

PROTOKÓŁ NR 1/2022
POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 18 LUTEGO 2022 ROKU

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
3. Omówienie protokołu i uchwały z posiedzenia z dnia 22.12.2021 r. oraz sprawozdania rocznego z działalności Komisji ds. Produktów Leczniczych za rok 2021.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Wydanie opinii na temat kategorii dostępności produktów leczniczych zawierających

•

Podmiot odpowiedzialny:

Nr wniosku:

Podstawa prawna (art. 15 ust. 1 pkt 2 Prawa Farmaceutycznego): Wniosek dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

Referuje:

1. *Pan dr n. med. Jarosław Walory*
2. *Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry*

6. Wydanie opinii na temat kategorii dostępności produktów leczniczych zawierających

•

Podmiot odpowiedzialny

Nr wniosku:

Podstawa prawna (art. 15 ust. 1 pkt 2 Prawa Farmaceutycznego): Wniosek dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

Referuje:

1. *Pan dr n. med. Jarosław Walory*
2. *Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry*

7. Wydanie opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego: z: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp na: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.
Badanie kliniczne dołączone do przedmiotowej zmiany zostało przeprowadzone w oparciu o założenia badania - zostało pozytywnie ocenione przez organ i stanowiło podstawę do zmiany kategorii dostępności z Rp na OTC

Podmiot odpowiedzialny: [REDACTED]

Nr wniosku: [REDACTED]

Referuje:

1. Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

2. Pan dr n. med. Roman Topór - Mądry

8. Wydanie opinii w sprawie czy dokumentacja złożona z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego uzasadnia, że może on być stosowany bez nadzoru lekarza - kategoria dostępności OTC.

Podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

Podstawa prawna (art. 15 ust. 1 pkt 2 Prawa Farmaceutycznego): Wniosek dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

Referuje:

1. Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra

2. Pan dr n. med. Roman Topór - Mądry

Wydanie opinii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku recepturowego sporządzonego z surowców w postaci [REDACTED], które nie spełniają standardów jakości określonych w monografii Farmakopei Niemieckiej (DAB) i Farmakopei Duńskiej, w zakresie limitu zawartości [REDACTED] w przypadku dopuszczenia do obrotu surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzania leków recepturowych w postaci [REDACTED]. Zawartość [REDACTED] miałyby mieścić się w zakresie od [REDACTED] deklarowanej zawartości [REDACTED] co oznacza dla deklarowanych [REDACTED], zmianę dolnego limitu z [REDACTED] względem wymagań farmakopealnych. Uwaga: postawione wyżej pytanie dotyczy generalnie zawartości [REDACTED] w surowcach farmaceutycznych w do sporządzania leków recepturowych w postaci [REDACTED]

[REDACTED], jednakże zostanie zilustrowane na przykładzie procedowanego wniosku [REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny: [REDACTED]

Nr wniosku: [REDACTED]

Referuje:

1. Pani dr n. farm. Anna Kowalczyk

2. Pani dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska - Stroschein (Prof. UM)

Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra (Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych)
2. Prof. dr hab.n. med. Dariusz Jurkiewicz (Zastępca Przewodniczącej Komisji ds. Produktów Leczniczych)
3. Dr n. farm. Anna Kowalczyk (Sekretarz Komisji ds. Produktów Leczniczych)
4. Dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein
5. Dr n. farm. Agnieszka Stawarska
6. Dr n. med. Roman Topór-Mądry
7. Dr n. med. Jarosław Walory

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

1. Agnieszka Kupecka - ekspert Wydziału Oceny Dokumentacji Chemicznej, Farmaceutycznej i Biologicznej

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

1. Joanna Kmieciak-Grudzień – Dyrektor Departamentu Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych
2. Magdalena Wierciszewska – Zastępca Dyrektora Departamentu Prawnego, radca prawny
3. Monika Trojan – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
4. Paweł Pawłowski – Zastępca Dyrektora Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
5. Katarzyna Germel – Dyrektor Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych
6. Ewelina Turczyk – protokołowanie posiedzenia Komisji ds. Produktów Leczniczych /Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Omówienie przebiegu posiedzenia:**Ad) 1**

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra powitała obecnych i otworzyła I posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych (zwanej dalej jako: Komisja) w 2022 roku.

