

Wrocław, dnia 08 kwietnia 2019 r.

Prezes Krajowej Izby Odwoławczej

ul. Postępu 17A
02 – 676 Warszawa

Zamawiający:

**SPZOZ Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego**

60-631 Poznań, ul. Dojazd 34
tel. (+48) 61 84-64-770, fax. (+48) 61 84-74-134
adres e-mail: zamowienia@szpitalmswia.poznan.pl

Odwołujący:

Alvogen Pharma sp. z o.o.

01-607 Warszawa, ul. Franciszka Książka 4A/7

reprezentowany przez pełnomocnika:

Annę Banaszewską

Kancelaria Prawo Gospodarka Zdrowie Modro sp.k.

90-075 Łódź; ul. Sienkiewicza 85/87 lok 12.08
tel. (+48) 728 957 068 | fax. (+48) 42 209 49 73
adres e-mail: biuro@kpgz.pl

DOTYCZY: Postępowania o udzielenie zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego o wartości zamówienia przekraczającej równoważność kwoty określonej w przepisach wykonawczych wydanych na podstawie art. 11 ust. 8 ustawy, którego przedmiotem jest dostawa leków stosowanych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego – zadanie częściowe nr 1, znak postępowania: ZP/p/10/19.

ODWOŁANIE

Działając w imieniu Spółki Alvogen Pharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie (dalej jako: Odwołujący lub Alvogen), w powołaniu na pełnomocnictwo udzielone w dniu 2 kwietnia 2019 r., którego odpis przedkładałam w załączeniu, na podstawie **art. 180 ust. 1** ustawy z dnia 29 stycznia 2004 r. – Prawo zamówień publicznych (t.j. Dz. U. z 2018 r. poz. 1986 ze zm., dalej jako PZP), wnoszę odwołanie od niezgodnych z przepisami PZP czynności Zamawiającego tj. Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego (dalej jako: Zamawiający lub SPZOZ MSWIA) polegających na:

- I. sporządzenie opisu przedmiotu zamówienia w sposób ograniczający uczciwą konkurencję poprzez zamieszczenie w OPZ sformułowania o następującej treści: „Lek do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego” a następnie uzupełnienie treści SIWZ poprzez udzielenie odpowiedzi twierdzącej na pytania wykonawcy oferującego lek Copaxone, co skutkowało powstaniem OPZ o następującej treści:**

biuro@kpgz.pl

ul. Sienkiewicza 85/87 lokal 12.08, 90 – 057 Łódź
tel. +48 728 957 068, fax +48 42 209 49 73

ul. Grzybowska 87, 00 – 844 Warszawa
tel. +48 22 379 63 10, fax +48 22 203 41 54

1	2	3	4	5	6	7	8	9	16
1	Copaxone	rozt. do wstrz.	40 mg x 12 w amp.strz.	480		0,00	8%	0,00	
			Suma			0,00		0,00	

Lek do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego. Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu.

„Lek do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego. Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu. Zamawiający, dopuszczając zaoferowanie produktu równoważnego wymaga zaoferowania produktu leczniczego posiadającego taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy, i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności, a w przypadku produktu hybrydowego, dla którego nie było możliwe wykazanie biorównoważności wobec referencyjnego produktu leczniczego, Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne, wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku”. Dodatkowo potwierdzeniem zamierzone i nieuzasadnione obiektywnymi potrzebami Zamawiającego ograniczenie konkurencji potwierdza przyjęcie przez Zamawiającego za własne żądania i wymagania – żądań i wymagań proponowanych w treści wniosku o wyjaśnienie SIWZ przez oferenta leku Copaxone, które to wymagania w sposób oczywisty skutkują zablokowaniem konkurencji i umożliwieniem złożenia oferty tylko na jeden lek – Copaxone.

- II. sporządzeniu opisu przedmiotu z naruszeniem zasady proporcjonalności w związku z zakazem opisywania przedmiotu zamówienia w sposób, który mógłby utrudniać uczciwą konkurencję poprzez zamieszczenie w OPZ sformułowania „Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne, wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku”, podczas gdy *de facto*, doszłoby wyłącznie do jednej zmiany leku, w konsekwencji żądanie Zamawiającego zmierza wyłącznie do ograniczenia konkurencji w celu uzyskania leku Copaxone.
- III. sporządzeniu opisu przedmiotu zamówienia w sposób naruszający zasadę proporcjonalności w związku z zakazem opisywania przedmiotu zamówienia w sposób, który mógłby utrudniać uczciwą konkurencję poprzez zamieszczenie w OPZ sformułowania: „Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu”, bowiem udowodniono w licznych badaniach klinicznych, że rodzaj działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Copaxone 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z produktem Copaxone 20 mg/ml podawanym codziennie – takie same wnioski wynikają z badania klinicznego przeprowadzonego na produkcie Remurel 20 mg/ml oraz produktu 40 mg/ml (badanie kliniczne GATE). W konsekwencji żądanie przedstawienia badań klinicznych dla dawki 40 mg podawanej trzy razy w tygodniu służy wyłącznie ograniczeniu konkurencji.

Zaskarżonym czynnościom **zarzucam:**

1. **Naruszenie art. 7 ust. 1 w zw. z art. 29 ust. 1 PZP** tj. zasady uczciwej konkurencji w związku ze sporządzeniem opisu przedmiotu zamówienia przy użyciu sformułowań niejednoznacznych i niezrozumiałych poprzez wprowadzenie żądania potwierdzenia wielokrotnej zamiany, podczas gdy „wielokrotny” oznacza powtarzający się, występujący wiele lub kilka razy, niejednokrotny, kilkakrotny, częsty (Słownik języka polskiego, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1983), co w sposób oczywisty pozostawia Zamawiającemu pełną uznaniowość w ocenie spełnienia tak określonego żądania a tym samym preferowanie oferty wykonawcy oferującego Copaxone, nawet jeżeli wykonawca oferujący lek Remurel przedstawi badania bezpieczeństwa zamiany.
2. **Naruszenie art. 7 ust. 1 w zw. z art. 29 ust. 2 PZP** tj. naruszenie zasady uczciwej konkurencji w opisie przedmiotu zamówienia **poprzez:**
 - a. **zamieszczenie sformułowania „Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego”, co pozwoli Zamawiającemu na odrzucenie oferty na lek Remurel, nawet jeżeli wykonawca oferujący lek Remurel przedstawi badania kliniczne potwierdzające równoważność i bezpieczeństwo zamiany leku Copaxone na lek Remurel;**
 - b. **zamieszczenie sformułowania o treści: „Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu”, bowiem udowodniono w badaniu klinicznym, że rodzaj działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Remurel 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z produktem Remurel 20 mg/ml podawanym codziennie (badanie kliniczne GATE);**
 - c. **zamieszczenie sformułowania o treści: „Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne, wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku”, podczas gdy *de facto*, doszłoby wyłącznie do jednej zmiany leku, w konsekwencji żądanie Zamawiającego zmierza wyłącznie do ograniczenia konkurencji w celu uzyskania leku Copaxone.**
3. **Naruszenie art. 7 ust. 1 w zw. z art. 30b ust. 4 PZP** tj. naruszenie zasady uczciwej konkurencji w żądaniu przedstawienia certyfikatów potwierdzających spełnienie wymagań stawianych przez Zamawiającego **poprzez sformułowanie wymagań certyfikatu w sposób, który wyklucza możliwość akceptacji innych certyfikatów lub oświadczeń potwierdzających, iż oferowany przez Odwołującego lek Remurel spełnia wymagania zamawiającego w zakresie równoważności i bezpieczeństwa zamiany leku Copaxone na lek Remurel.**

W związku z powyższym, **wnoszę o:**

1. na podstawie art. 190 ust. 1 i 3 PZP dopuszczenie i przeprowadzenie dowodu z dokumentów załączonych do niniejszego odwołania na okoliczności wskazane w jego treści.
2. **zobowiązanie przez Krajową Izbę Odwoławczą Zamawiającego do przedstawienia dokumentacji medycznej pacjentów leczonych dotychczas lekiem Copaxone w programie lekowym B.29, na**

potwierdzenie, iż stan zdrowia pacjentów uniemożliwia zmianę leku Copaxone na Remurel, a następnie dopuszczenie i przeprowadzenie na podstawie udostępnionej dokumentacji medycznej dowodu z opinii biegłego sądowego z zakresu neurologii na potwierdzenie okoliczności, iż wymagania zamawiającego dostarczenia leku na kontynuację terapii są obiektywne.

3. **zobowiązanie przez Krajową Izbę Odwoławczą Zamawiającego do przedstawienia wykazu numerów nadanych pacjentom w historii choroby a w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie w poradni Zamawiającego w historii zdrowia i choroby, którzy są leczeni lekiem Copaxone w programie lekowym B.29**, a następnie przeprowadzenie i dopuszczenie dowodu z przedstawionego wykazu na okoliczność: 1) potwierdzenia, że żądana w OPZ ilość produktu leczniczego jest przeznaczona wyłącznie na kontynuację leczenia.
4. **zobowiązanie Zamawiającego do przedstawienia dokonanych w okresie przed sporządzeniem SIWZ zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów na skutek zmiany leku Copaxone na inny lek zawierający octan glatirameru**, na potwierdzenie, iż żądanie Zamawiającego jest proporcjonalne do potrzeb Zamawiającego oraz znajduje uzasadnienie w dotychczasowych doświadczeniach Zamawiającego.
5. **na podstawie art. 190 ust. 1 i 3 PZP dopuszczenie i przeprowadzenie dowodu z opinii biegłego sądowego z zakresu farmakologii klinicznej lub biochemii z uwzględnieniem Publicznego raportu Oceniającego stanowiącego załącznik do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Remurel** na okoliczność: 1) potwierdzenia, iż preparat Remurel jest równoważny do preparatu Copaxone i może być stosowany do kontynuacji leczenia pacjentów dotychczas leczonych lekiem Copaxone, 2) potwierdzenia, iż żądanie na potwierdzenie równoważności leku zawierającego octan glatirameru przedstawienia opublikowanych badań klinicznych w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu w świetle badania GATE jest nadmierne i nieproporcjonalne do potwierdzenia bezpieczeństwa zamiany pomiędzy refundowanymi na terenie RP lekami zawierającymi octan glatirameru.
6. **nakazanie Zamawiającemu:**
 - 1) unieważnienia czynności otwarcia ofert;
 - 2) zmiany opisu przedmiotu zamówienia w zadaniu częściowym nr 1 ww. postępowania poprzez wykreślenie sformułowania „Lek do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego. Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu” lub ewentualnie o ile Zamawiający wykaże zasadność wymagania leku na kontynuację leczenia podziału zamówienia na części w taki sposób, aby zapewnić możliwość stosowania leku Remurel o pacjentów leczonych lekiem zawierającym octan glatirameru po raz pierwszy;
7. zasądzenie od Zamawiającego na rzecz Odwołującego kosztów zastępstwa procesowego powiększonych o wysokość opłaty skarbowej uiszczonej od udzielonego pełnomocnictwa, według norm przepisanych.

