



**GŁÓWNY INSPEKTOR
FARMACEUTYCZNY**

Warszawa, dnia 24.08. 2009r.

GIF-P-R-450-86-11/JD/07/08/09

DECYZJA

Na podstawie art. 62 ust. 1 i ust. 2 pkt 1 i art. 53 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. nr 53 poz. 533 z późn. zm.) oraz art. 107 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 roku Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271 z późn. zm.)

Główny Inspektor Farmaceutyczny

nakazuje

firmie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. natychmiastowe zaprzestanie prowadzenia niezgodnej z obowiązującymi przepisami, reklamy produktu leczniczego DUROGESIC system transdermalny, kierowanej do osób uprawnionych do wypisywania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w formie ogłoszenia oznaczonego symbolem Padv/DUR/01/Feb07, zatytułowanego „Odbicie nie zawsze jest wierne”, publikowanego w czasopismach specjalistycznych przeznaczonych dla lekarzy.

Uzasadnienie

Zgodnie z art. 62 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, Główny Inspektor Farmaceutyczny sprawuje nadzór nad przestrzeganiem przepisów ustawy w zakresie reklamy.

Mając na uwadze wymienione powyżej uprawnienie ustawowe Główny Inspektor Farmaceutyczny wszczął postępowanie administracyjne w związku z podejrzeniem, że reklama produktu leczniczego DUROGESIC system transdermalny, kierowana do osób uprawnionych do wypisywania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w formie ogłoszenia oznaczonego symbolem Padv/DUR/01/Feb07, zatytułowanego „Odbicie nie zawsze jest wierne”, publikowanego w czasopismach specjalistycznych przeznaczonych dla lekarzy może naruszać art. 53 ust.1 wskazanej ustawy, zgodnie z którym, reklama produktu leczniczego nie może wprowadzać w błąd, powinna prezentować produkt leczniczy

obiektywnie oraz informować o racjonalnym stosowaniu. Tymczasem w przedmiotowym ogłoszeniu zamieszczono zdjęcie postaci kobiety leżącej na wodzie oraz nieostre i zniekształcone jej odbicie w wodzie. Istotnym elementem przedmiotowej reklamy są sformułowania: „Odbicie nie zawsze jest wierne” oraz „Wybierz sprawdzoną skuteczność przeciwbólową”. Poniżej opisanego rysunku znajduje się wykres, pokazujący, że lek generyczny może się różnić od leku referencyjnego o 20 % *in minus* oraz o 25 % *in plus* oraz napis „W świetle praw UE lek generyczny może się różnić się od preparatu referencyjnego, jeżeli chodzi o biodostępność w zakresie -20% do +25 %”. Sposób prezentacji leku oryginalnego i generycznego sugeruje odbiorcy reklamy, że lek generyczny różni się od leku innowacyjnego, przy czym zła jakość odbitego obrazu sugeruje, że leki generyczne są lekami gorszej jakości w porównaniu z pierwowzorem a lek oryginalny przewyższa leki generyczne.

Również treść hasła „Wybierz sprawdzoną skuteczność przeciwbólową – Durogesic” w powiązaniu z pozostałymi elementami reklamy (odbity obraz wyraźnie gorszej jakości, wykres wraz z opisem mówiącym, że lek generyczny może różnić się w zakresie biodostępności) sugeruje odbiorcy reklamy, że leki generyczne nie są sprawdzone i skuteczne, takie zaś cechy posiadają leki oryginalne. Wymienione powyżej elementy reklamy produktu leczniczego Durogesic w postaci folderu oznaczonego symbolem Padv/DUR/01/Feb07 wzbudzają podejrzenie co do obiektywizmu przekazu i mogą wprowadzać w błąd.

W toku postępowania administracyjnego Główny Inspektor Farmaceutyczny Postanowieniem z dnia 15.10.2007 r. znak GIF-P-R-450-86-2/JD/07 postanowił dopuścić Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego „Pracodawcy.pl” do udziału w postępowaniu na prawach strony.

Jednocześnie Główny Inspektor Farmaceutyczny wystąpił do podmiotu prowadzącego reklamę o wyjaśnienia.

