

PROTOKÓŁ NR 3/2022
POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 25 KWIETNIA 2022 ROKU

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
3. Omówienie protokołu i uchwały z posiedzenia z dnia 18.03.2022 r.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Wniosek o wydanie opinii czy dokumentacja i odpowiedzi, złożone przez podmiot odpowiedzialny [redacted]
[redacted] na zalecenie zawarte w Uchwale nr 1/2022/04 z dnia 18.02.2022 r., uzasadniają, że produkt [redacted] może być stosowany bez nadzoru lekarza - kategoria dostępności OTC? Wobec pisma Strony z dnia [redacted], w przypadku uznania argumentów Komisja ds. Produktów Leczniczych proszona jest o opinię czy przeprowadzone badanie nieinterwencyjne jest wystarczające do zaakceptowania kategorii OTC.

[redacted]
[redacted]

podmiot odpowiedzialny: [redacted]

nr wniosku: [redacted]

kategoria wniosku: wniosek dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego (art. 15 ust. 1 pkt 2 PF)

Referuje:

1. *Pani dr n. farm. Agnieszka Stawarska*
2. *Pani Dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska - Stroschein (Prof. UM)*

6. Wniosek o opinię czy dostępne dane pozwalają na zatwierdzenie produktu leczniczego w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych.

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

podmiot odpowiedzialny: [redacted]

nr wniosku: [redacted]

Referuje:

1. *Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*
1. *Pan dr n. med. Jarosław Walory*

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 hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein
4. Dr n. farm. Agnieszka Stawarska
5. Dr n. med. Jarosław Walory
6. Dr n. farm. Anna Kowalczyk (Sekretarz Komisji ds. Produktów Leczniczych)

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. Dr n. med. Roman Topór-Mądry

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

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. Katarzyna Germel – Dyrektor Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych
5. 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 III 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 18.03.2022 r. Protokół i Uchwały z dnia 18.03.2022 r. przyjęto jednogłośnie, bez uwag.

Ad) 4

Sprawy organizacyjne.
Brak uwag

Ad. 5

Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra poinformowała, że kolejnym punktem posiedzenia jest wydanie opinii w sprawie czy dokumentacja złożona z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE] wcześniejsza nazwa

██████████ podmiotu odpowiedzialnego:

uzasadnia, że może on być stosowany bez nadzoru lekarza - kategoria dostępności OTC. Przewodnicząca przekazała głos referującym sprawę: Dr n. farm. Agnieszce Stawarskiej i Dr hab. n. farm. Magdalenie Jasińskiej – Stroschein.

Dr n. farm. A. Stawska przypomniała, że na spotkaniu Komisji w dniu 18.02.2022 r. podjęto uchwałę nr 1/2022/04 stwierdzającą, że dokumentacja dotycząca produktu leczniczego ██████████ podmiotu odpowiedzialnego ██████████

██████████ 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. W powyższej uchwale wskazano, że konieczne jest przedstawienie badania interwencyjnego wykazującego bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w warunkach dostępności bez recepty oraz przedłożenie raportu statystycznego wraz z odpowiednią dokumentacją. Referująca przypomniała, że podmiot odpowiedzialny przedstawił w dokumentacji badanie kwestionariusza, które było badaniem obserwacyjnym, nieinterwencyjnym, prospektywnym i wielośrodkowym.

W dniu 28.03.2022 r. firma ██████████

██████████ ustosunkowała się do uchwały Komisji, która w ocenie zarówno podmiotu odpowiedzialnego jak i powołanych przez niego ekspertów „nie znajduje jakiegokolwiek merytorycznego i prawnego uzasadnienia”. Wnioskodawca dołączył opinie dwóch ekspertów ██████████

oraz raport statystyczny, który jak sam podmiot odpowiedzialny przyznał w piśmie przewodnim, powielił informacje zamieszczone w raporcie z badania. Ponadto w odpowiedzi na wezwanie urzędu podmiot odpowiedzialny przesłał wyjaśnienia w dniu ██████████

