



Dopuszczanie, zmiany porejestacyjne i kontrola obrotu

Nieskuteczny nadzór nad lekami

DANUTA NOSAL, PIOTR WASILEWSKI

Kupując lek zakładamy, że sprzedaż w aptece gwarantuje, iż procedura jego dopuszczenia do obrotu przebiegła zgodnie z prawem, a produkt został rzetelnie przebadany. Uważamy, że jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu określonych chorób lub w ich profilaktyce oraz wytwarzany, przechowywany i dystrybuowany w warunkach gwarantujących jego jakość. Poczucie bezpieczeństwa daje nam system nadzoru, obejmujący monitorowanie i kontrolowanie procesu dostarczania leku pacjentom. Jak w praktyce wykonywane są te zadania sprawdziła Najwyższa Izba Kontroli, podejmując kontrolę organów odpowiedzialnych za dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych.

Wprowadzenie

Proces dopuszczania do obrotu produktów leczniczych i dokonywania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu danego leku podlega ścisłym regulacjom prawnym we wszystkich państwach Unii Europejskiej. W Polsce jest uregulowany w ustawie – Prawo farmaceutyczne¹, która określa również zakres nadzoru nad wytwarzaniem i obrotem produktami leczniczymi i jest zgodny z rozporządzeniem Komisji Europejskiej nr 1234/2008².

W trakcie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu produktu leczniczego, na podstawie złożonej dokumentacji,

weryfikowana jest jego skuteczność kliniczna, a także bezpieczeństwo. Zadania te realizuje Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Prezes URPL).

Nadzór nad rynkiem leków sprawuje Państwowa Inspekcja Farmaceutyczna. Zadaniem Głównego Inspektora Farmaceutycznego (GIF) jest zapewnienie bezpieczeństwa pacjentom przez nadzór i kontrolę nad wytwarzaniem oraz obrotem produktami leczniczymi.

Prawidłowe i skuteczne wykonywanie przez te organy obowiązków jest kluczowe

¹ Ustawa z 6.9.2001 – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977).

² Rozporządzenia Komisji (WE) Nr 1234/2008 z 24.11.2008 dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.Urz. UE L. 2008.334.7 z 12.12.2008, str. 7).

do zapewnienia jakości produktów leczniczych dostępnych na rynku i powinno gwarantować bezpieczeństwo lekowe obywatelom.

Kontrola doraźna NIK

Możliwość lepszego przygotowania kontroli planowej, dotyczącej rozpatrywania wniosków o rejestrację i zmiany porejestracyjne produktów leczniczych, dała doraźna kontrola skargowa, którą przeprowadzono na przełomie 2020 i 2021 r.³ W jej trakcie zbadano kwestię dodania nowego wskazania terapeutycznego dla produktu leczniczego Arechin (*Chloroquini phosphas*)⁴. Na podstawie decyzji Prezesa URPL z 13 marca 2020 r., podjętej w ciągu jednego dnia, umieszczono nowe wskazanie: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta, takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2”. Dokumentacja złożona przez podmiot odpowiedzialny⁵ nie dawała jednak wystarczających podstaw do takiej decyzji. Brakowało bowiem wyników badań klinicznych potwierdzających skuteczność tego leku w leczeniu pacjentów z COVID-19.

Badania kliniczne, których celem było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa chlorochiny w leczeniu COVID-19, wymienione w przedłożonym przez podmiot odpowiedzialny przeglądzie klinicznym, były ujęte w chińskim rejestrze badań

klinicznych. Wszystkie badania miały rozpocząć się w lutym 2020 r. Trzy z nich zostały odwołane z uwagi na brak pacjentów, pozostałe (dwa) miały zakończyć się do końca lutego 2020 r., a kolejne w marcu, kwietniu, lipcu, sierpniu, grudniu 2020 r. oraz w lutym 2021 r. Opublikowanie wyników miało nastąpić po sześciu miesiącach od ich zakończenia. W związku z tym tylko dwa ze wspomnianych chińskich badań klinicznych mogły być zakończone do 13 marca 2020 r., kiedy Prezes URPL przyjął zmianę wnioskowaną przez podmiot odpowiedzialny. Wyników żadnego z badań nie opublikowano jednak do dnia przyjęcia wniosku.

