

Warszawa, dnia 13 czerwca 2014 r.

**Prezes Krajowej Izby Odwoławczej**  
ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

**Zamawiający:**

**Szpital Uniwersytecki nr 2**  
**im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy**  
ul. Ujejskiego 75  
85-168 Bydgoszcz  
tel. (52) 365 54 95  
fax. (52) 365 57 52  
e-mail: przetargi@biziel.pl

**Odwołujący:**

**EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o.o.**  
ul. 17 Stycznia 45D  
02-146 Warszawa  
tel. (022) 417 92 91  
fax. (022) 417 51 93  
e-mail: marta.dabrowska@egis.pl

**reprezentowany przez:**

**adwokata Przemysława Wierzbickiego**  
**Wierzbicki Adwokaci i Radcowie Prawni Sp. k.**  
Adgar Plaza  
ul. Postępu 17 B  
02-676 Warszawa  
tel. (022) 378 26 14  
fax. (022) 213 88 04

**Dot.: przetarg nieograniczony pod nazwą „Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych i materiałów opatrunkowych”**

## **ODWOŁANIE**

Niniejszym, działając w imieniu Wykonawcy – spółki **EGIS Polska Dystrybucja Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością** z siedzibą w Warszawie, ul. 17 Stycznia 45D, 02 - 146 Warszawa (dalej jako: „**Wykonawca**”) w oparciu o udzielone mi pełnomocnictwo, którego odpis składałem w załączeniu, na podstawie art. 179 ust. 1 i art. 180 ustawy z dnia 29 stycznia 2004 r. – Prawo zamówień publicznych (Dz. U. z 2004 r., nr 19, poz. 177 ze zm. - dalej jako „**PZP**”), składam odwołanie w całości wobec treści ogłoszenia o zamówieniu oraz treści Specyfikacji Istotnych Warunków Zamówienia (SIWZ) w postępowaniu prowadzonym przez Zamawiającego – Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy, w toku postępowania o udzielenie zamówienia publicznego, w trybie przetargu nieograniczonego na

„Dostawę produktów leczniczych, wyrobów medycznych i materiałów opatrunkowych”, w szczególności:

- opisu przedmiotu zamówienia w punkcie 4 SIWZ w zakresie Grupy 175,
- Załącznika nr 1 do SIWZ – Przedmiot zamówienia – w zakresie opisu przedmiotu zamówienia dla Grupy 175.

Czynnościom tym zarzucam naruszenie:

- art. 7 ust. 1 PZP, przez nieuzasadnione faworyzowanie producenta leku oryginalnego Remicade,
- art. 7 ust. 1 PZP w zw. z art. 29 ust. 2 PZP, przez pominięcie możliwości zaoferowania produktu równoważnego, co eliminuje producentów leków biopodobnych z możliwości wzięcia udziału w przetargu, pomimo iż posiadają oni leki dopuszczone do obrotu na terenie Polski, a przepisy prawa oraz Ministerstwo Zdrowia uznają je za zamienniki możliwe do zastosowania w każdej terapii, na każdym jej poziomie,
- art. 29 ust. 3 PZP, przez brak możliwości dostarczenia produktów równoważnych do biologicznego leku oryginalnego.

W związku z tym, że interes Wykonawcy doznał uszczerbku w wyniku naruszenia przez Zamawiającego przepisów ustawy, Wykonawca żąda:

- a) nakazania Zamawiającemu dokonania modyfikacji SIWZ (tj. opisu przedmiotu zamówienia w punkcie 4 SIWZ w zakresie Grupy 175) oraz Załącznika nr 1 do SIWZ w zakresie Grupy 175 poprzez:
  - **określenie, iż przedmiotem zamówienia w ramach Grupy 175 będzie:** „Infliximab inj. 100mg x 1 fiol. (produkt leczniczy posiadający kod EAN 5909990900114, przeznaczony na kontynuację leczenia) lub równoważny tj. o równoważnym poziomie skuteczności terapeutycznej, pozwalający na kontynuację leczenia, tej samej substancji czynnej, tej samej dawce (\*Oferowany produkt musi znajdować się w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych lub w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii).”, **ewentualnie:**
  - **połączenie Grupy 175 i Grupy 176 w jedną część zamówienia, z uwzględnieniem liczby fiolek (zapotrzebowanie na 12 miesięcy) na poziomie 420 sztuk, przy czym przedmiotem zamówienia będzie:** „Infliximab inj. 100mg x 1 fiol. (produkt leczniczy posiadający kod EAN 5909990900114, w tym przeznaczony na kontynuację leczenia) lub równoważny tj. o równoważnym poziomie skuteczności terapeutycznej, pozwalający na kontynuację leczenia, tej samej substancji czynnej, tej samej dawce (\*Oferowany produkt musi znajdować się w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych lub w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii).”
- b) nakazania Zamawiającemu dokonania modyfikacji SIWZ w celu zapewnienia zachowania zasad uczciwej konkurencji, w szczególności przez umożliwienie złożenia oferty także przez dostawców leków biopodobnych dla preparatu Remicade, pod warunkiem spełnienia warunków udziału w postępowaniu.

Odwołujący wykazuje, że posiada interes prawny w złożeniu odwołania, gdyż zamierza

uczestniczyć w przedmiotowym przetargu (art. 179 ust. 1 PZP).

Wskazuję, iż ogłoszenie o zamówieniu zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia (SIWZ) została opublikowana na stronie internetowej „www.biziel.pl”.

Wnoszę również o dopuszczenie dowodu z dokumentów załączonych do niniejszego odwołania – na okoliczność ograniczania przez obecną redakcję SIWZ kręgu potencjalnych oferentów preparatu Infliximab.

### UZASADNIENIE

Wykonawca uważa, iż odwołanie jest uzasadnione, za czym przemawiają argumenty przedstawione w dalszej części odwołania.

**Podkreślenia wymaga, iż problem niewłaściwego opisu przedmiotu w zakresie leku pod nazwą Infliximab (analogiczny do opisu w niniejszym postępowaniu) był już adresowany do zamawiających w innych postępowaniach przetargowych, w wyniku czego, na przykład:**

- a) Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher z siedzibą w Warszawie w postępowaniu „Dostawa leków biologicznych – 6 zadań” dokonał modyfikacji SIWZ w zakresie opisu przedmiotu zamówienia, w kierunku postulowanym przez Odwołującego,
- b) Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, w postępowaniu na dostawę produktu leczniczego – Infliximab (kontynuacja leczenia), uwzględnił analogiczne odwołanie Wykonawcy w całości (KIO 901/14).

#### I.

Zamawiający – Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizieła w Bydgoszczy, ogłosił postępowanie o udzielenie zamówienia publicznego, w trybie przetargu nieograniczonego na „Dostawę produktów leczniczych, wyrobów medycznych i materiałów opatrunkowych”.

W ramach postępowania, Zamawiający żąda dostarczenia między innymi leku wskazanego w ramach Grupy 175, opisanego jako „**Remicade 100 mg fiol. (kod EAN 5909990900114)**”, **przy czym dodane zostało zastrzeżenie, że Zamawiający nie dopuszcza leków biopodobnych.**

Opisując przedmiot zamówienia we wskazany powyżej sposób, Zamawiający nie tylko posłużył się nazwą handlową leku o nazwie międzynarodowej Infliximab – wskazując konkretnie na produkt oferowany pod nazwą handlową Remicade, lecz dodatkowo wskazał na wymagane oznaczenie leku kodem EAN 5909990900114. Należy przy tym zauważyć, że oznaczenie przedmiotu zamówienia kodem EAN jest w istocie wskazaniem konkretnego preparatu leczniczego, pochodzącego od określonego producenta – z uwagi na fakt, iż kod EAN nadawany jest konkretnemu produktowi leczniczemu, zaś jego wskazanie określa w sposób bezpośredni producenta danego leku. Z tego też powodu, posłużenie się kodem EAN należy traktować na równi z posłużeniem się przez Zamawiającego nazwą handlową lub znakiem towarowym. **Zamawiający zatem niejako w podwójny sposób zastrzegł, iż wymaga dostawy określonego produktu, pochodzącego od wskazanego producenta, posługując się jego oznaczeniem**

handlowym (nazwa Remicade) oraz kodem EAN identyfikującym konkretny środek. Jednocześnie Zamawiający wprost wyłączył możliwość zaoferowania produktów równoważnych.

Wykonawca uważa, iż brak jest uzasadnienia dla wyłączenia możliwości zaoferowania przez wykonawców produktów równoważnych wobec wskazanego przez Zamawiającego – do czego sprowadza się obecne brzmienie SIWZ. Wobec powyższego, obecne brzmienie SIWZ oraz Załącznika 1 narusza przepisy PZP.

Zgodnie bowiem z art. 29 ust. 2 PZP, przedmiotu zamówienia nie można opisywać w sposób, który mógłby utrudniać uczciwą konkurencję. Jednocześnie, przedmiotu zamówienia nie można opisywać przez wskazanie znaków towarowych, patentów lub pochodzenia, chyba że jest to uzasadnione specyfiką przedmiotu zamówienia i zamawiający nie może opisać przedmiotu zamówienia za pomocą dostatecznie dokładnych określeń, a **wskazaniu takiemu towarzyszą wyrazy "lub równoważny"** (art. 29 ust. 3 PZP).

W orzecznictwie podkreśla się, iż: „Produkt „równoważny” *nie oznacza identyczności z produktem wskazanym w specyfikacji, lecz musi posiadać zbliżone cechy i parametry, które są istotne dla zamawiającego*” (wyrok KIO z dn. 19.03.2013 r., KIO 516/13).

**Tymczasem w przedmiotowym przetargu Zamawiający wprost wyłącza możliwość dostawy produktów równoważnych wobec produktu leczniczego Remicade o kodzie EAN 5909990900114.**

W chwili obecnej bowiem na rynku jest: jeden lek oryginalny Remicade i dwa leki biopodobne Remsima i Inflectra. Są to leki zastępowalne – możliwe jest swobodne stosowanie tych leków nawet jeśli pacjent rozpoczął terapię jednym z pozostałych leków (w obecnej sytuacji najczęściej jest to lek Remicade, który do stycznia 2014 roku był jedynym Infliximabem na rynku) i nie ma przeszkód, aby kontynuować terapię np.: innym lekiem zawierającym substancję czynną Infliximab. Wszystkie te leki są refundowane i dopuszczone do obrotu na równych prawach poprzez ich rejestrację (przy czym leki biopodobne są lekami tańszymi w stosunku do leku oryginalnego).

