de produção e comercialização de genéricos contribuiu para garantir amplo acesso a esses medicamentos.⁴ Agências reguladoras, como Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e OMS, bem como organismos governamentais semelhantes em diferentes países, definem as regras para reconhecer medicamentos genéricos como bioequivalentes a medicamentos de referência.^{10, 11}

1.2 Diferenças entre o desenvolvimento de medicamentos referência e genéricos.

As primeiras pesquisas de medicamentos referências são realizadas em animais, e somente após apresentar efetividade e segurança nessa etapa os medicamentos são testados em seres humanos em quatro fases posteriores. Na fase 1 são avaliados segurança e perfil farmacocinético em um grupo pequeno de indivíduos sadios, na fase 2, com mais participantes, é analisado o potencial terapêutico, eventos adversos e relações de dose-resposta. A partir daí iniciam-se estudos de fase 3 multicêntricos, com grande número de indivíduos, no mínimo 250 (em geral mais de 3000 pacientes), para avaliação de eficácia e segurança em comparação com placebo. Por último acontecem os estudos de vigilância pós-comercialização para controle de valor terapêutico e farmacovigilância de eventos adversos na fase 4.¹²

Os novos medicamentos são submetidos à aprovação das agências de regulação governamentais após a fase 3. Se aprovados adquirem direito de patente, ou seja, exclusividade de produção e comercialização. Após o término

da patente outras empresas são autorizadas a produzir e comercializar medicamentos com o mesmo princípio ativo e função, conhecidos como genéricos.¹²

Medicamentos genéricos são definidos como produtos intercambiáveis com sua marca original, desde que comprovadamente bioequivalentes, ou seja, possuem a mesma composição quantitativa da substância ativa e são semelhantes em termos de farmacocinética e farmacodinâmica.^{13, 14}

Medicamentos genéricos podem conter diferentes excipientes e formas farmacêuticas de liberação, desde que a sua função seja bem estabelecida, sua via de administração seja igual e possuam os mesmos requisitos da farmacopeia. É imprescindível também a liberação de quantidades iguais da mesma substância ativa no mesmo intervalo de tempo.¹⁵

Medicamentos genéricos absorvidos pelo trato gastrointestinal precisam comprovar sua equivalência farmacêutica e posteriormente bioequivalência, esta última não é necessária para aprovação de medicamentos intravenosos.^{4, 15}

Como já dito, antes dos testes para avaliar se os medicamentos são bioequivalentes em seres humanos, os medicamentos genéricos devem passar por testes de equivalência farmacêutica, *in vitro*, um conjunto de ensaios físico-químicos, e em alguns casos, microbiológicos e biológicos. Além de análise do perfil de dissolução comparativo, caracterizado como um ensaio analítico comparando duas formulações para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa.^{15, 16, 17}

São considerados equivalentes farmacêuticos os medicamentos administrados pela mesma via e que possuem forma farmacêutica e quantidade de insumo farmacêutico ativo idêntica, podendo apresentar excipientes diferentes, porém com os mesmos requisitos encontrados nas farmacopeias.¹⁷ Podemos definir um insumo farmacêutico ativo como qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, e exerce atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.¹⁵

Somente após essa comprovação de equivalência farmacêutica são realizados testes de bioequivalência para comprovação de biodisponibilidade equivalente entre dois medicamentos, ou seja, ausência de uma diferença significativa na disponibilidade do princípio ativo no local de ação da droga quando estudados sob um mesmo desenho experimental, com mesma qualidade e composição quantitativa de seu princípio ativo. ^{11, 15, 18}

A maioria dos estudos de bioequivalência consiste na avaliação da farmacocinética de dose única em pacientes saudáveis ou *in vitro*. Em geral esta metodologia é aceita pelas autoridades reguladoras para comparar diferentes produtos contendo o mesmo ingrediente ativo e autorizar o uso clínico de um medicamento genérico. ¹⁹

Equivalência terapêutica de dois medicamentos requer equivalência farmacêutica, bioequivalência e várias outras características, incluindo controle de qualidade *in vitro*. Equivalência terapêutica não é definida por uma avaliação de efeito ou desfecho clínico. ²⁰

1.3 Autoridades regulatórias e diferenças nas políticas dos genéricos entre os países.

Os termos e condições sob os quais os medicamentos genéricos podem ser reconhecidos como bioequivalentes aos de referência, e os critérios de aprovação para uso clínico são definidos por diversas autoridades reguladoras como o Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, European Medicines Agency (EMA), e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, que definem bioequivalência e equivalência farmacêutica da mesma maneira. ^{10, 11}. O método de regulação é bastante semelhante com pequenas diferenças e descrito em seus sites ou documentos dedicados publicados. ^{10,11}

O FDA considera que quando dois medicamentos são bioequivalentes, a menos que existam diferenças não detectadas pelos métodos atuais de ciência, têm segurança e eficácia iguais. As diretrizes da EMA consideram que dois

produtos bioequivalentes são equivalentes terapêuticos, ou seja, possuem a mesma eficácia clínica. ^(Q) Os requisitos baseiam-se na premissa de que a bioequivalência do insumo farmacêutico ativo do genérico é eficaz por ser absorvido na mesma proporção e extensão que o do medicamento original. ⁵

Na América Latina, há diferenças na regulação e na política de liberação de medicamentos genéricos, alguns países não exigem certificado de bioequivalência de medicamentos, não patenteados, para a venda. ²¹ Outros, como o Brasil, são considerados rigorosos nas exigências para liberação. Alguns estudos demonstram o Brasil como o país que mais solicita testes de bioequivalência para os genéricos no continente. ²²

1.4 Histórico de liberação dos genéricos.

Os primeiros estudos de biodisponibilidade foram realizados a partir de quantificação na urina na década de 1940. Técnicas mais avançadas de detecção analítica no plasma ocorreram a partir da década de 1960. Posteriormente, na década de 1970, o Canadá foi pioneiro na utilização desses estudos de forma comparativa para comprovar bioequivalência. ²³

Nos EUA, a Lei Hatch-Waxman de 1984 autorizou pela primeira vez o FDA a aprovar medicamentos genéricos através da demonstração de bioequivalência entre eles. ¹⁹ No Brasil, a lei dos genéricos foi aprovada em 1999, mesmo ano de criação da ANVISA, órgão responsável pela aprovação e regulação de medicamentos no país. ^{7, 21}

Na Europa cada país passou por diversas mudanças ao longo do século XX na regulação de medicamentos. Em 1993, foi criada a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (no original em inglês: European Medicines Evaluation Agency – EMEA), 30 anos após as primeiras diretrizes regulatórias na Europa. ²⁴

Por outro lado muitos países em desenvolvimento não possuem procedimentos e fiscalização eficazes para garantir que os medicamentos genéricos sejam do mesmo padrão. Países menos desenvolvidos não possuem

investimento público nas agências de regulamentação farmacêutica. ²¹

Na América Latina, por exemplo, as patentes não eram reconhecidas até início da década de 1990. Havia produção e comercialização de medicamentos genéricos e similares sem a necessidade de comprovar bioequivalência, somente as mesmas propriedades químicas dos medicamentos de referência. O mercado era composto por medicamentos importados ou similares nacionais sem comprovação de bioequivalência. ²¹

Em 1994 a Organização Mundial de Comércio assinou o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (Sigla em inglês: TRIPS), que regularizou as regras sobre a disponibilização de patentes pelos signatários. Estabelecendo dentre vários aspectos que negociações com o titular da patente podem ser dispensadas em casos de emergência nacional ou extrema urgência para uso público não comercial. ²⁵

Após o TRIPS, a regulação dos medicamentos genéricos evoluiu de maneira heterogênea em diversos países. No entanto um estudo que analisou esta questão na América Latina fez uma revisão das políticas em vários países em 2013, países como Bolívia, Chile, Equador, Honduras, Nicarágua e Peru não requeriam estudos de biodisponibilidade ou bioequivalência dos medicamentos genéricos. ²¹

A não obrigatoriedade de estudos de bioequivalência para liberação de genéricos muitas vezes visa reduzir custos e expandir o acesso a medicamentos, porém gera desconfiança e pode aumentar a procura por medicamentos de referência. Alguns fatores contribuem para dificuldade de penetração dos genéricos no mercado mesmo com preços mais baixos, como marcas desconhecidas, desconfiança na indústria de genéricos e desconfiança na autoridade reguladora. ²¹

1.5 O problema dos estudos de bioequivalência.

A maioria dos estudos de bioequivalência são baseados na

farmacocinética após administração de dose única em indivíduos saudáveis ou *in vitro*.¹⁹ Resumidamente, dois produtos são bioequivalentes se o intervalo de confiança de 90% para a diferença média entre a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima para ambos não exceder $\pm 20\%$ (80% a 120%) ou 80% a 125% se os parâmetros forem transformados logaritmicamente.²

Em geral, esse método é aceito pela maioria das agências reguladoras para comparar produtos com mesma substância ativa e autorizá-los para uso clínico.¹⁹

