Warszawa, 2012 -03- 0 1

p. J. Kucieba

SEKRETARIAT
Biura Prac Senackich
wpłynęło dn. 8.03.12
nr 1806 podpis

MINISTER ZDROWIA
MZ-PLA-460-13958-11/MM/12

GABINET MARSZAŁKA SENATU
wpłynęło dn. 6.03.12.
nr 1011 podpis

Pan
Bogdan Borusewicz
Marszałek Senatu
Rzeczpospolitej Polskiej

Szanowny Panie Marszałku,

W odpowiedzi na oświadczenie złożone przez Senatora Jana Filipa Libickiego podczas 5. posiedzenia Senatu RP w dniu 2 lutego 2012 r, przekazane pismem znak: BPS/043-05-151/12 w sprawie refundowanych leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów po przeszczepie, uprzejmie przekazuję następujące informacje.

Zgodnie z informacjami zawartymi w opracowanych przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej *„Zaleceniami dotyczącymi leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie narządu unaczynionego"*, leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu. Istnieje 5 podstawowych preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym – inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego) oraz inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus). Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy. Wśród dostępnych preparatów biologicznych istnieją przeciwciała poliklonalne oraz monoklonalne przeciwciała: anty CD25 (przeciw receptorom dla IL-2), anty CD52, anty CD20.

W stanie prawnym ustalonym przepisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. *o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) za wyjątkiem immunosupresyjnych leków biologicznych, które w większości przypadków posiadają nadaną kategorię „Lz" (zastrzeżoną dla leków stosowanych w lecznictwie zamkniętym) każda z wyżej wymienionych cząsteczek

objęta jest refundacją i ujęta w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. (z dnia 27 lutego 2012 r. - Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 4).

Dla wskazanych w złożonym oświadczeniu leków o nazwie handlowej Sandimmun Neoral, zawierających substancję czynną cyklosporynę w ww. Obwieszczeniu ustalone zostały wspólne grupy limitowe, do których zakwalifikowane zostały inne leki posiadający tę samą nazwę międzynarodową, te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej tj. leki generyczne o nazwie handlowej Equoral. Wszystkie ujęte w obowiązującym od 1 marca 2012 r. wykazie leków refundowanych produkty Equoral są wydawane pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł.

Odnosząc się do kwestii porównywalności generycznych produktów leczniczych wobec produktów oryginalnych (referencyjnych) wskazać należy, że podstawą wnioskowania o ich biorównoważności są porównawcze badania farmakokinetyczne dostępności biologicznej (biodostępności).

Badania biorównoważności wykonuje się i ocenia według międzynarodowo ustalonych standardów i kryteriów uzgodnionych przez wszystkie światowe agencje rejestracyjne (m.in. FDA i EMA) oraz WHO.

W Europie podstawowym dokumentem określającym potrzebę i sposób wykonywania badań biorównoważności jest wytyczna CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1*, która weszła w życie w sierpniu 2010 r., a którą poprzedzała obowiązująca wcześniej wytyczna CPMP/QWP/EWP/1401/98.

Polskie władze rejestracyjne, podejmując decyzje o dopuszczaniu do obrotu odpowiedników oryginalnych produktów leczniczych (w tym generycznych leków immunosupresyjnych), zawsze podążały w egzekwowaniu dokumentacji badań biorównoważności za przepisami światowymi. Taką praktykę stosowano zarówno w okresie przedakcesyjnym, jak i po wejściu naszego kraju do Unii Europejskiej.

Obecnie, polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, podobnie jak pozostałe agencje rejestracyjne krajów wspólnoty, rutynowo stosuje wytyczną CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 w ocenie biorównoważności leków generycznych, włączając w to leki immunosupresyjne.

Ponieważ za miarę działania (farmakodynamiki) generycznego produktu leczniczego uważa się stężenia jego substancji czynnej w organizmie, podstawowe kryterium wnioskowania o biorównoważności leków generycznych (w tym leków immunosupresyjnych) opierają się na wynikach analizy porównawczej parametrów

farmakokinetycznych substancji czynnych leku generycznego i referencyjnego we krwi (lub innych płynach ustrojowych) wyznaczonych u uczestników badań.

Opinię o uznaniu wnioskowanego produktu za biorównoważny produktowi referencyjnemu wydaje się na podstawie stwierdzenia, że ilorazy wartości wybranych parametrów farmakokinetycznych leku badanego i referencyjnego, uzyskanych w przeprowadzonym badaniu porównawczym, mieszczą się w określonych przedziałach ufności.

Granice przedziałów ufności decydujących o uznaniu bądź odrzuceniu biorównoważności leku generycznego (w tym leku immunosupresyjnego) wyznaczono na podstawie obserwacji i analiz statystycznych opisujących zmienności wewnątrzosobnicze parametrów farmakokinetycznych u pacjentów stosujących ten sam produkt leczniczy. Celem takiego postępowania było znalezienie kryterium gwarantującego zachowanie identyczności farmakokinetyki tej samej substancji czynnej podawanej w postaci różnych (uznanych za biorównoważne) produktów, przy założeniu, iż owa identyczność musi oznaczać zmienność nie większą niż podczas stosowania jednego (tego samego) produktu referencyjnego.

Istotą farmakokinetycznych badań biorównoważności leku generycznego jest każdorazowo porównywanie leku badanego do referencyjnego, w związku z czym, każdy lek generyczny ma zagwarantowany ten sam poziom podobieństwa do leku referencyjnego i nie zachodzi niebezpieczeństwo tzw. „rozcieńczania" biorównoważności, które mogłoby mieć miejsce, gdyby biorównoważność kolejnego leku generycznego była wykazywana wobec innego leku generycznego, o udowodnionej wcześniej biorównoważności wobec leku referencyjnego.

Dla wnioskowania o biorównoważności większości leków generycznych, w tym leków immunosupresyjnych, uznaje się za wystarczający przedział ufności 80-125%. W takim też przedziale mieszczą się parametry farmakokinetyczne większości generycznych leków immunosupresyjnych zarejestrowanych i pozostających w obrocie w Polsce, Unii Europejskiej, Stanach Zjednoczonych i innych krajach świata.

Wraz z wejściem w życie wytycznej CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, w przepisach regulujących zasady wykazywania badań biorównoważności pojawiła się opcja stosowania węższych niż standardowe przedziałów ufności, w stosunku do leków o tzw. „wąskich indeksach terapeutycznych". Jakkolwiek nie istnieją jasno sprecyzowane kryteria przypisywania poszczególnym lekom wąskiego indeksu terapeutycznego, to w literaturze i dyskusjach prowadzonych na poziomie agencji rejestracyjnych, postuluje się, aby za takowe uznawać m.in. niektóre leki immunosupresyjne. Może to w przyszłości zaowocować

wydaniem ustaleń rejestracyjnych odnośnie obowiązku stosowania zawężonego przedziałów ufności dla wnioskowania o biorównoważności generycznych leków immunosupresyjnych. Obecnie jednak nie wypracowano żadnego jednolitego stanowiska w tej sprawie, a wszystkie dotąd dopuszczone do obrotu generyczne leki immunosupresyjne uważa się za równie bezpieczne i skuteczne jak leki oryginalne. W przypadku opublikowania nowych wytycznych lub jakichkolwiek innych dokumentów europejskich, mających charakter wspólnego stanowiska wypracowanego przez kraje członkowskie, dotyczących konieczności zawężania przedziałów ufności dla badań biorównoważności generycznych leków immunosupresyjnych, polskie władze rejestracyjne wprowadzą je niezwłocznie w życie.

Z dokumentacji, jaka była podstawą dopuszczania do obrotu w Polsce generycznych leków immunosupresyjnych, nie wynika, aby w przypadku zastępowania nimi innych dopuszczonych produktów (oryginalnych bądź generycznych) istniało zwiększone zagrożenie zmiennością parametrów farmakokinetycznych u pacjentów poddawanych takiej zamianie, rzutujące niekorzystnie na bezpieczeństwo i skuteczność terapii.

Ewentualne wątpliwości lub obawy co do ryzyka niebiorównoważności generycznych leków immunosupresyjnych nie znajdują potwierdzenia w dokumentacji rejestracyjnej jaka była podstawą ich dopuszczenia do obrotu w Polsce. W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek niepokojących zjawisk wskazujących na istnienie takowego ryzyka, personel lekarski nadzorujący stosowanie tych leków jest zobowiązany do przesyłania władzom rejestracyjnym doniesień o działaniach niepożądanych stosowanych. Na podstawie takich doniesień może być wszczęte stosowane postępowanie wyjaśniające.

Podstawowym, zatwierdzonym przez władze rejestracyjne źródłem informacji o każdym dopuszczonym do obrotu produkcie leczniczym (w tym o oryginalnych i generycznych lekach immunosupresyjnych), przeznaczonym dla lekarzy, jest Charakterystyka Produktu Leczniczego o której m.in. mowa w art. 6 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. *o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (Dz. U. Nr 82, poz. 451).

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe wyjaśnienia, produkty lecznicze generyczne należy traktować jako równocenne terapeutycznie z tymi zarejestrowanymi jako oryginalne.

Jednocześnie pragnę zapewnić, że w ramach w realizacji jednego z priorytetowych zadań państwa w sferze publicznej, jakim jest zapewnienie obywatelom dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej oraz mając na względzie uzyskanie jak największych efektów zdrowotnych w ramach dostępnych środków publicznych, Minister Zdrowia wydając decyzję administracyjną o objęciu danego produktów refundacją zawsze wśród kryteriów determinujących podjęcie tejże decyzji, uwzględnia istotność stanu klinicznego, w którym

dany produkt jest stosowany oraz priorytety zdrowotne, wśród których niewątpliwie medycyna transplantacyjna zajmuje jedną z czołowych pozycji.

Nadto pragnę poinformować, iż w Ministerstwie Zdrowia trwają ciągłe prace nad wykazami refundacyjnymi, prowadzone są negocjacje z przedstawicielami wytwórców i dystrybutorów, którzy wnioskują o objęcie refundacją nowych produktów, jak również napływają wnioski o obniżki cen produktów już ujętych w wykazach refundacyjnych. Wszystkie te działania maja na celu z jednej strony systematyczne rozszerzanie katalogu finansowanych z budżetu państwa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, w tym także o technologie innowacyjne, przy jednoczesnym obniżeniu kosztów zakupu tych produktów dla pacjenta.

Z upoważnienia
MINISTRA ZDROWIA
SEKRETARZ STANU
Jakub Szulc