

07.06.2023

Erste Einschätzungen des GKV-Spitzenverbandes zum EU-Arzneimittelpaket

Inhalte

1. Vorbemerkungen	2
2. Anmerkungen zu den Regelungen im Entwurf der Richtlinie	5
2.1 Kapitel I Gegenstand, Anwendungsbereich und Definitionen	5
2.2 Kapitel II Antragsvoraussetzungen für nationale und zentralisierte Genehmigungen für das Inverkehrbringen.....	6
2.3 Kapitel III Verfahren für die nationale Zulassung	8
2.4 Kapitel IV Verschreibungsstatus	9
2.5 Kapitel V Pflichten und Haftung des Zulassungsinhabers.....	9
2.6 Kapitel VI Produktinformation und Kennzeichnung.....	9
2.7 Kapitel VII Regulatorischer Schutz, ungedeckter medizinischer Bedarf und Belohnungen für Kinderarzneimittel.....	10
2.8 Kapitel VIII Maßnahmen nach dem Inverkehrbringen	13
3. Anmerkungen zu den Regelungen im Entwurf der Verordnung	14
3.1 Kapitel I Gegenstand, Anwendungsbereich und Definitionen	14
3.2 Kapitel II Allgemeine Bestimmungen und Regelungen für Anträge	14
3.3 Kapitel III Anreize für die Entwicklung vorrangiger antimikrobieller Mittel.....	16
3.4 Kapitel IV Maßnahmen nach Inverkehrbringen.....	17
3.5 Kapitel V Regulatorische Unterstützung während der Zulassung.....	17
3.6 Kapitel VI Arzneimittel für seltene Erkrankungen	18
3.7 Kapitel VII Kinderarzneimittel	20
3.8 Kapitel IX Regulatorischer Simulationsraum (Regulatory Sandboxes).....	20
3.9 Kapitel X Verfügbarkeit und Sicherheit der Versorgung mit Arzneimitteln	21
3.10 Kapitel XI Europäische Arzneimittelagentur	22

1. Vorbemerkungen

Am 26.05.2023 hat die Europäische Kommission zwei Gesetzesvorschläge zur Reform des europäischen Arzneimittelrechts¹ vorgelegt.

Das Legislativvorhaben zielt unter anderem darauf ab, den Zugang, die Bezahlbarkeit und die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in der Europäischen Union (EU) zu sichern bzw. zu verbessern, die Zulassungsverfahren zu modernisieren und Umweltverträglichkeitsprüfungen verbindlich zu machen. Zudem soll das Zusammenführen von unterschiedlichen Rechtsakten und Vorschriften für mehr Transparenz und Rechtsklarheit sorgen.

Die EU ist für eine sichere, qualitativ hochwertige, innovative und wirtschaftliche Arzneimittelversorgung in den Mitgliedstaaten mitverantwortlich. Die Gesundheitssysteme in der EU stehen angesichts hoher Arzneimittelausgaben vor der gemeinsamen Herausforderung, eine bezahlbare Arzneimittelversorgung auf einem hohen Qualitätsniveau für Patientinnen und Patienten sicherzustellen. Der GKV-Spitzenverband begrüßt daher, dass die Europäische Kommission den Zugang, die Bezahlbarkeit und die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in den Fokus ihrer Reformvorschläge rückt. Gleichzeitig bestehen aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes Änderungs- und Ergänzungsbedarfe, um diese Ziele tatsächlich zu erreichen.

Die vorgeschlagenen Neuregelungen zu Schutzfristen werden aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes nicht wesentlich zum Ziel der Bezahlbarkeit und damit zur finanziellen Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme beitragen. Der Patentschutz wirkt für viele Arzneimittel länger als der Vermarktungsschutz. Daher werden die verkürzten Fristen für diese Arzneimittel keinen schnelleren Markteintritt von Generika erlauben. Auch ist die Anreizwirkung von unter bestimmten Umständen verlängerten Schutzfristen aus diesem Grund reduziert. Sollen die von der Europäischen Kommission gesteckten Ziele – bessere Bezahlbarkeit, Vermarktung in allen Mitgliedstaaten, mehr vergleichende Studien, mehr Entwicklungen für ungedeckte medizinische Bedarfe – erreicht werden, muss im Arzneimittelrecht und im Patentrecht eine gleichgerichtete Verkürzung der Exklusivitätszeiten herbeigeführt werden. Eine künftig mögliche gestufte Verlängerung der Schutzfristen auf insgesamt zwölf Jahre steht im Widerspruch zum Ziel einer wirtschaftlicheren Arzneimittelversorgung in der EU. Ferner sollte die EU für mehr Markttransparenz sorgen, indem die tatsächliche Dauer regulatorischer und aus Rechten des

¹ Vorschlag für eine Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinien 2001/83/EG und 2009/35/EG sowie Vorschlag für eine Verordnung zur Festlegung von Unionsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und zur Errichtung der Europäischen Arzneimittel-Agentur sowie zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

geistigen Eigentums erwachsende Schutzzeiten wirkstoffspezifisch in einer Datenbank veröffentlichen.

