



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5453.10.2023.RPY.9

DECYZJA NR 12/WC/ZW/2024

Na podstawie art. 122 ust. 1 oraz art. 108 ust. 4 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.) oraz art. 104 § 1-2 i art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. - Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2024 r. poz. 572, z późn. zm.)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wycofuje z obrotu na terenie całego kraju produkt leczniczy:

Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, opakowanie 1 amp.-strzyk. 150 mg + 2 igły, GTIN 05900411009058, w zakresie następujących serii:

numer serii: 4201120, termin ważności: 12.2024;

numer serii: 4300099, termin ważności: 05.2025;

numer serii: 4201591, termin ważności: 04.2025;

podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 27165;

2) zakazuje wprowadzania do obrotu wskazanych powyżej serii produktu;

3) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności

UZASADNIENIE

Pismem nr ZI/07G/2022 z dnia 21 listopada 2022 r. pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, tj. Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 27165 na dopuszczenie do obrotu. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 28 października 2022 r.

Decyzją z dnia 21 grudnia 2022 r. znak: IWJP.5451.666.2022.MST.2, Główny Inspektor Farmaceutyczny, działając na podstawie art. 119a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), nakazał podmiotowi odpowiedzialnemu przekazanie produktu leczniczego do badań jakościowych do Narodowego Instytutu Leków.

W dniu 12 maja 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół nr NI-0079-23 z dnia 11 maja 2023 r. z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer 4201120, termin ważności 12.2024), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametrów *zawartość paliperidonu palmitynianu i analiza wielkości cząstek*.

Pismami z dnia 24 maja i 31 maja 2023 r., skierowanymi do Głównego Inspektora Farmaceutycznego, pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego poinformował, że podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, numer serii 4201120, termin ważności 12.2024 :

- zweryfikował wyniki badań stanowiących podstawę dla zwolnienia serii numer 4201120, termin ważności 12.2024, produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce i potwierdził, że wszystkie parametry odpowiadały wymaganiom specyfikacji jakościowej;
- dokonał przeglądu Raportów Wytwarzania Serii i nie stwierdził odchyłeń w procesie wytwarzania produktu leczniczego;
- dokonał przeglądu badań stabilności, potwierdzających stabilność produktu w całym okresie ważności;
- nie odnotował reklamacji;
- nie odnotował żadnych zgłoszeń działań niepożądanych;
- przedstawił certyfikat analityczny z dnia 30 maja 2023 r. dla przebadanej próby referencyjnej, potwierdzający spełnienie wymagań określonych w specyfikacji jakościowej;
- wniósł o wydanie decyzji w zakresie skierowania przedmiotowego produktu leczniczego do ponownych badań jakościowych, celem potwierdzenia, że produkt spełnia wymagania jakościowe określone w specyfikacji produktu leczniczego.

Mając na uwadze to, że wyjaśnienia złożone przez podmiot odpowiedzialny nie wykluczyły wystąpienia wady jakościowej, podejrzenie wystąpienia której było uzasadnione w związku z ekspertyzą Narodowego Instytutu Leków z dnia 11 maja 2023 r., Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzję nr 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r., którą wstrzymał obrót produktem leczniczym Palifren Long (*Paliperidonum*), zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułkostrzykawce, 150mg, numer GTIN: 05900411009058, w zakresie serii:

numer serii: 4201120, termin ważności: 12.2024

numer serii: DAR4201120, termin ważności: 12.2024

numer serii: S000001943, termin ważności: 05.2025

numer serii: 4300099, termin ważności: 05.2025

na terytorium całego kraju.

W dniu 26 czerwca 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął wniosek strony z dnia 23 czerwca 2023 r. o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego numer 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. (IWJP.5452.4.2023.RPY.2) oraz o umorzenie postępowania. W powyższym wniosku wskazano na możliwe przyczyny zaistniałych rozbieżności pomiędzy wynikami badań otrzymanymi w Narodowym Instytucie Leków a wynikami badań wytwórcy przedmiotowego produktu leczniczego dla parametrów: *zawartość paliperydonu palmitynianu oraz analiza wielkości cząstek*.

W dniu 1 sierpnia 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął wniosek strony z dnia 28 lipca 2023 r., w którym strona po raz drugi wnosi o uchylenie decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego numer 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. (IWJP.5452.4.2023.RPY.2), załączając dodatkowe wyjaśnienia w sprawie, które, w opinii strony, wskazują na błąd analityczny w laboratorium Narodowego Instytutu Leków. Strona informuje także, że drobne doprecyzowania dotyczące etapu przygotowania prób dla parametrów: *zawartość i analiza wielkości cząstek* zostały wprowadzone do dokumentacji rejestracyjnej przedmiotowego produktu (moduł 3.2.P.5.2) i zaimplementowane do Systemu Jakości dnia 26.07.2023 zmianą typu IA.

Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał następnie decyzję z dnia 19 września 2023 r. (znak: POWI.5455.25.2023.SK.5) utrzymującą w całości w mocy zaskarżoną decyzję 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. (znak; IWJP.5452.4.2023.RPY.2). W uzasadnieniu organ uwzględnił m.in. stanowisko Narodowego Instytutu Leków w odniesieniu do argumentów podnoszonych przez stronę.

W toku dalszego postępowania wyjaśniającego Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę, że konieczne jest przeprowadzenie postępowania, w ramach którego zostanie

potwierdzona albo wykluczona przesłanka niespełniania przez wskazany w decyzji nr 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. (IWJP.5452.4.2023.RPY.2). produkt leczniczy ustalonych dla niego wymagań jakościowych. Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazał, że wydane dotychczas w przedmiotowej sprawie orzeczenie Narodowego Instytutu Leków, tj. jednostki posiadającej status Państwowego Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych (OMCL) wskazuje na brak spełniania przez produkt leczniczy Palifren Long (*Paliperidonum*), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, 150 mg, ustalonych dla niego wymagań. Organ uznał jednak za konieczne dalsze wyjaśnienie podnoszonych przez stronę wątpliwości, w szczególności przez wzgląd, na to, że w podobnym tonie wypowiedział się również Narodowy Instytut Leków, który w stanowisku złożonym w toku postępowania odwoławczego dot. decyzji o wstrzymaniu obrotu wskazał na potencjalną zasadność ponownego przebadania tego produktu w zakresie parametru *analiza wielkości cząstek*.

Pismem z dnia 6 października 2023 r., które wpłynęło do Głównego Inspektora Farmaceutycznego w dniu 16 października 2023 r., podmiot odpowiedzialny poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego, że podjął działania mające na celu przekazanie próby produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce (pochodzącej z serii numer 4201120, termin ważności 12.2024) do ponownego przebadania przez Narodowy Instytut Leków w zakresie dwóch parametrów: *zawartość paliperydonu palmitynianu oraz analiza wielkości cząstek*.

W dniu 15 listopada 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynęło uzupełnienie protokołu badań nr NI- 0079-23 z dnia 10 listopada 2023 r. z ponownego badania parametru *analiza wielkości cząstek* przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbce produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer 4201120, termin ważności 12.2024), w którym ponownie wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *analiza wielkości cząstek*. Parametr *zawartość paliperydonu palmitynianu* nie był ponownie badany w Narodowym Instytucie Leków.

W dniu 24 listopada 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął wniosek strony z dnia 20 listopada 2023 r. o wydanie decyzji o wycofaniu z obrotu serii numer 4201120 produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, 150 mg, numer pozwolenia: 27165. Jednocześnie strona zawnioskowała o skierowanie serii 4300099, wstrzymanej w obrocie decyzją 3/2023 (IWJP.5452.4.2023.RPY.2) Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 16 czerwca 2023 r., do badań jakościowych w Narodowym Instytucie Leków, celem potwierdzenia spełnienia wymagań określonych w specyfikacji produktu leczniczego.