Os dados de bioequivalência em diferentes países dependem da estrutura, precisão e confiabilidade dos laboratórios que testam as drogas. Além disso, mesmo em países com órgãos regulatórios confiáveis há questionamentos de pesquisadores sobre a extrapolação dos dados de bioequivalência para equivalência clínica. Os estudos de bioequivalência são realizados em indivíduos saudáveis e não em pacientes, que podem ter farmacocinéticas diferentes de acordo com a doença, comorbidades, idade e interações medicamentosas. Podemos citar como exemplo os pacientes idosos, em uso de poli farmácia no tratamento de hipertensão arterial sistêmica e/ou doença cardíaca isquêmica. Portanto a avaliação da droga em pessoas saudáveis pode não refletir com precisão o comportamento da droga na prática clínica e pode haver diferenças distintas em termos de desfecho e eventos adversos entre um antibiótico genérico e o produto original.^{11, 26, 27, 28, 29}

Faltam evidências científicas para confirmar equivalência clínica entre antibióticos genéricos e de referência com diferentes formulações, apesar da demonstração de bioequivalência baseada na concentração de insumos farmacêuticos ativos.¹¹

1.6 Problemas na produção, falsificação e vigilância pós-comercialização.

Além da padronização da bioequivalência, e de padrões das

farmacopeias, outros aspectos importantes na produção de medicamentos e na garantia da equivalência terapêutica pós-comercialização, são a qualidade das matérias primas através de fornecedores confiáveis, e a adesão às boas práticas de produção internacionais.¹⁵

Os padrões de qualidade e segurança na produção de produtos genéricos podem variar e não atender aos mesmos padrões entre um país e outro. Seus produtos podem ser de qualidade inferior a das empresas produtoras do antibiótico original.²⁹

São necessários protocolos de inspeção, para provar a qualidade e manutenção de práticas que garantem a padronização. Essas boas práticas de produção são utilizadas para fiscalização por autoridades regulatórias nacionais, organizações de farmacopeia, OMS entre outras.³⁰

O uso de matérias primas de diferentes fornecedores com qualidade inferior da própria substância ativa ou de componentes dos excipientes que interferem na liberação dos medicamentos ao sítio de ação podem gerar interferência na processabilidade do medicamento e alterar sua estabilidade, dissolução e biodisponibilidade, conseqüentemente sua bioequivalência. Os excipientes farmacêuticos contêm múltiplos ingredientes inativos que podem sofrer alterações como ligantes, diluentes, desintegrantes, corantes, conservantes, entre outros. Os medicamentos também contêm sólidos farmacêuticos que podem existir em diferentes formas físicas, com diferenças nas conformações na estrutura de cristal, propriedades químicas e físicas distintas (termodinâmica, espectroscópica, cinética e propriedades mecânicas). Em drogas proteicas, por exemplo, pequenas diferenças de materiais, nos processos de produção ou de apenas uma pequena parte da proteína pode torná-la ineficaz ou insegura.^{5, 6, 15, 28}

No caso dos antibióticos, as diferenças em propriedades farmacêuticas e físico-químicas (isto é, o sal, o éster, etc.), também podem resultar em alterações da farmacocinética e farmacodinâmica, Medicamentos de baixa qualidade podem fornecer uma dose subterapêutica e possivelmente selecionar bactérias resistentes.^{2, 19, 31, 32}

Em uma revisão sistemática e meta-análise sobre eficácia e qualidade de antibióticos, um dos estudos analisados avaliou 65 produtos genéricos de

claritromicina de 18 países e 9% deles não continham entre 95% e 105% da quantidade de claritromicina declarada no rótulo, 19% excederam o limite de 3% para o total de impurezas.²

Em países do continente africano, medicamentos combinados com dose fixa apresentam problemas de estabilidade que reduzem a qualidade, porém muitos desses medicamentos são disponíveis sem receita em países como Quênia, Gana e Nigéria. Em contraste, na Índia a autoridade reguladora nacional proibiu a venda de 294 medicamentos com formulações combinadas de doses fixas em que não foram comprovados segurança e qualidade, evidenciando a importância de autoridades regulatórias fortes.³³

Em 2009 foi publicado um estudo de bioequivalência pós-comercialização em indivíduos saudáveis para comparar o antibiótico amoxicilina referência com duas formulações genéricas, realizado na Itália, e um dos genéricos não foi bioequivalente ao de referência, com diferença na concentração máxima na avaliação de farmacocinética de dose única.¹⁹

Mastoraki et al. (2008), encontrou diferença estatística nas taxas de infecções de sítio cirúrgico após revascularização do miocárdio, maior em pacientes que receberam cefuroxima genérica para profilaxia, comparado com os pacientes que receberam cefuroxima de referência. Uma investigação identificou falhas durante a fabricação do medicamento genérico que consistiam em uma produção ineficaz de uma molécula estável e afetava a eficácia do antibiótico.²⁹

Outro problema enfrentado em vários países do mundo é a falsificação de medicamentos. Estudos de 2012 estimaram dados preocupantes no sudeste asiático e África subsaariana, com a constatação de 20 a 35% dos medicamentos antimaláricos falsificados com quantidade insuficiente dos ingredientes ativos.³⁴

A regulação de mudanças nos fornecedores dos ingredientes para a produção pode ser lenta ou irregular. A matéria prima de muitos princípios ativos é fornecida por diversos países, e muitos medicamentos já finalizados podem ser importados. Existe uma cadeia complexa global de fabricantes, fornecedores de materiais, produtos químicos e embaladores. Consequentemente há espaço para falhas em toda cadeia até o produto final, podendo ocorrer produção de produtos de qualidade inferior.⁶

Tanto FDA quanto a EMA ampliaram nos últimos anos a inspeção de estabelecimentos estrangeiros fornecedores de medicamentos e observaram violações significativas de outros produtos farmacêuticos que afetaram os insumos farmacêuticos ativos e o produto final, com inúmeras irregularidades na pureza, segurança e eficácia. Porém a fiscalização não é realizada de maneira completa, e ainda carecem de informações de várias instalações fornecedoras estrangeiras. ^{6, 35}

A fiscalização de medicamentos pós-comercialização, no sentido de garantir a qualidade da produção, eficácia e vigilância de eventos adversos é um desafio em muitos países. Nos últimos 40 anos, ocorreram inovações científicas e tecnológicas importantes associadas a maior globalização da produção, com isso a cooperação entre países, diferentes agências regulatórias e do consumidor em toda essa dinâmica regulatória é importante para conseguir uma efetiva fiscalização da qualidade dos produtos. ²⁵

Nos EUA existe um sistema de notificação de eventos adversos (FAERS) da FDA em que os dados são fornecidos de forma espontânea pelos pacientes, profissionais de saúde, empresas biofarmacêuticas ou pelo próprio FDA. Podem ser descritos eventos adversos suspeitos relacionados ao uso de todos os medicamentos, no entanto este sistema é pouco útil para comparações diretas entre os medicamentos de referência e seus genéricos. ³⁶

Para a construção de um sistema regulatório sólido é necessário uma base legal teórica forte, e investimentos nas estruturas e processos de fiscalizações, para inspeções em estabelecimentos, fiscalizações das distribuições de produtos e do comércio varejista. Instituições como farmácias, prefeituras, hospitais, e outros órgãos regulatórios menores podem auxiliar na capilarização e eficácia desse processo, sob a coordenação de um Órgão Nacional. ²⁴

1.7 Políticas de genéricos, quebra de patentes e o acesso universal a medicamentos.

A política de quebra de patentes e produção de medicamentos genéricos trouxe benefício para países de baixa e média renda no combate a AIDS, tuberculose e malária. Na África subsaariana, em 10 anos, de 2002 a 2012, o número de pessoas com acesso a terapia antirretroviral foi de 50.000 para 7,6 milhões. O Brasil, desde meados da década de 1990 garantiu acesso universal aos medicamentos antirretrovirais, e a política de redução de preço através de negociação com multinacionais e com países exportadores de ativos farmacêuticos foi fundamental para garantir essa ampliação ao acesso ao tratamento de pessoas vivendo com HIV. ^{21, 33} Uma outra forma de reduzir custos em saúde para a população é o subsídio governamental. No Brasil, em 2004 foi criado o Programa Farmácia Popular do Brasil, que através de um copagamento do governo às farmácias privadas para medicamentos utilizados no tratamento de doenças crônicas como diabetes, asma e hipertensão arterial sistêmica, permitiu a venda a um custo menor para população, porém este programa não contempla os antibióticos. ³⁷

1.8 Problemas com intercambialidade e estudos de equivalência clínica entre medicamentos genéricos e referência de outras classes.

