



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

**Ausschließlich per Fax**

An  
Pharmazeutische Unternehmer  
(s. Verteiler)

ABTEILUNG Pharmakovigilanz  
BEARBEITET VON Dr. Marcus Wittstock  
TEL +49 (0)228 99 307-5535  
E-MAIL

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, 08. August 2016  
GESCHZ 75.05-3822-V-16907-26692/16

nachrichtlich  
Stufenplanbeteiligte

**Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II**

EU-Risikobewertungsverfahren zu Arzneimitteln, die mit Studien der Firma Semler Research Center (SRC) Private Ltd. zugelassen wurden (EMA/H/A-31/1443)

Unser Anhörungsschreiben vom 02.05.2016 (75.05-3822-V-16907-15665/16)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf unsere Anhörung vom 02.05.2016 ergeht hiermit folgender

**Bescheid:**

Für die in der Anlage genannten Arzneimittel wird das **Ruhen der Zulassung angeordnet**.  
Diese Anordnung des Ruhens ist vorläufig befristet bis zum **15.08.2017**.

**Begründung:**

Auf europäischer Ebene ist ein Risikobewertungsverfahren gemäß Art. 31 Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet worden. Als vorläufige Maßnahme 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.

I.) 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 Semler Research Center (SRC) Private Limited in den Niederlassungen SRC Private Limited, 75A, 15th Cross, 1st Phase, JP Nagar, Bangalore 560 078, Karnataka, Indien (JP Nagar site) und Semler Research Center (SRC) Private Limited PA Arcade, No 21, 22, 23, Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indien (Sakar Nagar Clinical site), 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 US-amerikanische Behörde FDA sowie die Weltgesundheitsorganisation WHO haben vom 29.09. bis 09.10.2015 (US-FDA) und vom 27. bis 31.01.2015 sowie vom 02. bis 05.12.2015 (WHO) GCP-Inspektionen bei den o.g. Unternehmensstandorten durchgeführt.

Die Inspektionsbefunde ergaben eine Vielzahl von Verstößen gegen die gute klinische Praxis und begründeten Zweifel an der Verlässlichkeit der dort durchgeführten Bioäquivalenzstudien.

Die Inspektion führte konkret zu folgendem Inspektionsergebnis:

- Kritische Mängel in der Studiendurchführung, inklusive der Manipulation von Probandenproben.
- Systematische, nicht GCP-konforme Studiendurchführung im klinischen und bioanalytischen Teil der Studie, die nicht einer einzelnen Person zugeordnet werden können.
- Kritische Mängel im Qualitätsmanagementsystem im Semler Research Center.

Die Schwere und Systematik der gefundenen Mängel führte zu der Schlussfolgerung, dass auch alle anderen in dieser Einrichtung im betroffenen Zeitraum durchgeführten Bioäquivalenzstudien nicht als Grundlage für einen Zulassungsantrag akzeptiert werden können.

Daher sind sämtliche von der Firma Semler Research Center (SRC) Private Limited, Indien, durchgeführten klinischen Studien nicht zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bzw. der Bioäquivalenz geeignet.

## II.)

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

1.) 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 Rechtsfolge der Bezugnahme ist die Freistellung von der Pflicht zur Vorlage der Unterlagen i. S. v. § 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 AMG. Erweist sich die Bezugnahme aber als ungeeignet, sind die Unterlagen als unvollständig anzusehen (Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, § 24b Rdnr. 18). In beiden Fällen ist die Beurteilungsgrundlage für die Zulassung also gleichermaßen in Frage gestellt (vgl. Amtliche Begründung zum 2. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16.08.1986).

Aufgrund der unter I.) dargelegten Mängel sind die zum Nachweis der Bioäquivalenz eingereichten Unterlagen der Firma Semler als unrichtig und unvollständig anzusehen.

2.) 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

Mitteilung der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA vom 22.07.2016  
(EMA/489380/2016)