



GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

NNJ.5452.1.2024.JSZY.2

DECYZJA NR 1/WS/2024

Na podstawie art. 121 ust. 1 i 2 oraz art. 108 ust. 4 pkt 5 w zw. z art. 119a ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, 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 2023 r. poz. 775, z późn. zm.)

GŁÓWNY INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY

1) wstrzymuje na terenie całego kraju obrót produktem leczniczym o nazwie:

Zodgane (*Mometasoni furoas*), 50 mcg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina

opakowanie 1 butelka 60 dawek, GTIN 05909991478599,

opakowanie 1 butelka 120 dawek, GTIN 05909991478605,

opakowanie 1 butelka 140 dawek, GTIN 05909991478582,

podmiot odpowiedzialny: Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze

w zakresie wszystkich serii;

2) niniejszej decyzji nadaje rygor natychmiastowej wykonalności.

UZASADNIENIE

Pismem z dnia 23 listopada 2022 r. podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Zodgane, 50 mcg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina, tj. Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze, poinformował Głównego Inspektora Farmaceutycznego o pierwszym wprowadzeniu przedmiotowego produktu leczniczego do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej po uzyskaniu pozwolenia nr 26971 na dopuszczenie do obrotu zgodnie z decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nr UR/RD/0141/22 z dnia 23 marca 2022 r. Pierwsze wprowadzenie przedmiotowego produktu leczniczego miało miejsce 28 października 2022 r.

Decyzją z dnia 21 grudnia 2022 r. znak: IWJP.5451.656.2022.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 18 grudnia 2023 r. do Głównego Inspektora Farmaceutycznego wpłynął protokół z badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków na przekazanej przez podmiot odpowiedzialny próbie produktu leczniczego (pochodzącej z serii numer 1254, termin ważności 07.2027), w którym wskazane zostało, że produkt ten nie spełnia przewidzianych dla niego wymagań jakościowych z uwagi na negatywny wynik badania w zakresie parametru *rozkład wielkości cząstek* odnośnie cząstek D(0,9). Powyższy protokół został uzupełniony pismem Narodowego Instytutu Leków z dnia 9 stycznia 2024 r., w którym jednostka badawcza przedstawiła dalsze wyjaśnienia co do metodologii przeprowadzonych przez siebie badań jakości.

Główny Inspektor Farmaceutyczny, pismem z dnia 22 grudnia 2023 r., wystąpił do podmiotu odpowiedzialnego o określenie stanowiska wobec wyników badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków na reprezentatywnej próbie dla całego produktu leczniczego Zodgane, 50 mcg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina.

Podmiot odpowiedzialny ustosunkował się do wezwania Głównego Inspektora Farmaceutycznego pismem z dnia 28 grudnia 2023 r. oraz po raz kolejny pismem z dnia 24 stycznia 2024 r.

Podmiot odpowiedzialny powołał się na fakt otrzymania zgodnych ze specyfikacją jakościową wyników analiz, wykonanych przez wytwórcę, przed wprowadzeniem do obrotu dla serii, którą następnie podmiot przekazał do badania w Narodowym Instytucie Leków. Przesłał także bieżące wyniki badań przedmiotowego parametru na próbach referencyjnych tej serii, a także wyniki badań starzeniowych dla dwóch innych serii. W ocenie podmiotu odpowiedzialnego dane te dowodzą stabilności przedmiotowego parametru w czasie życia produktu leczniczego. Z wyjaśnień podmiotu odpowiedzialnego wynika jednocześnie, że metoda oznaczania rozkładu wielkości cząstek zastosowana przez wytwórcę odbiega od metody określonej w dokumentacji rejestracyjnej badanego produktu, która stanowiła podstawę przeprowadzenia badań przez Narodowy Instytut Leków. Strona zadeklarowała, że dokona zmiany dokumentacji rejestracyjnej w taki sposób, że metoda stosowana przez wytwórcę zostanie odzwierciedlona w tej dokumentacji.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił również stanowisko, zgodnie z którym stwierdzony w toku badania przez Narodowy Instytut Leków wynik poza specyfikacją nie niesie za sobą ryzyka dla pacjenta.