A liberação para comercialização de medicamentos genéricos é baseada no conceito de uma relação clara entre bioequivalência e efeito clínico. Ainda é controverso se os dados disponíveis em publicações são suficientes para apoiar este conceito. ³⁸

Considerando bioequivalência dos medicamentos genéricos com os de referência espera-se eficácia clínica similar, mesmo em medicamentos com um índice terapêutico estreito como antiepiléticos, imunossupressores, anticoagulantes e antiarrítmicos. No entanto estas drogas podem apresentar mudanças importantes na farmacodinâmica com pequenas alterações nas concentrações sistêmicas. ¹⁷

São considerados pelo FDA como medicamentos com índice terapêutico estreito aquelas em que (1) A diferença entre a mediana da dose letal e a

mediana da dose efetiva é menor do que o dobro da mediana da dose efetiva; ou (2) A diferença entre a concentração tóxica mínima e a concentração mínima efetiva no sangue é menor do que o dobro da concentração mínima efetiva; ou (3) Uma droga em que o uso seguro e eficaz requer titulação cuidadosa e monitoramento do paciente. Para estas drogas a diferença estatística da faixa terapêutica necessária para bioequivalência pode ser menor do que a variação de 80 a 125% do valor médio considerada pelas autoridades regulatórias.³⁸

Há relatos e séries de casos demonstrando piora em sintomas clínicos após modificação do tratamento com medicamento referência para genéricos de doenças neurológicas, psiquiátricas e de arritmias. Medicamentos como amitriptilina, carbamazepina, ácido valpróico, fenitoína, procainamida, amiodarona, porém ainda há poucos estudos clínicos randomizados.^{39, 40}

É possível que dois medicamentos genéricos que estão em limites opostos na faixa de bioequivalência com o medicamento de referência, não sejam bioequivalentes entre si. Portanto um medicamento genérico não deve ser utilizado como comparador de outro genérico enquanto o medicamento referência estiver no mercado. Deve-se evitar a intercambialidade entre vários medicamentos genéricos em tratamentos crônicos.⁶

Uma revisão sistemática e meta-análise com medicamentos usados em doenças cardiovasculares comparando eficácia clínica entre genéricos e referência, analisou 47 artigos e 9 subclasses de medicamentos, com 100% de eficácia clínica nos estudos com beta-bloqueadores, agentes antiplaquetários, estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, agentes antiarrítmicos e varfarina. Apenas um de 11 estudos clínicos randomizados comparando diuréticos e dois de 07 estudos clínicos randomizado comparando bloqueadores de canais de cálcio não demonstraram equivalência clínica. No caso dos bloqueadores de canal de cálcio a diferença foi estatisticamente significativa no intervalo PR no eletrocardiograma, mas sem alteração em resultados clínicos em nenhum desses estudos.¹⁸

1.9 Estudos de eficácia *in vitro* e em animais com antibióticos genéricos e de referência.

Estudos *in vitro* e em camundongos com antimicrobianos demonstraram inequivalência terapêutica e menor atividade bactericida dos antibióticos genéricos em relação à referência.^{2, 39, 41}

Em uma revisão sistemática e meta-análise de 2013 sobre eficácia e qualidade dos antibióticos genéricos e de referência foram analisados alguns desses estudos. Um deles avaliou 9 produtos genéricos de oxacilina em comparação com o de referência, e quatro não foram equivalentes terapêuticos em ensaios microbiológicos. Posteriormente na avaliação de tratamento em infecções por *Staphylococcus aureus* em coxa de camundongos neutropênicos todos os genéricos falharam em alcançar o Emax (Efeito máximo em log₁₀ unidades formadoras de colônias/g): o produto com maior e menor eficácia mataram 22 e 1585 vezes menos microrganismos por grama de tecido, respectivamente do que o medicamento de referência.^{2, 42}

Outros estudos avaliando eficácia *in vivo* em modelos animais são citados na revisão sistemática, porém há uma crítica importante relacionada ao modelo de estudo pouco validado de infecção em coxa de camundongos neutropênicos.²

Outro estudo avaliou 46 produtos genéricos de piperacilina-tazobactam de 17 países, foram realizados ensaios antimicrobianos de MIC incremental, que foi em média 10% menor do que o inovador. O autor sugere análise de atividade *in vitro* de antimicrobianos genéricos antes de liberação para uso.⁴³

1.10 Justificativa para o estudo.

Apesar das vantagens indiscutíveis da disponibilização de medicamentos genéricos no mercado, existem algumas preocupações sobre a equivalência clínica com os de referência. Considerando que pequenas diferenças entre propriedades farmacêuticas ou físico-químicas (por exemplo, um sal ou éster) de medicamentos genéricos e de referência podem resultar

em alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas comprometendo a eficácia ^{2, 19, 31, 32}.

Estudos clínicos, estabelecendo eficácia, exigidos aos medicamentos de referência, não são necessários para aprovação de medicamentos genéricos. Há uma suposição de que a bioequivalência das substâncias ativas é suficiente para assumir a equivalência terapêutica. ⁵ E dados sobre equivalência clínica, ensaios de superioridade ou não inferioridade, entre antibióticos de referência e seus genéricos são escassos. ^{2, 19, 44}

2 Objetivo

O objetivo desta revisão foi sintetizar e analisar as evidências disponíveis sobre a equivalência clínica, eficácia e segurança de antibióticos genéricos em comparação com suas formulações originais.

3.1 Definições

3.1.1 Equivalência farmacêutica

É um conjunto de ensaios físico-químicos e, em alguns casos, microbiológicos. Além disso, são realizados ensaios comparando as duas formulações em termos de dissolução da substância ativa.^{15, 16, 17} O objetivo desses testes é verificar se a substância ativa está disponível quantitativa e qualitativamente em ambas as formulações. Para serem considerados equivalentes farmacêuticos, os produtos administrados pela mesma via devem ter a mesma forma farmacêutica e quantidades idênticas da substância ativa, podendo diferir no excipiente, mas com os requisitos da farmacopeia.^{16, 17}

3.1.2 Bioequivalência

Dois produtos são considerados bioequivalentes após demonstração de igual biodisponibilidade testada em experimentos com os mesmos desenhos, com a mesma composição qualitativa e quantitativa da substância ativa.^{11, 15}

Dois produtos são bioequivalentes quando o intervalo de confiança de 90% para a diferença entre as médias de área sob a curva (ASC) e concentração máxima, para os dois medicamentos não exceda $\pm 20\%$ (80% - 120%), ou 80%-125% para parâmetros transformados logaritmicamente.²

3.1.3 Equivalência terapêutica

A equivalência terapêutica de dois medicamentos requer equivalência farmacêutica, bioequivalência e várias outras características, incluindo controle de qualidade *in vitro*. A equivalência terapêutica não é definida por uma avaliação do efeito clínico.²⁰

3.1.4 Equivalência clínica

Neste estudo consideramos equivalência clínica quando um antibiótico genérico não se mostrou inferior estatisticamente ao de referência em estudos de superioridade ou não inferioridade entre antibióticos utilizados para tratamento ou profilaxia de infecções bacterianas em seres humanos, considerando desfechos como cura clínica ou microbiológica, mortalidade, segurança, ou eventos adversos.

3.2 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise de estudos clínicos desenhados para comparação de equivalência clínica, entre os antibióticos genéricos e suas referências. Os elementos que nortearam os descritores na busca seguiram o método de acrônimo PICO (em inglês: patient, intervention, comparison, outcome). Os pacientes e a intervenção considerados foram indivíduos em tratamento ou profilaxia com antibióticos para infecções bacterianas, a comparação avaliada foi de equivalência clínica e eficácia entre antibióticos genéricos e suas referências, e como desfechos foram considerados cura clínica ou microbiológica, troca ou descontinuação da medicação, mortalidade e segurança.

Esta revisão sistemática da literatura foi registrada no banco de dados PROSPERO (130893) e relatada de acordo com a Declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

A questão de pesquisa considerou indivíduos que receberam prescrição de antibióticos de formulação genérica ou original. A duração do tratamento, o local da infecção, a idade e o sexo do paciente não foram restringidos na busca na literatura.

3.3 Critérios de elegibilidade

Dada à escassez de estudos, qualquer desenho epidemiológico poderia ser considerado para inclusão, uma vez que avaliaram a comparação entre formulações originais e genéricas por meio de um ensaio de superioridade ou não inferioridade. Os estudos incluídos foram avaliados por meio de instrumentos metodológicos específicos, de acordo com seu desenho. Excluímos ensaios clínicos randomizados de fase II (ECR), ensaios de bioequivalência, ensaios farmacocinéticos, estudos *in vitro* e em animais. O anode publicação não foi critério de exclusão. Apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol foram considerados para inclusão.

3.4 Busca eletrônica

A pesquisa bibliográfica foi realizada no Medline (Pubmed) e Embase e validada através do Epistemonikos e do Google Acadêmico para garantir que todos os estudos relevantes fossem incluídos. Além disso, pesquisamos manualmente a lista de referências dos ensaios selecionados. A data da última busca foi 31 de março de 2021. Combinamos termos relacionados a formulações genéricas e originais usando o operador booleano apropriado. Não incluímos nenhum termo relacionado ao antibiótico para aumentar a sensibilidade da

pesquisa.

3.5 Seleção e extração de dados

Após a exclusão das duplicatas, dois revisores independentes selecionaram todas as referências pelos títulos e resumos usando o webapp Rayyan QRCI®. Os estudos potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos avaliados para inclusão e, caso surgisse algum conflito, um terceiro revisor foi consultado.

Dois revisores independentes extraíram as informações em uma planilha Microsoft Excel®. Os dados extraídos incluíram características do estudo (autor e ano, cenário e local da pesquisa, desenho do estudo, tempo de acompanhamento e tipo de antibiótico), características dos participantes, resultados de eficácia e segurança (cura clínica, microbiológica, mortalidade e eventos adversos). Para garantir a qualidade dos dados extraídos, um terceiro revisor verificou o processo de coleta de dados e eventuais inconsistências foram corrigidas.