Strona tj. Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w piśmie skierowanym do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wyjaśniła, że zamieszczone w przedmiotowej reklamie treści mają za zadanie zwrócić uwagę odbiorcy reklamy na fakt jakimi parametrami i w jakim zakresie lek generyczny może różnić się od leku referencyjnego. Swoje stanowisko strona uzasadniła treścią informacji zawartej w pkt 4.2 i 4.4. Charakterystyki Produktu Leczniczego o treści: „W przypadku zmiany z jednego systemu transdermalnego na inny system transdermalny, zawierający fentanyl, zaleca się w celu zapewnienia ciągłości działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa pacjenta, dodatkowy nadzór lekarski oraz szczegółowe wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania (tak jak przy pierwszym ustalaniu dawki skutecznej klinicznie)”, wskazując jednocześnie, iż ma ona na celu zaznaczenie różnic występujących pomiędzy systemami transdermalnymi różnych producentów, a także ich

możliwych następstw. W ocenie strony produkt leczniczy Durogesic różni się od pozostałych produktów leczniczych w postaci systemu transdermalnego zawierającego fentanyl, czego dowodem jest zamieszczenie wspomnianej informacji w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W ocenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. – lekarz podejmując decyzję o zmianie jednego leku na inny (produktu referencyjnego na generyczny, generycznego na referencyjny lub jednego generycznego na inny generyczny) powinien mieć świadomość wszystkich związanych z tym okoliczności i zdawać sobie sprawę z możliwych konsekwencji klinicznych, gdyż lek odtwórczy nie jest dokładną kopią leku referencyjnego. W zakresie ściśle określonym przez odpowiednie przepisy mogą występować między nimi różnice. Podmiot prowadzący reklamę podkreślił, że produkty lecznicze różnych producentów różnią się pod wieloma względami, co w przypadku zamiany jednego produktu na inny, może przyczynić się do wystąpienia szeregu przewidywalnych bądź nieprzewidywalnych następstw m. in: w zakresie postaci farmaceutycznej, działań niepożądanych związanych z substancjami pomocniczymi zawartymi w plastrach różnych producentów, wyglądu zewnętrznego plastrów o tej samej mocy, lecz pochodzących od różnych producentów. Dlatego też, mając na względzie wyżej wymienione zagadnienia - Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. podkreślił że przedmiotowa reklama nie miała na celu deprecjonowanie produktów leczniczych odtwórczych, a zwrócenie uwagi na wyżej wymienione obiektywne różnice. Reklama nie zawierała żadnych zwrotów wartościujących, które mogłyby być uznane przez odbiorcę przekazu - lekarza za twierdzenia o rzekomej gorszej jakości leków odtwórczych, nie odnosiła się do jakości tych leków, a jedynie kwestii biodostępności i ten fakt został wyraźnie w niej zaznaczony: „Lek generyczny może różnić się od preparatu referencyjnego jeżeli chodzi o biodostępność” , przy czym wskazano, iż jest to obiektywne stwierdzenie wynikające ze stanowiska The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), które zostało zacytowane w przedmiotowej reklamie – biorównoważność z produktem referencyjnym jest orzekana wtedy gdy parametry biodostępności takie jak AUC (pole pod krzywą) i Cmax (maksymalne stężenie w osoczu) nie różnią się bardziej od preparatu referencyjnego niż o -20% do +25 %, (a dokładniej z 90 % przedziałem ufności średnia geometryczna pomiarów generyk/referencja mieści się w zakresie 0,8 – 1,25).

W ocenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. okoliczność różnic w biodostępności ma istotne znaczenie dla decyzji lekarza (nie jest to różnica nieistotna z punktu widzenia skutku terapeutycznego). Różna biodostępność w stosunku do leku referencyjnego może w praktyce lekarskiej implikować problem przedawkowania lub zbyt małego dawkowania leku. Dotyczy to sytuacji zamiany jednego produktu na inny. Nie jest tu istotny – zdaniem

