

# Ustawodawstwo farmaceutyczne Unii Europejskiej – nadchodzące zmiany w polskiej perspektywie. Kongres Farmacji Przemysłowej – Kościelisko 2009

## Część 1

Witold Wieniawski

Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

### Wstęp

Doroczne konferencje przedstawiające aktualne problemy farmacji przemysłowej organizowane są już od szeregu lat pod egidą Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego dzięki staraniom Sekcji Technologii Farmaceutycznej i Medycznej Oddziału Łódzkiego PTFarm. Kolejna konferencja tego typu obradowała w Kościelisku na początku października 2009 r., pod merytorycznym patronatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Materiałów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Krótka informacja o przebiegu konferencji ukazała się już w Farmacji Polskiej [1]. W tekście obecnym omówiono w sposób bardziej szczegółowy te wykłady, które mogą zainteresować szersze grono czytelników Farmacji Polskiej.

Tematykę zasadniczą konferencji stanowiły aktualne problemy związane z nadzorem administracyjnym, prowadzonym przez organy resortu zdrowia nad przemysłem farmaceutycznym i nad zbliżonymi gałęziami wytwórczości zaopatrującymi służbę zdrowia i jej pacjentów. Mowa tu w pierwszym rzędzie o produktach leczniczych, ale na konferencji omawiano także produkty z krwi oraz dodatki do żywności, jak również szeroką gamę produktów określaną jako materiały medyczne. Od chwili przystąpienia Polski do Unii Europejskiej w maju 2004 r. prowadzenie nadzoru nad tymi produktami, obejmujące systemy dopuszczania do obrotu i nadzór nad ich wytwarzaniem, oparte jest na wspólnych normach prawnych obowiązujących we wszystkich krajach

Unii. Ze względów praktycznych, dla krajów przystępujących do Unii w ramach jej rozszerzenia dopuszczono okres przejściowy, konieczny dla stopniowego dopasowania odpowiednich układów prawnych i organów administracji do norm obowiązujących we Wspólnocie. Dla Polski ten okres przejściowy upłynął właśnie w 2009 roku.

Tematyka konferencji obejmowała opis sytuacji odnoszących się do kontroli nad obrotem produktami, nadzorowanymi przez organy resortu zdrowia, powołanej w oparciu o przepisy obowiązujące w całej Unii w chwili obecnej. Należy jednak podkreślić, że Unia Europejska jest instytucją dynamiczną i jej ustawodawstwo dotyczące poszczególnych dziedzin ulega przemianom, przystosowującym je do zmieniających się sytuacji. Zmiany takie dotyczą całej Unii, a więc obecnie odnoszą się także i do Polski. Wypowiedzi prelegentów na konferencji obejmowały w dużej części tematykę perspektywiczną – omówienie zmian, jakie przyniosą dla producentów polskich niedawne nowelizacje ustawodawstwa Unii Europejskiej, a także zmiany w tym ustawodawstwie, jakie mogą pojawić się w niedalekiej przyszłości. Przybliżenie tej tematyki jest szczególnie ważne dla farmaceutów związanych bezpośrednio z krajową produkcją farmaceutyczną i produkcją materiałów medycznych, ale niektóre informacje mogą być przydatne także dla innych członków zawodu. W tekście omówiono głównie referaty dotyczące rejestracji i kontroli produktów leczniczych, w tym w zakresie produktów z roślin leczniczych, referaty omawiające zmiany w Zasadach Dobrej Praktyki Wytwórczej (GMP), a także ustalania norm farmakopealnych i publikacji Farmakopei Polskiej. Pominęto natomiast, z uwagi na specjalistyczny charakter, wykłady omawiające sprawy kontroli nad materiałami medycznymi i nad produktami z krwi.

Wielorakość systemów dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, jaka funkcjonuje w Unii Europejskiej, wynika z konieczności dopasowania systemów do różnorodności sytuacji na rynku leków, gdzie mamy do czynienia z produktami, które znajdują się na rynku leków we wszystkich krajach Unii, produktami obecnymi na rynku tylko kilku krajów (najczęściej ościennych) i z produktami narodowymi, rozprowadzanymi wyłącznie w jednym kraju.