3.6 Risco de viés

O viés foi avaliado por dois revisores independentes, usando ferramentas padronizadas: Risco de viés em estudos randomizados (RoB) para ECR, Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais, Uma ferramenta de medição para avaliar revisões sistemáticas (AMSTAR-2) para revisões sistemáticas, como necessário.

3.7 Síntese de resultados

Dada a heterogeneidade entre os estudos, os resultados foram resumidos em meta-análises de efeitos aleatórios. Calculamos uma estimativa combinada de todos os estudos que relataram resultados de cura e realizamos uma análise de sensibilidade adicional estratificando de acordo com o desenho do estudo. ICs de 95% para cada estudo e entre os estudos foram relatados. Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, foi realizado o teste de Higgins I².

Não realizamos nenhum teste para verificar a possibilidade de viés de publicação devido ao número moderado de estudos avaliados.^{45, 46, 47} Além disso, quando o grau de heterogeneidade entre os ensaios é grande, nenhum dos testes propostos apresenta propriedades uniformemente boas.⁴⁶

3.8 Qualidade da evidência

Seguindo a questão de pesquisa que orientou esta revisão sistemática, o corpo de evidências para todos os resultados relevantes foi avaliado pelos critérios do “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE).

4. Resultados

4.1 Seleção de estudos

A busca na literatura recuperou, após exclusão duplicada, um total de 2.055 estudos únicos que foram selecionados pelo título e resumo. Vinte tiveram seus textos completos avaliados para inclusão. Nove estudos foram excluídos nesta etapa: três por tipo de estudo, três por tipo de participante, um por tipo de comparação e dois por tipo de resultado. Ao final do processo de seleção, um total de onze estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

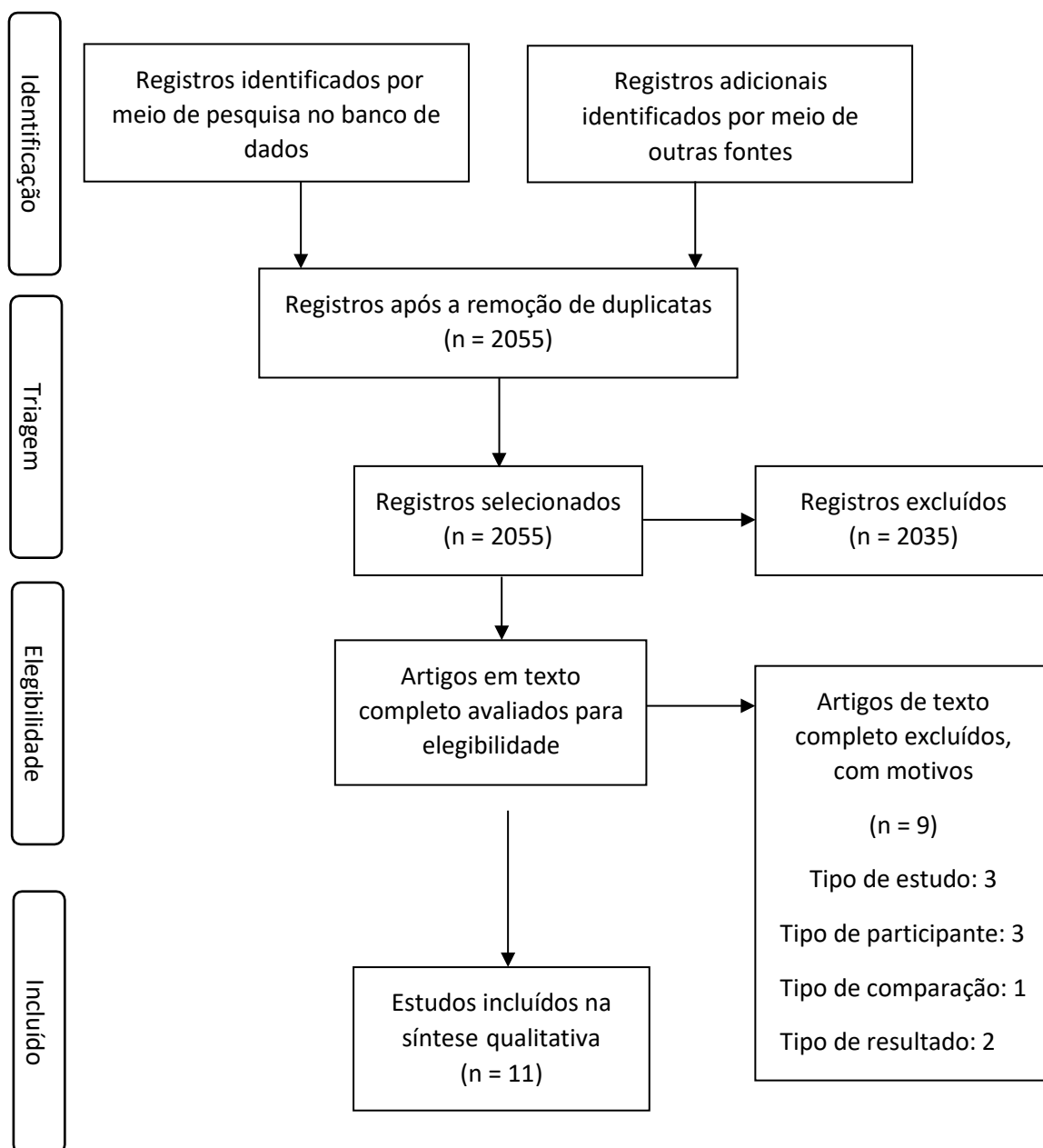


Figura 1- Diagrama de fluxo de seleção de evidências.

4.2 Características dos estudos

Dos onze estudos incluídos, apenas um estudo foi um ECR com um investigador cego e dez foram observacionais, oito retrospectivos e dois tiveram

uma fase retrospectiva e uma prospectiva. No total incluíram 11.787 participantes: 8.522 receberam antibióticos genéricos e 3.625 receberam a formulação original.

Todos os estudos foram publicados nos últimos 14 anos, seis entre 2007 e 2012, dois entre 2015 e 2016 e três após 2019. Quatro estudos foram realizados na Tailândia e os demais na Colômbia, Chile, Grécia, Indonésia, Japão, África do Sul e Taiwan.

Os métodos e resultados foram variados e os critérios para cura ou melhora clínica não estavam presentes em todos os estudos. Entre os seis estudos que avaliaram cura clínica entre antibióticos de referência e genéricos, não houve inferioridade dos genéricos em relação à marca original.

Os carbapenêmicos foram os medicamentos mais investigados, quatro estudos com meropenem e dois com imipenem. Outros estudos incluíram cefuroxima, ceprozona-sulbactam, ciprofloxacina, piperacilina-tazobactam, claritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim, ácido pipemídico e teicoplanina.

Todos os estudos apresentaram populações heterogêneas. Especificamente, Araya et al. (2015) analisou pacientes oncológicos e Punpanich et al. (2012) foi o único estudo que incluiu pacientes menores de 18 anos. Snyman et al. (2009) e Lin et al. (2016) incluíram pacientes ambulatoriais e todos os outros estudos analisaram pacientes internados.

Dez estudos analisaram antimicrobianos utilizados para tratamento e apenas um, Mastoraki et al. (2008), analisou a profilaxia de infecção do sítio cirúrgico. Entre aqueles que analisaram o tratamento, os locais de infecção também variaram, Snyman et al. (2009) avaliou o tratamento de amigdalite, sinusite e pneumonia com claritromicina, Handayany et al. (2020) estudou o tratamento da febre tifoide, Lin et al. (2016) incluiu apenas pacientes ambulatoriais diagnosticados com infecções do trato urinário. Outros estudos incluíram pacientes internados com diferentes sítios de infecções, por exemplo, trato respiratório, trato urinário, infecções da corrente sanguínea, pele e partes moles, infecções intra- abdominais, infecções do sistema nervoso central e neutropenia febril.

As características clínicas dos grupos estudados (referência vs genéricos) foram semelhantes. Somente no estudo de Angkasekwina et al.

(2011), o grupo que recebeu meropenem, formulação original, tinha mais doenças cardíacas e menos pacientes recebendo uma droga imunossupressora, ambos estatisticamente significativos. Um resumo com mais resultados é apresentado na Tabela 1.

→ **Tabela 1.** Resumo dos principais achados dos estudos de equivalência clínica entre antibióticos genéricos e referência da revisão sistemática, período de 2008 a 2020.

Referência	n	sexo masculino (%)	idade - média ± DP	Drogas comparadas	Tipo de infecção	Desenho/Configuração do Estudo	Resultados principais
Mastoraki et al. 2008	Genérico: 305 Original: 313	Genérico: 259 (84.9%) Original: 266 (85%)	Genérico: 63.8 ± 7.7 Original: 64.3 ± 7.1	Genérico: cefuroxima intravenosa (Normafenac®) Original: cefuroxima intravenosa (Zinacef®) Ambos receberam dose única de 3 g imediatamente antes da indução da anestesia. Os casos complicados receberam uma dose suplementar 12h depois.	Profilaxia antibiótica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio	Estudo quase experimental (antes-depois). Cefuroxima genérica de forma prospectiva por 4 semanas e posteriormente cefuroxima original por mais 4 semanas. Coleta retrospectiva de dados de 8 semanas anteriores (4 semanas com uso de cefuroxima genérica seguido de 4 semanas de uso cefuroxima original)	Taxas de infecção do sítio cirúrgico, genérico vs original (10,1% X 1,9%, respectivamente) p<0,0001 Taxas totais de infecção pós-operatória, genérico vs original (12,8% X 2,5%, respectivamente)
Snyman et al. 2009	Genérico: 141 Original: 136	Genérico: 64 (45%) Original: 62(46%)	Genérico: 34.68 ± 10.02 Original: 35.49 ± 10.56	Genérico: claritromicina (Klarithran MR®) Original claritromicina (Klacid XL®) 1 X 500 mg uma vez ao dia por cinco dias (para amigdalite) 1 X 500 mg uma vez ao dia por 10 dias (para sinusite e pneumonia)	Infecção do trato respiratório superior e inferior	Estudo prospectivo, randomizado, comparativo, cego ao investigador, multicêntrico	Taxa de cura clínica, genérico vs original (95,1% X 95,9%, respectivamente) Taxa de cura bacteriológica, genérico vs original (82,4% X 84,8%, respectivamente)
Piyasirisilp et al., 2010	Genérico: 300 Original: 300	Genérico: 154(51.3%) Original: 150 (50%) p=0.81	Genérico: 66.5 ± 18 Original: 66.1 ± 17.8 p=0.93	Genérico: imipenem/cilastatin (Yungin®) Original imipenem/cilastatin (Tienam®)	Diversos (diferentes sítios, incluindo infecções adquiridas na comunidade e adquiridas no hospital)	Observacional, retrospectivo, descritivo, com duas coortes de pacientes que receberam genérico ou original para tratamento >48h	Taxa de cura clínica, genérico vs original (28,7% X 35%, respectivamente) p=0,09 Taxa de cura bacteriológica, genérico vs original (44,3% X 49%, respectivamente) p=0,29
Tansuphasawadikul, et al. 2011	Genérico: 207 Original: 190	Genérico: 124(59.9%) Original: 104(54.7%) p=0.30	Genérico: 65.7±16.9 Original: 67.2±17 p=0.39	Genérico: meropenem (Mapenem®) Original: meropenem (Meronem®)	Diversos (sítios de infecções diferentes)	Coorte retrospectiva multicêntrica de pacientes hospitalizados	Taxa de cura clínica, dia 14, genérico vs original (30,9% X 23,2%, respectivamente) p=0,08 Taxas de cura bacteriológica - não relatada
Angkasekwinai et al., 2011	Genérico: 300 Original: 300	Genérico: 164(54.7%) Original: 145(48.3%) p=0.12	Genérico: 61.7±19.8 Original: 64.6±17.8 p=0.06	Genérico: meropenem (Mapenem®) Original: meropenem (Meronem®)	Diversos (diferentes sítios, incluindo infecções adquiridas na comunidade e associadas aos cuidados de saúde)	Descritivo, observacional, retrospectivo, com duas coortes de pacientes que receberam antibiótico genérico ou original para tratamento >48h	Taxas de cura clínica, genérico vs original (70,4% X 63%, respectivamente) p=0,07 Taxa de cura bacteriológica, genérico vs original (29,7% X 23%, respectivamente) p=0,08
Punpanich et al., 2012	Genérico: 180 Original: 180	Genérico: 95(52.8%) Original: 100(55.6%) p=0.59	Genérico: 6.72(42) Original: 2.95(22.3) p=0.016 Idade em meses	Genérico: meropenem (Mapenem®) Original: meropenem (Meronem®)	Diversos (sítios de infecções diferentes)	Descritivo, observacional, retrospectivo, com amostras de crianças de 0 a 18 anos hospitalizadas	Taxa de cura clínica no dia 14, genérico vs original (20% vs 32%, respectivamente) p=0,29 Taxas de cura bacteriológica, no dia 7, genérico vs original (80,9% X 81,3%, respectivamente) p=0,98

Referência	n	sexo masculino (%)	idade - média ± DP	Drogas comparadas	Tipo de infecção	Desenho/Configuração do Estudo	Resultados principais
Araya et al. 2015	Genérico: 135 Original: 206	Genérico: 51% Original: 47% $p=0.53$	Genérico: 59±15.6 Original: 60±12.6 $p=0.37$	Genéricos: cefoperazona-sulbactam (Cefactam®), imipenem (Imipen®), piperacilina-tazobactam (Piperazam®) Originais: cefoperazona-sulbactam (Sulperazone®), imipenem (Tienam®), piperacilina-tazobactam (Tazonam®)	Diversos (sítios de infecções diferentes)	Descritivo e série de casos comparativas	Taxas de cura clínica para todos os antibióticos, genérico vs original (79% X 69,5%, respectivamente) $p=0,10$ Taxa de cura bacteriológica - não relatada
Lin et al. 2016	Genérico: 6900 Original: 2294	Genérico: 986 (14.3%) Original: 492(21.5%) $p<0.0001$	Genérico: 20-44- 3155(45.7%) 45-64- 2549(36.9%) ≥65- 1196(17.3%) Original: 20-44- 936(40.8%) 45-64- 867(37.8%) ≥65- 491(21.4%) $p<0.0001$	Sulfametoxazol/trimetoprima e Ácido pipemídico. As versões genéricas ou originais foram obtidas de acordo com seu registro administrativo no site da administração do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan	Infecção urinária não complicada	Coorte retrospectiva com base populacional	Visita ao pronto-socorro (PS) ou hospitalização devido a infecção do trato urinário em uso de antibióticos genérico vs original (2,1% X 3,4%, respectivamente) $p = 0,9$. Consulta ambulatorial adicional devido a infecção do trato urinário em uso de antibióticos genérico vs original (16,2% X 15,8%, respectivamente) $p=0,9$. Taxa de cura bacteriológica - não relatada
Shinoda et al. 2019	Genérico: 44 Original: 44	Genérico: 24 (55%) Original: 25 (57%)	Genérico: 70,4 ± 13,2 Original: 74,4 ± 9,1 $p=0,19$	Genérico: teicoplanina, Nanopia TDM Teicoplanin (Sekisui Medical Co. Ltd.) Original: teicoplanina, Targocid (Sanofi Co. Ltd.)	Sem dados	Observacional, retrospectivo, realizado pelo método opt-out do site do hospital	Diferença significativa na concentração sanguínea inicial média entre os grupos originador e genérico (16,3 mg/L vs 12,8 mg/L; IC 95%, - 5,4 - a - 1,6). Nenhuma diferença na dose de ataque (dose cumulativa nos primeiros três dias). A comparação dos eventos adversos antes e após a administração demonstrou diferenças significativas no nível de creatinina sérica entre os dois grupos. Nenhuma diferença significativa na descontinuação devido a um evento adverso. Taxas de cura bacteriológica - não relatada
Ordonez et al. 2019	Genérico: 68 Original: 100	Genérico: 42 (62%) Original: 54 (54%)	Genérico: 58,6 ± 19,7 Original: 56,47 ± 17,45	Genérico: meropenem Original: meropenem (Meronem®)	Diversos (sítios de infecções diferentes)	Observacional, retrospectivo, descritivo, com duas coortes de pacientes internados na UTI com infecções causada por bactérias Gram-negativas suscetíveis a meropenem.	Houve maior mortalidade no dia 7 e 28, em pacientes em uso de meropenem genérico (62% vs 41%, $p=0,008$). Pacientes que receberam genéricos tiveram risco 18 vezes maior de morrer em comparação com aqueles que receberam de marca (OR: 18,45 IC 95%: 1,46 - 232). Taxa de cura bacteriológica - não relatada
Haydayany et al. 2020	Genérico: 34 Original: 33	Total: 37,3% masculino	Sem dados	Genérico: ciprofloxacino Original: ciprofloxacino (Tequinol®)	Febre tifóide	Observacional, retrospectivo, descritivo, com pacientes adultos (15 -60 anos) diagnosticados com febre tifóide que foram hospitalizados e receberam antibiótico genérico ou original	Depois de testado para usar o teste de Mann-Whitney, o tempo de hospitalização foi mais breve e a duração da febre menos no grupo que recebeu antibiótico original ($p < 0,05$)

4.3 Risco de viés

O ECR incluído, Snyman et al. (2009), apresentou alto risco de viés, pois os autores não forneceram mais informações sobre o cegamento dos participantes e a avaliação do resultado. Além disso, o estudo foi patrocinado por um fabricante de genéricos e os autores não esclareceram o nível de participação da indústria ao longo das etapas do estudo. A maioria dos estudos observacionais apresentou alto risco de viés, principalmente por não relatar informações sobre acompanhamento e comparabilidade entre os grupos, dentre eles os seguintes estudos: Piyasirisilp et al. (2010), Angkasekwini et al. (2011), Punpanich et al. (2012), Araya et al. (2015), Tansuphasawadikul et al. (2011), Handayany et al. (2019), Shinoda et al. (2019). Apenas dois estudos, Lin et al. (2016) e Mastoraki et al. (2008), apresentaram baixo risco de viés.

4.4 Síntese de resultados

Sete estudos não mostraram diferença estatisticamente significativa nos resultados primários comparando os genéricos e suas respectivas marcas. 10, 48, 14, 35, 49, 50, 51

A cura clínica foi relatada em seis estudos que incluíram um total de 2.372 indivíduos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de formulação genérica e original (OR = 0,89, IC 95%: [0,61-1,28]). Entretanto, nesta análise houve heterogeneidade significativa ($I^2=70\%$, $p=0,005$) (Figura 2).

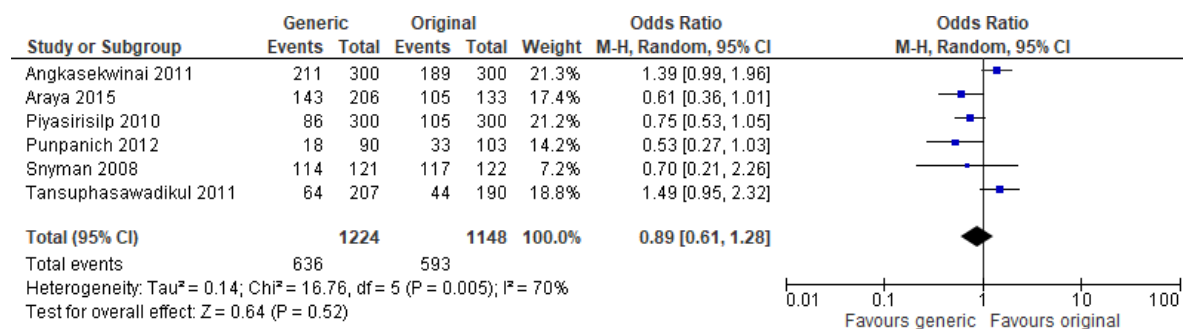


Figura 2- Meta-análise de cura clínica após antibióticos de formulação genérica ou original.

Com o objetivo de analisar o efeito de diferentes desenhos de estudo (ECR ou observacional), foi realizada uma análise de sensibilidade. Mesmo assim, os resultados permaneceram os mesmos, o teste para diferenças de subgrupos não foi estatisticamente significativo (Figura 3).

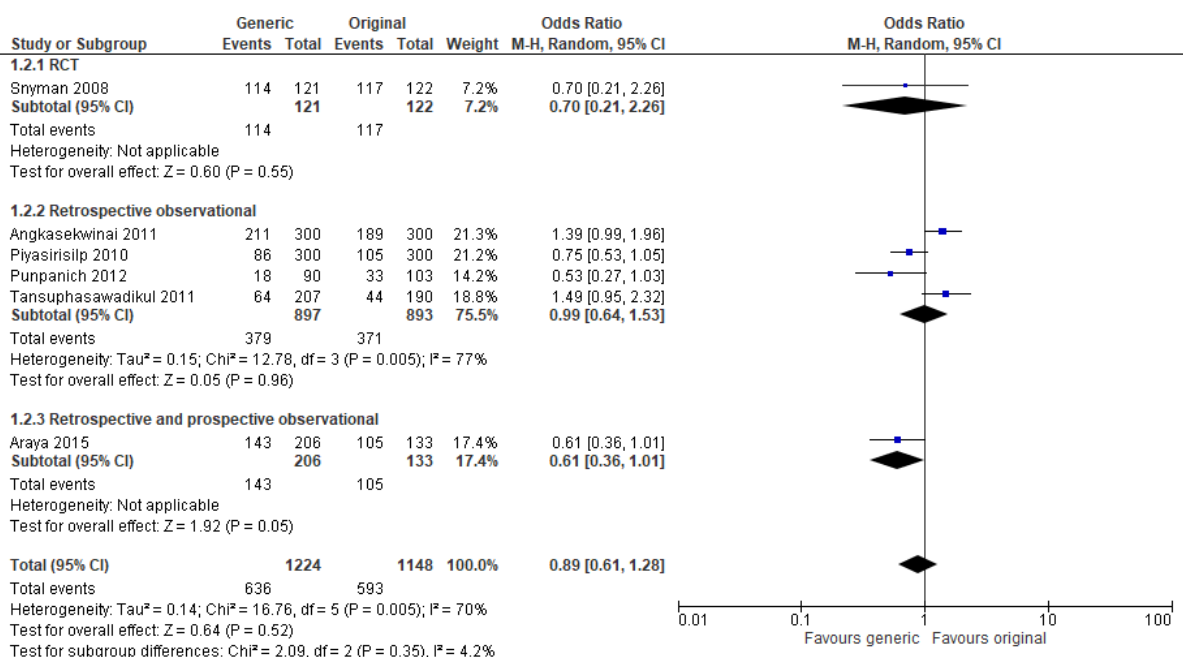


Figura 3- Meta-análise estratificada por desenho de estudo para cura clínica.

Realizamos meta-análises para mortalidade geral e por infecção, Figuras 4 e 5, respectivamente, apenas com estudos que compararam carbapenêmicos genéricos e de referência, todos os estudos foram observacionais retrospectivos.

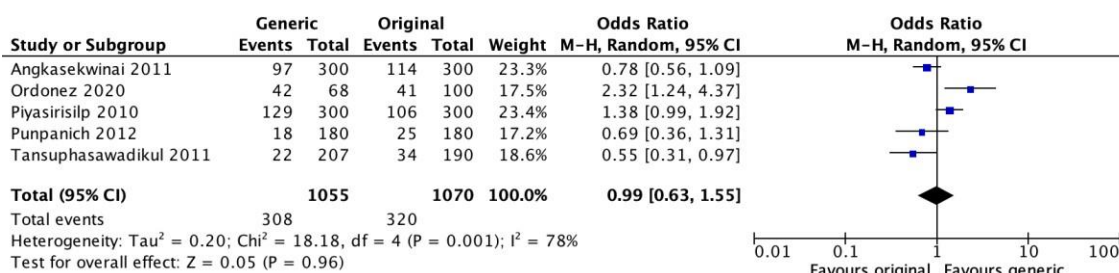


Figura 4 - Meta-análise de mortalidade geral após formulação genérica ou original de antibióticos carbapenêmicos.

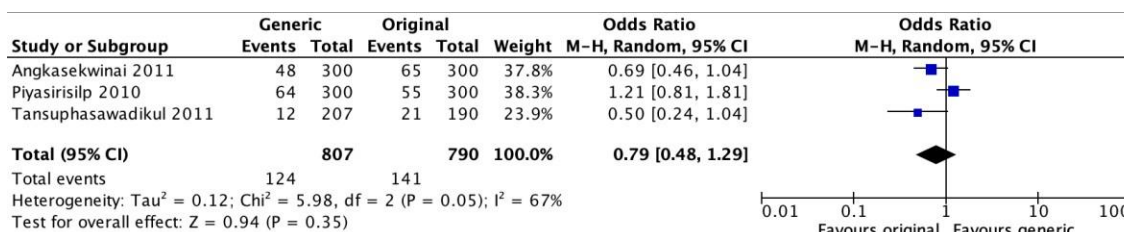


Figura 5 - Meta-análise da mortalidade por infecção após formulação genérica ou original de antibióticos carbapenêmicos.

Em ambos os casos, não houve diferença entre os grupos, os estudos diferenciam a diferença de efeito e houve alta heterogeneidade estatística.

5 Discussão

Estudos comparando os desfechos clínicos entre uma marca original e sua contraparte genérica são escassos. Encontramos um número limitado de estudos, a maioria deles com falhas metodológicas.

Mastoraki et al. (2008) encontrou uma diferença significativa nas taxas de infecção do sítio cirúrgico (ISC) entre pacientes que receberam a marca genérica e original de cefuroxima para profilaxia de ISC. Como esses medicamentos foram administrados durante períodos distintos de um modo antes-depois com controle histórico, os achados podem sempre ser afetados por fatores não controlados em tais desenhos de estudo. Os autores reconheceram que na primeira fase o grupo de pacientes do braço genérico apresentava “estado clínico grave” e experimentava “tempos prolongados de derivação e pinçamento aórtico”. Comparando dois períodos interrompidos de quatro semanas de genérico versus original com demografia populacional semelhante, eles ainda observaram uma diferença significativa entre os dois grupos. Embora o estudo não tenha sido adequado para comparar as formulações, o uso do cefuroxima genérica como fator causal para as diferentes taxas de ISC entre os dois grupos é uma hipótese bem colocada. Importante notar que a variação relatada neste estudo está na faixa de outros relatos de ISC pós-revascularização miocárdica.⁵²

Snyman et al. (2009) encontrou resultados semelhantes (não inferiores) entre as formulações originais e genéricas de claritromicina de liberação prolongada para o tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior. Eles compararam eficácia e tolerabilidade de ambos os braços definidos como taxas de cura clínica e bacteriológica e eventos adversos relatados, respectivamente. Este estudo foi prospectivo, randomizado e cego ao investigador realizado em quatro centros na África do Sul. Uma limitação importante foi não descartar infecções virais entre os pacientes.¹⁰

Angkasekwina et al. (2011) após uma mudança na política de compra de antibióticos em suas instalações e introdução de uma formulação genérica de meropenem, compararam retrospectivamente “resultados favoráveis” antes/depois da substituição da formulação original. As definições dos desfechos não foram detalhadas pelos autores e foram referidas como “cura clínica ou melhora” ao final do tratamento. Seiscentos pacientes foram avaliados e não

houve diferença estatística entre as duas coortes em desfechos favoráveis e mortalidade geral. Eles não encontraram diferença na alergia e diarreia associada a antibióticos em ambos os grupos. Quarenta por cento dos pacientes em ambos os grupos receberam antibióticos concomitantes, incluindo drogas com espectro para Gram negativo, sem diferença na dose e duração do tratamento. Além de ser um estudo observacional, a comparação utilizou duas coortes não contemporâneas o que pode englobar diferenças na qualidade da assistência em diferentes períodos.³⁵

