



MINISTER ZDROWIA

MZ-PLA-460-16300-118/BRB/14

Warszawa, 2014-06-10

Pan
Paweł Sztwiertnia
Dyrektor Generalny
Związek Pracodawców Innowacyjnych
Firm Farmaceutycznych INFARMA,
ul. Puławska 182,
02-670 Warszawa

Szanowny Panie Dyrektorze,

W odpowiedzi na pismo ZPIFF/37/PSz/2014 z dnia 30.04.2014 r. w sprawie leków biopodobnych uprzejmie informuję, że Minister Zdrowia podtrzymuje w całości stanowisko wyrażone w piśmie MZ-PLA-460-15149-316/BRB/14 z dnia 14.04.2014 r. oraz wyjaśnia, że kwestie leku biopodobnego są regulowane przepisami art. 10 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE (odpowiednio art. 15, ust. 7 ustawy Prawo farmaceutyczne), który wskazuje wymagania rejestracyjne dla leków biopodobnych, które są podobne do leku referencyjnego, ale nie spełniają wymagań odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, o którym mowa w ustawie Prawo farmaceutyczne ze względu na różnice dotyczące materiałów wyjściowych lub procesów wytwarzania. Wobec leków biopodobnych stosuje się szczególne wymagania rejestracyjne, szersze niż w przypadku syntetycznych generyków. Natomiast i jedno i drugie odnoszą się do właściwych dla nich produktów referencyjnych.

Leki biologiczne referencyjne oraz odpowiadające im leki biopodobne stosuje się w tych samych wskazaniach, charakteryzują się też takim samym bezpieczeństwem stosowania i skutecznością.

Szczególne monitorowanie działań niepożądanych dotyczy wszystkich leków biologicznych, również referencyjnych. Istnieje obowiązek zgłaszania serii i nazwy produktu leczniczego biologicznego w przypadku zgłaszania działań niepożądanych – art. 102 pkt (e) dyrektywy 2001/83/WE (odpowiednio art. 36g ust. 1 pkt 12c) oraz art. 36h ust. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne).

EMA dokonuje oceny leków biopodobnych w celu udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Ocena Agencji nie obejmuje zaleceń dotyczących możliwości stosowania leku biopodobnego zamiennie z jego lekiem referencyjnym.

„The decisions on interchangeability and/or substitution rely on national competent authorities and are outside the remit of EMA/CHMP. Member States have access to the scientific evaluation performed by the CHMP and all submitted data in order to substantiate their decision.” – (EMA Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products Applications).

Zatem zamiennictwo tzw. Leków biopodobnych pozostaje w kompetencji państw członkowskich i w Polsce powinno być dokonywane zgodnie z pismem Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-15149-316/BRB/14 z dnia 14.04.2014 r., na zasadach tożsamyh z zamiennictwem leków generycznych.

Z poważaniem,

Z upoważnienia
MINISTRA ZDROWIA
PODSEKRETARZ STANU
mgr Radziejewicz-Winnicki

ZASTĘPCA DYREKTORA
Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji

Grażyna Baran

2014-06-06
M011 - K201

**MINISTER ZDROWIA**

MZ-PLA-460-15149-316/BRB/14

Warszawa, 2014-04-14

Według rozdzielnika

Szanowni Państwo,

W związku z powstałymi wątpliwościami w sprawie możliwości stosowania w ramach programów lekowych biologicznych leków generycznych (nazywanych biopodobnymi) zawierających infliksymab zwracam się z uprzejmą prośbą o przyjęcie stanowiska Ministra Zdrowia.

Programy lekowe przewidują zastosowanie substancji czynnej infliksymabu, a nie konkretnego leku zawierającego infliksymab. W związku z powyższym w ramach przedmiotowych programów lekowych zastosowanie każdego leku zawierającego infliksymab jest dopuszczalne w jednakowym zakresie. Zastosowanie każdego infliksymabu u pacjenta wymaga spełnienia jednakowych warunków określonych w treści programu lekowego. Minister Zdrowia stoi na stanowisku, że dopuszczalne jest dowolne zamiennictwo w zakresie leków zawierających infliksymab na każdym poziomie terapii. Wskazana w treści programów lekowych zamiana terapii wymagająca zgody Zespołu Koordynacyjnego dotyczy wyłącznie zamiany jednego inhibitora TNF na inny inhibitor TNF albo na lek biologiczny o innym mechanizmie działania. Zatem nie dotyczy to zmian stosowanych w terapii na poziomie cząsteczki o tej samej nazwie INN.