Kontroler NIK zwrócił się w trybie art. 29 ust. 1 pkt 2 lit f) ustawy o NIK do dyrektorów utworzonych wiosną 2020 r. 21 szpitali jednoimiennych o podanie informacji na temat wykorzystania produktu leczniczego Arechin w leczeniu pacjentów z COVID-19. Przekazało je 13 z tych szpitali. W kwietniu 2020 r. odsetek pacjentów, którym podano preparat, w stosunku do liczby wszystkich pacjentów z COVID-19 leczonych w tych szpitalach wzrósł do poziomu 47,16%, podczas gdy w marcu 2020 r. wynosił 27,02%. W maju i czerwcu 2020 r. wyniósł odpowiednio 31,29% i 32,60%. W kolejnych miesiącach 2020 r. zmniejszył się i wyniósł: 18,10% w lipcu, 16,73% w sierpniu oraz 8,09% we wrześniu. Trzy szpitale

³ S/20/003 „Rozpatrywanie wniosków o rejestrację i zmiany porejestracyjne produktów leczniczych”.

⁴ Substancją czynną odpowiedzialną za działanie leku jest fosforan chlorochiny, który był od lat stosowany w leczeniu m.in. malarii i reumatoidalnego zapalenia stawów. Lek może wywoływać wiele objawów niepożądanych.

⁵ Przedsiębiorca w rozumieniu przepisów ustawy z 6.3.2018 – Prawo przedsiębiorców (Dz.U. z 2021 r. poz. 162) lub podmiot prowadzący działalność gospodarczą w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, który wnioskuje lub uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.



poinformowały o łącznie siedmiu przypadkach niepożądanego działania produktu leczniczego (NDPL) po podaniu pacjentom z COVID-19 leku Arechin, w tym o wystąpieniu zaburzeń pracy serca u czterech z nich. W okresie objętym kontrolą, w tych szpitalach zmarło 276 pacjentów z COVID-19, których leczono Arechinem. Kierownictwo szpitali uznało, że w przypadku dwóch pacjentów przyczyną ich śmierci mogło być podanie leku Arechin.

Prezes URPL nie podjął z urzędu działań zmierzających do zmiany charakterystyki produktu leczniczego leku Arechin (wycofania wskazania terapeutycznego), gdy w październiku 2020 r. opublikowano wyniki badań RECOVERY⁶ i SOLIDARITY, które wykazały, że prowadzenie leczenia COVID-19 za pomocą chlorochiny nie zmniejsza śmiertelności, nie skraca okresu hospitalizacji, ani nie zapobiega konieczności rozpoczęcia wentylacji mechanicznej w porównaniu z leczeniem standardowym. Ostatecznie, 21 października 2020 r., podmiot odpowiedzialny przesłał do URPL wnioski o wykreślenie z dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego Arechin wskazania terapeutycznego: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta, takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 w warunkach szpitalnych”.

Zakres i założenia kontroli planowej

W 2021 r. Najwyższa Izba Kontroli, wykonując ustalenia wspomnianej kontroli

doraźnej, przeprowadziła kontrolę „Rejestracja i zmiany porejestracyjne produktów leczniczych”⁷. Objęto nią lata 2019–2021 (do 30 czerwca).

Skoncentrowano się na dopuszczaniu do obrotu i nadzorze nad bezpieczeństwem produktów leczniczych wprowadzanych do obrotu w procedurze narodowej, gdyż w przeciwieństwie do procedur europejskich, za dopuszczenie produktu leczniczego na rynek polski oraz nadzór nad jego wytwarzaniem i obrotem odpowiadają bezpośrednio tylko polskie organy – Prezes URPL i GIF. Ponadto w URPL skontrolowano procedowanie zmian porejestracyjnych polegających na dodaniu nowych wskazań terapeutycznych dla produktów leczniczych. Ponieważ, organy państwa wykonują swoje ustawowe zadania dzięki pracy zatrudnionych w nich urzędników, Najwyższa Izba Kontroli sprawdziła więc, czy Prezes URPL i GIF zapewnili warunki organizacyjne umożliwiające prawidłową realizację tych zadań.