## Dopuszczanie produktów leczniczych do obrotu

Omawiając problematykę dopuszczania do obrotu i nadzoru nad produktami leczniczymi, trzeba przypomnieć, że w zakresie tym w Unii Europejskiej istnieje kilka równoległych systemów, co czyni wykład wysoce zawikłanym dla niespecjalistów. Równoległość systemów (rejestracja centralna, systemy wielopaństwowe i systemy narodowe) wynika częściowo z zaszczości historycznych, ale ma też na celu dopasowanie systemu nadzoru do różnorodności sytuacji obserwowanych na rynku farmaceutycznym. Bardziej szczegółowe informacje na temat poszczególnych systemów dopuszczania do obrotu obowiązujący w Unii były już przedstawiane kilkakrotnie w Farmacji Polskiej, w tym w informacjach o poprzednich konferencjach Farmacji Przemysłowej [2, 3, 4], a także w artykułach opisujących systemy rejestracji i nadzoru działające w Unii [5, 6].

Wielorakość systemów dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, jaka funkcjonuje w Unii Europejskiej, wynika z konieczności dopasowania systemów do różnorodności sytuacji na rynku leków, gdzie mamy do czynienia z produktami, które znajdują się na rynku leków we wszystkich krajach Unii, produktami obecnymi na rynku tylko kilku krajów (najczęściej ościennych) i z produktami narodowymi, rozprowadzonymi wyłącznie w jednym kraju. Do sytuacji tych dopasowane zostały systemy rejestracji – rejestracja centralna, prowadzona przez Agencję w Londynie, dotyczy produktów, które mogą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach Unii, rejestracje wielopaństwowe, zgodne z procedurą wzajemnego uznania (MRP) albo jej nową wersją, określaną jako procedura zdecentralizowana (DCP), odnoszą się do sytuacji, gdzie producent widzi rynek zbytu ograniczony do kilku wybranych państw, zaś rejestracja narodowa dotyczy sytuacji, gdzie rynkiem zbytu jest pojedynczy kraj. Z punktu widzenia producentów polskich ważne znaczenie ma zarówno rejestracja narodowa, jak i systemy rejestracji wielopaństwowej, stąd rysujące się w tym zakresie modyfikacje proceduralne są przedmiotem szczególnego zainteresowania.

Omawiając procedury rejestracji produktów leczniczych i przyrównanych należy mieć na uwadze, że procedury wielokrajowe i procedura narodowa stanowią pewien wytycznik w obowiązującej na wspólnym rynku zasadzie swobodnego przepływu towarów. Ponieważ jest to sytuacja wyjątkowa, wynikająca ze specyfiki kontroli nad produktami stosowanymi do celów leczniczych w sytuacji istniejącej nadal dużej różnorodności tych produktów, ustawodawstwo Unii dopuszcza odstępstwa od zasad swobody w przepływie towarów, ale zakres tych odstępstw jest obwarowany ograniczeniami, na co zwracali uwagę poszczególni wykładowcy.

Trzeba jeszcze zwrócić uwagę na element dodatkowy, nakładający się na i tak skomplikowaną sytuację formalną, a mianowicie na pojawienie się specjalnych procedur dopuszczania do obrotu w Unii Europejskiej dla niektórych kategorii produktów leczniczych. Należy tu wymienić pewne uproszczenia i zmiany dotyczące rejestracji leków roślinnych, co stanowiło temat kilku wykładów i jest omówione bardziej szczegółowo, ale także system rejestracji tzw. leków sierocych (stosowanych w leczeniu rzadkich chorób), który na obecnej konferencji nie był jednak poruszany.

Informacje o aktualnie obowiązujących przepisach dotyczących procesów rejestracji produktów leczniczych omawiali głównie prelegenci związani z URPL: mgr Grzegorz Cessak, prezes URPL, omawiał procedury wprowadzania zmian w zezwoleniach, mgr farm. Magdalena Leszczyńska z Działu Koordynacji Procedur Europejskich URPL rejestrację w procedurach MRP oraz DCP, mgr Anna Kalita z Wydziału Rejestracji Produktów Leczniczych URPL procedurę narodową rejestracji, a dr Wojciech Dymowski uproszczone procedury rejestracji preparatów ziołowych. Sprawy dokumentacji wniosków o dopuszczenie do obrotu przedstawili mgr Krystyna Gryz z Wydziału Oceny Dokumentacji URPL, Adam Szczepaniak z Wydziału Informatyki URPL, a tematykę dotyczącą Farmakopei Polskiej i Farmakopei Europejskiej dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka z Wydziału Farmakopei URPL.

Ze strony przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego uwagi do przebiegu procedur rejestracji przedstawiła dyr. Urszula Ścieszko-Fic z firmy Temapharm. W materiałach konferencji zamieszczono też przygotowaną przez dyr. Beatę Stępniewską opinię europejskiego przemysłu leków generycznych, dotyczącą problematyki zmian porejestracyjnych.

### Procedury wielopaństwowe

W ustawodawstwie farmaceutycznym Unii Europejskiej bardzo ważną rolę odgrywają procedury dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, które można określić jako procedury wielopaństwowe, gdyż dotyczą dopuszczenia do obrotu tego samego leku w kilku państwach Unii. Jest to więc rozwiązanie pośrednie pomiędzy procedurą centralną, w ramach której dany lek zostaje dopuszczony do obrotu we wszystkich 27 państwach Unii i procedurą narodową, gdzie obrót lekiem jest ograniczony do jednego tylko państwa członkowskiego. Takie

W ustawodawstwie farmaceutycznym Unii Europejskiej bardzo ważną rolę odgrywają procedury dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, które można określić jako procedury wielopaństwowe, gdyż dotyczą dopuszczenia do obrotu tego samego leku w kilku państwach Unii. Jest to więc rozwiązanie pośrednie pomiędzy procedurą centralną, w ramach której dany lek zostaje dopuszczony do obrotu we wszystkich 27 państwach Unii i procedurą narodową, gdzie obrót lekiem jest ograniczony do jednego tylko państwa członkowskiego.

rozwiązanie pośrednie, wprowadzone początkowo jako procedura wzajemnego uznania, (MRP) zostało w toku nowelizacji Dyrektywy 2001/83/EC uzupełnione w 2004 r. przez wprowadzenie procedury zdecentralizowanej (DCP), opisanej w dyrektywie 2004/27/EC [7]. Ta wersja procedury wielopaństwa ma w swym założeniu prowadzić do szybszego uzyskania zezwoleń we wszystkich krajach objętych wnioskiem, jest więc obecnie preferowana przez producentów.

Doświadczenia URPL, jako polskiego organu rejestracji produktów leczniczych, w procedurach wzajemnego uznania i zdecentralizowanej omówiła w mgr farm. Magdalena Leszczyńska, kierownik Działu Koordynacji Procedur Europejskich URPL. W referacie zwrócono przede wszystkim uwagę na dwoistość sytuacyjną, gdyż strona polska może występować jako kraj zainteresowany (CMS) bądź jako kraj referencyjny (RMS), co jest różnicą zasadniczą. Organ rejestracyjny kraju referencyjnego dokonuje podstawowej oceny wniosku, organy pozostałych krajów objętych wnioskiem (krajów CMS) w zasadzie sprawdzają tylko, czy ocena dokonana przez organ rejestracyjny kraju RMS została dokonana w sposób prawidłowy. Oczywiście formalnie może dokonywać oceny głębszej, bądź wyrażać sprzeciw, są to jednak sytuacje dość rzadkie. W przypadku Polski wnioski wskazujące nasz kraj jako RMS są składane przez producentów krajowych zainteresowanych rozszerzeniem rynku zbytu na inne kraje regionu, zaś wnioski wskazujące Polskę jako CMS są składane przez producentów zagranicznych zainteresowanych polskim rynkiem leków.

Omawiając doświadczenia Polski w przypadku uczestnictwa w procedurach MRP i DCP jako kraj zainteresowany (CMS), mgr Leszczyńska wskazała na bardzo dużą i stale wzrastającą liczbę wniosków składanych przez firmy zagraniczne, a wskazujących Polskę jako CMS. Liczba wniosków (w obu procedurach: MRP i DCP) wyniosła w 2006 r. ponad 1000, w 2007 r. – 1350, a w 2008 r. ponad 1600, z tym, że liczba wniosków w procedurze DCP wykazuje wyraźną tendencję wzrostową (w roku 2006 było 475 wniosków w tej procedurze, a w roku 2008 prawie 1300), przy zmniejszaniu się liczby wniosków w procedurze MRP. Stopniowo zwiększa się też liczba wniosków wynikających z konieczności reregistracji zezwoleń uzyskanych

w procedurze MRP, dla których upłynął 5-letni okres ważności. W 2008 r. wpłynęło 250 takich wniosków, a w I półroczu 2009 – 220.

Referentka podkreśliła, że doświadczenia w zakresie walidacji i oceny dokumentacji produktów leczniczych zdobyte przez URPL podczas uczestnictwa w procedurach MRP i DCP (jako kraj CMS), są wykorzystywane gdy Polska pełni rolę kraju referencyjnego (RMS).

