

**PROTOKÓŁ NR 4/2021**  
**POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH**  
**W DNIU 24 LISTOPADA 2021 ROKU**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
3. Zatwierdzenie protokołu i uchwały z posiedzenia z dnia 20.10.2021 r.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Kontynuacja sprawy dotyczącej rozstrzygnięcia zasadności dodatnia bądź utrzymania następującego wskazania terapeutycznego: „W prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem jego wystąpienia” dla produktów leczniczych, wydawanych bez przepisu lekarza (OTC) zawierających [REDAKTOWANE]

**Referuje:**

1. *Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*
2. *Pani dr n. farm. Agnieszka Stawarska*

6. Wydanie opinii na temat kategorii dostępności produktów leczniczych zawierających [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Nr wniosku: [REDAKTOWANE]

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

• [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Nr wniosku: [REDAKTOWANE]

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

**Referuje:**

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

**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. med. Jarosław Walory
6. Dr n. med. Roman Topór-Mądry
7. Dr n. farm. Agnieszka Stawarska

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

---

**Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:**

Brak

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

1. Joanna Kmiecik-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 IV posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych (zwanej dalej jako: Komisja) w 2021 roku.

**Ad) 2**

Przewodnicząca Komisji poprosiła o uwagi do Protokołu i uchwały z dnia 20.10.2021 r.

Uwagi zgłoszone zostały przez:

- dr n. farm. Agnieszkę Stawarską
- dr n. med. Romana Topór-Mądry
- dr n. farm. Anna Kowalczyk

i dotyczyły sprostowania protokołu w zakresie stanowisk przedstawianych przez ww. Członków Komisji.

W związku z powyższym Przewodnicząca Komisji Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra zaproponowała:

- omówienie pozostałych tematów zawartych w Agendzie,
- zarządzenie przerwy w obradach w celu uzupełnienia protokołu,
- spotkanie się po przerwie w celu przeprowadzenia procedury zatwierdzenia Protokołu i Uchwały.

Następnie Przewodnicząca Komisji przeszła do kolejnego punktu posiedzenia.



## Ad. 5

Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przypominała temat, który jest przedmiotem dyskusji Komisji tj.: kontynuacja sprawy dotyczącej rozstrzygnięcia zasadności dodatnia bądź utrzymania następującego wskazania terapeutycznego: „W prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem jego wystąpienia” dla produktów leczniczych, wydawanych bez przepisu lekarza (OTC) zawierających [REDACTED]

Podjęto dalszą dyskusję w przedmiocie nad przedmiotowym zagadnieniem rozpoczętą na posiedzeniu w dniu 20 października 2021 r.

Omówienie sprawy rozpoczęła Pani Dr n. farm. Agnieszka Stawarska.

Pani Doktor przypominała, że Komisja kontuuje sprawę rozpoczętą na poprzednim posiedzeniu tj. rozstrzygnięcie zasadności dodatnia bądź utrzymania następującego wskazania terapeutycznego: „W prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem jego wystąpienia” dla produktów leczniczych, wydawanych bez przepisu lekarza (OTC) zawierających [REDACTED] w dawce do [REDACTED] oraz że na poprzednim spotkaniu omawiała czym jest preeklampsja i jakie są wyniki stosowania [REDACTED] w dawce [REDACTED] w preeklampsji. Następnie Pani Doktor przeszła do analizy 5 publikacji, które zostały udostępnione członkom Komisji po ostatnim posiedzeniu. Najstarszy z artykułów pochodził z 2017 r., najnowszy z 2020 r.:

