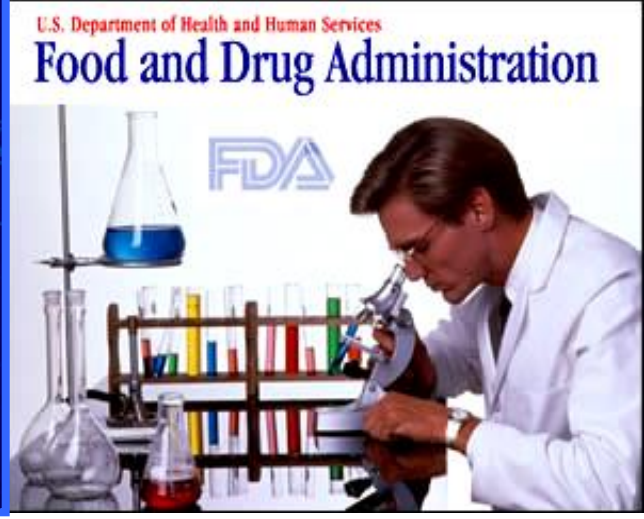


Preparate originale şi genrice

Bacinschi Nicolae

dr.hab.şt.med., profesor universitar

Medicament ideal

- Efectiv
- Inofensiv
- Acceptabil
- Accesibil după preţ

Cu ce ne tratăm?

- **Preparate originale**
- **Preparate generice (djenerice, reproduse)**
- **Preparate biologice şi biosimilare;**
- **Preparate orfane**
- **Alte preparate reprezentată de:**

1) preparate tradiţionale – cele care nu pot fi referite la originale sau generice. Prin acestea se pot înţelege preparatele în care se folosesc componenţi naturali cu o concentraţie oarecare a substanţei active, ce se utilizează în practica medicală peste 30 ani;

2) prepaarte combinate, imunobiologice şi vegetale;

În cadrul anchetării despre existenţa preparatelor originale şi generice şi deosebirile între le cunosc 20% din pacienţi, 60% medici şi 75% farmacişti.

Puţini medici care nu ar dori să utilizeze în practica sa medicamente eficiente şi inofensive, calităţi demonstrate în numeroase studii clinice

Preparat original

– *preparat sintetizat pentru prima dată, inovativ, în premieră pus pe piaţă de producător sau deţinătorul de patent,*

- *substanţa sau substanţele active ale cărui sunt protejate de patent pe un anumit termen şi într-un anumit spaţiu,*
- *ce a trecut tot ciclul de cercetări, eficacitatea şi inofensivitatea căruia au fost bine studiate în cercetări preclinice, clinice şi postmercheting, completate cu standardele tehnologice de producere şi controlul calităţii,*
- *pentru elaborarea, studiul preclinic şi clinic, producerea, promovarea şi punerea pe piaţă s-au cheltuit enorme resurse intelectuale şi materiale,*
- *este cel mai potrivit pentru studii comparative pentru generice.*

Preparatele originale:

- eficacitate şi inofensivitate demonstrată în studii clinice randomizate, multicentrice, comparative, de durată pe un număr mare de pacienţi cu criterii foarte stricte de apreciere;
- asigură reproducerea efectelor;
- control dur al calităţii;
- program extensiv de studii clinice;
- experienţă clinică vastă (inclusiv studii post-marketing);
- are metode stricte de control al calităţii.

(Bălan H. etc., 2009; Тарловская Е.И., 2008; Хрустицкая Л.Б., 2007; Зупанец И.А., 2008; Максимов М.Л. , 2013; Духанин А.С., Шимановский Н.Л., 2014).

Preparat generic (reprodus)

– *preparat reprodus, similar cu originalul după substanţa activă sau combinaţia acestora, doză, forma medicamentoasă, calea de administrare, puterea de acţiune, proprietăţile farmacologice, indicaţii, contraindicaţii, reacţii adevrse;*

- *pus pe piaţa farmaceutică fără licenţa companiei producătoare a originalului după expirarea patentului sau altor drepturi exclusive;*
- *tinde să fie interschimbabil cu preparatul original.*

Produsele generice:

- producţie ieftină: fără cercetare şi dezvoltare;
- puţine experienţe proprii;
- puţine date comparative;
- studiul de bioechivalenţă pe 12-36 subiecţi;
- “cursa pentru preţuri”.

Recomandările OMS

reieşind din problemele corelaţiei dintre originale şi generice sau generice, recomandă a subdiviza genericele în două categorii:

- A – preparatele, eficacitatea terapeutică a cărora este similară cu originalul sau preparatele recomandate de OMS;
- B – medicamentele care din anumite cauze nu pot fi considerate echivalente terapeutic cu preparatele de comparaţie.

(Хубиева М.Ю. etc., 2010;
Духанин А.С., Шимановский Н.Л. , 2011,
Рудакова А.В., 2012)

Originalul şi genericul trebuie:

- **să conţină unul şi acelaşi component activ;**
- **să fie administrat pe aceiaşi cale;**
- **să posede aceiaşi putere de acţiune;**
- **să manifeste activitate farmacologică similară;**
- **să aibă acelaşi grad de purificare;**
- **se poate deosebi după componenţa impurităţilor (trebuie să fie inerte), dar care nu întotdeauna sunt aşa**

(Максимов М.Л. , 2013).

Resursele financiare în procesul de elaborare a preparatelor originale şi generice

	Original		Generice	
I etapă	Ideea ştiinţifică şi argumentarea ei	15 %	Nu se efcetuează	0%
II etapă	Sinteza ţintită sau screeningul întâmplătăr		Nu se efcetuează	
III etapă	Elaborarea procesului tehnologic	15%	Adaptarea procesului tehnologic Sub producerea proprie	5-10%
IV etapă	Elaborarea metodelor de control analitic		Validarea metodelor De control analitic	
V etapă	Studiul preclinic	15%	Nu se efcetuează	0%
VI etapă	Studiul clinic de faza I, II, III	22-25%	Изучение биоэквивалентности	30-40%
VII etapă	Înregistrarea, rpoducerea În serie, rpomovarea pe Piaţă, reclama	27-30%	Înregistrarea, rpoducerea În serie, rpomovarea pe Piaţă, reclama	50-60%
	?	Cheltuieli sumare		?