**Należy przy tym zauważyć, że na gruncie niniejszego przetargu Zamawiający w ramach Grupy 176 dokonuje zamówienia tego samego leku, występującego pod nazwą międzynarodową Infliximab, w takich samych dawkach – nie wskazując ani nazwy handlowej, ani kodu EAN – co powoduje, że wykonawcy mogą zaoferować lek Infliximab w jakiegokolwiek postaci dostępnej na rynku – leku oryginalnego lub biopodobnego. Zamawiający zatem sam dostrzega faktyczną tożsamość tych produktów. Wobec powyższego, niezrozumiałe jest wprowadzenie podziału na grupy 175 i 176. W szczególności, wobec identycznego działania leków biopodobnych jak leku Remicade, nie istnieje medyczne uzasadnienie dla zróżnicowania zamawianych lekarstw w zależności od tego, czy przeznaczone są na kontynuację leczenia, czy też na jego wdrożenie.**

Trzeba bowiem pamiętać, iż:

- a) leki biologiczne (odmiennie niż leki chemiczne, z którymi zazwyczaj się stykami na co dzień) to w istocie białka (w tym przeciwciała), kwasy nukleinowe (DNA i RNA lub antysensowne oligonukleotydy) używane do celów terapeutycznych lub celów diagnostycznych in vivo, wytwarzane z zastosowaniem biotechnologii (stąd druga nazwa



- leki biotechnologiczne),
- b) leki chemiczne są wytwarzane w procesach chemicznych, zaś leki biologiczne przez żywe komórki, stąd parametry leków biologicznych mogą się zmieniać w ściśle określonych granicach, zarówno wewnątrz jednej serii, jak i pomiędzy seriami,
  - c) leki biologiczne stosuje się w wielu chorobach, gdzie tradycyjne leki chemiczne były dotychczas nieskuteczne (np.: w onkologii),
  - d) leków biologicznych odtwórczych nie określa się mianem generyków, tak jak ma to miejsce w przypadku leków chemicznych - w tym wypadku stosuje się nazwę leki biologiczne biopodobne lub leki biopodobne, gdyż
  - e) z uwagi na charakter powstawania leku biologicznego nie jest możliwe wytworzenie dokładnej (identycznej) kopii preparatu oryginalnego – leki biopodobne naśladują oryginał w swojej strukturze i funkcji (nota bene, również poszczególne partie tego samego oryginalnego leku biologicznego nie mogą być identyczne, bo nie da się osiągnąć identyczności w działaniu danych żywych komórek (linii komórkowej) – formułuje się nawet wniosek, iż lek innowacyjny (oryginalny) staje się z czasem „lekiem biopodobnym” do samego siebie),
  - f) wymaga się, by leki biopodobne spełniały te same parametry fizykochemiczne i biologiczne co leki biologiczne referencyjne – ale nikt nie wymaga identyczności składu chemicznego i działania biologicznego, gdyż pojęcie „identyczności” pomiędzy poszczególnymi odpowiednikami zawierającymi tę samą substancję czynną lub między seriami tego samego preparatu nie istnieje. W zamian stosuje się pojęcie „biopodobieństwa”, jako ściśle określony zakres parametrów składu chemicznego i działania biologicznego,
  - g) w związku z wygasaniem ochrony patentowej leków biologicznych (biotechnologicznych) pierwszej generacji (np.: leku Remicade) stopniowo pojawiają się w lecznictwie leki biopodobne (tu Remsima i Inflectra); leki biopodobne określa się również mianem biofarmaceutyków naśladowczych,
  - h) leki biopodobne są objęte taką samą procedurą rejestracji leków, co leki oryginalne, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Medycznych (EMA), w ramach której producent leku biopodobnego, m.in., musi wskazać jeden produkt referencyjny (który będzie naśladowany co do swojej struktury i działania) oraz musi przeprowadzić odpowiednie badania kliniczne oraz dostarczyć odpowiednie dane przedkliniczne,
  - i) uzyskanie rejestracji stanowi formalne potwierdzenie, iż zarejestrowany lek biopodobny zapewnia taką samą skuteczność terapeutyczną co lek oryginalny,
  - j) system publicznej ochrony zdrowia, w celu ograniczenia kosztów leków refundowanych, obejmuje regulacje prawne (w tym ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r., nr 122, poz. 696 ze zm. – „ustawa o refundacji”), w ramach których nakłada wprost **obowiązki traktowania leków naśladowczych jako równorzędnych z lekami oryginalnymi** – w zakresie tej samej nazwy międzynarodowej

leku (INN – nazwy leku zalecanej przez Światową Organizację Zdrowia; w tym wypadku Infliximab), w szczególności zgodnie z art. 44 ust. 2 ustawy o refundacji istnieje co do zasady obowiązek wydania leku, innego niż lek przepisany na receptę, o **tej samej nazwie międzynarodowej**, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanego na receptę.

**Dowód:** artykuł „Leki biopodobne stosowane w reumatologii”;

Godzi się zatem wskazać pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2014 r., w którym podnosi się następujące okoliczności:

- 1) programy lekowe przewidują zastosowanie substancji czynnej infliksymabu, a nie konkretnego leku zawierającego infliksymab – w związku z tym
- 2) dopuszczalne jest zastosowanie każdego leku zawierającego infliksymab, w jednakowym zakresie,
- 3) dopuszczalne jest dowolne zamiennictwo w zakresie leków zawierających infliksymab na każdym poziomie terapii – gdyż dzieje się to na poziomie cząsteczki o tej samej nazwie międzynarodowej (INN),
- 4) 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,
- 5) różnice istotne uniemożliwiałyby rejestrację leku biopodobnego, zaś różnice nieistotne, nie mające wpływu na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność, pozwalają na odpuszczenie do obrotu leku biopodobnego,
- 6) biopodobny infliksymab, dopuszczony przez Komisję Europejską, jest równie bezpieczny i skuteczny co infliksymab oryginalny i stanowi jego znakomitą terapeutyczną alternatywę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach,
- 7) 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 leków biotechnologicznych może ulegać zmianie.

**Dowód:** pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2014 r., MZ-PLA-460-15149-316/BRB/14;

W konsekwencji zatem nie istnieją przesłanki uzasadniające wykluczenie przez Zamawiającego możliwości zaoferowania dostawy produktów równoważnych wobec Remicade 100mg x 1 fiol. (produkt leczniczy posiadający kod EAN 5909990900114). Działania Zamawiającego, który ogranicza taką możliwość, mogą przy tym skutkować ograniczeniem kręgu potencjalnych oferentów wyłącznie do producenta leku referencyjnego, którego nazwa handlowa i kod EAN został wskazany w SIWZ oraz Załączniku nr 1.

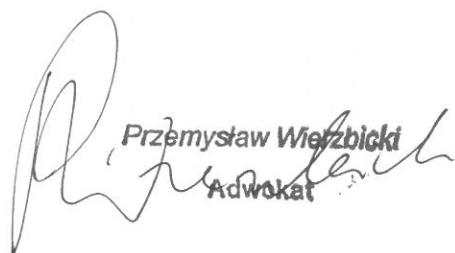
**W związku z powyższym Odwołujący wnosi o nakazanie zamawiającemu przyjęcia**

**następującej treści opisu dostarczanego produktu:**

„Infliximab inj. 100mg x 1 fiol. (produkt leczniczy posiadający kod EAN 5909990900114, przeznaczony na kontynuację leczenia) lub równoważny tj. o równoważnym poziomie skuteczności terapeutycznej, pozwalający na kontynuację leczenia, tej samej substancji czynnej, tej samej dawce (\*Oferowany produkt musi znajdować się w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych lub w obowiązującym katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii).”

Alternatywnie, wnosimy o połączenie w ramach jednej części zamówienia dostawy leków wyodrębnionych obecnie w grupach 175 i 176, wskazując, że uwzględnienie niniejszego odwołania spowoduje funkcjonowanie dwóch części zamówienia, których przedmiot dostawy będzie identyczny – wobec czego w interesie Zamawiającego leży połączenie ich w jedną część zamówienia, co nie tylko usprawni postępowanie, ale też może spowodować obniżenie ceny na skutek zwiększenia liczby fiolek objętych daną częścią zamówienia.

W nawiązaniu do powyższego, wnosimy jak na wstępie.



Przemysław Wierzbicki  
Adwokat

**Załączniki:**

1. dowód uiszczenia wpisu od odwołania w wymaganej wysokości,
2. pełnomocnictwo wraz z potwierdzeniem uiszczenia opłaty skarbowej,
3. odpis z KRS dla EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o. o.,
4. artykuł „Leki biopodobne stosowane w reumatologii”,
5. pismo Ministerstwa Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2014 r., MZ-PLA-460-15149-316/BRB/14,
6. dowód przekazania kopii odwołania Zamawiającemu.

Opis	
Nazwa właściciela	<b>EGIS POLSKA DYSTRYBUCJA SP. Z O.O.</b>
Adres właściciela	<b>17 STYCZNIA 45D 02146 WARSZAWA</b>

Numer rachunku i nazwa drugiej strony	60 1010 1010 0081 3622 3100 0000	
	Urząd Zamówień Publicznych Postępu 17a 02-676 Warszawa	
Opis	wpis od odwołania: przetarg nieograniczony : NZZ/33/P/14 SP ZOZ Szpital Uniwersytecki nr 2 Bydgoszcz	
Kwota	-15000,00	
Data księgowania	12/06/2014	Zlecenie wykonane
Data operacji	12/06/2014	
Kurs	---	

Data sporządzenia dokumentu: czwartek, 12 czerwiec 2014, 16:37

Dokument jest wydrukiem komputerowym sporządzonym na podstawie art. 7 Ustawy Prawo bankowe (Dz.U.Nr 140 z 1997 roku, poz 939 z późniejszymi zmianami). Nie wymaga dodatkowych podpisów oraz stempla bankowego.