Przewlekłość procesu rejestracji i dokonywania zmian porejestracyjnych

W okresie objętym kontrolą do URPL wpłynęło 2009 wniosków o rejestrację produktów leczniczych, w tym 339 w procedurze narodowej. Pozytywnie rozpatrzono 1437, a negatywnie 12 wniosków. W tym samym czasie do URPL wpłynęły wnioski zawierające łącznie 83 448 zmian porejestracyjnych, w tym 36 614 zmian w procedurze narodowej. Pozytywnie rozpatrzono 77 266, a negatywnie 1698 zmian.

⁶ Wstępne wyniki badania RECOVERY opublikowano na początku czerwca 2020 r.

⁷ P/21/104.

Większość postępowań w sprawie dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych odbywało się z przekroczeniem terminów określonych w art. 18 ust. 1 ustawy – Prawo farmaceutyczne.

Zgodnie z przywołanym przepisem postępowanie w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego powinno zakończyć się nie później niż w ciągu 210 dni, z zastrzeżeniem dla procedur europejskich (procedura zdecentralizowana – 210 dni, procedura wzajemnego uznania – 90 dni)⁸.

Spośród 279 decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych w procedurze narodowej⁹, wydanych w latach 2019–2021 (I połowa), w ustawowym terminie zakończono jedynie 23 postępowania (tj. 8,24% tych postępowań), a pozostałe 256 postępowań zakończono z opóźnieniem wynoszącym od czterech do 1021 dni¹⁰ w stosunku do terminu ustawowego¹¹. Z poddanych szczegółowej kontroli postępowań o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zakończonych wydaniem 34 decyzji, w ustawowym terminie zakończono procedurę dotyczącą siedmiu, tj. 20,58% z nich. Co do pozostałych 27 decyzji, opóźnienia wyniosły: do 100 dni – w przypadku sześciu; od 100 do 200 dni – jeśli chodzi o cztery;

od 200 do 300 dni – w przypadku siedmiu decyzji; od 300 do 400 dni – w przypadku czterech; powyżej 400 dni – jeśli chodzi o sześć decyzji, w tym największe opóźnienie – 496 dni¹².

Wnioski o zmiany porejestracyjne Urząd rozpatrywał z uchybieniem terminów wynikających z rozporządzenia 1234/2008¹³. Z opóźnieniem rozpatrzono 15 wniosków o zmianę porejestracyjną typu II C.I.6. z 33 (45,45%) wniosków rozpatrzonych pozytywnie w latach 2019–2021 (I połowa) w ramach procedury narodowej. Wyniosło ono od trzech do 289 dni¹⁴.

W przypadku 16 decyzji pozytywnych, z 76 dotyczących zmiany porejestracyjnej typu II C.I.6 w procedurach europejskich, Polska występowała jako państwo referencyjne, czyli czas trwania procedury zależał od sprawności działania URPL. Jedną z nich wydano z uchybieniem terminu określonego w art. 10 ust. 2 rozporządzenia 1234/2008. Opóźnienie wyniosło 555 dni¹⁵.

W ramach szczegółowej kontroli dokumentacji dziesięciu pozytywnie rozpatrzonych zmian porejestracyjnych typu II C.I.6. w procedurze narodowej sześć wniosków (60%) rozpatrzono z przekroczeniem terminu 180 dni, wynikającego z art. 13c przywołanego rozporządzenia.

⁸ Bieg terminu postępowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego liczy się od dnia, w którym złożono kompletny wniosek wraz z wymaganą dokumentacją (art. 18 ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne).

⁹ Po odliczeniu dwóch decyzji wydanych w II instancji – terminy ich wydania zależały od postępowań w II instancji.

¹⁰ Z opóźnieniem wynoszącym od 4 do 100 dni – wydano 28 decyzji, pozostałe 228 decyzji z opóźnieniem wynoszącym więcej niż 100 dni.

¹¹ Po odliczeniu dni objętych zawieszeniem biegu terminu postępowania.

¹² Trzy decyzje.

¹³ Maksymalnie 180 dni.

¹⁴ Po odliczeniu przerwy na przekazanie uzupełnień (tzw. clock stop).

