

Zgłaszanie zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych – aktualność przepisów krajowych w świetle wymagań unijnych

Katarzyna Basista, Krystian Sodzawiczny

PP-F Apipol-Farma Sp. z o. o., Myślenice

Adres do korespondencji: Katarzyna Basista, ul. Śródkowa 11/2; 31-436 Kraków, e-mail: katarzyna.basista@gmail.com

Nowe rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z 24 listopada 2008 roku, dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, weszło w życie 1 stycznia 2010 roku [1]. W celu kontynuowania harmonizacji na rynku wspólnotowym należy ujednoczyć wymagania odnośnie do wprowadzania zmian porejestacyjnych. Ustawodawstwo Unii Europejskiej zmierza nie tylko do ujednoczenia zasad zgłaszania zmian w pozwoleniach, ale także do redukcji ogólnej liczby procedur i do umożliwienia właściwym organom skoncentrowania się na istotnych zmianach [2].

Zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie produktów leczniczych są klasyfikowane ze względu na poziom ryzyka dla zdrowia konsumenta, jak i zwierząt oraz biorąc pod uwagę wpływ ich na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność. Akt ten wprowadza podział na zmiany: niewielkie typu IA, niewielkie typu IB, istotne typu II oraz rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Zmiany niewielkie typu IA – nie wymagają wcześniejszego zatwierdzenia i mogą być zgłoszone w terminie do 12 miesięcy od ich wprowadzenia. Do tych zmian można zaliczyć przede wszystkim zmiany natury administracyjnej, zmiany w specyfikacji substancji czynnej bądź pomocniczej w celu dostosowania wy-mogów do aktualnie obowiązującej Farmakopei Europejskiej, czy też zmiany dotyczące niewielkich różnic w zatwierdzonej procedurze badania fizyko-chemicznego. Zmiany powyższe nie wpływają na jakość, skuteczność czy bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, a mają jedynie na względzie aktualizowanie dokumentów i dlatego słusznym wydaje się

The submission of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products – topicality of national regulation in the face of requirements of European Union

Harmonisation of pharmaceutical law must also include requirements of the introduction of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products. In this aim the first of January 2010 it was introduced a new Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008. This directive concern only medicinal products which were introduced to the pharmaceutical market on base of the European regulation (mutual recognition procedure and centralised marketing authorization). Nevertheless that the new directive make easier for the marketing authorization holder to submit variations but it cannot be used for medicinal products which have an marketing authorisations on base of the national regulation. Those medicinal products are regulated on base on the regulation of Ministry of Health of 18 December 2002 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations and documentation concerning introduction on the market of medicinal products. Topicality and rationalization of this regulation are the subject of discussion in this article.

Keywords: variations, national regulation of Ministry of Health concerning variations, directive (EC) 1234/2008, European Community law.

© Farm Pol, 2010, 66(8): 553-555

zminimalizowanie procedur i ułatwienie zgłaszania podmiotom odpowiedzialnym tych zmian.

Zmiany istotne typu II – to zmiany, które nie są rozszerzeniem, a które mogą mieć znaczny wpływ na jakość, skuteczność bądź bezpieczeństwo. Zmiany te muszą być wcześniej zatwierdzone przez odpowiedni organ administracyjny. Jako przykład można

wymienić wprowadzenie nowego lub modyfikację istniejącego wskazania terapeutycznego. Jest to istotna zmiana i zrozumiałą jest wymóg wcześniejszego zgłoszenia takiej zmiany do jej zatwierdzenia. Zalicza się tutaj także modyfikacje procesu produkcyjnego, wprowadzanie nowego przedziału wartości parametrów, w tym rozszerzanie zatwierdzonego przedziału, istotne modyfikacje charakterystyki produktu leczniczego w odniesieniu do nowych ustaleń jakościowych, przedklinicznych, klinicznych bądź związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii.

Rozszerzenie – to istotna zmiana wymagająca zastosowania takiej samej procedury, jaka jest stosowana do pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wniosek o rozszerzenie wymaga całościowej oceny naukowej, przeprowadzanej w ten sam sposób jak w przypadku oceny nowych wniosków o pozwolenie dopuszczenia leku do obrotu. Jako przykład można tu przytoczyć zmiany w mocy, postaci farmaceutycznej, drodze podania oraz wszystkie zmiany dotyczące substancji czynnej.

Natomiast zmiany nieistotne typu IB – są to wszystkie pozostałe, które definiujemy jako zmiany niebędące ani rozszerzeniem, ani zmianami typu II, ani niewielkimi zmianami typu IA.