Pismem z dnia 7 grudnia 2023 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował podmiot odpowiedzialny, tj. Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie, o wszczęciu postępowania w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzenia do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, opakowanie 1 amp.-strzyk. 150 mg + 2 igły, GTIN 05900411009058. Organ przedstawił stronie dowody i materiały zgromadzone w sprawie i pouczył ją w trybie art. 10 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (dalej również jako: „K.p.a.”) o możliwości wypowiedzenia się w sprawie. Z uwagi na to, że postępowanie wszczęte ww. pismem było następstwem negatywnej oceny jakościowej produktu leczniczego przeprowadzonej w trybie art. 119a u.p.f., tj. pierwszej oceny jakościowej produktu wprowadzanego po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, a w toku dotychczasowych postępowań wyjaśniających strona nie przedstawiła dowodów pozwalających na identyfikację przyczyny zaistnienia wady oraz wykazujących, że stwierdzona wada jakościowa występuje w ramach niektórych tylko serii wskazanego powyżej produktu leczniczego, zakres postępowania objął cały wolumen produktu leczniczego (wszystkie serie). Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazał jednocześnie, że działanie organu dotyczące całego produktu może zostać ograniczone do poszczególnych serii, o ile strona zidentyfikuje przyczynę otrzymania wyniku niespełniającego ustalonych dla niego wymagań jakościowych i wykaże, że okoliczności te nie występują w odniesieniu do innych serii.

Pismem z dnia 2 lutego 2024 r. oraz pismem z dnia 20 lutego 2024 r., pełnomocnik podmiotu odpowiedzialnego poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o zidentyfikowaniu przyczyny powstania niezgodności, którą był błędnie ustanowiony limit wielkości cząstek na etapie badań śródoperacyjnych (limit ten przekraczał limit ustalony na etapach późniejszych tj. dla produktu „in bulk” i dla produktu gotowego), w związku z czym dla niektórych serii przedmiotowego produktu końcowy wynik badania dla parametru *analiza wielkości cząstek* na tym etapie wytwarzania przekroczył limit ustalony na etapach późniejszych, w tym limit dla produktu gotowego wprowadzanego do obrotu. Strona wykazała że okoliczności te występują w odniesieniu do serii o numerach: 4201120; 4300099; 4201591 i nie występują w odniesieniu do innych serii oraz zarekomendował wycofanie z obrotu przedmiotowego produktu leczniczego w zakresie serii: numer serii 4201120, termin ważności 12.2024 oraz numer serii 4300099, termin ważności 05.2025, natomiast, bazując na ocenie ryzyka, nie zarekomendował wycofania z obrotu serii numer 4201591, termin ważności 04.2025. Strona poinformowała też, że działania zapobiegawcze zostały wdrożone u wytwórcy.

Pismem z dnia 20 marca 2024 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny poinformował stronę o zakończeniu postępowania dowodowego w postępowaniu administracyjnym w przedmiocie wycofania z obrotu i zakazu wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, GTIN 05900411009058. Organ poinformował stronę, że w toku postępowania dowodowego ustalił, że wymogów jakościowych w zakresie parametrów analiza wielkości cząstek nie spełniają wyłącznie serie produktu numer: 4201120, termin ważności: 12.2024; 4300099, termin ważności: 05.2025; 4201591, termin ważności: 04.2025. W odniesieniu do pozostałych serii niezgodność z wymaganiami jakościowymi została natomiast wykluczona. Ponadto organ, działając na podstawie art. 10 § 1 K.p.a., poinformował stronę o możliwości wypowiedzenia się co do zgromadzonych w postępowaniu dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań.

Pismem z dnia 27 marca 2024 r. strona przesłała do organu stanowisko strony w sprawie, w którym ponownie wnosi o wycofanie z obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dwóch serii Palifren Long 150 mg: 4201120 termin ważności 12.2024; 4300099 termin ważności 05.2025 oraz o umorzenie postępowania administracyjnego w pozostałej części, tj.: w zakresie wycofania pozostałych serii produktu leczniczego Palifren Long 150 mg z obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, w tym serii numer 4201591, termin ważności: 04.2025, z uwagi na, zdaniem strony, brak przesłanek i dowodów wskazujących na niespełnianie przez te produkty lecznicze wymogów jakościowych.