W przypadku zgłoszenia przez producenta intencji przystąpienia do procedury MRP jako kraj referencyjny (RMS), działalność Urzędu rozpoczyna umieszczenie produktu leczniczego w bazie produktów oczekujących na rozpoczęcie procedury. Krokiem następnym jest przyznanie wstępnego terminu rozpoczęcia procedury i zorganizowanie spotkania wstępnego z wnioskodawcą, w celu ustalenia czy istnieje gotowość podmiotu do złożenia dokumentacji rejestracyjnej. W przypadku odpowiedzi pozytywnej wnioskodawca może złożyć wniosek o sporządzenie raportu oceniającego. Jeżeli ze spotkania z wnioskodawcą wynika brak gotowości, sprawa ulega odłożeniu i potrzebna jest aktualizacja dossier przed ustaleniem, że wniosek jest gotowy do złożenia oraz potwierdzenie przez URPL terminu rozpoczęcia procedury.

Z uwagi na ograniczone możliwości prawidłowego przeprowadzenia przez URPL procesu pełnej oceny dokumentacji jako RMS, w ramach procedur MRP (oraz DCP) wprowadzone zostały ograniczenia w przyznawaniu terminów rozpoczęcia procedury. Dla jednego podmiotu odpowiedzialnego URPL może rozpocząć najwyżej dwie procedury jako kraj referencyjny w danym roku kalendarzowym. Priorytetowo traktowane są podmioty odpowiedzialne, dla których URPL nie oceniał dotychczas dokumentacji jako kraj referencyjny. Ponadto tylko raz można zamienić produkt oczekujący na rozpoczęcie procedury.

Mgr Leszczyńska podkreśliła, że kluczowym aspektem dla sprawnego przeprowadzania procedur MRP i DCP z Polską jako RMS, jest ścisła współpraca pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a URPL już od fazy przedrejestracyjnej (spotkanie wstępne) oraz dobra jakość przedkładanej dokumentacji.

Liczba wniosków o rozpoczęcie procedur wielopaństwowych, dla których Polska ma sprawować rolę RMS, jest wielokrotnie niższa od wskazanych powyżej dużych liczb wniosków, odnoszących się do rejestracji w Polsce produktów leczniczych zgłaszanych przez producentów zagranicznych, w których URPL pełni funkcję strony zainteresowanej (CMS). Podane w referacie liczby obrazują sytuację z lipca 2009. W odniesieniu do rozpoczęcia procedury wzajemnego uznania (MRP), z Polską jako krajem referencyjnym, otrzymano ogółem 53 zgłoszenia, ale w przypadku 11 z tych zgłoszeń podmioty odpowiedzialne poinformowały następnie o rezygnacji z wniosku. W odniesieniu

Strona polska może występować jako kraj zainteresowany (CMS) bądź jako kraj referencyjny (RMS), co jest różnicą zasadniczą. Organ rejestracyjny kraju referencyjnego dokonuje podstawowej oceny wniosku, organy pozostałych krajów objętych wnioskiem (krajów CMS) w zasadzie sprawdzają tylko, czy ocena dokonana przez organ rejestracyjny kraju RMS została dokonana w sposób prawidłowy. Oczywiście formalnie może dokonywać oceny głębszej, bądź wyrażać sprzeciw, są to jednak sytuacje dość rzadkie. W przypadku Polski wnioski wskazujące nasz kraj jako RMS są składane przez producentów krajowych zainteresowanych rozszerzeniem rynku zbytu na inne kraje regionu, zaś wnioski wskazujące Polskę jako CMS są składane przez producentów zagranicznych zainteresowanych polskim rynkiem leków.

do uczestnictwa w procedurze zdecentralizowanej (DCP), jako kraj referencyjny (RMS), w 2007 r. otrzymano 27 wniosków o rejestrację, w 2008 r. URPL przejął rolę RMS dla 34 produktów leczniczych, dla których Polska była jedynym CMS, a w roku 2009 wyrażono zgodę na przejęcie roli RMS dla 34 produktów leczniczych.

Jak wspomniano powyżej, organy rejestracyjne przyjmują zgłoszenia wstępne na rozpoczęcie procedury zdecentralizowanej. W połowie 2009 r. liczb zgłoszeń przyjętych w sprawie rozpoczęcia procedury DCP, z Polską jako krajem referencyjnym (RMS) na rok 2010, dotyczyła 88 wniosków. Zgłoszenia dotyczyły też lat następnych: na rok 2011 – przyjęto 18 zgłoszeń, a na rok 2012 – 4 zgłoszenia.