Powyższe wytyczne ustalone przez rozporządzenie Komisji 1234/2008 uwzględniają postęp naukowo-techniczny i mają na celu dążenie do harmonizacji nie tylko w dziedzinie rejestracji produktów leczniczych, ale także na poziomie wprowadzania zmian do wydanego pozwolenia. Niestety przewidziany zakres stosowania tego rozporządzenia obejmuje produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenia wydane w oparciu o procedury scentralizowane bądź wzajemnego uznania. Nowe rozporządzenie nie obejmie na razie produktów zarejestrowanych w procedurze narodowej, mimo iż przeszły one proces dostosowania dokumentacji do wymogów ustanowionych przez Wspólnotę Europejską. Obecnie takie produkty podlegają pod wytyczne narodowe, czyli pod rozporządzenie Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2002 roku w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego [3]. Rozporządzenie to jest mało aktualne, a świadczyć o tym może fakt, iż znajdują się w nim odniesienia do starego formatu NTA dotyczącego dokumentacji rejestracyjnej. Obecnie po procesie harmonizacji dokumentacja przedkładana jest w formie CTD. Rozporządzenie to dzieli rodzaje zmian na typ I oraz typ II. Zmiany typu I określone są w rozporządzeniu, a te które nie kwalifikują się do tej kategorii, zaliczane są do typu II. Rozporządzenie mówi także o zmianach, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu, które *de facto* są analogiczne jak rozszerzenia zdefiniowane w rozporządzeniu Komisji 1234/2008.

Podział zmian na podtypy IA i IB ułatwia powiadamianie właściwych władz oraz powoduje zminimalizowanie procedur dotyczących nieistotnych zmian administracyjnych. Jako przykład można przytoczyć zmianę w nazwie dostawcy opakowania bezpośredniego. Zgodnie z rozporządzeniem krajowym taka zmiana nie jest wymieniona w wykazie zmian typu I. Niemożliwe jest zakwalifikowanie zmiany nazwy producenta opakowania bezpośredniego, która nastąpiła w wyniku fuzji firm, oraz związanej z tym faktem korekty specyfikacji na opakowania bezpośrednie, do żadnej wymienionej w rozporządzeniu zmiany typu I. Jedynie punkt 8, dotyczący „zmiany składu jakościowego materiału opakowania bezpośredniego”, mógłby być powiązany z tą zmianą, ale jego treść *de facto* nie pozwala na zakwalifikowanie powyższej zmiany do punktu 8. Zmienia się jedynie nazwa firmy – ani opakowanie, ani standardy nie ulegają zmianie i dlatego nie ma potrzeby udowadniania tożsamości materiału opakowania bezpośredniego oraz uzupełnienia dokumentacji w CTD, jak to jest przedstawione w wymaganiach rozporządzenia. Także punkt 15 klasyfikacji zmian typu I o treści: „niewielkie zmiany w procesie wytwarzania produktu leczniczego” nie dotyczy powyższej zmiany, gdyż wszystkie etapy procesu wytwarzania pozostają niezmienione. Adres dostawcy opakowania bezpośredniego także nie ulega zmianie. Według krajowego rozporządzenia taka zmiana, skoro nie kwalifikuje się do zmiany typu I, jest zmianą typu II, co jest wielkim absurdem. Jest to kosmetyczna zmiana administracyjna nie wpływająca na jakość, bezpieczeństwo czy skuteczność leku. Na pewno nie należy jej zaliczyć do zmian typu II. Moim zdaniem jest to zmiana nie podlegająca kwalifikacji według rozporządzenia krajowego. Natomiast według nowego rozporządzenia Komisji Europejskiej taka zmiana kwalifikuje się do typu IA i podlega zgłoszeniu w systemie sprawozdań razem z innymi niewielkimi zmianami typu IA, nie wymagającymi natychmiastowego zgłoszenia, dokonanymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Nowa procedura zgłaszania zmian dąży do stworzenia prostej, jasnej i bardziej elastycznej formuły, która będzie stymulować wprowadzanie zmian korzystnych dla pacjenta oraz społeczeństwa. Zgodnie z postępem technicznym oraz naukowym, producenci są zobowiązani do ulepszania receptur leków oraz wprowadzania nowych rozwiązań w celu doskonalenia dotychczasowej formy produktu leczniczego. Badania nad rozwojem leku pociągają za sobą wprowadzanie zmian do dokumentacji rejestracyjnej. Proces ten obejmuje także czas po wprowadzeniu produktu na rynek i wydaje się być oczywistym, że badania nad lekiem powodują ulepszanie dotychczasowych rozwiązań, a tym samym wymagają zgłoszenia zmian do odpowiednich organów administracyjnych. Proces życia produktu leczniczego jest

dynamiczny i nie zależy tylko od podmiotu odpowiedzialnego, ale także od dostawców materiałów wyjściowych, substancji czynnych, pomocniczych, odczynników i innych, dlatego ważne wydaje się rozgraniczenie zmian istotnych od niewielkich i tym samym ułatwienie pracy producentom oraz organom administracyjnym, poprzez zminimalizowanie procedur dotyczących zgłaszania zmian niewielkich.

Otrzymano: 2008.12.08 · Zaakceptowano: 2010.01.10

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Komisji (WE) 1234/2008 z 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z 18 czerwca 2009 r. zmieniająca dyrektywę 2001/82/WE i dyrektywę 2001/83/WE w odniesieniu do zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2002 roku w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego.