

PROTOKÓŁ NR 1/2016
POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 4 LUTEGO 2016 ROKU

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Zatwierdzenie protokołu z dnia 18 grudnia 2015 r.
3. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Wydanie opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC” produktu leczniczego:

- ██████████, syrop, 5 mg/5 ml

Substancja czynna: ██████████

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Znak sprawy: ██████████

Referują: 1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

6. Wydanie opinii w sprawie rozstrzygnięcia kwestii legalnego zastosowania pijawek w lecznictwie w związku z pismem Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r.

1. Czy pijawki spełniają definicję produktu leczniczego określoną w art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne?

2. Jeśli pijawki spełniają definicję produktu leczniczego, w oparciu o jaką dokumentację powinien być dopuszczony do obrotu taki produkt leczniczy?

Referują: 1. dr n. med. Wojciech Matuszewicz
2. prof. dr n. med. Andrzej Langner

7. Wydanie opinii w sprawie czy przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja pozwala na zaakceptowanie złożonego uzasadnienia odstępiania od wykonania badań biorównoważności. W opinii Urzędu, obecność we wnioskowanym produkcie substancji pomocniczych o znanym wpływie na dostępność biologiczną, nie pozwala na zaakceptowanie odstępiania od wykonania badań biorównoważności, mimo że produkt ma postać farmaceutyczną roztworu do podawania doustnego.

- ██████████, roztwór doustny, 0,5 mg/ml

Substancja czynna: *Levocetirizini hydrochloridum*

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Znak sprawy: ██████████

- Referują:*
1. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
 2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
3. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
4. dr n. med. Maciej Jędrasik
5. prof. dr n. med. Andrzej Langner
6. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

Nie dotyczy

Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

1. Magdalena Wierciszewska – radca prawny / Departament Prawny
2. Katarzyna Żywiec – naczelnik Wydziału Pojedynczych Przypadków Działañ Niepożądanych

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad) 1, 2, 3, 4

Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek powitał obecnych i otworzył I posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych (dalej jako: Komisja) w 2016 roku. Przechodząc do kolejnych punktów posiedzenia przewodniczący zgłosił konieczność wprowadzenia zmiany w uchwale z dnia 18 grudnia 2015 r. nr 3/2015/35 w związku z zaistniałymi rozbieżnościami pomiędzy uwagami Komisji a przedstawioną dokumentacją. Zdaniem przewodniczącego uchwała powinna zostać zmieniona w zakresie konieczności uzupełnienia narzędzia diagnostycznego, w taki sposób, że Komisja nie zgłasza uwag do jego treści w zakresie stosowania w niewydolności nerek. Wynika to z faktu, że zgodnie z zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny ulotką, sildenafil w dawce 25 mg może być stosowany u chorych w zaburzeniach czynności nerek. Następnie pan prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor omówił problem dotyczący stosowania sildenafilu przez osoby z zaburzeniami czynności nerek. Tacy pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Podmiot odpowiedzialny w proponowanej ulotce dla leku wydawanego bez przepisu lekarza w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieścił uwagę, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie powinni stosować dawki leku [REDAKTOWANE] wyższej niż 25 mg. Omawiający zaproponował uzupełnienie ulotki w ww. punkcie o informacje dotyczące stosowania leku u pacjentów z niewydolnością nerek i dializowanych, ponieważ ta grupa chorych została jego zdaniem pominięta w ulotce

i narzędziu diagnostycznym. Zmiana narzędzia diagnostycznego wiązałaby się z koniecznością przeprowadzenia nowych badań. W dyskusji stwierdzono, że wszystkie przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego zostały umieszczone w ulotce dla pacjenta i nie ma konieczności uzupełniania treści narzędzia diagnostycznego o informacje już zawarte w ulotce. W treści narzędzia diagnostycznego znajduje się odesłanie do ulotki dla pacjenta, podobnie jak ulotka odsyła do posłużenia się narzędziem diagnostycznym przed zastosowaniem leku. Tak więc pacjent zostanie poinformowany o konieczności zapoznania się z treścią obydwu materiałów. Członkowie Komisji zgodzili się z propozycją pana prof. Piotra Fiedora, że ulotka powinna zostać doprecyzowana w odniesieniu do chorych z niewydolnością nerek i dializowanych.

Po dyskusji członkowie Komisji podjęli jednogłówną decyzję o wprowadzeniu zmian w treści ww. uchwały oraz zmodyfikowania uzasadnienia o zalecenie doprecyzowania treści ulotki (6 głosów za). Po dokonaniu zmiany uchwała z dnia 18 grudnia 2015 r. nr 3/2015/35 otrzymuje następujące brzmienie:

Badanie przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny można uznać za istotne i dające podstawę do zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego [REDAKTOWANE], tabletki powlekane, 25 mg z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC”, pod warunkiem zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego do przedstawienia po upływie roku analizy danych pozyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych w kontekście przydatności zastosowanego narzędzia diagnostycznego dla zapewnienia bezpieczeństwa stosowania leku, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z grup ryzyka i interakcji lekowych.

Poza ww. zmianą nie zgłoszono uwag do protokołu z dnia 18 grudnia 2015 r. i został on jednogłównie zatwierdzony. W głosowaniu brało udział 6 członków Komisji. Do porządku obrad dodano zatwierdzenie sprawozdania rocznego z działalności Komisji w 2015 roku. Sprawozdanie zostało jednogłównie zatwierdzone (6 głosów za). Proponowany porządek obrad został przyjęty, po czym przewodniczący przeszedł do omawiania poszczególnych spraw.

Ad) 5

Referująca pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przypomniała na wstępie sprawę, która była przedmiotem dyskusji na jednym z wcześniejszych posiedzeń Komisji. Podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] złożył wniosek o zmianę kategorii dostępności produktu leczniczego [REDAKTOWANE], syrop, 5 mg/5 ml z „wydawane z przepisu lekarza – Rp” na „wydawane bez przepisu lekarza – OTC”. Substancją czynną produktu leczniczego [REDAKTOWANE] jest [REDAKTOWANE] o działaniu przeciwhistaminowym i cholinolitycznym. Możliwość przeprowadzenia powyższej zmiany była już omawiana na posiedzeniu Komisji ds. Produktów Leczniczych. Stanowisko Komisji wyrażone w uchwale z dnia 16 czerwca 2015 r. nr 2/2015/15 było negatywne. W uzasadnieniu Komisja wskazała, że produkt leczniczy [REDAKTOWANE] spełnia kryteria określone w § 1 ust. 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (Dz. U. Nr 206, poz. 1292 ze zm.) i powinien pozostać w grupie produktów leczniczych „wydawane z przepisu lekarza – Rp”. Komisja zwróciła wówczas uwagę w szczególności na dwa wskazania – krótkotrwałe leczenie bezsenności u dorosłych oraz stosowanie u dzieci jako leku uspokajającego. Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym [REDAKTOWANE] nie jest stosowana do leczenia bezsenności. W żadnym z obowiązujących standardów postępowania [REDAKTOWANE] nie jest wskazana do krótkotrwałego (ani żadnego) leczenia bezsenności. Z kolei w przypadku dzieci

rodzice nie byłoby w stanie prawidłowo ocenić stanu dziecka, w którym powinien zostać zastosowany produkt leczniczy o działaniu uspokajającym, co wiąże się ryzykiem nieprawidłowego stosowania produktu leczniczego. Komisja wskazała także, że z przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny raportu klinicznego wynika, że przeprowadzono tylko niewielką liczbę badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania [REDAKTOWANE], a także, że ze względu na możliwość wywoływania działań niepożądanych, istnieje ryzyko stosowania produktu leczniczego przez dorosłych w celach niemedycejskich (rekreacyjnych).

Z takim stanowiskiem nie zgodził się podmiot odpowiedzialny. W odwołaniu od decyzji Prezesa Urzędu podmiot odpowiedzialny podniósł, że odmowa dokonania zmiany kategorii dostępności „może nasuwać podejrzenie nierównego traktowania podmiotów na rynku”. Argumentacja podmiotu odpowiedzialnego sprowadza się do twierdzenia, że na polskim rynku znajduje się produkt leczniczy [REDAKTOWANE], który w składzie zawiera [REDAKTOWANE] i który jest wydawany bez przepisu lekarza. Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się także ze stanowiskiem Komisji, że [REDAKTOWANE] nie jest stosowna do leczenia bezsenności. Na poparcie swojego twierdzenia podmiot odpowiedzialny powołał się na Charakterystykę Produktu Leczniczego [REDAKTOWANE] 5 mg/ml, który zdaniem podmiotu jest dostępny w wielu krajach Unii Europejskiej bez przepisu lekarza i którego wskazania do stosowania obejmują leczenie bezsenności. Referująca zwróciła uwagę, że produkt leczniczy [REDAKTOWANE] jest produktem złożonym i został dopuszczony do obrotu w innych wskazaniach niż produkt leczniczy [REDAKTOWANE]. Ponadto lek [REDAKTOWANE] przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u dorosłych, podczas gdy lek [REDAKTOWANE] zalecany jest przez podmiot odpowiedzialny do stosowania u dzieci powyżej 2 roku życia. Zarzut nierównego traktowania podmiotów w zaistniałym stanie faktycznym jest bezzasadny, ponieważ produkty posiadają inny skład substancji czynnych, inne wskazania i grupy docelowe. Ponadto w odwołaniu podmiot odpowiedzialny zaproponował także ograniczenie zaproponowanych wskazań i pozostawienie następujących „leczenie objawowe chorób alergicznych górnych dróg oddechowych i skóry, w tym alergicznego nieżyty nosa, pokrzywki, reakcji anafilaktycznych na leki i białka obce; jako lek uspokajający i do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób dorosłych; jako lek przeciwwymiotny, w tym w leczeniu choroby lokomocyjnej”.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz zgodził się z argumentacją podmiotu odpowiedzialnego, że można uznać produkt leczniczy [REDAKTOWANE] za bardziej bezpieczny niż produkt leczniczy [REDAKTOWANE], który zawiera dodatkowo dekstrometorfan.

