

PROTOKÓŁ NR 4/2012
Z POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 11 PAŹDZIERNIKA 2012 R.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia i zatwierdzenie protokołu i uchwał z dnia 2 sierpnia 2012 r.
2. Przyjęcie porządku obrad.
3. Zapytanie w sprawie konfliktu interesów w przypadku pisania przez członka Komisji raportu dla podmiotu odpowiedzialnego, którego produkt znajduje się na liście obrad.
4. Wydanie opinii czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji złożonej w procesie dopuszczenia do obrotu
 - [REDAKTED] (*Fluticasoni priopionas + Salmeterolum*), proszek do inhalacji
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTED]
Znak sprawy : [REDAKTED]
Referuje: 1. dr n. med. Wojciech Matusewicz
2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
5. Wydanie opinii czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji złożonej w procesie dopuszczenia do obrotu
 - [REDAKTED] (*Fluticasoni priopionas + Salmeterolum*), proszek do inhalacji
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTED]
Znak sprawy : [REDAKTED]
Referuje: 1. dr n. med. Wojciech Matusewicz
2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
6. Rozstrzygnięcie kwestii kategorii dostępności produktu leczniczego – zmiana z Rp na OTC zawierającego substancję czynną *Ubidecarenonum*, 100 mg.
 - [REDAKTED]
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTED]
Znak sprawy : [REDAKTED]
Referuje: 1. dr n. med. Maciej Jędrasik
2. prof. dr n. med. Andrzej Langner
7. Zmiana kategorii dostępności produktu leczniczego z Lz na Rpz
 - [REDAKTED], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTED]
Znak sprawy : [REDAKTED]
Referuje: 1. Prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. Prof. Piotr Fiedor
8. Czy możliwe jest zaakceptowanie dokumentacji toksykologicznej produktu leczniczego zgodnie z kategorią wniosku „well established use”
 - [REDAKTED], kapsułki twarde, 1,5 mg zawierającego Cytisinum jako substancję czynną.
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTED]
Znak sprawy : [REDAKTED]
Referuje: 1. prof. dr n. med. Andrzej Langner
2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

9. Czy przedstawiona dokumentacja kliniczna dotycząca produktu zawierająca szersze wskazania w stosunku do produktu oryginalnego pozwala na jego dopuszczenie do obrotu jako produktu leczniczego dostępnego bez przepisu lekarza – OTC, szczególnie, iż dokumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny nie potwierdza proponowanych wskazań.

- ██████████ (Piracetamum) – kontynuacja

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Znak sprawy : ██████████

Referuje: 1. Prof. Piotr Fiedor

2. dr n. med. Janusz Szyndler

Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych :

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

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

-

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

Nie dotyczy

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

Marcin Kołakowski – Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych
Magdalena Wierciszewska – Departament Prawny
Agnieszka Barcikowska – Z-ca Dyrektora Departamentu Zmian Porejestracyjnych
i Rerejestracji Produktów Leczniczych
Anna Cieślik – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad. 1,2

Po otwarciu posiedzenia Przewodniczący prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek stwierdził kworum i brak uwag do porządku obrad. Następnie Przewodniczący stwierdził brak uwag do uchwał i protokołu z posiedzenia Komisji z 2 sierpnia 2012 r.

Głosowanie:

6 głosów za przyjęciem protokołu i uchwał (w tym głos Przewodniczącego)

1 członek wstrzymał się od głosowania z powodu nieobecności na poprzednim posiedzeniu.

Ad. 3.

W wyniku zapytania Przewodniczącego w sprawie istnienia konfliktu interesów uzgodniono wyłączenie się Pana Profesora z dyskusji w sprawie podmiotu odpowiedzialnego [REDAKTOWANO]

Prof. Piotr Fiedor zapytał o procedowanie powołania grupy pediatrycznej. Pan Wiceprezes Marcin Kołakowski wyjaśnił, że trwają ostatnie ustalenia w sprawie potwierdzenia udziału poszczególnych członków w grupie.

Przewodniczący poprosił o potwierdzanie otrzymania dokumentacji do prac Komisji PL.

Ad. 4, 5

Omawiane produkty [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] są produktami generycznymi w stosunku do produktu [REDAKTOWANO] podmiotu odpowiedzialnego [REDAKTOWANO]. Są produktami identycznymi, dlatego referujący zaproponował wspólne ich referowanie i oddzielne głosowanie nad uchwałami dla każdego produktu leczniczego. Problem zasadniczy dotyczy substancji czynnej i sposobu podawania produktu leczniczego w postaci dysku.

Produkt leczniczy zawiera flutikazon i salmeterol w dawkach 100µg + 50µg; 250µg + 50µg; 500µg + 50µg, proszek do inhalacji z załączonym dyskiem do inhalacji. Flutikazon jest syntetycznym chlorowanym sterydem o silnym działaniu, salmeterol β-mimetykiem, który wykazuje szczyt działania po 2-3 godzinach. Produkt leczniczy jest stosowany głównie w astmie oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc do stosowania przewlekłego, nie nadaje się do doraźnego znoszenia duszności.

Podmioty odpowiedzialne złożyły wnioski o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO]. W tej sprawie było uzyskanych wiele opinii specjalistów z dziedziny farmacji i medycyny. Pierwotnie była odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów na terenie Polski. Kwestią problematyczną jest dysk, który ma dozować produkt leczniczy. Produkt leczniczy działa miejscowo w drzewie oskrzelowym. Istnieją wytyczne EMA, które mówią o tym kiedy można odstąpić od badań in vivo przy zastosowaniu nowego inhalatora lub podawacza do różnych leków. Obecnie obowiązującą wytyczną CPMP/EWP/4151/00. Podanych jest 9 kryteriów, którym powinien być poddany podawacz, inhalator lub dysk, który po spełnieniu tych kryteriów mógłby być zakwalifikowany bez wykonywania badań klinicznych.

Oba podmioty odpowiedzialne – [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] przebadaly dysk, który został przez nich opracowany na podstawie dokładnej analizy dysku oryginalnego firmy [REDAKTOWANO]. Badania były przeprowadzone na Politechnice Warszawskiej na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej- wydziale o dużym autorytecie. Jest on ośrodkiem referencyjnym do wykonania tego typu badań. Badania zostały przeprowadzone za pomocą impaktora kaskadowego Andersena, który jest standardowym urządzeniem do wykonywania tego typu badań, z użyciem chromatografii cieczowej. Jest to wg specjalistów z Politechniki Warszawskiej urządzenie o najwyższej klasie pomiarowej.

Bardzo ważne jest, że te badania zostały wykonane przy różnej dawce efektywnej i przy różnych prędkościach podawania produktu leczniczego (28,3 l/min; 60 l/min; 90 l/min).

We wszystkich przypadkach różnice dawki dostarczonej i efektywnej mieszczą się w przyjętych dopuszczalnych kryteriach ± 15% (zgodnie z podanymi wcześniej wytycznymi).

Wchłanianie sterydów z drzewa oskrzelowego jest różna u różnych osób z powodu różnicy w geometrii drzewa oskrzelowego. Geometria drzewa oskrzelowego może wpływać na depozycję oraz działanie miejscowe tych produktów leczniczych.

Spośród 9 kryteriów, które opracowała EMA, które mogłyby uznać, że dysk powoduje równoważność terapeutyczną podawanych produktów leczniczych, w przypadku omawianych badań, w przypadku aktywnych substancji, 3 kryteria dotyczą parametrów ilościowych inhalatora oraz depozycji produktu leczniczego i wprowadzają konserwatywne wartości

podobieństwa czyli $\pm 15\%$. Kryteria 6 i 8 dotyczą zainhalowanej objętości i oporu własnego inhalatora. Są związane z samą konstrukcją i geometrią urządzenia o podawania, dlatego spełnienie tych kryteriów w tak wąskim zakresie dla nieidentycznych urządzeń inhalacyjnych jest mało prawdopodobne. Kryterium 9 dotyczy dystrybucji i depozycji, dla którego wytyczna podaje szczegółowe informacje dotyczące metodyki pomiarowej i zakresu reprezentowanych danych.

Wszystkie te kryteria w badaniach przeprowadzonych na Politechnice Warszawskiej dla podawacza - dysku, wg ekspertów Politechniki Warszawskiej zostały spełnione. Pozostaje problem na ile to jest wiarygodne. Wiąże się to ze szczególną sprawą jaką jest geometria drzewa oskrzelowego u każdego człowieka. Do rozważenia pozostaje czy spełnienie tych kryteriów pozwala odstąpić od badań in vivo na korzyść badań in vitro czy należy wykonać badania kliniczne. Problemem jest zastosowanie odpowiednich punktów końcowych wykonując badania kliniczne, które by udokumentowały, że badany dysk spełnia warunki $\pm 15\%$ dostępności dozowania i skuteczności leczniczej obu produktów leczniczych. Są takie punkty końcowe, które można by zastosować tj. osiągnięcie szczytowego natężenia wdechu przez pacjenta oraz szczytowe natężenie wdechu. Problemem jest to, że aby te parametry dokładnie przebadać, wymagana byłaby bardzo liczna populacja, żeby można dokonać weryfikacji klinicznej. Pozostaje więc pytanie czy jest sens wykonywania badań klinicznych, z tymi punktami końcowymi, ponieważ są opinie profesora francuskiego, które wskazują na to, że takie badania niewiele wnoszą i mogą się nieznacznie różnić od badań in vitro, natomiast nie wpływa to na skuteczność tych produktów leczniczych.

Substancją pomocniczą w tych produktach leczniczych jest laktoza, która jest nośnikiem dla sterydów. Ilość tej substancji pomocniczej w produkcie generycznym w porównaniu z produktem oryginalnym nieznacznie się różni. Dwóch niezależnych ekspertów wypowiedziało się, że nie ma to wpływu na depozycję sterydu w oskrzelach.

W 2003 roku na bazie pierwszych wytycznych EMA w Holandii zostały zarejestrowane produkty lecznicze stosowane w POCHP z inhalatorem, który był badany w badaniach in vitro. Następnie dwa kolejne kraje zarejestrowały na własnym terytorium produkty lecznicze z inhalatorem przebadanym tylko w badaniach in vitro i który spełniał 9 kryteriów opracowanych przez EMA w granicach $\pm 15\%$ w stosunku do produktu oryginalnego. Ponieważ produkt leczniczy działa miejscowo (choć część produktu może się wchłaniać z drzewa oskrzelowego, ale ten sam problem dotyczy produktu oryginalnego) w związku z tym należy rozstrzygnąć czy warunki in vitro co do zbadania dysku (dwóch podmiotów odpowiedzialnych – ██████████ i ██████████), który jest oparty o materiały i badania jednostki referencyjnej jaką jest Politechnika Warszawska są wystarczające za dowód na jednakową skuteczność mieszczącą się w granicach $\pm 15\%$ czy nie. Wg wiedzy farmakologicznej referującego jeśli są odpowiednie wytyczne i produkt jest przebadany w ten sposób i są doniesienia, że były prowadzone badania in vitro i na tej podstawie odstąpiono od wykonywania badań klinicznych oraz biorąc pod uwagę, że trudno jest dobrać populację, dodatkowo są to podmioty krajowe, dla których koszt badań klinicznych byłby ogromny, bezpieczeństwo mogłoby być zagrożone jeśli inhalator nie spełniał kryteriów, nie ma podstaw do uznania, że inhalator tych warunków nie spełnia. Monitorowanie stosowania produktów leczniczych jest konieczne pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności.

Wśród wielu opinii ekspertów w tej sprawie tylko jedna opinia wskazywała na wątpliwości i sugerowała ewentualne wykonanie badań klinicznych. Referujący podkreślił, że jest klinicystą i zauważył, że takie badanie kliniczne jest trudno zaplanować i jego wyniki mogłyby być nieobiektywne, ponieważ struktura drzewa oskrzelowego u każdego pacjenta może być różna. W związku z tym badania in vitro byłyby bardziej powtarzalne niż badania in vivo w odniesieniu do samego dysku. Opinie naukowców w odniesieniu do obu produktów są podobne.

Zastrzeżenia w przedstawionej opinii jednego profesora dotyczyły inhalatora i porównywanych oporów wewnętrznych. Natomiast impaktor kaskadowy Andersena w opinii referującego jest urządzeniem „z górnej półki”, wiarygodnym. Nie bez znaczenia jest również aspekt ekonomiczny wprowadzania na polski rynek produktów generycznych i jeżeli produkt leczniczy nie budzi zastrzeżeń to opinia powinna być jednoznaczna.

Następnie zabrał głos koreferujący prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz, który zwrócił uwagę na opinię profesora [REDAKT], który potwierdza, wyniki dostarczonych badań wykazują równoważność badanego inhalatora z inhalatorem referencyjnym, ale nie ma badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić powyższe stwierdzenie oparte na analizie technicznej i uważa, że dawka dostępna może bardziej różnić się od produktu referencyjnego niż wynikałoby z ww. analizy. Wydaje się, że inhalatory są identyczne, ale dodatkową wątpliwość budzi kwestia ilości laktozy, która jest nośnikiem dla sterydu i dawka dostarczana może odbiegać od dawki założonej produktu referencyjnego, większe cząstki laktozy mogą się osadzać w górnych drogach oddechowych i przechodzić do przewodu pokarmowego.

Kolejnym wypowiadającym się był prof. Piotr Fiedor. Pan profesor wyraził zastrzeżenia czy zastosowany inhalator wzorcowy spełnia wszystkie kryteria opisane w wytycznej EMA. Różnica w wielkości cząstek nośnika jakim jest laktoza jednowodna może być przyczyną działania drażniącego (kaszlu) produktu leczniczego oprócz różnicy w miejscach depozycji. Pacjenci stosujący produkt leczniczy (głównie chorujący na POCHP) są szczególnie narażeni na podrażnienia. Jeśli cząsteczka laktozy jest porównywalna a nie taka sama jak w produkcie referencyjnym to powstają wątpliwości co do wypełnienia wszystkich 9 kryteriów wytycznej, ponieważ depozycja cząstek będzie różna. Wytyczna w punkcie 5 mówi, że warunkiem odstąpienia od badań klinicznych jest wypełnienie wszystkich 9 kryteriów, a w przypadku niespełnienia warunków muszą być wykonane badania kliniczne. W przekonaniu Pana profesora produkt nie spełnia wszystkich kryteriów wytycznej. Warunek podobieństwa zgodnie z wytyczną EMA to zakres $\pm 15\%$ - warunek 6 punktu 5.2 tej wytycznej. Wadą tej techniki jest mała czułość, również jeżeli chodzi o wielkość cząsteczki i w tej sytuacji, jeśli cząsteczka nie jest identyczna, produkt nie spełnia kryteriów wytycznej. Dlatego inhalator powinien być poddany badaniom w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w odniesieniu do produktu leczniczego referencyjnego.

Przewodniczący powiedział, że wielkość cząstek laktozy może mieć znaczenie, ale trzeba zwrócić uwagę, że porównywane są dwa produkty, nie jest to badanie niezależne. Gdyby faktycznie wielkość cząstek laktozy miała znaczenie to w badaniu in vitro uzyskałoby się różne wyniki porównawcze, ponieważ badana jest depozycja in vitro, na poszczególnych półkach, które naśladują drzewo oskrzelowe. Przewodniczący stwierdził, że jest zwolennikiem badań in vitro, ponieważ są one bardziej odtwarzalne i obiektywne w sensie porównywania dwóch wielkości, dlatego jeśli depozycja cząstek w impaktorze jest sama taka to różnica w wielkości cząstek laktozy nie ma znaczenia dla rozkładu cząstek. Przewodniczący zapytał czy problem był podnoszony w trakcie oceny części dokumentacji jakościowej produktu leczniczego.

Referujący dr n. med. Wojciech Matuszewicz jeszcze raz podkreślił, że badania depozycji dawki efektywnej były wykonane przy trzech różnych prędkościach podawania co jest bardzo istotne. W związku z tym powtarzalność wyników badań in vitro będzie zdecydowanie większa niż przy zaproponowaniu jakiegoś modelu badania klinicznego, zwłaszcza, że budowa drzewa oskrzelowego anatomicznie jest taka sama, ale w szczegółach geometria różni się u każdego człowieka i dlatego wyniki nie będą powtarzalne. Jeśli depozycja będzie większa, ale miejscowa to mogą wystąpić działania niepożądane, ale mało istotne, nie będą one zagrażać zdrowiu lub życiu. W produktach leczniczych generycznych substancje pomocnicze mogą wykazywać różnice ilościowe w stosunku do produktu oryginalnego i mogą dawać też działania niepożądane.

Głównym problemem wg referującego jest to czy badania in vitro dysku są wystarczające, żeby dopuścić produkt leczniczy do obrotu bez wykonywania badań klinicznych. Problem laktozy pojawia się w opiniach ekspertów, ale podstawowym problemem jest badanie dysku.

Prof. Piotr Fiedor zgodził się, że w produktach generycznych mogą występować różnice ilościowe dotyczące substancji pomocniczej, ale w tym przypadku chodzi o specyfikę podania i działania.

Pomimo zastosowania impaktora, który potwierdził depozycje cząstek, jednak nie wykonano badań klinicznych, które potwierdzą ten fakt, przynajmniej w badaniach własnych podmiotu odpowiedzialnego, żeby wykazać skuteczność produktu leczniczego. Większość podmiotów, które robią badanie depozycji poprzez wskaźnik parametryczny impaktora kaskadowego Andersena przedstawiają wyniki własnych badań klinicznych, żeby udokumentować skuteczność produktu.

Przewodniczący powiedział, że wytyczna EMA została stworzona po to żeby można ją było wykorzystywać do odstąpienia od badań klinicznych tam gdzie to jest możliwe.

Prof. Piotr Fiedor podsumował swoje wnioski, że produkt nie spełnia 9 kryteriów wytycznej EMA, które pozwalają na odstąpienie od badań klinicznych, po drugie podmioty odpowiedzialne polskie zasila się funduszami unijnymi i w raportach zobowiązują się do wykonania określonych badań klinicznych. Fundusze unijne wspierają rejestrację i wprowadzanie na rynki nowych produktów leczniczych. Pan profesor jest przeciwny wyrażeniu zgody na odstąpienie od badań klinicznych tego produktu leczniczego na tym etapie.

Przewodniczący dodał, że są dwie drogi weryfikacji skuteczności produktu leczniczego: jedna poprzez badania in vitro, druga poprzez badania kliniczne. Z badań i opinii zebranych w tej sprawie wynika, zdaniem Przewodniczącego, że produkt spełnia wytyczne EMA pozwalające na odstąpienie od badań klinicznych.

Referujący dr n. med. Wojciech Matuszewicz powtórzył, że sam dysk spełnia 9 kryteriów wytycznej EMA. Wytyczna nie dotyczy nośnika, natomiast sam dysk spełnia kryteria. W europie są kraje, które zarejestrowały inhalatory stosowane w astmie na podstawie badań in vitro.

Prof. Piotr Fiedor powiedział, że Komisja jest Komisją ds. Produktów Leczniczych a nie ds. wyrobów medycznych. W procedurze europejskiej są procedowane sprawy, w których jest produkt leczniczy łącznie z wyrobem medycznym. Ocena była negatywna z powodu zastrzeżeń co do wyrobu medycznego, natomiast w przypadku zastrzeżeń do samego produktu leczniczego wyrób medyczny nie byłby w ogóle oceniany. Pan profesor podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko odnośnie konieczności wykonania badań klinicznych.

Przewodniczący poprosił o opinię ekspertów Urzędu odnośnie oceny jakościowej tego produktu leczniczego.

Pan Wiceprezes Kołakowski zaprosił Dyrektora Departamentu Oceny Dokumentacji i przedstawił swoje stanowisko w kwestii możliwości wykonania przez podmiot odpowiedzialny badań in vitro na bardziej czułym impaktorze, o czym wspominał sam podmiot odpowiedzialny w korespondencji prowadzonej z Urzędem.

Pani Dyrektorka Anna Cieślik wyjaśniła, że wątpliwość w ocenie wzbudził różny stopień rozdrobnienia laktozy i co z tego wynika różna wielkość cząstek nośnika i potencjalnie różna ilość produktu leczniczego docierająca do drzewa oskrzelowego.

Po dyskusji na temat spełnienia 9 kryteriów wytycznej EMA dla produktu leczniczego Komisja zdecydowała poprosić o dodatkowe wyjaśnienia podmiotu odpowiedzialnego w sprawie wielkości cząstek laktozy.

Przewodniczący postawił do głosowania wnioski:

Komisja przychyliła się do zaakceptowania dokumentacji produktu leczniczego [REDAKTOWANE], 100µg + 50µg; 250µg + 50µg; 500µg + 50µg, proszek do inhalacji zawierający substancje czynne Fluticasoni propionas + Salmeterolum, pod warunkiem wyjaśnienia przez podmiot odpowiedzialny zastosowania przedstawionej wielkości cząstek laktozy oraz wyjaśnienia czy może to mieć znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Głosy za: 7 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Komisja przychyliła się do zaakceptowania dokumentacji produktu leczniczego [REDAKTOWANE], 100µg + 50µg; 250µg + 50µg; 500µg + 50µg, proszek do inhalacji zawierający substancje czynne Fluticasoni propionas + Salmeterolum, pod warunkiem wyjaśnienia przez podmiot odpowiedzialny zastosowania przedstawionej wielkości cząstek laktozy oraz wyjaśnienia czy może to mieć znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Głosy za: 7 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Ad. 6

Referujący przedstawił kwestię rozstrzygnięcia kategorii dostępności produktu leczniczego [REDAKTOWANE], kapsułki miękkie, 100 mg (Ubidecarenonum). Podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] wnioskuje o kategorię dostępności OTC. Wg opinii ekspertów Urzędu Rejestracji kategoria dostępności dla tej dawki (100mg) powinna być – z przepisu lekarza – Rp.

Substancja czynna występuje naturalnie w organizmie człowieka i bierze udział w wielu procesach – wytwarzaniu energii w oddychaniu, procesach, ma działanie antyoksydacyjne, jest wymiataczem wolnych rodników a także stabilizuje błony komórkowe cytoplazmatyczne. Koenzym Q10 jest stosowany w medycynie od kilkadziesiąt lat. Wskazaniemi do stosowania wspomagającego tego produktu są schorzenia układu oddechowego, kardiomiopatie, niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze itd. oraz profilaktyka miażdżycy i osłabiona wydolność fizyczna.

Mimo wieloletniego stosowania skuteczność kliniczna koenzymu Q10 jest przedmiotem dyskusji. W Polsce zarejestrowane są moce 10 mg, 30 mg oraz 60 mg jako produkty wydawane bez przepisu lekarza - OTC lub suplementy diety (10mg i 30 mg).

W wyniku korespondencji podmiotu odpowiedzialnego z Urzędem Rejestracji, podmiot odpowiedzialny zaproponował kategorię dostępności OTC wraz z ograniczeniem wskazań do stosowania proponowanego produktu leczniczego o mocy 100 mg tj. profilaktykę miażdżycy i osłabioną wydolność fizyczną oraz zmienił dawkowanie z 3 razy dziennie po 1 kapsułce do 1 raz dziennie 1 kapsułkę, 100 mg. Urząd Rejestracji pozostał przy opinii, że produkt leczniczy powinien otrzymać kategorię dostępności – wydawany z przepisu lekarza Rp.

Dyskutowana była dawka dobową produktu i jego rozkład w ciągu doby w stosunku do dobowego zapotrzebowania organizmu na tę substancję. Koenzym Q10 stosowany jest głównie u sportowców w celu podniesienia wydolności fizycznej organizmu, a rzadziej u pacjentów z chorobami układu krążenia. Dawki stosowane u sportowców dochodzą nawet do 300 mg/dobę. Dlatego też wg referującego proponowana dawka 100 mg/ dobę mogłaby być zaakceptowaną z kategorią dostępności – produkt wydawany bez przepisu lekarza - OTC.

Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny badania kliniczne wskazują na możliwość stosowania większych dawek koenzymu Q10 – nawet do 3 g.

Koreferujący prof. dr n. med. Andrzej Langner dodał, że dane w piśmiennictwo naukowe (instrukcja European Food Supplement Authority) podaje dawkowanie w uzupełnieniu prawidłowych procesów metabolicznych - ok. 200 mg/dobę koenzymu Q10, a

nawet do 2,4 g/dobę we wpływie na tkankę nerwową – udział w prawidłowym przebiegu procesów poznawczych. Pan profesor poparł wniosek o nadanie kategorii – produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC. Dawkowanie 1 raz 1 kapsułka 100 mg na dobę jest ułatwieniem dla pacjenta.

Prof. Piotr Fiedor zapytał czy droga eliminacji jest przez przewód pokarmowy. Referujący uzupełnił, że 60 % produktu jest eliminowane przez kał.

Prof. dr n. med. Andrzej Langner powiedział, że w wyniku konsultacji z Instytutem Kardiologii ustalił, że stosowanie koenzymu Q10 u pacjentów przyjmujących statyny ma działanie poprawiające ich tolerancję z powodu silnego działania ochronnego na mięśnie prążkowane.

Brak jest danych o wpływie stosowania większych dawek produktu leczniczego na układ pokarmowy u osób starszych.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz wyraził wątpliwość odnośnie skuteczności działania tego produktu.

Głosowanie nad wnioskiem:

Zaakceptowanie kategorii dostępności „produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC” dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE], 100mg, kapsułki miękkie zawierającego Ubidecarenonum jako substancję czynną.

Głosy za: 6 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 1

Ad. 7

Referujący, pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek przedstawił kolejny produkt leczniczy, szczepionkę [REDAKTOWANE] stosowaną do leczenia nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, leczenie raka *in situ*, zapobieganie nawrotom raka umiejscowionego w błonie właściwej pęcherza. Podmiot odpowiedzialny zwrócił się z wnioskiem o zmianę kategorii dostępności z produkt Lz na Rpz.

Wg definicji kategorii dostępności Lz- produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności stosowania wyłącznie w lecznictwie zamkniętym w przypadku, gdy z uwagi na swe właściwości farmakologiczne, sposób podawania, wskazania, innowacyjność lub ze względu na interes zdrowia publicznego jest zarezerwowany dla leczenia, które może być przeprowadzone tylko w lecznictwie zamkniętym.

Wg definicji Rpz- produkt leczniczy zalicza się do kategorii dostępności – wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania w przypadku, gdy produkt leczniczy stosuje się w terapii chorób lub stanów klinicznych, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym chociaż podawanie i dalsza opieka mogą być prowadzone gdzie indziej lub produkt leczniczy przeznaczony jest dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie, ale jego stosowanie może powodować ciężkie niepożądane działanie, a w przypadku szczepionek poważne niepożądane działanie i wymaga specjalnego nadzoru w trakcie przyjmowania produktu leczniczego oraz specjalnego nadzoru lekarza w całym okresie terapii.

Konkluzja opinii dr [REDAKTOWANE], specjalisty w tej dziedzinie jest jednoznaczna. Zmiana kategorii dostępności produktu leczniczego z Lz na Rpz w zdecydowany sposób ułatwi dostęp do tej formy terapii, poprawi wyniki leczenia i obniży koszty terapii.

Produkt jest zarejestrowany w 2004 r. w wielu krajach. Różnica między kategorią dostępności Lz i Rpz jest niewielka. Analogiczny produkt leczniczy ma kategorię Rp.

Następnie głos zabrał prof. Piotr Fiedor, który zgodził się, że jest to problem. Produkt leczniczy stosuje się w stanach nowotworowych o różnym stopniu nasilenia T1G zaawansowania w pęcherzu moczowym. Produkt stosowany jest we wlewkach- fiolkę rozpuszcza się i podaje do pęcherza moczowego. Pacjent musi się obracać, żeby produkt leczniczy dotarł do ścianek pęcherza.

Pan profesor zgodził się z wnioskami eksperta, ale wyraził wątpliwość czy system otwarty system ochrony zdrowia ze specjalistami jest przygotowany na kontynuację leczenia rozpoczętego w szpitalu, ponieważ wszystkie poradnie urologiczne i onkologiczne mają swój system związany z kliniką. Zalecenia europejskie są takie, żeby pacjent był jednak monitorowany – sprawdzany endoskopowo. Produkt leczniczy jest stosowany wymiennie z różnymi innymi produktami czy chemioterapią. Może być stosowany wymiennie z mitomycyną C, od której jest dużo bardziej toksyczny. W związku z tym powstaje wątpliwość czy nasz system podstawowej opieki zdrowotnej jest na to gotowy. Zdaniem pana profesora nie jest, ponieważ stosowanie produktu leczniczego może się wiązać z krwawieniem u pacjenta. Pacjent ma wlewki raz w tygodniu, potem przez 6 tygodni, ale może stosować też w nawrotach choroby- lekarz nie zna wtedy dynamiki choroby nowotworowej. Chorzy żyją bardzo długo, a immunoterapia jest wskazana przed lub po operacji jako terapia uzupełniająca. Opinie w zakresie toksyczności są różne od 6-7% do wyników dużo wyższych ok. 44% w stosunku do toksyczności mitomycyny. Może to mieć znaczenie w przypadku powikłań, które wynikają z terapii.

Pytanie pozostaje czy lekarz POZ jest przygotowany do wykonania omawianej wlewki w związku z brakiem nadzoru onkologicznego? Lekarze są nieuprawnieni do nadzoru nad terapią chorego onkologicznego. Pacjent może mieć faktycznie ułatwiony dostęp do zakupu leku, natomiast jest prawdopodobne, że lekarz POZ nie podejmie się podania produktu leczniczego, szczególnie w małych miastach, gdzie brakuje opieki urologicznej.

Obawy dotyczą możliwości niewłaściwego wykorzystania, przepisywania produktu leczniczego oraz utraty nadzoru nad pacjentem.

Przewodniczący przedstawił do głosowania wniosek:

Zaakceptowanie zmiany kategorii dostępności ze:

„stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym – Lz” na:

„wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz”

dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE], proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.

Głosy za: 7 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Ad. 8.

Referujący prof. dr n. med. Andrzej Langner przedstawił problem czy dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE] może być zaakceptowana dokumentacja toksykologiczna zgodnie z kategorią wniosku „well established use”. W wyniku korespondencji podmiotu odpowiedzialnego z Urzędem Rejestracji podmiot przedstawił wyczerpujące odpowiedzi na wszystkie pytania eksperta. Dołączył również publikacje profesora Zatońskiego i profesora Tutki poświadczające wniosek podmiotu odpowiedzialnego. Bezpieczeństwo tego produktu leczniczego jest potwierdzone. Są wprowadzone ograniczenia dotyczące ciąży, przebytego zawału serca, zaburzeń rytmu, przebytego udaru mózgu. Zdaniem referującego można uznać ten produkt leczniczy za produkt kategorii „well established use”. Część jakościowa i kliniczna dokumentacji została zaakceptowana.

Pojawiła się istotna publikacja prof. Zatońskiego dotycząca skuteczności dowodząca, że produkt firmy Pfizer nie jest bardziej aktywny.

Komisja przyznała, że dokumentacja toksykologiczna produktu leczniczego nie budzi zastrzeżeń.

Przewodniczący przedstawił wniosek do głosowania:

Zaakceptowanie dokumentacji toksykologicznej zgodnie z kategorią wniosku „well established use” dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE], kapsułki twarde, 1,5 mg zawierającego Cytisinum jako substancję czynną.

Głosy za: 6 (w tym Przewodniczącego) (dr n. med. Wojciech Matuszewicz opuścił posiedzenie).

Głosy przeciw: 0

Ad. 9.

Pan Wiceprezes Marcin Kołakowski wyjaśnił, że sprawa [REDAKTOWANE] ponownie trafiła na Komisję PL ze względu na odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego.

Pan dr n. med. Janusz Szyndler powiedział, że w sprawie [REDAKTOWANE], produktu zawierającego piracetamum podmiot odpowiedzialny przedstawił proponowane wskazania na nowo sformułowane, nie mające potwierdzenia w doniesieniach naukowych ani wynikach badań. Przy kategorii OTC pacjent powinien umieć sam prawidłowo zdiagnozować objawy. W tym przypadku jakiegokolwiek zaburzenia procesów poznawczych eliminują prawidłowe rozpoznanie tych właśnie zaburzeń, zwłaszcza, że wszystkie zaburzenia procesów poznawczych są rozpoznawane przez neurologa, psychiatrę, psychologa klinicznego i do nich jest przypisana odpowiednia procedura diagnostyczna. Zdaniem Pana dr n. med. Janusza Szyndlera produkt leczniczy nie spełnia kryteriów dla produktu wydawanego bez przepisu lekarza – OTC, a przytaczany przykład przyznanej kategorii OTC w Czechach nie obliguje do podjęcia takiej samej decyzji w Polsce. Jedynym udowodnionym wskazaniem do stosowania są mioklonie pochodzenia korowego i w tym wskazaniu produkt powinien być dostępny z przepisu lekarza.

Przewodniczący przedstawił do głosowania wniosek:

Zakres przedstawionych wskazań produktu leczniczego [REDAKTOWANE], tabletki powlekane, 800 mg, zawierającego Piracetamum jako substancję czynną, nie jest do zaakceptowania z kategorią dostępności „produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC”.

Głosy za: 6 (w tym Przewodniczącego)

Głosy przeciw: 0

Po głosowaniu Przewodniczący zakończył posiedzenie.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*