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. – kierunek zamiany preparatów: z produktu referencyjnego na produkt generyczny, lub odwrotnie z leku generycznego na referencyjny a także z jednego generycznego na inny. Z uwagi na różnice w biodostępności, dobór odpowiedniej dawki dla indywidualnego pacjenta nabiera jeszcze większej wagi w przypadku zamiany jednego preparatu opioidowego na inny, nawet biorównoważny. Na poparcie swojej argumentacji podmiot przedstawił w piśmie skierowanym do Głównego Inspektora Farmaceutycznego tabelę zawierającą przykładowe dane dwóch różnych leków generycznych A i B, które spełniają kryteria biorównoważności w stosunku do leku referencyjnego i których biodostępność mieści się w dopuszczalnym zakresie (0,8 – 1,25). Z danych zamieszczonych we wskazanej tabeli wynika, że pacjent, który dotąd stosował lek B w plastrach o mocy 50 mcg (posiadający relatywną biodostępność względem produktu referencyjnego 80%) a z jakiegoś powodu zastosuje produkt A w plastrach o tej samej mocy (posiadający relatywną biodostępność względem produktu referencyjnego 120 %) to w rzeczywistości otrzyma dawkę o 50 % większą (40 mcg/h vs. 60 mcg/h). W ocenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. - w podobnej sytuacji nagłe i niezamierzone zwiększenie dawki leku opioidowego o 50 % mogłoby doprowadzić do wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych. Również polskie władze regulatorowe – zdaniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. – są świadome uwarunkowań związanych z substytucją systemów transdermalnych zawierających fentanyl i prezentują pogląd, że proces ten wymaga szczególnej ostrożności. Wyżej opisana okoliczność tłumaczy fakt, że w zatwierdzonej przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Charakterystyce Produktu Leczniczego Durogesic umieszczone jest dwukrotnie w punktach 4.2 i 4.4 ostrzeżenie o treści: „W przypadku zmiany z jednego systemu transdermalnego na inny system transdermalny, zawierający fentanyl, zaleca się w celu zapewnienia ciągłości działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa pacjenta, dodatkowy nadzór lekarski oraz szczegółowe wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania (tak jak przy pierwszym ustalaniu dawki skutecznej klinicznie)”. Informacje zawarte w reklamie są zgodne z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz odwołują się do stanowiska upoważnionej instytucji Unii Europejskiej, w związku z czym zarzut wprowadzenia w błąd jest – w ocenie strony – nieuzasadniony.

Ponieważ wyjaśnienia złożone przez podmiot prowadzący reklamę nie były – w ocenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego – wystarczające do dokonania rozstrzygnięcia, zwrócił on się do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z prośbą o wyjaśnienie przyczyn różnic w treści Charakterystyki Produktu Leczniczego referencyjnego (Durogesic) i produktów generycznych (FentaHEXAL, Fentanyl MX, Fentanyl 1-A, Fenratio, Fentanyl-ratiopharm). W pkt. 4.2 i 4.4. zatwierdzonej w dniu 04.06.2007 r. Charakterystyki Produktu Leczniczego Durogesic

zamieszczona jest bowiem informacja o treści: „W przypadku zmiany z jednego systemu transdermalnego na inny system transdermalny, zawierający fentanyl, zaleca się w celu zapewnienia ciągłości działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa pacjenta, dodatkowy nadzór lekarski oraz szczegółowe wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania (tak jak przy pierwszym ustalaniu dawki skutecznej klinicznie)”. Informacji tej nie zawierają ChPL wymienionych leków generycznych. Organ zapytał też, czy zamieszczenie powyższej uwagi miało na celu zaznaczenie różnic pomiędzy systemem transdermalnym leku referencyjnego i leków generycznych.

W odpowiedzi na pismo Głównego Inspektora Farmaceutycznego, Wiceprezes Urzędu Rejestracji ds. Produktów Leczniczych Pani Elżbieta Wojtasik w piśmie z dnia 06.02.2008 r., poinformowała, że produkt leczniczy Durogesic został zarejestrowany w Polsce w procedurze narodowej, zaś produkty FentaHEXAL, Fentanyl MX, Fentanyl 1-A, Fenratio, Fentanyl-ratiopharm – w procedurach europejskich, zaś zapis „W przypadku zmiany z jednego systemu transdermalnego na inny system transdermalny, zawierający fentanyl, zaleca się w celu zapewnienia ciągłości działania przeciwbólowego i bezpieczeństwa pacjenta, dodatkowy nadzór lekarski oraz szczegółowe wyjaśnienie pacjentowi sposobu stosowania (tak jak przy pierwszym ustalaniu dawki skutecznej klinicznie) był przed wprowadzeniem do ChPL szeroko konsultowany. Uzasadnieniem dla wprowadzenia takiego zapisu jest - zdaniem Urzędu Rejestracji - m. in. duża zmienność, jaką charakteryzują się systemy transdermalne, wpływająca na indywidualną ocenę bezpieczeństwa terapii u danego pacjenta (szczególnie w odniesieniu do tak silnych środków odurzających jak fentanyl. W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur europejskich, takich jak FentaHEXAL, Fentanyl MX, Fentanyl 1-A, Fenratio, Fentanyl-ratiopharm, w angielskiej wersji ich druków informacyjnych brak jest wyżej przytoczonego zapisu. W przebiegu w/w procedur po zaakceptowaniu przez RMS angielskiej wersji druków, wspólnej dla krajów wspólnoty europejskiej, w krajach członkowskich zainteresowanych zadaniem do wykonania jest już jedynie weryfikacja jakości tłumaczenia z języka angielskiego.

