

Nadchodzące zmiany w prawie farmaceutycznym

Rok 2013 będzie prawdopodobnie rokiem największych zmian w Prawie farmaceutycznym od czasu przyjęcia ustawy. Zostaną między innymi dodane do niej rozdziały 2a i 5a. Jest to wynikiem planowanej implementacji dwóch dyrektyw unijnych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków i zapobiegania wprowadzania sfałszowanych produktów leczniczych do obrotu. Przewidywane zmiany będą dotyczyły zarówno pacjentów jak i podmiotów działających na rynku farmaceutycznym, więc warto już teraz zapoznać się z projektowanymi regulacjami.

Michał Czarnuch, Senior Associate, i Mateusz Mądry

– prawnicy kancelarii Domański Zakrzewski Palinka z praktyki Life Sciences

■ ■ ■ I Domański Zakrzewski Palinka

Autorzy zajmują się doradztwem prawnym dla branży farmaceutycznej, żywnościowej i kosmetycznej.

Publikują także na Life Sciences Law Blog (<http://blog.dzp.pl/pharma>).

Zmiany

W drugiej połowie bieżącego roku należy spodziewać się rewolucji ustawy – Prawo farmaceutyczne. Obecnie toczą się intensywne prace nad dwoma projektami ustaw, które mają na celu zaimplementowanie Dyrektywy 2010/84/UE w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii („dyrektywa pharmacovigilance”) i Dyrektywy 2011/62/UE w zakresie zapobiegania wprowadzania sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji („dyrektywa o sfałszowanych produktach leczniczych”). Projektowane zmiany wprowadzą wiele nowych obowiązków dotyczących wszystkich uczestników rynku farmaceutycznego - od wytwórców substancji aktywnych po podmioty prowadzące obrót produktami leczniczymi. Cel jest jeden - zagwarantowanie większego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych przez pacjentów. Warto już teraz mieć na uwadze nadchodzące zmiany, w szczególności, że w opublikowanych projektach ustaw przewiduje się relatywnie krótkie *vacatio legis*, a także ze względu na fakt, że Polska już jest opóźniona w transponowaniu przepisów unijnych. To dodatkowo motywuje ustawodawcę do przyspieszenia prac legislacyjnych.

18 czerwca 2013 roku projekt ustawy dotyczący pharmacovigilance został przyjęty przez Radę Ministrów, natomiast losu drugiego projektu od 12 grudnia 2012

roku, kiedy został przekazany pod obrady Komitetu ds. Europejskich, nie są znane. Zatem pierwszy projekt lada dzień powinien być przedmiotem obrad w Sejmie, zaś wyrokowanie co do tempa projektowania drugiego jest raczej zadaniem obciążonym istotną dozą ryzyka. Niezależnie od różnych przesunięć i opóźnień powinniśmy oczekiwać, że obydwie zmiany wejdą w życie do końca roku.

Pharmacovigilance

Stosowanie leków zawsze wiąże się z pewnym ryzykiem, dochodzi bowiem do wprowadzenia silnie działającej substancji do organizmu celem wywołania określonej jego reakcji. Podstawowym powodem ścisłej reglamentacji rynku farmaceutycznego jest konieczność dbania o zdrowie i życie pacjentów poprzez zagwarantowanie, że dostępne produkty lecznicze są bezpieczne, a wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych jest dokładnie nadzorowane i oceniane. Dyrektywa pharmacovigilance wzmacnia zatem podstawową funkcję reglamentacji tego rynku. Jej postanowienia dotyczą w szczególności podmiotów odpowiedzialnych, ale wprowadza także nowe uprawnienia dla pacjentów. Wprowadzony zostanie nowy, unijny system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii, co będzie wymagać dużo większego zaangażowania Państw Członkowskich i podmiotów odpowiedzialnych.

