

**PROTOKÓŁ NR 2/2022**  
**POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH**  
**W DNIU 18 MARCA 2022 ROKU**

**Porządek obrad posiedzenia:**

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
3. Omówienie protokołu i uchwały z posiedzenia z dnia 18.02.2022 r.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Analiza udzielonych przez Sponsora odpowiedzi na uwagi eksperta i wydanie opinii w sprawie pozwolenia na rozpoczęcie badania klinicznego w Polsce w zakresie oceny klinicznej wniosku:
  - nr Eudra: [REDACTED]
  - Nr protokołu: [REDACTED]
  - Znak sprawy: [REDACTED]

Tytuł badania:

[REDACTED]

**Referuje:**

1. *Pan Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz*
2. *Pani dr n. farm. Agnieszka Stawarska*

6. Wydanie opinii w sprawie pozwolenia na rozpoczęcie badania klinicznego w Polsce w kontekście oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzenia badania klinicznego w populacji pediatrycznej. Stanowisko Eksperta Urzędu jest rozbieżne do stanowiska ekspertów Sponsora składającego wniosek o rozpoczęcie badania klinicznego w zakresie szacunku stosunku ryzyka do korzyści przeprowadzenia badania w populacji pediatrycznej oraz przytoczonymi argumentami Sponsora dotyczącymi postępowania w innym badaniu ocenionym pozytywnie przez URPL.
  - Nr Eudra: [REDACTED]
  - Nr protokołu: [REDACTED]
  - Znak sprawy: [REDACTED]

Tytuł badania:

[REDACTED]

**Referuje:**

1. *Pan dr n. med. Roman Topór – Mądry*
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 hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein
4. Dr n. farm. Agnieszka Stawarska
5. Dr n. med. Roman Topór-Mądry
6. Dr n. med. Jarosław Walory
7. Dr n. farm. Anna Kowalczyk (Sekretarz Komisji ds. Produktów Leczniczych) – ***Pani Doktor dołączyła do spotkania w trakcie omawiania sprawy: DBL.4500.502.2021***

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

-----

**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. Paweł Szoka – Dyrektor Departamentu Badań Klinicznych 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 II 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 18.02.2022 r. Protokół i Uchwały z dnia 18.02.2022 r. przyjęto jednogłośnie, bez uwag.

**Ad) 4**

Sprawy organizacyjne.

Brak uwag

## Ad. 5

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra poinformowała, że oba omawiane na obecnym Posiedzeniu produkty lecznicze są lub były oceniane w procedurze centralnej. Dla produktu leczniczego [REDAKTOWANO] pani dr Ewa Bałkowiec-Iskra była Co-raporterem w procedurze rejestracyjnej, natomiast dla drugiego produktu leczniczego [REDAKTOWANO] pani Doktor jest Raporterem.

Przewodnicząca poprosiła referujących Pana Prof. D. Jurkiewicza i Panią dr A. Stawarską o omówienie sprawy dotyczącej badania [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

dla którego organ poprosił o analizę udzielonych przez Sponsora odpowiedzi na uwagi eksperta i wydanie opinii w sprawie pozwolenia na rozpoczęcie badania klinicznego w Polsce w zakresie oceny klinicznej wniosku.

Referujący prof. D. Jurkiewicz wyjaśnił że omawiane badanie to badanie dotyczące [REDAKTOWANO] podwójnie zaślepienie, w którym pierwsza grupa pacjentów będzie przyjmować [REDAKTOWANO], a druga grupa kontrola będzie otrzymywać zamiast [REDAKTOWANO] jako placebo, wyglądające jak [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] i etambutol. Randomizacja będzie 1:1. Pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, potem będzie okres obserwacji po 1 miesiącu i po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.

Główną uwagą eksperta oceniającego badania było czy akceptowalne jest leczenie pacjentów w grupie kontrolnej tylko dwoma lekami. Zgodnie ze standardami/zaleceniami amerykańskimi, europejskimi i brytyjskimi leczenie powinno być przeprowadzone trzema lekami,. Po otrzymaniu od wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi, [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wnioskodawca uwzględnił powyższą uwagę, uwzględnił też informację o zarejestrowaniu produktu leczniczego w Unii Europejskiej, oraz zamieścił informacje dotyczące prowadzenia pojazdu, maszyn w trakcie stosowania wziewnej [REDAKTOWANO] Zdaniem pana prof. D. Jurkiewicza z przedstawionych materiałów wynika, że możliwe jest dopuszczenie takiego badania, ponadto pan Profesor zauważył, że w innych krajach UE również dopuszczono to badanie.

Pani dr A. Stawarska uzupełniła, że trzy z zadanych przez eksperta pytań miały charakter techniczno-porządkowy, były oczekiwaniem wprowadzenia określonych zapisów do badania i zostały uwzględnione przez wnioskodawcę. Najważniejsze było pierwsze pytanie dotyczące możliwości zastosowania schematu dwulekowego. W opinii pani Doktor dokumentacja jest możliwa do zaakceptowania. Ponadto podmiot odpowiedzialny wskazał, że badanie jest już dopuszczone w innych krajach UE.

Przewodnicząca pani dr E. Bałkowiec-Iskra poinformowała, że dokumentacja rejestracyjna dla omawianego produktu leczniczego była składana [REDAKTOWANO]

[REDAKCYJNE] wniosek o rejestrację produktu został złożony w lipcu 2019 r., a pozytywna opinia została wydana w lipcu 2020 r. dla bardzo ograniczonej populacji pacjentów, u których zostały wyczerpane inne możliwości terapeutyczne. W EPAR znajduje się informacja o ograniczonej skuteczności produktu. W trakcie procedury, powołany SAG stwierdził, że w wybranej populacji pacjentów, stosowanie produktu może przynieść korzyści. Przewodnicząca wskazała, że czytając protokół badania miała pewne wątpliwości czy jest on właściwie przygotowany, czy grupa pacjentów jest odpowiednia i przede wszystkim zwróciła uwagę na fakt, że podmiot nie zgłosił się do EMA po Scientific advice. Nie mniej jednak pytanie, które zostało skierowane na Komisję to analiza odpowiedzi udzielonych przez Sponsora na uwagi eksperta. Pani dr E. Bałkowiec-Iskra poinformowała, że w pierwotnej dokumentacji rejestracyjnej, która zakończyła się dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu - pacjenci byli również leczeni w schemacie wielolekowym, przy czym był to schemat obejmujący przynajmniej dwa produkty lecznicze. Ponadto w pierwszej ocenie badania ekspert napisał, że schemat dwulekowy „nie jest zalecany”, powołując się na rekomendacje opublikowane w 2020 r., podczas gdy rekomendacje wskazują, że panel „preferuje” schemat trzylekowy. Ekspert zalecił dodanie ostrzeżenia dla pacjenta oraz informacji dla lekarza prowadzącego, że konieczna jest jego indywidualna ocena i że jest to lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu [REDAKCYJNE]. Wnioskodawca wypełnił to zalecenie. O tym samym mówi Charakterystyka Produktu Leczniczego – leczenie powinno być rozpoczęte tylko przez lekarza, który posiada doświadczenie w leczeniu [REDAKCYJNE]. Przewodnicząca zgodziła się z referującymi panem prof. D. Jurkiewiczem i panią dr A. Stawarską, że przy tego typu komunikacie schemat dwulekowy może być uznany za akceptowalny.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

[REDAKCYJNE]  
może być uważane za akceptowalne do przeprowadzenia w Polsce, pod warunkiem uwzględnienia rekomendacji zaproponowanej przez eksperta.

Głosy za: 7

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.: omówienia badania [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] i wydania opinii w sprawie pozwolenia na rozpoczęcie ww. badania klinicznego w Polsce w kontekście oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzenia badania klinicznego w populacji pediatrycznej.

Pani Przewodnicząca poprosiła o zreferowanie tematu pana dr n. med. Romana Topór – Mądrego oraz panią dr hab. n. farm. Magdalenę Jasińską – Stroschein.

Pan dr R. Topór – Mądry wskazał, że omawiane badanie jest badaniem II fazy, oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę [redacted] u dzieci i młodzieży [redacted]

Referujący przywołał opinię eksperta pani [redacted]

W swojej opinii [redacted] odnosi się do powoływania się Sponsora na zalecenie Komitetu Pediatrycznego, zdaniem eksperta nie stanowi ono o konieczności przeprowadzenia badania u dzieci, które mogą być skutecznie leczone lekami standardowymi, ponieważ dla tej grupy uczestnictwo w badaniu stanowi ryzyko potencjalnie przekraczające możliwe korzyści.

Argumentacja Sponsora polega na powoływaniu się na stanowisko Komitetu Pediatrycznego, który dopuszcza możliwość wykonania takiego badania. Większość argumentacji Sponsora wskazuje na to, że stosowane leczenie, w tym te standardowe, nie są prowadzone w oparciu o badania, które były wykonywane na populacji pediatrycznej, tylko były to badania z udziałem dorosłych, ekstrapolowane na młodszą grupę wiekową pacjentów. Brak badań

na grupie pediatrycznej dotyczących bezpieczeństwa, w związku z czym nie można się na nie powoływać. Ważnymi informacjami jest również powoływanie się Sponsora na wyniki dwóch badań [REDAKTOWANE] które zostały zakończone i przyjęte do oceny przez FDA. Według Sponsora dane z tych badań potwierdzają pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka u dorosłych pacjentów [REDAKTOWANE] i mogą zatem stanowić podstawę do przeprowadzenia badania klinicznego w populacji pediatrycznej. Ponadto Sponsor uznał środowisko naukowo-prawne badań klinicznych w Polsce za odpowiednie do przeprowadzenia tego konkretnego badania. Podsumowując przedstawione dane Referujący dr R. Topór – Mądry stwierdził, że badania u dorosłych są zakończone, wyniki są dostępne, ale nie są opublikowane i nie ma jeszcze oceny ani EMA ani FDA. Z drugiej strony są standardowe postępowania stosowane w leczeniu SM u dzieci. Wątpliwości, które podnosi ekspert co do bezpieczeństwa mają odzwierciedlenie w wynikach działań niepożądanych u dorosłych np. w badaniu [REDAKTOWANE] Stosownie leku jest przewlekłe i krótkotrwała obserwacja, jeśli chodzi o efekty uboczne, nie daje odpowiedzi, w jaki sposób skutki stosowania będą wyglądać w długoletnim leczeniu.

Zdaniem pana dr R. Topór – Mądrego słuszne wydaje się, że z rozpoczęciem badania należy poczekać do czasu uzyskania wyników badania z udziałem osób dorosłych, jak i innych badań prowadzonych obecnie na populacji dziecięcej, co gwarantowałoby większe bezpieczeństwo stosowania nowych terapii w [REDAKTOWANE]

Uzupełniając wystąpienie pana dr R. Topór – Mądrego, współreferująca dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska – Stroschein przytoczyła obowiązujące Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie sposobu przeprowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich, które stanowi w § 10, że badania kliniczne z udziałem małoletnich można przeprowadzić dopiero po ukończeniu fazy II lub III badań klinicznych z udziałem dorosłych, co można interpretować jako formalną możliwość przeprowadzenia omawianego badania, pomimo, że rejestracja [REDAKTOWANE] nie została zakończona. Referująca poprosiła Przewodniczącą Komisji o przybliżenie jak do problemu podchodzi Europejska Agencja Leków oraz w jaki sposób agencji regulatorowe, do których został złożony wniosek rejestracyjny w oparciu o randomizowane badania kliniczne III fazy [REDAKTOWANE], odnoszą się do profilu bezpieczeństwa. Jest to istotna kwestia podnoszona w przypadku tego leku, ponieważ mamy do czynienia z poważnymi działaniami niepożądanymi, wymienionymi w opinii eksperta gdzie m.in. jest mowa o posocznicy, a ponadto jest niewielka dostępność do opublikowanych wyników badań klinicznych dla [REDAKTOWANE] w porównaniu do [REDAKTOWANE] leku o podobnym działaniu [REDAKTOWANE] został zarejestrowany w 2007 r. i jest dostępny w ramach programu lekowego tylko dla pacjentów dorosłych, powyżej 18 roku życia. I ten lek jest przywoływany jako kolejny argument przez Sponsora wnioskującego o rozpoczęcie analogicznego badania w Polsce. [REDAKTOWANE] jest lekiem zarejestrowanym i posiadającym co najmniej 4-5 letnie doświadczenie stosowania u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci pierwotnie postępującej i rzutowo zwalniającej. Zgodnie z udostępnioną broszurą badacza można stwierdzić, że badania dla [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], które stanowią podstawę rejestracyjną wniosku. Zdaniem Referującej formalne przesłanki zostały spełnione, badania III fazy zostały zakończone, została wszczęta procedura rejestracji. Kluczowy w kontekście rozpoczęcia omawianego badania jest jednak

brak informacji odnoszącej się do kwestii na ile pozytywna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla [REDAKTOWANO] przywoływana przez Sponsora została podtrzymana przez agencje regulatorowe, Przewodnicząca Komisji dr E. Bałkowiec-Iskra wyjaśniła, że występuje jako Raporter w toczącej się w Procedurze Centralnej ocenie produktu. Zdaniem pani Doktor nie ma różnicy zdań, pomiędzy ekspertem, który oceniał dokumentację na zlecenie Urzędu Rejestracji PLW MiPB tj. [REDAKTOWANO] i Sponsorem. Każdy wnioskodawca produktu leczniczego, dla którego dokumentacja jest składana do Europejskiej Agencji Leków, musi się zgłosić ze swoim programem badań pediatrycznych (PIP) do Komitetu Pediatrycznego (PDCO), który rozpatruje tego typu badania. W przypadku [REDAKTOWANO] zgodnie z obowiązującymi wymogami aplikant złożył plan badań pediatrycznych (PIP) i otrzymał waiver [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] r. W odpowiedziach aplikanta, wydaje się, że zabrakło jednego jasnego zdania, że firma otrzymała zgodę od PDCO na odroczenie rozpoczęcia tego badania do momentu rejestracji leku dla osób dorosłych. Wniosek eksperta [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] jest jak najbardziej słuszny i prawidłowy, ale zdaniem pani Przewodniczącej Komisji jednak należy z badaniem poczekać do czasu dopuszczenia leku do obrotu. Wyniki badań u dorosłych są już znane, są w trakcie oceny w EMA.

Wobec powyższych wyjaśnień Pani Przewodniczącej dr hab. Magdalena Jasińska-Stroschein odniosła się Odpowiedzi na wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających do wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego i niejasnego w tym kontekście stwierdzenia, że [REDAKTOWANO]

Jednocześnie podkreśliła, że zgadza się ze stwierdzeniem Sponsora o potrzebie zapewnienia wysoce skutecznych terapii od początku leczenia pacjenta cierpiącego [REDAKTOWANO] co zwiększa szansę na zatrzymanie procesu rozwoju choroby i wymierną poprawę jakości życia ograniczoną niesprawnością, ale w tym przypadku należy poczekać do czasu rejestracji leku u pacjentów dorosłych.

W związku z wątpliwościami pana dr R. Topór – Mądrego, który uważał, że aplikant wnioskuje o jak najszybsze wydanie zgody na badanie, co jest sprzeczne z tym co stanowi PDCO, Przewodnicząca Komisji dr E. Bałkowiec-Iskra uzupełniła swoją poprzednią wypowiedź – informując, że cały program badania klinicznego zaproponowanego w populacji pediatrycznej był analizowany i oceniany w standardowej procedurze przez Komitet Pediatryczny. Jeżeli chodzi zgłaszanie się do poszczególnych krajów z prośbą o zgodę na przeprowadzenie badania wynika to z tego, że zatwierdzenie w danym kraju badania nie leży w gestii EMA, tylko narodowych kompetentnych jednostek. Dlatego firma niezależnie od akceptacji PDCO, musi wystąpić o zgodę do każdego kraju członkowskiego, w którym chce to badanie prowadzić (do odpowiedniej agencji narodowej). PDCO ocenia badanie zanim zostanie rozpoczęte oraz czy deferral może zostać zaakceptowany, czy opóźnienie wdrożenia tego leku do badań nie spowoduje szkody dla pacjenta.

Pan dr R. Topór – Mądry stwierdził, że nie zostało wyjaśnione w jaki sposób członkowie

PDCO zatwierdzają PIP, czy ma to miejsca na drodze głosowania i czy jest przyjmowane większością głosów, czy może musi być jednomyślne. Pan Doktor wyraził również swoje wątpliwości czy możliwa jest sytuacja, w której PDCO zatwierdza PIP, a jakieś państwo członkowskie nie zgadza się na prowadzenie badań. Pani Przewodnicząca wyjaśniła, że uznanie przez EMA badania klinicznego za akceptowalne nie obliguje państw członkowskich do przeprowadzenia takiego badania, stąd aplikant musi wystąpić o zgodę do każdego kraju członkowskiego, w którym chce takie badania przeprowadzić. Dyrektor Departamentu Badań Klinicznych Produktów Leczniczych pan Paweł Szoka poinformował, że może zdarzyć się taka sytuacja, że kraje członkowskie będą wymagały dodatkowych informacji, danych, na podstawie których będą zgadzały się na przeprowadzenie konkretnego badania klinicznego na terenie danego kraju, zgoda na badanie kliniczne jest kwestią narodową. W związku z powyższym zdaniem pan dr R. Topór – Mądry zadał pytanie czy podejmowana decyzja ma charakter administracyjny czy raczej jest to decyzja kliniczna, czy nie powinno się ponownie przeanalizować przedstawionego badania i stwierdzać czy rzeczywiście wszystkie elementy zostały uwzględnione, a nie tylko podejmować decyzję administracyjną, gdyż w Polsce są bardzo dobre inne standardy leczenia i zatem może nie potrzeba innego sposobu leczenia. Opinia Komitetu Pediatrycznego w takim przypadku powinna tylko ukierunkowywać agencje narodowe, na co powołuje się sponsor w swoich pismach i co zostało opisane w [REDACTED]. Cała korespondencja od Sponsora jest ukierunkowana na pozytywną decyzję PDCO dotyczącą badań, ale brak wyraźnej informacji o konieczności przełożenia tych badań w czasie. Zdaniem pana dr R. Topór – Mądrego, w świetle wszystkiego co zostało powiedziane wcześniej, najprawdopodobniej jest to jakieś niedopowiedzenie lub nieporozumienie ze strony Sponsora, że składa taki wniosek.

Pan dr R. Topór – Mądrego postawił pytanie czy jeśli Komisja zatwierdzi omawiane badanie - to czy wyniki, które poznamy u dorosłych, jeśli chodzi o bezpieczeństwo będą akceptowalne przy prowadzeniu badania u dzieci? Pan Doktor zakłada, że kwestie bezpieczeństwa, które poznamy u dorosłych będą miały przełożenie na bezpieczeństwo u dzieci, a EMA właściwie to oceni. Pan dr R. Topór – Mądry podkreślił również, że decyzja Komisji zostanie podjęta przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego w populacji dorosłych. Pani Przewodnicząca wyjaśniła, że Komisja jedynie wyraża zgodę na rozpoczęcie badania, a nie na dopuszczenie leku do stosowania w populacji pediatrycznej. Celem badania jest wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu w populacji pediatrycznej. Z tego względu, że niemożliwa jest bezpośrednia ekstrapolacja z populacji dorosłej na populację pediatryczną konieczne jest wykonanie tego badania. Prawidłowo przeprowadzone badanie kliniczne, takie jak obecnie zaproponowano jest w stanie odpowiedzieć na pytanie czy produkt jest skuteczny i bezpieczny w populacji pediatrycznej. Wymogi, które są stawiane produktom rejestrowanym w procedurze centralnej są bardzo restrykcyjne. Jeśli zostanie podjęta decyzja o dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu tzn. że nie było wątpliwości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tego produktu leczniczego w populacji, która zostaje ujęta we wskazaniu.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wniosek:

Komisja stoi na stanowisku, że [REDACTED]

[REDACTED] ” może być prowadzone na terenie Polski po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDACTED] w populacji dorosłych.



Głosy za: **6**  
Głosy przeciw: 0  
Wstrzymało się: **1**

Przewodnicząca zakończyła II posiedzenia Komisji w 2022 r.

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