Wyżej przedstawione stanowisko znajduje poparcie w najnowszych rekomendacjach The European League Against Rheumatism (EULAR) gdzie zaleca się, aby u chorych, u których leczenie konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby okazało się nieskuteczne, zastosować biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (bLMPCh) tj.: inhibitor TNF (bez wskazania która substancja czynna – przyp.aut.), abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab, w skojarzeniu z metotreksatem. Według autorów żaden biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (bLMPCh) nie powinien być preferowany. W przypadku kiedy pierwszy bLMPCh okaże się nieskuteczny EULAR zaleca inny bLMPCh. Po nieskutecznym leczeniu jednym inhibitorem

TNF pacjent może otrzymać inny inhibitor TNF albo lek biologiczny o odmiennym mechanizmie działania. Jak wynika z powyższego, EULAR uznaje równoważność każdego leku z grupy inhibitorów TNF i nie wskazuje na preferowanie żadnego leku z tej grupy nawet jeżeli substancją czynną w leku jest cząsteczka o innej nazwie INN.

Zgodnie z opinią Komisji Europejskiej oraz European Medicines Agency (EMA) substancja czynna leku biopodobnego i jego leku referencyjnego (oryginalnego) jest zasadniczo tą samą substancją biologiczną, choć mogą występować niewielkie różnice wynikające ze złożonej struktury i metody produkcji obu leków. Różnice te są nieistotne klinicznie. Lek biopodobny jest używany w takich samych dawkach do leczenia tych samych dolegliwości co lek referencyjny. Przy stosowaniu leku biopodobnego należy zachować jednakowe środki ostrożności jak w przypadku leku referencyjnego. Potencjalne różnice między lekiem biopodobnym a jego lekiem referencyjnym zostają wykryte na etapie rejestracji produktu biopodobnego na podstawie analizy wyników badań porównawczych z lekiem referencyjnym. Zaawansowana metodyka tych badań (fizykochemicznych, biologicznych, nieklinicznych i klinicznych) pozwala wykryć zarówno różnice istotne, które uniemożliwiają rejestrację leku biopodobnego, jak i niewielkie, akceptowalne różnice, nie mające wpływu na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność, tym samym pozwalające na dopuszczenie do obrotu leku biopodobnego. Szczegółowy wykaz przeprowadzonych porównawczych badań pomiędzy infliksymabem biopodobnym i referencyjnym, uwzględniających porównanie m.in. aktywności biologicznej, farmakokinetyki, farmakodynamiki, skuteczności, immunogenności oraz częstości i zakresu występujących działań niepożądanych, został opublikowany w European Public Assessment Report (EPAR) przez EMA. Wyniki tych badań (wraz z przeprowadzoną naukową dyskusją) potwierdzają, iż biopodobny infliksymab, dopuszczony przez Komisję Europejską, jest równie bezpieczny i skuteczny co infliksymab oryginalny i stanowi jego znakomitą terapeutyczną alternatywę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Rozwijając kwestię specyfiki struktury biologicznej substancji czynnej otrzymywanej na drodze biotechnologii, która w teorii uniemożliwia wyprodukowanie wiernej kopii takiej cząsteczki, należy pamiętać, że analogicznie nie można wyprodukować identycznych kopii takiej cząsteczki również w przypadku poszczególnych serii od tego samego wytwórcy, a ponadto sam proces produkcji oryginalnych leków biotechnologicznych może ulegać zmianie (np. w wyniku modyfikacji wprowadzonych przez wytwórcę), co prowadzi do otrzymania innej substancji biologicznej (*nota bene* referencyjny infliksymab podlegał już

takim zmianom). Naukowe podstawy oceny istotności zmian w substancji biologicznej oraz odpowiedniej kontroli procesu wytwarzania w tych trzech omawianych przypadkach (tj. seria do serii, zmiana procesu u jednego wytwórcy, biopodobny vs. referencyjny) są takie same. W każdym z tych przypadków, grono ekspertów EMA, wydaje opinię czy zauważone zmiany w substancji biologicznej są wykryte odpowiednio czułymi metodami, czy ich wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność leku został dokładnie zbadany i ostatecznie czy cząsteczka po zmianach może zostać dopuszczona do obrotu. Potwierdza się również, że kontrola procesu biotechnologicznego jest na tyle dokładna i precyzyjna, aby wykryć zmiany substancji podczas rutynowej produkcji wykraczające poza akceptowalny zakres.