Resursele financiare şi timpul pentru elaborarea preparatelor originale

Etapa	Numărul	Durata	% finanţe
1)Elaborarea concepţiei, cercetarea şi descoperirea substanţei active (sinteza);	8000-10000 molecule	1-2 ani	10-15%
2)Elaborarea tehnologiei, metodelor de control, crearea documentaţiei normativ-tehnice	20-30 molecule	1-2 ani	11-15%
3)Studiile preclinice, screening, toxicitatea, studiul farmacologic	10-20 molecule	2-4 ani	11-18%
4)Studiile clinice	2-3 substanţe	6-7 ani	22-26%
5)Înregistrarea			3-5%
6) Reclama, promovarea etc	1 preparat	2-4 ani	25%
Total	1 preparat	15 ani	1 mlrd.$

Prepaeate originale şi generice SCM nr.1

Antibioticul	cantitatea	suma lei	preţ un
Fortum 2g sol.inj.fl	7 281	483 447,11	66,40
Ceftazidim 1g sol.inj.fl	10 070	76 009,53	7,55
Ceftazidim 1,0g fl	3 303	27 396,41	8,29
Avelox 400mg/250ml	l55	29 932,90	544,23
Ciprinol 400mg/200ml fl	120	16 404,73	136,71
Ciprofloxacin 0,2/100ml	7 742	37 291,27	4,82

Genericul ≠ copia Originalului

Miza doar pe patent - nu garantează identitatea:

- patentul - schema aproximativă de sinteză
- secretul sintezei – în licenţie

Standard internaţional

- **Genericul – preparat medicamentos cu echivalenţă farmaceutică, biologică (farmacocinetică) şi terapeutică cu originalul**
- **După expirarea patentului la original genericul poate fi pus pe piaţă în baza unui dosar de înregistrare mai simplificat şi a BIOECHIVALENŢEI**

Echivalenţa farmaceutică

- prevede că genericul conţine aceeaşi substanţă activă în cantităţi şi în formă medicamentoasă similare, precum şi corespunde unora şi aceloraşi sau standarde similare

(Тарловская Е.И., 2008).

Echivalenţa farmaceutică

Excipienţii se pot deosebi de original, dar pot influenţa:

- **stabilitatea, solubilitatea şi alţi parametri farmaceutici,**
- **incidenţa şi profilul reacţiilor adevrse,**
- **interacţiunile medicamentoase**
- **eficacitatea clinică.**

Din aceste considerente este important de a compara şi aprecia componenţa şi cantitatea excipienţilor în preparatele generice şi corespundera lor datelor farmacopeei cu originalul

(Духанин А.С., Шимановский Н.Л., 2011).

Reacţii adverse cauzate de substanţele adjuvante:

- aspartamul, folosit ca îndulcitor, este periculos pentru pacienţii cu fenilchetonurie cu modificări de comportament la copii;
- alcoolul benzilic, ca conservant în preparatele antimicrobiene, poate produce reacţii toxice şi alergice la copii până la 3 ani;
- acidul benzoic, ca conservant în preparatele antimicrobiene la administrarea parenterală creşte riscul de icter la nou-născuţi;
- caraginanul, agent de suspendare, poate produce inflamaţie;
- glicerina, în calitate de solvent, substanţă emolientă, în doze mari produce efect laxativ, iar la contaminarea cu dietilenglicol efecte toxice;
- lactoza este periculoasă în caz de incompatibilitate;
- uleiul de vatelină, emolient al pielii, la inspiraţie poate produce pneumonie;
- propilgalatul, utilizat ca antioxidant, în experineţe a demonstrat efect sensibilizant marcat;
- propilenglicolul, ca solvent, se asociază cu reacţii adverse din partea SNC, mai ales la nou-născuţi;
- talcul, adjuvant în comprimate, la inhalare produce iritare şi respiraţie dificilă la copii

(**Хубиева М.Ю.,** 2010).

Bioechivalenţa (OMS)

Două medicamente se consideră bioechivalente, dacă sunt echivalente farmaceutic, au o biodisponibilitate egală şi la utilizarea în doză unică asigură aceeaşi eficacitate şi inofensivitate

Echivalenţa terapeutică.

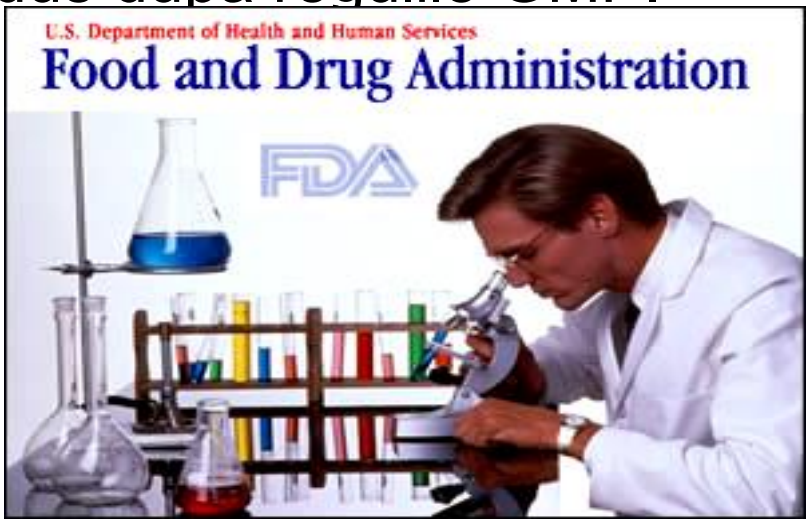
- FDA anual revede lista preparatelor cu prescripţie şi OTC, permise pentru marcheting (Cartea orange). FDA consideră preparatele echivalente terapeutic după următoarele criterii:
- sunt echivalente farmaceutic;
- sunt echivalente farmacocinetic;
- sunt permise pentru utilizare ca eficiente şi inofensive;
- au marcarea corespunzătoare;
- se produc după regulile GMP

(Духанин А.С.,
Шимановский Н.Л., , 2011).

Echivalenţa terapeutică.

Particularităţile genricelor în ţările CSI şi în curs de dezvoltare (cu mare probabilitate şi în Republica Moldova) sunt:

- apariţia multor generice înaintea originalelor;
- absenţa datelor de echivalenţă terapeutică cu originalul;
- preţuri relativ mari la generice;
- ponderea cea mai mare a genericelor pe piaţă
- Aprecierea echivalenţei terapeutice şi posibilitatea substituirii cu genericul nu are nici un sens dacă preparatul nu este produs după regulile GMP.



Тарловская Е.И., 2008,

Genericele atenololului aprobate de FDA ca echivalente terapeutic cu originalul

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

FDA Home

Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on "atenolol."