Ad) 2

Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.

Brak uwag

Ad) 3

Przewodnicząca Komisji poprosiła o uwagi do Protokołu i uchwały z dnia 22.12.2021 r. oraz sprawozdania rocznego z działalności Komisji ds. Produktów Leczniczych za rok 2021.

Protokół i Uchwały z dnia 22.12.2021 r. przyjęto jednogłośnie, bez uwag.

Sprawozdanie roczne za 2021 r. przyjęto jednogłośnie, bez uwag.

Ad) 4

Sprawy organizacyjne.

Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra zaproponowała, aby podczas omawiania zagadnień na posiedzeniach Komisji nie opisywać jednostek chorobowych i metod leczenia a jedynie omawiać przedstawioną dokumentację, tak aby więcej czasu można było przeznaczyć na dyskusję.

Pani mecenas Magdalena Wierciszewska poinformowała o czynnościach, jakie podjął Urząd Rejestracji, mających na celu usprawnienie działań ze strony Urzędu, aby zapewnić członkom Komisji łatwy i transparenty dostęp do dokumentów, które będą przekazywane przed każdym posiedzeniem.

Pani mecenas poinformowała, że opracowano już wewnętrzną instrukcję dotyczącą przygotowywania dokumentów na posiedzenie Komisji do Spraw Produktów Leczniczych, której celem jest określenie i usystematyzowanie czynności związanych ze zgłaszaniem tematów, przygotowywaniem i przekazywaniem dokumentów na posiedzenie Komisji.

Zaplanowano także zmianę Regulaminu Komisji, ponieważ aktualny obowiązuje od 2012 r. Zmiany wynikają z konieczności dostosowania zapisów zarówno do treści obowiązujących aktów prawnych regulujących kwestie związane z Komisją jako organem opiniodawczo-doradczym jak i doprecyzowania m. in. takich kwestii jak:

- wprowadzenie regulacji dotyczącej możliwości przeprowadzania posiedzeń w trybie zdalnym;
- opisanie procedury sporządzania protokołu i uchwał w tym: momentu, kiedy protokół jest podpisywany przez Przewodniczącą, przekazywania uchwał do zatwierdzenia Prezesowi, zmiany terminu sporządzenia uchwał ze względu na terminy prowadzonych spraw;
- określenie wprost sytuacji dotyczących wyłączenia członka Komisji z powodu konfliktu interesów poprzez wpisanie zasad wynikających wprost z ustawy o urzędzie;
- wprowadzenie obowiązku składania deklaracji co do braku występowania konfliktu interesów w odniesieniu do wniosków, które będą rozpatrywane na danym posiedzeniu. Przygotowany zostanie wzór stosownej deklaracji.

Takie zmiany zostały już wprowadzone w regulaminie dot. Komisji ds. produktów leczniczych weterynaryjnych. Działania te pozwolą ujedynolnić działania komisji związanych z produktami leczniczymi.

Jednocześnie zasadnym w ocenie Urzędu Rejestracji jest podjęcie takich czynności by agenda i dokumenty były przekazywane członkom Komisji w takim terminie, aby wszelkie wątpliwości co do tego, czy dana osoba może być referentem sprawy, mogły być odpowiednio wcześniej skonsultowane.

W związku z uwagami Pana dr n. med. Romana Topór-Mądrego do sposobu przedstawiania dokumentacji na posiedzenia Komisji - Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra zaproponowała spotkanie on-line z członkami Komisji w sprawie sposobu przygotowania dokumentacji produktów leczniczych lub zgłoszenie uwag drogą mailową.

