

4. Dr n. farm. Agnieszka Stawarska
5. Dr n. med. Jarosław Walory
6. Dr n. med. Roman Topór-Mądry

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. Dr n. farm. Anna Kowalczyk (Sekretarz Komisji ds. Produktów Leczniczych)

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

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. Katarzyna Postek-Kaczmarczyk – Dyrektor Departamentu Prawnego
3. Monika Trojan – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
4. Katarzyna Germel – Dyrektor Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych
5. Agnieszka Długajczyk – Naczelnik Wydziału Rejestru Produktów Leczniczych
6. Ewelina Turczyk – protokołowanie posiedzenia Komisji ds. Produktów Leczniczych /Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad. 1

Przewodnicząca Komisji dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra poinformowała, że przedmiotem dyskusji jest wniosek o wydanie pozwolenia na import równoległy produktu leczniczego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] podmiotu odpowiedzialnego: [REDAKTOWANE]

Na wstępie Przewodnicząca Komisji zwróciła się z prośbą o doprecyzowanie pytań z którymi organ zwrócił się do Komisji tj.:

- czy w pytaniu: *Czy różnice w składzie substancji pomocniczych (ilościowe i jakościowe) pomiędzy produktem dopuszczonym w Polsce: [REDAKTOWANE] i a produktem dopuszczonym w Czechach: [REDAKTOWANE] mogą prowadzić do powstania różnic w bezpieczeństwie i skuteczności podczas ich zamiennego stosowania?* - chodzi o istotne kliniczne różnice?
- oraz o wyjaśnienie pytania: *Czy produkty [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] mogą być uznane za równoważne w przypadku ich zamiennego stosowania?* - ponieważ zgodnie z definicją zawartą w art. 2 pkt 7b ustawy Prawo farmaceutyczne – równoważność produktów nie jest wymagana.

Dyrektor Joanna Kmiecik-Grudzień w zastępstwie Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych poinformowała, że pytanie nr 1 organu dotyczy różnic klinicznych między oboma produktami leczniczymi, a jeśli chodzi o pytanie nr 2, to również chodzi o efekt kliniczny, ale przede wszystkim o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w przypadku, kiedy produkt leczniczy byłby zamiennie stosowany, ponieważ różnice w składzie jakościowym i ilościowym substancji pomocniczych między oboma produktami są znaczne. Dyr. J. Kmiecik-Grudzień poprosiła o zajęcie stanowiska przez Komisję czy różnice w składzie ilościowym i jakościowym mają znaczenie kliniczne bezpośrednio dla pacjenta. Ponadto Pani Dyrektor potwierdziła, że w pytaniu nr 2 – chodzi o równoważność terapeutyczną obu produktów

i pytanie zostało zadane w celu doprecyzowania pytania nr 1, tak jak podana informacja uzupełniająca, że organ nie posiada dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego zarejestrowanego w Republice Czeskiej, a tylko bardzo szczątkowe informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego, którą przedstawił organowi importer równoległy. Pani Dyrektor wyraziła obawy, że gdyby produkt importowany został skierowany do badania jakościowego to takiej dokumentacji w Polsce nie ma. Pani Dyrektor potwierdziła, że w przypadku wszystkich produktów leczniczych z importu równoległego, organ nie ma dostępu do dokumentacji rejestracyjnej, ale w omawianym przypadku są znaczne różnice w składzie jakościowym i ilościowym obu produktów leczniczych.

Dyrektor Departamentu Prawnego Katarzyna Postek-Kaczmarczyk potwierdziła, że tak sformułowane pytania przedstawione Komisji, których treść się pokrywa, zgodnie z wyjaśnieniami Dyr. J. Kmiecik-Grudzień, nie stanowią przeszkody do podjęcia przez Komisję uchwały, która w swojej treści będzie odpowiadała zakresowi zagadnienia poruszonego w obu tych pytaniach.

W związku z powyższym Przewodnicząca Komisji podsumowała, że pytanie postawione Komisji dotyczy istotnych klinicznie różnic w bezpieczeństwie i skuteczności zamiennego stosowania obu produktów leczniczych.