W powyższym stanie faktycznym Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał rozstrzygnięcie wskazane w sentencji niniejszej decyzji z uwagi na następujące okoliczności.

Zgodnie z art. 119a ust. 2 u.p.f., Główny Inspektor Farmaceutyczny, w drodze decyzji, nakazuje przekazanie produktu leczniczego, który został po raz pierwszy wprowadzony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, do badań jakościowych prowadzonych przez jednostki, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 2 ustawy.

Produkt leczniczy Zodgane, 50 mcg/dawkę, aerozol do nosa, zawiesina, w związku z wydaną przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego decyzją z dnia 21 grudnia 2022 r., znak: IWJP.5451.656.2022.MST.2, został przekazany przez podmiot odpowiedzialny Zentiva k.s. z siedzibą w Pradze do badań jakościowych wykonywanych 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). Badanie dało wynik negatywny w zakresie parametru *rozkład wielkości cząstek* odnośnie cząstek D(0,9), czego konsekwencją było orzeczenie o niespełnianiu przez przedmiotowy produkt leczniczy przewidzianego dla niego wymagania jakościowego.

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. Ustęp drugi przywołanego przepisu stanowi natomiast, że decyzję o wstrzymaniu obrotu produktem na obszarze całego kraju podejmuje Główny Inspektor Farmaceutyczny.

Przesłanką wstrzymania obrotu produktem leczniczym jest zatem uzasadnione podejrzenie tego, że produkt nie odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom. Nie budzi natomiast żadnych wątpliwości to, że negatywny wynik badania przeprowadzonego przez OMCL na próbie produktu leczniczego dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny uzasadnia podejrzenie wystąpienia nieprawidłowości w zakresie jakości tego produktu. Wyjaśnienia przekazane przez stronę w odpowiedzi na wezwanie Głównego Inspektora Farmaceutycznego nie podważyły wyników badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków. Badania przeprowadzone przez OMCL oparte były bowiem o przekazaną przez podmiot odpowiedzialny aktualną dokumentacją rejestracyjną produktu leczniczego. Badania własne przedstawione przez stronę zostały natomiast przeprowadzone przez wytwórcę z uwzględnieniem szczegółowego opisu metody badawczej, który nie znajduje odzwierciedlenia w tej dokumentacji. Rozbieżności metodologiczne wynikały zatem z dowolnej modyfikacji zarejestrowanych metod badawczych po stronie podmiotu odpowiedzialnego bez uprzedniego dokonania zmiany porejestracyjnej. Pozostają one zatem bez znaczenia w kontekście oceny tego, czy produkt leczniczy odpowiada ustalonym dla niego wymaganiom jakościowym, ponieważ wymagania te są zawarte właśnie w dokumentacji rejestracyjnej. Dlatego też wyniki badań

dostarczone przez podmiot odpowiedzialny nie mogą stanowić podstawy do skutecznego podważenia wyniku badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Leków. Otrzymany przez OMCL wynik poza specyfikacją stanowi zatem podstawę do przyjęcia uzasadnionego podejrzenia o wystąpieniu odstępstwa od przyjętych wymagań jakościowych.

W ocenie organu nie również deklaracja strony o braku wpływu stwierdzonych nieprawidłowości na bezpieczeństwo pacjenta nie zasługuje na tym etapie na uwzględnienie. Podmiot odpowiedzialny ograniczył się bowiem do deklaracji o braku takiego wpływu, nie popierając jej dowodami. Każde odstępstwo od ustalonych dla produktu leczniczego wymagań jakościowych stanowi natomiast realne ryzyko dla pacjenta o ile zagrożenie te nie zostało wprost i jednoznacznie wykluczone. Takiego wykluczenia strona w niniejszej sprawie nie dokonała.