W chwili obecnej w przypadku wystąpienia działania niepożądanego, które definiowane jest jako każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych, jest ono zgłaszane za pośrednictwem lekarza, farmaceuty lub Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych („Prezes URPL”) do podmiotu odpowiedzialnego. Podmiot odpowiedzialny przekazuje raporty o podejrzanym wystąpieniu działań niepożądanych do Prezesa URPL, w szczególności informacje o działaniach niepożądanych są jednak przekazywane w raportach okresowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (zwane PSURami od ang. Periodic safety updates reports). Na podstawie powyższych danych Prezes URPL może podjąć decyzję, że produkt zagraża bezpieczeństwu pacjentów i podjąć działania ograniczające jego dostępność (wniosek o wstrzymanie obrotu przez GIF, cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

Zmiany w zakresie pharmacovigilance mają na celu lepszą wykrywalność potencjalnych działań niepożądanych i skuteczniejszy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Do ustawy Prawo farmaceutyczne wprowadzony zostanie rozdział 2a „Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych

weterynaryjnych”, a jako kluczowe można wymienić następujące zmiany:

- rozszerzenie definicji działania niepożądanego,
- wprowadzenie uprawnienia pacjenta do zgłaszania podejrzenia działania niepożądanego bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego lub Prezesa URPL,
- obowiązek wprowadzenia odpowiedniego systemu monitorowania działań niepożądanych przez Państwa Członkowskie i podmioty odpowiedzialne,
- wzmocnienie uprawnień Prezesa URPL, wprowadzenie systemu koordynacji i współpracy w zakresie pharmacovigilance na poziomie unijnym.

Dyrektywa wprowadza nową definicję działania niepożądanego, którym jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego. Tym samym za działanie niepożądane będzie uważane również niekorzystne działanie produktu w przypadku stosowania dawek zalecanych. W istocie w każdej sytuacji, gdy pacjent poczuje się źle, lub jego stan w jakikolwiek sposób się pogorszy, nawet jeżeli będzie stosował produkt zgodnie z zaleceniami, będzie on uprawniony do zgłoszenia działania niepożądanego. Druga znacząca zmiana to wprowadzenie możliwości zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów, a więc osoby nieposiadające wykształcenia medycznego. Jak wskazano wyżej, obecnie zgłoszenie dotyczące potencjalnego „działania niepożądanego” podlega weryfikacji lekarza lub farmaceuty i dopiero wtedy jest zgłaszane odpowiednim podmiotom. Dzięki temu dochodzi do wstępnej selekcji i odrzucenia bezzasadnych zgłoszeń, które nie stanowią działań niepożądanych. W nowym systemie, nie tylko zostanie zachowany dotychczasowy model, tzn. pacjent będzie mógł zgłosić odpowiednie działanie do lekarza, który będzie zobowiązany przekazać je dalej, ale także sam pacjent będzie mógł bezpośrednio przekazać informację o działaniu niepożądanym bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego lub Prezesa Urzędu.

Powyższe zmiany, czyli z jednej strony istotne rozszerzenie definicji działania niepożądanego, a z drugiej kręgu osób uprawnionych do ich zgłaszania, każe spodziewać się znaczącego wzrostu zgłoszeń działań niepożądanych. Nie jest chyba zuchwałością przewidywanie, że znacząca część tych zgłoszeń będzie niezasadna, każde jednak z nich będzie musiało podlegać analizie. Zmiany z całą pewnością spowodują, że organy kompetentne będą otrzymywały więcej

informacji o potencjalnych działaniach niepożądanych, ale można zastanawiać się nad jakością i wartością tych zgłoszeń oraz czy nie odbije się to niekorzystnie na efektywności funkcjonowania nadzoru. Należy mieć nadzieję, że cały proces będzie przebiegał sprawnie, a pacjenci będą rozsądnie korzystali ze swoich uprawnień.

Warto zwrócić uwagę na rozszerzenie katalogu obowiązków podmiotów odpowiedzialnych, w szczególności dotyczą one nadzoru nad produktami leczniczymi oraz stosownym przetwarzaniem i przekazywaniem informacji dotyczących tego nadzoru. Wprowadzane są także inne zmiany w istotny sposób warunkujące działalność podmiotów odpowiedzialnych, takie jak zmiana terminu do składania wniosku o przedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z 6 do 9 miesięcy, czy też dodatkowe obowiązki rejestracyjne, gdy nie wykazano dostatecznie bezpieczeństwa stosowania produktu.

Dyrektywa wprowadza nową definicję działania niepożądanego, którym jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego

Należy też wspomnieć o ważnych zmianach w zakresie uprawnień i obowiązków organów administracji publicznej. Otóż Prezes URPL, jako organ odpowiedzialny za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii będzie obowiązany do analizowania, przetwarzania, monitorowania wszelkich danych dotyczących pharmacovigilance w sposób dużo bardziej szczegółowy niż dotychczas. Ponadto zostanie on wyposażony w nowe kompetencje nadzorcze wobec firm farmaceutycznych. W przypadku otrzymania informacji, że produkt może powodować większe niż udokumentowane ryzyko stosowania, będzie mógł dodatkowo zawieszać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nakazywać wprowadzenie zmian do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także zlecać przeprowadzenie dodatkowych badań.

Duża część nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii zostaje przeniesiona na poziom europejski, co ma usprawnić jego wykonywanie. W ramach Europejskiej Agencji Leków został utworzony Komitet do Spraw Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem farmakoterapii (z ang. Pharmacovigilance

Risk Assessment Committee, w skrócie PRAC), w ramach którego państwa będą koordynować swoje działania i podejmować wspólne decyzje odnośnie działań wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W szczególności wspólna będzie ocena okresowych raportów bezpieczeństwa produktów leczniczych. Ponadto wprowadzona została specjalna pilna procedura unijna, która ma być stosowana w przypadku pojawienia się istotnego zagrożenia wynikającego ze stosowania leków.

PRAC z resztą już funkcjonuje, bowiem termin implementacji Dyrektywy upłynął 21 lipca 2012 roku, a wraz z przyjęciem Dyrektywy pharmacovigilance analogiczne zmiany zostały wprowadzone do unijnego Rozporządzenia 726/2004/WE, które dotyczy produktów leczniczych rejestrowanych w procedurze centralnej za pośrednictwem Europejskiej Agencji Leków. Oznacza to, że nowy system pharmacovigilance w istotnym zakresie spełnia swoje zadania niemalże od połowy 2012 roku. I tak na przykład ostatnio PRAC podjął decyzję w sprawie stosowania produktu leczniczego Diane 35 wskazując, że w niektórych grupach pacjentów potencjalne korzyści przewyższają ryzyko stosowania.

Sfałszowane produkty lecznicze

Jak wspomnieliśmy na wstępie, termin wprowadzenia drugiej zmiany jest spowity nieco większą mgłą niepewności. Pewne jest jednak jedno - termin implementacji i tej Dyrektywy upłynął w 2 stycznia 2013 roku. Jej postanowienia mają na celu zapewnienie by sfałszowane produkty lecznicze nie były dystrybuowane na rynku europejskim. W preambule dyrektywy wskazano, że problem sfałszowanych produktów leczniczych jest problemem globalnym, a z roku na rok obserwuje się wzrost fałszowania produktów leczniczych, dlatego konieczne jest zapewnienie skutecznej współpracy międzynarodowej mającej na celu powstrzymanie podrabiania produktów leczniczych. Ma być to osiągnięte przez następujące działania:

- wprowadzenie dodatkowego oznaczenia produktów,
- poddanie bardziej szczegółowej kontroli obrotu produktami leczniczymi, w tym wprowadzenie reglamentacji pośrednictwa,
- wprowadzenie reglamentacji wytwarzania i importu substancji aktywnych.

Projektowane zmiany są zatem adresowane do podmiotów zajmujących się wytwarzaniem produktów leczniczych i ich obrotem.