W oparciu o ustalony w sposób opisany powyżej stan faktyczny Główny Inspektor Farmaceutyczny zważył następujące okoliczności prawne.

Zgodnie z art. 122 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (dalej również jako: „u.p.f.”), w razie stwierdzenia, że produkt leczniczy lub substancja czynna nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym, Główny Inspektor Farmaceutyczny wydaje decyzję o zakazie wprowadzenia lub o wycofaniu z obrotu produktu leczniczego lub substancji czynnej.

Zgodnie natomiast z art. 119a ust. 1-3 u.p.f., podmiot odpowiedzialny wprowadzający dany produkt leczniczy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest zobowiązany do poinformowania o tym fakcie Głównego Inspektora Farmaceutycznego, który nakazuje w drodze decyzji przekazanie tego produktu leczniczego do badań jakościowych przez właściwą jednostkę. Podmiot odpowiedzialny przekazuje następnie reprezentatywną próbę produktu leczniczego wraz ze stosowną dokumentacją oraz materiałami, które pozwalają na przeprowadzenie badania.

W przedmiotowej sprawie fakt niespełniania przewidzianych dla produktu leczniczego wymagań jakościowych został stwierdzony w toku badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków, tj. jednostkę posiadającą status Oficjalnego Laboratorium Kontroli Leków (OMCL)

certyfikowanego przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Produktów Leczniczych przy Radzie Europy (EDQM), w następstwie skierowania produktu leczniczego do badań po jego pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w trybie art. 119a u.p.f. Badanie wykazało, że przedmiotowy produkt nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej w zakresie parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu i analiza wielkości cząstek*. Wynik dla parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu* był poniżej dolnego poziomu dopuszczalności określonego w wymaganiach specyfikacji produktu. Wynik dla parametru *analiza wielkości cząstek* był powyżej górnego poziomu dopuszczalności określonego w wymaganiach specyfikacji produktu. Z uwagi na wątpliwości dotyczące pierwszego badania, wynikające z rozbieżności w zakresie interpretacji opisu metody badawczej, Narodowy Instytut Leków dokonał badania uzupełniającego na analogicznej próbie produktu. Podczas ponownego badania serii nr 4201120 przedmiotowego produktu leczniczego w Narodowym Instytucie Leków, w zakresie parametru *analiza wielkości cząstek*, z uwzględnieniem zmian w metodzie wprowadzonych przez stronę, ponownie wykazano, że przedmiotowy produkt nie odpowiada wymaganiom specyfikacji jakościowej, co zostało też ostatecznie potwierdzone przez stronę.

W toku dalszego postępowania wyjaśniającego strona przedłożyła wyjaśnienia wraz z wnioskami z audytu przeprowadzonego „ad hoc” u wytwórcy oraz z raportem z postępowania wyjaśniającego przeprowadzonego przez wytwórcę produktu leczniczego (pisma z 2 i 20 lutego 2024 r. oraz z 27 marca 2024 r.). W przedłożonych dokumentach strona przedstawiła m.in. opis procesu wytwarzania, przegląd procesu wytwarzania, jak również wyniki badania parametru *analiza wielkości cząstek i zawartość zawartość paliperydonu palmitynianu* dla serii walidacyjnych produktu Palifren Long (*Paliperidonium*), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce wraz z wykazem wszystkich serii przedmiotowego produktu dystrybuowanych na rynek polski oraz otrzymanymi dla nich wynikami badania parametru *analiza wielkości cząstek* na różnych etapach wytwarzania (kontrola śródoperacyjna, produkt „in bulk”, produkt gotowy). Strona potwierdziła uzyskanie wyniku poza specyfikacją dla parametru *analiza wielkości cząstek* dla serii produktu gotowego nr 4201120, nie potwierdziła natomiast uzyskania wyniku poza specyfikacją dla tej serii dla parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu*, wskazując jednocześnie, że w ocenie strony, prawdopodobne jest, że negatywny wynik badania dla parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu*, przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków dla serii 4201120 był skutkiem aglomeracji cząstek, związanej ze zbyt wysokim parametrem *analiza wielkości cząstek*. Strona wskazała również, że nie obserwuje niezgodności w wynikach badań stabilności przedmiotowego produktu oraz przedłożyła opis zaproponowanych, a następnie wdrożonych działań korygująco-zapobiegawczych oraz ocenę ryzyka bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

