



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

POWI.5455.25.2023.SK.5

DECYZJA

Na podstawie art. 112 ust. 1 pkt 1, art. 108 ust. 4 pkt 2 oraz art. 121 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 ze zm.; dalej „u.p.f.”) oraz art. 138 § 1 pkt 1 w zw. z art. 127 § 3 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (Dz.U. z 2023 r. poz. 775 ze zm.; dalej „k.p.a.”),

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

po rozpoznaniu wniosku Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie, Czosnów (KRS: 0000116926) o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej własną decyzją nr 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. znak IWJP.5452.4.2023.RPY.2 w przedmiocie wstrzymania w obrocie na terenie całego kraju produktu leczniczego: Palifren Long (*Paliperidonium*), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, 150 mg, nr GTIN 05900411009058, w tym:

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

i nadającej decyzji rygor natychmiastowej wykonalności

utrzymuje zaskarżoną decyzję w całości w mocy

UZASADNIENIE

Główny Inspektor Farmaceutyczny (dalej: „GIF” lub „Organ”) decyzją z dnia 21 grudnia 2022 r. znak IWJP.5451.666.2022.MST.2 skierował do badań jakościowych produkt leczniczy Palifren Long (*Paliperidonium*), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce, 150 mg, nr GTIN 05900411009058 (dalej również w skrócie: „Palifren Long”) z związku z pierwszym wprowadzeniem ww. produktu leczniczego do obrotu.

W dniu 12 maja 2023 r. do Organu wpłynął protokół badań z dnia 11 maja 2023 r. nr NI-0079-23 dot. Palifrenu Long, sporządzony przez Narodowy Instytut Leków (dalej również jako: „NIL” lub „Instytut”). W protokole tym stwierdzono, że badana próbka Palifrenu Long, seria nr 4201120, nie spełnia wymagań określonych w dokumentacji produktu leczniczego dla parametrów *zawartość paliperydonu palmitynianu i analiza wielkości cząstek* oraz spełnia wymagania określone w dokumentacji produktu leczniczego dla pozostałych badanych parametrów.

W związku z powyższym GIF decyzją nr 3/2023 z dnia 16 czerwca 2023 r. znak IWJP.5452.4.2023.RPY.2 wstrzymał w obrocie na terenie całego kraju ww. produkt leczniczy Palifren Long, w tym serie: 4201120, DAR4201120, S000001943, 4300099 oraz nadał decyzji rygor natychmiastowej wykonalności. GIF uznał bowiem, że wystąpiło uzasadnione podejrzenie wystąpienia wady jakościowej produktu leczniczego.

Podmiotem odpowiedzialnym dla ww. produktu leczniczego jest Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie, Czosnów (KRS: 0000116926, dalej: „Spółka”, „Strona” lub „podmiot odpowiedzialny”).

Pismem z dnia 23 czerwca 2023 r. podmiot odpowiedzialny złożył do GIF wnioski o ponowne rozpatrzenie sprawy zakończonej ww. decyzją z dnia 16 czerwca 2023 r., formułując żądanie uchylecia decyzji w całości i umorzenia postępowania.

Spółka zarzuciła Organowi naruszenie:

- art. 7, 75 oraz 77 k.p.a. poprzez brak dokładnego wyjaśnienia stanu faktycznego sprawy, pomimo wiedzy o rozbieżnościach w wynikach badań przedstawianych przez Narodowy Instytut Leków oraz przedstawianych przez podmiot odpowiedzialny wyników badań prób referencyjnych przeprowadzonych przez wytwórcę produktu leczniczego i, pomimo takiej wiedzy, niepodjęcia jakichkolwiek działań mających na celu ich wyjaśnienie;
- art. 7, 8, 77, 80 k.p.a. poprzez dokonanie wybiórczej i niepełnej oceny dowodów zgromadzonych w sprawie, poprzez niewzięcie pod uwagę i niedokonanie analizy badań dla produktu leczniczego Palifren Long, dostarczonych pismami z dnia 24 maja 2023 r. i 31 maja 2023 r. przez podmiot odpowiedzialny;
- art. 108 ust. 4 pkt 2 u.p.f. poprzez błędne uznanie, że produkt leczniczy Palifren Long nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym, pomimo że dostarczane przez podmiot odpowiedzialny wyniki badań wskazywały na spełnienie wszystkich wymogów i pełną zgodność produktu ze specyfikacją.

