

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCURESTI
FACULTATEA DE FARMACIE

TEZA DE DOCTORAT

*Substituția generică.
Aspecte științifice, economice și sociale*

Rezumat

Conducător științific:

Prof. Dr. Constantin MIRCIOIU

Doctorand:

Ec. Florentina Gherghiceanu

2017

CUPRINS

PARTEA I – INTRODUCERE:	pag. 5
PARTEA a – II –a STADIUL CUNOASTERII:	
Cap 1. Analiza comparativă privind starea de sănătate a românilor vs. locuitori ai statele Uniunii Europene	pag. 9
Cap 2. Aspecte etice în desfășurarea studiilor clinice	pag. 24
2.1. Piața studiilor clinice în România	pag. 24
2.2. Organizarea evaluării etice a studiilor clinice în Europa	pag. 25
2.3. Concluzii	pag. 29
Cap 3. Validarea datelor studiilor de bioechivalență	pag. 31
3.1. Definiția valorilor anormale	pag. 31
3.2. Cauze și metode de detectare a valorilor outliers	pag. 31
3.3. Concluzii	pag. 36
PARTEA a – III –a – CONTRIBUTII PERSONALE:	pag. 37
Cap 4. Analiza comparativă a piețelor de medicamente	pag. 38
Cap 5. Baza regulatorie a substituției generice	pag. 71
5.1. Contextul general	pag. 71
5.2. Medicamente generice	pag. 73
5.3. Proiectarea studiilor de bioechivalență	pag. 73
5.4. Simularea calculului numărului de subiecți necesari pentru testarea bioechivalenței	pag. 73
5.5. Medicamente variabile și medicamente cu indice terapeutic mic	pag. 76
5.6. Studiile in vitro în cadrul studiilor de bioechivalență	pag. 77
Cap 6. Argumentarea că bioechivalența implică echivalența terapeutică	pag. 79
6.1. Problema bioechivalenței și problema echivalenței brand – generic	pag. 80
6.2. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 (USA Congres - Hatch-Waxman Amendment)	pag. 80
6.3. Consecințe economice ale Hatch-Waxman Amendment	pag. 81
6.4. Simulari privind evaluarea statistica a bioechivalenței	pag. 82
6.5. Intra și intervariabilitatea medicamentelor în evaluarea bioechivalenței	pag. 85
6.6. Simulări privind compararea terapeutică a două medicamente bioechivalente	pag. 86
6.7. Concluzii	pag. 88
Cap 7. Abordarea economică și socială a substituției generice	pag. 90
7.1. Modelarea evoluției pieței în SUA și Europa	pag. 92
7.2. Tendințe în evoluția pieței de medicamente generice în Europa	pag. 93
7.3. Modelarea evoluției pieței medicamentelor în ROMÂNIA, 2011 – 2015	pag. 93

7.4.	<i>Analiza cauzelor evoluțiilor opuse în SUA și România</i>	<i>pag. 95</i>
7.5.	<i>Concluzii</i>	<i>pag. 97</i>
Cap 8.	<i>Strategii propuse pentru redresarea situației</i>	<i>pag. 98</i>
8.1.	<i>Măsuri legislative</i>	<i>pag. 98</i>
8.2.	<i>Măsuri educaționale. Schimbări în curricula facultăților de medicină, facultăților de farmacie și educației postuniversitare</i>	<i>pag. 99</i>
8.3.	<i>Formarea unui Institut public de Control și Cercetare a Medicamentelor</i>	<i>pag. 105</i>
PARTEA a – IV –a – CONCLUZII:		<i>pag.126</i>
BIBLIOGRAFIE:		<i>pag.131</i>

Contribuții personale privind ANALIZA COMPARATIVĂ A PIEȚELOR DE MEDICAMENTE

Această analiză s-a realizat comparând datele furnizate de către Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale [39-41], precum și Raportul întocmit de Consiliul Concurenței privind sectorul farmaceutic [42].

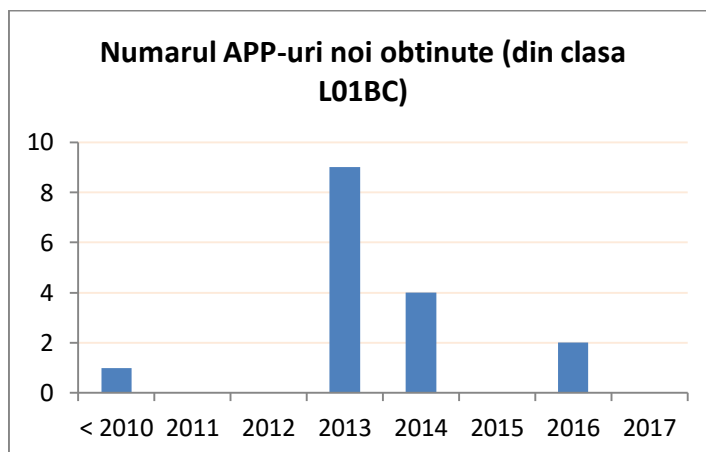
I. Există piețe de medicamente care au beneficiat de autorizarea medicamentelor generice. Odată cu introducerea pe piață a acestor medicamente are loc o scădere a valorii de piață corelată cu o eficientizare a cheltuielilor. Ca exemple putem vorbi de piețele analogilor ai bazelor pirimidinice (L01BC06), taxanilor (L01CD), bifosfonaților (M05BA) sau a antagoniștilor receptorilor de leucotriene (R03DC), pe care le vom discuta în cele ce urmează:

1. **Piața L01BC06**, analogi ai bazelor pirimidinice, a scăzut în 2014 cu 68% față de valoarea anului 2010.

Analizând produsele care conțin substanța activă *Capecitabinum*, se constată că brevetul medicamentului Xeloda, produs de Roche a expirat în 2011. Începând cu 2012, pe piață au intrat variantele generice, conform tabelului alăturat.

Datorită înregistrării și intrării pe piață a 11 medicamente generice la prețuri mai mici, cota produsului inovator scade de la (55.65)% (în 2010) la (45.55)% (în 2014), în timp ce medicamentele generice nou intrate au înregistrat cumulate o cotă de (15.25)%.

Din motive comerciale, începând cu 04.05.2017, există discontinuități temporare în aprovizionarea cu produsul Xalvobin.



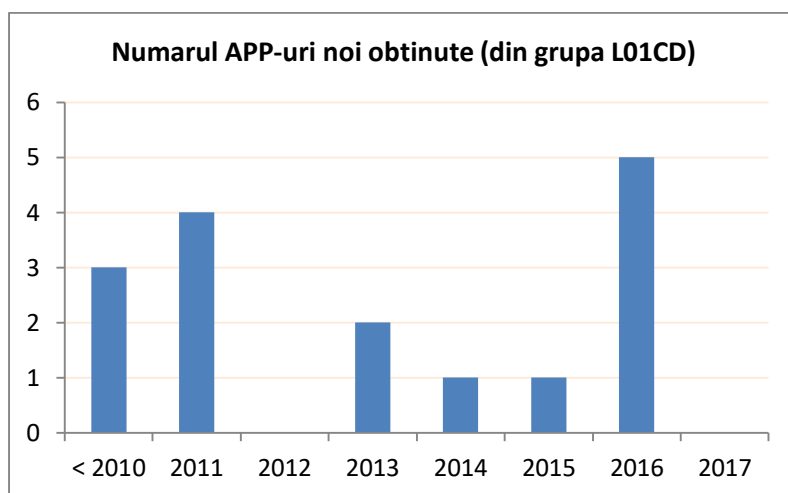
După cum se poate observa în 2013 s-au obținut cele mai multe APP-uri pentru produsele nou înregistrate.

2. **Din piața L01CD** – taxani – fac parte medicamentele antineoplazice și imunomodulatoare, fiind citostatice, alcaloizi din plante și alte produse naturale.

Brevetul medicamentului Taxotere, produs de Sanofi – Aventis, a expirat, pe piață intrând variantele generice ale acestuia. În urma intrării medicamentelor generice, începând cu anul 2010, cota de piață a Taxotere a scăzut de la (75...85)% în anul 2009 la (0..9) în anul 2014. Acest medicament a fost distribuit de cca 15 distribuitori care îl achiziționau direct de la producător (cei mai importanți distribuitori fiind Actavis și Polisano). În 2009 nu existau relații de exclusivitate, cu toate că în perioada 2005 – 2007 Actavis a fost unic distribuitor pentru Taxotere 20mg/80mg.

Analizând produsele din clasa L01CD01, se constată că substanța activă *Paclitaxelum*, a fost izolată pentru prima dată în 1971 și a fost aprobată pentru uz medical în 1993 odată cu brevetarea de către Bristol – Myers Squibb a medicamentului **Taxol**.

În prezent, există 5 producători, aceștia fiind prezenți cu 5 mărci de medicamente care conțin substanța activă Paclitaxelum:



După cum se poate observa în 2016 s-au obtinut cele mai multe APP-uri pentru produsele nou înregistrate.

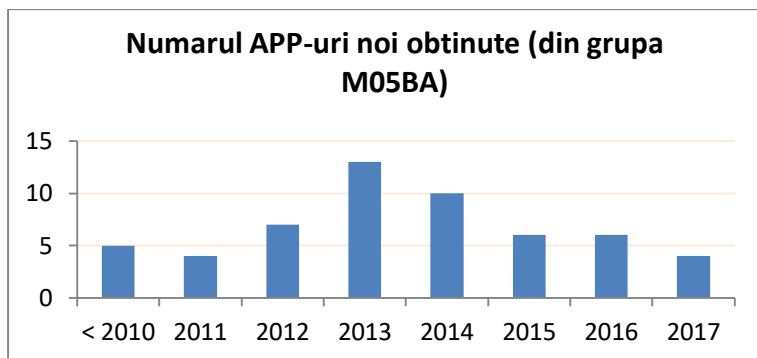
3. Pe piața biofosfonaților, M05BA, în anul 2009 existau 11 producători care comercializau un număr de 15 produse, dintre care Bonviva (produs de Roche) și Zometa (produs de Novartis) acopereau câte (25..35)% din piață. În ceea ce privește produsul Zomeda (substanța activă fiind *Acidum zolendronicum*), acesta nu se mai găsește înregistrat la ANMDM, firma producătoare (Novartis) înregistrând în 2005 un alt produs cu aceeași substanță activă (Aclasta)

Odată cu intrarea medicamentelor generice pe piața (din anul 2011), cota de piață a acestui produs scade de la (55..65)% cât era în 2010, ajungând la (25..35)% în 2014, medicamentele generice înregistrând cumulativ o cotă de (0..5)% în 2014.

Trebuie precizat faptul că în această perioadă, 2010-2014, pe fondul intrării medicamentelor generice și implicit a scăderii valorii pietei, grupul Roche decide micșorarea

cu 96% a bugetului de marketing pentru produsul Bonviva. În prezent există, 17 producători care au înregistrat medicamente având același DCI ca și Bonviva.

Cota de piață a medicamentului Zometa a înregistrat o scădere continuă de la (25..35)% cât înregistra în 2009, până la (0..5)% în anul 2014. În prezent există 15 producători care au înregistrat medicamente având același DCI ca și Zometa, dintre care amintim grupul inovator Novartis.



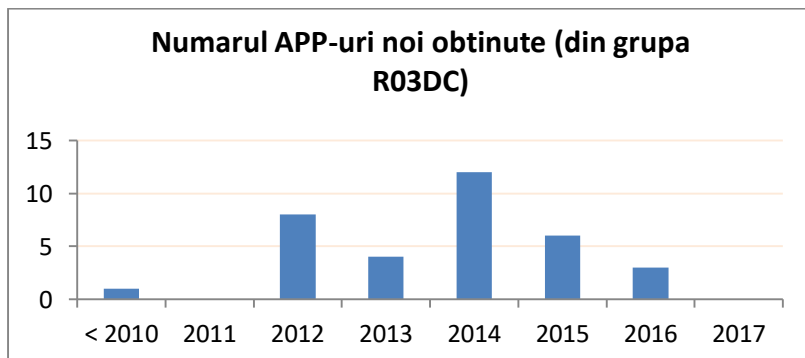
Se observă o distribuție gaussiană a APP-urilor noi înregistrate pentru piața biofosfonaților.

4. Pe piața R03DC, a antagoniștilor receptorilor de leucotriene exista în 2009 un singur producător (Merck, Sharp and Dohme) care comercializa un singur produs: Singulair (având substanța activă: *Montelukastum*).

Acest produs era compensat 90% din prețul de referință și a fost distribuit de 15-20 distribuitori care îl achiziționau direct de la producător, dintre care cei mai importanți au fost: Europharm, Farmexim, Farmexpert și ADM Farm. Nu au existat contracte de exclusivitate.

În perioada 2008 – 2010 au fost înregistrate la ANMDM 4 medicamente având același DCI dar care nu au fost comercializate: Montelukast (produs de Teva – 2008), Econic (produs de Gedeon Richter – 2009), Astmasan (produs de Sandoz – 2010), Spirokast (produs de Zentiva – 2010)

Odată cu intrarea medicamentelor generice, cota de piață a produsului Singulair a scăzut de la (95..100)% cât era în 2010 la (35..45)% în 2014.



Se constata ca cele mai multe APP-uri au fost înregistrate în 2014.

II. Piața de medicamente este o piață atipică întrucât cu toate că există medicamente generice care au un preț de până la 35 % mai mic decât brendurile, acestea nu reușesc să se impună, cota lor de piață rămânând scăzută chiar după mult timp de la autorizarea lor.

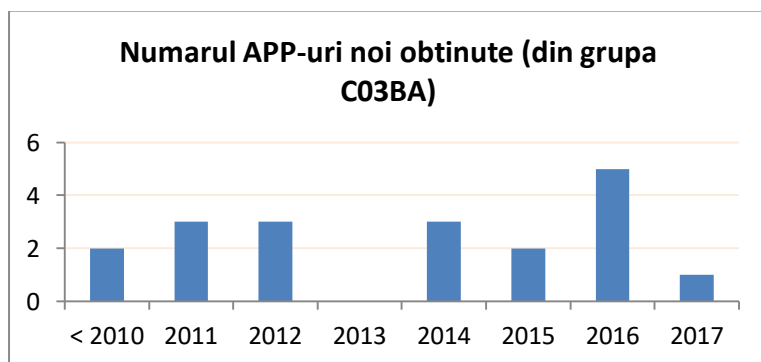
Exemple concludente le observăm pe piețele diureticelor de intensitate mică (C03BA), a vasodilatatoarelor periferice (C04AE), a inhibitorilor enzimei de conversie (C09AA) sau a hipercolesterolemiantelor (C10AA), după cum urmează:

1. Pe piața C03BA, a diureticelor de intensitate redusă, în anul 2009 activau 14 agenți economici, fiecare având marca sa proprie. Peste (85..95)% din piață era controlată de Servier (cu Tertensif), Labormed (cu Indapamid LPH) și Krka (cu Rawel).

Singurul medicament inovativ din această clasă este Tertensif, cu un preț în medie mai mare cu 35% decât restul medicamentelor, dar care realiza vânzări de aproximativ (55..65)% din piață. Acesta era distribuit de (15-20) distribuitori care îl achiziționau direct de la producător neexistând contracte de exclusivitate. Dintre distribuitorii cei mai importanți enumerăm pe: Fildas, Mediplus, Europharm, Farmexpert și Ropharma care dețineau (85..95)% din total vânzărilor. Toate produsele din această clasă erau compensate la nivelul de 90% din prețul de referință.

Genericul cu cel mai mic preț de pe piață în 2009 era Iduren (al companiei VIM Spectrum), dar acest produs a înregistrat vânzări marginale.

Cu toate că brevetul Tertensif a expirat acum 10 ani cota de piață a acestuia a crescut ajungând în 2014 la (65..75)% (de la o cota de (55..65)% cât era în anul 2009), cota medicamentelor generice scăzând până la (25..35)%. Trebuie făcută precizarea că în această perioadă cheltuielile cu promovarea produsului Tertensif au reprezentat cca (85..95)% din totalul acestui tip de cheltuieli, fiind cele mai mari de pe piață (în creștere cu 39% față de 2010).



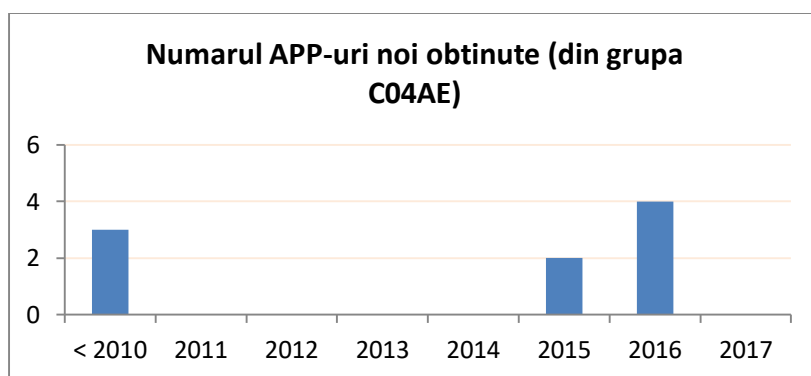
Se observă că cele mai multe APP-uri au fost înregistrate în 2016

Trebuie făcută precizarea că de la începutul anului până la data de 09.06.2017, au fost livrate intracomunitar 15.150 de cutii de Rawel SR 1,5 mg.

2. Piața C04AE este piata vasodilatatoarelor periferice – alcaloizi de ergot, substanța activă fiind Nicergolinum. În anul 2009 activau pe această piață 6 agenți economici, existând 7 medicamente (un medicament inovativ – Sermion și 6 produse generice

care au pătruns pe piață începând cu 2003). Totuși această piață era controlată de Pfizer (cu produsul Sermion) și Sandoz (cu produsul Nicerium).

Prețul medicamentului Sermion era cu 50% mai mare decât restul medicamentelor (Sinergolin produs de Sintofarm avea cel mai mic preț, dar vânzări marginale), iar vânzările reprezentau (65..75) din această piață. Prețul tuturor medicamentelor erau compensate la nivelul de 90% din prețul de referință. Distribuția medicamentului Sermion era realizată de (10-15) distribuitori care îl achiziționau direct de la producător neexistând contracte de exclusivitate. Cei mai importanți distribuitori erau: Mediplus, Fildas, Relad, Farmexpert, Farmexim, Polisano.



Se observă că în perioada 2007 – 2015 la ANMDM nu s-au înregistrat noi APP-uri având ca substanță activă Nicergolinum. Începând cu 2015 au fost înregistrate 6 medicamente generice.

În 2014 a expirat brevetul produsului Sermion și piața genericelor de Nicergolină cunoaște o dinamică pronunțată: este retras produsul Secatoxin (Teva), Regerdin (Sandoz) are vânzări marginale, vânzările produsului Nicerium (Sandoz) cunosc o prăbușire spre deosebire de Sermion care domină piața în jurul a [65..75]% și Nicergolina LPH are o creștere de piață de cca [25..35]%.

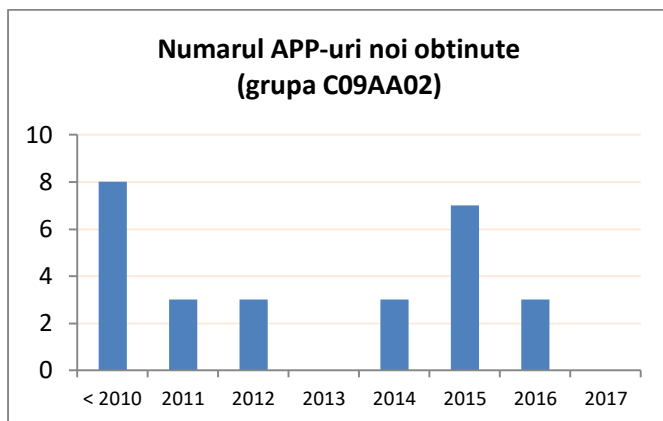
De asemenea, și evoluția prețurilor acestor medicamente cunoaște o dinamică începând cu 2014, după cum urmează:

- În 2014 prețul cel mai mic îl avea Nicerium, Sermion având prețul cu 18% mai mare, iar Nicergolina LPH avea prețul fixat la 65% din prețul Sermionului
- În 2015 se actualizează prețul produsului Sermion devenind astfel prețul cel mai mic dintre țările de comparație

3. Piața C09AA este piața inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei.

În anul 2009 activau pe această piață 30 de agenți economici, având peste 60 de medicamente. Cei mai importanți 3 agenți economici (Servier – produsul Prestarium, Bristol – produsul Monopril și Menarini – produsul Zomen) controlau peste (45...55)% din piață. Toate produsele din această clasă erau compensate 50% din prețul de referință. Existau cca (20-25) distribuitori de medicamente. În 2009 distribuitorul ADM Farm avea exclusivitate asupra medicamentului Captopril produs de Sintofarm, dar vânzările erau sub (0...5)%. După cum putem observa, nici un generic nu a fost autorizat după 2010.