¹⁵ Milukante, *Montelukastum nautricum*, tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg, 10 mg.



Przekroczenie terminu wyniosło w badanej próbie od czterech do 127 dni.

Problemy kadrowe URPL

Wskazane opóźnienia wynikały przede wszystkim z problemów kadrowych czterech departamentów URPL, do których zadań należała m.in. obsługa tych wniosków, czyli Departamentu Rejestracji Produktów Leczniczych (DRL), Departamentu Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych (DZL), Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych (DOL) oraz Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (DML).

Średnie zatrudnienie w wymienionych wyżej departamentach wyniosło w latach 2019, 2020, 2021 (I połowa), odpowiednio¹⁶: DRL – 27,25; 25,5; 27; DZL – 69,47; 69,07; 68,13; DOL – 62,34; 64,59; 60,65; DML – 28,41; 28,31; 30,75. We wspomnianych czterech departamentach na 1 stycznia 2019 r. było łącznie pięć wakatów, a według stanu na 30 czerwca 2021 r. liczba ta zwiększyła się już do 10. Najwięcej wakatów było w DOL, czyli w departamencie kluczowym w procesie oceny merytorycznej dokumentacji składanej przez podmioty odpowiedzialne w ramach procedury rejestracji i zmian

porejestracyjnych produktów leczniczych. Zatrudnieni w DOL pracownicy to osoby, od których wymagana była wiedza ekspercka z zakresu farmacji, medycyny lub dziedzin pokrewnych, poparta odpowiednim doświadczeniem zawodowym. W latach 2019, 2020, 2021 (I połowa), w poszczególnych departamentach na jednego pracownika przypadało rocznie: w DRL odpowiednio – 124, 117, 102 spraw; DZL – 1183, 1256, 541 spraw¹⁷; DOL – 141 (oraz 383 oceny cząstkowe¹⁸), 119 (oraz 389 ocen cząstkowych), 81 spraw (oraz 246 ocen cząstkowych); DML – 522, 464, 367 spraw¹⁹.

Średnie wynagrodzenie brutto w Urzędzie, w 2019 r., 2020 r. i 2021 r. (I połowa) wyniosło odpowiednio 4690 zł, 6091 zł, 5430 zł. Najwyższe średnie wynagrodzenie brutto otrzymywano w DOL i wyniosło w kolejnych latach odpowiednio 5031 zł, 6360 zł, 5756 zł. Najniższe było natomiast w DRL i wyniosło odpowiednio 4458 zł, 5626 zł, 5036 zł. W latach 2019–2021 (I połowa) ze wspomnianych departamentów odeszło łącznie 53 pracowników, z czego 30 (56,60%) osób złożyło wypowiedzenia.

W latach 2019 – 2021 (I połowa) ogłoszono 111 naborów do pracy we wskazanych departamentach. W wypadku 38

¹⁶ W etatach przeliczeniowych.

¹⁷ Liczby te dotyczą nowych zmian wpływających do DZL i nie uwzględniają uzupełnień składanych przez podmioty odpowiedzialne w trakcie procedury zmian porejestracyjnych. Na jednego pracownika DZL przypadało w ciągu miesiąca od 200 do 300 trwających postępowań.

¹⁸ Oceny cząstkowe opracowywane są każdorazowo po dokonaniu oceny merytorycznej dokumentacji przesyłanej do URPL przez podmiot odpowiedzialny, jako uzupełnienie dokumentacji lub złożenie wyjaśnień w trakcie procedury dopuszczania produktów leczniczych do obrotu lub zmian porejestracyjnych produktów leczniczych.

¹⁹ W wypadku DML, liczbę spraw podzielono na liczbę etatów. Liczba spraw realizowanych przez poszczególne wydziały DML różni się w zależności od specyfiki ich działania. W Wydziale Pojedynczych Przypadków Działań Niepożądanych w 2019 r. na jednego pracownika przypadało średnio 776 spraw.

naborów (34,23%) nie udało się zatrudnić nowych pracowników. Do dziewięciu z nich nie zgłosił się żaden kandydat.