INTERES PRAWNY:

Odwołujący ma interes w złożeniu odwołania, albowiem na skutek niezgodnej z prawem czynności Zamawiającego polegającego na bezpodstawnym i nadmiernym ograniczeniu konkurencji, został bezpodstawnie pozbawiony możliwości złożenia oferty zgodnej z treścią SIWZ. Odwołujący jako podmiot odpowiedzialny dla leku Remurel ma interes prawny w złożeniu zamówienia, bowiem jest jedynym

podmiotem działającym na terenie Rzeczypospolitej Polskiej od którego wykonawcy zamierzający złożyć ofertę na lek Remurel mogą zakupić lek w celu wykonania zamówienia. Niezależnie od powyższego Odwołujący również posiada wydane przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego zezwolenie na hurtowy obrót lekami (nr zezwolenia: NOH.5100.15.2017.1062.MP.12), a zatem może samodzielnie złożyć ofertę na lek Remurel. W rezultacie bez względu na to czy ofertę złoży bezpośrednio Odwołujący, czy też oferta zostanie złożona przez innego wykonawcę, Odwołujący poniesie stratę w przypadku utrzymania w mocy wadliwej czynności Zamawiającego, bowiem utraci możliwość sprzedaży swojego produktu na potrzeby przedmiotowego zamówienia. Tym samym należy wskazać, iż Odwołujący ma interes w uzyskaniu przedmiotowego zamówienia oraz może ponieść szkodę w wyniku naruszenia przez Zamawiającego przepisów PZP. Powyższe jednoznacznie potwierdza, iż spełnione zostały przesłanki legitymizujące wniesienia odwołania określone w art. 179 ust. 1 PZP.

TERMIN:

Zamawiający opublikował na stronie internetowej SIWZ wraz z załącznikami w tym formularzem asortymentowo cenowym w dniu 28 marca 2019 roku, a następnie 1 kwietnia 2019 opublikował wyjaśnienia treści SIWZ, a zatem zgodnie z art. 182 ust. 1 pkt 2 PZP termin 10 dni na wniesienie odwołania od treści SIWZ przypada na dzień 7 kwietnia tj. niedziela, a zatem zgodnie z art. 14 ust. 2 PZP termin ten upływa w dniu 8 kwietnia 2019 roku, natomiast termin od zmiany treści SIWZ dokonanej na skutek złożenia przez Zamawiającego wyjaśnień do treści SIWZ upływa w dniu 11 kwietnia 2019 roku. W konsekwencji powyższego należy wskazać, iż niniejsze odwołanie zostało wniesione w terminie.

UZASADNIENIE

OPIS STANU FAKTYCZNEGO

W dniu 28 marca 2018 roku Zamawiający opublikował na stronie internetowej SIWZ wraz z załącznikami w tym formularzem asortymentowo cenowym dotyczące postępowania o udzielenie zamówienia publicznego w trybie przetargu nieograniczonego o wartości zamówienia przekraczającej równoważność kwoty określonej w przepisach wykonawczych wydanych na podstawie art. 11 ust. 8 PZP, którego przedmiotem jest dostawa leków stosowanych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, znak postępowania: ZP/p/10/19. Przedmiot postępowania został podzielony przez Zamawiającego na 9 części. W ramach zadania częściowego oznaczonego nr 1 Zamawiający wymagał dostarczenia produktu leczniczego opisanego w następujący sposób:

Załącznik nr 2 - formularz cenowy

Część 1 - Glatirameri acetat

Lp.	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Ilość (op.)	Cena netto za opak. w zł.	Wartość netto (5 x 6)	Stawka VAT	Wartość brutto (7 x 8)	Nazwa handlowa
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Glatirameri acetat	rozt. do wstrz.	40 mg x 12 w amp.strz.	480		0,00	8%	0,00	
Suma						0,00		0,00	

Lek do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego. Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu.

Dowód:

1. SIWZ opublikowany przez Zamawiającego w dniu 28 marca 2019 roku.

Następnie w dniu 1 kwietnia 2019 roku Zamawiający na skutek złożenia wyjaśnień do treści SIWZ przyjął za własne następujące żądania i wymagania sugerowane przez Wykonawcę oferującego lek Copaxone:

„Pytanie dotyczy części I

Pytanie 1

1. Czy Zamawiający wymaga zaoferowania w części nr 1 leku Copaxone (glatirameri acetat) roztwór do wstrzykiwań 40 ml/mg x 12 amp. strzyk., do kontynuacji terapii pacjentów objętych programem lekowym?

Odpowiedź Zamawiającego

Tak Zamawiający wymaga.

Pytanie 2

2. Czy Zamawiający dopuszczając zaoferowanie produktu równoważnego do leku do kontynuacji leczenia pacjentów w ramach programu lekowego wymaga zaoferowania produktu leczniczego posiadającego taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej, taką samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy, i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności, a w przypadku produktu hybrydowego zawierającego octan glatirameru, dla którego nie było możliwe wykazanie biorównoważności wobec referencyjnego produktu leczniczego, Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku?

Odpowiedź Zamawiającego

Tak Zamawiający wymaga”.

Dowód:

2. Odpowiedzi na pytania opublikowane przez Zamawiającego w dniu 1 kwietnia 2019 roku, dokument opatrzony opisem „odpowiedzi na pytania nr 2”.

Zamawiający nie zmienił treści załącznika asortymentowo - cenowego, wobec czego poprzednie i nowe żądania Zamawiającego należy czytać łącznie. W rezultacie Zamawiający przyjmując za własne żądania i wymagania sugerowane przez wykonawcę oferującego lek Copaxone, uniemożliwił złożenie oferty równoważnej na jakikolwiek inny octan glatirameru w tym na lek Odwołującego – Remurel ograniczając tym samym konkurencję wyłącznie do jednego produktu, mimo że produkt oferowany przez Odwołującego ma potwierdzoną skuteczność, równoważność i bezpieczeństwo zamiany w badaniu GATE, będącym podstawą dopuszczenia produktu Remurel do obrotu.

OPIS STANU PRAWNEGO

Ad. Zarzutu 1.

Zgodnie z przepisem art. 7 ust. 1 PZP, *Zamawiający przygotowuje i przeprowadza postępowanie o udzielenie zamówienia w sposób zapewniający zachowanie uczciwej konkurencji i równe traktowanie wykonawców oraz zgodnie z zasadami proporcjonalności i przejrzystości. Stosownie natomiast do przepisu art. 29 ust. 1 PZP „Przedmiot zamówienia opisuje się w sposób jednoznaczny i wyczerpujący, za pomocą dostatecznie dokładnych i zrozumiałych określeń, uwzględniając wszystkie wymagania i okoliczności mogące mieć wpływ na sporządzenie oferty”.*

Na tle przywołanego przepisu art. 29 ust. 1 PZP w literaturze przedmiotu wskazuje się, iż: *„art. 29 ust. 1 PZP nakłada na zamawiającego obowiązek opisanie przedmiotu zamówienia w sposób jednoznaczny i wyczerpujący, za pomocą dostatecznie dokładnych i zrozumiałych określeń, uwzględnienia wszystkich wymagań i okoliczności mogących mieć wpływ na sporządzenie oferty. Oznacza to, że na zamawiającym spoczywa obowiązek jasnego i precyzyjnego określenia przedmiotu zamówienia, a co za tym idzie, wykorzystania do jego opisanie wystarczająco precyzyjnych, szczegółowych i zrozumiałych dla wykonawców z danej branży określeń. Wykonawcy składający ofertę muszą być świadomi rzeczywistego zakresu zamówienia, jego warunków oraz okoliczności wpływających na jego realizację. Na podstawie opisu przedmiotu zamówienia dokonują obliczenia ceny za wykonanie zamówienia. Niepełny i nieprecyzyjny opis przedmiotu zamówienia, nieuwzględniający wszystkich okoliczności i wymagań mogących mieć wpływ na sporządzenie oferty narusza art. 29 ust. 1 PZP, a zarazem narusza zasady uczciwej konkurencji, o których mowa w art. 29 ust. 2 PZP i stanowi podstawę do wniesienia przez wykonawcę odwołania do KIO”* (M. Jaworska (red.), *Prawo zamówień publicznych. Komentarz do art. 29 ust. 1*, Warszawa 2018).

Takie też stanowisko przyjmuje Krajowa Izba Odwoławcza: *„Zamawiający winien opisać przedmiot zamówienia w taki sposób, aby wykonawcy nie mieli wątpliwości, jaki produkt i na jakich warunkach mogą zaoferować, aby spełniał wymagania SIWZ. Niezbędne jest, aby opis przedmiotu zamówienia był sporządzony w sposób jasny, zrozumiały i zawierający wszystkie elementy niezbędne do prawidłowego sporządzenia oferty”* (vide: wyrok KIO z 20 kwietnia 2017 r., KIO 641/17, Legalis).

Przenosząc powyższe rozważania prawne na grunt przedmiotowej sprawy, stwierdzić należy, iż Zamawiający przyjmując za własne sugerowane przez wykonawcę oferującego Copaxone wymaganie „Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku” wprowadza do opisu przedmiotu zamówienia sformułowanie niejasne i nieprecyzyjne tj. „wielokrotne”.

Zauważyć bowiem należy, iż słowo wielokrotne, zgodnie ze słownikiem języka polskiego oznacza: powtarzający się, występujący wiele lub kilka razy, niejednokrotny, kilkakrotny, częsty (Słownik języka polskiego, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1983, tak też wydanie z 2018 roku). W konsekwencji powyższego nie jest wiadomym czy wystarczające będzie w ocenie zamawiającego przedłożenie badań potwierdzających bezpieczeństwo niejednokrotnej – czyli na przykład dwukrotnej, czy też czterokrotnej, czy ośmiokrotnej zmiany leku odwołującego Remurel na lek Copaxone. W konsekwencji Zamawiający wprowadza o opisu przedmiotu zamówienia sformułowanie, które umożliwi mu

każdorazowe uznanie, spełnienia postawionego przez siebie wymagania w niewystarczającym zakresie, co uprawni go do odrzucenia oferty Odwołującego jako niezgodnej z treścią SIWZ.

Ad. Zarzutu 2.

Zgodnie z przepisem art. 7 ust. 1 PZP, Zamawiający przygotowuje i przeprowadza postępowanie o udzielenie zamówienia w sposób zapewniający zachowanie uczciwej konkurencji i równe traktowanie wykonawców oraz zgodnie z zasadami proporcjonalności i przejrzystości. Stosownie natomiast do przepisu art. 29 ust. 2 PZP „Przedmiotu zamówienia nie można opisywać w sposób, który mógłby utrudniać uczciwą konkurencję”.

