



Pigułka

Nr 12, grudzień 2005 Biuletyn Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego



*Radosnych i pogodnych Świąt
Bożego Narodzenia, zdrowia i wszelkiej
pomyślności w Nowym 2006 Roku
- życzy wszystkim czytelnikom „Pigułki”
Zarząd Polskiego Związku Pracodawców
Przemysłu Farmaceutycznego*

Zadania na Nowy Rok

Poprawa funkcjonowania Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, prawidłowe wdrożenie prawa unijnego, praca nad kształtem systemu refundacji leków oraz aktywność na forum europejskim – to najważniejsze zadania Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego na najbliższy okres.

Podczas Walnego Zgromadzenia członków, które odbyło się 16 listopada br. podsumowano dotychczasową działalność Związku oraz przedstawiono propozycje kierunków prac na przyszłość.

Negocjacje z Unią Europejską warunków akcesji, rejestracja leków, kwestie refundacyjne, przepisy prawa farmaceutycznego, działania na forum europejskim we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Wytwórców Lków Generycznych (EGA) – to najważniejsze obszary, którymi Związek zajmował się w okresie ostatnich lat.

PZPFF zamierza wspierać działania rządu mające na celu przyjęcie przez Komisję Europejską wniosku o 15-letnią derogację wprowadzenia regulacji wydłużającej okres DE (wyłączenia danych) do 11 lat.

Związek monitoruje też wnioski o przyznanie SPC (dodatкового Prawa Ochronnego przedłużające-

go 20-letni okres ważności patentu o kolejne 5 lat).

Wciąż aktualne pozostaje pytanie jak usprawnić działanie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych. Mimo wdrożenia programu naprawczego, w Urzędzie nie nastąpił przełom w jego funkcjonowaniu. W związku z procedurą update'u (uzupełnienie dokumentacji leków w okresie przejściowym), która musi być zakończona do końca 2008 r. jest to obecnie obszar o podstawowym znaczeniu, tym bardziej że Urząd w dalszym ciągu działa w sposób niezadowolający i bezpowrotnie stracono dwa lata z 5-letniego okresu przejściowego zagwarantowanego w Traktacie Akcesyjnym.

Związek będzie zabiegać o utrzymanie tempa wzrostu wydatków na leki refundowane, co najmniej w proporcji do wzrostu nakładów na zdrowie.

**Co to jest lek generyczny
– badania biorównoważności**

Odpowiedź biologiczna

Czego należy życzyć na Święta producentom leków generycznych? Żeby ich leki były lepsze od oryginalnych? Przenigdy! Jeśli lek generyczny jest lepszy od oryginalnego, to nie spełnia warunków biorównoważności i nie może zostać zarejestrowany.

Leki generyczne zawierają taką samą substancję czynną, spełniającą takie same standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności jak leki oryginalne. Ponieważ leki generyczne zawierają dobrze znane, bezpieczne i skuteczne substancje, badania przedkliniczne i kliniczne przeprowadzane przez firmę innowacyjną nie są powtarzane przez firmę produkującą leki generyczne. Również ze względów etycznych nie powtarza się testów tego samego leku na pacjentach.

Zamiast tego istnieje wymóg przeprowadzania badania biorównoważności dla wykazania równoważności

dokończenie na stronie 2

Odpowiedź biologiczna

dokończenie ze strony 1

terapeutycznej pomiędzy oryginalnym produktem a odpowiadającym mu generykiem.

O ile stwierdzenie identyczności chemiczno-fizycznej jest – przy posiadaniu odpowiedniego sprzętu – proste, o tyle stwierdzenie identycznego działania u człowieka – nadzwyczaj trudne. A to dlatego, że w grę wchodzi odpowiedź biologiczna. Odpowiedzią biologiczną w przypadku leku generycznego jest stopień (określany w procentach) i szybkość jego wchłaniania do krwi, po podaniu doustnym lub innym. Miarą wielkości wchłaniania jest wielokrotny pomiar stężenia leku we krwi po podaniu doustnym lub innym.

Jeśli identyczna z oryginalną substancja aktywna (nie rzadko kupowana u tego samego producenta) z tabletki leku generycznego zostanie wchłonięta do krwi w takim samym procencie (i szybkości) co z tabletki leku oryginalnego, wtedy mówimy, że lek jest biorównoważny. Taki sąd jest dobrze udokumentowany: ta sama substancja aktywna wchłonięta w tym samym stopniu i z tą samą szybkością jak z leku oryginalnego musi przecież działać tak samo. Prawda, ale sęk w tym, że u każdego z nas owa substancja, zarówno z leku oryginalnego jak i generycznego, wchłania się w różny sposób. I tak, jak na pierwszy rzut oka dostrzegamy różnice w twarzach otaczających ludzi, tak samo, a może nawet bardziej (powierzchnia twarzy ma się nijak do powierzchni jelit) różnią się nasze

jelita (z enzymami i transporterami), przez które musi przejść lek, aby się dostać do krwi. Teoretycznie więc wydaje się niemożliwe stwierdzenie, że lek „a” wchłania się tak samo jak lek „b”. Szczególnie, jeśli sobie uświadomimy, że wchłanianie leku jest zależne od stanu zdrowia, spożywanych posiłków, czy wreszcie od innych funkcji fizjologicznych ustroju, które przecież u każdego z nas zmieniają się ciągle i dynamicznie.

Jeśli jednak nie można udowodnić, że dwa leki zachowują się (wchłaniają) tak samo, spróbujmy udowodnić, że się różnią. Tak właśnie postępuje się w udowadnianiu biorównoważności, zakładając (test Schuirman'a), że lek generyczny różnie się wchłania w stosunku do oryginalnego. I kiedy znamienność statystyczna zmusza do odrzucenia tej hipotezy, przyjmuje się automatycznie hipotezę alternatywną, że oba leki wchłaniają się tak samo.

Powiedziano wyżej, że w biologii nie ma „tak samo”. Gdyby badać tylko jeden lek, ten oryginalny, to też okazałoby się, że istnieją różnice we wchłanianiu u poszczególnych pacjentów, ponieważ u każdego z nas jelita i ich enzymy są różne. Ten jeden lek wchłaniałby się nie tylko różnie u różnych osobników, ale nawet inaczej u tej samej osoby przy drugim czy trzecim podaniu.

Można jednak określić średni stopień wchłaniania i wyznaczyć matematycznie jego zakres (przedział ufności). I rzeczywiście dla przeprowadzenia badania mającego ustalić, czy lek nie jest nie biorównoważny wyznacza

się granice, w których musi zmieścić się średnie wchłanianie i rozrzut wyników badanego leku w stosunku do oryginału. Przyjęto, że jest to 20% (minus i plus) od wartości „1” czyli idealnego stosunku, który oznacza, że wchłanianie leku generycznego równa się wchłanianiu leku oryginalnego. Dla większości leków przyjęto, że różnica ta nie ma znaczenia terapeutycznego.

Nie znaczy to jednak, że lek generyczny może być o 20% gorszy lub lepszy od oryginalnego, ponieważ gdyby wykonać hipotetyczne porównanie leku oryginalnego z tym samym lekiem oryginalnym, to otrzymano by średni stosunek z granicami ufności sięgającymi poniżej i powyżej jedności. Upraszczając, można powiedzieć, że w przedziale 0.8 do 1.2 mieści się rozrzut wyników oryginalnego i rozrzut wyników generycznego. Innymi słowy różnica pomiędzy oryginalnym i generycznym lekiem jest naprawdę niewielka, a przyjęcie granic 20% nie jest „ukłonem” w stronę generyków, a praktycznym rozwiązaniem uwzględniającym zmienność biologiczną.

W tej sytuacji bada się hipotezę, że lek generyczny różni się o więcej niż 20% od oryginalnego i kiedy wyniki zmuszają do jej odrzucenia, przyjmuje się hipotezę alternatywną, że lek generyczny różni się od oryginalnego o mniej niż 20%, a więc jest biorównoważny.

Dlatego na Święta i Nowy Rok trzeba producentom leków generycznych życzyć, aby ich produkty nie były ani lepsze, ani gorsze od oryginalnych i zawsze mieściły się w granicach 20%, czyli praktycznie nie odbiegały od oryginalnych.