Referująca dr n. farm. Agnieszka Stawarska poinformowała, że w dniu 10.08.2021 r. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] złożyła wniosek o import równoległy z Republiki Czeskiej produktu leczniczego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. We wniosku wskazano, iż dopuszczony do obrotu w Republice Czeskiej produkt leczniczy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] odpowiada produktowi leczniczemu [REDAKTOWANE], który jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z wnioskiem produkt leczniczy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] sprowadzany z Republiki Czeskiej w ramach importu równoległego byłby wprowadzony do obrotu pod nazwą [REDAKTOWANE]. W następstwie złożenia wniosku organ przeprowadził porównanie obu produktów i stwierdził występowanie różnic w składzie ilościowym i jakościowym substancji pomocniczych, w drodze podania (produkt importowany ma dodatkowo drogę podskórną), w okresie ważności i pochodzeniu od różnych wytwórców. Na tej podstawie stwierdzono, że porównywane produkty lecznicze są dwoma różnymi produktami leczniczymi. W związku z powyższym ocena bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzona dla produktu leczniczego już dopuszczonego do obrotu w Polsce nie może być użyta do oceny wniosku o wydanie pozwolenia dla importowanego równoległe produktu leczniczego bez żadnego ryzyka dla zdrowia publicznego. Dlatego też Prezes Urzędu odmówił wydania pozwolenia na import równoległy.

Referująca przypomniała, że zgodnie z art. 2 pkt 7b lit. a) ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977 ze zm., dalej: ustawa - Prawo farmaceutyczne) importem równoległym jest każde działanie w rozumieniu art. 72 (obróć hurtowy produktami leczniczymi) ust. 4 polegające na sprowadzeniu z państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym produktu leczniczego spełniającego łącznie następujące warunki:

a) sprowadzony produkt leczniczy posiada tę samą substancję czynną (substancje czynne), co najmniej te same wskazania do 3 poziomu kodu ATC (kod międzynarodowej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej produktów leczniczych), tę samą moc, tę samą drogę podania oraz tę samą postać jak produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub postać zbliżoną, która nie powoduje powstania różnic

terapeutycznych w stosunku do produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Importowany produkt leczniczy musi posiadać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwie pochodzenia i być tożsamy lub zasadniczo podobny do produktu, który posiada już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwie przeznaczenia. Produkt importowany posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Republice Czeskiej i jest dostępny na rynku od kilkudziesięciu lat. Pierwsza data rejestracji była w 1992 roku, wykazano jego bezpieczeństwo i skuteczność. Ponadto według aktualnego orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości Unii Europejskiej dotyczącego importu równoległego - produkty podobne/tożsame to takie, które nie muszą być identyczne, ale zawierają tę samą substancję czynną, zostały wyprodukowane według tej samej lub bardzo podobnej formulacji i mają takie same skutki terapeutyczne. Przesłanki te zostały spełnione w przypadku omawianego produktu. Aktualnie nie ma dobrze zdefiniowanych i zharmonizowanych wytycznych urzędowych określających odpowiedni dobór i badania substancji pomocniczych. Substancje pomocnicze w omawianych produktach leczniczych choć są różne, to spełniają dokładnie taką samą rolę w każdym z produktów, a swoim działaniem nie wywierają wpływu farmakologicznego na organizm. Substancją czynną w obu produktach jest dobrze znana i przebadana [REDAKTOWANE] której biodostępność ze względu na parenteralną drogę podania wynosi 100%, na co substancje pomocnicze w każdym z preparatów nie mają wpływu. Na przestrzeni ostatnich lat Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej wśród przesłanek, które nie mogą uzasadniać ograniczenia importu równoległego wskazywał m.in. różne substancje pomocnicze czy różnych wytwórców. Reasumując, zdaniem Referującej, omawiane produkty mogą być uznane za równoważne i mogą być stosowane zamiennie, a różnice w składzie substancji pomocniczych pomiędzy nimi nie będą prowadziły do istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności podczas ich zamiennego stosowania.

