

**PROTOKÓŁ NR 2/2012  
Z POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH  
W DNIU 14 CZERWCA 2012 R.**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Zatwierdzenie protokołu i uchwał z dnia 29 marca 2012 r.
3. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Wydanie opinii czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji klinicznej produktu leczniczego w jej obecnej formie
  - **Produkt zawierający *Lidocainum*, aerozol, roztwór 100 mg**  
Znak sprawy : ██████████  
*Referuje:* 1. Prof. Piotr Fiedor  
2. dr n. med. Janusz Szyndler
6. Wydanie opinii czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji klinicznej produktu leczniczego w jej obecnej formie
  - **Produkt zawierający *Formosulfatiazololum*, globulki, 0,3 g.**  
Znak sprawy : ██████████  
*Referuje:* 1. prof. dr n. med. Andrzej Langner  
2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
7. Wydanie opinii czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji klinicznej produktu leczniczego w jej obecnej formie
  - **Produkt zawierający *Acidum fusidicum + Hydrocortisoni acetal*, krem, (20mg + 10mg)**  
Znak sprawy : ██████████  
*Referuje:* 1. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz  
2. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

**Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych :**

prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek  
prof. dr n. med. Andrzej Langner  
prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz  
prof. Piotr Fiedor  
dr n. med. Janusz Szyndler

**Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:**

dr n. med. Maciej Jędrasik  
dr n. med. Wojciech Matuszewicz

**Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:**

Nie dotyczy

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

Marcin Kołakowski – Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych  
Katarzyna Postek-Kaczmarczyk – Departament Prawny  
Małgorzata Moczyńska – specjalista, Sekretariat Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych  
Agnieszka Barcikowska – Z-ca Dyrektora Departamentu Zmian Porejestracyjnych  
i Rerejestracji Produktów Leczniczych

**Omówienie przebiegu posiedzenia:**

**Ad. 1, 2**

Po otwarciu posiedzenia Przewodniczący prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek odczytał treść przygotowanych projektów uchwał. Uzgodniono uzupełnienie uzasadnienia merytorycznego uchwały nr 2 dotyczącej produktu ██████████.

Mecenas Katarzyna Postek-Kaczmarczyk wyjaśniła, że uzasadnienie powinno zawierać minimum informacji, które pozwolą zrozumieć tok wywodzenia odpowiedniego wniosku. Powinno ono zawierać stan faktyczny problemu oraz odniesienie merytoryczne.

Pan prof. Piotr Fiedor przypomniał, że merytorycznym uzasadnieniem uchwały w sprawie globulek ██████████ był brak przedstawienia przez firmę dokumentacji (badań klinicznych ani publikacji naukowych) potwierdzającej skuteczność działania tego produktu.

Pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek dodał, że produkt nie posiada farmakologicznego mechanizmu działania ze względu na fakt, że zawiera on lizat pałeczek kwasu mlekowego czyli produkt rozpadu bakterii i dlatego nie spełnia definicji produktu leczniczego.

Osoba referująca zobowiązała się niezwłocznie uzupełnić uzasadnienie. Następnie odbyło się głosowanie za przyjęciem uwag do protokołu i uchwał:

Głosy za: 5 ( w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

**Ad. 3**

Po głosowaniu Przewodniczący przeszedł do przyjęcia porządku obrad i wolnych wniosków.

Pan prof. dr n. med. Andrzej Langner poprosił o wyłączenie się z punktu dotyczącego dyskusji nad produktem ██████████, ponieważ pan profesor występował w tej sprawie jako ekspert ze strony podmiotu odpowiedzialnego.

Zgłoszono wniosek o powołanie przez Pana Prezesa grupy eksperckiej ds. monitorowania działań niepożądanych produktów leczniczych.

**Ad. 4**

P. Prezes Marcin Kołakowski zaproponował termin następnego posiedzenia Komisji PL na I lub IV tydzień lipca 2012 r. Członkowie Komisji PL zaaprobowali propozycję.

**Ad. 5.**

Referujący temat Pan prof. Piotr Fiedor dokonał wprowadzenia dotyczącego produktu leczniczego zawierającego lignocainum, aerozol, roztwór 100mg/g wyrażając opinie, że produkt nie spełnia wszystkich kryteriów związanych z dokumentacją kliniczną. Podmiot odpowiedzialny nie dołączył wystarczającej literatury, która udowodniałby odpowiednią skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Dodatkowo występuje problem z

dawkami oraz problem ze wskazaniami do stosowania tego produktu - nie są one równoważne. Opis wskazań jest szerszy niż wskazuje na to dołączona literatura. Jeśli podmiot ograniczy wskazania to możliwe będzie zaakceptowanie dokumentacji. W obecnej sytuacji w opinii Pana profesora nie można zaakceptować dokumentacji klinicznej jako wystarczającej do udowodnienia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach i dawkach.