Wraz ze wskazaną powyżej dokumentacją strona przedstawiła stanowisko, zgodnie z którym prawdopodobną przyczyną powstania niezgodności i negatywnego wyniku analizy wykonanej przez Narodowy Instytut Leków jest to, że limit wielkości cząstek na etapie badań śródoperacyjnych (IPC) został ustanowiony przez wytwórcę na wyższym poziomie niż na etapach późniejszych (tj. dla produktu „*in bulk*” i dla produktu gotowego). Takie ukształtowanie limitów na poszczególnych etapach procesu wytwarzania strona uzasadniała systematycznym spadkiem wyników dla tego parametru w toku procesu wytwarzania, co miało pozwolić na zachowanie zgodności z bardziej rygorystycznymi limitami na dalszych etapach tego procesu. Zestawienie wyników badań przedmiotowego parametru na etapie badań śródoperacyjnych dla poszczególnych serii wykazało natomiast, że w przypadku serii produktu gotowego przekazanej do badań (tj. serii nr 4201120) oraz serii: 4300099 i 4201591 wynik parametru *analiza wielkości cząstek* co prawda mieścił się w limicie ustalonym dla badań IPC, ale przekraczał bardziej rygorystyczny limit (tj. limit dla produktu „*in bulk*” i dla produktu gotowego). Skutkiem takiego stanu rzeczy było natomiast to, że pomimo zakładanego systematycznego spadku wartości dla tego parametru na kolejnych etapach wytwarzania limit na etapie produktu gotowego (mniejszy w stosunku do limitu na etapie badań śródoperacyjnych) został przekroczony w przypadku serii o numerze 4201120, co wykazało badanie w Narodowym Instytucie Leków oraz badanie własne strony. W toku postępowania wyjaśniającego strona wskazała również, że negatywny wynik badania dla parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu*, może być skutkiem aglomeracji cząstek, związanej ze zbyt wysokim parametrem *analiza wielkości cząstek*. W ocenie strony taka skłonność do aglomeracji dotyczy również serii o numerze 4300099, na co wskazuje zbliżony wyniki badania *analizy wielkości cząstek* na ostatnim etapie badań IPC.

W odniesieniu do powyższych twierdzeń strony Główny Inspektor Farmaceutyczny nie znalazł podstaw do ich zakwestionowania, ponieważ znajdują one odzwierciedlenie w obiektywnie weryfikowalnym materiale dowodowym zgromadzonym w postępowaniu i w sposób logiczny i spójny wykazują odrębność wskazanych powyżej serii produktu leczniczego od pozostałych jego serii, która stanowiła przyczynę powstania wady jakościowej.

Organ nie może jednak przyjąć wyjaśnień strony w odniesieniu do serii nr 4201591. W toku postępowania strona przedstawiła stanowisko, z którego wynika, że w jej ocenie przedmiotowa seria produktu leczniczego nie jest zagrożona wadą analogiczną, jak dwie wyżej wymienione serie, bowiem wynik z ostatniego badania IPC dla *analizy wielkości cząstek* nieznacznie wykracza poza końcową specyfikację produktu i rozrzut pomiędzy wynikami jest niewielki. Z takim stanowiskiem strony Główny Inspektor Farmaceutyczny nie może się zgodzić.