Do wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy Strona załączyła Kartę Analizy Ryzyka numer 090/2023/01 wraz z wynikami badań: załącznik nr 17 do Analizy Ryzyka.

Pismem z dnia 21 lipca 2023 r. GIF zawiadomił Stronę o zamiarze zakończenia postępowania odwoławczego i wydania decyzji, wyznaczając jej jednocześnie 14-dniowy termin na wypowiedzenie się w sprawie.

W odpowiedzi na powyższe zawiadomienie pismem z dnia 28 lipca 2023 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił dodatkową argumentację w sprawie oraz przedłożył następującą dokumentację:

- Certyfikat analityczny z retestu próbek archiwalnych produktu leczniczego Palifren Long, 150 mg, 4201591, 4300099, 43000100 oraz przekazanej próbek 4201120 w celu wykluczenia wpływu transportu;
- Certyfikat analityczny prób wskazany do certyfikacji produktu dla serii 4201120, 4201591, 4300099, 43000100;
- Protokół badań NIL;
- Pliki video;
- Zaktualizowany moduł 3.2.P.5.2 - procedura analityczna odnoszący się do zmian w metodzie zawartości paliperidonu palmitynianu oraz PSD;
- Oświadczenie o kwalifikacji zmiany.

Pismem z dnia 7 sierpnia 2023 r. znak POWI.5455.25.2023.SK.4 Główny Inspektor Farmaceutyczny zwrócił się do Narodowego Instytutu Leków z prośbą zajęcie stanowiska w sprawie. Organ wyjaśnił, że z informacji przekazanych mu przez podmiot odpowiedzialny wynika, że Wytwórca ww. produktu leczniczego Pharmathen International S.A. przeprowadził trzykrotnie badania tego produktu leczniczego, które wykazały, że produkt ten spełnia wszystkie wymogi i wykazuje pełną zgodność ze specyfikacją.

W związku z powyższym GIF zwrócił się do NIL o wskazanie, czy w ocenie NIL zaistniałe rozbieżności pomiędzy wynikami badań Instytutu oraz wynikami badań wytwórcy produktu leczniczego dla paramentów zawartość *paliperydonu palmitynianu* i *analiza wielkości cząstek* mogą wynikać z:

1. w przypadku parametru zawartość *paliperydonu palmitynianu*: z niedostatecznie dokładnego (precyzyjnego) pobrania i ujednoczenia próby do badania niniejszego parametru (krytyczny etap wskazany przez wytwórcę produktu) — skoro wynik parametru „dokładność dawki” potwierdza, że zawartość substancji czynnej w produkcie wynosi 99,9%;
2. w przypadku parametru *analiza wielkości cząstek*: z braku doszczegółowienia zapisu w dokumentacji rejestracyjnej dotyczącego konieczności użycia odgazowanego rozpuszczalnika, tak jak jest to ujęte w metodzie wewnętrznej wytwórcy jako tzw. *critical note*.

Ponadto GIF wyjaśnił, że powstała wątpliwość czy badania przeprowadzone przez NIL mogą być obarczone błędem analitycznym w postaci przygotowania prób bez zastosowania dokładnie takiej samej metody, jaką stosuje Wytwórca produktu. Podmiot odpowiedzialny przedstawił bowiem filmy z przeprowadzenia analizy zawartości substancji czynnej *paliperydonu palmitynianu* oraz *wielkości cząstek (PSD)* przez Analityków Wytwórcy Pharmathen. Porównując film z przeprowadzonego

przez Analityków Wytwórcy badania z zapisami w instrukcji analitycznej w dokumentacji rejestracyjnej Produktu — moduł 3.2.P.5.2, podmiot odpowiedzialny zaobserwował, że w przedmiotowej instrukcji analitycznej metoda wymaga niewielkiego doprecyzowania w poniższym zakresie:

1. sposób wytrząsania każdej ampułkostrzykawki przez Analityka;
2. sposób przenoszenia nawożonej substancji czynnej do przygotowania standardu;
3. sposobu mieszania próby średniej przed etapem naważenia próby do zawartości oraz rozcieńczenia w przypadku analizy wielkości cząstek (PSD);
4. rozcieńczenie próby badanej do rozpuszczalnika (acetonitrylu) w przypadku metody zawartości;
5. w zakresie poddania ultradźwiękom prób do zawartości;
6. odgazowania wody oczyszczonej (dyspergatora) przed użyciem do analizy wielkości cząstek.

W związku z przedstawionymi przez Stronę wątpliwościami GIF zwrócił się do NIL o stosowne wyjaśnienia, a zatem czy zasadnym jest przyjęcie, że badanie przeprowadzone przez NIL, mogło być obarczone opisanymi powyżej błędami. GIF przekazał również nagranie pozyskane przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby przyjęcia stanowiska przez NIL w zakreślonym zakresie.

Po analizie materiału dowodowego zgromadzonego w sprawie oraz zapoznaniu się z treścią wniesionego w sprawie wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy, GIF utrzymuje w mocy zaskarżoną decyzję.

Na wstępie wyjaśnienia wymaga, że zgodnie z dyspozycją art. 108 ust. 4 pkt 2 u.p.f. organy Inspekcji Farmaceutycznej wydają decyzje w zakresie wstrzymania, zakazu wprowadzania, wycofania z obrotu lub stosowania produktów leczniczych w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia, że dany produkt nie odpowiada ustalonym wymaganiom jakościowym lub został sfałszowany.

Zgodnie z art. 121 ust. 1 u.p.f. w razie uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom, lub wobec podejrzenia, że produkt leczniczy został sfałszowany, wojewódzki inspektor farmaceutyczny wydaje decyzję o wstrzymaniu na terenie swojego działania obrotu określonych serii produktu leczniczego. O podjętej decyzji wojewódzki inspektor farmaceutyczny powiadamia niezwłocznie Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Natomiast stosownie do art. 121 ust. 2 u.p.f. decyzję o wstrzymaniu obrotu produktem na obszarze całego kraju podejmuje Główny Inspektor Farmaceutyczny. Decyzje, o których mowa w art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f., mogą być opatrzone klauzulą natychmiastowej wykonalności, o czym stanowi art. 121 ust. 4 u.p.f.

Z powyższych regulacji wynika, że do podstawowych zadań Głównego Inspektora Farmaceutycznego należy czuwanie nad jakością produktów leczniczych i ich obrotem, tak by pacjenci otrzymali właściwy oraz pełnowartościowy produkt leczniczy. Podstawowym zadaniem organów

Inspekcji Farmaceutycznej jest przede wszystkim działanie prewencyjne, a więc niedopuszczenie do potencjalnej możliwości, w której dojdzie do pozostawienia w obrocie produktów leczniczych niespełniających wymagań jakościowych.

Należy również wskazać, że kluczowe znaczenie dla stosowania art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f. ma wykładnia użytych przez ustawodawcę terminów „wymagania” oraz „uzasadnione podejrzenie”. Nie budzi żadnych wątpliwości, że wymagania, o których mowa w art. 121 ust. 1 u.p.f. obejmują ustalone dla niego wymagania jakościowe. Z kolei istnienie „uzasadnionego podejrzenia” stanowi warunek materialny sprowadzający się do istnienia podstawy faktycznej do wstrzymania obrotu. Nie chodzi tu o ustalenie, że określony produkt leczniczy lub wyrób medyczny nie spełnia wymagań, lecz o to, że zebrane dowody muszą wskazywać na prawdopodobieństwo niespełnienia wymagań (zob. P. Ślęzak [w:] L. Ogieło (red.), *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, Legalis 2018 i powołana tam uchwała SN(7) z 28 września 2006 r., I KZP 8/06, OSNKW 2006, Nr 10, poz. 87).