Ad. 5

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeszła do kolejnego punktu posiedzenia tj. sprawy o wydanie opinii na temat kategorii dostępności produktu leczniczego [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] podmiotu odpowiedzialnego: [REDAKTOWANE], nr wniosku: [REDAKTOWANE]

Pani mecenas Magdalena Wierciszewska wyjaśniła, że Prezes Urzędu nie przyjął uchwał nr 05/2021/01 i 05/2021/02 z dnia 22.12.2021 r. dotyczących produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE], ponieważ w Jego ocenie nie wyjaśniały one wszelkich wątpliwości natury merytorycznej. Tym samym konieczna jest powtórna weryfikacja zagadnienia kategorii dostępności produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] co skutkuje ponownym skierowaniem na posiedzenie spraw dotyczących ww. produktów leczniczych. Pani mecenas wyjaśniła, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2011 r. w sprawie Komisji działających przy Prezesie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. z 2011 r. Nr 159, poz. 953) oraz ustawą o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. z 2020 r., poz. 836) Prezes Urzędu decyduje o sprawach, które przekazuje na Komisję, która jest organem opiniodawczo-doradczym. Prezes analizuje opinię Komisji jako jeden z dowodów pojawiających się w toku postępowania. Na Komisję ta sama może być sprawa skierowana ponownie, jeśli pojawią się wątpliwości o charakterze merytorycznym. Zadaniem Komisji jest podjęcie uchwały poprzez głosowanie po rozpatrzeniu każdego wniosku, także ponownie skierowanego na Komisję.

Następnie Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych przedstawiła uzasadnienie nieuwzględnienia przez Prezesa Urzędu Uchwał 05/2021/01 i 05/2021/02 z dnia 22.12.2021 r. dotyczących produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] „Zaproponowane przez Komisję ds. Produktów Leczniczych wymagania wobec podmiotu aby uzasadnił bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w kategorii OTC są zbyt restrykcyjne i nie adekwatne do istotności rozpatrywanego zagadnienia. Z innych rynków tak UE jak i krajów trzecich wiadomo, że przedmiotowe produkty są dopuszczone do samoleczenia a ich bezpieczeństwo w tym przypadku zostało udowodnione. W ocenie organu Komisja może zaproponować inne, możliwe do spełnienia przez wnioskodawcę modele postępowania, które pozwolą na potwierdzenie bezpieczeństwa samodzielnego stosowania przedmiotowych leków przez polskich pacjentów.”

Przewodnicząca Komisji przypomniała, że w poprzednich uchwałach zostało zaproponowane aby uzupełnić wyniki badania z przeprowadzenia ankiety w populacji generalnej. Dane należy uzupełnić o wyniki badania poprawności postawienia właściwej samodiagnozy przez pacjenta do diagnozy stawianej przez lekarza oraz o wyniki badania dotyczące niestosowania leku w przypadku gdy pacjenci, którzy zakupią lek, na podstawie załączonego narzędzia diagnostycznego rozpoznają poprawnie różnice między bólem głowy a migreną, wyniki badania dotyczące podjęcia decyzji przez pacjenta odnośnie wypełnienia narzędzia diagnostycznego oraz wyniki badania po wypełnieniu narzędzia diagnostycznego czy pacjent zdecyduje się na niezastosowanie leku czy ewentualnie na konsultację z lekarzem.

Pani dr Ewa Bałkowiec-Iskra wskazała, że wymagania podjęte w uchwałach znaczenie odbiegają od wymagań, które tej pory stawiane były podmiotom odpowiedzialnym w przypadku zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych oraz, że produkty lecznicze zawierające [REDAKTOWANE] są dostępne bez recepty w innych krajach UE, zatem nie jest tu rozpatrywane pierwsze dopuszczenie substancji czynnej [REDAKTOWANE] w kategorii produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC. Produkt stanął do rozpatrzenia na poprzednim posiedzeniu Komisji, ponieważ pojawiły się wątpliwości czy przedstawiony przez firmę raport z badania czytelności ulotki jest wystarczający – ale wydaje się, że wymagania podjęte przez Komisję dla [REDAKTOWANE] o potwierdzonym bezpieczeństwie i skuteczności, są zbyt wysokie zarówno do substancji jak i grupy docelowej. W związku z powyższym po ponownym przeanalizowaniu całości dokumentacji Przewodnicząca Komisji zaproponowała aby podsumowanie Uchwały było następujące: Produkt leczniczy [REDAKTOWANE], podmiotu odpowiedzialnego: [REDAKTOWANE]

████████████████████ jest przeznaczony dla pacjentów z rozpoznaną migreną. Przedstawione wyniki badania czytelności narzędzia diagnostycznego nie mogą zostać uznane za wystarczające do zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego ██████████. Konieczne jest przedstawienie wyników badania nieinterwencyjnego wykazującego, iż pacjenci korzystając z dołączonego kwestionariusza są w stanie samodzielnie podjąć prawidłową i zgodną z opinią lekarza decyzję dotyczącą zastosowania produktu leczniczego ██████████.