- C09AA02, substanța activă *Enalaprilum*



Se observă că în perioada 2006 – 2010 la ANMDM nu s-au înregistrat noi APP-uri având ca substanță activă *Enalaprilum*. Situația s-a modificat în 2015 când au fost înregistrate 7 medicamente generice

- C09AA04, substanța activă *Perindoprilum*

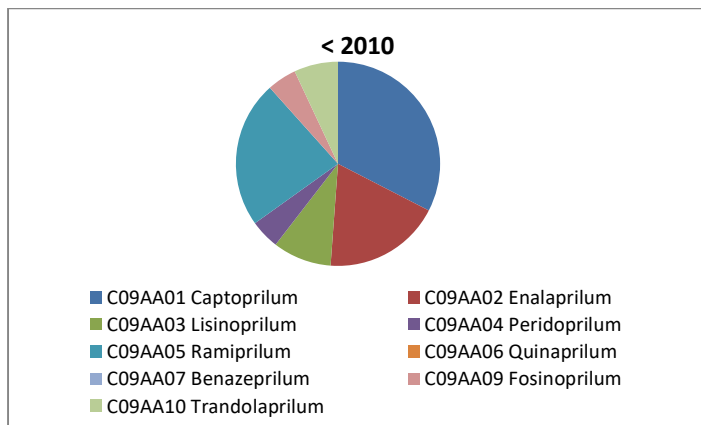
Produsul inovativ - Prestarium reprezenta, în 2009, cel mai vândut produs (cu toate că prețul său era cu 53% mai mare față de medicamentul generic cu cel mai mic pret – Prenessa – produs de Krka), acoperind (25...35)% din piață.

- C09AA09, substanța activă *Fosinoprilum*

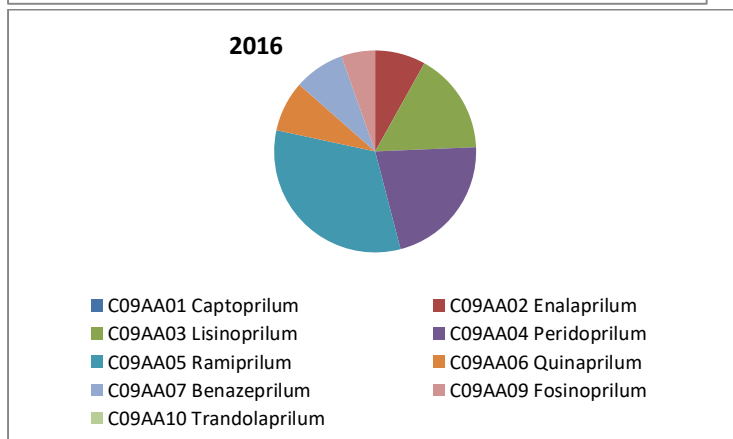
În 2009, Monoprilul era al doilea cel mai vândut produs având o cotă de piață de cca (5...15)%.

- C09AA10, substanța activă *Trandolaprilum*

Se constată o dinamică a înregistrărilor produselor generice în 2016 față de perioada anterioară anului 2010.



Până în 2010 cele mai multe produse generice făceau parte din subgupa C09AA01, având substanța activă *Captoprilum*



În 2016 cele mai multe produse noi înregistrate conțineau ca substanță activă *Ramiprilum*. Este de remarcă faptul că, în primul semestru din 2017 au fost livrate intracomunitar 3230 de cutii de medicamentele conținând combinații de *ramiprilum* și *hydrochlorothiazidum* (Hartil HCT).

III. O situație interesantă se remarcă pe piețele C01EB, L01XE, N05AH sau N06DA când introducerea medicamentelor generice are ca efect mutarea recomandărilor medicale către un alt brand aflat sub protecția brevetului:

- Pe piața C01EB – alte preparate pentru afecțiuni cardiace, prescrierea medicamentului Preductal (produs inovator al firmei Servier) va fi înlocuită cu cea a medicamentului Corlenton, brand tot al producătorului Sermedic, în defavoarea produselor generice
- Pe piața L01XE – agenți antineoplastici, cota medicamentului Glivec (produs de Novartis) va fi în scădere odată cu apariția altor medicamente inovative: Sutent de la Pfizer, Sprycel produs de Bristol Mayer Squibb și Nexavar de Bayer.
- Pe piața N05AH – antipsihotice, odată cu expirarea brevetului pentru produsul Zyprexa (fabricat de Eli Lilly) în 2011, cota acestuia va scădea fiind înlocuit de un al produs inovativ fabricat de Astra Zeneca (Seroquet)
- Pe piața N06DA – antidepresive, începând cu 2009 odată ieșirea de sub protecția brevetului, cota de piață a produsului Aricept (deținut de Pfizer) va fi luată de către Exelon – produsul inovativ al firmei Novartis.

IV. Un caz aparte îl reprezintă piața C05CA (vasoprotectoare bioflavonoide) în care există medicamente care au aceeași substanță activă dar care totuși au fost înregistrate ca suplimente alimentare. Este cazul produsului Detralex (fabricat de Servier) care cu toate că nu beneficiază de protecția unui brevet, are cea mai mare cotă de piață fiind și singurul care se găsește introdus pe listele produselor compensate. Aceeași substanță activă (diosmina) se regăsește, în aceeași concentrație, și în alte produse generice (Revada produs de Recordati, sau Fevenol – Alvogen), dar și în suplimente alimentare ca Devaricid (Biofarm), Hemoroeasy (Glenmark) sau Diosminrem (Laboratoarele Remedia).

V. Din păcate, piața C04AX – a altor vasodilatatoare specifice, este un exemplu în care un medicament generic (Bilobil – produs de Krka) care în 2009 avea cea mai mare cotă de piață (45-55%) își pierde această poziție în 2014 în favoarea medicamentului inovativ (Tanakan – produs de Ipsen). Acest fenomen se întâmplă cu toate că produsul inovativ are prețul de 110% mai mare decât genericul următor din această clasă. Ambele produse erau compensate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate în proporție de 90% din prețul de referință. Trebuie menționat că, în 2009, cel mai mic preț îl avea un produs fabricat de Biofarm (Vincamina), acesta fiind la acel moment cu 230% mai ieftin decât brandul și având un prețul cu cca 57% mai mic decât Tanakan.

Contribuții personale privind BAZA REGULATORIE A SUBSTITUȚIEI GENERICE

Reglementări studii de bioechivalență

Prezentul capitol se bazează pe „*Ghidul de investigare a bioechivalenței*” din 2010 [1] care, la rândul său este o actualizare a ghidului din 2006, pentru armonizarea legislației europene și internaționale în domeniul privind studiile clinice în general, reglementările privind studiile de farmacocinetică, buna practică clinică, conținutul rapoartelor de studiu clinic, formele farmaceutice orale cu eliberare modificată și formele farmaceutice transdermice, medicamente care conțin combinații fixe, medicamente care acționează local, medicamente care acționează pe cale inhalatorie, etc [2-10].

5.1. Contextul general

Caracterizarea bioechivalenței prin viteza și mărimea absorbției este fenomenologică și foarte corectă. Dat fiind însă că nu există instrumente de măsurare directă a acestora „ele se deduc prin calcule din curbele de concentrație plasmatică ale medicamentelor și definiția operativă este una statistică, definiție ce va fi prezentată mai departe.

„după administrarea în aceeași doză molară se situează în limite predefinite acceptabile.”

Aici sunt de făcut următoarele observații. În primul rând „administrarea la aceeași doză molară nu este obligatorie”. Se inventează și se brevetează medicamente care au aceeași farmacocinetică după doze mai mici”. În al doilea rând, este de reținut că ghidurile FDA nu conțin termenul de „alternativ”, ceea ce le creează o serie de dificultăți. De exemplu, tabletele și capsulele sunt considerate forme farmaceutice diferite ceea ce, din punct de vedere al efectului, nu are nici o semnificație.

„ (2) Aceste limite sunt stabilite în așa fel încât să asigure o performanță in vivo comparabilă, adică similaritatea în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. „

Iarăși fenomenologic, limitele au fost stabilite pe opinia clinicienilor de la FDA că, o diferență de 20 % în ceea ce privește concentrațiile plasmatice, nu influențează semnificativ eficacitatea și siguranța. Această opinie, absolut corectă, a dus la o serie de interpretări greșite privind bioechivalența. S-a considerat, de exemplu, că un medicament generic poate avea concentrații cu 20 % mai mici decât medicamentul de referință, iar un altul cu 20 % mai mult, deci între cele două medicamente generice va fi o diferență de 40 %, ceea ce este mult prea mult.

Confuzia apare din aceea că definiția completă, statistică este ”diferența între nivelele plasmatice este, cu o probabilitate de 90 %, mai mică de 20 % „. După cum se va arăta mai departe, aceasta implică în realitate o diferență mai mică de 10 % între nivelele plasmatice realizare de medicamentul de referință și cel testat’

„(3) ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) reflectă mărimea expunerii, C_{max} , concentrația plasmatică maximă sau expunerea maximă” .

Expunerea este un termen preluat din engleză, fără explicații. Expunerea este de fapt gradul absorbției, cum îl definesc profesorii de biofarmacie. Aria de sub curbă este de fapt aria de sub datele experimentale ASC_{0-T} , la care se adaugă aria extrapolată de la ultimul timp de măsurare până la infinit $ASC_{T-\infty}$ calculată pe baza ipotezei (altfel adevărată în toate cazurile practice) că eliminarea finală poate fi descrisă de o singură exponențială. Verificarea ipotezei se face foarte ușor prin verificarea dispunerii logaritmului natural al concentrațiilor „pe coadă” pe o dreaptă, în funcție de timp. Se aplică apoi formula (foarte ușor de demonstrat prin integrare): $ASC_{T-\infty} = \frac{c(T)}{\lambda}$ unde λ este panta dreptei $\ln c$ ca funcție de t , calculată prin metoda celor mai mici pătrate.

Dificultăți apar în cazul medicamentelor cu timp de înjumătățire foarte mare, dar acest subiect se va discuta separat.

„și t_{max} , timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, sunt parametri influențați de viteza de absorbție.”

Și aici pot apărea dificultăți, în principal în cazul medicamentelor ce prezintă circulație enterohepatică, cum avem de exemplu la ranitidina [11] .

5.2 Medicamente generice

„Art. 5. – (1) În cererile pentru medicamente generice, conform art. 704(1) din Legea 95/2006 Titlul XVII „Medicamentul” conceptul de bioechivalență este fundamental.

(2) Obiectivul stabilirii bioechivalenței este acela de a demonstra echivalența biofarmaceutică între medicamentul generic și un medicament de referință, cu scopul de a putea permite extrapolarea rezultatelor studiilor preclinice și a studiilor clinice asociate medicamentului de referință.”

Exprimarea este greșită. Bioechivalența nu „poate permite extrapolarea studiilor preclinice și clinice ale medicamentului de referință” ci chiar premite.

5.3 Proiectarea studiilor de bioechivalență

Modelul cel mai rentabil ca timp și care necesită un număr minim de subiecți este modelul cross-over (încrucișat), cu două perioade și două secvențe. Dacă notăm cu R

medicamentul de referință și cu T medicamentul testat, planificarea studiului este după cum urmează.

Avantajul foarte mare al acestui model de studiu este acela că, analiza datelor se face prin compararea fiecărui subiect cu el însuși, eliminându-se intervariabilitatea, care este mult mai mare decât intra-variabilitatea. Mai departe semnificația statistică a diferenței se calculează prin compararea sa cu intravariabilitatea și testul statistic devine mai discriminant.

5.4 Simularea calculului numărului de subiecți necesari pentru testarea bioechivalenței

O și mai clară evidențiere a avantajului modelului încrucișat apare dacă examinăm formula de calcul a numărului de subiecți necesari pentru asigurarea unor nivele de încredere date, în funcție de variabilitatea parametrilor farmacocinetici.

Calculul numărului de subiecți necesari pentru demonstrarea unui efect de reducere a unui marker biologic pentru o afecțiune dată, numit în studiile clinice “endpoint”, în cazul în care acesta ia valori numerice continue și avem dovezi ca datele sunt distribuite normal se face în funcție de **diferența semnificativă terapeutică** în valorile markerului, de riscul asumat α de a respinge ipoteza H_0 în cazul când ea este adevărată, și de puterea testului, de a respinge ipoteza H_0 atunci când ea este falsă, $1 - \beta$.

Presupunem că testăm următoarele ipoteze:

$$H_0 : \mu = \mu_0 \quad \text{vs.} \quad H_a : \mu > \mu_0$$

cu riscul α când dispersia σ^2 este cunoscută.

Ipoteza alternativa se scrie sub forma $H_a : \mu = \mu_0 + \Delta$

unde $\Delta > 0$ este o diferență pe care o considerăm semnificativă clinic.

Numărul de subiecți necesari pentru testarea acestei ipoteze este

$$n = \frac{\sigma^2 \left(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta} \right)^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2} = \frac{\sigma^2 \left(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta} \right)^2}{\Delta^2}$$

În cazul bioechivalenței se ia un risc de 10 % și o putere de 90 %.

Diferența Δ semnificativă clinic pe care vrem să o depistăm este de 20 %.

$$\frac{\alpha}{2} = 0,05 \Rightarrow z_{\frac{\alpha}{2}} = -1,64; \quad \beta = 0,1 \Rightarrow z_{\beta} = -1,3 \text{ și } \Delta = 0,2$$

Pentru un medicament cu variabilitate moderată, de exemplu 20 % (dincolo de 30 % spunem că medicamentul este cu variabilitate mare), înlocuind în formulă se obține

$$n = \frac{\sigma^2 \left(\frac{z_\alpha + z_\beta}{2} \right)^2}{\Delta^2} = \frac{0.2^2 (1.64 + 1.28)^2}{0.2^2} \approx 9$$

În acest context devine clar de ce reglementările cer ca numărul minim de subiecți evaluați final într-un studiu de bioechivalență să fie de 12.

Dacă suntem în cazul unui medicament cu variabilitate mare, de exemplu CV=40 % . vom avea

$$n = \frac{\sigma^2 \left(\frac{z_\alpha + z_\beta}{2} \right)^2}{\Delta^2} = \frac{0.4^2 (1.64 + 1.28)^2}{0.2^2} \approx 18$$

În practică lucrurile se complică prin aceea că de fapt nu cunoaștem variabilitatea parametrilor farmacocinetici ai medicamentului testat. De fapt nu cunoaștem nici variabilitatea medicamentului de referință deoarece companiile nu sunt obligate să publice datele individuale.

Formula de fapt include amândouă dispersiile σ_{WR}^2 și σ_{WT}^2 dar se scrie σ^2 presupunând că acestea sunt egale. Nici după efectuarea studiului de bioechivalență nu avem o estimare separată a celor două medicamente. Din analiza de varianță (ANOVA), analiza cerută obligatoriu de autorități, se obține o combinație ponderată ("pooled variance") a celor două dispersii.

Dacă însă studiul s-ar desfășura pe loturi paralele, și nu am ști că parametrii farmacocinetici sunt normal sau log-normal repartizați, ar trebui să testăm ipoteza:

$$\begin{cases} H_0 : p_1 - p_2 = 0 \\ H_a : p_1 - p_2 = \Delta \end{cases}$$

$$n = \frac{\left(\frac{z_\alpha \sqrt{2\hat{p}\hat{q}} + z_\beta \sqrt{\hat{p}_1\hat{q}_1 + \hat{p}_2\hat{q}_2}}{2} \right)^2}{\Delta^2} \quad \text{cu} \quad p = \frac{p_1 + p_2}{2}, \quad 100\% \xrightarrow{20\%} 80\%$$

$$p_1 = 1, \quad p_2 = 0,8 \quad \text{și} \quad p = \frac{100\% + 80\%}{2} = \frac{180\%}{2} = 90\% \Rightarrow p = 0,9, \quad \Delta = 0,1 - 0,08 = 0,02$$

$$n = \left(\frac{1.96\sqrt{2*0.9*0.1} + 1.28\sqrt{1*0 + 0.8*0.2}}{0,2} \right)^2 \cong 44$$

deci de 5 ori mai mulți subiecți decât în studiul încrucișat.

O examinare mai atentă a formulei de calcul pune în evidență faptul că factorul critic este diferența în valoarea „endpoint-ului” ce trebuie testată. În cazul studiului de bioechivalență

aceasta este diferență între parametrii farmacocinetici care este proporțională cu diferența între nivelele plasmatice ale compusului activ. Diferența considerată este de 20 % .

Dacă însă s-ar urmări echivalența terapeutică prin compararea unui efect al medicamentului, diferențele ar fi mult mai mici. Numărul de subiecți necesari pentru demonstrarea echivalenței terapeutice în cazul a două medicamente care sunt bioechivalente, este de ordinul zecilor sau chiar a sutelor de mii.

„Art. 22. – Modelul studiului trebuie ales în așa fel încât efectele datorate formulării să poată fi diferențiate de alte efecte.”

Acesta este un deziderat care nu poate fi atins în practică. În fapt nu se poate separa efectul medicamentului de efectul rezidual, efectul medicamentului administrat în prima perioadă. Obligatoriu trebuie lucrat în așa fel încât acest efect rezidual să fie cât mai mic. O primă măsură este aceea ca medicamentul se administrează în a doua perioadă după cel puțin 5 timpi de eliminare a substanței active care se masoară. Mai important decât testarea statistică a existenței efectului rezidual, este măsurarea concentrației substanței ce se evaluează, înainte de a doua administrare.

5.5 Medicamente variabile și medicamente cu indice terapeutic mic

„(3) Trebuie planificată includerea în analiză a tuturor subiecților tratați, indiferent dacă există sau nu subiecți excluși „

Acest paragraf se cuvine a fi analizat mai pe larg deoarece, aceasta abordare a dus la multe rezultate false sau chiar la respingerea unor studii și, mai recent FDA a inițiat un concurs pentru proiecte de cercetare pe această temă.

Medicamente cu indice terapeutic mic

Art. 115. – (1)Exista ideia că intervalul de acceptabilitate trebuie restrâns la 90,00 – 111,11%.

Prevederea are mai mult scopul de a-i liniști pe doctori. Întâmplător, sau cel mai probabil nu, practic toate medicamentele cu indice terapeutic scăzut au o intervariabilitate mică.

Indicele terapeutic scăzut este legat și de variabilitate și de farmacocinetică și de acțiunea farmacodinamică, inclusiv efectele adverse.

Substanțe medicamentoase sau medicamente cu variabilitate mare

Art. 116. – (1) Medicamentele cu variabilitate mare (MVM) sunt acele medicamente pentru care coeficientul de variație CV (proporția dispersiei față de medie $CV = 100 * \frac{\sigma}{\mu}$) intra-individuală a parametrului farmacocinetic urmărit este mai mare de 30%.

Parametrul luat în calcul este aria de sub curbă dar, în anumite cazuri se poate ca și concentrația maximă să ridice probleme de siguranță în administrare.

În aceste cazuri se poate mări intervalul de acceptare privind bioechivalența. Întrucât într-un studiu obișnuit încrucișat cu două perioade și două secvențe (RT și TR) se obține o estimare a variabilității combinate a medicamentului de referință și a celui testat și întrucât sunt cazuri în care cele două variabilități sunt destul de diferite, se recomandă studii cu trei perioade, medicamentul de referință fiind administrat de două ori. În aceste studii se obține o estimare a intravariabilității parametrilor farmacocinetici ai medicamentului de referință și criteriile de admisibilitate se actualizează în funcție de această variabilitate ca spre exemplu în tabelul de mai jos.

CV %	Limita inferioară	Limita superioară
30	80,00	125,00
40	74,62	134,02
≥ 50	69,84	143,19

5.6 Studiile in vitro în cadrul studiilor de bioechivalență

Studiile in vitro sunt utile în primul rând pentru a testa similitudinea profilelor de dizolvare între medicamentul testat și cel de referință. Deși sunt și cazuri de medicamente bioechivalente care nu au profile de dizolvare similar precum și cazuri de medicamente cu profiluri de dizolvare similare dar care nu sunt bioechivalente [92,93], studiile de dizolvare sunt recomandate de toate ghidurile privind testarea bioechivalenței.

Mai recent, s-a urmărit punerea la punct a unor metode de dizolvare “biorelevante”, deci studii cu rol predictiv în ceea ce privește biodisponibilitatea și farmacocinetica [94,95], mai ales pentru medicamentele greu solubile [96].

Corelarea între fracția dizolvată in vitro și fracția absorbită in vivo, de fapt o corelație în principal cu fracția dizolvată in vivo, se numește corelare in vitro – in vivo de tip A și este obligatorie pentru medicamentele cu cedare prelungită.

Este de menționat că uneori, chiar dacă medicamentele au profile de dizolvare similare și sunt efectiv bioechivalente, demonstrarea bioechivalenței poate să eșueze [97,98].

Cea mai nouă aplicare a studiilor in vitro este legată de posibilitatea de exceptare de la studiul de bioechivalență in vivo și acceptarea bioechivalenței numai pe baza studiilor in vitro, pentru medicamentele cu absorbție bună, indiferent de cedarea din forma farmaceutică. Justificarea acestei exceptări numită “biowaiver” este aceea că, substanța activă eliberată este absorbită imediat ce ajunge în lichidul intestinal și etapa care limitează viteza de ajungere în sânge este dizolvarea in vivo.