Wpis od odwołania EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
 w postępowaniu NZZ/33/P/14  
 z siedzibą: SP ZOZ Szpital Uniwersytecki nr 2  
 w Bydgoszczy  
 15.000,00 zł  
 (piętnoście tysięcy 00/100 złotych)



Nordea Bank Polska SA  
NORBP O. w Warszawie  
ul. Lwowska 19  
00-660 Warszawa

## Potwierdzenie wykonania przelewu

Data wystawienia potwierdzenia: 2014-06-13

Sesja: 148268589

### Dane zlecaniodawcy

Nazwa	WIERZBICKI ADWOKACI I RADCOWIE PRAWNI SP. K.
Adres zlecaniodawcy	POSTĘPU 17B 02-676 WARSZAWA
Nr rachunku	PL42144011010000000013112509

### Dane kontrahenta

Nazwa	Dzielnica Mokotów m.st. Warszawy
Adres kontrahenta	ul. Rakowiecka 25/27 02-517 Warszawa
Nr rachunku	PL18103015080000000550023113

### Dane płatności

Kwota i waluta	17,00 PLN
Data	2014-06-13
Tytuł	opł sk od pełn. dla P. Wierzbicki od Egis Polska Dystrybucja, odwołanie KIO od Szpital Uniw 2 Bydgoszcz
Identyfikator	EX1416469081898

Dokument jest wydrukiem komputerowym - nie wymaga podpisów ani stempla bankowego

www.nordea.pl

Nordea Bank Polska S.A.

Infolinia tel. 0 801 667 332

+48 58 3 000 000

Nordea Bank Polska S.A. jest częścią Grupy PKO Banku Polskiego. Znak towarowy Nordea używany jest za zgodą Nordea Bank AB.



## CENTRALNA INFORMACJA KRAJOWEGO REJESTRU SĄDOWEGO

**KRAJOWY REJESTR SĄDOWY**

Stan na dzień 12.06.2014 godz. 14:21:50

**Numer KRS: 0000242368**

**Informacja odpowiadająca odpisowi aktualnemu  
Z REJESTRU PRZEDSIĘBIORCÓW  
pobrana na podstawie art. 4 ust. 4aa ustawy z dnia 20 sierpnia 1997 r. o Krajowym Rejestrze  
Sądowym (Dz. U. z 2007 r. Nr 168, poz.1186, z późn. zm.)**

Data rejestracji w Krajowym Rejestrze Sądowym	29.09.2005		
Ostatni wpis	Numer wpisu	17	Data dokonania wpisu
	Sygnatura akt	WA.XIII NS-REJ.KRS/13757/14/352	
	Oznaczenie sądu	SĄD REJONOWY DLA M. ST. WARSZAWY W WARSZAWIE, XIII WYDZIAŁ GOSPODARCZY KRAJOWEGO REJESTRU SĄDOWEGO	

**Dział 1**

Rubryka 1 - Dane podmiotu	
1.Oznaczenie formy prawnej	SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ
2.Numer REGON/NIP	REGON: 140233655, NIP: 5252341849
3.Firma, pod którą spółka działa	EGIS POLSKA DYSTRYBUCJA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ
4.Dane o wcześniejszej rejestracji	-----
5.Czy przedsiębiorca prowadzi działalność gospodarczą z innymi podmiotami na podstawie umowy spółki cywilnej?	NIE
6.Czy podmiot posiada status organizacji pożytku publicznego?	NIE

Rubryka 2 - Siedziba i adres podmiotu	
1.Siedziba	kraj POLSKA, woj. MAZOWIECKIE, powiat M.ST. WARSZAWA, gmina M.ST. WARSZAWA, miejsc. WARSZAWA
2.Adres	ul. 17 STYCZNIA, nr 45D, lok. ---, miejsc. WARSZAWA, kod 02-146, poczta WARSZAWA, kraj POLSKA
3.Adres poczty elektronicznej	-----
4.Adres strony internetowej	-----

Rubryka 3 - Oddziały	
Brak wpisów	

Rubryka 4 - Informacje o umowie		
1. Informacja o zawarciu lub zmianach umowy spółki	1	DNIA 25.08.2005 R. PRZED NOTARIUSZEM BARBARĄ BRYL W KANCELARII NOTARIALNEJ PRZY UL. FRETA 53/55, REPERTORIUM A NR 2745/2005;
	2	11 STYCZNIA 2007R., ROBERT BŁASZCZAK NOTARIUSZ W WARSZAWIE Z KANCELARII NOTARIALNEJ W WARSZAWIE, REP. A NR 666/2007, §23 PKT 1, §28 PKT 1.
	3	09.12.2008 REPERTORIUM A 10504/2008, NOTARIUSZ JERZY HORBAN. KANCELARIA NOTARIALNA 00-138 WARSZAWA UL. ZIMNA 2 M. 1. ZMIANA § 8 AKTU ZAŁOŻYCIELSKIEGO SPÓŁKI.
	4	28.08.2009 R., REP.A 6446/2009, NOTARIUSZ JERZY HORBAN KANCELARIA NOTARIALNA 00-138 WARSZAWA, UL.ZIMNA 2 LOK.1, ZMIANA §8 AKTU ZAŁOŻYCIELSKIEGO.
	5	20.01.2011 REP. A NR 345/2011 JERZY HORBAN NOTARIUSZ W WARSZAWIE ZMIANA: §§ 14,17 PKT. 3,4 I NOWEGO 15, NOWEGO 24 UST. 2, SKREŚLENIE: §§ 17 PKT. 5, 23 DO 26,29 ZMIANA NUMERACJI §§ 17 PKT. 6 DO 16, §27,28,30 DO 34.

Rubryka 5	
1. Czas, na jaki została utworzona spółka	NIEOZNACZONY
2. Oznaczenie pisma innego niż Monitor Sądowy i Gospodarczy, przeznaczonego do ogłoszeń spółki	-----
3. Wspólnik może mieć:	WIĘKSZĄ LICZBĘ UDZIAŁÓW
4. Czy statut przyznaje uprawnienia osobiste określonym akcjonariuszom lub tytuły uczestnictwa w dochodach lub majątku spółki nie wynikających z akcji?	*****
5. Czy obligatoriusze mają prawo do udziałów w zysku?	*****

Rubryka 6 - Sposób powstania spółki	
Brak wpisów	

Rubryka 7 - Dane wspólników		
1	1. Nazwisko / Nazwa lub firma	EGIS GYOGYSZERGYAR NYILVANOSAN MUKODO RESZVENYTARSASAG
	2. Imiona	*****
	3. Numer PESEL/REGON	----
	4. Numer KRS	-----
	5. Posiadane przez wspólnika udziały	200 UDZIAŁÓW O ŁĄCZNEJ WYSOKOŚCI 20.000.000,00 ZŁOTYCH
	6. Czy wspólnik posiada całość udziałów spółki?	TAK

Rubryka 8 - Kapitał spółki	
1. Wysokość kapitału zakładowego	20 000 000,00 Zł

<b>Podrubryka 1</b> <b>Informacja o wniesieniu aportu</b>
Brak wpisów

<b>Rubryka 9 - Nie dotyczy</b>
Brak wpisów

<b>Rubryka 10 - Nie dotyczy</b>
Brak wpisów

## Dział 2

Rubryka 1 - Organ uprawniony do reprezentacji podmiotu		
1.Nazwa organu uprawnionego do reprezentowania podmiotu		ZARZĄD
2.Sposób reprezentacji podmiotu		DO SKŁADANIA OŚWIADCZEŃ WOLI W ZAKRESIE PRAW I OBOWIĄZKÓW MAJĄTKOWYCH I PODPISYWANIA W IMIENIU SPÓŁKI UPRAWNIENI SĄ: A) W PRZYPADKU ZARZĄDU JEDNOOSOBOWEGO - CZŁONEK ZARZĄDU SAMODZIELNIE LUB PROKURENT SAMODZIELNIE B) W PRZYPADKU ZARZĄDU WIELOOSOBOWEGO - DWAJ CZŁONKOWIE ZARZĄDU LUB CZŁONEK ZARZĄDU ŁĄCZNIE Z PROKURENTEM LUB DWÓCH PROKURENTÓW ŁĄCZNIE
Podrubryka 1		
Dane osób wchodzących w skład organu		
1	1.Nazwisko / Nazwa lub Firma	SKUP
	2.Imiona	KRZYSZTOF MIECZYŚLAW
	3.Numer PESEL/REGON	54012500052
	4.Numer KRS	****
	5.Funkcja w organie reprezentującym	CZŁONEK ZARZĄDU
	6.Czy osoba wchodząca w skład zarządu została zawieszona w czynnościach?	NIE
	7.Data do jakiej została zawieszona	-----
2	1.Nazwisko / Nazwa lub Firma	KOWALSKA
	2.Imiona	RENATA
	3.Numer PESEL/REGON	70110704567
	4.Numer KRS	****
	5.Funkcja w organie reprezentującym	PREZES ZARZĄDU
	6.Czy osoba wchodząca w skład zarządu została zawieszona w czynnościach?	NIE
	7.Data do jakiej została zawieszona	-----
3	1.Nazwisko / Nazwa lub Firma	ŁASTOWIECKA SADŁO
	2.Imiona	AGNIESZKA MARYLA
	3.Numer PESEL/REGON	67100701167

4.Numer KRS	****
5.Funkcja w organie reprezentującym	CZŁONEK ZARZĄDU
6.Czy osoba wchodząca w skład zarządu została zawieszona w czynnościach?	NIE
7.Data do jakiej została zawieszona	-----

### Rubryka 2 - Organ nadzoru

Brak wpisów

### Rubryka 3 - Prokurenci

Brak wpisów

## Dział 3

### Rubryka 1 - Przedmiot działalności

1.Przedmiot działalności przedsiębiorcy	1	52, 31, Z, SPRZEDAŻ DETALICZNA WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH
	2	51, 46, Z, SPRZEDAŻ HURTOWA WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH.
	3	51, 18, Z, AGENCYJNA SPRZEDAŻ OKREŚLONYCH FARMACEUTYKÓW.
	4	74, 40, Z, REKLAMA LEKÓW I PREPARATÓW FARMACEUTYCZNYCH.
	5	73, 10, F, PROWADZENIE PRAC BADAWCZO-ROZWOJOWYCH W DZIEDZINIE NAUK MEDYCZNYCH I FARMACJI.
	6	74, 13, Z, BADANIE RYNKU I OPINII PUBLICZNEJ