Przewodnicząca Komisji podsumowała, że powyższe będzie badaniem, w którym pacjent zostanie zbadany przez lekarza, lekarz wyda kwalifikację czy pacjent może przyjąć ██████████ a następnie pacjent na podstawie wypełnionego samodzielnie kwestionariusza również podejmuje decyzję. Badanie ma na celu ocenę (%) zgodnych odpowiedzi pacjenta i lekarza.

Pan dr n. med. Roman Topór-Mądry zgodził się z propozycją Przewodniczącej, podkreślił jednak, że to co było przyjęte na poprzedniej Komisji (22.12.2021 r.) pokazuje całość ścieżki decyzyjnej, którą należy rozważać przy przyznawaniu kategorii dostępności: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC. Warto aby wnioskodawcy w sposób wyczerpujący przygotowawali dokumentację, zwracali uwagę na wszystkie elementy, które wskazano na poprzedniej Komisji, ponieważ dają one pełny obraz zachowania się pacjenta i pozwalają podjąć właściwą decyzję ekspertom. Nie mając szczegółowych danych eksperci zawsze będą rozważać możliwe ścieżki podjęcia decyzji przez pacjenta.

Na pytanie Pana dr n. med. Jarosława Walory Przewodnicząca Komisji wyjaśniła, że chodzi o przeprowadzenie przez podmiot odpowiedzialny badania dotyczącego zgodności decyzji podjętej samodzielnie przez pacjenta, na podstawie wypełnionego kwestionariusza, z decyzją podjętą przez lekarza odnośnie możliwości przyjęcia ██████████. Kwestionariusz musi zawsze być indywidualnie przygotowany dla danej substancji czynnej i jej profilu bezpieczeństwa.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Dla produktu leczniczego ██████████ podmiotu odpowiedzialnego: ██████████. koniecznej jest przedstawienie wyników badania nieinterwencyjnego wykazującego, iż pacjenci korzystając z dołączonego kwestionariusza są w stanie samodzielnie podjąć prawidłową i zgodną z opinią lekarza decyzję dotyczącą zastosowania produktu leczniczego ██████████.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Ad. 6

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przypomniała że kolejna sprawa jest analogiczna i w związku z powyższym poddała pod głosowanie wniosek:

Dla produktu leczniczego ██████████ podmiotu odpowiedzialnego: ██████████. koniecznej jest przedstawienie wyników badania nieinterwencyjnego wykazującego, iż pacjenci korzystając z dołączonego kwestionariusza są w stanie samodzielnie podjąć prawidłową i zgodną z opinią lekarza decyzję dotyczącą zastosowania produktu leczniczego ██████████.

Głosy za: 7
Głosy przeciw: 0
Wstrzymało się: 0

Ad. 7

Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeszła do kolejnego punktu posiedzenia dotyczącego produktu leczniczego [REDACTED]

[REDACTED] podmiotu odpowiedzialnego [REDACTED] i wydania opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego: z: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp na: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

W poparciu powyższego wniosku podmiot odpowiedzialny złożył badania kliniczne IV fazy, którego celem była ocena czy pacjenci są w stanie podjąć bezpieczną decyzję co do zastosowania [REDACTED] w zaburzeniach erekcji, przy pomocy specjalnie zaprojektowanego narzędzia diagnostycznego. [REDACTED]

[REDACTED]

Referująca poinformowała, że w toku oceny, dokumentacja była kierowana przez organ do dwóch ekspertów zewnętrznych, z których tylko jeden zgłosił pytania, na które podmiot odpowiedzialny udzielił odpowiedzi. Do wyjaśnienia zostały dwie kwestie, które według eksperta zewnętrznego nie zostały rozwiązane:

[REDACTED] Mogło dojść do sytuacji, w której pacjenci zostali poinformowani przez badacza

o [REDACTED]

Zdaniem Przewodniczącej Komisji wątpliwości eksperta zewnętrznego w sposób wystarczający zostały wyjaśnione przez podmiot odpowiedzialny.