Deoarece dizolvarea in vivo nu este accesibilă măsurătorii, ea este estimată prin măsurători de dizolvare in vitro. In acest context, măsurătorile in vitro trebuie să fie biorelevante și ele se fac în condiții cât mai apropiate posibil de cele in vivo. Ținând de exemplu cont că pH-ul se schimbă mult la trecerea din stomac, unde acesta este acid, în intestin, unde el devine neutru spre alcalin, se testează eliberarea la trei valori diferite de pH. Ținând cont că cinetica de eliberare depinde și de alimentele ingerate și de condițiile locale în prezența alimentelor, se folosesc în mod curent ca medii de dizolvare medii simulând:

- condițiile în stomac pe nemâncate – Fasting Simulated Gastric Fluid (FaSGF),
- condițiile în stomac pe mâncate – Feeding Simulated Gastric Fluid, (FeSGF)
- condițiile în intestin pe nemâncate – Fasting Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF),
- condițiile în intestin pe mâncate – Feeding Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF).

Simularea constă în aceea că se adaugă în mediu de dizolvare taurocolat de sodium și lecitina, care simulează conținutul secrețiilor gastrointestinale în prezența alimentelor. Acizii biliari sunt prezenți tot timpul în lichidele gastrointestinale, dar concentrația lor crește mult după ingerarea de alimente.

Această baterie de teste se aplică atât medicamentului de referință cât și medicamentului testat, după care se compară curbele de dizolvare între ele. Curbele de dizolvare se numesc **similare** atunci când factorul f_2 este cuprins între 50 și 100.

**Contribuții personale privind
ARGUMENTAREA CĂ BIOECHIVALENȚA IMPLICĂ ECHIVALENȚA
TERAPEUTICĂ**

Axioma “două medicamente care realizează aceleași concentrații plasmatiche au același efect terapeutic” este acceptată în toate legislațiile specifice și nu a fost niciodată un subiect de dispută.

Aceleasi profiluri plasmatiche implică echivalența terapeutică

Axiomă: “Dacă două medicamente ating aceleași niveluri plasmatiche pentru substanța activă, ele au același efect terapeutic”.

6.1 Problema bioechivalenței și problema echivalenței brand – generic

Se pune în mod natural problema, dat fiind faptul că nimeni nu contrazice axioma, cum este totuși posibil să se susțină că medicamentele bioechivalente nu sunt echivalente terapeutic. Răspunsul este foarte simplu. Aproape nimeni, și în special medicii, nu știu definiția bioechivalenței și discuțiile se poartă în fapt privitor la echivalența terapeutică între medicamentele brand (produse de companiile inovatoare) și de medicamentele produse de companiile generice.

6.2. Amendamentul Hatch-Waxman (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 - USA Congres)

Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 adoptată de Congres (Hatch-Waxman Amendamente) a încercat să echilibreze interesul societății de a beneficia de medicamente noi și mai eficiente dezvoltate de companiile inovatoare pe de o parte, și de a asigura versiunea generică a acestor medicamente la un preț mai mic pentru după o protecție rezonabilă de timp pentru recuperarea banilor investiți. Este de remarcat că, deși America este statul cel mai liberal în ceea ce privește economie, aplică și metode de protecție socială, în primul rând pentru a asigura o stabilitate pe termen lung.

6.3 Consecințe economice ale Hatch-Waxman Amendament

Douăzeci de ani mai târziu, într-o prezentare făcută în Senat, un reprezentant al FDA [Statement 2003], a concluzionat că “disponibilitatea și accesul la medicamentele generice vor salva 35 de miliarde de dolari în următorii 10 ani”. [61]

O adevărată complicație, care necesită o analiză științifică mai profundă, apare ca o consecință a variabilității biologice.

"*Aceleași profiluri plasmatică*" trebuie înțeles din punct de vedere statistic ca fiind "similitudine" sau „echivalență” și înțelegerea matematică în profunzime a acestor aspecte nu este prea accesibilă pentru majoritatea specialiștilor în medicină.

La o prima vedere, este de crezut că un medicament care nu a fost testat în ceea ce privește eficacitatea și siguranța, dar numai în termeni farmacocinetici, nu este, de fapt, complet caracterizat. Aceasta se întâmplă din cauza confuziei ce se face între substanța activă și formularea farmaceutică, referirile făcându-se la acestea cu numele comun de medicament. Iar efectul, în mod evident, este corelat cantitativ cu concentrația substanței active absorbită în sânge.

Astfel, în ciuda afirmațiilor clare ale legii, în practica clinică există o rezistență semnificativă la aplicarea sa și este necesar să se sublinieze cu argumente mai puternice, că aceste îndoieli nu au un fundament real. În acest context, obiectivul acestui capitol este de a prezenta argumente matematice riguroase ca bioechivalența implică echivalența terapeutică.

6.7. Concluzii

Teama clinicienilor cu privire la posibilitatea ca două medicamente bioechivalente să nu fie echivalente terapeutic se bazează în esență pe regula de 20%. Dar această valoare este doar granița dintre diferențele semnificative și nesemnificative ale nivelurilor plasmatică ale celor două medicamente. Atât diferențele teoretice, cât și cele practice între medicamentele bioechivalente sunt sub 10%.

Deoarece dovedirea non-TE a două medicamente bioechivalente ar necesita sute de mii de pacienți, nu s-a efectuat niciun studiu pentru a constata că un produs generic nu prezintă aceeași eficacitate și siguranță clinică ca și produsul inovator.

Temerile legate de medicamentele cu intervariabilitate mare nu sunt justificate. Problema reală privește medicamentele cu indice terapeutic scăzut și cele cu intravariabilitate mare și este legată în principal de problemele biofarmaceutice, dar acestea sunt de obicei ignorate. Soluția în aceste cazuri ia în considerare toți factorii de variabilitate începând de la fabricație până la factori critici biofarmaceutici și farmacocinetici.

Contribuții personale privind

ABORDAREA ECONOMICĂ ȘI SOCIALĂ A SUBSTITUȚIEI GENERICE

În ciuda faptului că medicamentele bioechivalente sunt echivalente terapeutice, urmărind mai multe dispute aparent științifice care traduc în fapt contradicțiile dintre diferitele grupuri de interes, împărțirea pieții de desfacere între medicamentele originale și generice diferă de la o țară la alta, ce implică finalmente mari diferențe în costuri și eficiența sistemelor sanitare.

Medicamentele generice reprezintă 88% din toate rețetele emise în SUA și doar 23% în România. Autorii consideră că această situație scade disponibilitatea asigurării drepului fundamental la sănătate pentru oamenii săraci și propun două soluții pentru a o corecta. Întâi se propune modificarea curriculei la universitățile de medicină și farmacie incluzând informații esențiale de biofarmacie, farmacocinetica, GMP, GCP și QAS. A doua propunere este renașterea controlului public a medicamentelor începând de la modelul Institutului de Stat pentru Controlul și Cercetarea Medicamentelor bazat pe facilități și specialiști din cadrul facultăților de farmacie, cât și Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare Chimico-Farmaceutică. O asemenea instituție ar putea convinge medicii și pacienții că îndeadevăr medicamentele generice românești sunt de aceeași calitate ca și medicamentele de firmă.

Deoarece costurile medicamentelor generice sunt semnificativ mai mici (50%-70%) comparativ cu cele ale medicamentelor de firmă, guverne din toată lumea, confruntate cu o creștere continuă a prețurilor medicamentelor și populații îmbătrânite, încurajează și dezvoltă politici de creștere a utilizării acestora. În 2015, medicamentele generice reprezentau 88% din rețetele prescrise și eliberate în SUA, și se prevede ca până în 2020 volumul de rețete prescrise să crească la 91%-92% (Nasdaq, 2016). Retrospectiv s-a observat că aplicarea legii menționate permite un acces mai ușor a persoanelor sărace la medicamentele generice necesare, disponibile la un preț accesibil. De exemplu în perioada 2003-2012, s-a demonstrat că substituția generică a generat peste 1,2 trilioane dolari salvați pentru sistemul de sănătate al SUA și a contribuit la bunăstarea a nenumărate vieți. [79]

În ciuda avantajelor majore, problema cu utilizarea medicamentelor generice rămâne sub dispută, în principal datorită interesului economic al companiilor inovatoare în menținerea prețurilor crescute la medicamente dar în același timp datorită îngrijorărilor reale ale doctorilor în privința efectelor unor clase de generice [66], în principal medicamente înalt variabile (HVD) și medicamente cu index terapeutic restrâns (NTI).

Sunt unele forme de dozaj pentru care este dificil de definit componentele active și de determinat nivelele plasmatice, numite "medicamente complexa non-biologice" (NBCDs) cum ar fi medicamentele obținute folosind nanotehnologie [74], medicamente cu fier carbohidrat coloidal [70,75], pentru care demonstrarea bioechivalenței nu este suficientă, ba chiar imposibilă, cum ar fi la pulberile inhalatorii sau medicamentele care acționează la nivel gastro-intestinal. Pentru medicamentele topice s-au conceput alte metode [86] folosind criterii calitative și cantitative (Qs). În rest, pentru medicamente asemănătoare, dovedirea bioechivalenței și a echivalenței terapeutice este o cerere fezabilă și robustă științific.

În caz de NTI sau HVD clinicienii sunt îngrijorați în privința posibilelor riscuri asociate cu schimbarea de la un medicament de firmă la unul generic. S-au efectuat multiple cercetări pentru a verifica unele medicamente, ca de exemplu antiepilepticele [73,89], warfarina [88]. De asemenea în aceste categorii se regăsesc mai multe exemple de medicamente considerate bioechivalente și care prezintă suspiciuni de non-echivalență terapeutică.

7.1 Modelarea evoluției pieței în SUA și Europa

Fără excepții legate de bioechivalență, astăzi, aproape toate medicamentele care își pierd patentul pot fi înlocuite de medicamente generice alternative, iar opinia generală este favorabilă către prescrierea de medicamente generice. Piața lor de vânzare este în continuă creștere în ultimii ani, de exemplu în 2012 aprox. 84% din rețetele eliberate în SUA au fost pentru versiunile generice [69].

