Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Per Fax
An
Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Marcus, Dr. Wittstock
TEL +49 (0)228 99 307-5535
E-MAIL Marcus.Wittstock@bfarm.de
fg75@bfarm.de
HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 12. Mai 2017
GESCHZ 75.05–3822-V-17312-12827/17

nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II
EU-Risikobewertungsverfahren zu Arzneimitteln, die mit Studien der Firma Micro Therapeutic Research Labs zugelassen wurden (EMEA/H/A-31/1450)

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid:

1. Für die in der Anlage genannten Arzneimittel wird das **Ruhen der Zulassung angeordnet**. Diese Anordnung des Ruhens ist vorläufig befristet bis zum 01.05.2018.

Begründung

Da bisher noch nicht von allen Zulassungsinhabern Rückläufe der gegen Postzustellungsurkunde versandten Bescheide verzeichnet werden konnten, geben wir wegen der Eilbedürftigkeit die Bescheide nun zusätzlich per Fax bekannt. Maßgeblich für das Ende der Verkehrsfähigkeit der betroffenen Arzneimittel ist der per Fax übermittelte Bescheid. Die betroffenen Arzneimittel sind daher ab dem 15.05.2017 nicht mehr verkehrsfähig, § 41 Abs. 2 S. 2 VwVfG.

Auf europäischer Ebene ist ein Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet worden.

Als vorläufige Maßnahmen war das Ruhen der betroffenen Zulassungen 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 für die betroffenen Präparate nach § 24b Abs. 2 AMG vorgelegten Bioäquivalenzstudien nicht der Fall. Die betreffenden Studien wurden an den beiden Studienzentren Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd Rajam Bhavanam, No. 6, Kamarajar Salai, Selaiyur, East Tambaram, Chennai-600 059, Tamil Nadu, Indien, oder Micro Therapeutic Research Labs, No. 29 A, Krishna Madhuravanam, Vellokinar Pirivu, Thudiyalur, Coimbatore-641 029, Tamil Nadu, 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 österreichische Behörde BASG und niederländische Behörde IGZ hatten vom 8. bis 12. Februar 2016 eine GCP-Inspektion beim erstgenannten Standort des o.g. Unternehmens durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Studie, die am zweiten genannten Standort der Firma durchgeführt wurde, inspiziert. Beide Firmenstandorte folgen denselben Verfahrensanweisungen und Qualitätssicherungsmaßnahmen und werden von derselben Person geleitet. Die Inspektion ließ schwere Zweifel an der Verlässlichkeit der in den Zentren generierten Daten (klinischer und bioanalytischer Teil) aufkommen. Die Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA kam zu dem Schluss, dass Daten aus Studien, die zwischen Juni 2012 und Juni 2016 durchgeführt wurden, unzuverlässig sind und nicht als Grundlage für Zulassungen in der EU akzeptiert werden können.

Vielmehr müssen aufgrund der mangelhaften Durchführung sämtliche von der Fa. Micro Therapeutic Research Labs durchgeführten klinischen Studien im Zeitraum von Juni 2012 und Juni

2016 als nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis durchgeführt angesehen werden.
Daher sind die Studien nicht zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bzw. der Bioäquivalenz geeignet.

Auch im Rahmen des von der Europäischen Kommission eingeleiteten Verfahrens nach Art. 31 Richtlinie 2001/83/EG kommt der CHMP 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 verwiesen (EMA-Homepagemitteilung vom 24.04.17, Gutachten des CHMP).

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. Micro Therapeutic Research Labs 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

Homepagemitteilung der EMA vom 24.03.17