### Rubryka 2 - Wzmianki o złożonych dokumentach

Rodzaj dokumentu	Nr kolejny w polu	Data złożenia	Za okres od do
1.Wzmianka o złożeniu rocznego sprawozdania finansowego	1	17.01.2007	25 SIERPNIA 2005 -30 WRZEŚNIA 2006
	2	14.03.2008	01 PAŹDZIERNIKA 2006 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2007 ROKU
	3	20.02.2009	01 PAŹDZIERNIKA 2007 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2008 ROKU
	4	04.02.2010	01.10.2008 R. - 30.09.2009 R.
	5	25.03.2011	01.10.2009 - 30.09.2010
	6	14.03.2012	01.10.2010 - 30.09.2011
	7	18.03.2013	01.10.2011 - 30.09.2012
	8	28.03.2014	OD 01.10.2012 DO 30.09.2013
2.Wzmianka o złożeniu opinii biegłego rewidenta	1	*****	25 SIERPNIA 2005 -30 WRZEŚNIA 2006
	2	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2006 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2007 ROKU
	3	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2007 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2008 ROKU
	4	*****	01.10.2008 R. - 30.09.2009 R.
	5	*****	01.10.2009 - 30.09.2010
	6	*****	01.10.2010 - 30.09.2011



3.Wzmianka o złożeniu uchwały lub postanowienia o zatwierdzeniu sprawozdania finansowego	7	*****	01.10.2011 - 30.09.2012
	8	*****	OD 01.10.2012 DO 30.09.2013
	1	*****	25 SIERPNIA 2005 -30 WRZEŚNIA 2006
	2	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2006 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2007 ROKU
	3	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2007 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2008 ROKU
	4	*****	01.10.2008 R. - 30.09.2009 R.
	5	*****	01.10.2009 - 30.09.2010
	6	*****	01.10.2010 - 30.09.2011
	7	*****	01.10.2011 - 30.09.2012
	8	*****	OD 01.10.2012 DO 30.09.2013
	1	*****	25 SIERPNIA 2005 -30 WRZEŚNIA 2006
	2	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2006 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2007 ROKU
	3	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2007 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2008 ROKU
	4	*****	01.10.2008 R. - 30.09.2009 R.
	5	*****	01.10.2009 - 30.09.2010
	6	*****	01.10.2010 - 30.09.2011
4.Wzmianka o złożeniu sprawozdania z działalności podmiotu	7	*****	01.10.2011 - 30.09.2012
	8	*****	OD 01.10.2012 DO 30.09.2013
	1	*****	25 SIERPNIA 2005 -30 WRZEŚNIA 2006
	2	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2006 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2007 ROKU
	3	*****	01 PAŹDZIERNIKA 2007 ROKU DO 30 WRZEŚNIA 2008 ROKU
	4	*****	01.10.2008 R. - 30.09.2009 R.
	5	*****	01.10.2009 - 30.09.2010
	6	*****	01.10.2010 - 30.09.2011
	7	*****	01.10.2011 - 30.09.2012
	8	*****	OD 01.10.2012 DO 30.09.2013

### Rubryka 3 - Sprawozdania grupy kapitałowej

Brak wpisów

### Rubryka 4 - Przedmiot działalności statutowej organizacji pożytku publicznego

Brak wpisów

## Dział 4

### Rubryka 1 - Zaległości

Brak wpisów

### Rubryka 2 - Wierzytelności

Brak wpisów

Rubryka 3 - Informacje o zabezpieczeniu majątku dłużnika w postępowaniu w przedmiocie ogłoszenia upadłości, o oddaleniu wniosku o ogłoszenie upadłości z uwagi na fakt, że majątek niewypłacalnego dłużnika nie wystarcza na zaspokojenie kosztów postępowania

Brak wpisów



Rubryka 4 - Umożenie prowadzonej przeciwko podmiotowi egzekucji z uwagi na fakt, że z egzekucji nie uzyska się sumy wyższej od kosztów egzekucyjnych

Brak wpisów

## Dział 5

Rubryka 1 - Kurator

Brak wpisów

## Dział 6

Rubryka 1 - Likwidacja

Brak wpisów

Rubryka 2 - Informacje o rozwiązaniu lub unieważnieniu spółki

Brak wpisów

Rubryka 3 - Nie dotyczy

Brak wpisów

Rubryka 4 - Informacja o połączeniu, podziale lub przekształceniu

Brak wpisów

Rubryka 5 - Informacja o postępowaniu upadłościowym

Brak wpisów

Rubryka 6 - Informacja o postępowaniu układowym

Brak wpisów

Rubryka 7 - Informacja o postępowaniu naprawczym

Brak wpisów

Rubryka 8 - Informacja o zawieszeniu działalności gospodarczej

Brak wpisów

data sporządzenia wydruku 12.06.2014

adres strony internetowej, na której są dostępne informacje z rejestru: <https://ems.ms.gov.pl>

## Leki biopodobne stosowane w reumatologii

### *Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases*



Piotr Wiland

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
Chair and Department of Rheumatology and Internal Diseases, Medical University of Wrocław

**Słowa kluczowe:** leki biopodobne, inhibitory TNF, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

**Key words:** biosimilars, TNF inhibitors, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis.

#### Streszczenie

Dostępność leków biopodobnych o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie przy niższej cenie może zwiększyć liczbę chorych poddanych leczeniu biologicznemu. CT-P13 jest lekiem biopodobnym do infliksymabu, który był porównywany z lekiem innowacyjnym w dwóch badaniach klinicznych. Oba badania miały na celu ocenę potencjalnej równoważności obu leków zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Medycznej. Badanie PLANETRA było badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CT-P13 w porównaniu z infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem u 602 chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badanie PLANETAS było badaniem I fazy, które miało na celu ocenę farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa obu leków – biopodobnego i innowacyjnego – podawanych w monoterapii u 250 chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obie próby są pierwszymi na świecie badaniami klinicznymi, w których udowodniono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leku biopodobnego i leku referencyjnego w terapii chorób reumatycznych.

#### Summary

The availability of biosimilar versions of biopharmaceuticals with comparative efficacy and safety but at a lower cost may increase the number of patients treated with biological agents. CT-P13 is a biosimilar infliximab that was compared to innovator infliximab in two clinical trials to assess its potential non-inferiority to the reference product according to the EMA guidelines. The PLANETRA trial was a phase III study that evaluated the efficacy and safety of CT-P13 compared to infliximab in combination with methotrexate in 602 patients with active rheumatoid arthritis. The PLANETAS trial was a phase I study that compared the pharmacokinetics, efficacy and safety of both agents as monotherapy in 250 patients with ankylosing spondylitis. Both studies are the first clinical trials to demonstrate unequivocal efficacy and safety of a biosimilar for the treatment.

#### Wstęp

Wprowadzenie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) do leczenia chorób zapalnych stawów na przełomie XX i XXI wieku miało kluczowe znaczenie. U dużego odsetka osób poddanych temu sposobowi terapii dochodzi do zahamowania postępującego procesu zapalnego. Wysoce skuteczne leczenie jest jednocześnie kosztowne; są to najczęściej białka o dużej masie cząsteczkowej i złożonej budowie pierwszo-, drugo- oraz trzeciorzędowej. W świadomości wielu reumatologów leczenie biologiczne w medycynie ma zastosowanie przede wszystkim w chorobach reumatycznych.

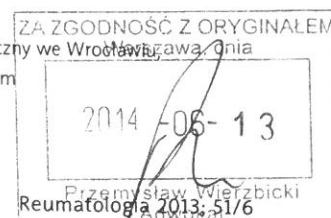
#### Introduction

The introduction of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors to treatment of rheumatic inflammatory diseases at the turn of the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries was of breakthrough importance; in a large percentage of patients subjected to that method of treatment inhibition of the progressing inflammatory process was observed. The highly effective therapy is also expensive; it usually includes high-molecular-weight proteins of complex, primary, secondary and tertiary structure. Many rheumatologists are aware of the fact that, in medicine, biological treatment finds use in the first place in rheumatic diseases. It

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Piotr Wiland, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 734 33 09, e-mail: pwiland1@gmail.com

Praca wpłynęła: 26.08.2013 r.



Należy jednak pamiętać, że leki biologiczne są podawane w różnych dziedzinach medycyny, a ich początki można datować już w XIX w., gdy pojawiły się pierwsze szczepionki. Kolejnym etapem rozwoju leków biologicznych było podanie insuliny zwierzęcej w 1922 r., a 60 lat później wdrożenie do terapii pierwszego rekombinowanego białka – insuliny.

Leki biologiczne mogą być definiowane dość szeroko jako substancje pozyskiwane od żywych organizmów (ludzi, zwierząt, mikroorganizmów i roślin) i znajdujące zastosowanie w zapobieganiu, a także leczeniu chorób u ludzi. Węższa definicja leków biologicznych, zwanych też biofarmaceutykami, podaje, iż są to substancje wytwarzane metodami biotechnologicznymi (za pomocą linii żywych komórek roślinnych, zwierzęcych lub drobnoustrojów); zwykle leki te są białkami uzyskiwanymi dzięki rekombinacji genetycznej. Do tej grupy leków są zaliczane przeciwciała monoklonalne, hormony, cytokiny, czynniki krzepnięcia, szczepionki. Po wprowadzeniu w 1982 r. do leczenia insuliny ludzkiej przyszła kolej na hormon wzrostu (1985), interferon  $\alpha$  (1986), tkankowy aktywator plazminogenu (1987), epoetynę  $\alpha$  (1989). W latach 1990–2008 zostało zarejestrowanych ponad 150 leków biologicznych. W 1993 r. Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych zaaprobowała 90 leków małocząsteczkowych (zwykle o masie cząsteczkowej nie większej niż 1000 daltonów); natomiast tylko 10 leków biologicznych. W 2004 r. te proporcje uległy odwróceniu – FDA zaaprobowała 45 leków o małej cząsteczce, a leków biologicznych już 56 [1]. W 2004 r. na świecie leki biologiczne sprzedano za sumę 56 miliardów dolarów [2], natomiast w 2012 r. sprzedaż samych trzech wiodących inhibitorów TNF- $\alpha$  osiągnęła kwotę 20 miliardów USD.

Produkcja tych leków jest więc bardzo atrakcyjna dla firm farmaceutycznych; upływanie terminu ochrony patentowej na dużą część leków biologicznych jest wyzwaniem dla firm farmaceutycznych, aby podejmowały się odtworzenia podobnych leków biologicznych. Dla płatnika stanowi natomiast okazję do znaczącego zmniejszenia cen tych kosztownych preparatów.

## Definicja leków biopodobnych

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) lek biologiczny biopodobny (*similar biological medicinal product*) definiuje się jako bioterapeutyczny produkt, który jest podobny do już zarejestrowanego leku biologicznego (tzw. leku referencyjnego) pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, przy czym podobieństwo jest określane jako nieobecność istotnych różnic w analizowanych parametrach [3]. W Europie przyjęta się nazwa leku biopodobnego, ale w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie używa się innych sformułowań, takich jak *follow-on biological* czy *subsequent-entry biologic*, co można określić jako lek bionastępczy.

should be kept in mind, however, that biological drugs are used in various branches of medicine and their origins date back to the 19<sup>th</sup> century when the first vaccines appeared. The successive stages of biological drugs development included the administration of animal insulin in 1922 and, 60 years later, the introduction to therapy of the first recombinant protein – insulin.

Biological drugs can be rather widely defined as substances derived from living organisms (humans, animals, micro-organisms and plants) and finding their use in prevention and treatment of diseases in humans. A narrower definition of biological drugs, also called biopharmaceuticals, says that they are substances produced by biotechnology methods (using live plant or animal cell lines or micro-organisms); usually those drugs are proteins obtained by genetic recombination methods. That group of medicines includes monoclonal antibodies, hormones, cytokines, blood-clotting factors, and vaccines. After the introduction of human insulin to treatment in 1982, the time came for growth hormone (1985), interferon  $\alpha$  (1986), tissue plasminogen activator (1987), and epoetin  $\alpha$  (1989). In the years 1990–2008, over 150 biological drugs were registered. In 1993 the US Food and Drug Administration (FDA) approved 90 low-molecular-weight drugs (usually with molecular mass not exceeding 1000 daltons) and only 10 biological drugs. In 2004, these proportions were reversed; the FDA approved 45 low-molecular-weight drugs, while the number of approved biological drugs was 56 [1]. In 2004, the global biological drug market amounted to 56 billion dollars [2], while in 2012 the sales of the three leading TNF- $\alpha$  inhibitors alone reached USD 20 billion.

Thus, the manufacture of such drugs is very attractive for pharmaceutical companies; an expiry of the patent protection for a significant number of biological drugs is a challenge for the pharmaceutical companies to try to reproduce similar biological drugs, while for the payer it is an opportunity to significantly reduce the price of those expensive drugs.

## Definition of biosimilars

According to the World Health Organization (WHO) a similar biological medicinal product is defined as a bi-therapeutic product, similar to an already registered biological drug (so-called reference drug) in respect of quality, safety and effectiveness, and that similarity is described as absence of significant differences in the parameters analysed [3]. The name "biosimilar drug" has become customary in Europe, while in the USA and Canada other expressions are used, such as "follow-on biological" or "subsequent-entry biologic", which can be understood as a "biosecondary" drug.



Legislacja unijna dotycząca leków biopodobnych sięga 2005 r. Pozwoliło to na wdrożenie procedur rejestracyjnych dla substancji będących lekami biopodobnymi wobec takich leków referencyjnych, jak ludzki hormon wzrostu, ludzki czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – GCSF) oraz erytropoetyny [4]. Wymaga się, aby leki biopodobne spełniały te same parametry fizykochemiczne i biologiczne co leki biologiczne referencyjne. W odróżnieniu od leków drobnocząsteczkowych parametry leków biologicznych mogą się zmieniać w ściśle określonych granicach, zarówno wewnątrz jednej serii, jak i pomiędzy seriami. Przykładem są tu leki innowacyjne – rytuksymab i etanercept. Dla obu tych leków wykazano, że już w okresie ich stosowania na rynku ich parametry fizykochemiczne i funkcjonalne się zmieniały [5]. Zmiany te mogą być stopniowe i małe lub skokowe (np. na skutek zmian w procesie technologicznym). Po wprowadzeniu tego typu zmian *European Medicines Agency* (EMA) wymaga odpowiednich badań porównawczych przed podjęciem decyzji, czy lek nadal może być wprowadzany na rynek. Można to sformułować tak, iż lek innowacyjny staje się z czasem „lekiem biopodobnym” do samego siebie.

Należy podkreślić, że wszystkie parametry leków biopodobnych wprowadzanych na rynek muszą się mieścić w zakresie parametrów leku referencyjnego. W 2012 r. EMA wprowadziła szczegółowe wytyczne dotyczące oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leków biopodobnych zawierających przeciwciała monoklonalne [6].

Badania kliniczne bezpieczeństwa i skuteczności leku biopodobnego są jednym z etapów jego oceny, następującym po uzyskaniu pozytywnych wyników badań przedklinicznych i farmakokinetycznych (badań analitycznych *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach). Mają one za zadanie dowiedzenie równoważności obu leków pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, w tym parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych, a także, że nie są one bardziej immunogenne niż lek referencyjny. Nie jest zaś ich celem określenie efektywności klinicznej leku biopodobnego względem np. placebo czy też ustalenie skutecznej dawki. Zostało to bowiem wcześniej określone dla leku referencyjnego i samo w sobie nie da odpowiedzi na temat równoważności leków. W badaniu klinicznym, które określa się jako tzw. badanie „*non-inferiority*”, należy udowodnić, że lek biopodobny – podawany w tej samej dawce co lek innowacyjny – jest wobec niego równoważny, a drobne różnice mieszczą się w granicach wcześniej zdefiniowanych.

### CT-P13 – stan obecny

Lek o początkowej nazwie CT-P13 jest lekiem biopodobnym do leku referencyjnego Remicade, zawierającego jako substancję czynną przeciwciała monoklonalne infli-

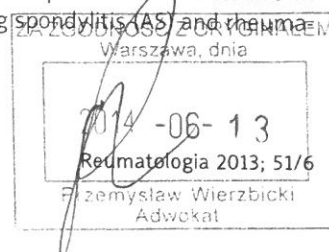
The European Union's legislation concerning biosimilars dates back to 2005. That made it possible to introduce registration procedures for substances biosimilar to such reference drugs as human growth hormone, human granulocyte colony stimulating factor (GCSF) and erythropoietin [4]. Biosimilars are required to have the same physicochemical parameters as the reference biologic drugs. As opposed to micromolecular drugs, the parameters of biological drugs can vary within a strictly determined range, both within one batch and between batches. Innovative rituximab and etanercept may serve as examples. For both these drugs it was shown that during their marketing, their physicochemical and functional parameters were changing [5]. The changes can be gradual and minor, or abrupt (e.g. due to a change in the technological process). After the introduction of such changes the European Medicines Agency (EMA) requires adequate comparative studies before taking the decision whether the drug still can be marketed. It can be said that an innovative drug becomes with time a drug “biosimilar” to itself.

It should be stressed that all parameters of marketed biosimilars must be within the range of the reference drug parameters. In 2012, the EMA introduced detailed guidelines for the assessment of the quality, safety and efficacy of biosimilars containing monoclonal antibodies [6].

Clinical studies of the safety and efficacy of a biosimilar drug are one of the stages of its assessment, following obtaining positive results in preclinical and pharmacokinetic studies (*in vitro* and *in vivo* animal analytical studies). They are intended to prove the equivalence of both drugs in respect of the quality, safety and efficacy, including pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and to prove that biosimilar drugs are not more immunogenic than the reference drug. They are not intended, however, to establish the clinical efficacy of the biosimilar drug in relation to e.g. placebo, or to establish the effective dose. These were already earlier established for the reference drug and cannot give *per se* any answer regarding equivalence of the drugs. In the clinical study described as a so-called non-inferiority study, it has to be proven that a biosimilar drug administered in the same dose as the innovative drug is equivalent to it and the minor differences are within the earlier defined range.

### CT-P13 – current status

The drug with the provisional name CT-P13 is a drug biosimilar to the reference product Remicade, containing the monoclonal antibody infliximab as the active substance. The preregistration phase I and III studies in patients with ankylosing spondylitis (AS) and rheuma-





ksymab. Przedrejestracyjne badania I i III fazy u chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) zostały zakończone, a ich wstępne wyniki zaprezentowano na konferencji EULAR 2012 w Berlinie oraz EULAR 2013 w Madrycie. Między innymi na podstawie tych danych lek zawierający CT-P13 został już zarejestrowany w Korei Południowej przez *Korean Food and Drug Administration* 23 lipca 2012 r.

W kwietniu 2012 r. został złożony w EMA wniosek o zarejestrowanie CT-P13 jako leku biopodobnego do referencyjnego infliksymabu. Po przeszło roku szczegółowej analizy lek ten otrzymał w czerwcu 2013 r. pozytywną opinię przedrejestracyjną Komitetu Produktów Medycznych Stosowanych u Ludzi przy EMA. Należy podkreślić, że jest to pierwsza pozytywna decyzja tej instytucji dotycząca leku biopodobnego do przeciwciała monoklonalnego. Na podstawie naukowej oceny wydanej przez Komitet należy się spodziewać, że Komisja Europejska zarejestruje CT-P13 jako biopodobny infliksymab, o nazwie Remisma, we wszystkich wskazaniach referencyjnego infliksymabu [7]. Dotyczyć więc to będzie nie tylko leczenia RZS i ZZSK, lecz także łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

### Wytyczne EMA a badania kliniczne CT-P13

**Założenia badania PLANETRA.** Kluczowym badaniem dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa CT-P13 było badanie kliniczne III fazy PLANETRA (*Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in RA patients*). Było to badanie prospektywne, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowe i równoległe, z udziałem 606 pacjentów z aktywnym RZS, mimo stosowania metotreksatu. Badanie było prowadzone w 19 krajach, w tym w Europie, Azji, Ameryce łacińskiej oraz krajach Środkowego Wschodu. Kryteria zakwalifikowania do badania były identyczne jak w badaniu rejestracyjnym ATTRACT referencyjnego infliksymabu [8, 9].

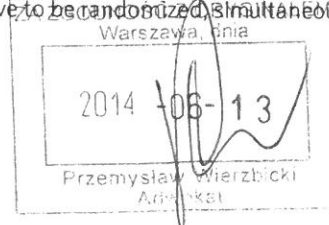
Pacjenci byli randomizowani do ramienia CT-P13 ( $n = 302$ ) lub infliksymabu ( $n = 304$ ) i otrzymywali dożylnie 3 mg/kg m.c. leku co 8 tygodni z dawkami nasycającymi (podanie w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22, 33, 38, 46 i 54), czyli zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym również w istniejącym w Polsce programie lekowym. Dodatkowo otrzymywali metotreksat w średniej dawce 15 mg/tydzień. Głównym punktem końcowym badania była ocena skuteczności leczenia CT-P13 vs infliksymab w 30. tygodniu badania, wyrażana jako odsetek chorych osiągających kryterium ACR20. Kolejnymi punktami końcowymi była skuteczność leczenia, parametry farmakokinetyki oraz bezpieczeństwo leczenia CT-P13 do 54. tygodnia badania [10].

toid arthritis (RA) were completed and their preliminary results were presented at the EULAR 2012 conference in Berlin and EULAR 2013 in Madrid. Based, among other things, on these data a drug containing CT-P13 has already been registered in South Korea by the Korean Food and Drug Administration, on July 23, 2012. In April 2012, a motion was submitted to the EMA for registration of CT-P13 as a drug biosimilar to the reference infliximab. After over a year of detailed analysis, the drug obtained a favourable preregistration opinion from the Committee for Medicinal Products for Human Use at the European Medicines Agency in June 2013. It should be stressed that this was the first positive decision of that institution concerning a drug biosimilar to a monoclonal antibody. Based on the scientific assessment made by the committee it can be expected that the European Committee will register CT-P13 as biosimilar to infliximab, called Remisma, in all indications of the reference infliximab [7]. That will thus include not only treatment of RA and AS but also psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis.

### EMA guidelines and clinical studies of CT-P13

**Assumptions of the PLANETRA trial.** The key study for the assessment of the efficacy and safety of CT-P13 was the phase III clinical trial PLANETRA (*Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in RA patients*). That was a prospective, randomized, double blind, multicentre and parallel group study on 606 patients with active rheumatoid arthritis (RA) in spite of methotrexate administration. The trial was conducted in 19 countries in Europe, Asia, Latin America and Middle East. The criteria of inclusion in the study were identical as in the ATTRACT registration study of reference infliximab [8, 9]. The patients were randomized to the CT-P13 arm ( $n = 302$ ) or infliximab arm ( $n = 304$ ) and were intravenously administered 3 mg/kg body weight every 8 weeks with saturation doses (administered in weeks 0, 2, 6, 14, 22, 33, 38, 46 and 54), i.e. according to the schedule contained in the Characteristics of the Medicinal Product, including the drug programme existing in Poland. They were also given methotrexate in a mean dose of 15 mg/week. The primary endpoint of the study was an assessment of treatment effectiveness with CT-P13 vs. infliximab in the 30<sup>th</sup> week of the study, expressed as the percentage of patients achieving the ACR20 criterion. Other endpoints included treatment efficacy, pharmacokinetic parameters and safety of the treatment with CT-P13 up to the 54<sup>th</sup> week of the study [10].

**EMA guidelines** concerning drugs containing monoclonal antibodies state that studies of the efficacy of a biosimilar drug have to be randomized, simultaneous,



**Wytyczne EMA** dotyczące leków zawierających przeciwciała monoklonalne zakładają, że badania skuteczności leku biopodobnego powinny być prowadzone z randomizacją, jednoczesne, możliwie zaślepienie i muszą spełniać dwa główne warunki: powinny być zaprojektowane jako badanie równoważności (*equivalence*) oraz posiadać moc statystyczną do jej wykazania (tzn. odpowiednio liczną grupę pacjentów). Badanie równoważności zakłada, że różnica między skutecznością leczenia lekiem biopodobnym a referencyjnym mieści się w wyznaczonym z góry przedziale ufności, ustalonym z EMA. Przedział ten jest często określany jako „najmniejsza różnica o znaczeniu klinicznym”, akceptowalna z punktu widzenia lekarza i pacjenta. Różnicę ustala się na podstawie danych historycznych z badań leku referencyjnego vs placebo. Ujmując rzecz statystycznie, różnica nie powinna być większa niż połowa najmniejszej statystycznie istotnej różnicy między efektem leku referencyjnego a placebo obserwowanym w badaniu historycznym [11, 12]. Dzięki temu zakres równoważności jest odpowiednio wąski, a ewentualna akceptowalna różnica wynika np. z heterogenności populacji badanej.

Dla badania PLANETRA przedział równoważności został ustalony jako  $\pm 15\%$  różnicy między odpowiedzią ACR20 dla CT-P13 i infliksymabu w 30. tygodniu badania. Dane z badania ATTRACT pokazują, że odpowiedź ACR20 w ramieniu infliksymabu po 30 tygodniach uzyskało 50% pacjentów, a w ramieniu placebo 20% [8]. W badaniu START w 22. tygodniu leczenia 58% pacjentów przyjmujących infliksymab osiągnęło poprawę wg kryteriów ACR20, w porównaniu z 25,5% pacjentów przyjmujących placebo [13]. Stąd różnica w odpowiedzi na infliksymab vs placebo w obu badaniach wynosiła 30–32,5%, 2-krotnie więcej niż założone 15%. Różnica w odsetku pacjentów osiągających poprawę wg ACR20 między badaniami ATTRACT i START wyniosła 8%, co pokazuje możliwą zmienność wynikającą np. z charakterystyki populacji pacjentów.

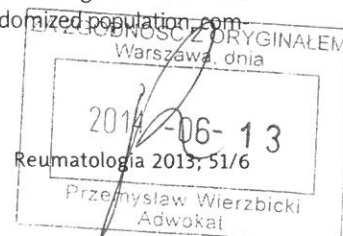
Ustalenie przedziału równoważności, łącznie z innymi parametrami statystycznymi, pozwoliło na określenie wymaganej liczby pacjentów na 584 osoby, w rzeczywistości zaś populację randomizowaną stanowiło 606 osób. Dla porównania w badaniu ATTRACT wzięło udział 174 pacjentów (88 w ramieniu placebo i 86 w ramieniu infliksymabu). Tak duża różnica dobrze obrazuje fakt, że badanie równoważności nie ma na celu prostego wykazania skuteczności leku biopodobnego, ale ocenę jego maksymalnego podobieństwa do leku referencyjnego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. W tak dużej populacji łatwiej zaobserwować również częstotliwość występowania działań niepożądanych w porównaniu z takimi działaniami w przypadku leku referencyjnego.

**Skuteczność CT-P13 w RZS.** Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź mierzoną ACR20 w ramieniu CT-P13, wyniósł w populacji randomizowanej 60,9%, w porównaniu

blind if possible, and have to meet two main conditions: they should be designed as equivalence studies and should have a statistical power to demonstrate that equivalence (i.e. a sufficiently large group of patients). The equivalence study assumes that the difference in treatment efficacy between the biosimilar and the reference drugs is within the predetermined confidence interval, established together with the EMA. That interval is frequently described as “the lowest clinically significant difference” acceptable from the standpoint of the doctor and the patient. That difference is determined based on historical data from the studies of the reference drug vs. placebo. Expressing the matter in statistical terms, the difference should not be greater than a half of the lowest statistically significant difference between the effects of the reference drug and placebo observed in the historical trial [11, 12]. Owing to that, the equivalence range is sufficiently narrow and any possible acceptable difference arises from e.g. heterogeneity of the study population. For the PLANETRA study the equivalence interval was established as  $\pm 15\%$  of the difference between the ACR20 response to CT-P13 and infliximab in the 30<sup>th</sup> week of the study. The data from the ATTRACT study show that the ACR20 response in the infliximab arm after 30 weeks was achieved by 50% of the patients, compared with 20% in the placebo arm [8]. In the START study, 58% of the patients treated with infliximab achieved an improvement in the 22<sup>nd</sup> week of the treatment according to ACR20 criteria, compared with 25.5% of the patients on placebo [13]. Thus, the difference in the response to infliximab vs. placebo in both studies was 30–32.5%, which is twice as great as the assumed 15%. The difference between the ATTRACT and START studies in the percentage of patients achieving an improvement according to ACR20 was 8%, which indicated a possible variability resulting from the characteristics of the patient population.

Establishing the equivalence interval, together with other statistical parameters, made it possible to determine the required number of patients as 584 subjects, while the randomized population actually included 606 patients. For comparison, the ATTRACT study included 174 patients (88 in the placebo arm and 86 in the infliximab arm). Such a great difference depicts well the fact that an equivalence study is not intended to simply demonstrate the effectiveness of a biosimilar drug, but to evaluate its maximal similarity to the reference drug in respect of efficacy and safety. In such a large population, it is also easier to observe the frequency of adverse effects compared with the reference drug.

**Efficacy of CT-P13 in RA.** The percentage of patients who achieved a response measured according to ACR20 in the CT-P13 arm was 60.9% in the randomized population.



z 58,6% w ramieniu infliksymabu [10]. Bezwzględna różnica w skuteczności leczenia wyniosła zatem 2%, przedział ufności (95% CI) wyniósł zaś od -6% do +10%. Porównanie do określonego wcześniej przedziału równoważności (od -15% do +15%) pokazuje, że CT-P13 spełnia kryteria biopodobieństwa do infliksymabu pod względem skuteczności klinicznej. Co ważne, dolny przedział ufności wyniósł tylko 6%, ponad dwa razy mniej niż dopuszczalne 15%. Lek CT-P13 okazał się równoważny, jeśli chodzi o skuteczność, z lekiem referencyjnym (Remicade) również w 54. tygodniu; odpowiedź ACR20 na CT-P13 i infliksymab była porównywalna i wynosiła odpowiednio 57% i 52% (różnica bezwzględna 5%) [14]. Pozostałe dane dotyczące skuteczności, takie jak odpowiedź ACR50 i ACR70 (tab. I) w 30. i 54. tygodniu, potwierdzają równoważność CT-P13 i infliksymabu.