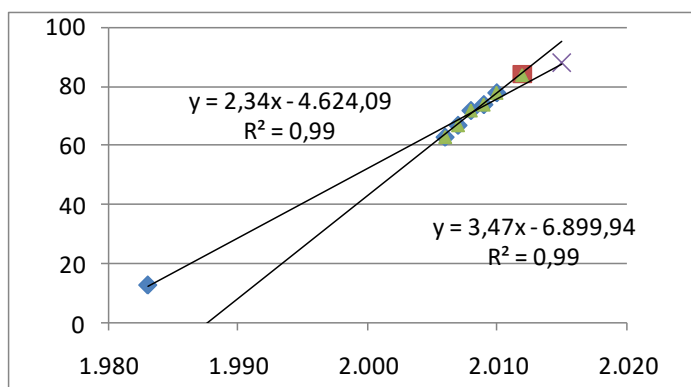


Figura 29. Evoluția proporției de medicamente generice prescrise în SUA între 1983-2016 ($y=22,34 x-4624$ dreapta de regresie pentru perioada 1983-2014, $y=3,47 x-6899$ dreapta de regresie pentru perioada 2010-2014, valoarea estimată a lui x pentru 2016 de către dreapta de regresie pentru întreaga perioadă fiind 88% față de 88,1% valoare actuală găsită.

Adunate, reprezentând împreună graficele și datele de modelare de la diferite documente cu privire la evoluția pieții pentru medicamentele generice în SUA în perioade diferite incluzând ultimii 33 ani, se pot trage câteva concluzii interesante.

În primul rând se constată că evoluția liniară pe diferite perioade poate fi unită într-o evoluție liniară între 1983-2016. Deși în perioada 2006-2010 a fost o accelerare (panta a

crescut de la 2,34 la 3,47) predicțiile în privința valorilor pentru 2012 și 2016 a fost excelentă folosind modelul pe termen lung 1983-2010. Desigur linia trebuie să se schimbe pe viitor către un punct de saturație creșterea nu poate să ajungă la 100% deoarece cercetările pentru medicamente inovatoare trebuie și vor continua. Firmele inovatoare vor compensa pentru lipsa de volum de pe piață prin creșterea prețurilor medicamentelor noi. Predicția pentru modelul liniar pentru 2020 este de 96% cât și predicția FDA [84].

Mergând mai departe de la medic la farmacist, farmaciștii sunt interesați de eliberarea de medicamente generice. Costurile mari ale medicamentelor de firmă reduc profitul marginal al farmaciilor, contrar medicamentelor generice care aduc un profit mai mare farmaciilor [72].

În SUA îi este permis farmacistului să schimbe un medicament de firmă cu unul generic, chiar și când rețeta conține medicamentul firmă [78]. De exemplu în 2012 medicamentele generice au ajuns la 84% din rețetele eliberate, cu o creștere a costurilor de 8 miliarde de dolari [81].

Finalmente, în ciuda unor reduceri masive de cost, urmare a substituițiilor cu medicamente generice, într-o întâlnire cu marile companii farmaceutice, Donald Trump, președintele SUA, unde au participat companii ca și Merck & Co. Și Johnson & Johnson, a apreciat munca depusă de acestea dar a menționat că prețurile pentru medicamente sunt prea mari și trebuie reduse semnificativ [82].

7.2 Tendințe în evoluția pieții de medicamente generice în Europa

În ciuda maturității piețelor de medicamente generice europene, Nick Haggart, președintele EGA, vede oportunități substanțiale pentru creșteri. "Medicamentele generice reprezintă la vremea actuală 54% din rețetele medicale în Europa raportat la volum, dar aceasta valoare poate ajunge la 80%", a spus el într-un interviu pentru Correo Farmaceutico în timpul celei de-a 20-a Întâlniri Generale Anuale a EGA în Madrid, Spania, unde rata de penetrare a medicamentelor generice este de 38%.

În Regatul Unit proporția rețetelor care conțin medicamente generice rămâne cea mai ridicată din Europa. Metoda principală rămâne acordul medicului (unic printre țările europene) de a prescrie rețete cu nume generice fără să specifice firma sau producătorul (prescriere deschisă).

În alte țări din Europa, politicile ce privesc sprijinirea medicamentelor generice nu sunt uniforme și deci mai puțin eficiente ca cele din SUA. În Germania, Polonia, Danemarca și Olanda etc., consumul de medicamente generice în 2006 era de 40% și în 2012 ajunsese la 50%. În 2006 în țări precum Austria, Belgia, Italia, Grecia și Elveția, vânzarea de

medicamente generice a ajutat industria națională de medicamente [87]. Austria a introdus politici pentru preț și rambursare a medicamentelor generice iar parte din bani sunt folosiți pentru dezvoltarea cercetărilor în domeniu [80]. În Norvegia farmaciștii trebuie să informeze pacienții de tipul cel mai ieftin de medicament generic existent [83].

7.3 Modelarea evoluției pieței medicamentelor în ROMÂNIA, 2011 - 2015

În România soarta medicamentelor generice este complet diferită de cea din SUA. Cea mai profundă analiză a fost făcută de Consiliul Concurenței în 2015.

Esențialmente, în ciuda a numeroase reglementări specifice intenționate să crească numărul de medicamente generice folosite, situația merge din rău în mai rău. Deși prețurile medicamentelor generice sunt mai mici cu 35% decât a medicamentelor de firmă, la mulți ani de la autorizare, aceasta parte a pieței rămâne scăzută.

O evoluție a pieței medicamentelor în România în perioada 2011-2015, pornind de la date oferite de Centre de Gestion et de Documentation de l'Information Médicale (CEGEDIM) este prezentată în figurile 2a și 2b.

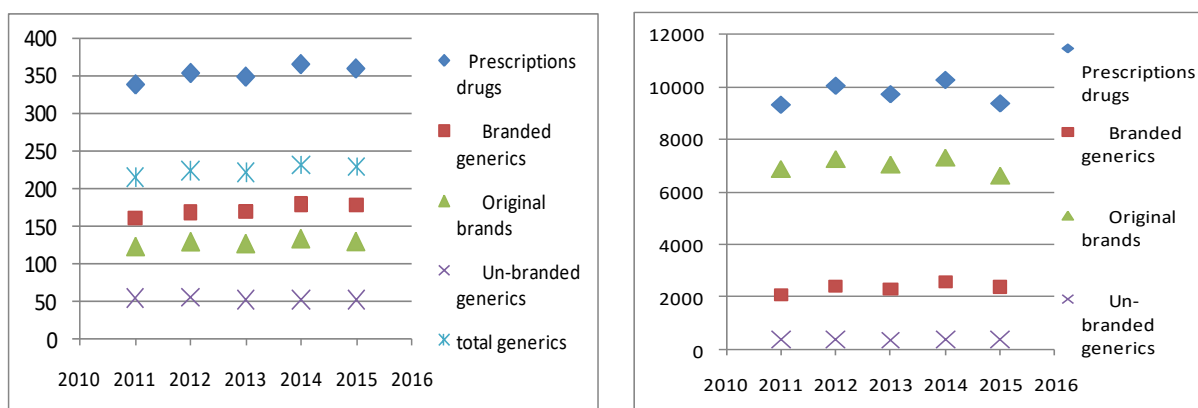
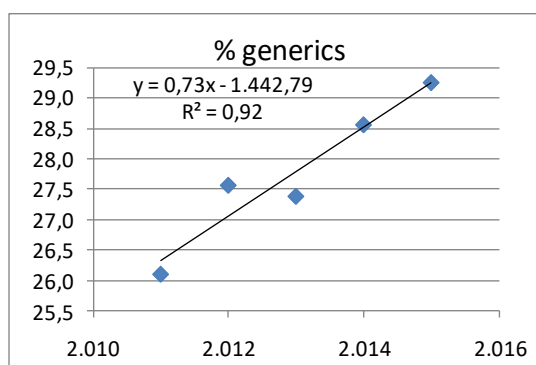


Figura 30. Număr (milioane) de unități de medicamente (2a) și valoarea (milioane de RON) pe piață

Se poate observa că numărul unităților (milioane) de medicamente originale de firmă este mult mai crescut decât acela al medicamentelor generice. Cum prețurile medicamentelor originale de firmă sunt mai mari situația este mai dramatică dacă luăm în calcul milioanele de RON plătite de către români pentru diferite categorii de medicamente. Dacă însumăm cele două categorii de generice și calculăm procentul valorii genericelor la valoarea totală, rezultă o creștere liniară a proporției de medicamente generice, dar efectul pe termen lung este nesemnificativ. De la 26,1% la 29,3% media $(29,3\% - 26,1\%) / 5 = 0,62\% / \text{an}$. O creștere mai mare de 80% poate fi obținută în aproximativ 80 ani.



Într-o expresie poetică, România este „sponsorul de aur” pentru companiile farmaceutice multinaționale.

Sunt îngrijorătoare rădăcinile unei asemenea situații, noi am menționat câteva, pornind de la excelentele analize și rapoarte emise de către Consiliul Concurenței în ultimii ani [90]

Contribuabilii la această situație provin din toate direcțiile: medici, farmaciști, pacienți, autorități.

7.4 Analiza cauzelor evoluțiilor opuse în SUA și România

Medicii. În primul rând medicii nu cunosc definiția bioechivalenței, nu cunosc ce înseamnă Bune Practici de Fabricație, Bune Practici de Laborator și Sisteme de Asigurarea Calității din industria farmaceutică. Informațiile lor pe acest subiect sunt bazate în special pe reclame și simpozioane organizate de către companiilor inovatoare. Chiar și multe dintre congresele științifice mari sunt sponsorizate pentru organizarea și asigurarea participanților în special de către companiile inovative de medicamente. Sponsorizarea medicilor pentru a participa la congrese în România în 2014 a fost de 5.271.635 RON din partea companiilor de medicamente generice și 49.235.079 RON din partea companiilor inovatoare. În ceea ce privește congresele internaționale companiile de medicamente generice au cheltuit 1.396.440 RON iar cele inovatoare au cheltuit 18.483.095 RON (raportat de CC).

S-a descoperit de către Consiliul Concurenței că frecvent, atunci când protecția pentru un medicament de firmă A s-a încheiat și au apărut medicamente bioechivalente acestuia, rețetele se mută imediat spre alt medicament de firmă B, și atât A cât și echivalenții lui nu mai sunt prescriși.

Pacienții. În continuare, parte din nelămurirea aceasta în privința medicamentelor bioechivalente este transmisă de la medici la pacienți. Deși rețetele trebuie recomandate cu substanța activă și nu cu numele comercializat, 57% din pacienți, influențați de către medici, cer în farmacii medicamente produse de firme anume.

Este interesant de observat că prețurile scăzute, chiar și în cazul pacienților săraci, nu sunt atractive în toate cazurile. Un experiment de afaceri desfășurat acum câțiva ani în cadrul firmei Labormed Pharma a dus la o concluzie surprinzătoare, și anume că scăderea prețurilor nu a dus la o creștere în mărime a vânzărilor. Oamenii, atât medici cât și pacienți, se gândesc uneori că un preț mai mic implică o calitate redusă, și nu au auzit niciodată de sisteme de cercetare, dezvoltare și asigurarea calității în industria farmaceutică.