W rozpoznawanej sprawie przeprowadzone przez Narodowy Instytut Leków badania jakościowe produktu leczniczego Palifren Long 150 mg dla serii nr 4201120 wykazały, że badana próbka nie spełnia wymagań jakościowych dla parametrów *zawartość paliperydonu palmitynianu* i *analiza wielkości cząstek* (Protokół badań NIL z dn. 1 maja 2023 r. nr NI-0079-23). Z uwagi na powyższe, GIF wstrzymał w obrocie na terenie całego kraju wszystkie serie Palifrenu Long, 150 mg, pozostające obecnie w obrocie, o czym orzekł zaskarżoną decyzją z dnia 16 czerwca 2023 r. GIF uznał bowiem, że

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wraz z wnioskiem o ponowne rozpoznanie sprawy oraz przy piśmie z dnia 28 lipca 2023 r.: kartę Analizy Ryzyka numer 090/2023/01 wraz z wynikami badań: załącznik nr 17 do Analizy Ryzyka, a także - Certyfikat analityczny z retestu próbek archiwalnych produktu leczniczego Palifren Long, 150 mg, 4201591, 4300099, 43000100 oraz przekazanej próbek 4201120 w celu wykluczenia wpływu transportu, Certyfikat analityczny prób wskazany do certyfikacji produktu dla serii 4201120, 4201591, 4300099, 43000100; pliki video z przeprowadzenia analizy zawartości substancji czynnej paliperydonu palmitynianu oraz wielkości cząstek (PSD) przez Analityków Wytwórcy Pharmathen, zaktualizowany moduł 3.2.P.5.2 - procedura analityczna odnoszący się do zmian metodzie zawartości paliperidonu palmitynianu oraz PSD oraz oświadczenie o kwalifikacji zmiany.

W większości są to dokumenty pochodzące od wytwórcy produktu leczniczego Palifren Long tj. Pharmathen International S.A.

Ponadto w piśmie z dnia 28 lipca 2023 r. Strona podniosła, że zaistniałe rozbieżności pomiędzy wynikami badań Instytutu oraz wynikami badań wytwórcy produktu leczniczego dla paramentów *zawartość paliperydonu palmitynianu* i *analiza wielkości cząstek* mogą wynikać z:

1. w przypadku parametru zawartość *paliperydonu palmitynianu*: z niedostatecznie dokładnego (precyzyjnego) pobrania i ujednoczenia próby do badania niniejszego parametru (krytyczny etap wskazany przez wytwórcę produktu) — skoro wynik parametru „dokładność dawki” potwierdza, że zawartość substancji czynnej w produkcie wynosi 99,9%;
2. w przypadku parametru *analiza wielkości cząstek*: z braku doszczegółowienia zapisu w dokumentacji rejestracyjnej dotyczącego konieczności użycia odgazowanego rozpuszczalnika, tak jak jest to ujęte w metodzie wewnętrznej wytwórcy jako tzw. *critical note*.

Ponadto Strona podniosła, że badania przeprowadzone przez NIL mogą być obarczone błędem analitycznym w postaci przygotowania prób bez zastosowania dokładnie takiej samej metody, jaką stosuje Wytwórca produktu.

Mając na uwadze powyższe, Organ pismem z dnia 7 sierpnia 2023 r. znak POWI.5455.25.2023.SK.4 zwrócił się do NIL o zajęcie stanowiska co do wskazanych powyżej wątpliwości.

W odpowiedzi z dnia z dnia 24 sierpnia 2023 r. NIL wskazał m.in. że opisany w dokumentacji dla różnych dawek produktu Palifren Long sposób przygotowania próbek do badania parametru zawartość *paliperydonu palmitynianu* różni się jedynie liczbą ampułkostrzykawkę użytych do spulowania próbki na pierwszym etapie badania. Dalsze postępowanie z próbką jest identyczne dla wszystkich dawek.

Odnosząc się do zaistniałych rozbieżności pomiędzy wynikami NIL oraz wynikami Wytwórcy z badań produktu leczniczego dla parametru zawartość *paliperydonu palmitynianu* i wskazanych ich hipotetycznych przyczyn (błąd analityczny) NIL poinformował, że próbki zostały pobrane i ujednoczone w sposób identyczny jak na przedstawionym filmie wytwórcy Pharmaten International S.A., jednakowo dla wszystkich 4 nadesłanych do badań dawek produktu leczniczego i były oznaczane równocześnie wobec tych samych roztworów wzorca *paliperydonu palmitynianu*.