Uzupełnienia szczegółów dokonał dr n. med. Janusz Szyndler wyjaśniając, że omawiany produkt leczniczy zawierający lignocainum, aerozol, roztwór 100mg/g zgłoszony przez podmiot odpowiedzialny, został złożony jako wniosek dotyczący produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. W związku z powyższym wyniki badań nieklinicznych i klinicznych zostały zastąpione publikacjami z piśmiennictwa naukowego. Ekspert oceniający wskazuje, że produkt egzystujący na rynku, na który powołuje się podmiot odpowiedzialny ma dwukrotnie mniejszą jednorazową dawkę substancji aktywnej.

Zgodnie z wytyczną CPMP/EWP/239/95 nawet niewielkie zmiany w składzie leku do zastosowania miejscowego dotyczące nie tylko zawartości substancji aktywnych ale także składników nieaktywnych mogą spowodować istotne zmiany w skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego. W związku z tym zmiany składu niosą ze sobą potrzebę odpowiednich badań.

W odpowiedzi za zastrzeżenia oceniającego podmiot odpowiedzialny przedstawił opinie dr [REDAKTOWANE], który podtrzymał kwalifikacje tego produktu jako produktu o ugruntowanym zastosowaniu medycznym. Powołując się na wytyczne związane z definicją europejską i dokumentację znajdującą się w raporcie klinicznym ekspert utrzymywał, że na rynku jest produkt firmy Astra Zeneca, który zawiera takie samo dawkowanie i jest to w pewnym sensie odpowiednik.

W powtórnej ocenie oceniający podtrzymał swoje zastrzeżenia.

Referujący przypomniał, że zgłoszenie produktu jako leku o ugruntowanym zastosowaniu medycznym wymaga spełnienia odpowiednich warunków – stosowanie co najmniej 10 lat, zainteresowanie środowisk medycznych tą substancją, musi mieć uznane bezpieczeństwo, skuteczność, przy założeniu, że substancja stosowana jest w odpowiednim wskazaniu.

We wnioskach referujący wskazał konieczność przedstawienia szczegółowego odniesienia się do stosowania odpowiedniej dawki (10%) substancji aktywnej dopiero wówczas dokumentacja kliniczna mogłaby spełnić wymagania i zostać zaakceptowana.

Pan Prof. Fiedor podkreślił, że uzupełnienie dokumentacji w opisanym zakresie pozwoliłoby na za pozytywną ocenę, natomiast w chwili obecnej jest to niemożliwe. Tym bardziej, że lignokaina jest w wykazie leków toksycznych. Lekarze czasami stosują niewielkie dawki, ale jest to produkt zastrzeżony.

Nie można dokonać ekstrapolacji do innej dawki, bo nie ma szczegółowego rozdzielenia pomiędzy substancją czynną a substancjami pomocniczymi. W opinii dr [REDAKTOWANE] nie ma informacji, że lignokaina jest produktem z listy leków toksycznych.

Pan prof. Fiedor wskazał, że podmioty odpowiedzialne nadużywają procedury WEU w celu uniknięcia przeprowadzania badań klinicznych. Nadużywanie tej procedury doprowadziło do procedury referral zgłoszonej przez Polskę w celu zmiany kwalifikacji produktu.

Mecenas Katarzyna Postek-Kaczmarczyk jeszcze raz przypomniała konieczność szczegółowego uzasadnienia podjętej opinii z odniesieniem się do wszystkich dowodów zgromadzonych w sprawie. Brak wyczerpującego uzasadnienia jest często powodem uchylania decyzji Prezesa Urzędu ze względu na niemożność oceny materiału dowodowego.

Pan Prezes Kołakowski wyjaśnił procedurę postępowania po wydaniu negatywnej oceny. Przed wydaniem decyzji jest sporządzane zawiadomienie do podmiotu, w którym informuje się podmiot o zamiarze wydania decyzji negatywnej i przedstawia się uzasadnienie na

podstawie zgromadzonych dowodów. Podmiot odpowiedzialny ma możliwość wypowiedzenia się w tej sprawie w wyznaczonym terminie i jeśli przedstawi dodatkowe dokumenty, dowody to sprawa prawdopodobnie jeszcze raz będzie opiniowana przez Komisję PL. Pan Prezes poprosił o podejmowanie uchwał jednoznacznie pozytywnych lub negatywnych wraz z uzasadnieniem.