[REDACTED]

W ocenie Przewodniczącej Komisji dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dla [REDACTED] jest wystarczająca do poparcia wniosku o zmianę kategorii dostępności z: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp na: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

Pani dr. Ewa Bałkowiec-Iskra przypomniała, że ekspert zewnętrzny zwracał jeszcze uwagę dotyczącą zbyt dobrych wyników badania. Ale to zdaniem Referującej dowodzi, że kwestionariusz został dobrze opracowany i jest wystarczająco czuły, żeby pacjent w sposób zgodny mógł ocenić swój stan.

Współreferujący dr n. med. Roman Topór – Mądry przychylił się do wypowiedzi Przewodniczącej Komisji. Również zdaniem Współreferującego kwestia wcześniejszej rozmowy badacza z pacjentem raczej nie powinna mieć wpływu na decyzję podjętą przez pacjenta. W odniesieniu do zarzutu eksperta zewnętrznego, że wysoka efektywność ankiety jest nieprawdopodobna, Pan dr Roman Topór – Mądry zauważył, że zarzut ten może być zbyt pochopny. Zgodnie z przedstawionymi danymi w znacznym odsetku pacjent podejmował decyzję o nieprzyjęciu leku, mimo, że lekarz uważał, że możliwe jest zastosowanie [REDACTED]. To obrazuje ostrożność pacjenta w przyjmowaniu leku. Być może ankieta mogłaby być lepiej przygotowana, ale niemniej spełnia ona stawiane jej wymagania, ponieważ pacjent na jej podstawie podejmuje decyzję bezpieczną. Pan dr Roman Topór – Mądry zwrócił uwagę na konieczność rozszerzania świadomości pacjenta na to jakie problemy może wywoływać lek i że jest to kwestia ciągle otwarta i wymaga budowania wiedzy w szerszym kontekście.

Pozostali członkowie Komisji nie zgłosili żadnych uwag.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Dokumentacja produktu leczniczego [REDACTED] podmiotu odpowiedzialnego [REDACTED] uzasadnia, że może być on bezpiecznie stosowany bez nadzoru lekarza w kategorii dostępności: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC we wskazaniu: „Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn”.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Ad. 8

Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeszła do kolejnego punktu posiedzenia tj.: wydania opinii w sprawie czy dokumentacja złożona z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego [REDACTED] podmiotu odpowiedzialnego: [REDACTED]

Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry w odniesieniu do kryteriów włączania pacjentów do badania stwierdził, że z punktu widzenia klinicznego nie ma podstaw, że lek ma farmakokinetykę różną w zależności od orientacji seksualnej i przychylił się do wniosków Przewodniczącej Komisji. Pan Doktor odniósł się również kwestii braku analizy statystycznej, wskazał, że analizy muszą być wystandaryzowane. Brak analiz powinien być uważany za brak formalny w dokumentacji. Analiza daje podstawowe odpowiedzi na zadawane problemy do rozstrzygnięcia.

Pozostali członkowie Komisji nie wnieśli dodatkowych zastrzeżeń do dokumentacji.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Dokumentacja produktu leczniczego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] nie uzasadnia, że może być on bezpiecznie stosowany bez nadzoru lekarza w kategorii dostępności: Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC we wskazaniu: Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Konieczne jest przedstawienie badania interwencyjnego wykazującego bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w warunkach dostępności bez recepty.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Ad. 9

Ostatnim zagadnieniem omawianym przez Komisję było wydanie opinii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku recepturowego sporządzonego z surowców w postaci ziela konopi innych niż włókniste, które nie spełniają standardów jakości określonych w monografii Farmakopei Niemieckiej (DAB) i Farmakopei Duńskiej, w zakresie limitu zawartości [REDAKTOWANE] w przypadku dopuszczenia do obrotu surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzania leków recepturowych w postaci ziela konopi innych niż włókniste. Zawartość [REDAKTOWANE] miałyby mieścić się w zakresie [REDAKTOWANE] deklarowanej zawartości [REDAKTOWANE] co oznacza dla deklarowanych [REDAKTOWANE], zmianę dolnego limitu [REDAKTOWANE] względem wymagań farmakopealnych. Postawione wyżej pytanie dotyczy generalnie zawartości [REDAKTOWANE] w surowcach farmaceutycznych do sporządzania leków recepturowych w postaci ziela konopi innych niż włókniste oraz wyciągów, nalewek farmaceutycznych, a także wszystkich innych wyciągów z konopi innych niż włókniste oraz żywicy konopi innych niż włókniste, jednakże zostanie zilustrowane na przykładzie procedowanego wniosku [REDAKTOWANE] podmiotu odpowiedzialnego [REDAKTOWANE]