Piyasirisilp et al. (2010) realizou um estudo retrospectivo monocêntrico de não inferioridade, com 300 pacientes internados em cada grupo, que receberam imipenem de referência ou genérico, o principal desfecho foi taxa de resposta favorável (cura clínica e melhora), sem diferença estatística entre os grupos. Neste estudo 25% e 30% dos indivíduos do grupo de referência e genérico, respectivamente, receberam outra classe de antibiótico concomitante, os mais utilizados foram glicopetideos, colistina e aminoglicosídeos, 87% dos participantes do estudo receberam outros antibióticos antes do imipenem. Além disso 10,3 % dos pacientes do grupo que recebeu formulação original e 8,7% do grupo referência não tiveram sítio de infecção definido.⁵⁰

Tansuphasawadikul et al. (2011) também realizou um estudo retrospectivo de não inferioridade, porém multicêntrico, entre nove hospitais, e com n menor, 190 pacientes receberam meropenem referência e 207 pacientes internados receberam meropenem genérico para o tratamento de várias infecções, sendo 29,5% infecções de corrente sanguínea e 48,6% infecções do trato respiratório. Analisaram desfechos clínicos nos dias 3, 7 e 14 de tratamento, compararam resolução completa, melhora, estabilidade ou piora clínica, além de mortalidade por infecção ou por outras causas, sem diferenças estatísticas em qualquer um dos desfechos.⁵¹

Punpanich et al. (2012) publicou um estudo com desenho metodológico também retrospectivo, de não inferioridade entre meropenem referência e genérico, porém na população pediátrica, no tratamento de infecções moderadas e graves. A mediana de idade foi de 6,7 e 2,9 anos no grupo que recebeu antibiótico genérico e referência respectivamente. Com N de 180 crianças em

cada grupo. Neste estudo também não foi especificado o critério de cura clínica, houve uso de antibióticos concomitantes, 42% no grupo genérico e 50% no grupo referência, principalmente glicopeptídeo e colistina. Não houve também diferença estatística em eficácia terapêutica entre os grupos. ⁴⁸

Araya et al. (2015) também observacional, porém com grupo que recebeu antibióticos genéricos retrospectivo, entre 2008 e 2010, e com grupo que recebeu antibióticos originais prospectivo, entre 2010 e 2013. Foram comparados genéricos e originais de três antibióticos (Cefoperazone-sulbactam, Imipenem-cilastatine e Piperaciline-tazobactam) em pacientes oncológicos internados para o tratamento de sepse grave e sem evidência de confirmação de infecção por gram-positivos. A taxa de sucesso de tratamento foi calculada em conjunto no tratamento com os três antibióticos e não foi definido o critério de cura clínico. O teste de não inferioridade indicou que o resultado clínico e geral de mortalidade para os antibióticos genéricos não foi inferior aos originais.

⁴⁹

Ordonez et al. (2019) encontrou maior mortalidade no dia 7 e 28 em pacientes que receberam meropenem genérico em comparação com original, com significância estatística, não foi analisado cura microbiológica. O estudo foi observacional descritivo, com grupo de pacientes que receberam meropenem genérico entre janeiro de 2011 e maio de 2014 em comparação com o grupo que recebeu a formulação original de junho de 2014 a março de 2017. ⁵³

Shinoda et al. (2019), avaliou em um estudo observacional a concentração sérica de teicoplanina original versus genérica e encontrou menor concentração sanguínea inicial da teicoplanina genérica, com significância estatística. Porém não foi analisado desfecho clínico, e apesar de um aumento da creatinina sérica estatisticamente significativa no grupo genérico em comparação com o grupo original, não houve diferença nos casos de descontinuação do tratamento por evento adverso. ⁵⁴

Handayany et al. (2020) realizou um estudo em pacientes com febre tifoide que receberam ciprofloxacino genérico ou original, com desfecho de tempo de febre em dias, e o tempo de internação hospitalar. O grupo que recebeu ciprofloxacino genérico permaneceu mais tempo com febre, sem diferença estatística, porém teve maior tempo de internação. Foi um estudo

observacional descritivo e o número de pacientes foi pequeno, 67 pacientes, também não foi descrita comparação entre os grupos, como comorbidades, critérios de gravidade e idade.⁵⁵

Nas meta-análises realizados neste estudo os resultados são de não inferioridade de equivalência clínica entre os antibióticos genéricos e originais, em diferentes cenários. Na avaliação de desfecho de cura clínica (Figura 2), incluindo seis estudos, com um total de 2.372 indivíduos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de formulação genérica e original (OR = 0,89, IC 95%: [0,61-1,28]). Na meta-análise realizada também para cura clínica, porém com estudos de semelhante desenho epidemiológico, Figura 3, com quatro estudos retrospectivos observacionais, mantém-se o achado de não inferioridade para cura clínica entre antibióticos genéricos e de referência (OR 0,99, IC 95%: [0,64 – 1,53]).

Outros desfechos analisados neste estudo através de meta-análises foram mortalidade geral e mortalidade por infecção, nas figuras 4 e 5 respectivamente, somente com estudos realizados com carbapenêmicos e desenho metodológico retrospectivo observacional, mesmo assim foi encontrada alta heterogeneidade. Não houve diferença estatisticamente significativa na meta-análise de mortalidade geral com 5 estudos e na meta-análise de mortalidade por infecção, com 3 estudos, (OR = 0,99, IC 95% [0,63 – 1,55]) e (OR = 0,79, IC 95% [0,48 – 1,04]) respectivamente.

Os estudos de equivalência clínica são escassos, apenas dez estudos comparando tratamento, e um avaliando profilaxia de infecção de sítio cirúrgico. Somente um ensaio clínico randomizado, os outros são estudos observacionais, utilizando base de dados. Há grande heterogeneidade entre os estudos, e conseqüentemente nas meta-análises realizadas. Os estudos possuem diferenças nos cenários clínicos, nos antibióticos testados, nas populações, no tempo de seguimento, nos sítios de infecção, nos critérios de cura e resposta clínica.

As coortes observacionais incluídas na revisão possuem muitos vieses, como estudos com fases retrospectivas e prospectivas para comparações entre os antibióticos, uso de mais de uma classe de antibióticos concomitantes nos tratamentos, diferenças nas características clínicas entre os grupos, pouca

definição dos desfechos favoráveis. Além disso, o medicamento original é comparado a apenas um medicamento genérico, enquanto modelos experimentais provaram que as propriedades podem ser bastante variáveis, para um mesmo princípio ativo, dentre vários genéricos.

No estudo de Lin et al. (2006), por exemplo, a inclusão de pacientes era pelo CID em prontuário, o critério de falha terapêutica era uma visita ao pronto socorro, internação hospitalar ou nova consulta ambulatorial com prescrição de novo antibiótico, sem especificar se a troca foi por falha do tratamento ou nova infecção. Não há controle laboratorial ou de melhora clínica, portanto não foi utilizado na meta-análise.¹⁴

Dos onze estudos analisados, apenas três, Snyman, et al. (2009), Lin et al. (2016), Haydayany et al. (2020), foram realizados com antibióticos administrados por via oral, justamente os que podem apresentar maior variabilidade de absorção, dissolução e farmacocinética, se comparado aos medicamentos intravenosos.^{10, 14, 55} Devemos ser cautelosos devido à heterogeneidade das populações reais, incluindo comorbidades ou gravidade das doenças.

A maioria das agências reguladoras exige dos medicamentos genéricos, a bioequivalência com o produto original, sem necessidade de estudos de equivalência clínica. Demonstramos que poucos estudos compararam a equivalência clínica, mas carecem de desenho adequado para abordar essa questão. Além disso, diferentes cenários com definições de resultados frágeis em populações ajustadas ao risco tornam essas comparações ainda mais inadequadas.^{31, 35}

Metade dos estudos avaliou formulações genéricas e originais de carbapenêmicos, enquanto os demais avaliaram uma ou mais classes de antibióticos. Além disso, os resultados poderiam ter diferentes definições e medidos por diferentes técnicas. Somados, esses fatores podem comprometer a comparabilidade do estudo. Assim, os resultados das meta-análises devem ser interpretados com cautela.

Para manutenção de eficácia clínica pós-comercialização é necessário uma rede complexa de fatores, como um sistema de regulação com base legislativa forte e de acordo com os padrões internacionais, um órgão

regulatório bem implantado e capilarizado para garantir fiscalização da produção, controle de falsificações, e vigilância de eventos adversos.

A maioria dos dados de eficácia clínica entre antibióticos genéricos e originais são retrospectivos e os problemas metodológicos dificultam seu processamento e análise. Estudos de eficácia clínica pós-comercialização são úteis para aumentar a confiabilidade dos médicos e dos pacientes no uso dos genéricos, porém outros fatores auxiliam no aumento do consumo dos genéricos, como confiabilidade na marca, fidelidade ao laboratório, confiança na indústria de genéricos, nas matérias primas e insumos farmacêuticos ativos importados, confiança na autoridade regulatória nacional e diminuição dos casos de irregularidades encontrados entre os medicamentos.