Ponadto Instytut wskazał, że badanie parametru zawartość *paliperydonu palmitynianu* dla dawki 150 mg zostało kilkakrotnie powtórzone. Wszystkie otrzymane wyniki, dla 12 wykonanych próbek, w różnych laboratoriach NIL i przez różnych analityków, wobec różnych niezależnie przygotowanych wzorców, są zbieżne (RSD 0,81%). W opinii NIL wyklucza to możliwość wystąpienia przypadkowego błędu analitycznego. Również wskazane w piśmie POWI.5455.25.2023.SK.4 wątpliwości dotyczące potencjalnych błędów spowodowanych brakiem doprecyzowania opisu metody analitycznej w dokumentacji na podstawie przesłanego materiału filmowego, zdaniem NIL nie są zasadne dla oznaczania zawartości substancji czynnej.

Analizując retrospektywnie sposób przygotowania próbki w NIL w zakresie wszystkich czynności, Instytut stwierdził, że były one wykonane z najwyższą starannością i nawet większą dbałością o szczegóły, niż to widać na filmie.

Ponadto NIL podkreślił, że w trakcie postępowania z wynikiem OOS, sposób przygotowania próbek, uwzględniając dopełnianie „do kreski” i rozpuszczanie z użyciem ultradźwięków, był dokładnie taki, jak opisano w metodzie analitycznej wytwórcy.

Instytut wskazał również, że parametr *dokładność dawki* jest najistotniejszym, z punktu widzenia skuteczności leku dla pacjenta, parametrem badanym dla leków w postaci zawiesiny do wstrzykiwań. Badanie dokładności dawki, zgodnie z metodyką wytwórcy, przeprowadza się według procedury, która może odzwierciedlać sposób podania produktu leczniczego pacjentowi przez personel medyczny. W ulotce dołączonej do opakowania, w części przeznaczonej wyłącznie dla personelu medycznego w punkcie 7 wskazano, co następuje: Wstrzyknąć całą zawartość ampułkostrzykawki domięśniowo, powoli, głęboko w wybrany mięsień pacjenta.

NIL wyjaśnił, że przygotowanie próbki badanej, do badania dokładności dawki, polega na całkowitym przeniesieniu zawartości pojedynczej ampułkostrzykawki do oddzielnej kolby o określonej pojemności (bez etapu uśredniania próbki, jak w badaniu zawartości). Następnie, po dalszych czynnościach składających się na przygotowanie próbki, wykonuje się oznaczenie zawartości substancji czynnej w próbkach niezależnie w każdej z losowo wybranych ampułkostrzykawek. Dla parametru *dokładność dawki* w NIL uzyskano wynik średniej zawartości na poziomie 99,9% wartości deklarowanej, a każda z badanych jednostek mieściła się w zakresie 98,7 * 101,7% średniej zawartości (przy wymaganiu specyfikacji: 90,0 -110,0% wartości deklarowanej).

NIL wskazał także, że ze względu na postać produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny deklaruje stosowanie nadmiaru technologicznego zawiesiny w ampułkostrzykawkach (mający zapewnić podanie pacjentowi pełnej i właściwej terapeutycznie dawki leku, po uwzględnieniu niewielkich strat w objętości zawiesiny pozostającej po iniekcji w igle i na wewnętrznych ściankach ampułkostrzykawki), który dla dawki 150 mg wynosi 6,1%. Dla parametru objętość płynu uzyskiwana z ampułkostrzykawki wartości wymagane specyfikacją wynoszą: 1,50 - 1,61 ml, zaś wynik uzyskany w trakcie badania w NIL to: 1,60 ml (co stanowi 106,7% wartości deklarowanej). Zarówno ten wynik, jak również inny sposób przygotowania próbek do oznaczenia dokładności dawki mają znaczenie dla uzyskania wyniku zgodnego ze specyfikacją dla parametru *dokładność dawki* przy równoczesnym niespełnieniu wymagania specyfikacji dla parametru *zawartość palmitynianu paliperidonu* i z punktu widzenia analitycznego nie należy ich ze sobą łączyć (wynik badania parametru *dokładność dawki* wprost wskazuje, jaki procent substancji czynnej jest dostarczany pacjentowi, zaś wynik badania parametru *zawartość paliperidonu palmitynianu* informuje o stężeniu substancji czynnej w zawieszynie w ampułkostrzykawce).