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
N018240	AB	Yes	ATENOLOL	TABLET, ORAL	100MG	TENORMIN	ASTRAZENECA
N018240	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	25MG	TENORMIN	ASTRAZENECA
N018240	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	50MG	TENORMIN	ASTRAZENECA
A074052	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	25MG	ATENOLOL	SANDOZ
A073025	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	50MG	ATENOLOL	SANDOZ
A074056	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	100MG	ATENOLOL	TEVA
A074056	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	25MG	ATENOLOL	TEVA
A074056	AB	No	ATENOLOL	TABLET, ORAL	50MG	ATENOLOL	TEVA

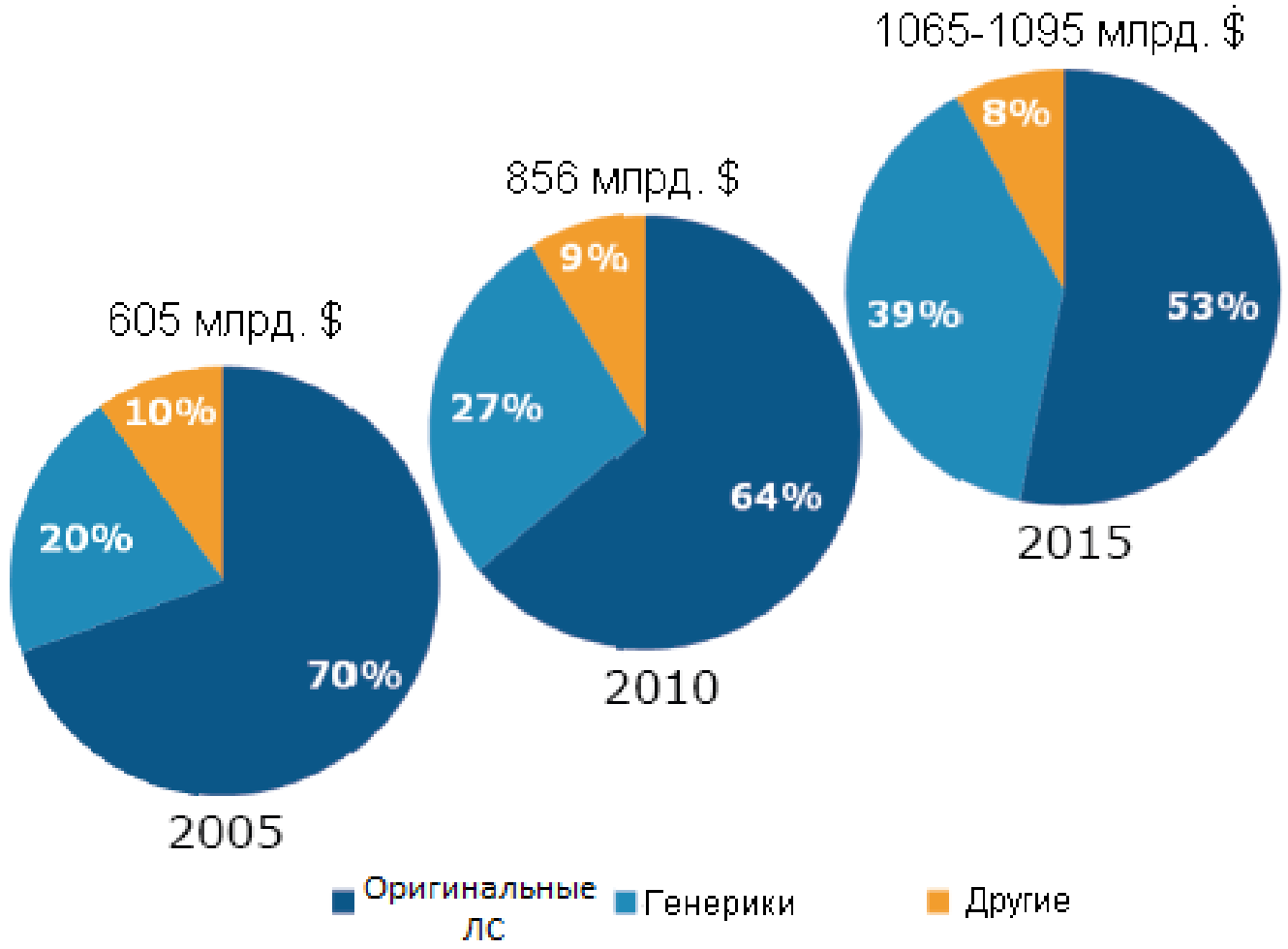
Respectarea regulelor GMP

În Federaţia Rusă, referitor la cerinţele GMP de producere, întreprinderile farmaceutice se subdivizează în:

- grupa A – corespund cerinţelor GMP (9%);
- grupa B – unele sectoare corespund cerinţelor GMP (21,9%);
- grupa C – pot trece în B după modernizare (19%);
- grupa D – programe de modernizare absente (49,1%)

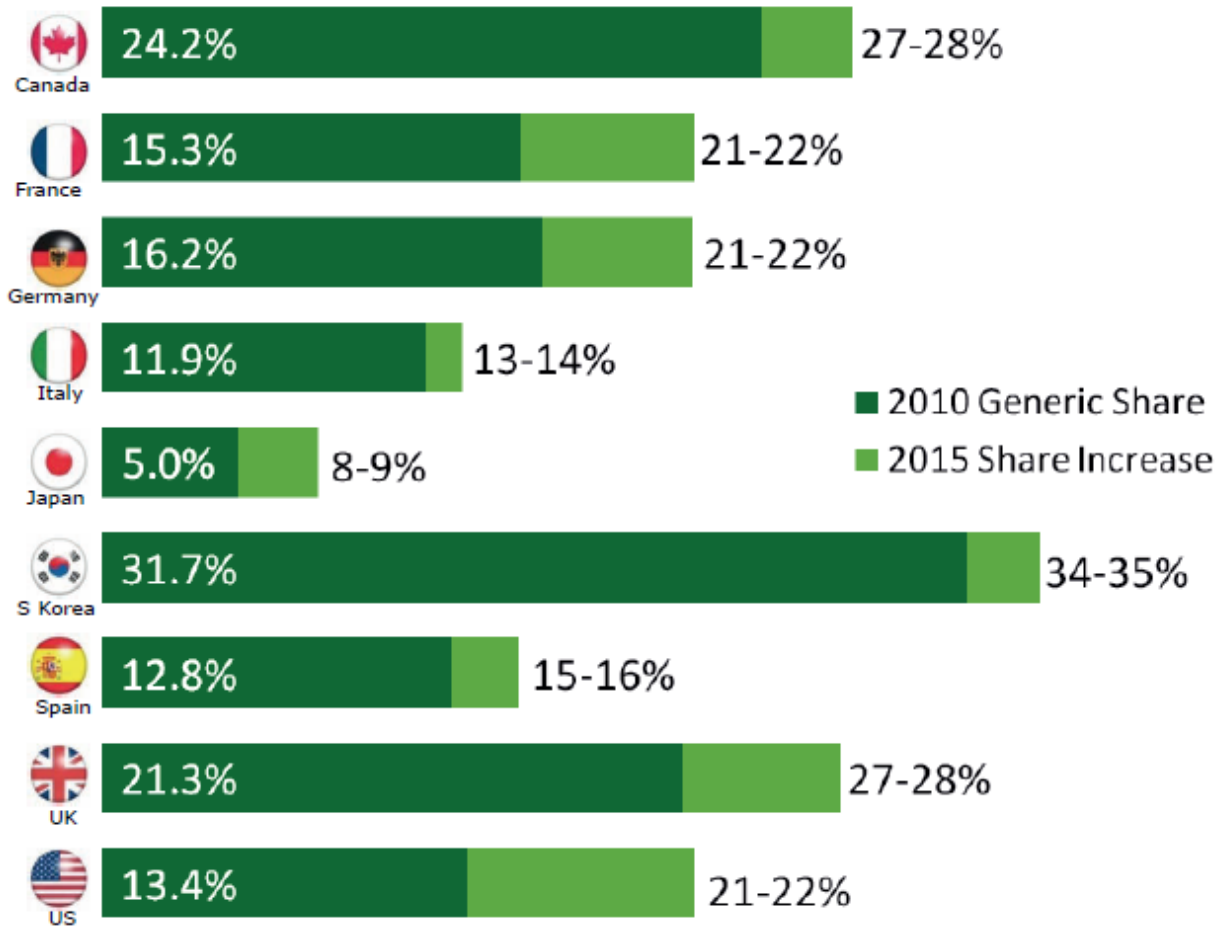
(Зырянов С.К., 2014).

