



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

An
Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
E-Mail: poststelle@bfarm.de

2.
nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

75.05–3822-V-16273-697889/14

5535

08.12.2014

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

EU-Risikobewertungsverfahren zu Arzneimitteln, die mit Studien der Firma GVK Biosciences Private Limited zugelassen wurden (EMA/H/A-31/1408)

Unser Anhörungsschreiben vom 10.11.2014 (75.05–3822-V-16273-693028/14)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf unsere Anhörung vom 10.11.2014 ergeht hiermit folgender

Bescheid:

1. Für die genannten Arzneimittel wird das **Ruhen der Zulassung angeordnet**. Diese Anordnung des Ruhens ist vorläufig befristet bis zum 01.12.2015.

Begründung

Das Ruhen der betroffenen Zulassungen war gemäß **§ 30 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG** befristet anzuordnen; darüber hinaus ist das BfArM berechtigt, dieselbe Rechtsfolge auch nach § 30 Abs. 2 Satz 1 Nr. 1, Satz 2 AMG anzuordnen.

a.) Das Ruhen der Zulassung ist bereits zwingend gemäß § 30 Abs. 1 Satz 1 und 2 i.V.m. § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG befristet anzuordnen.

Es wurde nachträglich bekannt, dass zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassungen für die o.g. Arzneimittel der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG vorgelegen hat und die Zulassung somit nicht erteilt hätte werden dürfen. Denn die Arzneimittel sind –wie sich nunmehr herausgestellt hat- nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft worden.



Eine mangelhafte Prüfung liegt insbesondere dann vor, wenn die in den Arzneimittelprüfrichtlinien geforderten Prüfungen zwar durch entsprechende Unterlagen nachgewiesen, aber inhaltlich nicht korrekt vorgenommen wurden. Dabei kommt es nicht darauf an, ob die bei den Prüfungen erzielten Ergebnisse eine angemessene Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels belegen. Vielmehr ist entscheidend, ob die tatsächliche Durchführung prüfrichtlinienkonform abgelaufen ist.

Dies ist bezogen auf den klinischen Teil der für die betroffenen Präparate nach § 24b Abs. 2 AMG vorgelegten Bioäquivalenzstudien nicht der Fall. Die betreffenden Studien wurden von der Firma GVK Biosciences Private Limited (GVK Biosciences), Swarnajayanthi Commercial Complex, Ammeerpet, Hyderabad 500 038, Indien, durchgeführt. Bei diesen Studien kam es insgesamt zu erheblichen Verstößen gegen die gute klinische Praxis (GCP), d.h. deren tatsächliche Durchführung ist als nicht ordnungsmäßig im Sinne des § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG zu betrachten.

Dazu im Einzelnen:

Die französische Arzneimittelbehörde ANSM hat vom 19. bis 23.05.2014 eine GCP-Inspektion bei dem o.g. Unternehmen durchgeführt. Die Inspektionsbefunde ergaben eine Vielzahl von Verstößen gegen die gute klinische Praxis und begründeten Zweifel an der Verlässlichkeit des klinischen Teils der dort zwischen 2008 und 2014 durchgeführten Bioäquivalenzstudien.

Sämtliche inspizierte Studien wurden nicht GCP-konform durchgeführt. Damit ist auch die Authentizität anderer klinischer Daten nicht mehr belegt. Der systematisch und über eine lange Zeitdauer auftretende Fehler und die Anzahl der beteiligten Mitarbeiter lassen auf gravierende Mängel des bei der Fa. GVK Biosciences angewendeten Qualitätssystems schließen. Sie zeigen ein mangelhaftes GCP-Training des Personals in Bezug auf die Wichtigkeit von Datenintegrität und Folgen mangelhafter Daten. Aufgrund der hohen Anzahl nicht verifizierbarer Daten in den Studienberichten und schwerwiegender GCP-Verstöße können in diesem Testzentrum durchgeführte Bioäquivalenzstudien generell nicht als Grundlage für eine generische Zulassung akzeptiert werden.

Vielmehr müssen aufgrund der mangelhaften Durchführung sämtliche von der Fa. GVK Biosciences durchgeführten klinischen Studien im Zeitraum von 2008 bis 2014 als nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis geprüft bewertet werden.

Für Arzneimittel, die auf der Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse zugelassen wurden, ist eine ausreichend belegte Bioäquivalenz nicht ordnungsmäßig geprüft und nachgewiesen.

Auch das von der Europäischen Kommission eingeleitete Verfahren nach Art. 31 Richtlinie 2001/83/EG kommt zu dem Ergebnis, dass die betroffenen Studien als ungenügend für die Erteilung einer Zulassung einzustufen sind. Zur weiteren wissenschaftlichen Begründung wird auf die bisherigen Ergebnisse dieses Verfahrens sowie die Anhörung vom 10.11.2014 verwiesen.

b.) Die Anordnung des Ruhens der Zulassungen kann darüber hinaus auch auf **§ 30 Abs. 2 Satz 1 Nr. 1, Satz 2 AMG** gestützt werden.

aa.) Danach kann die Zulassung zurückgenommen werden, wenn in den Unterlagen nach den §§ 22, 23, 24 AMG unrichtige oder unvollständige Angaben gemacht worden sind.

Zwar stellt die Regelung ausdrücklich nur auf die Unterlagen nach §§ 22, 23 und 24 AMG ab. Da aber die in § 24b AMG genannten Voraussetzungen, nämlich die gleiche Zusammensetzung von Referenzarzneimittel und Generikum und der Nachweis der Bioäquivalenz, ein Surrogat zu den Unterlagen nach §§ 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 und 3, 23 Abs. 1 und § 24 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 bis 4 AMG darstellen, muss die Unrichtigkeit oder Unvollständigkeit der Unterlagen einer generischen Zulassung dieselben Konsequenzen haben können wie die einer Vollzulassung. Denn in beiden Fällen ist die Beurteilungsgrundlage für die Zulassung gleichermaßen in Frage gestellt (vgl. Amtliche Begründung zum 2. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16.08.1986).

Der Nachweis der Bioäquivalenz wurde mittels Bioäquivalenzstudien geführt, die von der Fa. GVK Biosciences durchgeführt wurden.

Aufgrund der soeben unter a.) dargelegten Mängel sind die zum Nachweis der Bioäquivalenz eingereichten Unterlagen als unrichtig und unvollständig anzusehen.

bb.) Das BfArM durfte auch das Ruhen der Zulassungen nach § 30 Abs. 2 Nr. 1 AMG anordnen, insbesondere ist diese Anordnung verhältnismäßig.

Ziel der Maßnahme ist es, sicherzustellen, dass der in § 1 AMG zum Ausdruck kommende Zweck des Arzneimittelgesetzes erfüllt wird. Zweck des Gesetzes ist es, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen.

Ohne Nachweis der Bioäquivalenz können die betroffenen Arzneimittel nicht als sicher angesehen werden. Daher ist auch ihre weitere Verkehrsfähigkeit, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Patientensicherheit, nicht vertretbar.

Grundsätzlich besteht vorliegend die Möglichkeit, den Nachweis der Bioäquivalenz „nachzuholen“, also durch Vorlage anderer geeigneter Studien zu führen. Daher ist eine Rücknahme der Zulassungen vorerst nicht erforderlich, sondern wird die Anordnung des befristeten Ruhens als das gegenüber der Rücknahme mildere Mittel für ausreichend erachtet.

Hinweis:

Nach § 30 Abs. 4 Satz 1 AMG dürfen Arzneimittel, deren Zulassung ruht, nicht in den Verkehr gebracht und nicht in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbracht werden. Verstöße gegen dieses Verbot sind mit Strafe (§ 96 Nr. 7 AMG) oder Ordnungsgeld (§ 97 Abs. 1 Nr. 8 AMG) belegt.

Die für Sie zuständige Landesbehörde erhält eine Durchschrift dieses Bescheides.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. M. Wittstock

Anlagen: Liste der betroffenen Arzneimittel

Notifizierung der EMA zum Art. 31-Verfahren nach der Richtlinie 2001/83/EG