Instytut wskazał także, że badanie parametru analiza wielkości cząstek, dla produktu leczniczego Palifren Long zostało kilkakrotnie powtórzone. Wszystkie otrzymane wyniki są zbieżne i w odniesieniu do wielkości cząstek nie spełniają wymagań specyfikacji.

NIL zauważył, że na przedstawionym filmie dokumentującym wykonanie badania, analityk ruchem okrężnym miesza próbkę za pomocą pipetki Pasteura, która *de facto* nie służy do mieszania. Ponadto, po zakończeniu mieszania analityk pobiera pewną ilość zawiesiny do pipetki, a następnie odkłada ją, odrzucając tym samym część próbki. W ocenie NIL nie jest to postępowanie właściwe w procesie przygotowania próbki do badania rozkładu wielkości cząstek. Sposób mieszania próbki i odrzucenie jej części przed etapem rozcieńczenia może mieć wpływ na wynik analizy.

W badaniach NIL, spulowaną próbkę homogenizowano w probówce typu falcon, delikatnie obracając zawiesinę, celem zapobieżenia przed jej napowietrzeniem. Po rozcieńczeniu zawiesiny próbkę mieszano analogicznie nie krócej niż 5 min, kontrolując potencjalną obecność pęcherzyków powietrza.

W opinii NIL, na podstawie wieloletniego doświadczenia w wykonywaniu badań rozkładu wielkości cząstek, niektóre z praktyk Wytwórcy nie są poprawne analitycznie i nie zapewniają uzyskiwania miarodajnych wyników.

Mając powyższe na uwadze GIF zauważa, że Narodowy Instytut Leków stanowczo zaprzeczył, aby wykonane przez niego badanie jakościowe było obarczone błędami analitycznymi, na które wskazuje podmiot odpowiedzialny. Nie bez znaczenia pozostaje i ta okoliczność, że zdaniem NIL niektóre z praktyk Wytwórcy nie są poprawne analitycznie i nie zapewniają uzyskiwania miarodajnych wyników.

Mając powyższe na uwadze GIF uznał, że na obecnym etapie sprawy, zastosowanie art. 121 ust. 1 i 2 u.p.f. jest uzasadnione, ponieważ ustalony stan faktyczny sprawy wskazuje na istnienie uzasadnionego podejrzenia, że przedmiotowy produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym.

GIF przyjął wyjaśnienia Instytutu z dnia 24 sierpnia 2023 r. i uznał je za spójne, logiczne i należycie uzasadnione. Instytut wykluczył możliwość powstania błędów analitycznych w czasie badania, a także wskazał, że pewne czynności są wykonywane przez Wytwórcę w toku przeprowadzanych przez niego badań jakościowych w sposób niewłaściwy. Zaznaczyć przy tym należy, że NIL jest jednostką posiadającą status Państwowego Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych (OMCL - *Official Medicines Control Laboratory*). Jako element sieci OMCL NIL jest instytucją ochrony zdrowia publicznego, która wykonuje badania laboratoryjne produktów leczniczych przed i po wprowadzeniu do obrotu, w celu ogólnego nadzoru nad produktami leczniczymi dla bezpieczeństwa pacjenta. Ponadto dodać należy, że jest to jednostka posiadająca stosowną atestację i akredytację (Instytut posiada Certyfikat akredytacji wydany przez Polskie Centrum Akredytacji i atestację wydana

przez Europejski Dyrektoriat Jakości Leków). Ponadto, NIL jest laboratorium niezależnym i podmiotem ustawowo umocowanym do przeprowadzania badań jakościowych na podstawie art. 119a u.p.f.

Badania przedłożone przez Stronę w niniejszym postępowaniu zostały wykonane przez Wytwórcę produktu leczniczego Palifren Long, a więc podmiot prywatny nie powołany do wykonywania badań określonych w art. 119a u.p.f., nieposiadający statusu laboratorium OMCL, który jest również podmiotem współpracującym z podmiotem odpowiedzialnym (wytwórcą produktu leczniczego).