Referująca Pani dr n. farm. Anna Kowalczyk poinformowała, że sprawa dotyczy rozszerzenia zakresu dolnego limitu zawartości [REDAKTOWANE] wobec deklarowanej wartości [REDAKTOWANE] co oznacza dla deklarowanych [REDAKTOWANE] zmianę limitu [REDAKTOWANE] względem wymagań farmakopealnych. Pomimo tego, że omawiany jest przykład surowca farmaceutycznego jakim jest kwiat konopi, *Cannabis flos* – Prezes Urzędu Rejestracji wystosował zapytanie dotyczące generalnie zawartości limitów [REDAKTOWANE] w surowcach farmaceutycznych do sporządzania leków recepturowych w innych postaciach wymienionych powyżej. Kwiat konopi nie posiada aktualnie monografii w Farmakopei Europejskiej i zgodnie z obowiązującymi przepisami w

krajach członkowskich UE przywołuje się wtedy monografię z Farmakopei innego kraju członkowskiego. W tym przypadku, istnieje monografia *Cannabis flos* w Farmakopei Niemieckiej i w Farmakopei Duńskiej, w których surowiec farmaceutyczny zawiera co najmniej 90% i maksymalnie 110% podanych na etykiecie kanabinoidów, takich jak Δ^9 -tetrahydrokanabinol i kannabidiol, oraz kannabinoidowych kwasów karboksylowych, takich jak kwas Δ^9 -tetrahydrokanabinolowy i kwas kannabidiolowy, określanych jako Δ^9 -tetrahydrokanabinol bądź kannabidiol w odniesieniu do suszonego surowca.

Zawarte bowiem w surowcu różne kanabinoidy występują zarówno w postaci wolnej, jak i kwasowej, a stosunek ilościowy zawartych form zależy od czynników takich jak m.in.: temperatura i wilgotność powietrza w jakich jest przechowywany surowiec czy nasłonecznienia.

W ramach procedowanego wniosku podmiot odpowiedzialny wystąpił o rozszerzenie zakresu dolnego limitu zawartości [REDAKTOWANE]

Pani dr n. farm. Anna Kowalczyk zwróciła uwagę na etapy wytwarzania. Mamy do czynienia z bardzo podobną postacią czyli kwiatem konopi innych niż włókniste. Na pierwszym etapie nazywamy go substancją roślinną. Substancja roślinna jest otrzymywana w wyniku uprawy i zbioru. Następnie w wyniku suszenia, przycinania i pakowania otrzymujemy surowiec roślinny (substancję czynną) – wysuszone kwiaty pozbawione łodyg i liści. Wytwarzanie surowca farmaceutycznego obejmuje etapy konfekcjonowania a więc automatycznego pakowania i radiacji czyli nasświetlania promieniowaniem jonizacyjnym w celu zmniejszenia zanieczyszczenia biologicznego.