Procedury wielopaństwowe wymagają współdziałania organów rejestracji poszczególnych krajów. Organem koordynującym to współdziałanie jest grupa CMD(h) – Grupa Koordynacyjna d/s Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej. Od roku 2004 działalność grupy jest oparta o art. 27 Dyrektywy 2001/83/WE, w wersji zmienionej przez Dyrektywę 2004/27/WE. Każde państwo Unii jest reprezentowane przez jednego członka, wybieranego na 3 lata. Obsługę sekretariatu grupy CMD(h) zapewnia Europejska Agencja Leków, a jej posiedzenia odbywają się w Londynie.

W referacie mgr Leszczyńskiej omówiono zadania grupy CMD(h), do których należy wyjaśnianie wszelkich wątpliwości powstałych w trakcie procesu dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych (w dwóch lub więcej państwach członkowskich Unii) w procedurze MRP lub DCP, w celu zapewnienia spójności standardów oceny dokumentacji, oraz uzgadnianie wspólnego stanowiska w sprawie interpretacji dyrektyw i rozporządzeń w celu ułatwienia ich wdrożenia i stosowania. Do aktualnych priorytetów grupy należy, m.in.: aktywny udział w tworzeniu procedury mającej na celu uniknięcie podwójnej oceny tych samych danych przez poszczególne agencje rejestracyjne oraz uczestnictwo w grupie roboczej powołanej przez Konferencję Kierowników Narodowych Organów Rejestracyjnych (*Heads of Medicine Agencies* – HMA), dla udoskonalenia systemu rezerwowania miejsc dla rozpoczęcia procedury DCP (gdy daną agencja rejestracyjna przyjmuje w rolę RMS), co mogłoby zaowocować stworzeniem wspólnej kolejki dla produktów leczniczych oczekujących w krajach Unii na rozpoczęcie procedury DCP.

Procedury wyjaśniające oparte o wspomniany art. 29 Dyrektywy 2001/83/EC są wszczywane stosunkowo rzadko. W referacie podano, że w roku 2007 strona polska wszczęła trzy takie procedury, a w 2008 r. dwie. Jedyna procedura wyjaśniająca wszczęta w sprawie produktu leczniczego, dla którego Polska była RMS, zakończyła się w CMD(h) pozytywnie dla podmiotu odpowiedzialnego.

Omawiając procedury MRP i DCP dyr. Ścieszkowicz wskazała jako największy problem długie oczekiwania na uzyskanie terminu złożenia wniosku, wynoszące obecnie półtora do dwu lat. W okresie tym mogą nastąpić zmiany na rynku, takie jak pojawienie się konkurentów, ale także zmiany przepisów (np. zmiany w monografiach). Wprowadza to element niepewności do planów rozwojowych producenta.

### Procedura narodowa rejestracji produktów leczniczych

Główne elementy procedury narodowej rejestracji produktów leczniczych przedstawiła mgr Anna Kalita (URPL). Procedura ta ma w krajach Unii Europejskiej zastosowanie ograniczone w zasadzie do sytuacji, gdy wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczy tylko jednego państwa członkowskiego, np. w przypadku Polski zezwolenia na obrót tylko na rynku polskim. Procedura narodowa może być stosowana również w przypadku, gdy wniosek dotyczy rozszerzenia asortymentu, czyli zmiany wymagającej złożenia nowego wniosku o dopuszczenie do obrotu, dla produktu dopuszczonego już do obrotu w procedurze narodowej.

Procedura narodowa jest stosowana także, gdy dopuszczenie do obrotu w jednym kraju członkowskim (w naszym przypadku w Polsce) jest wstępem do procedury wzajemnego uznania.

Procedura narodowa może być zastosowana dla odpowiednika produktu zarejestrowanego procedurą centralną, jeżeli wniosek dotyczy tylko jednego państwa członkowskiego, a Charakterystyka Produktu Leczniczego jest zgodna z analogiczną charakterystyką produktu dopuszczonego w procedurze centralnej.

Jak wspomniano wyżej, ustawodawstwo Unii wprowadza szereg ograniczeń w stosowaniu procedury narodowej. W wykładzie zwrócono uwagę na kilka takich ograniczeń. Procedura narodowa nie ma zastosowania dla danego produktu leczniczego, jeżeli taki sam produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim, lub gdy wniosek o dopuszczenie jest składany w więcej niż jednym państwie. Dotyczy to wszystkich kategorii produktów leczniczych, w tym produktów zawierających substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (*well established use*).