Prof. dr hab. med.
Jacek Spławniński
Instytut Leków

Władze PZPPF

Rada Nadzorcza

Przewodniczący: Jerzy Starak

Zastępca przewodniczącego: Wiesław Szelejewski

Członkowie: Mariusz Gajowniczek, Adam Wilczęga

Zarząd

Prezes: Cezary Śledziwski

Wiceprezysi: Wojciech Kuźmierkiewicz, Tomasz Krasucki

Członkowie PZPPF

ADAMED Sp. z o.o., BAXTER TERPOL Sp. z o.o., BIOFARM Sp. z o.o., BIOTON Sp. z o.o., CURTIS-HEALTHCARE LTD P.H. Przedsiębiorstwo Farmaceutyków Sp. z o.o., GEDEON RICHTER LTD. S.A. Przedstawicielstwo w Polsce, HERBAPOL Poznańskie Zakłady Zielarskie S.A., HERBAPOL-LUBLIN S.A., HERBAPOL Wrocławskie Zakłady Zielarskie S.A., ICN POLFA RZESZÓW S.A., INSTYTUT FARMACEUTYCZNY,

IVAX Pharma Poland Sp. z o.o., JELFA S.A. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne, LEK S.A., PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A., POLFA Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne S.A., POLFA S. A. Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne, POLPHARMA S.A. Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne, POLSKI HOLDING FARMACEUTYCZNY S.A., MEDANA PHARMA TERPOL S.A., RATIOPHARM POLSKA Sp. z o.o., VIPHARM S.A.

Implementacja Dyrektywy 27/2004 – kto zdążył na czas?

30 października 2005r. upłynął terminem wdrożenia unijnej Dyrektywy 27/2004 dotyczącej prawa farmaceutycznego. Zaledwie kilka krajów zdążyło ją zaimplementować w ustawowym terminie.

Najpilniejszymi uczniami w „klasie europejskiej” tym razem okazali się Niemcy, Austriacy, Estończycy, Finowie, Brytyjczycy, Maltańczycy i Węgrzy. Profesor Tamas Paal, dyrektor węgierskiej agencji OGYI, na pytanie o stan implementacji nowego prawa na Węgrzech z wrodzonym sobie poczuciem humoru odpowiada, że Węgry wdrożyły nowe prawo na czas, bo... nikt im nie powiedział, że można się spóźnić.

W większości „spóźnialskich krajów” projekty nowego prawa trafiły już do narodowych parlamentów. Zakończenie procesu legislacyjnego spodziewanie jest wiosną 2006 r. Pojawia się pytanie, jak radzić sobie w tym okresie przejściowym i które przepisy przyjąć za obowiązujące: te zapisane w prawie narodowym, czy te – zapisane w Dyrektywie 27/2004.

Efekt bezpośredni

W trakcie Konferencji EGA w Berlinie przedstawiciel Komisji Europejskiej, Nils Behrndt wyjaśnił, że w przypadku, gdy zapis w dyrektywie jest jasny, a kraj członkowski spóźnia się z implementacją, można powoływać się bezpośrednio na zapisy dyrektywy. Obowiązuje wówczas tzw. bezpośredni efekt dyrektywy. Takie stanowisko zostało również potwierdzone orzecznictwem *European Court of Justice* (ECJ C 41/74; C 148/78, C 246-249/94). Powołanie się na bezpośredni efekt dyrektywy może okazać się szczególnie przydatne w przypadku Europejskiego Produktu Referencyjnego (EPR) w tych krajach, które nie zaimplementowały jeszcze nowego prawa, a zostały wskazane jako tzw. Concerned Member State w procedurze wzajemnego uznania (MRP).

Interpretacje dyrektywy

Październik i listopad okazały się miesiącami szczególnie bogatymi w publikacje dokumentów przez Komisję Europejską, EMEA i MRFG/ CMD(h). Przede wszystkim został opublikowany Rozdział Pierwszy Notice do Applicants, zawierający interpretacje wielu istotnych zapisów Dyrektywy. Z punktu widzenia firm generycznych na podkreślenie zasługuje interpretacja art. 6.1 dyrektywy (tzw. Global Marketing Authorisation). Zgodnie z art. 6.1. wszystkie dodatkowe formy farmaceutyczne, drogi podania, moce (*strengths*), wszelkie zmiany i rozszerzenia pozwolenia będą traktowane jako część integralna pierwotnego dopuszczenia do obrotu (tzw. *global marketing authorisation*), nawet wówczas, gdy zostały zatwierdzone odrębną procedurą (w tym także procedurą centralną), z użyciem innej nazwy handlowej czy w oparciu o pełne dossier rejestracyjne. Podkreślono kilkakrotnie, iż tę interpretację przyjmuje się w szczególności w kontekście stosowania okresu wyłączności danych rejestracyjnych. Jednocześnie każdy produkt objęty *global marketing authorisation* może być produktem referencyjnym dla przyszłej aplikacji generycznej.