Po dyskusji Komisja uznała, że zmiana kategorii dostępności z Rp na OTC produktu leczniczego [REDAKTOWANE] jest możliwa pod warunkiem dostosowania zapisu wskazań do stosowania, tak aby były one adekwatne dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza. W opinii Komisji zaproponowane wskazanie produktu leczniczego „lek uspokajający i do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób dorosłych” nie powinno zostać zaakceptowane dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza. Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym [REDAKTOWANE] nie jest stosowana do leczenia bezsenności. W żadnym z obowiązujących standardów postępowania [REDAKTOWANE] nie jest wskazana do krótkotrwałego (ani żadnego) leczenia bezsenności. Nawet jeśli [REDAKTOWANE] ułatwia zasypianie, wskazanie leku do stosowania w bezsenności jest wprowadzaniem pacjenta w błąd.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazanie do stosowania produktu leczniczego [REDAKTOWANE] syrop, 5 mg/5 ml w brzmieniu „lek

uspokajający i do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób dorosłych” jest nieadekwatne dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Ad) 6

Kolejną sprawę przedstawił pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz. Do Komisji została skierowana prośba o wydanie opinii w sprawie możliwości zaklasyfikowania pijawek jako produktu leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Na wstępie referujący omówił historyczne zastosowanie pijawek lekarskich w medycynie. Pijawki wytwarzają około 160 substancji farmakologicznie czynnych. Wśród tych substancji najbardziej znana jest hirudyna, która wykazuje działanie przeciwzakrzepowe. Pijawki lekarskie stosuje się w celu wprowadzenia do tkanki wytwarzanych przez nie substancji czynnych. Zagrożeniem związanym ze stosowaniem pijawek jest ryzyko przeniesienia bakterii i grzybów, nawet w przypadku pijawek hodowlanych. Pijawki nadają się tylko do jednokrotnego zastosowania i po użyciu należałoby je utylizować. Obecnie w Polsce pijawki mogą być stosowane nielegalnie w medycynie estetycznej jako hirudoterapia. W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu produkt leczniczy Refludan zawierający lepirudynę o działaniu przeciwzakrzepowym (substancja zbliżona w budowie do hirudyny wytwarzanej przez pijawki, otrzymywana z komórek drożdży przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Następnie referujący przytoczył definicję produktu leczniczego określoną w art. 2 pkt 32 ustawy Prawo farmaceutyczne. Zgodnie z ww. ustawą „produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne”. Z kolei w art. 2 pkt 38 została zdefiniowana „substancja” jako „każda materia, która może być pochodzenia:

- a) ludzkiego, w szczególności ludzka krew, elementy i składniki pochodzące z krwi ludzkiej,
- b) zwierzęcego, w szczególności mikroorganizmy, całe organizmy zwierzęce, fragmenty organów, wydzieliny zwierzęce, toksyny, wyciągi, elementy i składniki pochodzące z krwi zwierzęcej,
- c) roślinnego, w szczególności mikroorganizmy, całe rośliny, części roślin, wydzieliny roślinne, wyciągi,
- d) chemicznego, w szczególności pierwiastki lub związki chemiczne naturalnie występujące w przyrodzie lub otrzymane w drodze przemian chemicznych lub syntezy”.

Referujący omówił także produkt dopuszczony w 2004 roku do obrotu w USA jako wyrób medyczny, w którego skład wchodzi pijawki lekarskie (medicinal leeches) i który jest wskazany do miejscowego pomocniczego leczenia trudno gojących się ran po przeszczepie tkanek w związku z zaburzeniami krążenia żylnego.