Główną przyczyną rezygnacji pracowników z pracy w URPL oraz niskiej efektywności naborów w tym Urzędzie była wysokość oferowanych wynagrodzeń. Dla osób, które zdecydowały się odejść z URPL poczucie stabilizacji jaką może dawać praca w urzędzie administracji państwowej okazało się niewystarczające. Nowo zatrudniane osoby pracowały w URPL średnio około dwóch lat, po czym wielu z nich otrzymywało pracę w firmach farmaceutycznych oferujących im o wiele wyższe zarobki. W ten sposób URPL stał się miejscem, gdzie pracownicy zdobywali doświadczenie zawodowe, z którego następnie mogły korzystać firmy farmaceutyczne.

Na podkreślenie zasługuje, że działalność URPL generuje dochody dla budżetu państwa. Dochody uzyskiwane z tytułu opłat za złożenie wniosków o rejestrację produktów leczniczych wyniosły w latach 2019–2021 (I połowa) 62 112,6 tys. zł, a wydatki z tym związane 9014,6 tys. zł²⁰. Dochody z opłat za złożenie wniosków o dokonanie zmian w dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego wyniosły w tym okresie 238 842,3 tys. zł, a wydatki 27 877,8 tys. zł²¹. Tym bardziej dziwi, że mimo sygnalizowania przez kierownictwo URPL Ministrowi Zdrowia, iż na skutek trudnej sytuacji kadrowej Urzędu – spowodowanej niskimi

zarobkami oferowanymi pracownikom – istnieje realne zagrożenie dla wykonywania ustawowych zadań, Minister nie podjął działań, które pozwoliłyby je zminimalizować lub wyeliminować. Przypomnijmy, że dotyczy to urzędu odpowiedzialnego za bezpieczeństwo lekowe obywateli.

Zobowiązania porejestracyjne – działanie poza procedurą

Najwyższa Izba Kontroli negatywnie oceniła stosowanie przez URPL praktyki przyjmowania, w trakcie procedury rejestracji produktów leczniczych, tzw. zobowiązań porejestracyjnych. Miały one formę informacyjną i stanowiły pisemne zobowiązanie do dokonania określonych czynności po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. Po ich złożeniu przez podmiot odpowiedzialny, Prezes URPL wydawał bezwarunkowe decyzje o dopuszczeniu produktów leczniczych do obrotu. W ocenie NIK działanie Urzędu wykraczało poza określoną w przepisach prawa procedurę. W okresie objętym kontrolą, złożenie tzw. zobowiązań porejestracyjnych poprzedziło wydanie 114 z 281, czyli 40,57% decyzji z o dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych w procedurze narodowej. URPL nie monitorował stanu ich realizacji. Po złożeniu tzw. zobowiązań porejestracyjnych Prezes URPL bezwarunkowo dopuścił do obrotu Indywidualny Zestaw Autostrykawek przeciwko Bojowym Środkom Trującym IZAS-05, pomimo, że wytwórca substancji czynnej nie spełniał wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania. Niewypełnienie

²⁰ Łącznie z kosztami osobowymi. Po zaokrągleniu do tys. zł.

²¹ J.w.



zobowiązania do natychmiastowej zmiany dostawcy substancji czynnej oraz innych tzw. zobowiązań porejstracyjnych miało stać się²² przyczyną zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego dopiero po upływie ponad półtora roku od jego wydania.

Brak nadzoru nad pozwoleniami warunkowymi

URPL nie zapewnił również właściwego nadzoru nad spełnieniem dodatkowych warunków określonych w decyzjach o dopuszczeniu do obrotu produktów leczniczych wydanych na podstawie art. 23c ustawy – Prawo farmaceutyczne. W latach 2019–2021 (I połowa), Prezes URPL wydał 140 pozwoleń z zastrzeżeniem dodatkowych warunków na podstawie art. 23c tej ustawy. Do 21 września 2021 r. warunki określone przez Urząd nie zostały spełnione w 63 przypadkach²³.

Problemy w opracowaniu raportów oceniających

Każdorazowe uzupełnienie²⁴ przez podmiot odpowiedzialny dokumentacji na etapie oceny merytorycznej skutkowało koniecznością dokonania jej przez eksperta z DOL²⁵ i sporządzenia raportu oceniającego cząstkowego, a po wyjaśnieniu wszystkich wątpliwości, raportu oceniającego końcowego. Stwierdzono, że podmioty odpowiedzialne uzupełniały dokumentację

wielokrotnie, nawet czternaście razy w ramach jednego postępowania rejestracyjnego produktu leczniczego, które w skrajnym przypadku trwało ponad sześć lat. Przez cały ten okres ekspert oceniający musiał każdorazowo wracać do wcześniejszej dokumentacji złożonej w tej sprawie, będąc już w trakcie oceny wielu dokumentów dotyczących rejestracji innych produktów leczniczych. Zaburzało to tok postępowania i było przyczyną opóźnień w opracowywaniu cząstkowych raportów oceniających. W końcowych raportach eksperci nie zawsze uwzględniali tzw. zobowiązania porejstracyjne składane przez podmioty odpowiedzialne w trakcie procedury rejestracyjnej, co świadczy o braku jednolitości opracowywania dokumentów, które powinny zawierać wszystkie informacje istotne dla danego postępowania. Część końcowych raportów oceniających wraz z uzasadnieniem oraz streszczeniem nie została opublikowana, co było niezgodne z art. 8 ust. 4 ustawy – Prawo farmaceutyczne. Pozostałe nie zostały opublikowane na stronie internetowej URPL i stronie podmiotowej BIP URPL; było to niezgodne z wymienionymi przepisami. Urząd wielokrotnie wyrażał zgodę na przesunięcie terminów na uzupełnienie dokumentacji przez podmioty odpowiedzialne, co wydłużało postępowania rejestracyjne, a ponadto nie podawał podstawy prawnej takiej decyzji.

²² Taką informację URPL przekazał kontrolerowi NIK.

²³ Jeden podmiot odpowiedzialny był w trakcie wypełniania części warunków, część wypełnił, w niektórych przypadkach nie upłynął czas wyznaczony na ich wypełnienie.

²⁴ Na wezwanie URPL.

²⁵ Lub eksperta zewnętrznego, jeżeli kierownictwo URPL podjęło taką decyzję.

Nieprawidłowe nałożenie obowiązku przekazywania raportów okresowych

Prezes Urzędu w nieprawidłowy sposób nałożył obowiązek przekazywania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Allefin. Podczas rozpatrywania w URPL wniosku o dopuszczenie go do obrotu ekspert stwierdził, że „ze względu na ograniczenie złożonej dokumentacji istnieją wątpliwości związane ze skutecznością produktu”. Prezes URPL wydał jednak bezwarunkową decyzję o dopuszczeniu do obrotu na podstawie art. 36k pkt 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne, co w ocenie Najwyższej Izby Kontroli było niewłaściwe²⁶. Skoro ekspert, na etapie oceny merytorycznej dokumentacji rejestracyjnej, miał wątpliwości związane ze skutecznością produktu, zasadne było zastosowanie art. 23c ustawy, czyli wydanie pozwolenia warunkowego do czasu przedstawienia pierwszego raportu okresowego o bezpieczeństwie stosowania i dokonania jego oceny przez eksperta Urzędu.

Opóźniona reakcja na zgłoszenia o działaniach niepożądanych

W sprawie produktów leczniczych, których dokumentację rejestracyjną i dotyczącą zmian porejestracyjnych poddano szczegółowej kontroli, w latach 2019–2021 (I połowa) wpłynęło do URPL ogółem 99 zgłoszeń o Niepożądanych Działaniach Produktu Leczniczego. Jedynie w przypadku dziesięciu z nich, termin od ich wpływu

do podjęcia działań przez pracowników URPL można liczyć w dniach, tj. od trzech do 14 dni. W pozostałych czas ten wyniósł od jednego miesiąca do ponad czternastu miesięcy. Jedynie 19 z 99 zgłoszeń NDPL wprowadzono do bazy Eudra Vigilance (baza EV), w tym w sześciu przypadkach od oceny zgłoszenia do wprowadzenia do bazy EV upłynęło kilka miesięcy. Obowiązek przekazywania takich zgłoszeń w formie elektronicznej do Europejskiej Agencji Leków (EMA) wynika z art. 36i ustawy – Prawo farmaceutyczne.

Problemy w nadzorze GIF nad badaniami jakości leków

Podmiot odpowiedzialny, przestrzegając przepisów art. 119a ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne, powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego o wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w terminie 30 dni od tego zdarzenia. Z ustaleń kontroli NIK wynika, iż znaczna część podmiotów nie wywiązała się z tego obowiązku. I tak, w 2019 r. w 55 przypadkach (16,2%) czas, który upłynął pomiędzy datą wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu, a datą powiadomienia o tym GIF przekraczał 30 dni i wahał się od 31 do 1104 dni.

W obecnym brzmieniu art. 119a ustawy – Prawo farmaceutyczne nie nakłada obowiązku podania daty wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny w powiadomieniu o pierwszym wprowadzeniu

²⁶ Stanowi on bowiem podstawę żądania przekazania raportu, po powzięciu informacji o wątpliwościach, co do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, wynikających z danych zgromadzonych w ramach nadzoru lub z powodu braku raportów odnoszących się do danej substancji czynnej po wydaniu pozwolenia.



do obrotu nie podawał tej daty, GIF zakładał, że przestrzega on przepisów ustawowych i w terminie 30 dni o tym fakcie powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

Najwyższa Izba Kontroli zwróciła uwagę, że przyjęte założenie może okazać się w wielu wypadkach fałszywe, biorąc pod uwagę, iż zidentyfikowano podmioty, które w powiadomieniu o pierwszym wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego naruszały ustawowy termin. Tym bardziej może to dotyczyć podmiotów, które nie podają w powiadomieniu takiej daty.

Zgodnie z obecnym brzmieniem art. 119a ust. 2a ustawy – Prawo farmaceutyczne, jedyną sankcją za niepowiadomienie GIF o wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w ustawowym terminie jest wydanie decyzji o wycofaniu go z rynku. Może być ona dotkliwa dla podmiotu odpowiedzialnego, ale w praktyce nie była stosowana. GIF w ogóle nie korzystał z uprawnienia do nakładania kary, jaką daje ust. 2a ustawy. Jednocześnie odsetek podmiotów, które nie respektowały ustawowego obowiązku był znaczący, a skala naruszenia terminu bardzo zróżnicowana.

GIF nie zawsze wywiązywał się z obowiązku niezwłocznego kierowania zarejestrowanego produktu leczniczego do badań jakościowych, wynikającego z art. 119a ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne. Nie wprowadzono także procedury monitorowania realizacji decyzji GIF, podejmowanych na podstawie art. 119a ust. 1 ustawy o skierowaniu produktów leczniczych do badań jakościowych.

Opóźnienia w realizacji procedur określonych w art. 119a ustawy mogą stanowić zagrożenie dla pacjentów. Sytuacja, gdy

badanie jakościowe produktu leczniczego dopuszczanego po raz pierwszy do obrotu na terenie Polski odbywa się wiele miesięcy czy nawet lat od jego wprowadzenia na rynek powoduje, że wielu pacjentów skorzysta ze specyfiku zanim zostanie on przebadany przez niezależne od producenta laboratorium. Istnieje ponadto ryzyko, że na rynku od dawna znajdują się produkty lecznicze, dla których w ogóle nie uruchomiono procedury badań jakościowych na podstawie art. 119a ustawy.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pomimo że dysponował informacjami o wadach istniejących rozwiązań, do czasu kontroli NIK nie wprowadził zmian organizacyjnych ani nie doprowadził do zainicjowania prac legislacyjnych dotyczących badań jakościowych produktów leczniczych dopuszczanych po raz pierwszy do obrotu na terenie Polski.

Wnioski NIK

Istotne ustalenia kontroli NIK stały się podstawą sformułowania wniosków pokontrolnych kierowanych do Prezesa URPL, Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Ministra Zdrowia. Mają one na celu usprawnienie procesu rejestracji produktów leczniczych oraz rozpatrywania wniosków o zmiany porejestrycyjne, a także wzmocnienie nadzoru nad badaniami jakościowymi produktów leczniczych dopuszczanych po raz pierwszy do obrotu na terenie Polski.

Pod adresem Prezesa URPL wnioskowano o korzystanie z uprawnienia pozostawienia wniosków bez rozpoznania w wypadku uchybienia terminów na ich uzupełnienie, a tym samym wyeliminowanie praktyki wielokrotnego udzielania prolongaty

terminu na uzupełnienia dokumentacji lub złożenie wyjaśnień. Zwrócono uwagę na potrzebę wskazywania na możliwość skorzystania przez podmiot odpowiedzialny z art. 98 k.p.a. w przypadkach braku możliwości dotrzymania wyznaczonych przez Urząd terminów na dokonanie czynności. Za celowe uznano także podjęcie skutecznych działań służących osiągnięciu stabilizacji kadrowej Urzędu, a także zaniechanie praktyki przyjmowania zobowiązań porejestacyjnych w formie informacyjnej. Wnioski NIK dotyczyły także zapewnienia skutecznego nadzoru nad wypełnianiem przez podmioty odpowiedzialne warunków określonych w decyzjach dopuszczających do obrotu produktu lecznicze, wydanych na podstawie art. 23c ustawy – Prawo farmaceutyczne.

Do Głównego Inspektora Farmaceutycznego zwrócono się o pilne podjęcie działań, we współpracy z URPL i Narodowym Instytutem Leków, w celu zidentyfikowania produktów leczniczych, które mimo wprowadzenia do obrotu nie zostały skierowane do badań jakościowych oraz wydanie decyzji o wycofaniu ich z obrotu lub doprowadzenie do bezzwłocznego wykonania tych badań.

Biorąc pod uwagę, że wpływ na stwierdzone nieprawidłowości, szczególnie w przypadku URPL, miały problemy

związane z fluktuacją kadr i brakiem odpowiednich kandydatów do pracy, w ocenie NIK Minister Zdrowia powinien zapewnić warunki umożliwiające rozwiązanie tych problemów URPL.

Bardzo ważny jest wniosek *de lege ferenda* skierowany do Ministra Zdrowia o podjęcie działań legislacyjnych zmierzających do nowelizacji art. 119a ustawy – Prawo farmaceutyczne. Zdaniem Izby, powinien w nim zostać nałożony obowiązek powiadomienia o dacie wprowadzenia produktu leczniczego do obrotu. Natomiast sankcje zawarte w art. 119a ust. 2a, nakładane za niepowiadomienie GIF w ustawowym terminie, winny być zróżnicowane w zależności od skali naruszenia obowiązków informacyjnych. Niezbędne jest także wskazanie terminu na przekazanie próbki produktu leczniczego do badań jakościowych oraz określenie terminu ich wykonania, liczonego od dnia otrzymania próbki wraz z dokumentacją i niezbędnymi materiałami.

DANUTA NOSAL
doradca ekonomiczny,
PIOTR WASILEWSKI
doradca ekonomiczny,
Departament Zdrowia NIK

Słowa kluczowe: Arechin, wprowadzanie produktów leczniczych do obrotu, zmiany porejestacyjne, bezpieczeństwo lekowe pacjentów, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych



ABSTRACT

Inefficient Supervision of Medicines – Certification, Changes Following Registration and Sales Volume Control

In 2021, the Supreme Audit Office, taking into account the findings of a previous ad hoc audit, conducted the audit dedicated to registration of medicinal products and changes introduced following registration. The audit covered the years 2019–2021 (by 30 June) and focused on admitting to the market, as well as the safety of medicinal products admitted to the market within the national procedure. Unlike in the European procedures, only Polish bodies – the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Product (URPL) and the Chief Pharmaceutical Inspectorate (GIF) – are responsible for admitting medicinal products to the market and for supervision of their production. Moreover, the audit examined the changes introduced after registration, consisting in adding new therapeutical indications for medicinal products. Since the state bodies perform their statutory tasks via the officials they employ, the Supreme Audit Office has examined whether the President of the URPL and the GIF provided appropriate organisational conditions to fulfil these tasks.

Danuta Nosal, Economic Advisor, **Piotr Wasilewski**, Economic Advisor, Department of Health, NIK

Key words: admitting medicinal products to the market, medicine, patients safety, President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Product, President of the URPL, medicines quality tests