Po zapoznaniu się z materiałami sprawy Referująca dr A. Stawska poinformowała, że biorąc pod uwagę stan faktyczny, w którym obecnie się znajdujemy, to znaczy skoro organ w ostatnich latach wyznaczył pewien standard wymagań dla podmiotów odpowiedzialnych w sprawie dokumentacji do przyznania kategorii OTC, skoro organ nie akceptował kategorii OTC dla ██████████ bez kwestionariusza decyzyjnego dla pacjenta, a zaczął akceptować kategorię OTC dla ██████████ z kwestionariuszem decyzyjnym, zweryfikowanym w badaniu klinicznym, skoro kwestionariusz decyzyjny jest niewątpliwie dodatkowym materiałem, który poprawia bezpieczeństwo stosowania leku w warunkach OTC i w pewnym uproszczeniu ma on na celu zastąpienie konsultacji z lekarzem w zakresie: Czy lek może czy też nie może być zastosowany?, skoro wszystkie podmioty aplikujące o przyznanie kategorii OTC załączają kwestionariusz jako czynnik zwiększający bezpieczeństwo terapii - to kwestionariusz taki powinien być zbadany/zwalidowany w badaniu, które nie może być dowolne, to znaczy prowadzone bez żadnych standardów, reżimu czy zasad. Chodzi o to, aby badanie takie było wiarygodne i weryfikowalne w procesie oceny przez ekspertów organu. Tak jak podkreślał w swojej opinii ekspert organu: podmiot odwołuje się do uprzednio przeprowadzonych badań dla ██████████, które były badaniami obserwacyjnymi. Jednak ██████████ odznacza się innym profilem farmakokinetycznym. W tym przypadku działanie leku utrzymuje się aż do 36 godzin w odróżnieniu do 5 godzin dla ██████████. W przypadku dostępności w warunkach OTC może to implikować poważne skutki, gdyż przez dłuższy czas pacjent narażony jest na wystąpienie potencjalnych interakcji lekowych czy przedawkowanie w wyniku chęci zastosowania kolejnej tabletki, szczególnie jeżeli wcześniej stosował inne leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Jedynie badanie kliniczne zapewnia odpowiednią jakość badania, ponieważ wymaga prowadzenia i monitorowania zgodnie z zasadami dobrej praktyki

klinicznej (GCP). Kwestionariusz taki musi niejako zastępować konsultację lekarską pacjenta, który przychodzi po lek na zaburzenia erekcji i nie chodzi tu o konsultację z lekarzem w sprawie stanu zdrowia pacjenta, zaburzeń chorobowych itp., gdyż nie może być mowy o zastępowaniu konsultacji z lekarzem jako takich przez jakiegokolwiek kwestionariusze, ale chodzi o sytuację „wyzolowaną” tj. kiedy pacjent mający zaburzenia erekcji, poszukuje leku na tę dolegliwość i pojawia się u lekarza z tym jednym problemem, tzn. „po receptę”. Kwestionariusz działa prawidłowo wtedy, kiedy wynik badania kwestionariusza weryfikuje poniższe kwestie:

- Kwestia pierwsza - kiedy odsetek decyzji bezpiecznych podejmowanych samodzielnie przez pacjenta jest wysoki. Bezpiecznych, to znaczy następujących:
 - Pacjent „tak” i lekarz „tak”
 - Pacjent „nie” i lekarz „nie”
 - Pacjent „nie” a lekarz „tak” - i ten ostatni rodzaj decyzji, choć niezgodny z lekarzem jest ciągle bezpieczny - są to pacjenci zbyt ostrożni.

W przypadku badania firmy [REDACTED]

Wniosek z tego jest taki, że - abstrahując od jakości badania- kwestionariusz jest po prostu niewłaściwie skonstruowany.

Kwestia trzecia - ogólna jakość/wartość kwestionariusza, która najlepiej w tego typu badaniach ujmowana jest przez tak zwany indeks Youden'a, który obliczany jest jako czułość + specyficzność - 1 (czasami ten indeks jest również wyrażony w %). Jeżeli wartość indeksu Youden'a jest równa 0 to kwestionariusz jest beзуżyteczny, a jeżeli jest równa 1 - to kwestionariusz jest doskonały. Czyli im wartość bliższa jedności tym lepiej

W przypadku firmy [REDACTED]

Podsumowując dr A. Stawarska stwierdziła, że badanie byłoby wystarczające do walidacji kwestionariusza i uznania kategorii OTC - pod warunkiem, że byłoby ono wiarygodne i wykonane zgodnie z zasadami sztuki rejestracyjnej, a jego wynik byłby pozytywny tzn. potwierdzający użyteczność kwestionariusza jako narzędzia umożliwiającego podjęcie samodzielnej decyzji przez pacjenta, której zgodność z decyzją lekarza będzie wysoka. W przypadku firmy [REDACTED]

W związku z powyższym kwestionariusz powinien być ponownie zwalidowany, w odpowiednio zaprojektowanym i przeprowadzonym badaniu, które zapewni wiarygodne wyniki.