Następnie odbyło się głosowanie nad wnioskiem sformułowanym przez Przewodniczącego:

Nie jest możliwe zaakceptowanie dokumentacji klinicznej produktu leczniczego w jej obecnej formie i wskazaniach

Głosy za: 5 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Ad. 6.

Kolejnym omawianym produktem był produkt ██████████ zawierający Formosulfatiazololum w postaci globulek dopochwowych.

Referujący prof. dr n. med. Andrzej Langner stwierdził, że w przedłożonej dokumentacji profil farmakologiczny produktu został przedstawiony bardzo dokładnie. Mechanizm działania polega na interferencji z syntezą kwasów nukleinowych wrażliwych mikroorganizmów poprzez blokowanie konwersji tych kwasów do koenzymu kwasu dihydrofoliowego.

Sulfonamidy mają działanie bakteriostatyczne o szerokim spektrum działania. Problemem jest jednak narastająca oporność mikroorganizmów i w związku z tym ograniczone zastosowanie. Produkt znajdował się na rynku ponad 40 lat. Z przyczyn formalnych nie został zharmonizowany. Obecnie wnioskodawca przedstawia uaktualnioną dokumentację w procedurze dopuszczenia do obrotu jako produkt zawierający substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym.

Podmiot odpowiedzialny proponuje dobrą Charakterystykę Produktu Leczniczego z 4 wskazaniami do stosowania: stan zapalny pochwy pochodzenia bakteryjnego, świąd sromu i pochwy, nadżerki szyjki macicy oraz zapalenie pochwy na tle grzybiczy, szczególnie w okresie po zakończeniu leczenia swoistego, przed pojawieniem się właściwej flory bakteryjnej (pałeczki Doderleina).

W okresie objętym PSUR nie odnotowano żadnego działania niepożądanego.

Następnie prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz dodał, że skuteczność i bezpieczeństwo tego leku są niepodważalne, ale brak jest rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego do stosowania tego leku.

W dalszej dyskusji podkreślono, że rekomendacje towarzystw naukowych nie powinny mieć wpływu na ocenę produktu.

W dokumentacji rejestracyjnej przedstawiono badania kliniczne potwierdzające dobre efekty stosowania tego leku.

Pan dr Janusz Szyndler zapytał czy są dane w piśmiennictwie potwierdzające skuteczność we wszystkich proponowanych wskazaniach. Bowiem kategoria leku zawierającego substancje o ugruntowanym zastosowaniu medycznym wymaga potwierdzenia wszystkich proponowanych wskazań.

Pan prof. Piotr Fiedor przypomniał, że prof. dr n. med. Andrzej Langner wymienił badania kliniczne potwierdzające skuteczność leku. Następnie dodał, że rekomendacje towarzystw naukowych nie powinny być brane pod uwagę. Jest to opinia regulacyjna, dlatego, że rekomendacje są bardzo różne i często promują działania lobby farmaceutycznych.

Dalsza dyskusja dotyczyła tego czy w piśmiennictwie jest udokumentowana skuteczność zastosowania leku we wskazaniu nadżerki szyjki macicy.

Pan prof. Piotr Fiedor zaproponował ograniczenie wskazań wyłączając wskazanie w nadżerce szyjki macicy ze względu na brak piśmiennictwa na ten temat.

Przewodniczący poddał głosowaniu wniosek:

Czy przedstawiona dokumentacja kliniczna produktu leczniczego jest wystarczająca do dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w proponowanych wskazaniach i mocach z wyjątkiem jednego z proponowanych wskazań tj. nadżerek szyjki macicy?

Głosy za : 5 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw : 0

Ad. 7.

Następną omawianą sprawą był produkt ██████████ zawierający *Acidum fusidicum* + *Hydrocortisoni acetal*, krem, (20mg + 10mg).

Referujący prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz wyjaśnił, podmiot odnosi się do produktu angielskiego Fucidin H dopuszczonego do obrotu w 1985r. o identycznym składzie jakościowym substancji czynnych i pomocniczych i identycznym składzie ilościowym substancji czynnych.

Wskazaniami do stosowania produktu jest miejscowe leczenie stanów zapalnych skóry z obecną lub możliwą wtórną infekcją bakteryjną, w tym wyprysku atopowego, podrażnieniowego i alergicznego stanu zapalnego skóry oraz łojotokowego zapalenia skóry, w których zakażenie wywołane jest przez drobnoustroje wrażliwe na kwas fusydynowy, zwłaszcza *Staphylococcus aureus*.