W uzupełnieniu powyższych informacji współreferujący Dr n. med. Jarosław Walory dodał, że ocena na podstawie właściwości fizykochemicznych zastosowanych substancji w obu produktach pozwala wnioskować, że występujące różnice nie będą prowadziły do istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania produktów leczniczych. Różnice w substancjach pomocniczych są następujące: substancją przeciwdrobnoustrojową w produkcie leczniczym dopuszczonym do obrotu w Polsce [REDAKTOWANE] w produkcie dopuszczonym do obrotu w Republice Czeskiej w składzie nie występuje substancja o działaniu stricte przeciwdrobnoustrojowym, małą aktywność w tym zakresie wykazuje [REDAKTOWANE]. Brak jest danych na temat procesu wytwarzania, jednak jest różnica to mało istotna przy uzyskanym o rok dłuższym okresie trwałości produktu. Następną różnicą jest różnica w zastosowanych substancjach przeciwutleniających i kompleksujących, w produkcie referencyjnym zastosowano [REDAKTOWANE], podczas gdy dopuszczonym do obrotu w Republice Czeskiej produkcie występuje [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Substancje te są dość dobrze znane w podanych dawkach.. Jest również różnica w regulatorach pH, w produkcie referencyjnym zastosowano [REDAKTOWANE], podczas gdy w dopuszczonym do obrotu w Republice Czeskiej - [REDAKTOWANE] - różnica ta jest jednak nieistotna, substancje te nie oddziałują z substancją czynną. Zdaniem dr J. Walorego porównywane produkty lecznicze wykazują porównywalne efekty terapeutyczne. Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić czy takie same. Wnioskowany produkt wykazuje różnice w dawkowaniu, posiada doprecyzowane wskazania, dodatkową podskórną drogę podania, co też może nieznacznie wpływać na te różnice. Referujący zauważył, że do tej pory organ uznawał, że produkty z importu równoległego nie są odpowiednikami, ale takimi samymi produktami leczniczymi zakupionymi w innych krajach UE lub EFTA, a dopuszczalne różnice mogły obejmować

niewielkie zmiany, które nie podważały lub nie poddawały w wątpliwość tożsamości produktu i jego zarejestrowanych właściwości, np. różnice wynikające z różnych procesów technologicznych ze względu na kilka miejsc wytwarzania, wytwarzanie na licencji. Referujący stwierdził, że obecnie tożsamość, którą stosuje wnioskodawca to tożsamość terapeutyczna, tożsamość kliniczna a do tej pory stosowana w imporcie równoległym była tożsamość farmaceutyczna czyli bardziej zwracano uwagę na skład jakościowy produktu.

Ustosunkowując się do wypowiedzi dr. J. Walorego - dr A. Stawarska wróciła do definicji importu równoległego zawartej w ustawie Prawo farmaceutyczne, co może być importem równoległym i co można sprowadzać w ramach importu równoległego. Podkreśliła, że nie chodzi o sprowadzanie leków generycznych tylko produktów tożsamych/ podobnych. Według aktualnego orzecznictwa trybunału produkty podobne/ tożsame to takie, które nie muszą być identyczne ale muszą zawierać tę samą substancję czynną, zostały wyprodukowane według tej samej lub bardzo podobnej formułacji i mają takie same skutki terapeutyczne. Referująca podkreśliła również, że substancje dodatkowe są dobierane do konkretnego API, z którym mają określone działanie.

W uzupełnieniu ww. informacji Przewodnicząca Komisji wskazała, że w przekazanej dokumentacji organ zwrócił również uwagę na fakt, że w Republice Czeskiej produkt leczniczy został zarejestrowany jako lek o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, natomiast produkt dostępny w Polsce był zarejestrowany na pełnej dokumentacji. Przewodnicząca poinformowała, że Naczelnik Wydziału Oceny Dokumentacji Chemicznej, Farmaceutycznej i Biologicznej w rozmowie telefonicznej potwierdziła, że wymogi dotyczące dokumentacji jakościowej są niezależne od kategorii wniosku i że zawsze podlegają pełnej ocenie. Jedynym niebezpieczeństwem, które mogłoby się w przypadku takich produktów pojawić, jest kwestia zanieczyszczeń ale jest to też kwestia wnikliwie oceniana przez ekspertów ds. jakości i niekliniki.