**Bezpieczeństwo CT-P13 w RZS.** Dane dotyczące bezpieczeństwa pokazują, że działania niepożądane (AEs) występowały z podobną częstością w grupach otrzymujących CT-P13 lub infliksymab. Odsetek pacjentów, którzy zgłosili co najmniej jedno działanie niepożądane do 30. tygodnia, wynosił 60,1% i 60,8%, odpowiednio dla CT-P13 i infliksymabu, w tym odpowiednio 35,2% i 35,9% pacjentów zgłosiło działanie niepożądane związane z leczeniem, a 43,9% i 43,2% niezwiązane z leczeniem. Do rozwoju aktywnej gruźlicy doszło u 3 pacjentów (1%) w grupie przyjmującej CT-P13, nie odnotowano natomiast przypadków gruźlicy u osób przyjmujących infliksymab. Dla porównania odsetek pacjentów, u których wystąpiła gruźlica, w badaniu ATTRACT wyniósł 1,2%, a w badaniu ASPIRE – 0,8%.

W celu oceny pojawienia się ukrytego zakażenia prątkiem gruźlicy u pacjentów z krajów o podwyższonym występowaniu gruźlicy (Rosja, Rumunia, Ukraina, Litwa, Bułgaria, Peru, Kolumbia, Korea, Filipiny, Indonezja) przeprowadzono ocenę częstości konwersji do pozytywnego

pared with 58.6% in the infliximab arm [10]. The absolute difference in treatment effectiveness was thus 2%, and the confidence interval (95% CI) was -6% to +10%. A comparison with the predetermined equivalence interval (-15% to +15%) shows that CT-P13 meets the criteria of biosimilarity to infliximab in respect of clinical efficacy. Importantly, the lower confidence interval was only 6%, more than twice as low as the acceptable 15%. The CT-P13 drug proved equivalent to the reference drug (Remicade) in respect of efficacy also in week 54; the ACR20 response to CT-P13 and infliximab was comparable, i.e. 57% and 52%, respectively (absolute difference 5%) [14]. The remaining data on the effectiveness, such as ACR50 and ACR70 responses (Table I) in weeks 30 and 54, confirm the equivalence of CT-P13 and infliximab.

**Safety of CT-P13 in RA.** The safety data show that the adverse effects (AEs) occurred with a similar frequency in the groups receiving CT-P13 or infliximab. The percentages of patients who reported at least one adverse effect up to week 30 were 60.1% and 60.8% for CT-P13 and infliximab, respectively, and, in this group, 35.2% and 35.9%, respectively, reported a treatment-associated adverse effect, while 43.9% and 43.2% reported an effect not associated with the treatment. Active tuberculosis developed in three patients (1.0%) in the group receiving CT-P13, while in the patients treated with infliximab no case of tuberculosis was noted. For comparison, the percentage of patients in whom tuberculosis developed was 1.2% in the ATTRACT study and 0.8% in the ASPIRE study. In order to evaluate the appearance of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients from the countries with increased incidence of tuberculosis (Russia, Romania, Ukraine, Lithuania, Bulgaria, Peru, Colombia, Korea, Philippines, Indonesia) an assessment was carried out of the frequency of conversion to a positive result in the interferon  $\gamma$  release

**Tabela I.** Odpowiedzi wg kryteriów ACR w badaniu PLANETRA (populacja *per-protocol*) [10, 14]

**Table I.** ACR response rates in PLANETRA study (*per-protocol* population) [10, 14]

Tydzień 30./Week 30 ( <i>per-protocol</i> )	CT-P13	Infliksymab/ <i>Infliximab</i>	Różnica/ <i>Difference</i>
ACR20	73,4%	69,7%	4%
ACR50	42,3%	40,6%	2%
ACR70	20,2%	17,9%	2%
Tydzień 54./Week 54 ( <i>per-protocol</i> )	CT-P13	Infliksymab/ <i>Infliximab</i>	Różnica/ <i>Difference</i>
ACR20	57,0%	52,0%	5%
ACR50	33,1%	31,6%	1,5%
ACR70	16,2%	15,1%	1%
Tydzień 30./Week 30 ACR20, wg <i>Intention To Treat</i>	60,9%	58,6%	2%

ZA ZGODNOŚĆ Z ORYGINAŁEM  
Warszawa, dnia

2014-06-13

Przemysław Wierzbicki  
Adwokat

wyniku testu uwalniania interferonu  $\gamma$  (IGRA). Konwersję obserwowano u 21,6% i 20,3% pacjentów przyjmujących odpowiednio CT-P13 i infliksymab. Profil działań niepożądanych był podobny w obu ramionach [10]. Odsetek chorych zgłaszających działania niepożądane związane z leczeniem wzrósł nieznacznie do 54. tygodnia i wyniósł dla CT-P13 43,4%, a dla infliksymabu 44,7% [14].

Badanie PLANETRA spełnia też wytyczne EMA co do monitorowania działań niepożądanych. W wytycznych EMA podkreśla się, że bezpieczeństwo leku powinno być oceniane na każdym etapie jego rozwoju. Porównanie powinno dotyczyć typu, natężenia i częstości występowania działań niepożądanych, szczególnie tych obserwowanych wcześniej dla leku referencyjnego. Definicje działań niepożądanych powinny być takie same, jak użyte w badaniach leku referencyjnego. *European Medicines Agency* podkreśla, że podobny profil działań niepożądanych dostarcza kolejnych dowodów na równoważność kliniczną leków biopodobnych.

**Immunogenność CT-P13 w RZS.** W badanej populacji chorych nie obserwowano istotnych różnic zarówno w 14. tygodniu, jak i 30. tygodniu pod względem częstości pojawiania się przeciwciał przeciwko infliksymabowi (tab. II). W 54. tygodniu częstość występowania przeciwciał w obu grupach była również zbliżona do siebie (CT-P13 vs infliksymab – 52,3% vs 49,5%). Reakcje w miejscu podania pojawiły się u podobnej liczby pacjentów w grupach przyjmujących CT-P13 i infliksymab, odpowiednio 15 (5%) i 17 (5,6%). W tych grupach pacjentów odpowiednio u 12 (80%) i 14 (82%) osób wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko substancji czynnej.

Podsumowując – profil immunogenności CT-P13 i referencyjnego infliksymabu jest wysoce zbliżony. CT-P13 nie wywołało zwiększonej liczby reakcji immunologicznych, co mogłoby się wiązać z reakcjami na podanie lub nieskutecznością leczenia [10, 14].

assay (IGRA). The conversion was observed in 21.6% and 20.3% of the patients receiving CT-P13 and infliximab, respectively. The adverse effect profile was similar in both study arms [10]. The percentage of patients reporting treatment-associated adverse effects increased slightly to week 54, reaching 43.4% for CT-P13 and 44.7% for infliximab [14].

The PLANETRA study also meets the requirements of EMA guidelines as to the monitoring of adverse effects. The EMA guidelines stress that drug safety should be assessed at every stage of drug development. The type, intensity and incidence of adverse effects, particularly those observed earlier for the reference drug, should be compared. The definitions of adverse effects should be the same as those used in the studies of the reference drug. The EMA stresses that the similar profile of adverse effects provides further evidence of the clinical equivalence of biosimilar drugs.

**Immunogenicity of CT-P13 in RA.** In the studied population of patients no significant differences were observed both in week 14 and 30, in respect of the incidence of development of antibodies against infliximab (Table II). In week 54, the incidence of antibody appearance in both groups was also similar (CT-P13 vs. infliximab – 52.3% vs. 49.5%). Administration site reactions developed in a similar number of patients in the groups treated with CT-P13 and infliximab, 15 (5.0%) and 17 (5.6%), respectively. In these groups of patients, in 12 (80%) and 14 (82%) cases, respectively, the presence of antibodies against the active substance was demonstrated. In summary, the immunogenicity profiles of CT-P13 and the reference infliximab are highly similar. CT-P13 caused no increase of the number of immunological reactions, which could have been associated with reactions to the administration, or ineffectiveness of the treatment [10, 14].

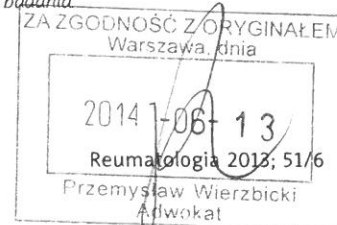
**Tabela II.** Częstość wykrywanych przeciwciał anty-infliksymab w obu ramionach badania

**Table II.** The incidence of detected antibodies to infliximab in both groups of patients

	Wynik testu immunogenności/ <i>Immunogenicity</i>	CT-P13*	Infliksymab*/ <i>Infliximab*</i>
Skrining/ <i>Screening</i>	dodatni/ <i>positive</i>	3,0%	2,0%
	ujemny/ <i>negative</i>	94,4%	96,7%
Tydzień 14./ <i>Week 14</i>	dodatni/ <i>positive</i>	22,6%	23,3%
	ujemny/ <i>negative</i>	67,8%	66,8%
Tydzień 30./ <i>Week 30</i>	dodatni/ <i>positive</i>	40,2%	39,9%
	ujemny/ <i>negative</i>	42,9%	44,2%

\* Wartości nie sumują się do 100%, ponieważ próbki od niektórych pacjentów nie były dostępne do badania

\* The added values are not 100% because in some patients tests were not done.





## Badanie chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa w badaniu PLANETAS

**Założenia badania PLANETAS.** W uzupełnieniu badania w RZS (PLANETRA), przeprowadzone zostało badanie I fazy PLANETAS (*Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p-13 in AS patients*) u pacjentów chorych na ZZSK [15]. Badanie miało za zadanie ocenić profil farmakokinetyczny (PK) CT-P13 i referencyjnego infliksymabu w stanie stacjonarnym, jak również skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Jest to zgodne z wytycznymi EMA, które wskazują na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa na każdym etapie rozwoju leku.

Chorzy ( $n = 250$ ) otrzymywali CT-P13 lub referencyjny infliksymab (randomizacja 1 : 1) w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0, 2, 6, 14, 22, i 30. Głównym punktem końcowym badania była równoważność farmakokinetyczna, określona jako różnica między średnimi geometrycznymi całkowitego pola pod krzywą (*area under curve* – AUC) oraz stężenia maksymalnego w stanie stacjonarnym ( $C_{max, ss}$ ) między 22. a 30. tygodniem badania. Punktami drugorzędowymi była ocena skuteczności leczenia wg kryteriów ASAS20 i ASAS40 oraz parametry bezpieczeństwa.

## Wyniki badań farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa CT-P13 w badanej populacji PLANETAS

Stosunek średnich geometrycznych AUC między CT-P13 a referencyjnym infliksymabem wyniósł 104,1%, z przedziałem ufności 90% CI wynoszącym 93,9–115,4%. Stężenie maksymalne  $C_{max, ss}$  wyniosło 101,5% (90% CI: 94,6–108,9%), co dowodzi, iż farmakokinetyka CT-P13 jest wysoce podobna do referencyjnego infliksymabu. Klasyfikacyjnym przedziałem biorównoważności farmakokinetycznej jest przedział 90% CI: 80–125%. Znacznie węższy przedział ufności w odniesieniu do CT-P13 pokazuje, że jest on wysoce podobny do referencyjnego infliksymabu, a odpowiedź pacjentów na podanie leku nie jest heterogenna, co powiększałoby przedział ufności.

Badanie wykazało również, że CT-P13 i infliksymab są równoważne, jeśli chodzi o skuteczność i bezpieczeństwo, zarówno w 30., jak i 54. tygodniu, co zaprezentowano na spotkaniu EULAR w 2013 r. [16] (tab. III).

## Podsumowanie

Badania kliniczne leków biopodobnych zawierających przeciwciała monoklonalne są prowadzone na równie licznej, a często większej grupie pacjentów niż badania rejestracyjne leków referencyjnych. Chorzy przyjmujący lek referencyjny zgodnie z protokołem fazy przedłużonej

## The PLANETAS study of patients with ankylosing spondylitis

**Assumptions of the PLANETAS study.** In order to complement the PLANETRA study in RA, the phase I PLANETAS (*Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug cT-p-13 in AS patients*) study was conducted in patients with ankylosing spondylitis (AS) [15]. That study was intended to assess the pharmacokinetic (PK) profile of CT-P13 and reference infliximab in steady state, as well as to assess the efficacy and safety of the treatment. That was in accordance with the EMA guidelines, which pointed to the need of an efficacy and safety assessment at every stage of drug development.

The patients ( $n = 250$ ) received CT-P13 or reference infliximab (randomization 1 : 1) in a 5 mg/kg body weight daily dose in weeks 0, 2, 6, 14, 22, and 30. The primary endpoint of the study was pharmacokinetic equivalence defined as the difference between the geometric means of the total area under the curve (AUC) and maximal steady state concentration ( $C_{max, ss}$ ) between the 22<sup>nd</sup> and 30<sup>th</sup> weeks of the study. The secondary endpoints included an assessment of treatment effectiveness according to ASAS20 and ASAS40, and the safety parameters.

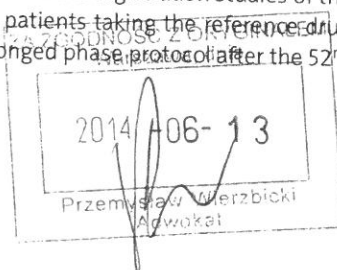
## Results of pharmacokinetic studies and efficacy and safety studies of CT-P13 in the PLANETAS study population

The ratio of AUC geometric means between CT-P13 and reference infliximab was 104.1% with the confidence interval (90% CI) of 93.9–115.4%. The maximal concentration  $C_{max, ss}$  was 101.5% (90% CI: 94.6–108.9%), which proved that the pharmacokinetic parameters of CT-p13 were highly similar to those of the reference infliximab. The classic pharmacokinetic bioequivalence interval is the interval 90% CI: 80–125%. The significantly narrower confidence interval in the case of CT-P13 demonstrates that the drug is highly similar to the reference infliximab, and the patients' response to drug administration is not heterogeneous, which could increase the confidence interval.

The study also demonstrated that CT-P13 and infliximab were equivalent in respect of efficacy and safety in both week 30 and week 54, as was presented at the EULAR meeting in 2013 [16] (Table III).

## Discussion

Clinical trials of biosimilars containing monoclonal antibodies are conducted on equally large or, frequently, larger groups of patients than the registration studies of the reference drugs. The patients taking the reference drug according to the prolonged phase protocol after the 52<sup>nd</sup>





**Tabela III.** Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu PLANETAS po 30 i 54 tygodniach leczenia  
**Table III.** The efficacy and safety in patients after 30 and 54 week of treatment in PLANETAS

Badanie PLANETAS/ PLANETAS trial	CT-P13		Inflixymab/Infliximab	
	Tydzień 30./Week 30	Tydzień 54./Week 54	Tydzień 30./Week 30	Tydzień 54./Week 54
ASAS20	70,5%	67,0%	72,4%	69,4%
ASAS40	51,8%	47,4%	54,7%	49,1%
działania niepożądane/ adverse events	64,8%	72,7%	63,9%	67,2%
reakcje okołoinfuzyjne/ infusion related reactions	5 (3,9%)	4 (3,1%)	6 (4,9%)	11 (9%)
AEs (gruźlica/tuberculosis)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)

po 52. tygodniu terapii otrzymali wyłącznie lek CT-P13, co pozwoli na obiektywną ocenę problemu, czy zamiana u tego samego chorego infliksymabu na lek biopodobny nie zmienia profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Przyjęte w 2012 r. wytyczne EMA dotyczące rejestracji leków biopodobnych gwarantują, że zarejestrowany lek CT-P13 będzie spełniał bardzo restrykcyjne normy dotyczące bezpieczeństwa, skuteczności i immunogenności.

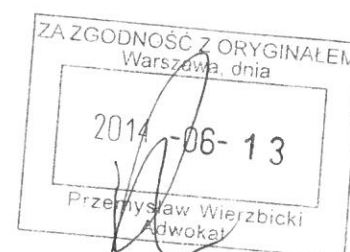
Biorąc pod uwagę sytuację dostępności do leczenia biologicznego w Polsce, wydaje się, że pacjenci mogliby dzięki niższej cenie szerzej skorzystać z leczenia biologicznego. Obecnie dostępność leków biologicznych w Polsce jest mała. Leki biopodobne z powodu korzystnego profilu farmakoeconomicznego mogą spowodować zwiększenie liczby pacjentów leczonych nowoczesnymi terapiami. Jednakże obniżenie ceny jednostkowej leku biologicznego powinno być postrzegane jako szansa na zwiększenie dostępności do leczenia biologicznego, a nie jako oszczędność dla płatnika. Lek jest podawany dożylnie i dlatego w analizie farmakoeconomicznej w Polsce w ramach programu lekowego NFZ należy rozważyć koszty podawania dożylnego oraz ustalić odpowiednią wycenę tego świadczenia, aby nie doprowadzić do jego niedoszacowania. Może się bowiem okazać, że przy niewłaściwie wycenionych procedurach globalne sumaryczne koszty leku oraz jego podawania będą znacząco niższe niż innych leków biologicznych, ale placówki służby zdrowia nie będą skłonne do ich podawania, aby nie popaść w kłopoty finansowe.

*Autor deklaruje brak konfliktu interesów.*

week of the therapy received the CT-P13 drug alone, which would enable an objective assessment of the dilemma whether an exchange of infliximab for a biosimilar drug in the same patient changes the efficacy and safety profile. The EMA guidelines accepted in 2012, concerning the registration of biosimilars guarantee that the registered drug CT-P13 will meet the very strict norms of safety, efficacy and immunogenicity.

Taking into account the availability of biological treatment in Poland, it seems that, owing to a lower price, patients could more widely benefit from biological drugs. Currently, the availability of biological drugs in Poland is poor. Biosimilars, due to their favourable pharmacoeconomic profile, may cause an increase of the number of patients treated with modern therapies. A reduction of the unit price of a biological drug, however, should be regarded as a chance to increase the availability of biological treatment and not as a saving for the payer. The drug is administered intravenously; therefore, in the pharmacoeconomic analysis in Poland, as part of the National Health Fund drug programme, the costs of intravenous administration should be taken into account, and adequate valuation of that service should be established lest there should be any underestimation. It may turn out, however, that with inappropriately valued procedures, the global summary costs of the drug and its administration could be significantly lower than those of other biological drugs, but the health care facilities would not be eager to administer them so as not to get into financial troubles.

*Author declares no conflict of interest.*



Reumatologia 2013; 51/6

## Piśmiennictwo

## References

1. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drug* 2011; 71: 1527-1536.
2. Kresse GB. Biosimilars – science, status and strategic perspectives. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72: 479-486.
3. World Health Organization. Expert committee on biological standardization Geneva, 19 to 23 October 2009. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutics products [SBPs], [http://www.who.int/biological/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR-WEB\\_22APRIL2010.pdg](http://www.who.int/biological/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR-WEB_22APRIL2010.pdg) (accessed 10 Sep 2012).
4. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c).
5. Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotech* 2011; 29: 310-312.
6. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)
7. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) Remsima (infliximab). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002576/WC500144832.pdf)
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al.; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
10. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; May 21 [Epub ahead print].
11. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Invest New Drugs* 2013; 31: 479-487.
12. Fletcher MP. Biosimilars clinical development program: confirmatory clinical trials: a virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches. *Biologics* 2011; 39: 270-277.
13. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-1086.
14. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase 3 randomized controlled trial to compare CT-P13 with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54 week results from the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: OP0068 (Suppl 3).
15. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre parallel – group, prospective study comparing pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; May 16 [Epub ahead of print].
16. Park W, Jaworski J, Brzezicki J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, phase 1 study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and infliximab in patients with active ankylosing spondylitis: 54 week results from the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: FR10421 (Suppl 3).





# MINISTER ZDROWIA

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

Warszawa, 2014-04-14

WPŁYNĘŁO 2014-04-15

## Według rozdzielnika

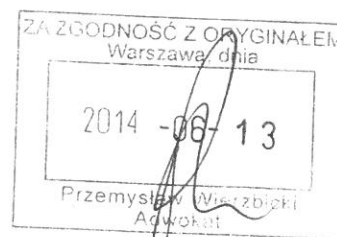
Szanowni Państwo,

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

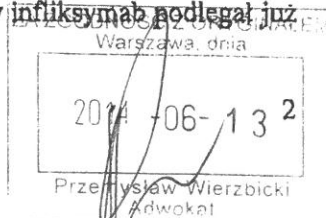
1



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 wierniej 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 choroby 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  
PODSEKRETAŃ STANU  
Igor Radziejewicz-Winnicki  
Wojciech Wierzbicki  
Przemysław Wierzbicki  
Adwokat  
2014-06-4 3  
Wojciech Wierzbicki  
Wojciech Wierzbicki

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.