Ponderea grupelor de preparate în lume



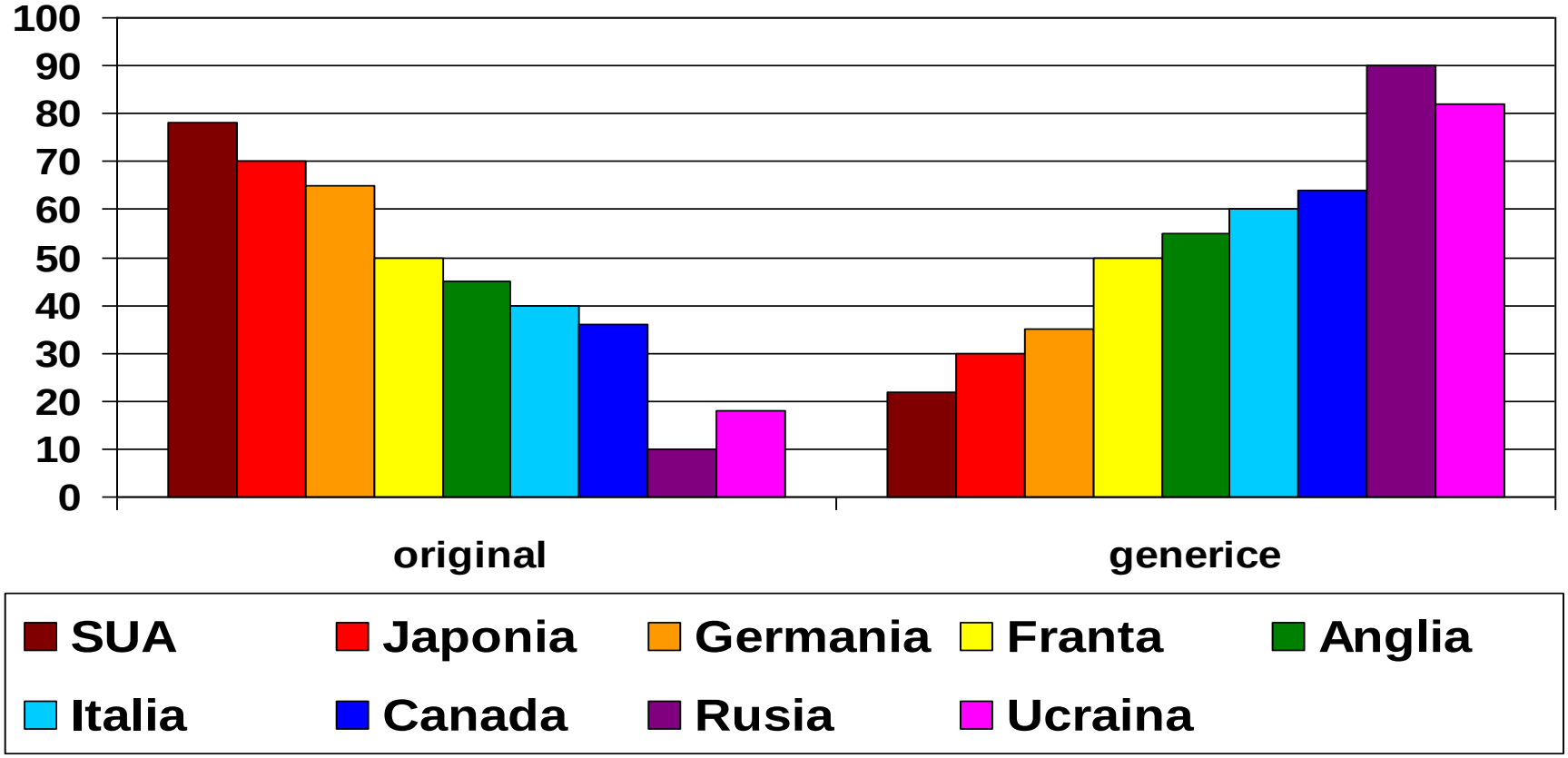
Source: IMS Market Prognosis, Apr 2011

Ponderea genericelor pe piaţa farmaceutică în diferite ţări



Source: IMS Market Prognosis, Apr 2011

Ponderea originalelor şi genericelor



Expansia genericelor: **avantaje**

- Micşorarea cheltuielilor pentru tratament
- Accesibilitatea la medicamente contemporane a majorităţii pacienţilor
- Retenţia creşterii costului medicamentelor originale
- Stimularea liderilor industriei farmaceutice la elaborarea unor noi produse originale

Expansia genericelor: **probleme**

majorarea genericelor face dificilă aprecierea calităţii genericului concret

Impactul genericelor pe piaţa farmaceutică.

- Corelaţia dintre medicamentele originale şi generice are aspecte medicale, economice şi etice reflectate prin preţul de producţie şi comercializare, acceptabilitatea de către personalul medical, protecţia intelectuală a originalelor
- Extinderea gamei de generice de pe piaţă poate influenţa pozitiv concurenţa reală şi poate fi crucială pentru reducerea costurilor alocate tratamentului şi stimularea inovării

(Druguş D., 2014).

Impactul genericelor pe piaţa farmaceutică.

- Ponderea genericelor în asigurarea cu medicamente va depinde şi de raţionalitatea activităţii şi responsabilitatea organelor sistemului de sănătate, inclusiv al Agenţiei Medicamentului, în vederea prezentării către medici, farmacişti şi pacienţi a informaţiei adecvate referitoare la disponibilitatea şi bioechivalenţa medicamentelor generice şi originale.

Generic

Original

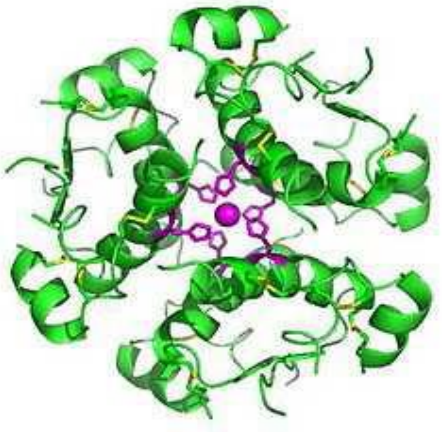
Impactul genericelor pe piaţa farmaceutică.

- Luptă există şi între firmele producătoare de genrice pentru cucerirea pieţei, marchetingul (fie şi agresiv) fiind determinant deseori în obţinerea profitului.
- Această situaţie poate fi influenţată de susţinerea caselor de asigurare în sănătate, organismelor guvernamentale sau persoanelor fizice.
- E necesar de menţionat că şi marchetingul medicamentelor generice cere resurse financiare mai reduse ca la cele originale.
- Publicitatea prin reclamă, cointeresarea medicilor în prescrierea medicamentelor respective trebuie să fie reglamentate foarte clar, iar conflictul de interese trebuie să fie adus la cunoştinţa pacientului (Druguş D., 2014).

Preparate biologice originale (bioterapeutice, biofarmaceutice)

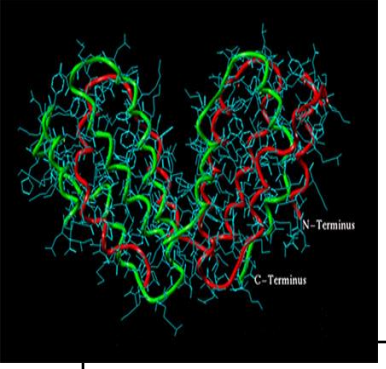
- Preparate imunobiologice produse prin procese biotehnologice cu utilizarea: tehnologii recombinate ale ADN; expresia controlată a genelor ce codează producerea proteinelor biologic active; metoda hibridă şi anticorpi monoclonali, precum şi preparate genoterapeutice şi somatoterapeutice

(*EMEA - European Medicines Agency*)

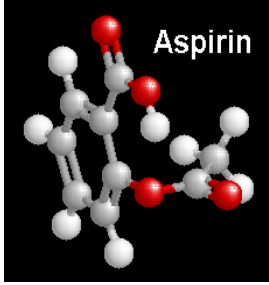


Preparat biologic original

- Preparat, ce conţine o substanţă biologică sau combinaţie a acestora obţinute în premieră, eficacitatea şi inofensivitatea cărora a fost demonstrată în studiile preclinice şi clinice
-



Particularităţile preparatelor biologice

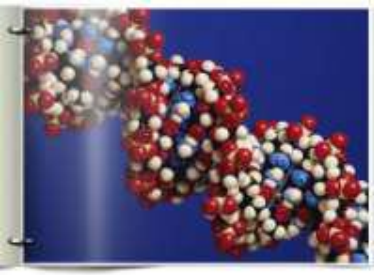


	Preparate sintetice	**Preparate biologice**
Masa moleculară	mică	mare
Structura	simplă	compusă
Stabilitatea	stabile	instabile
Modificarea	Strict determinate	Există mai multe variante
Producerea	• Proces chimic previzibil • Se poate obţine copia identică	• Linie unicală de celule vii • Imposibilitatea obţinerii copiei identice
Caracteristica	Este uşor de descris	Dificil de descris din cauza prezenţei mai multor molecule

Preparate biologice originale

Anticorpi monoclonali (IgG)

- **Antibiotice**
- **Preparate imunobiologice**
- **Hormonale**
- **Vitamine**
- **Preparate produse de microorganisme**
- **Aminoacizi**
- **Suplimente alimentare**
- **Materiale medicinale**
- **Tehnologii diagnoctice**



Preparate medicinale similar biologice (biogenerice, bioanalogi, biosimilare)

- biosimilarele - medicamente biologice similare unor produse biologice originale, deja aprobate şi al căror patent/ perioadă de protecţie a expirat.
- **acest tip de produse reprezintă doar aproximativ 3% (circa 200 preparate sau 100 proteine şi 600 la etapa de cercetare) din piaţa medicamentelor,** însă **gradul de utilizare a acestor produse va creşte** în perioada 2012-2019 când expiră patentul la produse biologice reprezentând 36% din piaţa farmaceutică

Preparate biosimilare
(bioanalogi, biogenerice

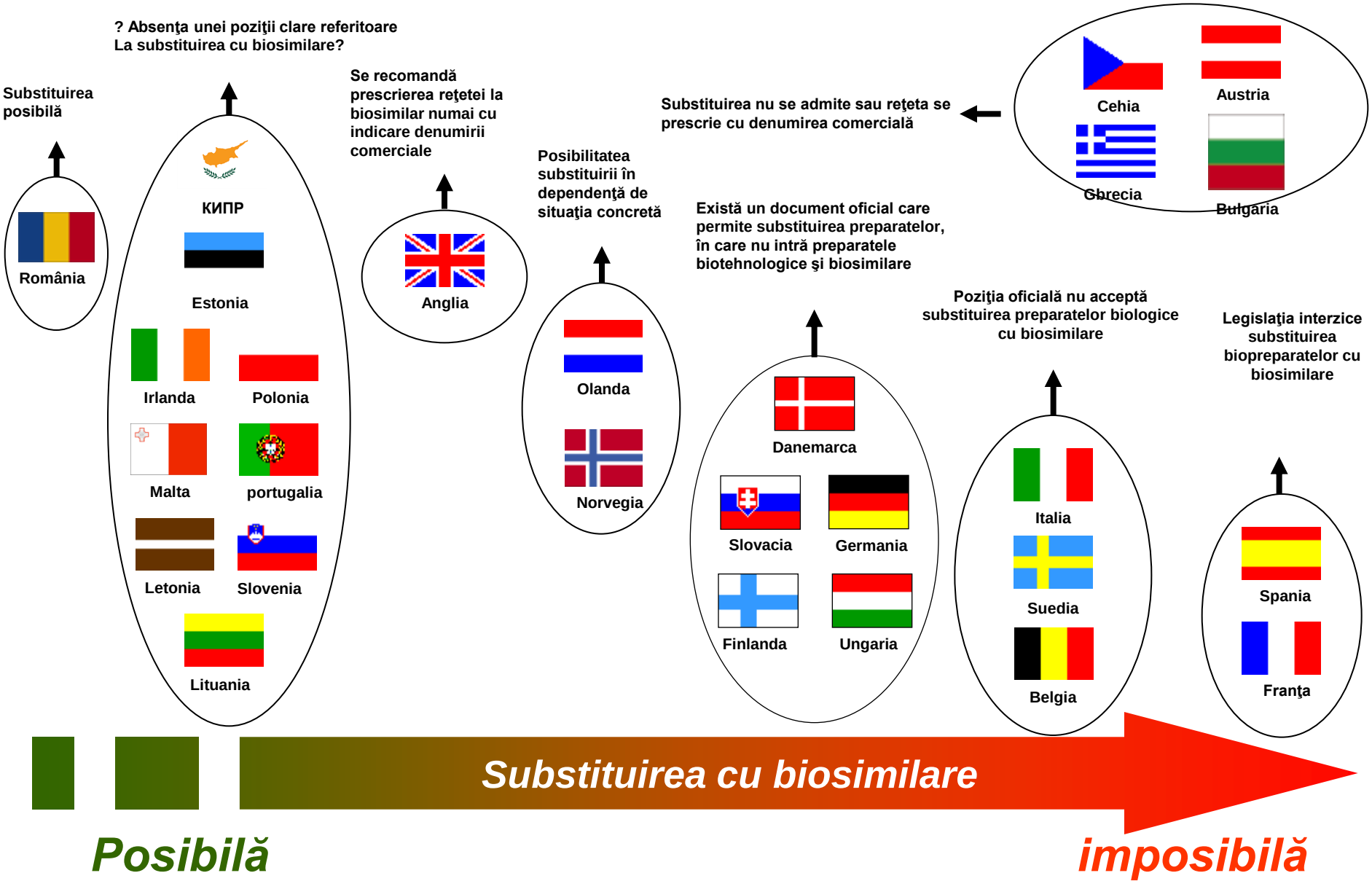
- Biosimilarul (similar biological medicinal products) :

