



## **Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:**

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

1. Katarzyna Postek-Kaczmarczyk – Dyrektor Departamentu Prawnego
2. Monika Trojan – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
3. Paweł Pawłowski – Zastępca Dyrektora Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych
4. Katarzyna Germel – Dyrektor Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych
5. Małgorzata Michalska – sekretariat Wiceprezesa ds. Produktów Leczniczych

## **Omówienie przebiegu posiedzenia:**

### Ad. 1

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra powitała obecnych i otworzyła III. posiedzenie Komisji ds. Produktów Leczniczych w 2023 roku.

### Ad. 2

Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski. Przewodnicząca zwróciła się także do obecnych członków o ewentualne uwagi lub zgłoszenia dotyczące konfliktu interesów.

### Ad. 3

Przewodnicząca Komisji poprosiła o uwagi do Protokołu i Uchwał z dnia 23.03.2023 r. Dokumenty przyjęto jednogłośnie, bez uwag.

### Ad. 4

Sprawy organizacyjne.

Brak

### Ad. 6

Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych Pani dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra przeszła do omawiania sprawy postawionej na dzisiejszym posiedzeniu Komisji ds. PL. Zagadnienie dotyczy produktu leczniczego [REDAKTOWANE]. Jako podstawę prawną dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego został wskazany art. 15 ust. 1 pkt. ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne /art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, tj. wniosek dotyczący odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego. Jako referencyjny produkt leczniczy podmiot odpowiedzialny wskazał [REDAKTOWANE] podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE].

Opinia Komisji ds. PL ma dotyczyć kwestii: czy brak udokumentowania badań rozwojowych nad rutynową metodą uwalniania *in-vitro*, wymaganego w dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej, może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego?

Jako referująca zagadnienie w pierwszej kolejności głos zabrała Pani dr n. farm. Agnieszka Stawarska.



[REDACTED]

Zgodnie z zaleceniami CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, istnieją ściśle określone zasady doboru limitu wartości Q oraz czasu w specyfikacji produktu leczniczego na podstawie profili uwalniania. Brak takich profili otrzymanych w warunkach QC uniemożliwia ocenę, czy wymagania wytycznej zostały spełnione, jak również to, że serie produktu leczniczego zwalniane na rynek pozostaną biorównoważne z produktem referencyjnym. Ma to istotne znaczenie pod względem bezpieczeństwa dla pacjenta.

Wnioskodawca nie wykonał badań [REDACTED]. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił [REDACTED]

[REDACTED] zgodnie z zaleceniami *'Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action'*. Nie jest jasne, czy dobre warunki zapewniają dyskryminujący charakter metody, który pozwoli nam odróżnić serie z błędami w formulacji, zazwyczaj ilościowymi substancji pomocniczych, które wpływają na profil uwalniania substancji czynnej. Tym samym wnioskodawca nie uzasadnił [REDACTED]

Dwa główne braki dotyczą braku danych czy limit został właściwie dobrany, ponieważ nie mamy porównawczych profili uwalniania produkt leczniczy referencyjny a badany, w warunkach metody rutynowo stosowanej do kontroli, czyli w medium – wodzie oraz nie mamy udokumentowanego dyskryminującego charakteru metody, która pozwala wykryć złe serie.

Produkt leczniczy powinien mieć zawsze powtarzalną, odtwarzalną jakość, skuteczność i bezpieczeństwo.

[REDACTED] to substancja bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie w szerokim spectrum pH i dobrze przenikająca przez błony jelit. Należy do klasy BCS I. Jeżeli substancja czynna bardzo dobrze się rozpuszcza, dodatkowo łatwo się wchłania, to kwestią ograniczającą stężenie substancji czynnej w osoczu będzie sama postać farmaceutyczna (twardość tabletki, skład substancji pomocniczych). W takim przypadku ograniczającym czynnikiem wchłaniania *in-vivo* będzie uwolnienie z postaci poprzedzone rozpadem tabletki, a zatem formulacja produktu leczniczego, skład jakościowy i ilościowy substancji pomocniczych determinujących rozpad tabletki oraz ich określone atrybuty jakościowe, a także parametry procesu wytwarzania, np. siła kompresji tabletki czy jej twardość.

Reasumując i odnosząc się do postawionego pytania, jeżeli nie zostało wykazane, że w sposób właściwy będzie zapewniona jakość produktu leczniczego, a co za tym idzie właściwości *in-vivo*, to nie można wykluczyć, że będzie on miał różną skuteczność ze względu na możliwość zwolnienia potencjalnie wadliwej serii. Biorąc pod uwagę specyfikę substancji czynnej, ta zmienna skuteczność może, ze względu na dynamikę API, być również zagrożeniem dla bezpieczeństwa, np. przedawkowania, ponieważ nie wiemy czy w danym momencie nie uwolni



się więcej substancji czynnej, a najczęściej występujące działania niepożądane zależne są od dawki. Zatem brak udokumentowanych badań rozwojowych nad rutynową metodą uwalniania *in-vitro*, wymaganego w dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej, może mieć negatywny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. A wobec faktu, że w dokumentacji nie przedstawiono [REDACTED] okoliczność ta uniemożliwia odstępnie od konieczności przedstawienia badań rozwojowych zgodnych z aktualnymi wytycznymi.

Następnie głos zabrała Pani dr hab. n. farm. Magdalena Jasińska- Stroschein, która przychyliła się do opinii Pani dr Stawarskiej. Dodała, iż istotne jest to, iż dokumentację oparto na uzasadnieniu odstąpienia od wykonywania badania biorównoważności dla [REDACTED] w tym na danych argumentujących przynależność substancji do klasy BCS I i wykazanej równoważności farmaceutycznej wobec produktu [REDACTED]

Referująca odniosła się do dokumentu *ICH M9 Guideline on biopharmaceutics classification system based biowaivers*, który precyzuje warunki prowadzenia badań *dissolution* dla produktów – definiowanych jako *biowaiver* ze względu m. in. na ich przynależność do klasy BCS I. [REDACTED]

[REDACTED]

Zatem wobec przedstawionych dowodów, w ocenie Pani prof. Jasińskiej-Stroschein przedstawiona dokumentacja jakościowa nie stanowi wystarczającej podstawy do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego [REDACTED] z uwagi na wątpliwy dyskryminujący charakter przedstawionej metody do rutynowej kontroli jakości. Metoda ta powinna zostać zmodyfikowana, a następnie profile uwalniania dla produktu referencyjnego i badanego ponownie zostać ocenione względem ich podobieństwa w oparciu o zmodyfikowaną metodę.

Pani Przewodnicząca otworzyła dyskusję, pozostali członkowie zgodzili się z opinią Referujących.

Przewodnicząca poddała pod głosowanie propozycję uchwały:

Po przeanalizowaniu przedstawionej przez podmiot, w procesie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego [REDACTED] dokumentacji jakościowej należy stwierdzić, iż brak udokumentowania badań rozwojowych nad rutynową metodą uwalniania *in-vitro*, wymaganego w dokumentacji chemiczno-farmaceutycznej może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego.

Głosy za: 5  
Głosy przeciw: 0  
Wstrzymało się: 0

Przewodnicząca podziękowała wszystkim za dzisiejszą obecność.  
Przewodnicząca zakończyła III. posiedzenie Komisji w 2023 r.

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