Moduł 2.5 – Przegląd kliniczny przygotowany przez prof. dr n. med. Andrzeja Langnera zawiera opis porównawczych badań *in vitro* (m.in. przenikania i wchłaniania), które nie wskazują na istnienie statystycznych różnic między porównanymi produktami. Ekspert oceniający wskazuje na to, że nie ma badań klinicznych a produkt nigdy nie był stosowany u ludzi. Zdaniem eksperta podmiot odpowiedzialny powinien wykonać badania I fazy, żeby udokumentować skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego.

Referujący podkreślił, że w produktach do stosowania zewnętrznego nie zawsze takie badania muszą być wykonywane i są przykłady rejestracji w Polsce, których takich badań nie posiadały. Referujący poparł stanowisko, że badania *in vitro* dla tego produktu są wystarczające do dopuszczenia do obrotu.

Prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek zauważył, że problem jest natury prawnej nie medycznej i dotyczy pytania czy można dopuścić produkt bez badań klinicznych. Zdaniem Pana profesora można skorzystać z dotychczasowej praktyki. Przy tego typu substancjach badania *in vitro* są wystarczające, a metodyka w tym przypadku jest bardziej skwantyfikowana niż badania kliniczne. Zdaniem Pana profesora procedura ta jest bezpieczna, podmiot wykazał w wielu badaniach porównywalność produktów i nie powinno się wymagać wykonywania badań klinicznych I fazy, ponieważ są to produkty szeroko opisane w literaturze.

Prof. Piotr Fiedor wyraził wątpliwość czy zaakceptowanie takiego postępowania w procedurze narodowej nie będzie otwarciem możliwości do rejestracji nowych produktów jako WEU bez badań klinicznych. W procedurze europejskiej jest to niemożliwe. Komisja europejska też zadała takie pytanie. Trzeba rozważyć strategię na przyszłość. Istnieje niebezpieczeństwo, że trzeba będzie później przekwalifikować produkt.

Dr n. med. Janusz Szyndler przypomniał, że w trakcie harmonizacji jako leki referencyjne były traktowane leki wprowadzony jako pierwszy w jednym z państw członkowskich i nie musiały przechodzić procedury centralnej.

Przewodniczący powiedział, że tam gdzie prawo europejskie dopuszcza możliwość zwolnienia z badań klinicznych to powinno to być stosowane. Dalsza dyskusja dotyczyła składu substancji pomocniczych i jego ewentualnego działania i konieczności oceny tych substancji. W dokumentacji nie ma odniesienia eksperta czy skład ilościowy substancji pomocniczych jest taki sam czy inny i jaki to może mieć wpływ na działanie leku.

Pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek uważa, że substancje pomocnicze zawarte w składzie produktu mieszczą się w dopuszczalnych normach nie mają niekorzystnego działania i postawił do głosowania wnioski wynikający z dyskusji:

Możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji klinicznej ocenianego produktu leczniczego

Głosy za: 4 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

prof. dr n. med. Andrzej Langner wstrzymał się od głosu.

Następnym omawianym punktem były wolne wnioski.

Pan Prof. Piotr Fiedor omówił obecną sytuację, w której produkty zgłaszane i dopuszczane do obrotu w Polsce w procedurze WEU są teraz zgłoszone przez Departament Oceny Dokumentacji Urzędu do procedury referral w celu oceny i ponownego zakwalifikowania i skierowania do procedury generycznej. Powodem jest niewystarczająca dokumentacja. W tej chwili są rozpatrywane 2 produkty zawierające loratadynę i furosemid.

Pan Prof. Piotr Fiedor zgłosił wolny wniosek, żeby wszystkie produkty referralowe z procedury, które są na rynku polskim były dyskutowane przez Komisję PL w celu przedstawienia stanowiska Polski i ewentualnej obrony produktu lub wskazań.

Niemcy zgłosili następny produkt (Mydocalm) do procedury referral.

Byłyby to dodatkowe posiedzenia, naukowe, które będą pomocą merytoryczną dla prac w Komisji Europejskiej.

Pani Mecenasa Katarzyna Postek-Kaczmarczyk przypomniała, że wszystkie punkty posiedzeń muszą być zaakceptowane przez Prezesa i jeśli Prezes uzna konieczność takiej dyskusji.

Pan prof. Piotr Fiedor powiedział, że wielokrotnie rozmawiał z Prezesem na ten temat. Polska powinna bronić interesów swoich pacjentów. Jest to zdaniem Pana profesora lepsza droga oceny bezpieczeństwa leku. Na etapie oceny w trakcie rozpatrywania wniosku o referral można obronić wskazanie do stosowania jeśli jest to uzasadnione z punktu widzenia interesów polskiego pacjenta.

Po tej dyskusji Przewodniczący zakończył posiedzenie.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych*