

**PROTOKÓŁ NR 4/2014
Z POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 3 LIPCA 2014 R.**

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Zatwierdzenie protokołu z dnia 15 maja 2014 r.
3. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
4. Sprawy organizacyjne.
5. Wydanie opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego z Rp na OTC

- ██████████, tabletki, 5 mg

Znak sprawy: ██████████

Substancja czynna: *Vinpocetinum*

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Referuje: 1. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
2. dr n. med. Maciej Jędrasik

6. Wydanie opinii w sprawie zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego z Rp na OTC

- ██████████, tabletki powlekane, 100 mg

Znak sprawy: ██████████

Substancja czynna: *Trimethoprimum*

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Referuje: 1. dr n. med. Maciej Jędrasik
2. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

7. Wydanie opinii w sprawie możliwości zaakceptowania przedstawionych, opartych na literaturze modułów dokumentacji, zgodnie z kategorią wniosku, tj. WUE, oraz opinia dotycząca możliwości zaakceptowania kategorii OTC we wnioskowanych wskazaniach.

- ██████████, tabletki powlekane, 250 mg
- ██████████, tabletki powlekane, 500 mg

Znak sprawy: ██████████

Substancja czynna: *Calcii dobesilas monohydricum*

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Referuje: 1. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
2. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

8. Wydanie opinii w kwestii zaakceptowania rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego

- ██████████, tabletki powlekane, 500 mg

Znak sprawy: ██████████

Substancja czynna: *Metforminum*

Podmiot odpowiedzialny: ██████████

Referuje: 1. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
2. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra
3. prof. dr hab. n. med. Piotr Fiedor
4. dr n. med. Maciej Jędrasik
5. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
6. prof. dr n. med. Andrzej Langner
7. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

Nie dotyczy

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

Nie dotyczy

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

Anna Cieślik – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Maja Jamiołkowska – Dyrektor Departamentu Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych

Andrzej Czesławski – Z-ca Dyrektora Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych

Katarzyna Żywiec – Naczelnik Wydziału Importu Równoległego

W trakcie omawiania 6 punktu pani Anna Cieślik zastąpiła panią Maję Jamiołkowską. Pan Andrzej Czesławski opuścił posiedzenie Komisji po omówieniu punktu 7, natomiast pani Anna Cieślik po omówieniu punktu 8 posiedzenia.

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad) 1, 2, 3, 4

Pani Maja Jamiołkowska w zastępstwie Prezesa i Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych powitała zebranych na IV posiedzeniu Komisji ds. Produktów Leczniczych (dalej jako

„Komisja”), po czym oddała głos panu przewodniczącemu. Przewodniczący Komisji pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek powitał obecnych i otworzył IV posiedzenie Komisji. Następnie przewodniczący zapytał o wolne wnioski i sprawy organizacyjne do omówienia. Pan prof. Piotr Fiedor wystąpił o dodanie do porządku obrad i podjęcie decyzji w sprawie omawianej na posiedzeniu Komisji dnia 28.06.2013 r., która dotyczyła możliwości klasyfikacji komórek wysp trzustkowych jako produktu leczniczego, i w której to sprawie Komisja do dziś nie zajęła stanowiska. Wniosek został uwzględniony w porządku obrad. Następnie przewodniczący zapytał o uwagi do protokołu z dnia 15.05.2014 r. Członkowie Komisji nie zgłosili uwag i protokół został zatwierdzony (6 głosów za; pan prof. Dariusz Jurkiewicz wstrzymał się, z uwagi na nieobecność na posiedzeniu Komisji w dniu 15.05.2014 r.). Następnie przewodniczący przeszedł do omawiania poszczególnych spraw.

Ad) 5

Referująca pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra na początku przedstawiła problematykę sprawy. Podmiot odpowiedzialny ██████████ złożył wniosek o zmianę kategorii dostępności z Rp na OTC dla produktu leczniczego ██████████, tabletki, 5 mg zawierającego w swoim składzie winpocetynę. Zaproponowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego ██████████ wskazania do stosowania dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza obejmują łagodzenia zaburzeń funkcji poznawczych m.in. percepcji, koncentracji, pamięci i myślenia u osób w podeszłym i średnim wieku. Jest to znaczna zmiana wskazań w stosunku do zatwierdzonych dla produktu leczniczego wydawanego z przepisu lekarza, które są następujące: leczenie psychicznych i neurologicznych objawów niewydolności krążenia mózgowego, przewlekłych zaburzeń krążenia w naczyniówce i siatkówce oka, zaburzeń słuchu o podłożu naczyniowym. Proponowane wskazania do stosowania tj. łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, nie mogą zostać zaakceptowane dla produktu leczniczego dostępnego bez przepisu lekarza, ponieważ pacjent nie jest w stanie samodzielnie postawić prawidłowej diagnozy. Następnie referująca omówiła łagodne zaburzenia funkcji poznawczych oraz kryteria ich rozpoznawania wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 dla łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych jak dotąd nie określono twardych kryteriów rozpoznania. Zaburzenia funkcji poznawczych są rozpoznawane, gdy objawy są niewystarczające, aby stwierdzić otępienie. Jest to stan prodromalny, który powinien być monitorowany przez lekarza, gdyż mogą to być wczesne nieswoiste objawy choroby neurodegeneracyjnej np. choroby Alzheimer’a. W raporcie klinicznym autor stwierdza, że problemy z pamięcią i zaburzenia myślenia nie są schorzeniami wymagającymi konsultacji lekarskich, oraz że stany te są łatwe do rozpoznania przez samego pacjenta bez konsultacji ze specjalistą. Świadczy to o ignorancji osoby sporządzającej raport, ponieważ objawy te są poważne i wymagają diagnostyki specjalistycznej. Zaburzenia koncentracji i pamięci mogą być pierwszymi objawami poważnych chorób.

Pan dr Wojciech Matuszewicz zwrócił uwagę, że w tym przypadku raport kliniczny powinien być przygotowany przez lekarza, a nie przez farmaceutę.

Pan dr Maciej Jędrasik stwierdził, że ograniczenie zastosowania do leczenia zaburzeń myślenia i funkcji poznawczych dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza ma na celu dostosowanie obecnej ChPL do wymagań rozporządzenia i zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego z Rp na OTC. Następnie przytoczył wskazania do stosowania oryginalnego produktu leczniczego ██████████. Podmiot odpowiedzialny usunął wskazania lekarskie i przedstawił je w formie bardziej dostępnej dla pacjenta. Wskazania do

stosowania winpocetyny w niewydolności krążenia mózgowego zostały zamienione dla generycznego produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza na łagodzenie zaburzeń funkcji poznawczych.

Referująca podsumowała, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności, gdy produkt leczniczy może być często stosowany nieprawidłowo, czego wynikiem może być bezpośrednie lub pośrednie zagrożenie zdrowia ludzkiego, zalicza się go do kategorii dostępności „produkty lecznicze wydawane z przepisu lekarza – Rp”.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Produkt leczniczy ██████████, *Vinpocetinum*, tabletki, 5 mg powinien pozostać z kategorią dostępności „wydawany z przepisu lekarza – Rp”.

Wniosek został przyjęty jednomyślnie (7 głosów za).

Ad) 6

Na wstępie referujący pan dr Maciej Jędrasik przedstawił problematykę sprawy. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o zmianę kategorii dostępności z Rp na OTC produktu leczniczego zawierającego trimetoprim. Wskazania do stosowania określone w ChPL obejmują leczenie zakażeń dolnych dróg moczowych. Następnie referujący omówił działanie i zastosowanie trimetoprimu. Produkt leczniczy ma dużo przeciwwskazań do stosowania, wchodzi w interakcje z dużą grupą innych produktów leczniczych oraz może powodować liczne działania niepożądane, co zostało opisane w ChPL. W ulotce dla pacjenta zamieszczono ostrzeżenie, że przed rozpoczęciem przyjmowania leku ██████████ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, co oznacza, że sam podmiot odpowiedzialny widzi konieczność zasięgnięcia konsultacji lekarskiej przed podjęciem leczenia. Mając na uwadze profil bezpieczeństwa substancji czynnej referujący zaproponował pozostawienie produktu leczniczego zawierającego trimetoprim z kategorią dostępności Rp.

W uzupełnieniu do wypowiedzi referującego pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz dodał, że trimetoprim wchodzi w skład niegdyś popularnego leku o nazwie ██████████, który stracił na znaczeniu w wyniku nadmiernego przepisywania przez lekarzy i wytworzenia lekooporności wśród bakterii. Nadmierne stosowanie antybiotyków i chemioterapeutyków powoduje, że mamy do dyspozycji coraz mniej skutecznych produktów leczniczych w zwalczaniu zakażeń. Trimetoprim może powodować groźne działania niepożądane jak reakcje anafilaktyczne czy zespół Stevensa-Johnsona, w związku z tym nie powinien być samodzielnie stosowany przez pacjenta.

Następnie wywiązała się dyskusja na temat możliwości nielegalnego zakupu w Internecie i samodzielnego stosowania przez pacjentów różnych chemioterapeutyków, w tym trimetoprimu stosowanego często do leczenia chorób wenerycznych np. rzeżączki.

Po dyskusji referujący podsumował, że omawiany produkt leczniczy ze względu na działania niepożądane i interakcje może stanowić zagrożenie dla życia lub zdrowia ludzkiego, nawet wówczas gdy jest stosowany prawidłowo. Tym samym wypełnia to przesłankę rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie kryteriów zaliczania produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności, która klasyfikuje omawiany produkt w grupie leków wydawanych z przepisu lekarza.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wnioszek:

Produkt leczniczy [REDAKTOWANE], Trimetoprimum, tabletki powlekane, 100 mg powinien pozostać z kategorią dostępności „wydawany z przepisu lekarza – Rp”.

Wniosek został przyjęty jednogłośnie (7 głosów za).

Ad 7)

Kolejny punkt posiedzenia zreferował pan prof. Piotr Fiedor. Na wstępie omówił działanie i zastosowanie dobezylanu wapnia, substancji czynnej wchodzącej w skład produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. W literaturze podaje się, że omawiana substancja czynna znajduje zastosowanie od wielu lat w leczeniu retinopatii cukrzycowej, niewydolności żyłnej kończyn dolnych i żylakach odbytu. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] z kategorią dostępności OTC. Po negatywnej ocenie wniosku ze strony Urzędu Rejestracji, wskazania do stosowania zostały ograniczone do objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych oraz objawowego leczenia żylaków odbytu. Po zapoznaniu się z dokumentacją referujący stwierdził, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dobezylanu wapnia są dobrze udokumentowane. Produkt leczniczy jest stosowany w niektórych krajach europejskich jak Czechy, Francja, Portugalia bez przepisu lekarza i nie było zgłoszeń o poważnych działaniach niepożądanych. Żylaki kończyn dolnych i żylaki odbytu są częstymi chorobami występującymi w naszym społeczeństwie i pacjenci mogą je samodzielnie rozpoznać. Ponadto na polskim rynku jest dostępnych bez przepisu lekarza kilka preparatów o podobnych wskazaniach. W związku z powyższym można przychylić się do zarejestrowania produktu leczniczego z kategorią dostępności OTC. Zdaniem referującego omawiany produkt leczniczy spełnia przesłanki rozporządzenia Ministra Zdrowia dla produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza.

W uzupełnieniu do powyższej wypowiedzi koreferujący pan prof. Aleksander Mazurek dodał, że nie ma wielu doniesień o działaniach niepożądanych przy zastosowaniu produktu w dawkach 500 – 1500 mg na dobę. Przegląd dotyczy doniesień zgłoszonych na przestrzeni 33 lat stosowania. Wśród nich zarejestrowano tylko 13 przypadków agranulocytozy, które nie do końca powiązane ze stosowaniem trimetoprimu.

Pani Anna Cieślik zwróciła uwagę, że prośba o opinię Komisji dotyczy nie tylko możliwości zarejestrowania dobezylanu wapnia w kategorii OTC, ale także oceny złożonej dokumentacji i możliwości jej akceptacji dla wniosku dotyczącego substancji czynnej o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, ponieważ w trakcie oceny dokumentacji Urząd Rejestracji miał do niej zastrzeżenia. Na polskim rynku jest dostępny lek oryginalny, w związku z czym podmiot odpowiedzialny powinien złożyć wniosek o dopuszczenie do obrotu generycznego produktu leczniczego.

W odpowiedzi na powyższe pan dr Wojciech Matuszewicz stwierdził, że Komisja opiniuje możliwość dopuszczenia do obrotu bez przepisu lekarza produktu leczniczego zawierającego dobezylan wapnia, a nie czy z formalno-prawnego punktu widzenia wniosek został złożony prawidłowo czy nie.

Pan Andrzej Czesławski wyjaśnił, że złożenie wniosku o rejestrację produktu zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym pociąga za sobą konsekwencję

udowodnienia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego na podstawie literatury, i że w tym przypadku podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniej dokumentacji.

Pan prof. Piotr Fiedor stwierdził, że wprawdzie dokonał oceny na podstawie szerszej wiedzy literaturowej niż dokumentacja dołączona do wniosku, ale zrobił to dlatego, że opinia Urzędu Rejestracji była rozbieżna z opinią podmiotu odpowiedzialnego, w związku z czym chciał rozszerzyć zakres danych, aby w pełni potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność omawianego produktu leczniczego. Jednak końcowa ocena została dokonana tylko na podstawie dokumentacji przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. Tym samym należy uznać, że oparte na literaturze moduły dokumentacji spełniają kryteria kategorii wniosku WEU.

Po dyskusji odbyło się głosowanie nad wnioskiem:

Dopuszcza się możliwość zaakceptowania przedstawionych, opartych na literaturze modułów dokumentacji, zgodnie z kategorią wniosku WEU, oraz kategorii dostępności OTC we wnioskowanych wskazaniach dla produktów leczniczych [REDAKTOWANE], tabletki powlekane, 250 mg oraz [REDAKTOWANE], tabletki powlekane, 500 mg.

Wniosek został przyjęty jednomyślnie (7 głosów za).

Ad) 8

Na wstępie referujący pan prof. Piotr Fiedor omówił wniosek podmiotu odpowiedzialnego o rozszerzenie wskazań do stosowania produktu leczniczego [REDAKTOWANE] oraz złożoną dokumentację. Prowadzone badania dotyczące skuteczności metforminy w stanach przedcukrzycowych wykazały, że stosowanie metforminy jest korzystne. Szczegółowy mechanizm działania metforminy nie jest do końca znany, ale znany jest skutek. Z dokumentacji zgromadzonej w sprawie wynika, że konsultant krajowy stoi na stanowisku, iż decyzja o rozszerzeniu wskazań do stosowania dla metforminy powinna być podjęta na poziomie centralnym. Referujący podziela to stanowisko, jednak nie widzi przeciwwskazań, aby podjąć taką decyzję na poziomie krajowym. Zdaniem referującego na podstawie złożonej dokumentacji można zaakceptować dodanie drugiego wskazania do stosowania produktu leczniczego [REDAKTOWANE]. Jednocześnie referujący zwrócił uwagę na konieczność preredagowania ChPL omawianego produktu leczniczego.

W uzupełnieniu do wypowiedzi referującego pan dr Wojciech Matuszewicz zwrócił uwagę, że ulotka produktu leczniczego [REDAKTOWANE], mimo iż zatwierdzona niedawno w 2013 r., ma niewłaściwie określone wskazania. Lek jest stosowany w cukrzycy niezależnie od diety, ćwiczeń fizycznych i otyłości pacjenta, dlatego też te ostatnie powinny zostać usunięte z ulotki. Definicja WHO pojęciem stanu przedcukrzycowego obejmuje nietolerancję glukozy lub nieprawidłowy (podwyższony) poziom glukozy na czczo. Obecnie druga część wskazań do stosowania określonych w ChPL odnosi się do stanu przedcukrzycowego, jeśli za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Od 20-30 lat diabetolodzy w Polsce przepisują metforminę, gdy stwierdzają podwyższony poziom glukozy, ale jeszcze nie cukrzycę. Od 2013 r. metformina jest refundowana w leczeniu cukrzycy oraz, poza wskazaniami, w nieprawidłowej tolerancji glukozy lub podwyższonym poziomie glukozy na czczo. W związku z tym, że stosowanie metforminy w stanie przedcukrzycowym jest obecnie objęte refundacją i dowody wskazują, że podawanie metforminy jest korzystne w stanie przedcukrzycowym, koreferujący nie widzi

przeszkód w rozszerzeniu wskazań w ChPL. Proponuje jednocześnie zmianę zapisu obecnego wskazania jako cukrzyca typu II, bez ograniczeń populacyjnych.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Dopuszcza się możliwość rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego [REDAKTOWANE]. Metformini hydrochloridum, tabletki powlekane, 500 mg, zgodnie z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego, o nieprawidłową tolerancję glukozy (stan przedcukrzycowy).

Ad 9)

Ostatni punkt posiedzenia dotyczył sprawy omawianej na posiedzeniu Komisji ds. Produktów Leczniczych w dniu 28.06.2013 r. Wówczas Komisja miała zaopiniować czy komórki ludzkie m.in. wyspy trzustkowe są produktami leczniczymi zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne oraz dyrektywami UE i podlegają konieczności zgłoszenia jako badanie kliniczne. Komisja nie zajęła wówczas stanowiska.

Pan prof. Piotr Fiedor przypomniał pokrótce już poruszaną problematykę klasyfikacji wysp trzustkowych jako produktu leczniczego lub przeszczepu. Procedura dotycząca klasyfikacji izolowanych wysp trzustkowych jako produktu leczniczego, który wymaga nadzoru w klinice i/lub rejestracji jako badanie kliniczne rozpoczęta została przeszło rok temu tzn. w 2013 r. Od tego czasu minął ponad rok, a sprawa nie została zakończona. Pan prof. Piotr Fiedor poinformował Komisję o ciężkim działaniu niepożądanym po transplantacji omawianego produktu do wątroby, które miało miejsce w grudniu 2013 r., i zgonie pacjenta. Sprawa jest aktualna rozpatrywana w Ministerstwie Zdrowia.

Zdaniem omawiającego wyciągnięcie nawet jednej komórki powoduje, że taką strukturę należy traktować jako produkt leczniczy biologiczny lub produkt leczniczy terapii zaawansowanej. Taką też klasyfikację przyjmuje amerykańska agencja leków (FDA). Za klasyfikacją wysp trzustkowych jako produktu leczniczego terapii zaawansowanej opowiada się także omawiający. Brak klasyfikacji i sposobu postępowania z takimi produktami w Polsce jest niekorzystny dla pacjentów z punktu widzenia ich bezpieczeństwa, ponieważ badania kliniczne nie są zgłaszane i oceniane w Urzędzie Rejestracji, a są przeprowadzane jako badania naukowe. Ponieważ izolowane komórki wysp trzustkowych nie są podawane jako same komórki, ale jako przygotowana zawiesina, należy uznać to za produkt leczniczy. Komisja Bioetyczna wydała błędną opinię pozwalając na przeprowadzenie badania z podaniem tych komórek, które nie zostało zgłoszone jako badanie kliniczne. Następnie omawiający przedstawił stanowisko EMA w podobnej sprawie dotyczącej hepatocytów, które zostały zaklasyfikowane jako produkt leczniczy. Zdaniem pana prof. Piotra Fiedora procedura otrzymywania hepatocytów jest taka sama jak w przypadku wysp trzustkowych, co wskazuje że te ostatnie również powinny być zaklasyfikowane jako produkt leczniczy. Brak stanowiska EMA w sprawie uznania lub nieuznania komórek wysp trzustkowych za produkt leczniczy wynika z faktu, że nigdy nie zostało postawione takie pytanie przed EMA.

Po długiej dyskusji pan prof. Piotr Fiedor zgłosił *votum separatum*, natomiast pozostali członkowie Komisji uznali, że do podjęcia decyzji w sprawie klasyfikacji komórek wysp trzustkowych jako produktu leczniczego konieczne jest zgromadzenie i przedstawienie dokumentacji, na podstawie której można podjąć decyzję, m.in. informacji dotyczących samego procesu otrzymywania komórek wysp trzustkowych.

Przewodniczący zobowiązał się do przesłania opinii w ww. sprawie w celu uzgodnienia z członkami Komisji projektu stanowiska Komisji na podstawie otrzymanych informacji i dokumentów.

Podsumowując dyskusję przewodniczący stwierdził, że Komisja nie może podejmować pochopnych decyzji i w związku z tym na chwilę obecną nie jest możliwe zajęcie stanowiska. Komisja może zająć stanowisko po zgromadzeniu dodatkowej dokumentacji dotyczącej omawianego zagadnienia. Następnie przewodniczący zamknął posiedzenie Komisji.

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