Zdaniem referującego pijawki lekarskie spełniają definicję produktu leczniczego określoną w ustawie Prawo farmaceutyczne. W celu dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego zawierającego pijawki konieczne jest przedstawienie wyników badań. W zależności od wskazań do stosowania można by także rozważać zaklasyfikowanie pijawek lekarskich jako wyrobu medycznego do stosowania miejscowego podobnie jak w USA.

W opinii pana prof. dr hab. n. med. Piotra Fiedora pijawki można uznać za produkt leczniczy biologiczny. Przewodniczący poddał w wątpliwość czy żywy organizm zwierzęcy można

uznać za substancję w rozumieniu ustawy Prawo farmaceutyczne. Zdaniem przewodniczącego żywy organizm zwierzęcy nie powinien być uznany za produkt leczniczy.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wnioszek:

Pijawki lekarskie spełniają definicję produktu leczniczego określoną w art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego pijawki lekarskie powinno nastąpić na podstawie dokumentacji zawierającej wyniki badań, możliwych do przeprowadzenia dla tego typu produktów, które podlegałyby indywidualnej ocenie.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Ad) 7

Referujący pan prof. dr hab. n med. Piotr Fiedor omówił dokumentację dotyczącą kolejnej sprawy. Podmiot odpowiedzialny ██████████ złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ██████████, roztwór doustny, 0,5 mg/ml. Produkt leczniczy ██████████ zawiera jako substancję czynną lewocetyryzyny chlorowodorek o działaniu przeciwhistaminowym. Następnie referujący omówił właściwości lewocetyryzyny. Wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ██████████ został złożony w trybie art. 15 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne i dotyczy odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego. Referencyjnym produktem leczniczym jest produkt ██████████, roztwór doustny, 0,5 mg/ml. Dokumentacja złożona przez podmiot odpowiedzialny nie została zaakceptowana przez organ z uwagi na brak przeprowadzonych badań biorównoważności produktu leczniczego ██████████ w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny przedstawił uzasadnienie odstąpienia od wykonania badań biorównoważności. Z uzasadnieniem tym nie zgodził się ekspert oceniający dokumentację ze strony organu, z uwagi na zawartość w składzie substancji pomocniczej – sorbitolu, który może wpływać na dostępność biologiczną. W opinii eksperta odstąpienie od badań biorównoważności byłoby możliwe w przypadku, gdyby porównywane produkty lecznicze zawierały takie same substancje pomocnicze mogące wpływać na biodostępność biologiczną w takiej samej ilości. W przedmiotowej sprawie referencyjny produkt leczniczy zawiera maltitol, natomiast produkt leczniczy, który miałby uzyskać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera sorbitol. Mając na uwadze, że substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym – lewocetyryzyna – jest stosunkowo bezpieczna, w opinii referującego nie ma potrzeby nakładania na podmiot odpowiedzialny obowiązku przeprowadzenia badania, szczególnie że pozostała część dokumentacji rejestracyjnej została zaakceptowana. Wystarczające będzie monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ██████████ po dopuszczeniu do obrotu. W opinii referującego można by na tym zaakceptować uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego pod warunkiem zobowiązania go do przedstawienia wyników badań biorównoważności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W toku dyskusji pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra zgodziła się z referującym, że w przypadku omawianego produktu leczniczego odstąpienie od wymogu przedstawienia badań biorównoważności nie będzie stanowiło zagrożenia dla pacjentów. Zwróciła także uwagę na możliwość nałożenia na podmiot odpowiedzialny obowiązku przeprowadzenia badań dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (art. 23c pkt 2 ustawy Prawo farmaceutyczne). Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz zaproponował nienakładanie na

podmiot odpowiedzialny warunku przeprowadzenia badań biorównoważności z uwagi na wątpliwy wpływ sorbitolu na zmianę farmakokinetyki w omawianym przypadku. Po dyskusji członkowie Komisji uznali, że wystarczające będzie monitorowanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego bez konieczności przeprowadzania dodatkowych badań, z wyjątkiem badań dotyczących jakości produktu leczniczego. Referujący wskazał na konieczność przeprowadzenia badań jakościowych po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego.

Po dyskusji przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja pozwala na zaakceptowanie uzasadnienia odstąpienia od wykonania badań biorównoważności dla produktu leczniczego [REDACTED], *Levocetirizini hydrochloridum*, roztwór doustny, 0,5 mg/ml.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Następnie przewodniczący zamknął posiedzenie Komisji.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*