Wprowadza się obowiązek zapewnienia na każdym szczeblu obrotu przestrzegania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej i weryfikacji autentyczności produktów leczniczych. Weryfikację autentyczności ma umożliwić specjalne zabezpieczenie produktów leczniczych. Obowiązek umieszczania określonych zabezpieczeń będzie dotyczyć produktów wydawanych na receptę oraz wskazanych innych produktów co ma być dookreślone w odpowiednich dokumentach unijnych.

Co szczególnie istotne, do tej pory wytwarzanie substancji czynnej (dalej API od ang. Active Pharmaceutical Ingredient) nie było poddane osobnym regulacjom. Wytwórca produktu leczniczego miał jedynie obowiązek zapewnić, że jako materiałów wyjściowych używa API, które zostało wytworzone zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania (GMP) odnośnie substancji czynnej. Natomiast dyrektywa wprowadza Dobrą Praktykę Wytwarzania Substancji Czynnych na wzór regulacji dotyczących działalności w zakresie wytwarzania produktów leczniczych. Można zatem powiedzieć, że regulacja ta obejmuje kontrolą dodatkowy poziom wytwarzania produktów leczniczych. Wytwórca lub importer API będzie musiał uzyskać wpis do stosownego rejestru i zapewnić spełnienie Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Dystrybucji Substancji czynnych. W stosunku do importera w dyrektywie przewidziano obowiązek sprawdzania, czy substancje czynne zostały wytworzone zgodnie z GMP lub wymaganiami co najmniej równoważnymi. W tym celu wymagane jest pisemne potwierdzenie właściwego organu kraju trzeciego, że GMP API jest co najmniej zgodne z zasadami ustanowionymi przez UE oraz, że wytwórca podlega regularnym inspekcjom. Obecnie większość substancji czynnych wytwarzanych jest w Indiach i Chinach i już teraz wiadomo, że można spodziewać się problemów w uzyskaniu takiego potwierdzenia. Na szczęście ustawodawca przewiduje możliwość zwolnienia od tego obowiązku, ale dopiero praktyka pokaże jak zostanie rozwiązane to zagadnienie.

Uzyskanie wpisu do rejestru Wytwórców i Importerów API, a także przestrzeganie stosownych wymagań jest o tyle istotne, że wytwórcy produktów leczniczych nie mogą używać jako materiałów wyjściowych materiałów pozyskanych od podmiotów niespełniających tychże wymagań. Ponadto wytwórcy produktów leczniczych mają obowiązek przeprowadzania audytu w celu weryfikacji, że spełniane są wszelkie wymagania. Dyrektywa przewiduje też obowiązek sprawdzania substancji czynnych

i pomocniczych i informowania o każdym podejrzeniu ich sfalszowania. Osoba wykwalifikowana jest z resztą obarczona nowymi obowiązkami mającymi na celu zapewnienie zgodności substancji czynnych i procesu wytwarzania z wymaganiami.

Rozszerzenie o stosowne obowiązki w zakresie zapewnienia, że produkty lecznicze nie są sfalszowane dotyczy również podmiotów prowadzących hurtownie farmaceutyczne. Powinny się one przygotować do wejścia w życie nowych regulacji ze szczególną uwagą, gdyż katalog podstaw do cofnięcia zezwolenia na prowadzenie hurtowni farmaceutycznej zostaje uzupełniony o przesłankę uchybienia w zasadzie jakimkolwiek wymaganiom przewidzianym w Prawie farmaceu-

Wprowadza się obowiązek zapewnienia na każdym szczeblu obrotu przestrzegania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej i weryfikacji autentyczności produktów leczniczych

tycznym dla hurtowni. Warto podkreślić, że obok obowiązków wynikających z dyrektywy w projekcie znalazł się obowiązek zapewnienia stałych dostaw produktów objętych refundacją, co może mieć niebagatelne znaczenie dla funkcjonowania eksportu równoległego. Należy też wspomnieć o wprowadzeniu zakazu sprzedaży produktów leczniczych przez aptekę do hurtowni farmaceutycznych. Niezależnie od wprowadzenia tego przepisu, takie działanie jest niedopuszczalne na podstawie obecnie obowiązujących regulacji, jednakże jego dodanie zapewnia pewność prawa i rozwiewa wszelkie wątpliwości w tym zakresie.