Odnawianie ważności pozwoleń

W trakcie prac nad Rozdziałem Pierwszym Notice to Applicants jednym z najżywiej dyskutowanych tematów były nowe zasady odnawiania ważności pozwolenia dopuszczenia do obrotu, a w szczególności zakres dokumentacji wymagany do rerejestracji. Zgodnie z nowym prawem, odnowienie pozwolenia nastąpi tylko raz, po 5 latach. Jeśli w ocenie organu rejestracyjnego, po 5 latach doświadczeń ze stosowaniem produktu

w praktyce medycznej korzyści ze stosowania produktu przewyższają ewentualne ryzyko (positive risk/benefit balance), ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pozostaje bezterminowa. Ostatecznie uzgodniono, iż rerejestracji na nowych zasadach będą podlegały wszystkie produkty, włączając także produkty, które przeszły już proces rerejestracji na starych zasadach.

Szczegółowy zakres dokumentacji wymaganej do przedłużenia ważności pozwolenia został przedstawiony w wytycznych opublikowanych w październiku (*MRFG/CMD Guideline on the processing of renewal in the Mutual Recognition and Decentralised procedure*) oraz we wniosku opublikowanym na początku grudnia br. Dokumenty te są dostępne na stronach internetowych Komisji Europejskiej (www.pharmacos.eudra.org) oraz CMD (www.heads.medagencies.org).

Zgodnie z zasadami nowego prawa, dopuszczenie do obrotu utraci ważność, jeśli właściciel dopuszczenia do obrotu nie wprowadzi produktu na rynek w ciągu trzech lat od daty wydania pozwolenia lub nie będzie dostarczał produktu przez kolejne trzy lata (tzw. sunset clause). Z punktu widzenia producenta leku generycznego kluczowe było zatrzymanie zegara, w sytuacji gdy nie może wprowadzić produktu na rynek ze względu na prawne ograniczenia. W świetle interpretacji przedstawionej w *Notice to Applicants*, okres trzech lat będzie liczony od momentu, gdy producent leku generycznego będzie mógł wprowadzić produkt na rynek, czyli po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej (*market exclusivity*) lub wygaśnięciu patentu. Nadal niejasna pozostaje interpretacja w sytuacji, gdy produkt zarejestrowany jest w państwie

Implementacja Dyrektywy 27/2004

dokończenie ze strony 3

członkowskim UE jedynie dla potrzeb eksportu poza obszar EU, (gdy wymagane jest świadectwo rejestracji z kraju pochodzenia). W niektórych krajach członkowskich, taka sytuacja została jasno zakwalifikowana w prawie narodowym jako wyjątek (Austria, Francja – na razie proponowany zapis w projekcie nowego prawa).

Określenie „wprowadzenie na rynek” (*placed on the market*) w kontekście ważności pozwolenia będzie oznaczało: produkt zwolniony do kanałów dystrybucji (*to be released into distribution channels*). W odróżnieniu od produktów dopuszczanych do obrotu procedurą centralną, gdzie wystarczające jest prowadzenie produktu na rynek w jednym kraju członkowskim, produkty dopuszczane na rynek procedurami narodowymi (włączając procedurę MRP i DCP) muszą być wprowadzone na rynek w każdym kraju objętym procedurą. Wystarczające również będzie wprowadzenie do obrotu lub utrzymanie w obrocie jedynie jednej z prezentacji i jednej wielkości opakowania spośród wszystkich objętych tym dopuszczeniem do obrotu. Trzyletni okres będzie także liczony prospektywnie, tzn. od momentu wprowadzenia tego zapisu do narodowego prawa, bez względu na to, kiedy pozwolenie zostało wydane.

W *Notice to Applicants* pojawił się również specyficzny zapis dotyczący nowych krajów UE objętych okresem przejściowym. W związku z okresem przejściowym w Polsce, Słowenii, Litwie, na Malcie i Cyprze produkty figurujące na liście dołączonej do traktatu akcesyjnego mogą być traktowane jako produkty referencyjne dopiero od momentu, gdy odnowią pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z *acquis*.

Wyłączność danych

Aktualnie trwają prace nad opublikowaniem wytycznych europejskich zawierających kryteria, które należy spełnić, by uzyskać dodatkowy rok wyłączności danych. Oczekiwane są także wytyczne dotyczące uzyskania

jednego roku wyłączności danych w przypadku nowego wskazania dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym oraz w zakresie uzyskania jednego roku wyłączności przy zmianie statusu produktu (draft tych ostatnich wytycznych został już opublikowany przez Komisję europejską i powinien zostać wkrótce sfinalizowany).

Kończąc przegląd interpretacji w zakresie data exclusivity, należy wspomnieć jeszcze o najgoręcej dyskutowanym problemie interpretacji okresu wyłączności danych w stosunku do Europejskiego Produktu Referencyjnego (EPR). W trakcie prac nad *Notice to Applicants* probowano wyjaśnić, czy producent leku generycznego może złożyć dokumentację w kraju o 6-letnim okresie wyłączności danych (np. w Polsce) wskazując produkt referencyjny zarejestrowany w kraju o 10-letnim okresie wyłączności danych (np. Francja), w sytuacji gdy okres 10 lat w stosunku do tego produktu jeszcze nie upłynął. Komisja Europejska od początku bardzo mocno stała na stanowisku, iż stosuje się w tym przypadku okres wyłączności danych obowiązujący w kraju produktu referencyjnego, a nie kraju, w którym składana jest dokumentacja dla leku generycznego. EGA zajęła stanowisko odmienne do stanowiska Komisji argumentując, iż aplikant składający dokumentację rejestracyjną np. w Polsce, składa ją zgodnie z prawem narodowym (w Polsce – po wygaśnięciu 6-letniego okresu wyłączności danych); nie ma natomiast żadnej podstawy prawnej by odwoływać się od ustawodawstwa np. francuskiego. Kraje członkowskie znacznie podzieliły się w swej interpretacji. W rezultacie, interpretacja przedstawiona w *Notice to Applicants* jest zbieżna ze stanowiskiem Komisji, jednakże należy pamiętać, iż ostateczna interpretacja zawsze należy do *European Court of Justice*. Być może przyjdzie nam poczekać do rozstrzygnięcia tego sporu przez sąd?

Procedura zdecentralizowana

Pomimo iż nowe prawo nie zostało jeszcze w pełni zaimplementowane,

kraje członkowskie zobowiązały się do pełnego stosowania nowej zdecentralizowanej procedury dopuszczania do obrotu. Od listopada rozpoczęła działalność nowa grupa koordynacyjna CMD(h), będąca sukcesorem nieformalnej grupy MREG. Podstawową rolą CMD jest nadal koordynacja i usprawnianie procedur europejskich (MRP i DCP) poprzez m.in. opracowywanie wytycznych, SOPs itp. Jednakże w porównaniu do MREG, znaczenie CMD znacznie wzrosło m.in. poprzez rolę w procedurze arbitrażowej, w przypadku braku jednomyślności w ocenie potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego. Arbitraż w CMD jest więc pierwszą szansą rozwiązania problemu i osiągnięcia kompromisu. Jeśli jednak konsensusu nie uda się osiągnąć na poziomie CMD, nadal pozostaje jeszcze arbitraż w CHMP jako etap końcowy procedury zdecentralizowanej.

Firmy wiążą duże nadzieje z nową procedurą zdecentralizowaną, ze względu na bardzo obiecujący czas zakończenia procesu dopuszczania do obrotu, szczególnie w sytuacji, gdy nie ma większych problemów w trakcie oceny dokumentacji, a produkt referencyjny jest zharmonizowany. W takiej sytuacji istnieje możliwość zakończenia procesu w ciągu 135–180 dni, włączając w to fazę narodową (wydanie rejestru). Nowa procedura zdecentralizowana ma wiele etapów. Zapoznanie się z jej szczegółami ułatwi opublikowany Rozdział Drugi *Notice to Applicants* (dostępny na stronach internetowych Komisji Europejskiej (www.pharmacos.org) oraz szczegółowe SOPs dostępne na stronach CMD (www.heads.medagencies.org).

Wyjaśnienia przedstawione powyżej to zaledwie niewielka część w stosunku do pytań i wątpliwości, które pojawiały się po zakończeniu procesu legislacyjnego w 2004r. Zapewne czeka nas jeszcze wiele niespodzianek, szczególnie gdy weźmiemy pod uwagę potencjalne rozbieżności związane ze szczegółowymi zapisami w prawie narodowym krajów członkowskich.

Beata Stępniewska
Director of Regulatory Affairs EGA