Farmacistii. În privința farmaciștilor, situația este invers față de cea din SUA: avantaje financiare vin din vânzarea medicamentelor de firmă deoarece acestea sunt mai scumpe și parte din profitul farmaciei este proporțional cu prețul. Ei sunt mai bine informați decât medicii, având cursuri de biofarmacie și farmacocinetică în ciclul universitar, și au drepturi legale de a schimba medicamente. Dar dominația lanțurilor farmaceutice care sunt puternic orientate către maximalizarea profitului de către proprietari face ca aceștia să joace un rol încă minor în politica medicamentelor generice.

Câteodată apar unele asocieri puternic anti-concurență și mai puțin morale între producători, cei ce emit rețeta, farmaciști și Casa Națională de Sănătate (cea care decontează rețetele prescrise). Consiliul a întâlnit multe astfel de cazuri. De exemplu (conform raportului CC pagina 254), în septembrie 2014 s-a găsit următoarea situație: în județul Iași sunt 368 farmacii. În cadrul Programului Național pentru Transplant prima farmacie a eliberat 43% din medicamentele eliberate în întregul județ, a doua 18% și a treia 13%. În Programul Național pentru Oncologie, prima farmacie a eliberat 69% din medicamente, restul farmaciilor eliberând între 0%-7%. Situații similare au apărut la multe programe naționale și în multe locuri.

Aceste tipuri de asocieri cât și o mulțime de politici puternice de promovare ale firmelor de medicamente pot explica acest mare dezechilibru între medicamentele generice particulare și cele de firmă. De exemplu, medicamentului Tertensiv i-a expirat protecția acum mai bine de 10 ani. Partea sa pe piață a crescut de la (55-65%) în 2009 la (65-75%) în 2014 deși sunt multe alternative generice autorizate. Sermion are o valoare pe piață de (65-75%) în ciuda apariției de medicamente generice începând cu anul 2003. Și în același raport este prezentată o listă foarte lungă de situații similare.

7.5.CONCLUZII

Criza și faptul că România are o populație îmbătrânită înseamnă că volumele mai mari de medicamente de înaltă calitate și cost-eficiente impun o politică pro-generice în România,

similară tuturor țărilor independente (SUA, Canada, Japonia, cât și India, China sau Coreea de Sud, și în ultimii ani și țările europene).

Prima cauză de preferință a medicamentelor de firmă față de cele generice în România este lipsa unei educații și informări atât a profesioniștilor din sistemul sanitar cât și a pacienților asupra echivalenței terapeutice între medicamentele generice și cele de firmă. Aceste informații lipsă trebuiesc corectate printr-o adăugare de cursuri adecvate în curricula universitară atât la facultatea de farmacie cât și cea de medicină.

Prețuri mai mici impuse politic pentru medicamente generice pot submina sustenabilitatea producției generice. O abordare corectă este de susținere, în acest context, și în același timp de reducere a cheltuielilor guvernului și a pacienților, și creșterea venitului atât pentru producătorii de generice cât și pentru farmaciști.

Contribuții personale privind STRATEGII PROPUSE PENTRU REDRESAREA SITUAȚIEI

8. 1 Măsuri legislative

Concluzia prezentării este că situația României este gravă. O mulțime din măsurile luate de către guverne în ultimii ani nu au avut efecte perceptibile. Dar problema este ce trebuie făcut pentru a redresa situația? Răspunsul cercetătorilor ce fac parte dintr-un grup mai mare de specialiști ai Academiei Române, Academiei de Științe Medicale și ai Universității „Carol Davila”, este faptul că este necesară o schimbare a mentalității în acest domeniu și că aceasta schimbare ar putea să apară folosind argumente științifice și politice solide. În paralel, la nivel guvernamental, este necesar să se înțeleagă că accesul la medicamente este un drept uman fundamental, idee prezentată de V. Voicu și C. Mircioiu în cadrul celei de-a 8-a Sesiuni a Comitetului Internațional de Bioetică (IGBC) din 5-6 septembrie 2013 de la Paris.

Opinia specialiștilor este că această mare greșală a autorităților post-decembriste de a renunța la modelul american a autorității medicamentelor FDA dublată de autoritatea metodologică a Centrului de Evaluare și Cercetare a Medicamentelor (CDER) și înlocuirea de către o instituție mai degrabă birocrată cum este Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale, urmărind modelul european bazat în principal pe controlul actelor în privința calității și nu a reglementării bazate științific și controlul calității. Dispariția ICSMCF a avut un efect devastator asupra controlului public a calității medicamentelor și asupra încrederii avute de către medici, farmaciști și pacienți în toate medicamentele.

Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare Chimico-Farmaceutică este încă în viață dar, în urma unor politici continue de aproximativ 25 ani de alocare în cercetare a celui mai mic % din venit din Europa și a salariilor mai degrabă simbolice, toți farmaciștii au părăsit institutul migrând spre farmacii sau spre locuri de muncă în companii multinaționale. Astfel încât, fără suficienți specialiști, fără atribuții la nivel național, fără perspectivă în cadrul politicilor de sănătate, institutul este din ce în ce mai puțin „național”.

8.2. Măsuri educaționale. Schimbări în curricula facultăților de medicină, facultăților de farmacie și educației postuniversitare

Analize și discuții privind curricula europeană și competențele în educația farmaceutică a autorilor prezentei lucrări au fost folosite pentru structura proiectului Erasmus PHAR-QA QUALITY ASSURANCE IN PHARMACEUTICAL EDUCATION AND TRAINING 2012-2016 [65, 85].

Cunoștințe și competențe importante corelate cu cercetarea, dezvoltarea, asigurarea calității medicamentelor, după un chestionar adresat la aproape doua mii de specialiști din toate țările europene [67] s-au demonstrat a fi cunoștințe și abilități de aplicare a bunei practici de producere (GMP), bunei practici de laborator (GLP) și bunei practici clinice:

- Abilitatea de a lucra drept persoane calificate, responsabile de calitate în ramuri ale industriei
- Informarea asupra ghidurilor de autorizare de punere pe piață a medicamentelor.

Având în vedere evoluția în Statele Unite și pe plan european a modului de exercitare a profesiei de farmacist și anume o restrângere a activității de preparare a medicamentelor și creșterii rolului de consilier al pacientului, și învățământul farmaceutic a trebuit și trebuie să se schimbe trepat de la aspectele de chimie spre cele de fiziologie, fiziopatologie și farmacologie.

Repartiția în România în momentul de față, de exemplu la Facultatea de Farmacie din București este cea din diagrama de mai jos.

Distributia disciplinelor

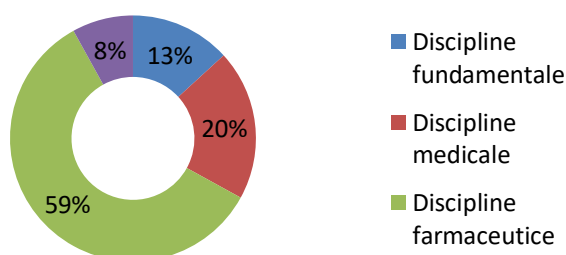


Fig. 30. Distributia disciplinelor

Se observă că disciplinele medicale au o pondere încă scăzută. Pe de altă parte, așa zisele discipline farmaceutice includ și ele un conținut semnificativ de cunoștințe medicale. O mai clară situație este cea din tabelul de mai jos.

Domeniul	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anul 4	Anul 5	TOTAL
CHIMIE	238	238	238	168	-	882
FIZ-MAT-INF	238	-	-	56	-	294
BIOLOGIE	154	14	336	14	14	532
TEHN FARM	28	14	84	140	210	476
MEDICALE	-	182	98	392	168	840
LEGISLAȚIE	14	14	-	42	56	126
PRACTICĂ	60	60	60	60	780	1020
LIMBA STRAINA	56	56	-	-	-	112
TOTAL	788	582	816	872	1228	4282

Din examinarea multitudinii de subiecte propuse se observă într-adevar o creștere a subiectelor legate de practica farmaceutică și de științele medicale, dar subiectul calității și comparării medicamentelor brand și generice, este practic lăsat la o parte.

SUBIECTE PROPUSE A FI ADĂUGATE

În învățământul în cadrul facultății, la fel ca și în cursurile postuniversitare, problema bioechivalenței și echivalenței terapeutice este slab reprezentată. Este absentă și problema studiilor clinice, în condițiile în care mulți absolvenți ai facultății de farmacie lucrează în prezent în acest domeniu având perspectivele ca numărul lor să crească foarte mult.

Biofarmacia este tratată doar în câteva cazuri particulare și nu ca o disciplină separată. Farmacocinetica la fel. La medicină ele nu există nici ca subiecte. În aceste condiții farmaciștii sunt foarte superficial informați asupra acestor subiecte iar medicii sunt complet ignoranți. Ca urmare, fără a putea examina problemele efectiv din punct de vedere științific, ei sunt victima propagandei reprezentanților marilor companii inovatoare, a reprezentanților comerciali, deoarece cei științifici cunosc în profunzime toate aspectele problemei și nu susțin opinii nefondate.

Mai grav este că nici măcar personalul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nu cunosc aspectele științifice. Ei apără reglementările, reglementări ce sunt corecte, dar nu pot merge mai în profunzime și să apere aceste reglementări în fața celor care le neagă corectitudinea. Aceasta este consecința renunțării Agenției la componenta sa de cercetare, cât și o evoluție spre aspectele sale legislative și administrative legate de prezent, cu aspect de certitudine.

În concluzie, disciplinele ce se propun, la farmacie, la medicină și la educația continuă sunt: Biofarmacie, Farmacocinetică, Bioechivalența medicamentelor.

8.3 Masuri științifice Înființarea unui Institut public de Control și Cercetare a Medicamentelor

Toate acestea sunt valide pentru întreaga Europa dar în special în România este o problemă acută crearea acestui institut național public pentru a înlocui fostul ICSMC care a fost distrus. Propunerea Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” - „LABTEST – University, Research and Drug Control Laboratory,, înaintată Platformei Industriale „Inițiativă Medicală Inovatoare” a Ministerului Cercetării care începe în 2008 subliniază rolul esențial pe viitor în Integrarea Instituțională Academico-Cercetare-Industrială și integrarea științifică.

Proiectul încearcă să fie embriogeneza unei asemenea integrări a planului universitar cu cel industrial și cu Institutul Național de Cercetare Chimico-Farmaceutică.

Obiectivele concrete ale proiectului sunt următoarele:

- Construirea de laboratoare centrale pentru cercetarea și dezvoltarea medicamentelor, integrarea cercetării in vitro și in vivo;
- Dotarea laboratorului central al facultății cu echipament necesar pentru efectuarea evaluărilor in vitro și in vivo complexe;
- Întemeierea de noi domenii de cercetare biofarmaceutică, care nu există la ora actuală în România.

Îndeplinirea acestor obiective principale va permite pe viitor să rezolve alte obiective mai mari:

- Îmbunătățirea calității și eficienței activităților de cercetare și dezvoltare din cadrul facultății;
- Consolidarea parteneriatelor dintre Universitatea „Carol Davila”- Industrie -Instituții Guvernamentale stabilite în proiectele anterioare;
- Identificarea perspectivelor inovative și aplicarea lor în creșterea competitivității între producătorii români de medicamente;
- Implementarea Bunelor Practici de Laborator (GLP) și a Bunelor Practici Clinice în dezvoltarea, producerea și utilizarea terapeutică a medicamentelor pentru a asimila Laboratorul Central drept laborator de referință, capabil să desfășoare studii și diferite teste drept parte a dezvoltării cercetării și/sau evaluarea medicamentelor produse de parteneri industriali;
- Îmbunătățirea calității educației pentru masteranzi și doctoranzi pentru persoanele care intră în industrie în speranța de a folosi tehnici și echipamente moderne în cercetarea și evaluarea medicamentelor.

Activitatea științifică se va întinde de la estimări teoretice in silico la formulări efective și evaluarea medicamentelor, incluzând în principal trei domenii de cercetare:

A. Evaluarea activității biologice, farmacocinetice și metabolismul entităților chimice:

- a. In vitro folosind culturi celulare, organe izolate și alte metode experimentale;
- b. In vivo pe animale;
- c. Corelarea experimentelor in vitro și in vivo.

B. Evaluarea medicamentelor:

- a. Evaluarea in vivo a eliberării substanțelor active din formule farmaceutice, transferul lor prin interfețe și absorbția de către membrane;
- b. Evaluarea in vivo, pe voluntari sănătoși, în ceea ce privește farmacocinetica și biodisponibilitatea;

c. Corelări in vitro și in vivo și elaborarea de modele predictive.

C: *Preformularea și dezvoltarea farmaceutică pentru a optimiza proprietățile biofarmaceutice.*

Evaluarea noilor formulări folosind metodele menționate la A și C, cât și dezvoltarea farmaceutică țintește optimizarea proprietăților biofarmaceutice. Testarea formulelor noi in vitro și in vivo în contextul activităților menționate la A și B.

8.3.3. EVOLUȚIA PREZUMATĂ A VENITURILOR

Veniturile operaționale sunt aferente următoarelor activități:

- Proiecte de cercetare prin competiții la nivel national și proiecte de cercetare europene
- Venituri din cercetări de dezvoltare farmaceutică pentru parteneri industriali
- Analize clinice pentru studiile de bioechivalentă efectuate de către BP-RES
- Teste clinice pentru terți, teste clinice pentru animale
- Studii clinice de biodisponibilitate pentru parteneri industriali
- Testări ale activității microbiene pentru noi substanțe active
- Dezvoltarea de metode complexe de testare in vitro în vederea extrapolării de la studiile in vivo
- Studii de corelare in vivo-in vitro
- Profituri din activitatea laboratorului de preparate magistrale, farmacovigilentă și studii de piață
- Studii de stabilitate a medicamentelor
- Studii de toxicitate cronică
- Studii de toxicitate acută
- Studii de toxicitate alternativă

Cu privire la estimarea veniturilor se menționează următoarele:

- quantumul veniturilor s-a fundamentat în felul urmator: la costurile totale ale proiectului, astfel cum sunt detaliate pe elemente la punctul 5e) de mai sus, s-a adăugat o rată de rentabilitate medie cuprinsă între 10-20%; această rată de rentabilitate este bazată pe faptul că proiectele și activitățile de cercetare sunt de natură complexă;
- față de quantumul veniturilor din anul 1, în anul 2 s-a estimat o creștere a numărului de studii și de activități de cercetare prestate, astfel cum sunt detaliate în tabelul corespunzător anului 2;
- Idem în anul 3 de implementare – an care se consideră a fi anul de maturitate al proiectului, în anii viitori veniturile estimate fiind la nivelul anului 3.

CONCLUZII

Motto: “Genericele sunt o metodă de a asigura medicamente de calitate și la preț mai mic pentru întreaga populație, un drept fundamental al omului “ (V Voicu, C Mircioiu, UNESCO, 8-th SESSION OF THE INTERGOVERNMENTAL BIOETHICS COMMITTEE Paris, 2013)

1. Concluzii privind starea de sănătate în România

După cum s-a putut observa din analiza comparativă a profilului stării de sănătate a populației în raport cu celelalte state din UE, ne confruntăm cu următoarele statistici:

- bilanț negativ între natalitate, mortalitate și migrație externă,
- penultimul loc în ceea ce privește speranța de viață la naștere,
- locul întâi în privința sarcinilor la tinere cu vârsta sub 20 de ani,
- primul loc în UE din punct de vedere al mortalității infantile,
- primul loc în privința mortalității maternale,
- pe locul 4 în privința mortalității generale,
- cea mai mare incidența TBC, atât pentru cazurile noi cât și în cazurile recurente,
- ne situăm peste media UE în ceea ce privește numărul de paturi de spital la 100.000 de locuitori,
- ultimul loc în ceea ce privește numărul de medici la 100.000 de locuitori, raportul dintre numărul paturilor de spital și medici la 100.000 de locuitori este aproape de două ori mai mare față de media din UE
- ultimul loc în privința cheltuielilor totale pentru sănătate,
- printre cele mai mici procente de solicitare a medicului de familie în cazul populației adulte.

Cel puțin din aceste motive se poate trage concluzia că este necesară o reformă structurală a sistemului de sănătatea publică având ca scop îmbunătățirea continuă a stării de sănătate a populației României.

2. Concluzii privind evoluția pieței genericelor în România în comparație cu Statele Unite și Uniunea Europeană

Din modelarea datelor privind evoluția prescripțiilor de medicamente generice în Statele Unite în perioada 1983 –2014, și în perioada 2010 – 2014, s-a dedus că evoluția este aproximativ liniară. Valoarea prezisă de dreapta de regresie pentru 2016 a fost de 88 % față de 88.1 % valoarea efectivă.

În Europa, în țările avansate economic piața genericelor este între 40 și 60 % dar estimările sunt că aceasta va crește până la 80 % .

În România în perioada 2011 – 2015 piața genericelor, a crescut valoric de la 26.1 % la 29.3 % într-un ritm de 0.62%/an . Dacă tendința se menține, ea va ajunge la 80 % în 80 de ani.

3. Concluzii privind studiile clinice în România comparativ cu țările Europei

România se află pe ultimul loc în Europa în ceea ce privește:

- numărul de studii la clinice la un million de locuitori,
- numărul de pacienți înrolați în studii clinice.

De fapt potențialul României este cu mult mai mare, în contextul în care se vor înlătura unele piedici esențial subiective care țin de funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, mai ales legate de finanțarea acestora.

Ca necesități legislative urgente pentru deblocarea studiilor clinice sunt de menționat:

- stabilirea „punctului de contact național” care să reprezinte România în relațiile cu autoritățile centrale europene,
- elaborarea unei legi care să reglementeze studiile clinice.

Se impune deasemenea o abordare legislativă privind studiile clinice de urgență în epidemii, asemănătoare reglementărilor privind vaccinarea.

4. Concluzii privind cauzele evoluțiilor opuse în România față de Statele Unite și statele europene

Principala cauză a situației în care România apare ca sponsorul de aur al marilor companii inovatoare este ignoranța.

Medicii, indiferent de nivelele la care acționează, nu știu ce este bioechivalența, ce sunt Regulile de Bună Practică de Fabricație, Regulile de Bună Practică de Laborator și Sistemele de Asigurarea Calității în industrie. Informația lor asupra acestor subiecte provine dintr-o singură sursă: reclamele și simpoziioanele organizate de companiile inovatoare.

Pacienții. Această informare strâmbă a medicilor se transferă mai departe pacienților. Chiar și atunci când produsele se prescriu după denumirea substanței active, în farmacii, pacienții solicită medicamentul brand.

Farmacile sau mai exact proprietarii lor, sunt interesate să dea bolnavilor medicamente cât mai scumpe deoarece câștigul lor este proporțional cu suma plătită de pacient și de sistemul de sănătate.

Institutiile. Cercetarea științifică în domeniul medicamentului a fost practic desființată prin subfinanțare. Cercetarea privind demonstrarea calității medicamentului românesc este ignorată și de către autorități și de către companiile producătoare.

CONCLUZII GENERALE

1. Îmbătrânirea populației duce la o creștere continuă a consumului de medicamente în următorii ani și menținerea cheltuielilor pentru tratamente medicamentoase la un nivel suportabil impune o creștere a consumului de medicamente generice, mai ieftine.
2. Simulările statistice făcute în teză pornind de la definiția bioechivalenței au arătat că diferența între mediile parametrilor farmacocinetici ai medicamentelor bioechivalente nu pot diferi cu mai mult de 10 %, ceea ce este în acord și cu statisticile privind studiile de bioechivalență prezentate la FDA pe o perioadă de 20 de ani.
3. Tot pe baza simulării statistice s-a găsit că un studiu clinic comparând două medicamente bioechivalente în ceea ce privește echivalența terapeutică, pentru a fi valid, ar trebui să includă un număr de pacienți de ordinul sutelor de mii. Deci nu există nici un studiu care să pună în evidență inechivalența terapeutică a două medicamente bioechivalente. Orice afirmații în acest sens sunt fabulații subiective.
4. O primă măsură ce se impune pentru îndreptarea situației și care nici măcar nu implică cheltuieli este completarea curiculei universitare cu capitole de biofarmacie, farmacocinetică și studii clinice.
5. A doua măsură este refacerea structurilor de cercetare și control public a medicamentului și sprijinirea producției indigene de medicamente.
6. O măsură urgentă este regândirea structurii și funcțiilor Agenției Naționale s Medicamentului și Dispozitivelor Medicale pentru înlăturarea barierelor existente în prezent pentru studiile clinice cu efect terapeutic în România.
7. Intrucât numărul medicamentelor brand a căror protecție expiră în perioada imediat următoare creșterea finanțării cercetării medicamentului atât public cât și privat pentru obținerea de substituții generice a acestora trebuie să fie o urgeță în ultimii ani și este o extremă urgență acum și în viitor.