Ponieważ stanowisko URPL przekazane w piśmie z dnia 06.02.2008 r. nadal nie było wyczerpujące i nie rozstrzygało co do istoty sprawy, organ pismem z dnia 14.04.2008 r. ponownie wystąpił do Wiceprezes Urzędu Rejestracji o wskazanie, czy wspomniana w piśmie z dnia 06.02.2008 r. weryfikacja jakości tłumaczenia z języka angielskiego będzie polegała na wykreśleniu przedmiotowej informacji z ChPL Durogesic, czy też na uzupełnieniu o wskazany zapis treści ChPL pozostałych produktów leczniczych zawierających fentanyl w postaci systemu transdermalnego. W piśmie znak PL/OD/193/2009, które wpłynęło do kancelarii Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego

w dniu 29.06.2009 r. Pani Joanna Kilkowska p.o. Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wyjaśniła, że Charakterystyki Produktów Leczniczych FentaHEXAL, Fentanyl MX, Fentanyl 1-A, Fenratio, Fentanyl-ratiopharm zostały zatwierdzone w przebiegu procedur europejskich w języku angielskim, a weryfikacja angielskiej wersji druków, prowadzona przez URPL ogranicza się do sprawdzenia jakości tłumaczenia z języka angielskiego. Natomiast Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Durogesic została zatwierdzona w procedurze narodowej po uprzednich szerokich konsultacjach. Jednocześnie poinformowała Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego są wprowadzane na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Zdaniem Głównego Inspektora Farmaceutycznego argumenty przedstawione przez podmiot prowadzący reklamę nie są przekonujące.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Durogesic plastry jest zgodnie z treścią art. 2 pkt 36 b Prawa farmaceutycznego produktem leczniczym referencyjnym. Został bowiem dopuszczony do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji. Natomiast produkty lecznicze: FentaHEXAL, Fentanyl MX, Fentanyl 1-A, Fenratio, Fentanyl-ratiopharm są odpowiednikami referencyjnego produktu leczniczego, gdyż podmiot odpowiedzialny wykazał w trakcie procesu wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, iż mają one ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy a ich biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności (art. 15 ust. 6 Prawa farmaceutycznego). Zatem w świetle powyższego informacja o treści „Wybierz sprawdzoną jakość” wprowadza odbiorcę w błąd, sugerując odbiorcy reklamy, iż tylko leki innowacyjne (oryginalne) mają sprawdzoną jakość. Należy ponadto podkreślić, że kategoria „jakość produktu leczniczego” nie da się w żaden sposób porównać z biodostępnością produktu leczniczego, gdyż dobra jakość leku tzn. gdy jego parametry są zgodne z normą producenta wcale nie oznacza, że cechuje się on wysoką biodostępnością. Kontrola jakości leku to sprawdzenie zgodności określonych parametrów z przyjętą przez wytwórcę normą jakościową, podczas gdy biodostępność polega na oznaczeniu stopnia i szybkości wchłaniania leku do krwi i różni się w zależności od leku oraz od wielu innych czynników.

Zdaniem Głównego Inspektora Farmaceutycznego zastosowana przez podmiot prowadzący reklamę forma przekazu oparta jest wyłącznie na jednej przesłance, z której wynika, że w świetle prawa UE lek generyczny może się różnić od preparatu referencyjnego w zakresie -20% do +25 %. Opisane działanie ma na celu przekazanie odbiorcy reklamy nieprawdziwej informacji, że dopuszczalne w prawie UE różnice w biodostępności powodują gorszą jakość produktów generycznych oraz oznaczają, że nie można mieć zaufania do ich