Podkreślenia wymaga, że w toku postępowania wyjaśniającego strona zidentyfikowała zasadniczą przyczynę powstania niezgodności jakościowych dotyczących analizowanego produktu

lecniczego, którą był błędnie ustawiony limit wielkości cząstek na etapie badań śródoperacyjnych skutkujący wynikiem badania dla parametru analiza wielkości cząstek, który na tym etapie wytwarzania przekraczał limit ustalony na etapach późniejszych, w tym dla produktu gotowego wprowadzanego do obrotu. Przyczyna ta wystąpiła nie tylko w odniesieniu do serii nr 4201120 oraz nr 4300099, ale również w odniesieniu do serii 4201591 – co znajduje potwierdzenie albo w wynikach badań Narodowego Instytutu Leków (seria nr 421120), jak również w wynikach badań własnych strony (serie nr 4300099 i nr 4201591). Wskazywana przez stronę „nieznaczność” przekroczenia w odniesieniu do serii nr 4201591 nie ma znaczenia w kontekście oceny zasadności wycofania jej z obrotu, ponieważ brak jest danych odnoszących się do tempa sukcesywnego spadku wyników badań dla tego parametru na kolejnych etapach wytwarzania, z których wynikałoby, że w produkcie wprowadzanym do obrotu wyniki te będą odpowiadać ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym. Dowody przedstawione przez stronę i pozyskane przez organ niezależnie od niej wskazują zatem, że trzy serie produktu leczniczego objętego postępowaniem nie spełniają ustalonych dla tego produktu wymagań jakościowych, a jednocześnie brak jest dowodów, które w sposób wiarygodny i obiektywny odróżniałyby serię nr 4201591 od dwu pozostałych wadliwych serii w taki sposób, aby możliwe było przyjęcie, że nie jest ona obciążona wadą jakościową. Działania nadzorcze organu powinny zatem dotyczyć wszystkich trzech serii produktu leczniczego.

Natomiast w przypadku pozostałych serii, dla parametru *analiza wielkości cząstek*, na każdym etapie wytwarzania (końcowy etap badań śródoperacyjnych, produkt „*in bulk*” oraz produkt gotowy), zmniejszony limit (tj. limit dla produktu „*in bulk*” i dla produktu gotowego), przekroczony nie został, nie został także przekroczony limit dla parametru *zawartość paliperydonu palmitynianu* dla produktu gotowego, co strona potwierdziła przeprowadzonymi we własnym zakresie badaniami. Strona wykazała również, że wytwórca wdrożył działania zapobiegawcze polegające m. in. na obniżeniu limitu wielkości cząstek (limity alarmowe) na etapie kontroli śródoperacyjnej, aby kolejne serie nie zostały obciążone niezgodnością. Pozostałe serie, pomimo ich wytworzenia w procesie obciążonym wskazaną powyżej wadą, odpowiadały zatem ustalonym dla nich wymaganiom jakościowym, a zatem nie muszą być objęte działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Strona wskazała również przyjęte przez nią rozwiązania, które w ocenie organu dają gwarancję tego, że analogiczna wada jakościowa nie wystąpi w przyszłości.

Wobec powyższego Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że opisana powyżej wada jakościowa produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonium*, 150 mg, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, opakowanie 1 amp.-strzyk. 150 mg + 2 igły, GTIN 05900411009058, podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 27165 została potwierdzona dla serii: 4201120; 4300099; 4201591.

Wystąpiła zatem przesłanka wycofania produktu leczniczego z obrotu, o której mowa w art. 122 ust. 1 u.p.f.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanym powyżej produktem leczniczym (prowadzonym przed jego wstrzymaniem decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego) dokonana z wykorzystaniem Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi wykazała, że obrót ten prowadzony jest na obszarze całego kraju. Decyzja o wycofaniu z obrotu tego produktu powinna zatem odnosić się do obszaru całego kraju.

Niniejsza decyzja została wydana w następstwie negatywnego wyniku badań jakościowych przeprowadzonych w trybie art. 119a ust. 4 u.p.f., tj. badań dotyczących produktu leczniczego wprowadzanego po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Badanie to jest przeprowadzane na próbie dostarczanej przez podmiot odpowiedzialny zobowiązany do tego na podstawie decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego (art. 119a ust. 2 u.p.f.). Przedmiotowa próba obejmuje opakowania jednostkowe pochodzące z pojedynczej serii badanego produktu leczniczego, której jakość rzutuje jednak na ocenę zasadności pozostawienia w obrocie całego produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga bowiem, że art. 119a u.p.f. konstituuje instytucję obligatoryjnego badania jakościowego każdego produktu leczniczego wprowadzanego do obrotu na terytorium kraju po raz pierwszy i umożliwia on organom sprawującym nadzór nad jakością produktów leczniczych pozostających w obrocie (tj. organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej) ocenę jakości produktu dotychczas nie zweryfikowanej w warunkach prowadzonego nim obrotu już w momencie jego pojawienia się na rynku. Ma on zatem w istocie charakter prewencyjny, zmierzający do zabezpieczenia pacjentów przed wprowadzeniem po raz pierwszy do obrotu niepełnowartościowego produktu.

Powyższe znajduje potwierdzenie w brzmieniu relewantnych w sprawie przepisów ustawy. Przepisy art. 119a u.p.f., odnoszą się bowiem do „produktu leczniczego” w ogóle, nie zaś do produktu leczniczego w zakresie serii, w ramach której przekazane zostały opakowania jednostkowe wykorzystane do przeprowadzenia badania przez właściwą jednostkę. Art. 119a u.p.f. wskazuje zatem na konieczność skierowania do badań produktu leczniczego, które to badania są przeprowadzane na próbie tego produktu, która ma obrazować stan produktu wprowadzonego do obrotu, a nie tylko stan jednej z serii tego produktu. Podmiot odpowiedzialny, który wprowadza po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej kilka serii produktu leczniczego, czyni to na własne ryzyko, że w przypadku negatywnego wyniku badań jakościowych chociażby jednej z tych serii, produkt leczniczy (w całości) może zostać objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Działanie organu dotyczące całego produktu może zostać ograniczone do poszczególnych serii, o ile

strona zidentyfikuje przyczynę otrzymania wyniku niespełniającego ustalonych dla niego wymagań jakościowych i wykaże, że okoliczności te nie występują w odniesieniu do innych serii.

W kontekście sprawy zakończonej niniejszą decyzją należy podkreślić, że strona zidentyfikowała przyczynę powstania stwierdzonych nieprawidłowości i wykazała, że okoliczności te występują jedynie w odniesieniu do serii o numerze 4201120; 4300099; 4201591 i nie występują w odniesieniu do innych serii oraz potwierdziła, że odpowiednie działania zapobiegawcze zostały wdrożone przez wytwórcę.

Odnosząc się do pkt 3 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § K.p.a., decyzji, od której służy odwołanie, może być nadany rygor natychmiastowej wykonalności, gdy jest to niezbędne ze względu na ochronę zdrowia lub życia ludzkiego albo dla zabezpieczenia gospodarstwa narodowego przed ciężkimi stratami bądź też, że względu na inny interes społeczny lub wyjątkowo ważny interes strony.

W przedmiotowej sprawie wada jakościowa produktu leczniczego Palifren Long, *Paliperidonum*, 150 mg, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, opakowanie 1 amp.-strzyk. 150 mg + 2 igły, GTIN 05900411009058, polegała na niespełnieniu wymagań jakościowych zawartych w specyfikacji produktu dla parametru *analiza wielkości cząstek oraz zawartość paliperydonu palmitynianu*, W związku ze stwierdzoną w badaniach wyższą wartością *wielkości cząstek* oraz niższą *zawartością paliperydonu palmitynianu*, w stosunku do wymagań określonych w specyfikacji produktu, Główny Inspektor Farmaceutyczny stwierdził realne zagrożenie dla zdrowia pacjentów wynikające z braku właściwej jakości analizowanego produktu leczniczego.

Podkreślenia wymaga fakt, że kryteria akceptacji parametrów specyfikacji jakościowej wskazywane w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego są ustalane w oparciu o szeroko zakrojone badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego produktu. Dlatego też jakakolwiek niezgodność produktu leczniczego z tymi kryteriami musi być uznana za okoliczność stanowiącą realne i bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjentów – aż do momentu jednoznacznego zidentyfikowania powodu powstania odchylenia i udowodnienia, że nie stanowi ono takiego zagrożenia. Strona nie przekazała informacji, które mogły zostać uznane przez organ za wystarczający dowód na okoliczność braku zagrożenia wystąpienia wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przedmiotowej serii produktu leczniczego.

Zgodnie z art. 67 ust. 1 i 2 u.p.f., zakazany jest obrót, a także stosowanie produktów leczniczych nieodpowiadających ustalonym wymaganiom jakościowym, a produkty te podlegają zniszczeniu, chyba że organ dokonujący wycofania z obrotu produktu leczniczego nieodpowiadającego ustalonym

dla niego wymaganiom jakościowym zezwoli na inne wykorzystanie tego produktu leczniczego. Niniejsza decyzja takiej możliwości nie przewiduje.

Zgodnie z art. 40 rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniającego dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady przez określenie szczegółowych zasad dotyczących zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub - w przypadku importu równoległego lub dystrybucji równoległej produktów leczniczych opatrzonych równoważnym niepowtarzalnym identyfikatorem do celów zgodności z art. 47a dyrektywy 2001/83/WE - osoba odpowiedzialna za wprowadzenie tych produktów leczniczych do obrotu podejmuje niezwłocznie następujące działania:

- a) zapewnia wycofanie niepowtarzalnego identyfikatora produktu leczniczego, który ma być wycofany, z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu obsługującego terytorium państwa członkowskiego lub państw członkowskich, w których ma miejsce wycofanie;
- b) jeżeli niepowtarzalny identyfikator produktu leczniczego, który został skradziony, jest znany, zapewnia wycofanie go z każdego krajowego lub ponadnarodowego systemu, w którym informacja o tym produkcie jest przechowywana;
- c) w systemach, o których mowa w lit. a) i b), oznacza dany produkt odpowiednio jako wycofany lub skradziony.

Strona po otrzymaniu powyższej decyzji, zobowiązana jest do natychmiastowego podjęcia działań określonych w przepisach rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 marca 2008 r. w sprawie określenia szczegółowych zasad i trybu wstrzymywania i wycofywania z obrotu produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 969).

Mając powyższe na uwadze, Główny Inspektor Farmaceutyczny orzekł jak w sentencji.

POUCZENIE

Zgodnie z art. 127 § 3 k.p.a. od decyzji nie służy odwołanie, jednakże strona w terminie 14 dni od doręczenia niniejszej decyzji może zwrócić się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

Stosownie do treści art. 130 § 3 pkt 1 k.p.a. niniejsza decyzja podlega wykonaniu z chwilą doręczenia stronie. Zgodnie z art. 130 § 3 pkt 1 k.p.a. w zw. z art. 130 § 2 k.p.a. wniesienie wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy nie wstrzymuje wykonania niniejszej decyzji.

Ponadto na podstawie art. 52 § 3 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. - Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2023 r. poz. 259), jeżeli stronie przysługuje prawo do zwrócenia się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy, strona może wnieść skargę na tę decyzję bez skorzystania z tego prawa. Skargę należy wnieść do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie w terminie 30 dni od dnia doręczenia decyzji, za pośrednictwem Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Wysokość wpisu od skargi wynosi 200 złotych. Strona może ubiegać się o zwolnienie od kosztów sądowych oraz przyznanie prawa pomocy na zasadach określonych w ustawie Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (art. 239-262 ww. ustawy).

Zgodnie z art. 127a § 1 k.p.a. strona przed upływem terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy może zrzec się prawa do jego wniesienia wobec organu, który wydał decyzję. Z dniem doręczenia organowi administracji publicznej oświadczenia o zrzeczeniu się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy przez ostatnią ze stron postępowania, decyzja staje się ostateczna i prawomocna.

Marcin Wójtowicz
Dyrektor Generalny p.o. Główny Inspektor
Farmaceutyczny
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJĄ:

1. **Strona:** Strona/podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A., Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów; reprezentowany przez: [REDACTED]

Do wiadomości:

1. Minister Zdrowia;
 2. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
 3. Główny Lekarz Weterynarii;
 4. Główny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego;
 5. WIF – wszyscy;
 6. Narodowy Instytut Leków;
- ad acta