– preparat care este analogic cu preparatul biologic original (etalon) la care substanţa activă este similară cu cea a originalului;

- este similar originalului dar nu identic;
- decizia de tratament cu originalul sau biosimilarul îi revine medicului cu calificarea respectivă;
- denumirea, monstrele şi ambalajul biosimilarului se deosebesc de original

(EMEA/74562/2006).

Politica substituirii cu biosimilare



Preparatele biologice originale şi biosimilare în practica medicală

Cum se ne comportăm şi ce să facem?

- Fiecare preparat are particularităţile sale
- Dacă pacientului medicamentul îi ajută nu-l schimbaţi;
- Dacă e necesar de schimbat efectuaţi un monitoring minuţios
- Nu acceptaţi uşor substituirea;
- Monitorizaâi preparatele folosite de pacient, dacă e posibil chiar şi a seriilor medicamentelor;
- Numai medicul curant poate garanta utilizarea inofensivă a ăpreparatelor biologice

MALADII RARE
ŞI
PREPARATE ORFANE

Maladii rare

Рис. У девочки (слева) диагноз МПС I типа (синдром Гурлер), у мальчика (справа) диагноз МПС II типа (синдром Хантера) (фотография слева принадлежит National MPS Society, фотография справа из библиотеки Shire

mucopolysaccharidosis type IVA,

Preparate orfane

Criteriile de acordare a statutului de «preparat orfan»:

- Medicament destinat pentru diagnosticul, profilaxia sau tratamentul maladiilor cu pericol vital sau cu grad important de invalidizare care se întâlnesc cu o frecvenţă de 5 persoane la 10 000 populaţie.
  - Direcţia prioritară a sistemului de sănătate.

Preparate orfane

- Se consideră că există circa 7000 (5000-8000) de maladii rare, iar preparate pentru tratament doar 200-300

Preparate cu statut «preparate orfane» în Uniunea europeană

2011
ESBRIET
2010
ARZERRA
REVOLADE
TEPADINA
VPRIV
2009
AFINITOR
CAYSTON
FIRDAPSE (ex-ZENAS)
ILARIS
MEPACT
MOZOBIL
NPLATE
PEYONA (ex-NYMUSA)
RILONACEPT REGEN-ERON (ex-ARCALYST)
2008
CEPLENE
FIRAZYR
KUVAN
THALIDOMIDE CELGENE
VIDAZA
VOLIBRIS

2007
ATRIANCE
CYSTADANE
DIACOMIT
ELAPRASE
GLIOLAN
INCRELEX
INOVELON
REVLIMID
SIKLOS
SOLIRIS
TASIGNA
TORISEL
YONDELIS
2006
EVOLTRA
EXJADE
MYOZYME
NAGLAZYME
NEXAVAR
SAVENE
SPRYCEL

2005
ORFADIN
PRIALT
REVATIO
2004
LITAK
LYSODREN
PEDEA
PHOTOBARR
WILZIN
XAGRID
2003
ALDURAZYME
BUSILVEX
CARBAGLU
ONSENAL
VENTAVIS
2002
SOMAVERT
TRACLEER
TRISENOX
ZAVESCA

2001
FABRAZYME
GLIVEC
REPLAGAL

Orphanet Report Series - List of Orphan Drugs in Europe. April 2011

Distribuţia “preparatelor orfane”după nozologii (UE, 2011)

- Maladii oncologice – 30
- Maladiile tubului digestiv şi metabolice – 13
- Maladiile SNC - 5
- Maladiile cardiovasculare – 4
- Maladiile hematologice – 3
- Maladiile endocrine – 3
- Maladiile infecţioase – 1

În total – 58 preparate

Preparate orfane

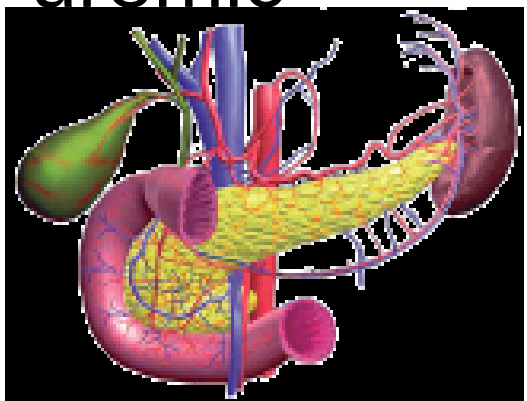
Glybera (UniQure)

– tratamentul maladiei Biurgher-Griutţ (cost -1,6 mln$ cu eficacitate pentru 5-7 ani);

- Tratamentul deficitului lipoprozeinlipazei (cost – 1,1 mlnEuro la cură sau 53000 euro);

Eculizumab(soliris) :

- Tratamentul Hemoglobinuriei paroxismale nocturne şi Sindromului hemolitic-uremic atipic (pe an - 440000 $);



Preparate orfane

- **Elaprasa** (Idursulfaza) = 375000$ tratamentul sindromului Hanter
- **Naglazim** (Galsulfaza sau N-acetilglucozamin - 4-sulfataza) = 365000 $ -tratamentul mucoviscidozei tip VI (sindrom Maroto-Lami) (deformări grave ale oaselor şi afectarea cordului);

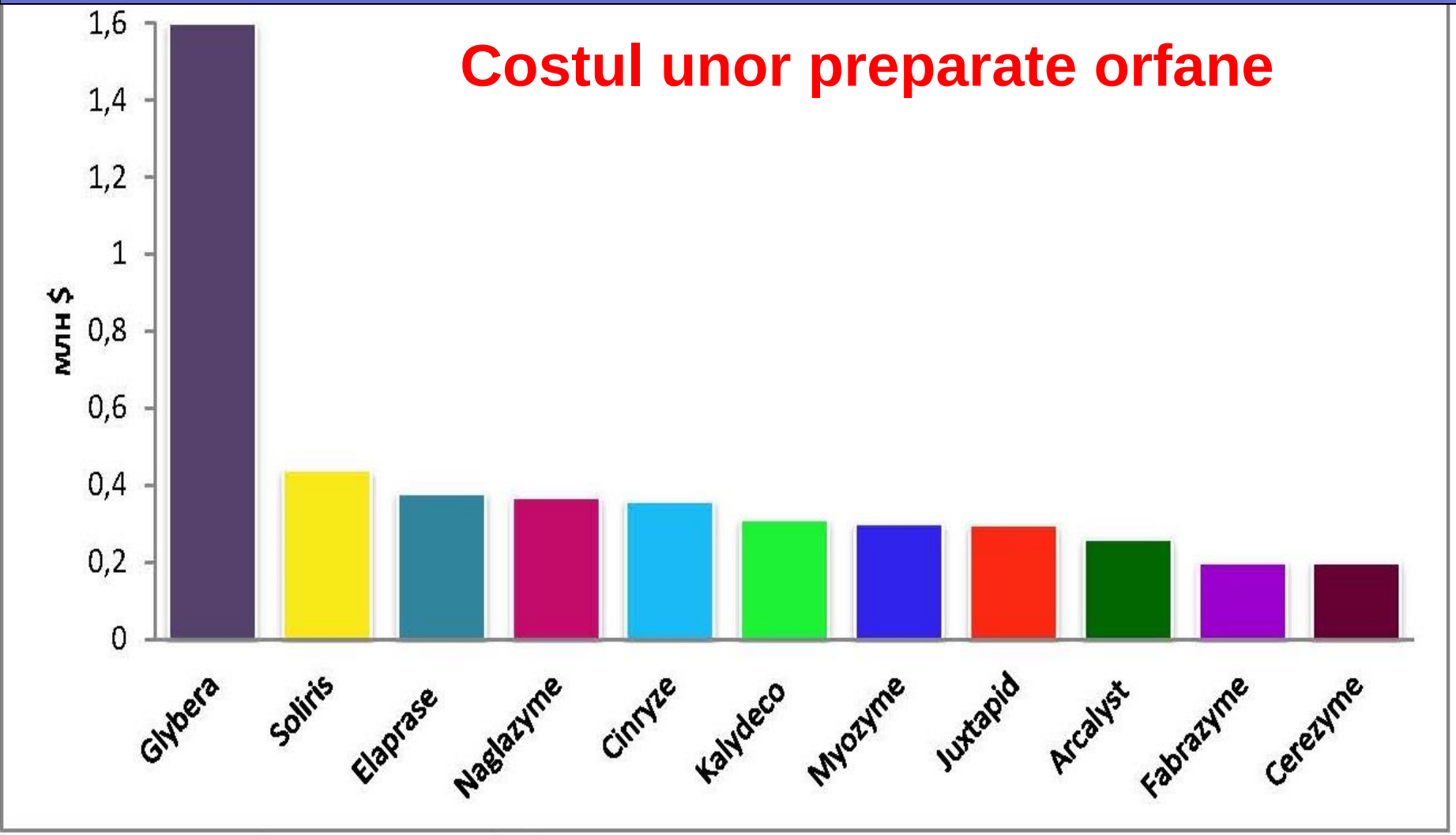
Asigurarea financiară
a unui pacient cu mucoviscidoză în baza standardelor medicale

Grupa de servicii	Asigurarea ambulatorie – 365 zile (rub.)	Asigurarea staţionară – 30 zile (rub.)
Aflarea în staţionar		9 087
Metode de laborator	3 441	3 492
Metode instrumentale de diagnostic	759	6252
Consultul specialiştilor	1 059	3 186
Servicii de profilaxie şi tratament	3 978	17 130
Medicamente	314 239	55 403
Total :	323 476	94 550

Costul tratamentul pentru un an cu tobramicină (sub denumirile comerciale)

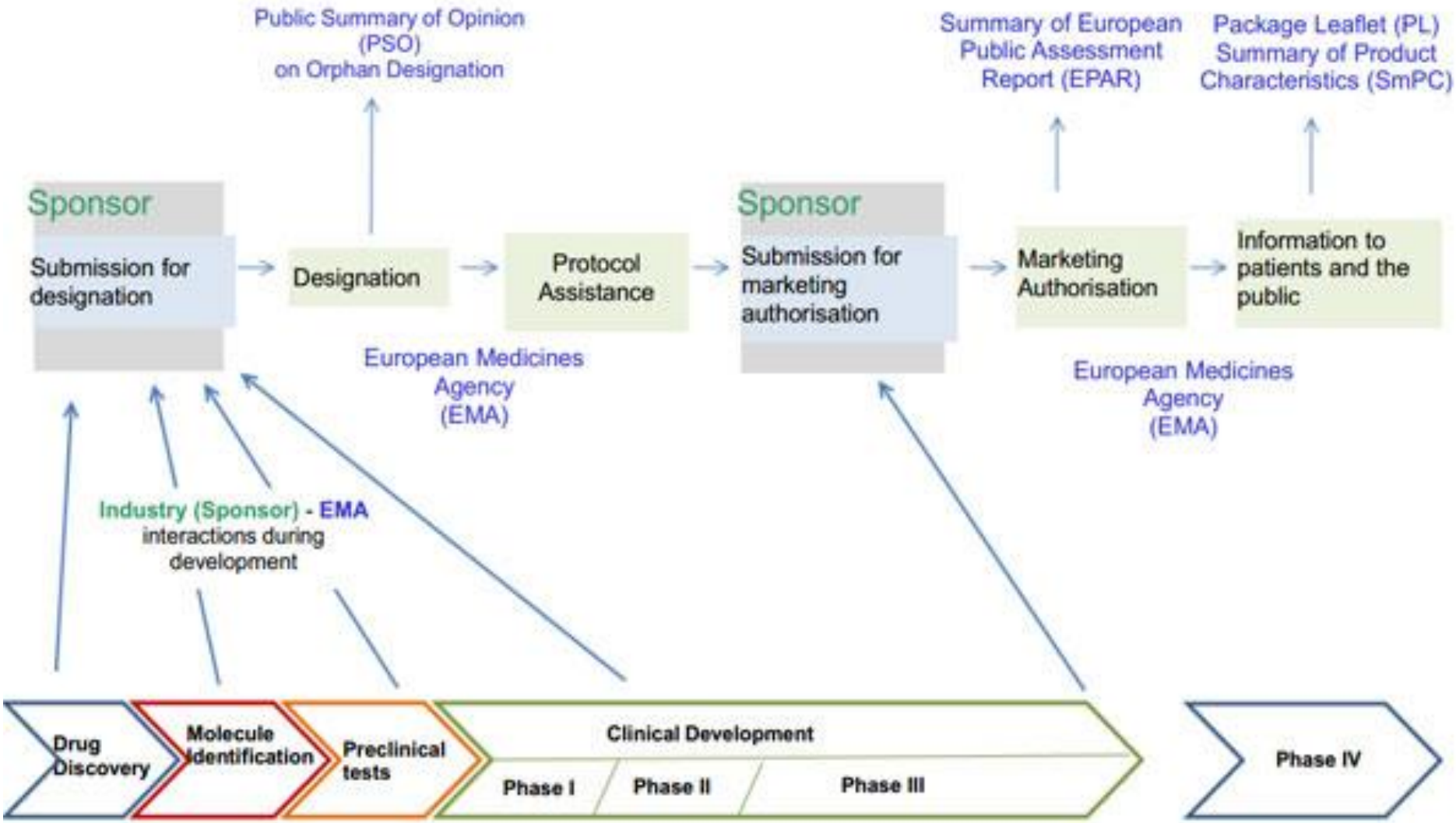
Bramitob	**21 386 215 €**
Gobbi	**21 601 557 €**
Tobi Podhaler	**23 544 709 €**

Costul unor preparate orfane



Regulatory processes in European Union

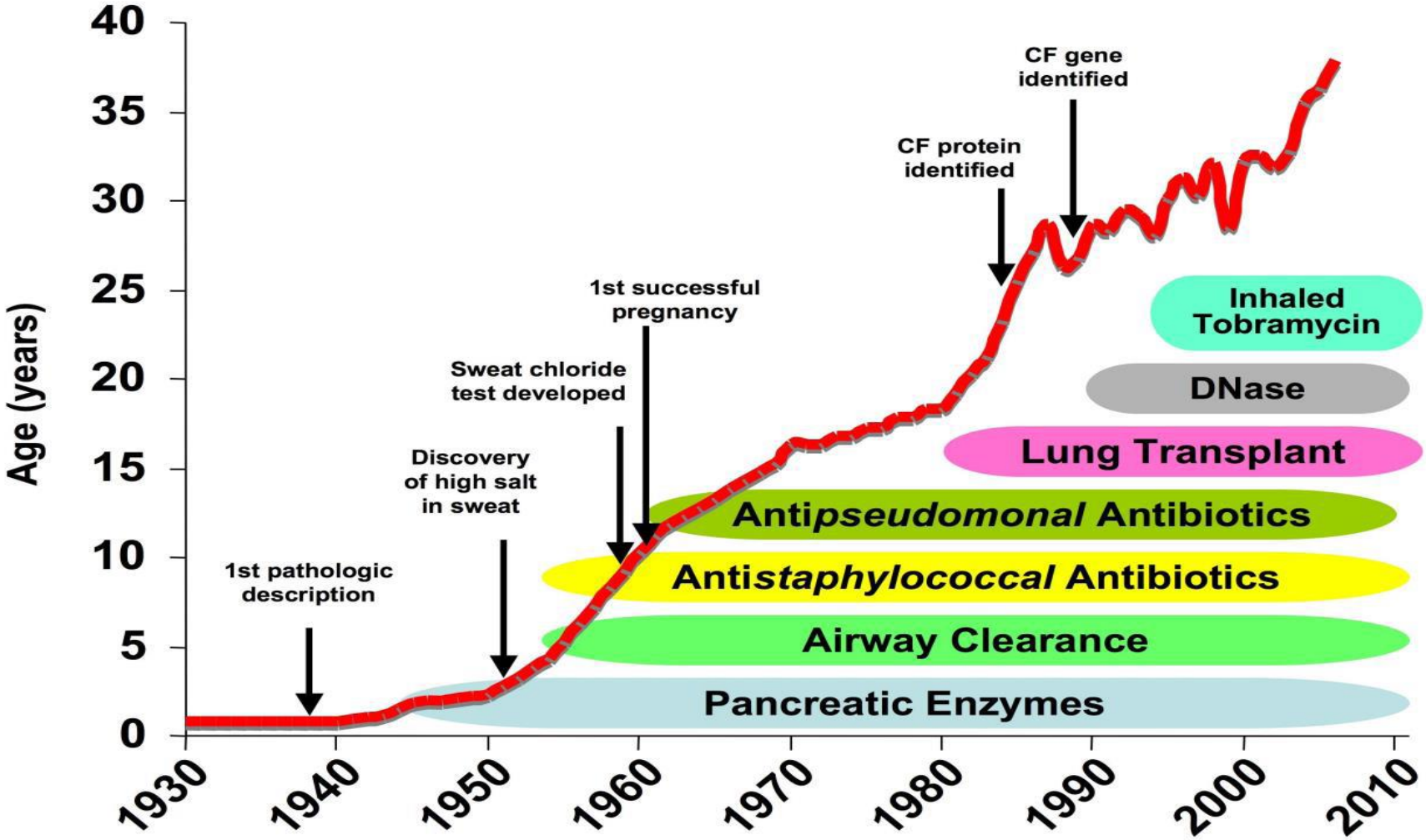
Orphan Drug Regulatory process in EU



Preparate organe

Drug product name	Orphan indications
Adalimumab	Paediatric Crohn's disease
Aldesleukin	Primary immunodeficiency disease
Allopurinol	*Ex vivo* preservation of kidneys for transplants
Aminosidine	Tuberculosis and *Mycobacterium avium*
Azathioprine	Graft-*vs*-host disease
Aztreonam	Improvement of symptoms in bronchiectasis
Bevacizumab	Ovarian, stomach and pancreatic cancer
Bleomycin sulphate	Pancreatic cancer
Cetuximab	Pancreatic cancer
Cisplatin liposomal	Osteogenic sarcoma metastatic to the lung
Colchicine	Behcet's Syndrome
L-Cycloserine	Gaucher's disease
Cyclosporine	Prophylaxis and treatment of GVH disease
Cyclosporine A implant	Prevention of rejection in cornea transplant
Cyclosporine liposomal	Bronchiolitis obliterans
Doxorubicin	Hepatocellular carcinoma
Doxorubicin HCl liposomal	Soft tissue sarcomas
Doxorubicin nanoparticles	Hepatocellular carcinoma
Metronidazole (topical)	Perioral dermatitis
Metronidazole	Pouchitis
N-acetylcysteine	Acute liver failure

Supraveţuirea bolnavilor cu mucoviscidoză datorită evoluţiei tratamentului



SCOPUL SUPREM – AMELIORAREA SĂNĂTĂŢII ŞI CREŞTEREA CALITĂŢII VIEŢII

MULŢUMESC PENTRU ATENŢIE