Badanie wykonane na podstawie art. 119a u.p.f. ma potwierdzać jakość produktu wprowadzanego do obrotu w związku z koniecznością zapewnienia bezpieczeństwa lekowego pacjentom. Podmiot odpowiedzialny, wprowadzając nowy produkt na rynek powinien legitymować się pozytywnym wynikiem badań. Wykonanie badań, spoczywa natomiast na organie – poprzez skierowanie produktu do badań a następnie na laboratorium będącym podmiotem bezstronnym, zapewniającym gwarancję państwową rzetelności wykonanych badań, w konsekwencji zapewniając bezpieczeństwo lekowe pacjentom. Gwarantuje to wiarygodność przeprowadzonego badania.

Z powyższych względów większą moc dowodową należało przyznać wynikom badań przedłożonym przez NIL.

Ponadto Organ zauważa, że Strona nie może skutecznie podnosić, że rozbieżność w wynikach badań dotycząca parametru *analiza wielkości cząstek* wynika z braku doszczegółowienia zapisu w dokumentacji rejestracyjnej dotyczącego konieczności użycia odgazowanego rozpuszczalnika i z tego powodu badania NIL są obarczone błędem. Skutki niewystarczającego doszczegółowienia dokumentacji obciążają bowiem podmiot odpowiedzialny. Zauważyć przy tym należy, że na podstawie dokumentacji danego produktu leczniczego produkt ten zostaje zarejestrowany i wprowadzony na rynek, czego konsekwencją jest skierowanie do pierwszego badania. To podmiot odpowiedzialny ponosi ryzyko związane z negatywnymi konsekwencjami niepełnej dokumentacji produktu leczniczego. Wymogi jakościowe produktów leczniczych, to przede wszystkim wymagania przewidziane w dokumentacji tego produktu.

Mając powyższe na uwadze, Organ uznał, że nadal istnieje ryzyko, że produkt leczniczy Palifren Long nie spełnia wymagań jakościowych, zatem spełniona jest przesłanka „uzasadnionego podejrzenia niespełniania wymagań jakościowych”, co z kolei obliguje Organ do zastosowania sankcji administracyjnej w postaci wstrzymania produktu w obrocie.

Wyjaśnić przy tym należy, że GIF uwzględnił wnioski dowodowe Strony złożone na etapie postępowania odwoławczego i przeprowadził dodatkowe postępowanie dowodowe celem ustalenia czy w sprawie nadal występuje przesłanka „uzasadnionego podejrzenia, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom”, a więc czy wyniki badań NIL nie są obarczone błędami, na które wskazywała Strona.

Na marginesie Organ wskazuje, że przepis art. 119a u.p.f. nie przewiduje dwukrotnego skierowania przez Organ produktu do badań na podstawie art. 119a u.p.f., co nie oznacza że strona wnosząc o zmianę uprzednio wydanego rozstrzygnięcia, nie może ponownie wykonać badań w laboratorium, o którym mowa w tym przepisie. Dotyczy to również sytuacji w której następuje to już po zamknięciu postępowania w sprawie wstrzymania produktu w obrocie. Pozytywny wynik dla produktu leczniczego, może stanowić w takim wypadku podstawę np. do żądania zmiany decyzji lub stwierdzenia wygaśnięcia decyzji w sprawie wstrzymania produktu leczniczego w obrocie.

Odnosząc się w tym miejscu do zarzutów podniesionych przez Spółkę we wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy, GIF stwierdza, że w całości nie zasługują one na uwzględnienie.