Na tle przywołanego przepisu art. 29 ust. 2 PZP w literaturze przedmiotu wskazuje się, iż: „W myśl art. 29 ust. 2 PZP przedmiotu zamówienia nie można opisywać w sposób, który mógłby utrudniać uczciwą konkurencję przez uprzywilejowanie lub wyeliminowanie niektórych wykonawców bądź produktów. W orzecznictwie wskazuje się, że zbytnia drobiazgowość opisu przedmiotu zamówienia może prowadzić do utrudnienia uczciwej konkurencji. Działaniem wbrew zasadzie uczciwej konkurencji jest bowiem zbyt rygorystyczne i nieuzasadnione określenie wymagań co do przedmiotu zamówienia, które zawęży krąg wykonawców mogących złożyć ofertę w danym postępowaniu. Naruszeniem zasady uczciwej konkurencji jest nie tylko opis przedmiotu zamówienia wskazujący wprost na jeden konkretny produkt lub wykonawcę, lecz także taki opis, który przez swoją drobiazgowość i rygoryzm umożliwia dostęp do zamówienia jedynie kilku wybranym wykonawcom działającym w danym obszarze rynku (uchw. KIO z 13 maja 2016 r., KIO/KD 30/16, Legalis). Przepisy PZP nie pozwalają również na taki opis przedmiotu zamówienia, który bez uzasadnionego powodu wyeliminuje wielu producentów, chociaż krąg wykonawców może być stosunkowo szeroki. Ograniczenie konkurencji może mieć miejsce w przypadku, gdy zamawiający przez swój opis przedmiotu zamówienia preferuje jednego producenta, a sprzęt może być dostarczany przez wielu pośredników, przedstawicieli czy dystrybutorów (tak wyr. KIO z 7 kwietnia 2016 r., KIO 444/16, Legalis)” (M. Sieradzka, Prawo zamówień publicznych, Komentarz do art. 29 ust. 2, Warszawa 2018).

Przenosząc powyższe rozważania prawne na grunt przedmiotowej sprawy, stwierdzić należy, iż Zamawiający przyjął w OPZ następujące żądania:

1. **„Zamawiający w tym przypadku za równoważny uznaje wyłącznie lek dotychczasowo stosowany w placówce Zamawiającego”, co pozwoli Zamawiającemu na odrzucenie oferty na lek Remurel, nawet jeżeli wykonawca oferujący lek Remurel przedstawi badania kliniczne potwierdzające równoważność i bezpieczeństwo zamiany leku Copaxone na lek Remurel;**
2. **„Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu”;**
3. **„Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne, wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku”, podczas gdy de facto, doszłoby wyłącznie do jednej zmiany leku, w konsekwencji żądanie Zamawiającego zmierza wyłącznie do ograniczenia konkurencji w celu uzyskania leku Copaxone.**

Należy wskazać, iż żądanie pierwsze nie zostało przez Zamawiającego usunięte mimo, iż Zamawiający za na skutek sugestii wykonawcy oferującego lek Copaxone przyjął dodatkowe żądania. W konsekwencji należy dostrzec, że ograniczenie wprowadzane przez Zamawiającego nie jest odpowiedzią na jego potrzeby, a stanowi działanie wspólne i w porozumieniu z wykonawcą oferującym lek Copaxone i zmierza wyłącznie do ograniczenia odwołującemu dostępu do rynku poprzez ograniczenie konkurencji w przedmiotowym postępowaniu.

W takim też duchu zostało określone drugie żądanie, zgodnie z którym Zamawiający wymaga, aby oferowany produkt leczniczy posiadał opublikowane badania kliniczne w dawce 40 mg podawanej 3 razy w tygodniu, mimo że w licznych badaniach klinicznych udowodniono, że rodzaj działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Remurel 40 mg/ml podawanym trzy razy w tygodniu był ten sam, który jest już znany i udokumentowany w związku z produktem Remurel 20 mg/ml podawanym codziennie (badanie kliniczne GATE). Tu należy zwrócić uwagę, iż Zamawiający kwestionuje tym samym w ogóle przyjętą dla leków generycznych procedurę rejestracyjną tj. procedurę dopuszczenia do obrotu, a także decyzję Ministra Zdrowia o refundacji leku Remurel, który wydając decyzję o refundacji przyjmuje na Skarb Państwa odpowiedzialność za politykę lekową Państwa oraz zasady zamiany leków generycznych, co też zostało potwierdzone w licznych stanowiskach Ministra Zdrowia w przedmiocie zamiennictwa leków.

Dodatkowo należy podnieść, że Odwołujący dla oferowanego przez siebie produktu Remurel dysponuje badaniem klinicznym potwierdzającym zarówno równoważność jak i bezpieczeństwo zamiany. Takie też stanowisko zajmują klinicyści leczący stwierdzenie rozsiane w licznych publikacjach „W badaniu GATE wykazano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję GTR (Remurel) u pacjentów z RRMS na podstawie specjalnie zaplanowanego i odpowiednio wyposażonego w moc statystyczną badania klinicznego. Co więcej, przedłużona część tego badania przedstawiana tutaj wykazała, że można bezpiecznie przestawić pacjentów z leczenia oryginalnym GA (Copaxone) na leczenie generycznym GTR (Remurel) bez utraty skuteczności, bezpieczeństwa czy tolerancji. Dane te powinny pomóc pacjentom i lekarzom planującym leczenie w pozytywnym rozważaniu leczenia GTR (Remurel) jako alternatywy dla leczenia oryginalnym GA (Copaxone) (Krzysztof Selmaj, Frederik Barkhof, Anna N Belova, Christian Wolf, Evelyn RW van den Tweel, Janine JL Oberyé, Roel Mulder, David F Egging, Norbert P Koper, Jeffrey A Cohen; w imieniu grupy badawczej GATE, *Neurologia Praktyczna 2018*, numer 3).

Przechodząc dalej nie sposób pominąć, również stanowiska Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia jako płatnika, iż brak jest jakichkolwiek podstaw do podważania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lekami generycznymi. Nie istnieją żadne przesłanki merytoryczne ani prawne ograniczające stosowanie leków generycznych. Dzięki wprowadzaniu odpowiedników na listę leków refundowanych, maleją wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na refundację, co zwiększa dostępność terapii. Każda zaoszczędzona w ten sposób kwota umożliwi objęcie refundacją nowej technologii medycznej. „Szerzenie zaś całkowicie nieuzasadnionych zastrzeżeń czy obaw wobec równoważnej skuteczności i bezpieczeństwa leków generycznych może skutkować rosnącym brakiem zaufania pacjentów, lekarzy i farmaceutów do w pełni

wartościowych terapii, a w efekcie do zaprzestania leczenia" (Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2018 roku, znak DGL.4450.272.2018.2018.64577.MMC).

W konsekwencji Zamawiający musiałyby udowodnić nie hipotetycznie, a realne zagrożenie wystąpienia działań niepożądanych po zmianie leku Copaxone na Remurel u konkretnej grupy pacjentów, których zamierza leczyć lekiem nabytym w drodze przedmiotowego przetargu. Takie stanowisko też, przyjęła Krajowa Izba Odwoławcza wskazując, iż Zamawiający nie udowodnił obiektywnej potrzeby związanej z uzyskaniem w drodze zamówienia dotychczas stosowanego leku oryginalnego, bowiem „nie opierał się na własnej wiedzy i doświadczeniu, ale podparł się literaturą fachową, gdyż z własnej praktyki nie był w stanie wykazać, że stosowanie dawek różnych producentów etanerceptu zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii (nieskuteczności) lub wywołuje zdarzenia niepożądane wcześniej nie występującego" (vide: wyrok KIO z 10 kwietnia 2017 r, KIO 579/17). Takie też stanowisko przyjął Sąd Okręgowy w Poznaniu wskazując, iż Zamawiający ograniczając konkurencję wyłącznie do leku oryginalnego nie może kwestionować bezpieczeństwa i skuteczności leku biopodobnego czy generycznego, przedstawiając wyimaginowaną i hipotetyczną obawę powstania działań niepożądanych nie posiadając żadnych własnych doświadczeń. Takie stanowisko jest niedopuszczalne w prawie bowiem, skutkowałoby ograniczeniem dostępności tańszych, ale równie skutecznych i bezpiecznych terapii leków generycznych.

Nie może ująć uwadze, że również żądanie trzecie **„Zamawiający za równoważny uzna produkt, dla którego zostały przeprowadzone randomizowane podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo badania kliniczne, wykazujące możliwość wielokrotnej zamiany pomiędzy lekiem referencyjnym a hybrydowym w trakcie terapii tj. dowodzące bezpieczeństwa i skuteczności terapii po zmianie leku”**, służy jedynie ograniczeniu konkurencji i uniemożliwieniu złożenia zgodnej z SIWZ oferty na produkt Odwołującego – Remurel, bowiem na skutek przedmiotowego przetargu nie dojdzie do wielokrotnej zamiany leku, a jedynie do jednokrotnej. W konsekwencji i trzecie żądanie jest nieproporcjonalne do potrzeb Zamawiającego, a jego celem jest jedynie wprowadzenie w znowie i porozumieniu z wykonawcą oferującym lek Copaxone warunku, którego celem jest ograniczenie dostępu do zamówienia Odwołującemu.

Odwołujący podnosi, iż oferowany przez niego lek Remurel:

- 1) posiada ważne dokumenty dopuszczające do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.
- 2) jest lekiem refundowanym w ramach programu lekowego do kontynuacji leczenia.
- 3) zawiera jako substancję czynną octan glatirameru (Glatirameri Acetas).
- 4) jest produktem o udowodnionym bezpieczeństwie zamiany z leku Copaxone 40 mg/ml, 1ml, rozwt. do wstrz. 12amp-strz na lek Remurel 40 mg/ml, 1ml, rozwt. do wstrz. 12amp-strz.

Uzasadniając ww. stanowisko, Odwołujący wskazuje, iż:

- 1) dopuszczenie leku Remurel 40 mg do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej potwierdza okoliczność, że lek ten znajduje się w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, powszechnie dostępnym pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

- 2) okoliczność, iż lek Remurel 40 mg jest lekiem refundowanym w ramach programu lekowego do kontynuacji leczenia wynika z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w którym w części B załącznika określającego leki dostępne w ramach programu lekowego B.29. został wymieniony lek zaoferowany przez Odwołującego w ofercie w zakresie zadania częściowego nr 24.
- 3) okoliczność, iż lek Remurel 40 mg zawiera substancję czynną octan glatirameru (Glatirameri Acetas) w postaci – roztwór do wstrzykiwań w dawce 40 mg/ml a 1 ml w ilości sztuk w opakowaniu - 12 amp.sztr. wynika z Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, powszechnie dostępnym pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
- 4) okoliczność, iż lek Remurel 40 mg jest lekiem równoważnym do leku Copaxone 40 mg wynika z faktu, iż:
 - a) Copaxone jak i Remurel zawierają tę samą substancję czynną, która jest wytwarzana przez producenta w drodze syntezy chemicznej, a zatem w procedurze podlegającej pełnej kontroli wytwórcy co oznacza, że w procesie takim powstają identyczne kopie octanu glatirameru.
 - b) Copaxone jak i Remurel zawierają takie same substancje pomocnicze: mannitol i woda do wstrzykiwań.
 - c) Copaxone i Remurel mają również te same wskazania oraz tę samą drogę podania,

Odwołujący wskazuje zatem, iż zgodnie z kartami Charakterystyki Produktu Leczniczego leki Copaxone i Remurel nie tylko taki sam skład, ale mają również te same wskazania, tę samą drogę podania jak również nie wykazują różnic postaci farmaceutycznej. Należy zatem podnieść, że zgodnie z definicją określoną w art. 2 pkt 13 lit a ustawy o refundacji „odpowiednikiem leku jest lek - zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania”. W konsekwencji nie sposób zaprzeczyć, że lek Remurel jest odpowiednikiem leku Copaxone w rozumieniu ustawy o refundacji.

Dowód:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remurel
2. Charakterystyka Produktu leczniczego Copaxone
3. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 listopada 2018 rok
4. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2018 roku do Dyrektora Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3 w Rybniku
5. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2018 roku do Dyrektora Szpitala Klinicznego im. Heliadora Święcickiego UM w Poznaniu
6. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2018 roku do Dyrektora Zespołu Opieki Zdrowotnej w Końskich
7. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2018 roku do Dyrektora Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi.

8. Treść Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Ponadto, w przypadku produktu leczniczego Remurel ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji długoterminowego leczenia oraz ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia po przedstawieniu pacjenta stosującego uprzednio produkt Copaxone na Remurel została dokonana na podstawie badań GATE, potwierdzonych Publicznym Raportem Oceniającym z dnia 18 stycznia 2018 roku. Z badania rejestracyjnego GATE z którego jasno wynikają następujące wnioski: „zdefiniowany z góry przedział równoważności wyniósł [0,727; 1,375], ponieważ taki przedział został uzgodniony w opinii naukowej jako wystarczająco wąski do testów równoważności. Ponieważ w obu analizach 95% CI mieściły się w tym uprzednio zdefiniowanym przedziale równoważności, wysunięto wniosek, że **produkt GRT Alvogen (Remurel) i Copaxone są równoważne.**” Ponadto należy potwierdzić, że bezpieczeństwo zamiany zostało potwierdzone w II części badania GATE opisanej jako Bezpieczeństwo kliniczne, gdzie jasno wskazano: „**nie stwierdzono zauważalnych różnic tolerancji leku między pacjentami, którzy kontynuowali leczenie produktem GRT Alvogen (Remurel) w okresie obserwacji kontrolnej a pacjentami, których przestawiono z produktu Copaxone na GRT Alvogen (Remurel)**”. Badanie te jednoznacznie zatem wskazują, iż:

- 1) **produkt GRT Alvogen (Remurel) oraz produkt Copaxone są równoważne.**
- 2) **nie stwierdzono zauważalnych różnic tolerancji leku między pacjentami, którzy kontynuowali leczenie produktem GRT Alvogen w okresie obserwacji kontrolnej, a pacjentami, których przestawiono z produktu Copaxone na GRT Alvogen.**

Dowód:

1. Tłumaczenie przysięgłe badania GATE jako załącznik do Publicznego Raportu Oceniającego do decyzji administracyjnej

Ponadto, należy zauważyć, iż treść Programu lekowego B.29., przedstawiając schemat dawkowania leków w programie lekowym, posługuje się wyłącznie nazwami substancji czynnych leków, nie wskazując znaków towarowych tych leków. Przypadki określone w pkt. 1.6. Programu lekowego B.29. dopuszczające zmianę stosowanych leków **dotyczą zmiany leku zawierającego jedną substancję czynną na lek zawierający inną substancję czynną** – a nie leków refundowanych zawierających tę samą substancję czynną. Leki zawierające tę samą substancję czynną mogą być bowiem zamieniane między sobą dowolnie i bez spełnienia jakichkolwiek dodatkowych warunków. Gdyby bowiem intencją Ministra Zdrowia było ograniczenie takiej zamiany leków w ramach tej samej linii leczenia i tej samej substancji czynnej, Minister Zdrowia zawarłby w tym zakresie odpowiednie postanowienie w treści przedmiotowego programu lekowego. Minister Zdrowia nie tylko jednak nie zawarł takiego postanowienia, ale także wielokrotnie dokonywał interpretacji zagadnienia zamienności leków stosowanych w ramach programów lekowych, wskazując na prawną i medyczną możliwość dowolnej ich zamiany. **Powyższe oznacza, że treść programu lekowego B-29 nie zawiera postanowień, które uniemożliwiłyby kontynuację leczenia innym lekiem zawierającym tę samą substancję czynną.** W świetle postanowień Programu lekowego B.29. uznać zatem należy, że lek Remurel umożliwia kontynuację leku w ramach programu lekowego.

Dowód:

1. Treść Programu lekowego B.29.

Powyższe jednoznacznie wskazuje, iż Zamawiający chcąc wprowadzać tak rygorystyczne i drobiazgowo wymagania jak to ma miejsce w niniejszym postępowaniu, musiałby udowodnić, iż przed publikacją SIWZ niniejszego postępowania u leczonych przez niego pacjentów wystąpiły działania niepożądane co zostało udokumentowane sporządzeniem odpowiedniego zgłoszenia działania niepożądanego do Prezesa Urzędu Rejestracji Leków.

Tym samym wnioski dowodowe złożone przez Odwołującego mają istotne znaczenie dla sprawy, a wszechstronne rozpatrzenie sprawy nie może być oparte wyłącznie na twierdzeniach pracowników zamawiającego oraz dowodach *prima facie*.

Ad. Zarzutu 3.

Stosownie do przepisu **art. 30b ust. 4 PZP** „Zamawiający akceptuje odpowiednie środki dowodowe, inne niż te, o których mowa w ust. 1 i 3, w szczególności dokumentację techniczną producenta, w przypadku gdy dany wykonawca nie ma ani dostępu do certyfikatów lub sprawozdań z badań, o których mowa w ust. 1 i 3, ani możliwości ich uzyskania w odpowiednim terminie, o ile ten brak dostępu nie może być przypisany danemu wykonawcy, oraz pod warunkiem że dany wykonawca udowodni, że wykonywane przez niego roboty budowlane, dostawy lub usługi spełniają wymogi lub kryteria określone w opisie przedmiotu zamówienia, kryteriach oceny ofert lub warunkach realizacji zamówienia”. Taki też pogląd prezentuje doktryna: „Zamawiający ma obowiązek, zgodnie z treścią art. 30b ust. 4 PZP, zaakceptować odpowiednie środki dowodowe, inne niż certyfikat lub sprawozdanie z badań w przypadku, gdy łącznie spełnione są następujące przesłanki:

- 1) dany wykonawca nie ma dostępu do certyfikatów lub sprawozdań z badań, o których mowa w art. 30b ust. 4 PZP ani możliwości ich uzyskania w odpowiednim terminie, o ile ten brak dostępu nie może być przypisany danemu Wykonawcy;
- 2) przy pomocy przedstawionych dokumentów wykonawca udowodni, że wykonywane przez niego roboty budowlane, dostawy lub usługi spełniają wymogi lub kryteria określone w opisie przedmiotu zamówienia, kryteriach oceny ofert lub warunkach realizacji zamówienia”.

Przenosząc powyższe na grunt przedmiotowego postępowania, należy wskazać, iż żądanie dostarczenia badań klinicznych nie jest niczym innym jak żądanie dostarczenia certyfikatów. Należy też podnieść, że organizacja i przeprowadzenie badania klinicznego jest procesem wieloletnim, choćby ze względu na procedurę określoną w przepisach ustawy prawo farmaceutyczne. Badanie kliniczne musi być poprzedzone zgodą komisji bioetycznej, której Sponsor badania (producent leku) winien przedstawić harmonogram i protokół badania. Następnie niezbędna jest faza leczenia i obserwacji pacjentów, oraz faza metaanaliz (patrz: art. 37b-37ag ustawy Prawo farmaceutyczne, t.j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499). Dla przykładu warto wskazać, iż badanie GATE jest badaniem 15 miesięcznym, co oznacza jedynie 15 miesięczny okres obserwacji. W konsekwencji nie sposób zaprzeczyć, iż Odwołujący nie jest w stanie uzyskać sprawozdania z badania

żądane przez Zamawiającego w odpowiednim terminie oraz brak dostępu do tak określonego badania nie może być przypisany Odwołującemu. Dodatkowo odwołujący dysponuje relewantnymi środkami dowodowymi potwierdzającymi równoważność oferowanego leku Remurel do faworyzowanego przez Zamawiającego leku Copaxone oraz potwierdzającymi bezpieczeństwo zamiany leku Copaxone na lek Odwołującego – Remurel.

Tu należy wskazać, iż Zamawiający jest profesjonalistą działającym na rynku świadczeń zdrowotnych w tym świadczeń z wykorzystaniem leków zawierających octan glatirameru, ponadto wyniki badania GATE były opublikowane w podstawowym czasopiśmie dla lekarzy neurologów, a zatem bez wątpienia badanie to jest znane Zamawiającemu. A mimo to, określona treść SIWZ nie wskazuje jakoby Zamawiający zamierzał zaakceptować zgodnie z art. 30b ust. 4 inne środki dowodowe niż te, które określił w treści SIWZ, skoro sam działając z znowu i porozumieniu z wykonawcą oferującym lek Copaxone formułuje wymagania dotyczące przedstawionych badań w zakresie daleko wykraczającym poza udowodnienie bezpieczeństwa zmiany leku Copaxone na Remurel, a zmierzającym wyłącznie do ograniczenia odwołującemu możliwości złożenia oferty na lek Remurel oraz zaoferowania dużo wyższej ceny.

Mając na uwadze powyższe wniesienie niniejszego odwołania jest zasadne i konieczne.

Załączniki:

- 1. Odpis z Krajowego Rejestru Sądowego*
- 2. Odpis potwierdzenia wpłaty wpisu*
- 3. Pełnomocnictwo udzielone Annie Banaszewskiej*
- 4. Odpis potwierdzenia wniesienia opłaty skarbowej od pełnomocnictwa*
- 5. Potwierdzenie przekazania odwołania Zamawiającemu*
- 6. Dokumenty wymienione w treści Odwołania w tym badanie GATE.*

Ania Banaszewska

Wydruk informacji pobranej w trybie art. 4 ust. 4aa ustawy z dnia 20 sierpnia 1997 r. o Krajowym Rejestrze Sądowym, posiada moc dokumentu wydawanego przez Centralną Informację, nie wymaga podpisu i pieczęci.

CENTRALNA INFORMACJA KRAJOWEGO REJESTRU SĄDOWEGO

KRAJOWY REJESTR SĄDOWY

Stan na dzień 08.04.2019 godz. 13:42:00

Numer KRS: 0000610747

**Informacja odpowiadająca odpisowi aktualnemu
Z REJESTRU PRZEDSIĘBIORCÓW**

Data rejestracji w Krajowym Rejestrze Sądowym		05.04.2016	
Ostatni wpis	Numer wpisu	11	Data dokonania wpisu
	Sygnatura akt	RDF/678857/18/282	
	Oznaczenie sądu	SYSTEM	

Dział 1

Rubryka 1 - Dane podmiotu	
1.Oznaczenie formy prawnej	SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ
2.Numer REGON/NIP	REGON: 364124728, NIP: 7010564475
3.Firma, pod którą spółka działa	ALVOGEN PHARMA 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 WARSZAWA, gmina WARSZAWA, miejsc. WARSZAWA
2.Adres	ul. FRANCISZKA KNIAŻNINA, nr 4A, lok. 7, miejsc. WARSZAWA, kod 01-607, 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	AKT NOTARIALNY Z DNIA 10.03.2016 R., NOTARIUSZ DANUTA KOSIM-KRUSZEWSKA, KANCELARIA NOTARIALNA DANUTA KOSIM-KRUSZEWSKA, MAGDALENA WITKOWSKA SPÓŁKA CYWILNA W WARSZAWIE, UL. SZARA 14 LOK. 15, NUMER REPERTORIUM A - 1637/2016
	2	17.03.2017R., REP. A NR 3108/2017, NOTARIUSZ KRZYSZTOF ŁASKI, KANCELARIA NOTARIALNA W WARSZAWIE, ZMIANA §2 UST. 1, §2 UST. 2, §3 UST. 6, §10.

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	ALVOGEN CEE KFT.
	2. Imiona	*****
	3. Numer PESEL/REGON	---
	4. Numer KRS	-----
	5. Posiadane przez wspólnika udziały	4.100 UDZIAŁÓW O ŁĄCZNEJ WARTOŚCI 205.000,00 ZŁ
	6. Czy wspólnik posiada całość udziałów spółki?	TAK

Rubryka 8 - Kapitał spółki	
1. Wysokość kapitału zakładowego	205 000,00 ZŁ
Podrubryka 1 Informacja o wniesieniu aportu	
Brak wpisów	

Rubryka 9 - Nie dotyczy	
-------------------------	--

Brak wpisów

Rubryka 10 - Nie dotyczy

Brak wpisów

Dział 2

Rubryka 1 - Organ uprawniony do reprezentacji podmiotu

1.Nazwa organu uprawnionego do reprezentowania podmiotu	ZARZĄD	
2.Sposób reprezentacji podmiotu	W PRZYPADKU, GDY ZARZĄD SKŁADA SIĘ Z JEDNEJ OSOBY, SPÓŁKA JEST REPREZENTOWANA PRZEZ TEGO CZŁONKA ZARZĄDU DZIAŁAJĄCEGO RAZEM Z PROKURENTEM. W PRZYPADKU, GDY ZARZĄD SKŁADA SIĘ Z WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ OSOBY, SPÓŁKA JEST REPREZENTOWANA PRZEZ DWÓCH CZŁONKÓW ZARZĄDU DZIAŁAJĄCYCH ŁĄCZNIE BĄDŹ JEDNEGO CZŁONKA ZARZĄDU DZIAŁAJĄCEGO RAZEM Z PROKURENTEM.	
Podrubryka 1 Dane osób wchodzących w skład organu		
1	1.Nazwisko / Nazwa lub Firma	GŁOGOWSKI
	2.Imiona	DARIUSZ PIOTR
	3.Numer PESEL/REGON	67100300953
	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	BRODECKI
	2.Imiona	BERNARD JACEK
	3.Numer PESEL/REGON	61081701992
	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 przeważającej działalności przedsiębiorcy	1	46, 46, Z, SPRZEDAŻ HURTOWA WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH I MEDYCZNYCH
2.Przedmiot pozostałej działalności przedsiębiorcy	1	47, 73, Z, SPRZEDAŻ DETALICZNA WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH PROWADZONA W WYSPECJALIZOWANYCH SKLEPACH
	2	47, 74, , SPRZEDAŻ DETALICZNA WYROBÓW MEDYCZNYCH, WŁĄCZAJĄC ORTOPEDYCZNE, PROWADZONA W WYSPECJALIZOWANYCH SKLEPACH
	3	72, 11, , BADANIA NAUKOWE I PRACE ROZWOJOWE W DZIEDZINIE BIOTECHNOLOGII
	4	72, 19, , BADANIA NAUKOWE I PRACE ROZWOJOWE W DZIEDZINIE POZOSTAŁYCH NAUK PRZYRODNICZYCH I TECHNICZNYCH
	5	10, 86, , PRODUKCJA ARTYKUŁÓW SPOŻYWCZYCH HOMOGENIZOWANYCH I ŻYWNOSCI DIETETYCZNEJ
	6	17, 22, , PRODUKCJA ARTYKUŁÓW GOSPODARSTWA DOMOWEGO, TOALETOWYCH I SANITARNYCH
	7	21, 1, , PRODUKCJA PODSTAWOWYCH SUBSTANCJI FARMACEUTYCZNYCH
	8	21, 20, , PRODUKCJA LEKÓW I POZOSTAŁYCH WYROBÓW FARMACEUTYCZNYCH
	9	22, 19, , PRODUKCJA POZOSTAŁYCH WYROBÓW Z GUMY

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	12.07.2017	OD 10.03.2016 DO 31.12.2016
	2	19.07.2018	OD 01.01.2017 DO 31.12.2017
3.Wzmianka o złożeniu uchwały lub postanowienia o zatwierdzeniu rocznego sprawozdania finansowego	1	*****	OD 10.03.2016 DO 31.12.2016
	2	*****	OD 01.01.2017 DO 31.12.2017
4.Wzmianka o złożeniu sprawozdania z działalności podmiotu	1	*****	OD 10.03.2016 DO 31.12.2016
	2	*****	OD 01.01.2017 DO 31.12.2017

Rubryka 3 - Sprawozdania grupy kapitałowej
Brak wpisów

Rubryka 4 - Przedmiot działalności statutowej organizacji pożytku publicznego
Brak wpisów

Rubryka 5 - Informacja o dniu kończącym rok obrotowy	
1.Dzień kończący pierwszy rok obrotowy,	31.12.2016

za który należy złożyć sprawozdanie
finansowe

Dział 4

Rubryka 1 - Zaległości

Brak wpisów

Rubryka 2 - Wierzytelności

Brak wpisów

Rubryka 3 - Informacje o oddaleniu wniosku o ogłoszenie upadłości na podstawie art. 13 ustawy z 28 lutego 2003 r. Prawo upadłościowe albo o zabezpieczeniu majątku dłużnika w postępowaniu w przedmiocie ogłoszenia upadłości albo w postępowaniu restrukturyzacyjnym albo po prawomocnym umorzeniu postępowania restrukturyzacyjnego

Brak wpisów

Rubryka 4 - Umorzenie 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 - Informacje o postępowaniach restrukturyzacyjnych , o postępowaniu naprawczym lub o przymusowej restrukturyzacji

Brak wpisów

Rubryka 8 - Informacja o zawieszeniu działalności gospodarczej

Brak wpisów

data sporządzenia wydruku 08.04.2019

adres strony internetowej, na której są dostępne informacje z rejestru: ekrs.ms.gov.pl



BNP Paribas Bank Polska S.A.
ul. Kasprzaka 10/16, 01-211 Warszawa
www.bnpparibas.pl

POTWIERDZENIE WYKONANEJ OPERACJI**ZLECENIODAWCA****BENEFICJENT**

Nadawca	ALVOGEN PHARMA SP. Z O.O. FRANCISZKA KNIAŻNINA 4A/7 01-607 WARSZAWA	Odbiorca	URZĄD ZAMÓWIEŃ PUBLICZNYCH Postępu 17a 02-676 Warszawa
Nr rachunku	77 1750 0009 0000 0000 3878 7942	Nr rachunku	60 1010 1010 0081 3622 3100 0000
Nazwa banku	BNPPL Centrala	Nazwa banku	NBP O/Okr./W-wa 10101010
Nr ref. operacji	M190920000074619		
Rodzaj operacji	Polecenie Przelewu Wystane/Online Biznes		
Tytuł operacji	Odwoł od czyn zamaw w post o udz za m publ org przez SPZOZ MSWiA w Pozn aniu dost leków stosow w progr lek owych leczenia SM ZP/p/10/19		
Data księgowania	02-04-2019		
Data operacji	02-04-2019		
Kwota	-15 000,00 PLN		

Data wystawienia dokumentu: 03-04-2019, 09:35:22

Dokument wygenerowany elektronicznie, nie wymaga pieczęci ani podpisu.

Dokument sporządzony na podstawie art. 7 Ustawy Prawo Bankowe (Dz. U. Nr 140 z 1997 roku, poz. 939 z późniejszymi zmianami)

*koszt połączenia - cena 1 impulsu + VAT wg taryfy TP S.A.



BNP Paribas Bank Polska S.A.
ul. Kasprzaka 10/16, 01-211 Warszawa
www.bnpparibas.pl

POTWIERDZENIE WYKONANEJ OPERACJI**ZLECENIODAWCA****BENEFICJENT**

Nadawca	ALVOGEN PHARMA SP. Z O.O. FRANCISZKA KNIAŻNINA 4A/7 01-607 WARSZAWA	Odbiorca	URZĄD DZIELNICY MOKOTÓW M.ST. WARSZ AWY ul. Rakowiecka 25/27 02-517 Warszawa
Nr rachunku	77 1750 0009 0000 0000 3878 7942		
Nazwa banku	BNPPL Centrala	Nr rachunku	18 1030 1508 0000 0005 5002 3113
Nr ref. operacji	M190920000074625	Nazwa banku	BH RCR/Olsztyn 10301508
Rodzaj operacji	Polecenie Przelewu Wystane/Online Biznes		
Tytuł operacji	opł skarb od pełnom dla Anny Banasz ewskiej do repr Alvogen Pharma prze d KIO w sprawie postępowania ZP/ p/1 0/19		
Data księgowania	02-04-2019		
Data operacji	02-04-2019		
Kwota	-17,00 PLN		

Data wystawienia dokumentu: 03-04-2019, 09:35:22

Dokument wygenerowany elektronicznie, nie wymaga pieczęci ani podpisu.

Dokument sporządzony na podstawie art. 7 Ustawy Prawo Bankowe (Dz. U. Nr 140 z 1997 roku, poz. 939 z późniejszymi zmianami)

[w prawym górnym rogu każdej strony logo: MEB]

Publiczny Raport Oceniający Omówienie naukowe

**Glatirameeractetaat Alvogen 40 mg/ml,
roztwór do wstrzykiwań
w ampulko-strzykawce
(octan glatiramery)**

NL/H/3778/001/DC

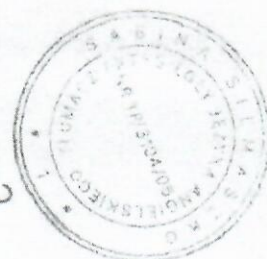
Data: 18 stycznia 2018 r.

Ten modul odzwierciedla dyskusję naukową dotyczącą zatwierdzenia produktu: Glatirameeractetaat Alvogen 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka. Procedurę sfinalizowano dnia 3 października 2017r. Informacje dotyczące zmian po tej dacie znajdują się w punkcie „kroki podjęte po finalizacji” na końcu niniejszego raportu oceniającego PAR.

Lista odniesień do literatury znajduje się na stronie 14.

Zu zgo... z oryginałem

Reman...
A



TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

Załącznik I – Kliniczna ocena badania GATE

I. Skuteczność kliniczna

Plan i cele badania

Badanie GATE to wieloośrodkowe 9-miesięczne badanie z randomizacją, przeprowadzone w równoległych grupach pacjentów metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, mające na celu ocenę równoważności leków, gdzie porównano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję octanu glatirameru 20 mg/ml (GTR, Alvogen B.V.) do Copaxone (Teva Pharmaceuticals Ltd) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), a następnie oceniano leczenie produktem GTR Alvogen w 15-miesięcznej fazie otwartej.

Ambulatoryjnych pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat, z co najmniej 1 rzutem choroby w roku poprzedzającym okres przesiewowy i z 1 do 15 zmian T1-GdE w mózgu randomizowano w stosunku 4,3:4,3:1 do grup otrzymujących 20 mg produktu GTR Alvogen, 20 mg produktu Copaxone lub placebo w postaci codziennych wstrzyknięć podskórnych podawanych przez 9 miesięcy. Zrandomizowano w sumie 796 uczestników.

Celem podwójnie zaślepionej fazy tego badania było wykazanie, że skuteczność badanej formuły jest równoważna skuteczności produktu Copaxone w grupie pacjentów z RRMS. Pierwszorzędnym punktem końcowym fazy podwójnie zaślepionej była liczba zmian T1-GdE w badaniu MRI mózgowia w miesiącach 7 - 9.

Cele fazy otwartej badania to ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji długoterminowego leczenia (dwa lata) produktem GTR Alvogen oraz ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia po przestawieniu pacjenta stosującego uprzednio produkt Copaxone na leczenie GTR Alvogen.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały inne parametry obrazowania metodą MRI, roczny wskaźnik rzutów [*annualized relapse rate - ARR*], ocenę według rozszerzonej skali niewydolności ruchowej [*Expanded Disability Status Scale - EDSS*] i okres wolny od aktywnej choroby. Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych, odczynów w miejscu wstrzyknięcia, parametrów życiowych i wyników rutynowych badań laboratoryjnych krwi.

Metody statystyczne

Czułość badania GATE oceniono poprzez wykazanie przewagi obu aktywnych metod leczenia nad placebo. MAH wykorzystał także inny argument potwierdzający czułość badania: w obu grupach otrzymujących aktywne leczenie, zarówno w analizie zbioru FAS, jak i w analizie zbioru PPS, górna granica 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych (GMR) liczby zmian T1-GdE w miesiącach 7 do 9 dla produktów GTR Alvogen i Copaxone łącznie wobec placebo wyniosła <1. Ten argument uważa się za mniej istotny, ponieważ zgodnie z omówieniem w opinii naukowej łączna analiza produktów Copaxone i GTR Alvogen wobec placebo nie jest zalecana.

Marginesy równoważności

W celu zapewnienia utrzymania minimalnego efektu leczenia aktywnego, górną granicę marginesu równoważności ustalono w połowie wartości 1,75, tj. na poziomie 1,375. Symetryczne marginesy w skali logarytmicznej powodują niższą granicę, wynoszącą 0,727, po przekształceniu wstecznym. Przy obliczonej wielkości próby i przewidywanej na podstawie piśmiennictwa zmienności (Comi i in., 2001³; Tubridy i in., 1998⁴), górna granica 95% CI wynosząca 1,375 pozwoliłaby na szacunkową maksymalną różnicę (oszacowań punktowych) liczby ognisk wynoszącą około 10% między grupami otrzymującymi leki aktywne.

Sormani i Bruzzi (2013⁵) przeprowadzili metaanalizy, w których ustalono korelację między zmianami ogniskowymi w badaniu MRI i częstością rzutów, co pozwala na przełożenie punktów końcowych dotyczących obrazowania MRI na częstość rzutów, które są typowym punktem końcowym w badaniach rejestracyjnych nowych leków na SM. Metaanalizy wskazują, że w przypadku różnicy względnej oszacowań punktowych wynoszącej 10% (wskaźnik 1,10) dla zmian T1-GdE, powiązana z nią różnica częstości rzutów między grupą otrzymującą GTR Alvogen a grupą otrzymującą Copaxone będzie mniejsza niż 7%. Należy to uwzględnić w kontekście opublikowanych wyników wskazujących na obniżenie częstości rzutów u pacjentów leczonych produktem Copaxone w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo o około 30% (Comi i in., 2001; Johnson i in., 1995⁶). Stąd wniosek, że utrzyma się ponad 75% wpływu produktu Copaxone na częstość rzutów (7% z 30%). Podsumowując, założone z góry marginesy równoważności dla pierwszorzędnego punktu końcowego, ognisk T1-GdE, odpowiadają maksymalnej dozwolonej różnicy względnej częstości rzutów uważanej za dopuszczalną klinicznie.

Z punktu widzenia oceny przewagi wytyczne wymagają, aby pierwszorzędną populacją analizowaną były pełny zbiór do analizy (FAS), ponieważ z reguły daje on zachowawcze oszacowanie efektu leczenia. W przypadku oceny równoważności wytyczne zalecają analizę opartą na zbiorze pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania (PPS), ponieważ na ogół zapewnia on większą czułość wykrywania różnic między poszczególnymi metodami leczenia (ICH

Za zgodność z oryginałem

Remanlu



TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

E9, Statistical Principles for Clinical Trials 1998). W badaniu GATE oceniano zarówno przewagę nad placebo (w celu oceny czułości testu), jak i równowagę w stosunku do produktu Copaxone. Ogólnie, zbiór FAS wybrano do analizy populacji pierwszorzędowej pod kątem skuteczności leczenia. Zbiór ten obejmował wszystkich uczestników badania poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. Przeprowadzono również analizę zbioru PPS. Odpowiednie różnice między FAS a PPS należało poddać dalszym badaniom.

Opisane metody oceny przewagi nad placebo i równowagi z produktem Copaxone uważa się za odpowiednie i dopuszczalne.

W opinii naukowej CHMP stwierdzono, że parametry MRI będą dopuszczalne dla wykrycia efektu i ustalenia równowagi dwóch produktów zawierających glatiramer w badaniu o krótszym czasie trwania, w przypadku gdy dane jakościowe wskazują na wysoki poziom podobieństwa. Także aktualna wytyczna CHMP dotycząca stwardnienia rozsianego (EMA/CHMP/771815/2011, ed. 2) stwierdza, że punkty końcowe odnoszące się do obrazu MRI mogą być wystarczające do wykazania podobieństwa dwóch produktów w kontekście wniosków rejestracyjnych dotyczących leków biopodobnych i generycznych. Przyjęto tu założenie, że zgodnie z zasadami pomostowymi wykazanie podobnej aktywności biologicznej jest wystarczające niezależnie od dyskusji dotyczącej związku między zmianami ogniskowymi w obrazie MRI a rzutami choroby. Badanie zaprojektowano zgodnie z zaleceniami zawartymi w opinii naukowej. Uważa się je za odpowiednie do oceny podobieństwa aktywności biologicznej między produktem badanym a produktem referencyjnym.

Wyniki

Okres leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby

Pełny zbiór do analizy (FAS) obejmował 794 uczestników, z których 353 zrandomizowano do grupy otrzymującej GRT Alvogen, 357 do grupy otrzymującej Copaxone, a 84 - do grupy otrzymującej placebo. W każdej grupie leczniczej średni czas ekspozycji na lek wyniósł 0,7 roku. Pacjenci w grupie placebo nie byli ekspozowani na octan glatiramery w fazie podwójnie zaślepionej badania.

9-miesięczny okres leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby ukończyło w sumie 735 pacjentów (92,5%). Wskaźniki przerywania udziału w badaniu były podobne w grupie otrzymującej GRT Alvogen (25 pacjentów, 7,0%) jak w grupie otrzymującej Copaxone (33 pacjentów, 9,2%), a w obu tych grupach były one wyższe niż w grupie placebo (3 pacjentów, 3,6%). W momencie randomizacji wszystkie grupy lecznicze były bardzo podobne pod względem cech demograficznych i innych cech wyjściowych, jak również pod względem charakterystyki SM.

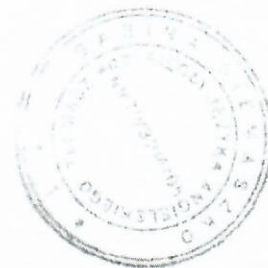
Czułość testu

W przypadku omawianego badania wykazano czułość testu, ponieważ w obu grupach otrzymujących leczenie aktywne wykazano przewagę nad placebo. Stosunek średnich geometrycznych (GMR) dla produktu Copaxone wyniósł 0,466 [95%CI 0,3426; 0,633], a dla produktu GRT Alvogen - 0,510 [95%CI 0,374; 0,696].

Analiza równowagi

Wyniki stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy (liczba zmian ogniskowych w obrazie MRI w miesiącach 7, 8 i 9) wskazują na podobną aktywność biologiczną produktów GRT Alvogen i Copaxone (patrz tabele poniżej).

Roman



Za zgodność z oryginałem

20

TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

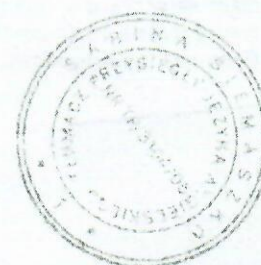
Tabela 1 Liczba zmian ogniskowych T1-GdE w miesiącach 7 do 9 (pełny zbiór do analizy) - GTR = octan glatirameru w produkcie Alvogen

	GTR N=353	Copaxone® N = 357	Placebo N= 84
Miesiąc 7			
n	327	329	81
Średnia (SD)	1,2 (2,62)	1,1 (2,50)	2,1 (3,05)
Średnia geometryczna	0,88	0,85	1,29
Mediana	0,0	0,0	1,0
Min / Max	0,0 / 30,0	0,0/22,0	0,0/13,0
Miesiąc 8			
n	320	313	79
Średnia (SD)	1,2(2,55)	1,0(2,21)	1,7 (2,29)
Średnia geometryczna	0,89	0,83	1,17
Mediana	0,0	0,0	1,0
Min / Max	0,0/30,0	0,0/22,0	0,0/11,0
Miesiąc 9			
n	315	301	76
Średnia (SD)	1,1 (2,81)	0,8 (1,44)	2,3(2,87)
Średnia geometryczna	0,84	0,77	1,50
Mediana	0,0	0,0	1,0
Min / Max	0,0/34,0	0,0/9,0	0,0 /14,0

Tabela 2 Pierwszo rzędowa analiza skuteczności: Stosunek średnich geometrycznych liczby zmian ogniskowych wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka cieniującego w miesiącach 7, 8 i 9 w grupie leczonej GTR (octan glatirameru w produkcie Alvogen) do grupy leczonej produktem Copaxone (zbiory FAS i PPS).

	Oszacowanie punktowe	95% CI
Pełen zbiór do analizy [FAS]		
Stosunek Średnich geometrycznych GTR / Copaxone®	1,097	[0,884; 1,362]
Zbiór obejmujący pacjentów leczonych zgodnie z protokołem [PPS]		
Stosunek Średnich geometrycznych GTR / Copaxone®	1,099	[0,881; 1,370]

Remanek



Za zgodność z oryginałem
My

21

TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

Tabela 3 Zmiana liczby i objętości zmian ogniskowych w obrazach T2-zależnych w miesiącach 7 i 9 w stosunku do stanu wyjściowego (zbiór FAS) - GTR = octan glatirameru w produkcji Alvogen

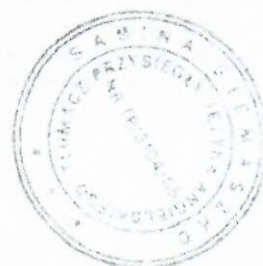
	GTR N=353	Copaxone® N=357	Placebo N=84
Liczba zmian w obrazach T2-zależnych			
Zmiana w miesiącu 7			
n	320	325	80
Średnia (SD)	6,6(9,19)	5,5 (7,31)	7,8 (9,61)
Mediana	4,0	3,0	5,0
Min / Max	-1,0/73,0	-2,0 /60,0	-1,0/52,0
Średnia najmniejszych kwadratów ¹	5,77	4,65	6,91
95% CI	[4,06; 7,48]	[2,96; 6,34]	[4,61; 9,21]
Zmiana w miesiącu 9			
n	308	296	75
Średnia (SD)	9,2(13,94)	7,3 (9,43)	11,1(11,39)
Mediana	5,0	4,0	7,0
Min / Max	-1,0/147,0	-2,0/71,0	0,0/50,0
Średnia najmniejszych kwadratów ¹	7,87	5,93	9,77
95% CI	[5,39; 10,34]	[3,44; 8,41]	[6,44; 13,10]
Objętość zmian ogniskowych w obrazach T2-zależnych (mm³)			
Zmiana w miesiącu 7			
N	318	323	79
Średnia (SD)	349,7(2188,87)	328,4(1665,96)	7,2 (4603,45)
Mediana	176,5	105,0	268,0
Min /Max	-24503,0 / 11551,0	-9892,0 / 13440,0	-38374,0 / 7890,0
Średnia najmniejszych kwadratów ¹	305,66	282,58	-43,99
95% CI	[-190,77; 802,09]	[-209,21; 774,38]	[-714,43; 626,44]
Zmiana w miesiącu 9			
N	304	294	74
Średnia (SD)	466,0 (2255,91)	449,2(1656,73)	388,2 (4979,83)
Mediana	277,0	163,0	443,0
Min / Max	-22481,0/10426,0	-9892,0 / 9084,0	-38374,0/ 13006,0
Średnia najmniejszych kwadratów ¹	377,62	358,18	297,93
95% CI	[-160,52; 915,77]	[-181,24; 897,61]	[-428,80; 1024,66]

¹ Średnia najmniejszych kwadratów: oszacowane średnie najmniejszych kwadratów uzyskane przy użyciu modelu ANCOVA, zakładającego dystrybucję normalną i uwzględniającego, jako współzmiennne, zmienne stratyfikacyjne: region geograficzny i liczbę zmian T1-GdE w okresie przesiewowym (jedna wobec 2 do 15).

Średnia najmniejszych kwadratów dla liczby zmian T1-GdE w miesiącach 7 do 9 wyniosła 0,447 w grupie otrzymującej GRT Alvogen i 0,408 w grupie otrzymującej Copaxone. Wynik oszacowania punktowego stosunku zmian T1-GdE GRT Alvogen /Copaxone w zbiorze FAS wyniósł 0,095 z 95% CI [0,883; 1,360] (patrz tabela 4). Wynik oszacowania punktowego stosunku zmian T1-GdE GRT Alvogen /Copaxone w zbiorze PPS wyniósł 1,099 z 95% CI [0,881; 1,370]. Zdefiniowany z góry przedział równoważności wyniósł [0,727; 1,375], ponieważ taki przedział został uzgodniony w opinii naukowej jako wystarczająco wąski do testów równoważności. Ponieważ w obu analizach 95% CI mieściły się w tym uprzednio zdefiniowanym przedziale równoważności, wysunięto wniosek, że produkt GRT Alvogen i produkt Copaxone są równoważne.

Za zgodnym z oryginałem

Roman



22

TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

Tabela 4 Wyniki analizy czułości dla testów równoważności (faza podwójnie zaślepiena - zbiór FAS) - GTR = octan glatirameru w produkcie Alvogen

Analizy	N	Średnia najmniejszych kwadratów (SEM)		Stosunek GTR/Copaxone® [95% CI]
		GTR	Copaxone®	
Z góry zaplanowana analiza (NB)	668	0,447 (0,0634)	0,408 (0,0590)	1,095 [0,883; 1,360]
Wykorzystanie rozkładów alternatywnych:				
Poissona	668	0,446 (0,0633)	0,408 (0,0589)	1,093 [0,881; 1,357]
Poissona, ar(1)	668	0,412 (0,0604)	0,381 (0,0568)	1,083 [0,867; 1,353]
Wpływ wykluczenia uczestników ze skrajnymi wartościami (rozkład NB), zdefiniowanymi jako:				
Powyżej 10 T1-GdE w miesiącach 7,8,9	655	0,437 (0,0602)	0,401 (0,0566)	1,090 [0,885; 1,342]
Powyżej 15 T1-GdE w miesiącach 7, 8, 9	662	0,443 (0,0621)	0,406 (0,0580)	1,090 [0,882; 1,347]
Powyżej 15 T1-GdE wyjściowo	658	0,439 (0,0627)	0,393 (0,0575)	1,117 [0,897; 1,391]
Bezwzględna liczba zmian rezydualnych ≥ 6	661	0,444 (0,0621)	0,404 (0,0577)	1,099 [0,889; 1,358]
Wpływ brakujących wartości (rozkład NB), w zależności od metody ich przypisywania:				
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	587	0,464 (0,0676)	0,399 (0,0602)	1,163 [0,926; 1,462]
LOCF	656	0,441 (0,0633)	0,395 (0,0580)	1,116 [0,897; 1,389]

Inne punkty końcowe

Wyniki w zakresie drugorzędowych punktów końcowych dotyczące rzutów i skali EDSS były mniej jasne. Biorąc pod uwagę czas trwania badania wynoszący 9 miesięcy, w odniesieniu do skali EDSS można się tego spodziewać. Całkowita liczba potwierdzonych rzutów wyniosła 84 u 72 pacjentów z grupy otrzymującej GRT Alvogen, 115 u 94 pacjentów z grupy otrzymującej Copaxone i 26 u 22 pacjentów z grupy placebo.

Średnia LS [95% CI] rocznych odsetków nawrotów (ARR) wyniosła 0,31 [0,20; 0,48] w grupie otrzymującej GRT Alvogen, 0,40 [0,26; 0,62] w grupie otrzymującej Copaxone i 0,38 [0,22; 0,66] w grupie otrzymującej placebo. Wydaje się, że czas trwania badania był za krótki, aby zapewnić czułość testu dla tych punktów końcowych, ponieważ wyniki uzyskane w dwóch grupach otrzymujących leczenie aktywne i w grupie placebo nie różniły się znamienne. Ponadto badanie nie miało odpowiedniej siły do wykazania skuteczności mierzonej ARR. Ponadto populację pacjentów uczestniczących w badaniu można uznać za populację o łagodnym nasileniu SM, ponieważ liczba rzutów w ciągu 2 lat poprzedzających badanie była niska we wszystkich grupach leczniczych. Roczny odsetek rzutów obniża się w populacji pacjentów z SM w ciągu ostatnich dwóch dekad, co utrudnia wykazanie skuteczności mierzonej odsetkami rzutów.

Ponadto przyjęto tu założenie, że zgodnie z zasadami pomostowymi wykazanie podobnej aktywności biologicznej jest wystarczające niezależnie od dyskusji dotyczącej związku między zmianami ogniskowymi w obrazie MRI a rzutami choroby. Dlatego ustalono, że kryteria MRI są dopuszczalne, a, co za tym idzie, uzyskano cel pierwszorzędowy badania.

Okres obserwacji kontrolnej

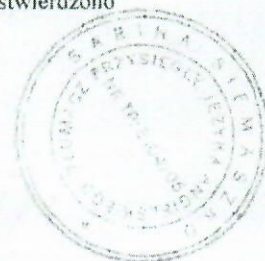
Do fazy otwartej badania weszło 728 pacjentów, a 670 pacjentów ukończyło tę fazę. Na początku fazy otwartej wszyscy pacjenci zostali przestawieni na GRT Alvogen. Badanie ukończyło 93,8% uczestników z grupy GRT Alvogen /GRT Alvogen, w porównaniu do 92,9% uczestników z grupy Copaxone/GRT Alvogen i 81,5% uczestników z grupy placebo/GRT Alvogen.