W trakcie trwającej wymiany korespondencji, ze strony podmiotu odpowiedzialnego pojawiła się koncepcja, aby ze względu na bardzo znikome rozbudowanie procesu wytwarzania surowca farmaceutycznego utożsamić surowiec farmaceutyczny z surowcem roślinnym, a więc z substancją czynną. Ponadto podmiot odpowiedzialny zawniósł [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], powołując się, jako uzasadnienie, na przykłady wytycznych z UE oraz z innych krajów. W przypadku samej substancji roślinnej, aby uzasadnić rozszerzenie limitu dolnego, przytoczone zostały 2 wytyczne Europejskiej Agencji Leków, natomiast w trakcie tej korespondencji eksperci przedstawili argumenty, które takie podejście jednoznacznie znoszą. W przypadku produktu, jakim jest surowiec farmaceutyczny, podmiot odpowiedzialny odwoływał się do kryteriów zarówno spoza UE (Kanada, Nowa Zelandia), co zostało odrzucone ze względu na istnienie monografii w Farmakopei Niemieckiej i Farmakopei Duńskiej. Następnie podmiot odpowiedzialny przedstawiał przykłady z Portugalii i Holandii, ale dla gotowego produktu leczniczego, co jest istotne, gdyż ekspert zwrócił uwagę, że w przedmiotowej sprawie mamy do czynienia z surowcem farmaceutycznym. Surowiec farmaceutyczny, zgodnie z ustawową definicją, jest substancją lub mieszaniną substancji wykorzystywaną do sporządzania lub wytwarzania produktów leczniczych. Powoływanie się na kryteria akceptacji przyjęte w innych krajach dla produktów leczniczych jest więc niewłaściwe, surowiec farmaceutyczny podlega bowiem dalszemu przetwarzaniu do produktu leczniczego w aptece np. dalszemu rozsypany, jeżeli na receptce pojawi się większa ilość, co najczęściej ma miejsce. Z tego względu surowiec farmaceutyczny powinien być traktowany jak substancja czynna i spełniać kryteria określone przez monografię farmakopealną.

Wnioskodawca złożył dokumentację [REDAKTOWANE]

Podsumowując Referująca zwróciła uwagę na 2 aspekty: jakość oraz bezpieczeństwo i skuteczność. Pomimo skierowania na Komisję pytania dotyczącego szerszej grupy surowców farmaceutycznych, na przykładzie [REDAKTOWANE] - należałoby zagadnienia rozdzielić. Najczęstszym sposobem przyjmowania surowca farmaceutycznego w postaci kwiatu (*Cannabis flos*) jest waporyzacja. Ta metoda nie zapewnia powtarzalnych dawek [REDAKTOWANE]. Brakuje również gotowych standardów sposobu stosowania. Pacjent otrzymuje paczkę z apteki, czasem nawet nierozsypaną, a następnie odmierza odpowiednią ilość produktu, często zmagając się z problemem niewłaściwego funkcjonowania mięśni, bo są to pacjenci, u których takie trudności mogą wystąpić. Waporyzacja może przebiegać w różnej temperaturze, a to z kolei wpływa na docelową zawartość [REDAKTOWANE] z różną intensywnością, która zależy od siły wdechu, ponieważ doraźna inhalacyjna może nawet stanowić jedynie 65% dawki. Nie są znane zasady standaryzacji waporyzatorów, czy między waporyzatorami występują różnice, ponieważ na rynku jest wiele takich produktów, więc nakłada się kolejna różnica, która ma wpływ na dostępne dla pacjenta poziomy [REDAKTOWANE]. Eksperti organu jak i podmiot odpowiedzialny zwrócili uwagę na problem z dostępnością surowca, trudności w standaryzacji suszu co znalazło swoje odzwierciedlenie w różnicach poziomów [REDAKTOWANE] między seriami, wynoszącymi [REDAKTOWANE]. Referująca podkreśliła, że te różnice są stosunkowo niewielkie w samym suszu, jeśli nałożyć na to problem nierównych dawek [REDAKTOWANE] jakie przyjmuje pacjent w czasie podawania. Wydaje się zasadne, aby uznać powyższe argumenty za przemawiające za możliwością zaakceptowania zmiany limitu [REDAKTOWANE] deklarowanej zawartości [REDAKTOWANE] ale jedynie w przypadku surowca [REDAKTOWANE]. Dla pozostałych surowców farmaceutycznych rozszerzenie dolnego limitu [REDAKTOWANE] nie powinno mieć miejsca, ponieważ surowce te muszą być standaryzowane. Również na etapie wytwarzania leku recepturowego czy dozowania przez pacjenta mamy do czynienia z dużo większą dokładnością.

Pani dr n. farm. Anna Kowalczyk zarekomendowała, że względu na specyficzny sposób przyjmowania surowca farmaceutycznego [REDAKTOWANE] zaakceptowanie dolnego limitu natomiast rozdzielenie w przypadku pozostałych surowców farmaceutycznych.

Pani dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein dodała, że balansujemy pomiędzy dwoma aspektami z jednej strony ważna jest kwestia bezpieczeństwa dla pacjenta i zapewnienie wysokiej jakości standaryzowanego surowca z drugiej strony są problemy z dostępnością tego surowca, bo zgodnie z listą surowców farmaceutycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP jest zarejestrowanych 6 surowców o różnej zawartości [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] o różnym stosunku [REDAKTOWANE] i jest problem z dostępnością tego surowca. Przy rejestracji surowca farmaceutycznego nie jest sporządzana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka dla pacjenta, zatem nie ma też zarejestrowanego wskazania i zaleceń odnośnie dawkowania i drogi podania. Waporyzacja wydaje się najlepszą drogą podawania, która miałaby zapewnić najbardziej optymalne wykorzystanie surowca, bo nie bez znaczenia również jest cena tego surowca, ale pojawiają się też problemy z dostępnością właściwych waporyzatorów. Pacjenci mogą przyjmować inhalacyjnie susz paląc konopie to również daje inną farmakokinetykę [REDAKTOWANE] inną dostępność, inne działanie. W aspekcie bezpieczeństwa jest to substancja odurzająca 1N, o działaniu psychoaktywnym. Pacjent w ramach tzw. samomiareczkowania decyduje o ilości przyjętych dawek, które określa się, jeśli mówimy o waporyzacji, jako liczbę rozpyleń, oceniając swój stan, odpowiedź organizmu na przyjęcie pierwszej czy kolejnych dawek. W przypadku surowca nie można mówić o ścisłym rozpisaniu dawkowania dla pacjenta (ilość wdechów i po jakim czasie zwiększać dawkę). Pacjent bardzo indywidualnie decyduje o dawkowaniu, a dawkowanie jest wypadkową stanu pacjenta i ryzyka negatywnego wpływu na funkcje

poznawcze. W kontekście bezpieczeństwa i biorąc pod uwagę bardzo trudny dostęp do surowca i zapotrzebowanie pacjentów – można wziąć to pod uwagę pozytywne rozpatrzenie wniosku o rozszerzenie dolnego limitu zawartości [REDACTED] z [REDACTED] dla surowca [REDACTED]

Pani dr n. farm. Anna Kowalczyk podkreśliła – jak kluczowe w omawianiu niniejszej tematyki jest wystandaryzowanie różnych surowców i że w przypadku kwiatu – jest to bardzo trudny proces, ponieważ roślina, która nie jest uprawiana w zamkniętych hodowlach intensywnie reaguje na zmianę warunków środowiskowych np. suszę lub jakikolwiek inny czynnik stresu dla rośliny i wtedy mocno zwiększa się poziom [REDACTED] natomiast w innym przypadku i w zależności od miejsca na polu, na którym wzrasta roślina te zawartości też mogą się różnić. Do tego aby właściwie ocenić poziom [REDACTED] w ramach uprawy należałoby całość zebrać, zmielić i uśrednić. Element rozdrobnienia surowca jest również krytyczny i wpływa na poziomy zawartości [REDACTED]. Rozsypanie i wszystko o czym mówiono wcześniej w przypadku [REDACTED] czyni go innym i dlatego należy go wyłączyć od pozostałych surowców farmaceutycznych w przypadku, których standaryzacja przebiega dużo łatwiej.

Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry dodał, że w przypadku różnych surowców zawierających [REDACTED] gdzie nie było możliwości standaryzacji dawek nie udało się wydać pozytywnych opinii. Standaryzacja jest elementem kluczowym w procesie terapeutycznym.

Pozostali członkowie Komisji nie wnieśli dodatkowych uwag do dokumentacji.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Dokumentacja uzasadnia przyjęcie dolnego limitu zawartości [REDACTED] w zakresie [REDACTED] deklarowanej zawartości [REDACTED] dla procedowanego wniosku [REDACTED] podmiotu odpowiedzialnego: [REDACTED]

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Przewodnicząca zakończyła I posiedzenia Komisji w 2022 r.

*Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych
Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*