skuteczności i przydatności w terapii. Tymczasem dopuszczalne w UE różnice w zakresie biodostępności leku innowacyjnego i leku generycznego nie mają żadnego związku z jakością produktu leczniczego. Jakość produktu leczniczego jest bowiem kategorią niezależną od biodostępności, w konsekwencji od tego, czy produkt jest oryginalny czy generyczny. Różnice te nie oznaczają również, że lek generyczny jest mniej skuteczny bądź mniej przydatny w terapii. Biodostępność, definiowana jako stopień i szybkość wchłaniania leku do krwi, różni się nie tylko w zależności od leku, ale również w zależności od wielu innych czynników. Dlatego pokazywanie produktów generycznych w niekorzystnym świetle, w szczególności sugerowanie ich gorszej jakości, skuteczności, bądź przydatności w terapii z uwagi na fakt, iż obowiązujące regulacje prawne dopuszczają różnice w biodostępności wprowadza odbiorcę reklamy w błąd. Należy podkreślić, że przyjęty w Unii Europejskiej zakres od -20 % do +20% oznacza zakres, w którym musi zmieścić się tzw. estymator punktowy z 90 % przedziałem ufności. Ma to związek z faktem, że każdy człowiek inaczej reaguje na przyjęcie leku, zatem podając ten sam lek różnym ludziom otrzymamy różne odpowiedzi biologiczne, rozrzut odpowiedzi biologicznych różnych ludzi określa właśnie przedział ufności. Regulacje prawne Unii Europejskiej stanowią zatem, że rozrzut odpowiedzi biologicznej leku generycznego w stosunku do leku oryginalnego musi się zmieścić w przedziale +/- 20 %, a nie że lek generyczny może różnić się od leku oryginalnego o +/- 20 %. Oznacza to, że różnice w biodostępności mieszczące się w tym zakresie nie mają znaczenia, jeśli chodzi o skuteczność produktu.

W ocenie Głównego Inspektora Farmaceutycznego nie przekonuje również przedstawiona przez stronę tabela zawierająca przykładowe dane dwóch różnych leków generycznych A i B, które spełniają kryteria biorównoważności w stosunku do leku referencyjnego i których biodostępność mieści się w dopuszczalnym zakresie (0,8 – 1,25). Z danych zamieszczonych we wskazanej tabeli wynika, że pacjent, który dotąd stosował lek B w plastrach o mocy 50 mcg (posiadający relatywną biodostępność względem produktu referencyjnego 80%) a z jakiegoś powodu zastosuje produkt A w plastrach o tej samej mocy (posiadający relatywną biodostępność względem produktu referencyjnego 120 %) to w rzeczywistości otrzyma dawkę o 50 % większą (40 mcg/h vs. 60 mcg/h). W ocenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. - w podobnej sytuacji nagłe i niezamierzone zwiększenie dawki leku opioidowego o 50 % mogłoby doprowadzić do wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych. Trudno jednakże odnieść się do zawartości merytorycznej wyżej opisanej tabeli z uwagi na fakt niewskazania przez prowadzącego reklamę źródła, z którego ją zaczerpnięto.

Dlatego też należy stwierdzić, że przedmiotowa reklama: zawierająca sformułowania: „Odbicie nie zawsze jest wierne” oraz „Wybierz sprawdzoną skuteczność przeciwbólową - Durogesic”, zilustrowana zdjęciem postaci kobiety leżącej na wodzie oraz zmałowane, nieostre

i zniekształcone jej odbicie w wodzie wprowadza w błąd i prezentuje produkt leczniczy Durogesic nieobiektywnie. Jest to naruszenie art. 53 ust.1 Prawa farmaceutycznego.

Mając na uwadze powyższe, Główny Inspektor Farmaceutyczny, jako organ zobowiązany do sprawowania nadzoru nad przestrzeganiem przepisów cytowanej powyżej ustawy w zakresie reklamy produktów leczniczych, orzekł jak w sentencji.

Pouczenie:

Niniejsza decyzja ma, zgodnie z art. 62 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, rygor natychmiastowej wykonalności.

Zgodnie z art. 127 § 3 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego strona może zwrócić się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy. Wniosek należy złożyć w terminie 14 dni od doręczenia niniejszej decyzji. Wniesienie wniosku nie wstrzymuje wykonania niniejszej decyzji.



GŁÓWNY INSPEKTOR
FARMACEUTYCZNY

[Handwritten signature]
Zofia Ulz

Otrzymuje:

- 1) Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa
- 2) Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego
„Producenci Leków.pl”
ul. Wiśniowa 40B/4
02-285 Warszawa