W punkcie wyjściowym fazy otwartej badania średnia liczba (SD) ognisk T1-GdE wynosiła 1,1 (2,77) w grupie GRT Alvogen /GRT Alvogen, 0,8 (1,43) w grupie Copaxone/GRT Alvogen i 2,2 (2,82) w grupie placebo/GRT Alvogen. Na zakończenie fazy otwartej badania po 24 miesiącach średnia liczba ognisk T1-GdE wynosiła 0,7 (1,70) w grupie GRT Alvogen /GRT Alvogen, 0,6 (1,38) w grupie Copaxone/GRT Alvogen i 0,9 (2,19) w grupie placebo/GRT Alvogen. Jak widać, średnia liczba ognisk T1-GdE nadal malała w fazie otwartej badania we wszystkich grupach leczniczych.

Średnia zmiana punktacji w skali EDSS po 12 i 18 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego fazy otwartej wyniosła 0,0 we wszystkich grupach leczniczych. Po 24 miesiącach wartość ta wyniosła 0,0 w grupie GRT Alvogen /GRT Alvogen oraz w grupie Copaxone/GRT Alvogen i 0,1 in w grupie placebo/GRT Alvogen. W analizie całego okresu trwania badania - od punktu wyjściowego fazy podwójnie zaślepionej do upływu 24 miesięcy stwierdzono

23
Za zgodność z oryginałem

Reman...
23



TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

podobne liczby. Octan glatirameru nie wykazał wpływu na progresję niepełnosprawności, co było do przewidzenia.

W fazie otwartej średnia LS (95% CI) rocznych odsetków nawrotów wyniosła 0,21 (0,13; 0,34) w grupie GRT Alvogen /GRT Alvogen, 0,24 (0,15; 0,39) w grupie Copaxone/GRT Alvogen i 0,23 (0,12; 0,42) w grupie placebo/GRT Alvogen. Odpowiednie wartości ARR (95% CI) dla całego okresu trwania badania od punktu wyjściowego fazy podwójnie zaślepionej do upływu 24 miesięcy w grupach GRT Alvogen /GRT Alvogen, Copaxone/GRT Alvogen i placebo/GRT Alvogen wyniosły, odpowiednio, 0,25 (0,18; 0,37), 0,31 (0,22; 0,45) i 0,30 (0,19; 0,47).

II. Bezpieczeństwo kliniczne

W podwójnie zaślepionej fazie badania GATE liczba uczestników zgłaszających zdarzenia niepożądane (AE) lub zdarzenia niepożądane związane z lekiem była porównywalna we wszystkich trzech grupach leczniczych. W grupie otrzymującej GRT Alvogen AE zgłosiło 51,0% uczestników, AE związane z lekiem - 35,4% uczestników. Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zgłoszono u 12 uczestników (3,4%), przy czym u trzech uczestników były to SAE związane z lekiem. Dwunastu uczestników badania (3,4%) z grupy otrzymującej GRT Alvogen przerwało przyjmowanie leku badanego i/lub udział w badaniu z powodu AE. Nie zgłoszono przypadków zgonów w tym badaniu.

Według słownika MedDRA, najczęściej występujące AE należały do klasy [system-organ class - SOC] „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Odsetek uczestników, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie z tej klasy wyniósł 30,3% w grupie otrzymującej GRT Alvogen, co jest porównywalne z wartością uzyskaną dla grupy otrzymującej Copaxone - 32,2% - oraz nieco wyższe od wartości uzyskanej w grupie placebo - 20,2%.

Częste AE zgłaszane w klasie „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” były także zdarzeniami najczęściej uznawanymi za zdarzenia związane z lekiem.

Częstość występowania zdarzeń z pozostałych klas (SOC) była podobna we wszystkich grupach leczniczych, a częstość występowania poszczególnych AE nie była w sposób powtarzalny wyższa w żadnej z grup leczniczych.

W okresie obserwacji kontrolnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 35,9%. AE związane z lekiem wystąpiły u 10,9% pacjentów. Liczby te są niższe od wartości stwierdzonych w grupie otrzymującej GRT Alvogen i w grupie otrzymującej Copaxone w podwójnie zaślepionej fazie badania. AE najczęściej występowały w klasie „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, przy czym najczęściej zgłaszanym AE było zapalenie jamy nosowej i gardła. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia była znacznie niższa niż w podwójnie zaślepionej fazie badania.

W okresie obserwacji kontrolnej badania nie stwierdzono przypadków zgonów pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 pacjentów (3,0%). SAE, które uznano za związane z leczeniem, to obrzęk naczyniowy, łuszczyca, zakrzepica tętnic obwodowych i reakcja anafilaktyczna 10 uczestników (1,4%) przerwało udział w badaniu z powodu AE.

Nie stwierdzono zauważalnych różnic tolerancji leku między pacjentami, którzy kontynuowali leczenie produktem GRT Alvogen w okresie obserwacji kontrolnej, a pacjentami, których przestawiono z produktu Copaxone na GRT Alvogen.

MAH przedstawił także wyniki oceny immunogenności produktu w całym okresie trwania badania. Poczynając od 3. miesiąca, odsetek pacjentów z grup otrzymujących GRT Alvogen i Copaxone, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciwko glatiramerowi, wyniósł >90%. Dane te wskazują, że tworzenie przeciwciał utrzymywało się na stałym poziomie w 24-miesięcznym okresie badania i nie stwierdzono zauważalnych różnic między grupami leczniczymi (GRT Alvogen /GRT Alvogen, Copaxone/GRT Alvogen i placebo/GRT Alvogen).

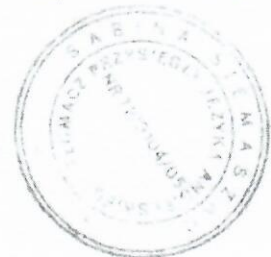
Znaczenie kliniczne ADA przeciwko glatiramerowi pozostaje niejasne, niemniej poziom wytwarzania ADA w grupach otrzymujących Copaxone i GRT Alvogen był porównywalny.

III. Omówienie aspektów klinicznych

W przypadku tej hybrydowej procedury rejestracyjnej uwzględniane są badania kliniczne i doświadczenie z produktem innowacyjnym Copaxone. Na poparcie wniosku o rejestrację MAH przeprowadził 9-miesięczne wieloośrodkowe badanie randomizowane w równoległych grupach pacjentów, wykorzystujące metodę podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniające równowagę leków poprzez porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji produktu GRT Alvogen i produktu referencyjnego Copaxone. Do badania włączano pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Po fazie podwójnie zaślepionej następowała faza otwarta badania, w której oceniano leczenie produktem GRT Alvogen przez 15 miesięcy.

Strona zainteresowana przedstawiła swój pogląd na szereg kwestii, przede wszystkim brak czułości testu w odniesieniu do ARR, niespójność między wynikiem mierzonym stanem zmian ogniskowych w obrazie MRI a wynikami w zakresie ARR oraz różnice wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu GATE.

Za zgodność wyginałem



TLUMACZENIE UWIERZYTELNIONE Z JEZYKA ANGIELSKIEGO

Zasadniczo, potwierdzenie skuteczności terapeutycznej wymagałoby porównania zarówno punktów końcowych dotyczących MRI, jak i klinicznych punktów końcowych u pacjentów z SM, co byłoby wymagane w przypadku porównywania niepodobnych produktów przeznaczonych do leczenia SM. Jednakże zgodnie z zasadami pomostowymi wykazanie podobnej aktywności biologicznej (np. w postaci parametrów obrazu MRI jako punktów końcowych) uważane jest za wystarczające i było zalecane w szeregu opinii naukowych.

Przedstawione dane uzyskane na podstawie badania klinicznego wykazały podobny wpływ produktów GRT Alvogen i Copaxone na pierwszorzędowy punkt końcowy (liczbę ognisk T1-GdE w miesiącach 7, 8 i 9) w zakresie uzgodnionych marginesów równoważności. MAH przedstawił także wystarczające wyjaśnienie niewykrycia trendu rocznego wskaźnika rzutów (ARR): badanie nie było wystarczająco czułe do ustalenia wpływu leku na ARR z powodu zbyt małej próby i zbyt krótkiego czasu trwania badania. Ponadto roczny wskaźnik rzutów w populacji pacjentów z SM o łagodnym przebiegu choroby (czyli takich, jak włączani do badania) jest ogólnie niski. Co więcej, ponieważ badanie kliniczne przeprowadzono w celach „pomostowego” porównania leków, wykazanie podobnej aktywności biologicznej jest wystarczające niezależnie od dyskusji dotyczącej związku między zmianami ogniskowymi w obrazie MRI a rzutami choroby.

Ogólnie rzecz ujmując, przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa sugerują, że profil bezpieczeństwa produktu GRT Alvogen był podobny do profilu bezpieczeństwa produktu Copaxone, także w perspektywie długoterminowej. Wskazuje na to podobna częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), w tym ciężkich AE, poważnych AE, AE związanych z badanym produktem leczniczym i AE prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub przerwania stosowania badanego produktu leczniczego. Wykazano również podobieństwo odpowiedzi immunologicznej. Dla omawianego produktu leczniczego opracowano adekwatny plan zarządzania ryzykiem. Na podstawie zastrzeżeń podniesionych przez stronę zainteresowaną, kraje członkowskie nie znajdują powodu do rewizji wniosków.

Bibliografia

- 3 Comi.G., Filippi.M. i Wolinsky, J.S. (2001). European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann. Neurol.* 2001; 49:290-297
- 4 Tubridy,N. Ader.H.J., Barkhof, F. Thompson, A.J. i Miller,D.H. (1998). Exploratory treatment trials in multiple sclerosis using MRI: sample size calculations for relapsing-remitting and secondary progressive subgroups using placebo controlled parallel groups. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64, 50-55.
- 5 Sormani,M.P. and Bruzzi, P. (2013). MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta- analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 12, 669-76
- 6 Johnson, K.P., Brooks, B.R., Cohen, J.A., Ford, C.C., Goldstein, J., Lisak, R.P., Myers, L.W., Panitch, H.S., Rose, J.W. i SchiffTer, R.B. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing- remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45, 1268-1276

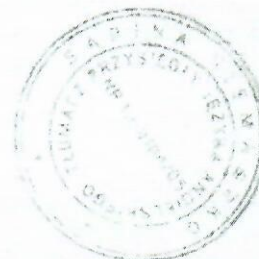
Ja, Sabina Ewa Siemaszko, tłumacz przysięgły języka angielskiego, potwierdzam zgodność tłumaczenia niniejszego dokumentu na język polski z wydrukiem dokumentu w języku angielskim.

Numer wpisu na liście tłumaczy przysięgłych prowadzoną przez Ministra Sprawiedliwości: TP/3104/05

Pobrano wynagrodzenie tłumacza za 67 stron/1125 znaków

Repertorium nr 0710/2018, 5 listopada 2018

Remanler



*Za zgodność
MMJ oryginałem*

[Signature]