Der GKV-Spitzenverband unterstützt grundsätzlich das Ziel, den gleichberechtigten Zugang zu Arzneimitteln in allen Mitgliedstaaten durch eine Neuregelung der Schutzfristen zu verbessern. Außerdem beabsichtigt die Europäische Kommission, den Zugang zu Arzneimitteln unter anderem mit der Verpflichtung der Inhaber von Marktzulassungen zur bedarfsgerechten Versorgung mit dem zugelassenen Arzneimittel zu erreichen. Dies ist zu begrüßen, bedarf jedoch der Ergänzung durch Sanktionsmechanismen, um diese Verpflichtung künftig durchzusetzen. Zu begrüßen ist auch, dass Marktrücknahmen durch den Zulassungsinhaber begründet und die Übernahme der Zulassung eines versorgungskritischen Arzneimittels durch Dritte in diesem Fall ermöglicht werden muss.

Um die Verfügbarkeit und Versorgungssicherheit zu verbessern, sollen Zulassungsinhaber drohende Lieferengpässe künftig melden und Engpassvermeidungspläne vorhalten müssen. Arzneimittelengpässe sind ein europaweites Phänomen. Daher ist die Stärkung der Rolle der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ebenso zu begrüßen wie die Kooperation der nationalen Behörden. Des Weiteren regt der GKV-Spitzenverband an, die Arzneimittelflüsse kontinuierlich zu monitorieren. Dies könnte über eine Weiternutzung der Sicherheitsmerkmale für Arzneimittel erfolgen. Zur Ausgestaltung eines solchen Systems unterbreitete der GKV-Spitzenverband bereits im Rahmen der Kommentierung des ALBVVG² konkrete Vorschläge.

Effektive Reserveantibiotika und die Bekämpfung von antimikrobieller Resistenz sind für die Patientenversorgung unerlässlich. Die vorgeschlagenen Datenexklusivitätsgutscheine sind aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes jedoch ein unwirtschaftliches und ungeeignetes Instrument. Zu erwarten ist, dass es zu einer Überkompensation von Neuentwicklungen kommen wird, die die finanzielle Nachhaltigkeit der Gesundheitssysteme belasten wird. Ferner ist das Instrument nicht zielgenau auf die Entwicklung von Arzneimitteln mit neuen Wirkprinzipien ausgerichtet. Erhebliches Missbrauchspotenzial bergen Datenexklusivitätsgutscheine, wenn sie frühzeitig an Mitbewerber veräußert und daher nicht mehr zurückgenommen werden können, falls an sie geknüpfte Bedingungen nicht mehr erfüllt werden. Der GKV-Spitzenverband schlägt stattdessen gezielte Maßnahmen der Forschungsförderung und ggf. die gemeinsame Beschaffung von Wirkstoffen vor.

² Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 28.02.2023 zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz -ALBVVG), S.58 ff.. Abrufbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Stellungnahmen_WP20/ALBVVG/GKV-Spitzenverband.pdf

Mit Blick auf Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphans) sollte die Reform genutzt werden, wichtige Steuerungsmechanismen zu modernisieren. Der GKV-Spitzenverband fordert daher, die Anreizsysteme auf sehr seltene Erkrankungen (Ultra-Orphans) auszurichten. Außerdem sollte bei Erreichen hoher Umsätze das Privileg als Orphan-Arzneimittel auslaufen. Grundlegend für die Verleihung des Orphan-Privilegs muss der Nachweis einer relevanten Wirksamkeit des Produktes sein.

Die folgende Kommentierung ist als erste Einschätzung der umfangreichen Neuregelungen vorläufig und nicht abschließend. Viele Abschnitte bedürfen eines Abgleichs mit bestehenden Regelungen und einer Bewertung des Zusammenspiels mit anderen, auch nationalen Vorgaben. Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen der weiteren Befassung und insbesondere mit Vorlage der deutschsprachigen amtlichen Fassung der Vorschläge weitere Aspekte berücksichtigt und bestehende Einschätzungen angepasst werden.

2. Anmerkungen zu den Regelungen im Entwurf der Richtlinie

2.1 Kapitel I Gegenstand, Anwendungsbereich und Definitionen

Geltungsbereich

Der Geltungsbereich wird durch den Richtlinienentwurf (RL-E) ausgeweitet. Künftig sollen nicht mehr nur industriell gefertigte Arzneimittel den Regelungen unterworfen sein, sondern alle Arzneimittel, die in Verkehr gebracht werden (Art. 1 Abs. 2 RL-E). Dies ist grundsätzlich positiv zu werten, da es die mit den Regelungen der Richtlinie verbundene Sicherheit für Patientinnen und Patienten erhöht.