- Pierwszym omawianym artykułem był *ACOG Committee Opinion, Low-Dose [REDACTED] Use During Pregnancy* z 2018 r. – gdzie najważniejszą informacją, którą można było uzyskać jest to, że wiadomo, iż niskie dawki [REDACTED] za które przyjęto dawki od [REDACTED], są rekomendowane dla kobiet o wysokim ryzyku wystąpienia preeklampsji. Natomiast w przypadku kobiet o umiarkowanym ryzyku wystąpienia preeklampsji, zastosowanie [REDACTED] jest do rozważenia. W artykule wyraźnie wskazano, że o ryzyku decyduje lekarz a nie pacjentka, niezależnie od kategorii dostępności leku. Artykuł ponadto podkreśla, iż [REDACTED] w ciąży z ryzykiem preeklampsji jest powszechnie stosowany na świecie i dobrze opisany w literaturze.
- Drugim analizowanym artykułem był [REDACTED] *for Prevention of Preeclampsia* autorstwa A. Atallah i inni z 2017 r. dotyczący zastosowania [REDACTED] w prewencji preeklampsji. Artykuł zawiera informacje, że preeklampsja dotyczy od 1 do 8% ciężarnych kobiet w zależności od kraju zamieszkania, w Europie problem ten dotyczy 1,5% populacji. Z Artykułu wynika, że [REDACTED] w niskich dawkach jest efektywna w prewencji preeklampsji. [REDACTED] powinna być przyjmowana 1 raz dziennie, wieczorem, w niskiej dawce, za niską dawkę przyjęto zakres [REDACTED]. Jednak z artykułu wynika, że potrzebna jest większa liczba danych aby wyciągnąć wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania.
- Kolejny artykuł opublikowany w *The New England Journal of Medicine*, [REDACTED] *versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* z 2017 r. omawia wpływ [REDACTED] w porównaniu z placebo i ewidentnie widać w tym porównaniu, że w badaniu u kobiet ciężarnych, u których zastosowano [REDACTED] w dawce [REDACTED] zaobserwowano znacząco niższą ilość incydentów preeklampsji w porównaniu z placebo. Tutaj również podkreślano iż ważny jest czas rozpoczęcia stosowania [REDACTED]. Uważa się, że powinien on być zastosowany pomiędzy 11 a 14 tygodniem ciąży i stosowany do 36 tygodnia ciąży.
- Następnym artykułem był *Management of Hypertension in the Obese Pregnant Patient* z 2019 r. dotyczący nadciśnienia u otyłych ciężarnych kobiet. Zastosowanie [REDACTED]



opisane w prewencji preeklampsji, było niewielkim fragmentem w całości artykułu, ale również tutaj autorzy podkreślili, iż bardzo ważne jest rozpoczęcie podawania [REDAKT] przed 16 tygodniem ciąży. Dawka minimalna, która tutaj była podana to [REDAKT] ale w przypadku kobiet o wysokim ryzyku zalecano stosowanie wyższej dawki np. [REDAKT], co, jak zauważyła Pani Doktor, jest potwierdzeniem wniosków z jednej z przednich publikacji. W artykule stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania [REDAKT] zostało dokładnie udokumentowane bez negatywnych wyników dla matki i płodu i tylko 10% kobiet doświadczało dyskomfortu w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

- Ostatnim omawianym artykułem był *Prevention of preeclampsia with [REDAKT]* autorstwa Daniel L. Rolnik i inni z 2020 r. Stosowano tu również dawkiienne [REDAKT] i uznano je za bezpieczne, choć nie doprowadziły one do zmniejszenia ryzyka preeklampsji. Zauważono korelację: im niższy wiek matki, tym mniejsze ryzyko preeklampsji. Natomiast najkorzystniejszy efekt zastosowania [REDAKT] wystąpił przy dawkach ponad [REDAKT] dziennie. Na podstawie wcześniejszych sugestii stwierdzono, że 30% kobiet nie reagowało na dawki rzędu [REDAKT] a tylko 5% na dawki powyżej [REDAKT] a dokładnie [REDAKT] na dzień. W badaniu ASPRE kobietom o najwyższym ryzyku powstania preeklampsji podawano [REDAKT] jednorazowo wieczorem i zauważono zdecydowanie lepszy efekt gdy podawano [REDAKT] przed snem.