Przewodnicząca Komisji podzieliła zdanie referujących oraz przypomniała, że omawiany produkt jest zarejestrowany w Republice Czeskiej i w związku z powyższym, nie ma podstaw do obaw związanych z profilem jego działania. Ponadto przypomniano, że produkt jest od wielu lat na rynku i zawiera ██████████ we wskazaniu w leczeniu niedoborów ██████████ i nie jest to produkt o wąskim indeksie terapeutycznym.

Dr E. Bałkowiec-Iskra wspomniała również o zamieszczonej w dokumentacji opinii prawnej przygotowanej przez naukowców z Uniwersytetu Warszawskiego, w której znajduje się też informacja, że importer zaproponował wykreślenie podskórnej drogi podania. Zdaniem Przewodniczącej Komisji jest to istotne z punktu widzenia spełnienia wszystkich przesłanek zawartych w definicji importu równoległego czyli sprowadzony produkt leczniczy posiada tę samą substancję czynną, tę samą moc, tę samą drogę podania oraz tę samą postać jak produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W przypadku wykreślenia przez podmiot odpowiedzialny drogi podskórnej, wszystkie wymagane przesłanki zostaną spełnione. Przewodnicząca zwróciła również uwagę, że w przytoczonej ww. opinii prawnej – wskazane jest, że wszystkie wyroki TSUE były korzystne dla importerów, nie ma natomiast odniesienia do stanowisk administracyjnych sądów polskich.

Dr E. Bałkowiec-Iskra poprosiła Mec. K. Postek-Kaczmarczyk o komentarz. Pani Mecenas wyjaśniła istotę importu równoległego wynikającą z przepisów ustawy Prawo farmaceutyczne oraz przywołała tezy wyroków TSUE, jakie zapadły w dwóch polskich sprawach dotyczących spółki ██████████ Poinformowała, że pierwszy wyrok zapadł w 2018 roku. Postawione pytanie prejudycjalne dotyczyło obowiązku tożsamości kategorii rejestracyjnej wniosku o dopuszczenie do obrotu obu produktów leczniczych tj. objętego wnioskiem o import równoległy i produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej

Polskiej (art. 2 pkt 7b lit.b ustawy Prawo farmaceutyczne). ██████████ zakwestionowała zasadność tego warunku jako warunku koniecznego/formalnego, który stanowiłby przy jego niespełnieniu podstawę do odmowy wydania pozwolenia na import równoległy. Powyższe pytanie było przedmiotem postępowania zarówno przed sądem polskim jak i przedmiotem pytania prejudycjalnego. Obecnie w związku z wyrokiem TSUE, który stwierdził, że wymaganie tej tożsamości rejestracyjnej stanowi barierę w handlu i przepływie towarów - ten przepis ustawy nie jest już w praktyce stosowany. Kolejna sprawa ██████████ związana była z zakwestionowaniem art. 21a ust. 3a Prawa farmaceutycznego, zgodnie z którym pozwolenie na import równoległy wygasa po upływie roku od dnia wygaśnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, a w przypadku wygaśnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, z którego produkt leczniczy importowany równoległe jest sprowadzany, wygasa z dniem wygaśnięcia tego pozwolenia. W tej sprawie TSUE również swoim wyrokiem odniósł się do kwestii formalnej tzn. do konkretnego przepisu w polskiej ustawie i zakwestionował zasadność automatycznego wygaśnięcia. Powyższe wyroki TSUE były wydane w odniesieniu do konkretnych przepisów prawa polskiego. Jeżeli chodzi o sam import równoległy to należy pamiętać o tym, że przepisy dotyczące importu równoległego nie są przepisami zharmonizowanymi, nie to są przepisy wynikające z jakiegokolwiek aktu prawnego typu dyrektywa czy rozporządzenie unijne, ponieważ import równoległy de facto stanowi przepływ towarów. Istotą wszystkich wyroków, które zapadały w kontekście importu równoległego było badanie czy wymagania, które każde z państw członkowskich stawia takim wnioskowi nie stanowią bariery do przepływu towarów - innymi słowy czy nie naruszają art. 34 i 36 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej. Każda z powyższych spraw była indywidualnie rozpatrywana w kontekście przepisów narodowych i konkretnego stanu faktycznego. Konkluzje Trybunału - zmierzały do tego, że nienaruszalną jest swoboda przepływu towarów, ale ma ona granice, w momencie kiedy chodzi o aspekty ochrony życia i zdrowia. W momencie kiedy Państwo członkowskie wydaje pozwolenie na import równoległy musi to zbadać. Procedura importu równoległego powinna być procedurą bardziej sformalizowaną i odciążoną od badania merytorycznego, ponieważ nie jest to procedura rejestracyjna. Niemniej jednak wyroki Trybunału zmusiły agencje rejestracyjne do tego aby dokonywały merytorycznej oceny porównawczej obu produktów już dopuszczonych do obrotu. Importer składając wniosek o import równoległy de facto chce wprowadzić na rynek/do obrotu produkt leczniczy poza procedurą rejestracji czyli wykorzystując mechanizm importu równoległego i wskazując, że spełnione są elementarne wymagania definicji importu równoległego. Tym samym na organ, który wydaje pozwolenie, spada odpowiedzialność za badanie marginesu, który pozostaje w różnicach między produktami. Margines tych różnic ma być oceniany pod względem wpływu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta. Trybunał w wyrokach zostawił ten margines do oceny dla organów kompetentnych. Organ po przeprowadzeniu badania formalnego wniosku musi ocenić merytorycznie czy różnice, które stwierdzono będą na tyle istotne, żeby zakwestionować argument o swobodzie przepływu towarów wynikający z Traktatu. Pani Mecenas podkreśliła, że jej wypowiedź w sprawie dotyczy tylko kwestii proceduralnych związanych z postępowaniami w przedmiocie importu równoległego. W omawianym przypadku Komisja ma odnieść się do oceny stricte merytorycznej produktu, który ma być sprowadzany w procedurze importu równoległego w następstwie czego będzie traktowany tak jak produkt referencyjny, który jest dopuszczony w Polsce.

Dyr. J. Kmieciak-Grudzień nawiązała do wypowiedzi dr J. Walorego – tj. wskazała, że produkty są podobne, natomiast nie są tożsame ze względu na różnice w składzie i nie zostały wyprodukowane według tej samej formułacji. Podkreśliła, że w Polsce nie ma dokumentacji

jakościowej dla produktu zarejestrowanego w Republice Czeskiej, na której można byłoby się oprzeć i przeanalizować, jak podczas procedury dopuszczenia do obrotu. Organ ma wątpliwości jeśli chodzi o procedurę importu równoległego czy jest to właściwa procedura przy tak dużych różnicach w składzie.

W odpowiedzi dr J. Walory wskazał, że jest to raczej problem formalno-prawny, ponieważ z merytorycznego punktu sprawa nie budzi wątpliwości, przynajmniej w przypadku omawianej

Dr E. Bałkowiec-Iskra jeszcze raz przypomniała, że produkt importowany został oceniony przez ekspertów ds. jakości z organu kompetentnego (NCA) Republiki Czeskiej. Zaznaczyła też, że nie należy podejrzewać że populacja Polski różni się w sposób zasadniczy pod względem farmakologicznym od populacji czeskiej i w związku z powyższym nie należy spodziewać się istotnych różnic klinicznych po zastosowaniu produktu importowanego.

Przewodnicząca Komisji poddała pod głosowanie wnioszek:

Różnice w składzie substancji pomocniczych (ilościowe i jakościowe) pomiędzy produktem dopuszczonym w Polsce [redacted] i a produktem dopuszczonym w Republice Czeskiej: [redacted] nie spowodują powstania istotnych różnic terapeutycznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności podczas zamiennego stosowania obu produktów.

Głosy za: 6

Głosy przeciw: 0

Wstrzymało się: 0

Przewodnicząca zakończyła V posiedzenia Komisji w 2022 r.

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