Także w przypadku, gdy po złożeniu wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

W przypadku zgłoszenia przez producenta intencji przystąpienia do procedury MRP jako kraj referencyjny (RMS), działalność Urzędu rozpoczyna umieszczenie produktu leczniczego w bazie produktów oczekujących na rozpoczęcie procedury. Krokiem następnym jest przyznanie wstępnego terminu rozpoczęcia procedury i zorganizowanie spotkania wstępnego z wnioskodawcą, w celu ustalenia czy istnieje gotowość podmiotu do złożenia dokumentacji rejestracyjnej.

Procedura narodowa nie ma zastosowania dla danego produktu leczniczego, jeżeli taki sam produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim, lub gdy wniosek o dopuszczenie jest składany w więcej niż jednym państwie. Dotyczy to wszystkich kategorii produktów leczniczych, w tym produktów zawierających substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (*well established use*).

Tradycyjne produkty lecznicze roślinne stanowią nową kategorię wprowadzoną do ustawodawstwa farmaceutycznego Unii. W Polsce podlegają one procedurze uproszczonego dopuszczenia do obrotu w oparciu o art. 20a ust. 3 i 4 ustawy Prawo farmaceutyczne. Tradycyjne produkty lecznicze roślinne mają wskazania właściwe dla tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego, spełniają kryteria produktu leczniczego wydawanego bez recepty (mogą być stosowane w celach leczniczych bez nadzoru lekarza) oraz są przeznaczone wyłącznie do stosowania doustnego, zewnętrznego lub inhalacji.

URPL uzyska informację, że analogiczny wniosek jest rozpatrywany w innym państwie członkowskim Unii Europejskiej lub, że właściwy organ innego państwa Unii wydał już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla tego produktu, to postępowanie zostaje umorzone, a wnioskodawca jest informowany, że wniosek powinien zostać złożony w ramach procedury wzajemnego uznania (MRP) albo procedury zdecentralizowanej (DCP).

URPL rozpatruje wnioski o dopuszczenie do obrotu w ramach procedury narodowej już od 2004 r., tj. od wstąpienia Polski do Unii Europejskiej. Wysoka liczba wniosków w roku 2004 (486) związana była z dostosowywaniem się producentów krajowych do nowej sytuacji formalnej. W latach następnych, tj. 2005–2009, liczba wniosków wahała się w ramach 130–190 wniosków rocznie. Największa liczba w wniosków (100–150 rocznie) dotyczyła produktów leczniczych będących odpowiednikiem produktu referencyjnego, tj. odpowiednikiem produktu oryginalnego. Pozostałe wnioski dotyczyły produktów zawierających substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, wniosków dotyczących rozszerzenia asortymentu, a także produktów oryginalnych.

Duża liczba wniosków w procedurze narodowej dla produktów będących odpowiednikami leków oryginalnych, świadczy o aktywności producentów krajowych w zakresie wprowadzania do obrotu leków odtwórczych (leków generycznych), gdyż zmniejsza to obciążenia finansowe zarówno pacjentów, jak i Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych. Postępowanie takie jest możliwe m.in. dzięki dopuszczeniu w procesie rejestracji odniesienia do tzw. Europejskiego Produktu Referencyjnego. Może nim być produkt leczniczy, który nie jest lub nie był dopuszczony do obrotu w Polsce, a który jest lub był dopuszczony do obrotu w dowolnym państwie członkowskim Unii. W toku procesu rejestracyjnego konieczne jest potwierdzenie przez organ rejestracyjny danego państwa, że produkt ten jest lub był dopuszczony oraz przekazanie informacji co najmniej o składzie tego produktu (w ciągu 30 dni). Możliwość wykorzystania Europejskiego

Produktu Referencyjnego pojawia się jednak dopiero wówczas, gdy upłynął okres wyłączności danych w państwie Unii, w którym produkt ten został dopuszczony do obrotu.

Omawiając procedurę narodową, dyr. Ścieszkowicz wskazała na problem długotrwałego rozpatrywania wniosków, gdyż okres ten może wynosić nawet 2 lata. Kolejnym problemem są opóźnienia legislacyjne, m.in. w zakresie ustalenia w ustawodawstwie polskim okresu wyłączności danych, który w Polsce wynosi nadal 6 lat, gdy art. 10 ust. 1 Dyrektywy 2001/83 (WE) wprowadził dłuższy okres wyłączności danych.

### Uproszczone procedury rejestracji roślinnych produktów leczniczych

Nowelizacja ustawodawstwa Unii Europejskiej dokonana w 2004 r. w dyrektywie 2004/27 (WE) wprowadziła pewne uproszczone procedury rejestracyjne, które dotyczą w szczególności roślinnych produktów leczniczych. Równocześnie w ramach Europejskiej Agencji Leków (EMA) został utworzony Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych (HMPC). Procedury te zostały wprowadzone w Polsce w drodze nowelizacji przepisów Prawa Farmaceutycznego. W toku konferencji przedstawił je dr Wojciech Dymowski z URPL, omawiając w szczególności procedurę dopuszczania do obrotu produktów zawierających substancje roślinne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym oraz procedurę dopuszczania do obrotu tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych. Informacje uzupełniające przedstawiła mgr Ewa Stolecka z Działu Rejestracji Poznańskich Zakładów Zielarskich „Herbapol”.

Produkty lecznicze, które zawierają jako substancje czynne substancje roślinne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, co zostało udokumentowane publikacjami w literaturze fachowej, podlegają dopuszczeniu do obrotu według art. 16 Prawa farmaceutycznego. W odniesieniu do tych produktów wnioskodawca nie jest obowiązany do przedstawienia wyników badań nie-klinicznych i klinicznych, jeżeli substancja czynna lub substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz uznaną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa stosowania. W przypadku pełnego wniosku bibliograficznego wyniki badań nie-klinicznych lub klinicznych zastępowane są lub uzupełniane publikacjami z piśmiennictwa naukowego.

Ugruntowane zastosowanie medyczne może dotyczyć jedynie znanej substancji roślinnej lub przetworu roślinnego o określonej mocy, aspektach jakościowych (wskaźnik DER – *Drug Extract Ratio*, ekstrahent), postaci farmaceutycznej oraz drodze podania, dawkowaniu i sposobie stosowania. Ugruntowane

zastosowanie medyczne nie może dotyczyć znanych substancji, ale o nowym zastosowaniu terapeutycznym (nowe wskazanie).

Uproszczone postępowanie rejestracyjne może dotyczyć też produktów leczniczych roślinnych zawierających nowe zestawienia substancji czynnych (art. 16 ust. 3). W przypadku produktu leczniczego złożonego, zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych występujących w dopuszczonych do obrotu produktach leczniczych, niestosowanych dotychczas w podanym składzie, wnioskodawca jest zobowiązany do przedstawienia wyników odpowiednich badań nie-klinicznych lub klinicznych w odniesieniu do produktu leczniczego złożonego, ale nie jest zobowiązany do przedstawienia wyników takich badań w odniesieniu do każdej substancji czynnej z osobna. W przypadku mieszanin dane powinny odnosić się do mieszaniny, jeżeli jednak poszczególne substancje roślinne lub przetwory roślinne nie są wystarczająco znane, dane powinny odnosić się do tych składników.

Tradycyjne produkty lecznicze roślinne stanowią nową kategorię wprowadzoną do ustawodawstwa farmaceutycznego Unii. W Polsce podlegają one procedurze uproszczonego dopuszczenia do obrotu w oparciu o art. 20a ust. 3 i 4 ustawy Prawo farmaceutyczne. Tradycyjne produkty lecznicze roślinne mają wskazania właściwe dla tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego, spełniają kryteria produktu leczniczego wydawanego bez recepty (mogą być stosowane w celach leczniczych bez nadzoru lekarza) oraz są przeznaczone wyłącznie do stosowania doustnego, zewnętrznego lub inhalacji. Dla produktów tych wnioskodawca może proponować tylko takie wskazania, które wynikają z tradycji stosowania i gwarantują bezpieczeństwo w normalnych warunkach stosowania. Należą do nich drobne schorzenia, objawy o charakterze łagodnym oraz łatwo rozpoznawalne wskazania lub dolegliwości.

Uproszczona procedura oparta na tradycyjnym stosowaniu może być wykorzystywana do produktów zawierających dodatek składników mineralnych i witamin o potwierdzonym bezpieczeństwie stosowania w danym składzie, jeżeli działanie tych dodatków ma charakter podrzędny względem działania czynnych składników roślinnych w odniesieniu do określonych wskazań. Procedura nie może być zastosowana do innych grup produktów leczniczych roślinnych, np. zawierających substancje syntetyczne lub izolowane substancje występujące naturalnie w roślinie, jak: mentol, kamfora, ani do preparatów homeopatycznych.