Współreferująca prof. M. Jasińska – Stroschein przychyliła się do wypowiedzi przedmówczyni w kontekście braku wyników części interwencyjnej badania, odnoszącej się do sprawdzenia czy i w jaki sposób pacjenci stosowali lek po otrzymaniu go do domu, zwłaszcza z uwagi na to, że poza Polską, w Unii Europejskiej [REDACTED] nie jest zarejestrowany

w kategorii dostępności OTC. W Polsce dwa produkty lecznicze zawierające substancję czynną [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] - otrzymały pozytywną decyzję Prezesa Urzędu Rejestracji PL, WM i PB dotyczącą zmiany kategorii dostępności na OTC - odpowiednio w lutym i marcu bieżącego roku. Okres jaki upłynął od wydania tych decyzji jest zdecydowanie za krótki, aby można było mówić o doświadczeniu z rynku, w kwestii samodzielnego i bezpiecznego stosowania przez pacjentów tego leku w warunkach dostępności OTC. Zdaniem Prof. M. Jasińskiej – Stroschein dodanie wyników badania interwencyjnego, które weryfikowałyby w jaki sposób pacjenci stosują lek jest bardzo istotne i podnosi jakość wniosku. W przypadku dwóch konkurencyjnych firm takie wyniki były dostarczone i pokazywały one, że większość pacjentów przyjęło przynajmniej jedną dawkę leku. Ważne były również informacje dotyczące działań niepożądanych, jakie ci pacjenci zgłaszali - były to łagodne bóle głowy. Także ważna była kwestia odstępów pomiędzy przyjęciem poszczególnych dawek leku z uwagi na fakt dłuższego okresu półtrwania [REDAKTOWANE] w porównaniu do [REDAKTOWANE] 36 godzin versus 5 godzin, co implikowało inny sposób dawkowania - ten zalecany w ulotce czy Charakterystyce Produktu Leczniczego - to nie więcej niż raz na dobę, ale najbardziej zalecane dawkowanie to raz na tydzień. Te wszystkie informacje, wszelkie uwagi zgłoszone przez pacjentów i zapisywane w dzienniczku pacjenta, dostarczane/pokazywane badaczowi na kolejnej wizycie są istotne w kontekście weryfikacji bezpieczeństwa stosowania tego leku. Prof. M. Jasińska – Stroschein potwierdziła konieczność przedstawienia takich badań, zwróciła również uwagę, że ani organ, ani Komisja w żaden sposób w swojej uchwale nie precyzowała liczby pacjentów na jakiej badanie miałyby zostać przeprowadzane, nie odnosiła się również do kwestii weryfikacji liczebności próby, do której to odnosił się podmiot odpowiedzialny kwestionując badania interwencyjne przeprowadzone przez konkurencyjne firmy. Komisja jedynie wskazała na konieczność dostarczenia takiego badania, wykonanego zgodnie z najlepszą praktyką kliniczną. Ponadto Referująca poparła kwestie, które zostały przedstawione w opinii eksperta organu do dokumentacji złożonej przez [REDAKTOWANE] w sprawie wątpliwości dotyczących kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania i niejasności związanych z kwestią czułości kwestionariusza i znajdujących się tam pytań o nadciśnienie tętnicze. Prof. M. Jasińska – Stroschein stwierdziła, że ze względu na powyższe argumenty przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja nie daje podstaw do przyznania kategorii OTC.