Oprócz obciążenia nowymi obowiązkami podmiotów zajmujących się wytwarzaniem, importem i obrotem hurtowym produktami leczniczymi powstaje w zasadzie nowy typ reglamentowanej działalności na rynku farmaceutycznym. Mowa tutaj o pośredniku w obrocie produktami leczniczymi. Pośrednik to osoba fizyczna lub prawna, której działalność związana jest ze sprzedażą i kupnem produktów leczniczych (z wyłączeniem obrotu hurtowego i fizycznego posiadania lub dostawy) polegająca na niezależnym prowadzeniu negocjacji w imieniu innej osoby prawnej lub fizycznej. Należy zwrócić uwagę na istnienie sprzeczności w określeniu, że pośrednik działa niezależnie i jednocześnie w imieniu innego podmiotu. Wydaje się, spójnik „and” należałoby raczej

rozumieć jako „bądź”, a nie „i”. Przyjmując taką interpretację, działanie pośrednika miałyby polegać na prowadzeniu negocjacji niezależnie bądź w imieniu innej osoby prawnej lub fizycznej. Literalne brzmienie przepisu stawia pod znakiem zapytania możliwość zaliczenia firm fakturujących do pośredników w obrocie hurtowym. W obrocie produktami leczniczymi występują pośrednicy działający na podstawie przepisów k.c., a więc wątpliwe jest czy nowelizacja rzeczywiście wprowadza nowy podmiot w obrocie. Pośrednik będzie musiał uzyskać wpis do stosownego rejestru i będą na nim ciążyły określone obowiązki, w szczególności zapewnienie przestrzegania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa obrotu produktami leczniczymi. Na tym etapie nie można jednoznacznie ocenić zasadności takiego rozwiązania. Wydaje się, że celem wprowadzenia instytucji pośrednika było zagwarantowanie, że produkt leczniczy nie jest w żaden sposób w dyspozycji osoby, która nie jest poddana pewnej kontroli i nadzorowi, co może stwarzać możliwość wprowadzenia sfalszowanych produktów leczniczych do obrotu. Niemniej jednak należy wskazać, że instrumenty nadzoru i kontroli, a także mnogość obowiązków różnych uczestników rynku farmaceutycznego jest już wyjątkowo rozbudowana. W konsekwencji może się okazać, że wprowadzenie pośrednika będzie dodatkową przeszkodą w prowadzeniu działalności przez spółki refakturujące lub marketingowe, działające na zlecenie podmiotów odpowiedzialnych lub będące ich spółkami zależnymi. Warto podkreślić, że ani hurtownicy ani wytwórcy nie mogą współpracować z pośrednikiem, który nie uzyskał stosownego wpisu do rejestru.

Podsumowując

Spodziewane zmiany dotyczą etapu przed wprowadzeniem produktu na rynek, czyli jego wytwarzania, kontroli obrotu produktu leczniczego, a także skutków jego zastosowania. Jak widać istotnemu wzmocnieniu ulega nadzór i kontrola tego rynku, a w zasadzie wszyscy gracze rynkowi są obciążeni nowymi obowiązkami w celu zagwarantowania bezpieczeństwa pacjentów. Miejmy nadzieję, że zarówno organy administracji, jak i przedsiębiorcy szybko dostosują się do nowych ram prawnych, a funkcjonowanie zarówno systemu nadzoru nad stosowaniem farmakoterapii, jak i przeciwdziałania wprowadzaniu sfalszowanych produktów leczniczych na rynek, będą działały efektywnie. ■