Strona upatruje naruszenia szeregu przepisów procesowych, a to art. 7, 8, 75, 77 i 80 k.p.a., a także prawa materialnego w postaci art. 108 ust. 4 pkt 2 u.p.f. przede wszystkim w tym, że Organ przed wydaniem decyzji I instancji dysponował wynikami badań jakościowych przedłożonych przez Stronę (pisma z dn. 24 maja 2023 r. i z dn. 31 maja 2023 r.), potwierdzającymi spełnienie wymagań jakościowych przez Palifren Long. Odnosząc się do powyższego, należy stwierdzić, że w dacie orzekania w I instancji tj. w dniu 16 czerwca 2023 r. w aktach administracyjnych znajdował się protokół badań NIL z dnia 1 maja 2023 r. nr NI-0079-23, który wskazywał na wady jakościowe badanej serii produktu leczniczego Palifren Long. Dokument ten stanowił wystarczającą podstawę, aby uznać, że wystąpiło „uzasadnione podejrzenie, że produkt leczniczy nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom”. Organ dysponował bowiem wiarygodnym dokumentem, sporządzonym przez niezależny podmiot wyspecjalizowany w przeprowadzaniu badań jakościowych produktów leczniczych, który stwierdzał brak spełniania badań jakościowych przez przebadaną próbkę Palifren Long. Należy także zauważyć, że dla wydania decyzji o wstrzymaniu w obrocie produktu leczniczego miarodajną przesłanką jest „uzasadnione podejrzenie” wystąpienia wady jakościowej, zatem uprawdopodobnienie, nie zaś udowodnienie, że wada jakościowa wystąpiła. W świetle wyników badań NIL takie prawdopodobieństwo niewątpliwie wystąpiło (i nadal występuje).

Dodać przy tym należy, że z uwagi na rodzaj stwierdzonych wad jakościowych, które dotyczyły parametrów *zawartość paliperydonu palmitynianu i analiza wielkości cząstek*, a także mając na uwadze postać produktu leczniczego Palifren Long, 150 mg, który jest podawany pacjentowi jako zawiesina do wstrzykiwań, w chwili obecnej w dalszym ciągu istnieje duże ryzyko uszczerbku na zdrowiu pacjenta przy podaniu tego produktu leczniczego.

Końcowo GIF wyjaśnia, że sprawowany przez Organ nadzór nad jakością produktów leczniczych, ma na celu ochronę życia i zdrowia pacjentów, zatem w przypadku gdy zaistnieją okoliczności wskazane w art. 121 ust. 1 u.p.f., GIF podejmuje działania prewencyjne, mające na celu wyeliminowanie ryzyka związanego z użyciem obarczonego wadą jakościową produktu leczniczego. Taka sytuacja w rozpoznawanej sprawie nastąpiła.

Mając powyższe na uwadze GIF orzekł, jak w osnowie.

Pouczenie

1. Niniejsza decyzja jest ostateczna w administracyjnym toku postępowania. Stronie przysługuje prawo wniesienia skargi na powyższą decyzję.
2. Skargę należy złożyć do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie, za pośrednictwem Głównego Inspektora Farmaceutycznego, w terminie 30 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji, zgodnie z art. 53 § 1 oraz art. 54 § 1 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. – Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2023 r. poz. 259, ze zm.; dalej: „p.p.s.a.”);
3. Zgodnie z art. 230 § 1 i 2 p.p.s.a. w zw. z § 2 ust. 6 rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 16 grudnia 2003 r. w sprawie wysokości oraz szczegółowych zasad pobierania wpisu w postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2021 r. poz. 535), wnosząc skargę na niniejszą decyzję, należy uiścić wpis stały w wysokości 200 zł. Wpis należy uiścić na rachunek bankowy Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie, albo bezpośrednio w kasie Sądu.
4. Strona może ubiegać się o przyznanie jej prawa pomocy (zwolnienie od kosztów sądowych oraz ustanowienie adwokata, radcy prawnego, doradcy podatkowego lub rzecznika patentowego) na zasadach określonych w art. 243 § 1 i następane p.p.s.a.

z up. Głównego Inspektora Farmaceutycznego

Joanna Olszewska

Zastępca Dyrektora Departamentu Prawnego

/podpisano elektronicznie/

Otrzymują:

1. **Strona: Adamed Pharma S.A. z siedzibą w Pieńkowie, Czosnów**, zastępowana przez **Panią Annę Sobolewską**, adres do korespondencji: Adamed Pharma S.A., ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów;
2. **Minister Zdrowia**, e-PUAP;
3. **Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, e-PUAP;
4. **Główny Lekarz Weterynarii**, e-PUAP;
5. **Naczelnny Inspektor Farmaceutyczny Wojska Polskiego**, e-PUAP;
6. **WIF – wszyscy**, e-PUAP;
7. **Narodowy Instytut Leków**, epuap;
8. Ad acta.