Głos w sprawie zabrała również Przewodnicząca Komisji dr hab. n med. E. Bałkowiec-Iskra, która wskazała, że wyniki przedstawionego badania nie mogą zostać uznane za wystarczające do poparcia wniosku o zmianę kategorii dostępności produktu. Przewodnicząca przypomniała, że członkowie Komisji na poprzednim posiedzeniu Komisji nie koncentrowali się na samym przebiegu przedstawionego badania, dlatego, że istotnym brakiem był brak raportu statystycznego. Obecnie podmiot odpowiedzialny przedstawił raport statystyczny. Przewodnicząca wskazała, że wcześniej o raport statystyczny prosił ekspert organu i wówczas podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że raport ten nie musi być integralną częścią dokumentacji i nie przedstawił raportu. Dopiero gdy wymóg przedstawienia raportu znalazł się w uchwale Komisji, podmiot odpowiedzialny przedstawił raport statystyczny. Przewodnicząca zwróciła uwagę, że raport statystyczny został przygotowany w dniu [REDAKTOWANE] tj. w czasie kiedy badanie trwało od [REDAKTOWANE] czyli raport statystyczny, który powinien opisywać metodykę i sposób przeprowadzenia badania [REDAKTOWANE] Ponadto przedstawiony raport nie spełnia wymogów stawianych Planom Analizy Statystycznej. Nie przedstawiono również CV autora Raportu. Należy podkreślić, iż czułość badania jest bardzo niska - na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, iż kwestionariusz wymaga modyfikacji i ponownej walidacji. Ponadto Przewodnicząca dr E. Bałkowiec-Iskra zwróciła uwagę, że w

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Przewodnicząca wspomniała jeszcze o sprawie dotyczącej badania interwencyjnego, na którym Komisja się skoncentrowała poprzednio, potwierdziła, że każda rozpatrywana na Komisji sprawa jest traktowana indywidualnie, oba produkty, które uzyskały dopuszczenie do obrotu w kategorii OTC są bardzo krótko na rynku w tej kategorii. Przewodnicząca zwróciła też uwagę na to, że [REDACTED] posiada inne właściwości farmakokinetyczne od [REDACTED] a jakiegokolwiek nawiązania w opiniach ekspertów do [REDACTED] są niewłaściwe – [REDACTED] jest zalecany w kategorii OTC do stosowania raz w tygodniu i powinno zostać zbadane - czy rzeczywiście pacjent, w kategorii dostępności bez recepty OTC, będzie ten lek stosował raz w tygodniu. Jest to bardzo ważne ograniczenie, wynikające z bezpieczeństwa tego leku - czy pacjenci faktycznie będą się stosować do tego zalecenia. Sposób skonstruowania badania leży po stronie firmy. Komisja nie wskazywała nigdy jak duże musi być to badanie, natomiast ekspert firmy [REDACTED] w swojej opinii wymienia, jakie cechy powinno mieć badanie interwencyjne (randomizowane, kontrolowane, zaslepienie) - jeżeli firma takie przeprowadzi to będzie ono z pewnością badaniem wartościowym.

W uzupełnieniu prof. M. Jasińska – Stroschein również zwróciła uwagę, [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując Przewodnicząca Komisji dr E. Bałkowiec-Iskra stwierdziła, że z przedstawionego materiału wynika, że badanie nie zostało właściwie zaprojektowane a na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować iż kwestionariusz może wymagać modyfikacji. Badanie nie zostało opisane z należytą starannością a jego wyniki nie pozwalają uznać dokumentacji za wystarczającą do zaakceptowania wniosku o zmianę kategorii dostępności produktu [REDACTED] na OTC.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Dokumentacja produktu leczniczego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 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 prawidłowo zaprojektowanego i przeprowadzonego badania

oraz badania interwencyjnego, którego celem będzie wykazanie bezpieczeństwa tego produktu leczniczego stosowanego w warunkach dostępności bez recepty.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Ad. 6

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeszła do kolejnego punktu Posiedzenia tj.: wydania opinii czy dostępne dane pozwalają na zatwierdzenie produktu [REDAKTED] podmiotu odpowiedzialnego: [REDAKTED] w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych.

Referujący dr n. med. Jarosław Walory poinformował, że produkt leczniczy [REDAKTED] został dopuszczony do obrotu w 1998 r. w dwóch wskazaniach:

- *Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.*
- *Leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.*

Obecnie podmiot odpowiedzialny zwrócił się do organu z wnioskiem o dokonanie zmiany typu drugiego, polegającej na dodaniu kolejnych wskazań:

Leczenie objawowe:

- *Wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych.*

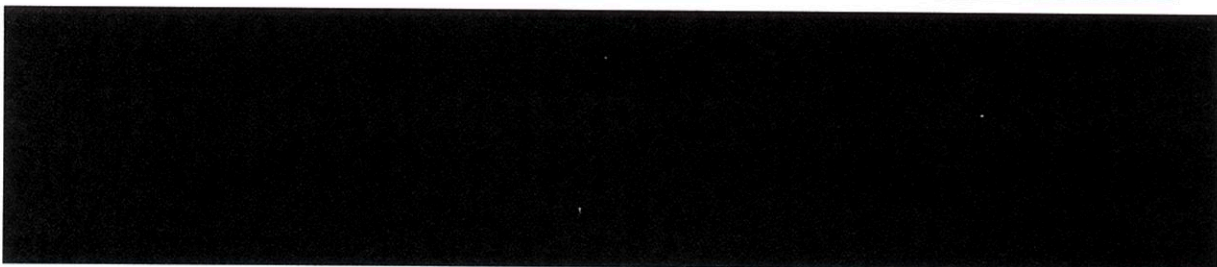
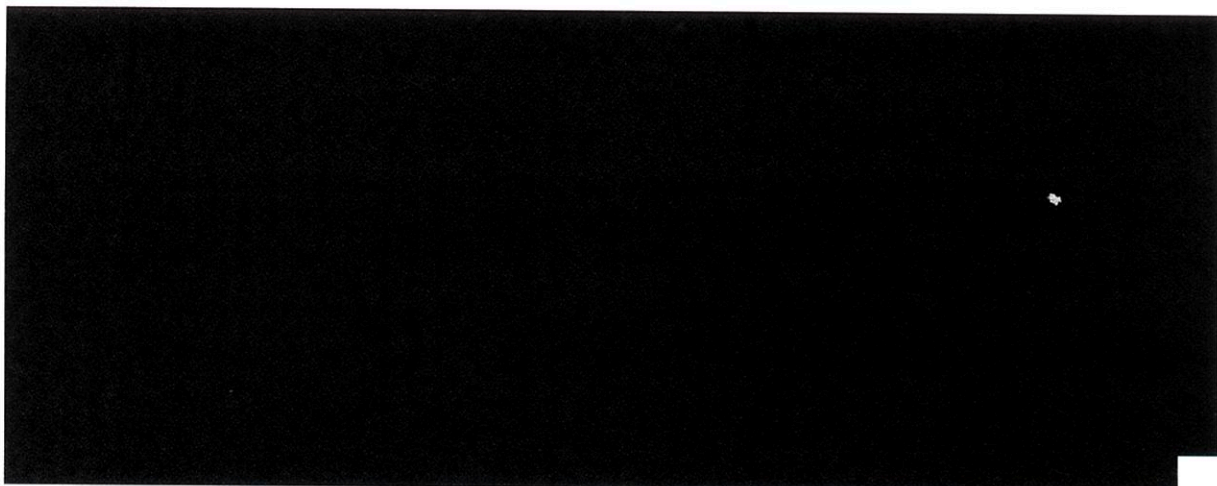
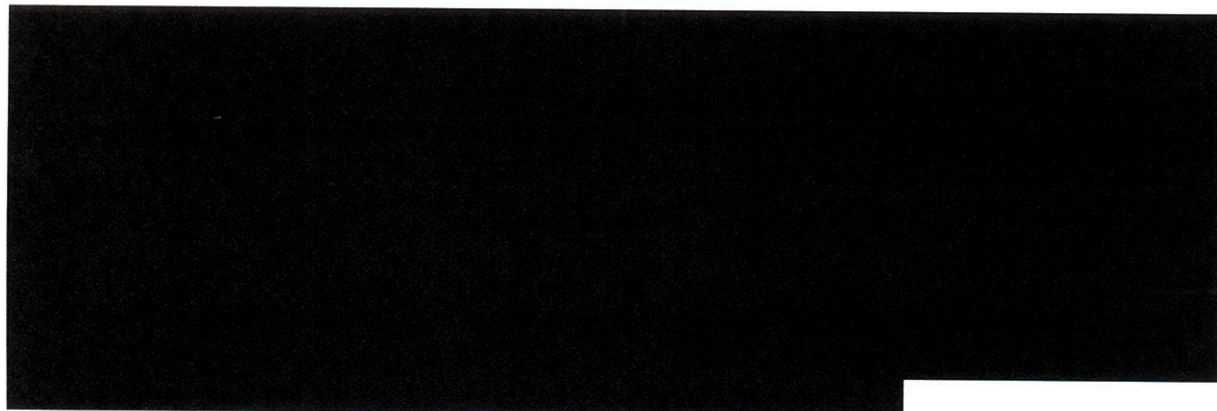
Organ ma wątpliwości co do wskazania: leczenie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił literaturowe wyniki badań, jednak kluczową kwestią jest to, że punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącym stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym zapis pozostaje bez zmian i brzmi: *Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania [REDAKTED] u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu [REDAKTED] nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTED] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. - Jest to zapis z 1998 r.*

Organ powołując się na wytyczne EMA z 2005 r. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*, informuje, że stanowią

one, że w przypadku braku dostatecznych danych na temat stosowania produktu u kobiet w ciąży, a badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży - stosowanie produktu w czasie ciąży nie jest zalecane.

Podmiot odpowiedzialny przesłał informacje o zebranych badaniach klinicznych, przegląd literaturowy. Dopuszczone do obrotu w Polsce produkty lecznicze zawierające ██████████ ██████████ nie posiadają zarejestrowanego wskazania do stosowania w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Jednak zgodnie z rekomendacją zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, chociaż nie wszyscy autorzy znajdują uzasadnienie do stosowania ██████████ w cholestazie ciężarnych, zarówno badania własne jak i z wielu innych ośrodków pozwalają uznać ██████████ za lek z wyboru w farmakoterapii cholestazy ciąży. W dostarczonym Przeglądzie klinicznym autor podaje, że nie stwierdzono działania teratogennego u ludzi. Takie działanie występowało u zwierząt, których matki we wczesnym okresie ciąży otrzymywały dawki 100 razy większe niż stosowane u ludzi. W badaniach prowadzonych u ludzi w drugim i trzecim trymestrze ciąży, (przedstawiono przegląd literaturowy z lat 2014-2016) nie obserwowano negatywnego wpływu produktu na rozwój płodów i noworodków. Referujący dodał, że pierwsze badania kliniczne były prowadzone na początku lat 2000.



ciąży nie powinno być rutynowe, nawet gdy jest to leczenie bezpieczne, aby nie stosować leku o nieudowodnionej skuteczności.

Po takim przedstawieniu sytuacji organ poprosił Komisję o opinię czy dostępne dane pozwalają na zatwierdzenie produktów ██████████ w leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. Referujący podkreślił, że produkty z ██████████ zostały dopuszczone do obrotu w latach dziewięćdziesiątych, pierwsze badania kliniczne zaczynały się z początkiem lat 2000, wytyczne EMA pochodzą z 2005 r., z okresu kiedy nie było jeszcze danych, które można byłoby uwzględnić w analizie i wyciągnąć konkretne wnioski. Obecnie dostępnych jest więcej badań klinicznych a ginekolodzy w większości przypadków wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych traktują ten produkt jako lek z wyboru. Podmiot odpowiedzialny przytoczył dane wskazujące, że 97% ginekologów w Anglii stosuje ten lek z wyboru. Nie jest to jedyny produkt leczniczy dostępny do zastosowania w tym wskazaniu, jednak powszechnie uznawany jest za stosunkowo bezpieczny. Teratogenność u zwierząt stwierdzono w dawce 100 razy wyższej i w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast cholestaza ciążowa pojawia się najczęściej w 30 tygodniu ciąży, więc na początku trzeciego trymestru, kiedy to wszystkie najważniejsze układy i narządy w organizmie płodu są już wykształcone. Cholestaza ciążowa nie zagraża matce, natomiast może prowadzić do przedwczesnego porodu, stresu płodowego czy nawet w skrajnych przypadkach do obumarcia płodu.

Podsumowując, Referujący wskazał na: trzy metaanalizy, które zawierają ponad 600 pacjentek oraz 2 - 3 badania w mniejszych grupach 20-40 pacjentek, na stanowiska Towarzystw Ginekologicznych, które rekomendują ██████████ jako lek z wyboru w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciążowej, ale też na sprzeczność z wytyczną EMA z 2005 r. i z zapisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punkcie 4.6. Jednakże zdaniem Referującego dr J. Walorego, dostępne dane są wystarczające by przychylić się do wniosku podmiotu odpowiedzialnego i zaopiniować pozytywnie wnioskowane wskazanie.

W uzupełnieniu Przewodnicząca również zgodziła się, że skuteczność ██████████ została potwierdzona w wielu opublikowanych badaniach. Kwestia bezpieczeństwa stosowania ██████████ w ciąży była badana w ostatnich latach, zarówno w badaniach retrospektywnych jak i prospektywnych (ponad 1000 przypadków stosowania produktu w okresie ciąży). Istotne jest, że produkt ten stosowany był głównie w drugim i trzecim trymestrze ciąży, a cholestaza ciężarnych rozwija się pod koniec drugiego trymestru lub na początku trzeciego trymestru. Dostępne są wyniki badań przedklinicznych. Użycie w nich istotnie wyższej dawki, w porównaniu do dawki stosowanej u ludzi jest standardem. Niemniej jednak przedstawiony wynik badania wskazuje, że w pierwszym trymestrze ciąży produkt nie powinien być stosowany ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń organogenezy. W jednej z publikacji dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny z 2019 r. - autor podkreślił, że dane dotyczące stosowania w pierwszym trymestrze są bardzo nieliczne. ██████████ w omawianym wskazaniu zarejestrowany jest tylko we Francji. Zdaniem Przewodniczącej, biorąc pod uwagę teratogenność u zwierząt na początku ciąży oraz niewielką ilość danych w pierwszym trymestrze ciąży u ludzi, można stwierdzić, że na podstawie dostępnych danych nie wykazano negatywnego wpływu UDCA na rozwój płodu i zdrowie noworodka, pod warunkiem, że jest stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży i należy to jasno ująć w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zapisy w Charakterystyce Produktu Leczniczego należy bardzo dokładnie sprecyzować. Obecne brzmienie zaakceptowanego pkt. 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego jest następujące: *Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania ██████████ u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy*

wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Produktu [REDAKTOWANE] nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTOWANE] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Obecnie podmiot odpowiedzialny proponuje radykalną zmianę tego zapisu na następujący: Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że [REDAKTOWANE] nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Produkt [REDAKTOWANE] może być stosowany w ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Zdaniem Przewodniczącej dr. E. Bałkowiec-Iskry zapis proponowany przez podmiot odpowiedzialny jest nieakceptowalny i wymaga modyfikacji.

Przewodnicząca zaproponowała w pkt. 4.6 następujący zapis:

Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenia organogenezy). Produktu [REDAKTOWANE] nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTOWANE] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamicę żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Przewodnicząca dr. E. Bałkowiec-Iskra potwierdziła również konieczność dodania do pkt. 4.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego wskazania do stosowania produktu w Leczeniu wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Zdaniem dr J. Walorego takie podejście Komisji do sprawy, jest akceptacją/dostosowaniem do rzeczywistej sytuacji, ponieważ w przypadku konieczności ginekolożki stosują ten produkt w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciąży.

Pozostali członkowie Komisji zgodzili się z przedstawionym powyżej stanowiskiem referujących.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wnioszek:

Przestawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja dla [REDAKTOWANE] może zostać uznana za wystarczającą i pozwalającą na zatwierdzenie produktu leczniczego we wskazaniu: Leczenie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Konieczna jest zmiana zapisów w punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego na następujące: Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenia organogenezy). Produktu [REDAKTOWANE] nie należy stosować w

pierwszym trymestrze ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTOWANE] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamice żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Przestawiona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja dla produktu [REDAKTOWANE] może zostać uznana za wystarczającą i pozwalającą na zatwierdzenie produktu leczniczego we wskazaniu: *Leczenie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży*. Konieczna jest zmiana zapisów w punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego na następujące: *Dane otrzymane z ponad 1000 przypadków zastosowań produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, pochodzące z badań prospektywnych i retrospektywnych, nie wskazują na istnienie zagrożeń dla rozwijającego się płodu i noworodka. Badania przedkliniczne wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu we wczesnej fazie ciąży (zaburzenia organogenezy). [REDAKTOWANE] nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży bez wyraźnej konieczności. Kobiety w wieku rozrodczym powinny przyjmować ten produkt tylko z równoczesnym stosowaniem skutecznych metod zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie metod niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych o niskiej zawartości estrogenu. Jednak u pacjentek przyjmujących [REDAKTOWANE] w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych należy stosować skuteczne metody niehormonalne, ponieważ doustne hormonalne środki antykoncepcyjne mogą nasilać kamice żółciową. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę.*

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Przewodnicząca zakończyła III posiedzenia Komisji w 2022 r.

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