W odniesieniu do wymaganej w procedurze dokumentacji bibliograficznej, to podstawowe dane z piśmiennictwa lub opinie ekspertów powinny stwierdzać, że roślinny produkt leczniczy lub produkt odpowiadający był stosowany w celach leczniczych

przez co najmniej 30 lat poprzedzających złożenie wniosku, w tym co najmniej 15 lat w państwie Unii Europejskiej. Dane te mogą pochodzić np. z podręczników medycznych, farmaceutycznych, farmakognozji, z monografii farmakopei krajowych, monografii Komisji E, ESCOP, itd. Wymóg trzydziestoletniego stosowania tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego jest spełniony również w przypadku, gdy liczba składników roślinnego produktu leczniczego lub ich zawartość została zmniejszona w tym okresie.

Dokumentacja bibliograficzna może zawierać też odniesienie do produktu odpowiadającego. Może nim być tradycyjny produkt leczniczy roślinny zawierający te same substancje roślinne lub przetwory roślinne, niezależnie od zastosowanych substancji pomocniczych, i posiadający to samo lub podobne zamierzone zastosowanie, równoważną moc i dawkę oraz tę samą lub podobną drogę podania.

Rozwijająca się od kilku lat działalność Komitetu ds. Ziółowych Produktów Leczniczych (HMPC) wywiera znaczący wpływ na procedury rejestracyjne dotyczące roślinnych produktów leczniczych. HMPC opracowuje mianowicie Wspólnotowe Monografie Ziółowe, stanowiące wspólne dla całej Unii Europejskiej dokumenty referencyjne w zakresie zastosowań leczniczych substancji lub przetworów roślinnych, zarówno dotyczące ugruntowanych zastosowań medycznych, jak i tradycyjnego stosowania substancji lub przetworów. Do chwili obecnej EMA opublikowała już kilkanaście wspólnotowych monografii ziółowych, a duża ich liczba znajduje się w toku opracowania.

Monografie Wspólnotowe są brane pod uwagę przy dopuszczaniu do obrotu produktów leczniczych roślinnych w procedurze uproszczonej, opartej o ugruntowane zastosowanie medyczne, oraz w procedurze rejestracji tradycyjnego stosowania ziółowych produktów leczniczych w krajach Wspólnoty Europejskiej. Równie ważnym jest, że po opublikowaniu monografii wspólnotowej wytwórca (podmiot odpowiedzialny) posiadający produkt leczniczy objęty tą monografią powinien zgodnie z art. 16h ust. 3 Dyrektywy 2001/83/WE wprowadzić zmiany w dokumentacji, obejmujące także druki informacyjne produktu leczniczego roślinnego.

Monografie wspólnotowe opracowane przez HMPC mogą stanowić podstawę do wpisu niektórych

Monografie Wspólnotowe są brane pod uwagę przy dopuszczaniu do obrotu produktów leczniczych roślinnych w procedurze uproszczonej, opartej o ugruntowane zastosowanie medyczne, oraz w procedurze rejestracji tradycyjnego stosowania ziółowych produktów leczniczych w krajach Wspólnoty Europejskiej. Równie ważnym jest, że po opublikowaniu monografii wspólnotowej wytwórca (podmiot odpowiedzialny) posiadający produkt leczniczy objęty tą monografią powinien zgodnie z art. 16h ust. 3 Dyrektywy 2001/83/WE wprowadzić zmiany w dokumentacji, obejmujące także druki informacyjne produktu leczniczego roślinnego.

substancji i preparatów na „Wspólnotowy wykaz substancji ziołowych i preparatów do użytku w tradycyjnych ziołowych produktach leczniczych”. Jest to rozstrzygnięcie ważne, gdyż odnosi się ono do wszystkich decyzji dotyczących produktów dopuszczonych do obrotu w ramach procedury tradycyjnego stosowania ziołowych produktów leczniczych

zawierających składniki z tego wykazu. Dotychczas do wykazu wpisano tylko owoc kopru włoskiego, odmiany gorzką i słodką [8], a także, niedawno, kwiat nagietka (oraz jego wyciągi płynne i nalewkę) i owoc anyżu [9].

Otrzymano: 2010.01.24 · Zaakceptowano: 2010.02.01