6. Conclusão

As meta-análises para cura clínica e mortalidade não mostraram inferioridade dos antibióticos genéricos em comparação com os de referência. A maioria dos estudos foi observacional e a duração do acompanhamento, as características dos participantes e os sítios das infecções foram heterogêneos. Não é possível contra indicar o uso dos genéricos, mas devemos manter uma postura de vigilância no seu uso. A evidência de equivalência clínica é fraca.

7. Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento e os autores não têm conflitos de interesses.

8. Referências

1. Hill AM, Barber MJ, Gotham D. Estimated costs of production and potential prices for the WHO Essential Medicines List. *BMJ Global Health*. 2018;3(1):1-7.
2. Tattevin P, Crémieux AC, Rabaud C, Rémy G. Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58(4):458–469.
3. Li DG, Najafzadeh M, Kesselheim AS, et al. Spending on World Health Organization essential medicines in Medicare Part D, 2011-15: retrospective cost analysis. *MJ* 2019; 366:l4257.
4. Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed? *Médecine et maladies infectieuses*. 2012; 42: 141–148.
5. Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO, Yu LX. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56: 397–414.
6. Tamargo J, Rosano G. Low-quality of some generic medicinal products represents a matter for growing concern. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* . 2019; 6(3).
7. Lira CAB, Oliveira JNS, Andrade MS, Vancini-Campanharo R, Vancini RL. Knowledge, perceptions and use of generic drugs: a cross sectional study. *Einstein*. 2014;12(3):267-73.
8. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos-PróGenéricos. Mercado [Internet]. [citado 2022 jan 21]. Disponível em: [http:// www.progenericos.org.br/index. php/mercado](http://www.progenericos.org.br/index.php/mercado)
9. IQVIA. 2020 ACTS Annual Report: statistical quality assurance applied to iqvia's information offerings [Internet]. Durham, NC: IQVIA; c2020. [citado 15 Fev. 2022]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/publications/2020-acts-annual-report.pdf>
10. Snyman JR, Schoeman HS, Grobusch MP, et al. Generic versus Non-Generic Formulation of Extended-Release Clarithromycin in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections A Prospective, Randomized, Comparative, Investigator-Blind, Multicentre Study. *Clin*

- Drug Invest 2009; 29 (4)
11. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine saltforms. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25 (9): 2179-2189.
 12. Bezerra ACC, Oliveira CF. Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos. Brasília: ANVISA, 2002.
 13. BRASIL. DECRETO Nº 9.787 DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências, Brasília, DF, fev 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9787.htm >. Acesso em: 10 jul. 2019.
 14. Lin YS, Jan IS, Cheng SH. Comparative analysis of the cost and effectiveness of generic and brand-name antibiotics: the case of uncomplicated urinary tract infection. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016.
 15. Ministério da Saúde do Brasil, ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Publicada no DOU nº 248, de 28 de dezembro de 2017. Republicada no DOU nº 20, de 29 de janeiro de 2018.
 16. Ministério da Saúde do Brasil, ANVISA. Resolução – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.
 17. Meredith P. Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25 (11): 2875-2890.
 18. Kesselheim AS, Misono A, Lee JL, Stedman MF, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (21).

19. Tacca MD, Pasqualetti G, Paolo AD, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicilina formulations. A pos-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*.2009; 68:1: 34–42.
20. Patnaik R, Lesko LJ, Chain K, Williams RL. Bioequivalence assessment of generic drugs: an American point of view. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. 1996; 21 (2): 159-164.
21. Sweet CM. The Politics and Policies of Regulating Generics in Latin America: A Survey of Seventeen States. *Journal of Health Politics, Policyand Law*. 2017; 42 (3).
22. Fonseca EM, Shadlen KC. Promoting and regulating generic medicines: Brazil in comparative perspective. *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41.
23. Matos MM. Estudo de biodisponibilidade comparativa da Capecitabina em participantes sadios do sexo masculino após alimentação.2018. 75 f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2019.
24. Aith F, Dallari SG, Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário. Regulação de medicamentos no mundo globalizado = Drugs regulation ina globalized world [Internet]. São Paulo: Cepedisa; 2014. [citado 15 Fev. 2022]. Disponível em http://napdisa.prp.usp.br/wp-content/uploads/2016/10/drugs_regulation_online_sep14.pdf.
25. World Trade Organization. Annex 1C - Agreement on trade-related aspects of intelectual property rights.[Internet] Genève, Swiss: WTO; 1994. [citado 15 Fev. 2022]. Disponível em: https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf .
26. Leelarasamee A, Rongrungruang Y, Trakulsomboon S, et al. Bioequivalence, antibacterial activity and therapeutic outcome of a generic meropenem (Mapenem). *J Med Assoc Thai*. 2008; 91: 980-988.
27. Boonleang J, Panrat K, Tantana C, et al. Bioavailability and pharmacokinetic comparison between generic and branded azithromycin capsule: a randomized, double-blind, 2-way crossover in healthy male Thai volunteers. *Clin Ther*. 2007; 29: 703-10.
28. Gottlieb S. Biosimilars: Policy, clinical, and regulatory considerations.

- AmJ Health-Syst Pharm. 2008; 65 (Suppl 6): 2-8.
29. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *Journal of Infection*. 2008; 56: 35- 39.
 30. Buckley GJ, Gostin LO. *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs*. Institute of Medicine. Washington, DC: The National Academies Press. 2013. <https://doi.org/10.17226/18272>.
 31. Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/ pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006; 4: 479–490.
 32. Chow SC, Liu JP. Meta-analysis for bioequivalence review. *Journal of Biopharmaceutics/ Statistics*. 1997; 7(1): 97-111.
 33. Moscou K. *Pharmacogovernance in Low- and Middle-Income Countries: a case study of Brazil and Kenya*. A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Doctor of Philosophy Department of Pharmaceutical Sciences University of Toronto. 2016.
 34. Nayyar GML, Breman JG, Newton PN, Herrington J. Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 488–96.
 35. Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K. Monitoring of Effectiveness and Safety of Generic Formulation of Meropenem for Treatment of Infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2011; 94 (Suppl. 1): 217-224.
 36. Brown JD, Henriksen C, Vozmediano V, Schmidt S. Real-World Data Approaches for Early Detection of Potential Safety and Effectiveness Signals for Generic Substitution: A Metoprolol Extended-Release Case Study. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2019, 59(9) 1275–1284.
 37. Alencar TOS, Araujo OS, Costa EA, Barros RD, Lima YOR, Paim JS. Popular Pharmacy Program of Brazil: a political analysis of its origin, unfoldings and inflections. *Saúde*. 2018; 42 (2): 159-172.
 38. Reiffel JÁ. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Current Opinion in Cardiology*. 2001; 16: 23–29.

39. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*. 2008; 71:525–530.
40. Gleiter CH, Gundert-Remy U. Bioequivalence and Drug Toxicity How Great is the Problem and What Can Be Done? *Drug Safety*. 1994; 11(1): 1-6.
41. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga A. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 3271–3279.
42. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. Research article In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 153.
43. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(1):76-9.
44. Reshetko OV, Lutsevich KA. Molecular-Biological problems of drug design and mechanism of drug action. Individual bioequivalence: Concept, research, and variability (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009; 43(8): 431-435.
45. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634
46. Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 3443-3457.
47. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:676-680.
48. Punpanich W, Srisarang S, Prachantasen U. Therapeutic Effectiveness of the Generic Preparation of Meropenem (Mapenem®) in the Treatment of Moderate to Severe Infection in Children. *J Med Assoc*

- Thai. 2012; 95 (7): 895-902.
49. Araya I, Fasce G, Núñez E, et al. A Non-inferiority Pilot Study Comparing the Clinical Efficacy and Safety of Generic Wide-spectrum Antibiotic Use in Septic Oncology Patients. *Drug Res (Stuttg)*. 2015; 65(12):635-639.
 50. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic Equivalence of Generic Imipenem/Cilastatin for Therapy of Infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93 (Suppl. 1): 117-125.
 51. Tansuphasawadikul S, Songchai Simaroj S, Somchai Chantarothorn S, et al. Therapeutic Effectiveness of a Generic versus Original Meropenem in Serious Infections. *J Med Assoc Thai*. 2011; 94 (2): 172-178.
 52. Montrief T, Koyfman A, Long B. Coronary artery graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12): 2289-2297.
 53. Ordóñez K , Feinstein M , Reyes S, Hernández-Gómez C, Pallares C, Villegas MV. Clinical and economic impact of generic versus brand name meropenem use in an intensive care unit in Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2019;23(4):237–245.
 54. Shinoda R, Shinoda Y, Ohashi K, Matsuoka T, Hirose T, Sugiyama T, et al. Single-centre retrospective observational study comparing trough blood concentration and safety of teicoplanin formulations. *J Infect Chemother*. 2019;25(7):563-566.
 55. Handayany GN, Mulat TC, Irawaty I, Mallongi A. Comparison of Success Management Effect of Therapy Use of Generic Drugs and Branded Drugs in Typhoid Fever Patients in Installation of Inpatients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020; 8(T2): 67-70.