Przewodnicząca Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra Komisji dodała, że przeszukując w PUBMED, nie znalazła żadnych dodatkowych artykułów, danych, które byłyby inne lub w konflikcie niż dane przedstawione w ww. artykułach. Pani Przewodnicząca wspomniała o podsumowaniu przygotowanym przez COCHRANE dotyczącym omawianego zagadnienia, które podsumowuje dostępne dane i to co wcześniej zostało omówione przez Panią dr n. farm. Agnieszkę Stawarską. Jak zauważyła Pani Przewodnicząca podobnie w BMJ Open dostępny jest protokół najważniejszego badania czyli [REDAKT] for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPRES), gdzie na co warto zwrócić uwagę, stosowano dawkę [REDAKT].

Podsumowując Przewodnicząca Komisji wskazała, że wszystkie dostępne publikacje podkreślają, że [REDAKT] jest skuteczny w zapobieganiu preeklampsji, jednak dalszego przedyskutowania/udowodnienia wymagałyby wysokość stosowanej dawki, nie ma publikacji, które jednoznacznie wskazywałyby na jedną z dawek, co więcej wskazano że ok. 30 % kobiet nie odpowiada na dawkę do [REDAKT] a 5 % nie odpowiada na dawkę [REDAKT], ale w badaniu ASPRES, które zdaniem referującej jest najistotniejsze dla przedmiotowego zagadnienia była stosowana dawka [REDAKT]. Nie do końca określone jest, kiedy leczenie [REDAKT] powinno zostać wdrożone, w ww. badaniu był on stosowany między 11 a 14 tygodniem ciąży do 36 tygodnia. W większości publikacji, znajduje się informacja, że powinien być stosowany przed 16 tygodniem ciąży.

Pani Przewodnicząca przypomniała, że przedmiotem dyskusji nie jest konkretny produkt leczniczy a kwestia dotycząca rozstrzygnięcia zasadności dodatnia bądź utrzymania następującego wskazania terapeutycznego: „W prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem jego wystąpienia” dla produktów leczniczych, wydawanych bez przepisu lekarza (OTC) zawierających [REDAKT] w dawce [REDAKT].

Pani Przewodnicząca stwierdziła iż na podstawie posiadanych materiałów można potwierdzić, iż omawiane wskazanie jest uzasadnione. Natomiast drugi aspekt zagadnienia dotyczący stosowania tego wskazania w kategorii OTC, w związku z tym, że pacjentka nie jest w stanie



sama ocenić czynników ryzyka występowania stanu przedrzucawkowego i tak jak mówiono na poprzednim Posiedzeniu Komisji, nie ma kategorii dostępności, która umożliwiłaby wstępną diagnozę i w jej następstwie stosowanie produktu leczniczego już bez kontroli lekarskiej - to zdaniem Pani Przewodniczącej - produkt leczniczy z takim wskazaniem powinien być dostępny w kategorii „Produkt leczniczy dostępny z przepisu lekarza (Rp.)”.

Następnie głos w dyskusji zabrała Pani dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein. Pani Doktor również wspomniała o analizie COCHRANE, zwracając uwagę na dużą heterogenność badań klinicznych rozpatrujących kwestię efektywności i bezpieczeństwa stosowania [REDAKTOWANE] w prewencji preeklampsji. Podkreśliła wpływ kilku zmiennych takich jak ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego (umiarkowane lub wysokie), czas włączenia [REDAKTOWANE] (przed 20 - czy przed 16 tygodniem ciąży), wysokość dawki, a także sposób oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji. Przegląd systematyczny COCHRANE, obejmował blisko 80 badań, ale w zdecydowanej większości stosowana dawka [REDAKTOWANE] była niższa niż [REDAKTOWANE] (w omawianym wcześniej badaniu ASPPRE była to [REDAKTOWANE]). Większość dużych badań włączonych do meta-analizy dotyczyła dawki [REDAKTOWANE]. Autorzy analizy próbowali m.in. odpowiedzieć na pytanie o optymalną (efektywną i bezpieczną) dawkę [REDAKTOWANE] oraz czas rozpoczęcia podawania leku. Nie udało się jednak znaleźć jednoznacznej odpowiedzi na te pytania z uwagi na dużą heterogenność poszczególnych badań klinicznych włączonych do meta-analizy. W kontekście oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku w dyskutowanym wskazaniu, w oparciu o oszacowane ryzyko bezwzględne można było wyliczyć wielkość parametru *number needed to treat* (NNT), który dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było zmniejszenie ryzyka preeklampsji wynosił ponad 60. Biorąc pod uwagę ocenę ryzyka względnego dla powikłań krwotocznych to wynosiło ono 1,06 (*number needed to harm*, NNH =111). Autorzy przytaczanego przeglądu systematycznego podkreślali, że z uwagi na heterogenność wyników (różne dawki [REDAKTOWANE] oraz czas włączenia prewencji, sposób oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego), jednoznacznie nie można stwierdzić o wysokości dawki i o bezpieczeństwie, natomiast wydaje się, że pacjentki z umiarkowanym bądź wysokim ryzykiem wystąpienia preeklampsji byłyby grupą docelową.

Podsumowując temat Przewodnicząca Komisji przypomniła, że Komisja była proszona o wydanie ogólnej opinii, dotyczącej wskazania i dlatego każdy podmiot odpowiedzialny, chcący wprowadzić to wskazanie będzie musiał przedstawić pełną dokumentację, pełne uzasadnienie z analizą stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Niemniej jednak w odniesieniu do produktu leczniczego [REDAKTOWANE] który to wskazanie posiada zdaniem Przewodniczącej Komisji podmiot odpowiedzialny powinien zostać wezwany do uzasadnienia dawki dla omawianego wskazania. Ponadto, uzasadnienia wymaga obecna kategoria dostępności OTC. Zdaniem Przewodniczącej produkt nie spełnia wymogów określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (Dz. U. z 2016 r. poz. 1769) dla produktu dostępnego bez przepisu lekarza ponieważ w proponowanym wskazaniu spełniony jest warunek określony w § 1 ust. 1 pkt 1 oraz pkt 2 ww. rozporządzenia. Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wnioski:

Wskazanie terapeutyczne: „W prewencji stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży z wysokim lub umiarkowanym ryzykiem jego wystąpienia” dla produktów leczniczych, zawierających [REDAKTOWANE] jest zasadne. Produkt leczniczy powinien posiadać kategorię dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0  
Wstrzymał się: 0

#### **Ad. 6**

Następnie Przewodnicząca Komisji przeszła do kolejnego punktu Posiedzenia tj.: Wydanie opinii na temat kategorii dostępności produktów leczniczych zawierających [REDAKTOWANE] w dawce [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]  
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]  
Nr wniosku: [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]  
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]  
Nr wniosku: [REDAKTOWANE]

Referujący (Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry i Pan dr n. med. Jarosław Walory) wskazali na niekompletność udostępnionej dokumentacji, w tym brak badań złożonych przez podmiot odpowiedzialny. Referujący wnieśli o przełożenie dyskusji na kolejne posiedzenie Komisji.

Przewodnicząca Komisji potwierdziła uwagi obu referujących i przełożyła dyskusję dotyczącą wydania opinii na temat kategorii dostępności obu produktów leczniczych zawierających [REDAKTOWANE] w dawce [REDAKTOWANE] na kolejne posiedzenie Komisji. Pani Dyrektor Monika Trojan potwierdziła, że na następne posiedzenie Komisji zostaną udostępnione kompletne materiały dla obu produktów.

Następnie Przewodnicząca Komisji zrzuciła przerwę w obradach do godz. 11.45

#### **Ad. 2 cd.**

Po przerwie o godz. 11.45 Przewodnicząca Komisji podjęła kontynuowanie obrad w celu zatwierdzenia uzupełnionego protokołu i uchwały z posiedzenia z dnia 20.10.2021 r. Następnie Pani Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeprowadziła głosownie nad zatwierdzeniem Protokołu Komisji z dnia 20.10.2021 r. oraz Uchwały. Dokumenty zostały przyjęte jednogłośnie.

Przewodnicząca Komisji przypomniała o następnym posiedzeniu Komisji w dniu 20.12.2021 r. i zakończyła Posiedzenie.

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