W związku z powyższym podważanie podstaw procesu rejestracji leków biopodobnych w EMA (w całości lub w części) jest również szerzeniem wątpliwości w słuszność rejestracji produktów referencyjnych, do oceny których (przed i po procesie rejestracji) stosuje się równie restrykcyjne wymagania o tych samych naukowych podstawach. Trzeba dodać, iż leki biopodobne są dopuszczane do obrotu dopiero po okresie wyłączności danych i po wygaśnięciu patentów dla leków oryginalnych. Czyli wszelkie dane dotyczące bezpieczeństwa leku referencyjnego są „przenoszone” na lek biopodobny, bo leki te posiadają tę samą substancję czynną, stosowaną w identyczny sposób. Innymi słowy, baza danych dotyczących bezpieczeństwa leku biopodobnego i ostrzeżeń czy ograniczeń w jego stosowaniu obejmuje doświadczenia dla leku referencyjnego oraz obserwacje z własnych badań klinicznych leku biopodobnego. Można więc stwierdzić, że zakres posiadanych w momencie rejestracji danych dotyczących bezpieczeństwa dla leku biopodobnego jest szerszy niż danych dla substancji czynnej rejestrowanej po raz pierwszy. Na potwierdzenie można dodać, iż infliksymab referencyjny został zarejestrowany w 1999r. ze wskazaniem choroba Crohn’a “on a ‘limited’ database ‘under exceptional circumstances’ ” czyli w tzw. wyjątkowych okolicznościach na podstawie niepełnych danych, gdzie mimo wszystko ocena korzyści do ryzyka została przez EMA określona jako pozytywna. Oczywiście jest, że po upływie ponad 10 lat od rejestracji oryginalnego infliksymabu, dane dotyczące bezpieczeństwa tego leku są pełniejsze, ale nie jest powód dla którego można wątpić w celowość rejestracji kolejnych infliksymabów tylko dlatego że są „nowsze”, bo tym samym trzeba by negocjować rejestrację wszystkich kolejnych przeciwciał stosowanych w reumatologii i gastroenterologii jak np. adalimumab, certolizumab pegol czy ostatnio vedolizumab.

A zatem jeżeli lek biopodobny został dopuszczony do obrotu, posiada taką samą nazwę międzynarodową substancji czynnej, takie same wskazania terapeutyczne, profil

bezpieczeństwa, dawkowanie i postać farmaceutyczną, to nie ma podstaw, żeby kwestionować dopuszczalność ich zamiennictwa w zakresie refundacyjnym. Jeżeli natomiast przyjąć stanowisko odmienne i twierdzić, że leki te są kompletnie różne i niemożliwe do stosowania w takich samych przypadkach to najpierw należałoby podważyć dokonany proces rejestracji oraz zasadność wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską, a dopiero w drugiej kolejności proces refundacji.

Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii w opublikowanym w Przeglądzie Gastroenterologicznym [2014;9(1):1-3] wskazuje, że na kongresie ACR w październiku 2013 r. zaprezentowano wstępne wyniki badania, w którym pacjenci wcześniej leczeni infliksymabem referencyjnym otrzymywali następnie infliksymab biopodobny. Wstępne wyniki wskazują na utrzymanie skuteczności leczenia i brak zwiększenia częstotliwości występowania działań niepożądanych i immunogenności po zamianie leków. Jednocześnie Grupa ta w przedstawionej opinii dotyczącej stosowania przeciwciał biopodobnych w gastroenterologii, powołuje się na publikację eksperta EMA (przewodniczącego grupy w EMA ds. leków biopodobnych), która jasno wskazuje, że „bez wątplenia, biosymilary otrzymane zgodnie z wymaganiami UE mogą być uważane za odpowiedniki terapeutyczne (therapeutic alternatives) leków referencyjnych” we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (Ann Rheum Dis 2013; 72: 315-8).

Ponadto wskazuje się, że szereg wystąpień, głównie w ramach sesji sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne produkujące leki referencyjne, przedstawia informacje podważające zasadność rejestracji, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biopodobnych. Są to informacje nierzadko błędne (choć ukryte pod pozorami nauki), nie przedstawiające rzetelnej informacji nt. leku biopodobnego (która powinna zostać zaczerpnięta z EPAR) oraz sprzeczne z naukowymi założeniami procesu rejestracyjnego leków biologicznych, w tym biopodobnych i stanowiskiem Komisji Europejskiej. Szerzenie nieuzasadnionych zastrzeżeń wobec skuteczności czy bezpieczeństwa jakichkolwiek leków może skutkować rosnącym brakiem zaufania pacjentów i lekarzy, a tym samym obniżyć zapotrzebowanie na stosowanie leków, które w przypadku leków biologicznych biopodobnych, ma potencjał aby zmniejszyć koszty terapii w systemie opieki zdrowotnej.

Z poważaniem,

Z. upoważnienia
MINISTRA ZDROWIA
PODSEKRETARZ STANU

Igor Radziejewicz-Winnicki

Rozdzielnik:

1. Główny Inspektor Farmaceutyczny, ul. Senatorska 12, 00-082 Warszawa;
2. Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, ul. Grójecka 186, 02-390 Warszawa;
3. Prof. dr hab. Witold Thustochowicz, Konsultant Krajowy ds. Reumatologii, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa;
4. Prof. dr hab. Grażyna Rydzewska, Konsultant Krajowy w dziedzinie Gastroenterologii, Klinika Gastroenterologii CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa;
5. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa;
6. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UM w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok;
7. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa;
8. Naczelna Izba Lekarska, ul. J. Sobieskiego 110, 00-764 Warszawa;
9. Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, ul. Puławska 182, 02-670 Warszawa;
10. Izba Gospodarcza FARMACJA POLSKA, ul. Czarnieckiego 57, 01-541 Warszawa;
11. Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, ul. Wiśniowa 40b/4, 02-520 Warszawa.