Jednocześnie podkreślenia wymaga, że wskazany przez stronę zamiar dokonania zmiany rejestracyjnej w odniesieniu do metody badania kwestionowanego przez Narodowy Instytut Leków parametru ma na tym etapie charakter wyłącznie deklaracyjny. Faktyczne dokonanie tej zmiany, tj. zatwierdzenie jej przez odpowiedni organ, tj. Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w taki sposób, że metoda odzwierciedlona w dokumentacji będzie odpowiadała metodzie stosowanej w badaniach dokonywanych przez wytwórcę, będzie stanowić okoliczność, którą Główny Inspektor Farmaceutyczny uwzględni przy ponownej ocenie spełniania przez produkt leczniczy ustalonych dla niego wymagań jakościowych. Równoległe organ będzie prowadził dalsze postępowanie wyjaśniające w sprawie w kierunku wykluczenia bądź potwierdzenia wystąpienia wady jakościowej, co w drugim przypadku będzie stanowiło uzasadnienie wycofania produktu leczniczego z obrotu.

Do czasu zakończenia wskazanych powyżej postępowań zasadne jest jednak wydanie decyzji o charakterze zabezpieczającym, tj. decyzji o wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym.

Weryfikacja danych dotyczących obrotu wskazanym powyżej produktem leczniczym dokonana z wykorzystaniem Zintegrowanego Systemu Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi wykazała, że obrót ten prowadzony jest na obszarze całego kraju. Decyzja o wstrzymaniu obrotu tym produktem 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. Badania te są 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 obowiązkowego 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 o jakości 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.

Opierając się na powyższym produkt leczniczy został objęty działaniami nadzorczymi Głównego Inspektora Farmaceutycznego w całości, a nie tylko dla przebadanej serii.

Odnosząc się do pkt 2 sentencji niniejszej decyzji, Główny Inspektor Farmaceutyczny wskazuje, że zgodnie z art. 108 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (dalej również jako: „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 ze względu na inny interes społeczny lub wyjątkowo ważny interes strony.

W przedmiotowej sprawie wynik badania przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Leków wykazał nieprawidłowości w zakresie parametru *rozkład wielkości cząstek* odnośnie cząstek D(0,9). Niezgodność ta polegała na przekroczeniu wartości określonej w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego. Wobec innego niż określono w zatwierdzonej dokumentacji rejestracyjnej zachowania przedmiotowego leku pod względem rozkładu wielkości cząstek niemożliwym jest określenie jego

wpływu na użytkowników badanego produktu leczniczego (pacjentów) po przyjęciu produktu leczniczego. Podkreślenia wymaga jednak to, że kryteria akceptacji dla parametrów jakościowych wskazywane w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego są ustalane w oparciu o szeroko zakrojone badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu. Dlatego też jakiegokolwiek ich przekroczenie musi być uznane za okoliczność stanowiącą realne i bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjentów – aż do momentu jednoznacznego wykazania, że nie stanowi ono takiego zagrożenia.

Z powyższych względów Główny Inspektor Farmaceutyczny uznał, że dla ochrony zdrowia i życia pacjentów, którzy mogliby przyjąć produkt leczniczy niespełniający wymagania jakościowego określonego w dokumentacji rejestracyjnej, uzasadnione i konieczne było nadanie niniejszej decyzji rygoru natychmiastowej wykonalności – na podstawie art. 108 § 1 k.p.a.

Przedmiotowa decyzja ma charakter zabezpieczający i służy wstrzymaniu obrotu produktem leczniczym, co do jakości którego istnieje uzasadnione podejrzenie, na czas przeprowadzenia dalszego postępowania wyjaśniającego przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

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. 1634 z późn. zm.), 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 w zw. z art. 127 § 3 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
/podpisano elektronicznie/

OTRZYMUJĄ:

Strona: Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

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;

a/a