Ausnahmen vom Geltungsbereich für Studienpräparate und Rezepturarzneimittel sollen bestehen bleiben. Der Begriff „Formula officinalis“ läuft weiter ins Leere, da entsprechende Vorschriften weder im Europäischen Arzneibuch noch im Deutschen Arzneibuch zu finden sind.

Art. 1 Abs. 7 RL-E bestimmt, dass die Mitgliedstaaten erforderliche Maßnahmen treffen, um die Herstellung und Verwendung von Arzneimitteln aus Substanzen menschlichen Ursprungs zu entwickeln, die aus freiwilligen, unentgeltlichen Spenden stammen. Zu klären ist, wie diese Regelung verstanden und konkret umgesetzt werden soll.

In den Geltungsbereich des RL-E sind nun auch nichtindustriell hergestellte Plasmaprodukte, Blut und Blutprodukte einbezogen (zuvor in Art. 3 Abs. 6 RL 2001/83/EC ausgenommen).

Krankenhausausnahmen für ATMP

Die Regelungen für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), die im Rahmen einer Krankenhausausnahme zubereitet werden, werden in Art. 2 RL-E deutlich spezifischer gefasst als bislang. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbands muss im RL-E zwingend ergänzt werden, dass Krankenhausausnahmen nur ein Zwischenstadium darstellen dürfen. Die bei ihrer Anwendung gewonnenen Daten müssen dafür geeignet sein und genutzt werden, einen Zulassungsantrag vorzubereiten. Zu diesem Zweck sollte die Geltung der Krankenhausausnahme befristet werden müssen.

2.2 Kapitel II Antragsvoraussetzungen für nationale und zentralisierte Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Verkürzte Zulassungsverfahren (Abschnitt 2)

Der Abschnitt regelt besondere Anforderungen an verkürzte Zulassungsverfahren für Generika, hybride Arzneimittel und Biosimilars. In Art. 9 Abs. 4 RL-E findet sich eine geänderte Formulierung der bestehenden Vorschrift zum Umgang mit unterschiedlichen Salzen, Estern, Ethern etc. im Zuge der generischen Zulassung. Diese Neufassung ist missverständlich und deutet eine Beweislastumkehr an, an deren Ende aus Mangel an vorgelegten Daten Unterschiede angenommen würden. Diese könnte zu einer unnötigen und aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes unerwünschten Fraktionierung des Marktes der Generika führen. Die Regelung sollte daher redaktionell überarbeitet werden.

In Art. 10 und Art. 12 RL-E sollten in Bezug auf die Hybridzulassungen zwei Fälle klarer unterschieden werden:

- Bestehendes Anwendungsgebiet: Soweit sich die Hybridzulassung auf ein bestehendes Anwendungsgebiet des Wirkstoffs bezieht, sollte klargestellt werden, dass die zusätzlich erforderlichen Unterlagen dazu dienen, dass trotz der bestehenden Unterschiede zu Generika am Ende ein zum Referenzarzneimittel unter Beachtung der weiteren Kriterien austauschbares Arzneimittel vorliegt.
- Neues Anwendungsgebiet: Wenn allerdings die Hybridzulassung ein gegenüber dem Referenzarzneimittel neues Anwendungsgebiet erschließt und die zusätzlich erforderlichen Unterlagen dazu dienen, die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels für dieses neue Anwendungsgebiet zu belegen, so ist in Art. 4 Abs. 12 RL-E klarzustellen, dass das Hybrid-Arzneimittel selbst als Referenzarzneimittel für generische Zulassungen dienen kann.

Art. 11 RL-E bestimmt näheres zu Anträgen zu Biosimilar-Arzneimitteln. Hier sollte im Einklang mit den Ausführungen der EMA zu Biosimilars³ klargestellt werden, dass die zusätzlichen Anforderungen dem Ziel dienen, die Austauschbarkeit der Arzneimittel zu belegen.

Spezifische Arzneimittelgruppen (Abschnitt 3)

Zulassungsanträge für Antibiotika müssen laut Art. 17 RL-E einen antimikrobiellen Stewardship-Plan umfassen. Dies ist grundsätzlich sinnvoll, um den Umgang mit neuen Antibiotika zu verbessern. Die Umsetzung eines solchen Stewardships kann jedoch in Abhängigkeit von den

³ EMA/HMA: Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. 1 April 2023. Abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf

nationalen Versorgungsstrukturen sehr unterschiedlich sein. Daher müssen in den Plänen die Unterschiede in den nationalen Versorgungsstrukturen adäquat berücksichtigt werden.

Die Vorschrift zur Sicherstellung therapiegerechter Packungsgrößen (Art. 17 Abs.3 RL-E) sollte nicht auf antimikrobielle Arzneimittel beschränkt, sondern auf alle Arzneimittel übertragen werden und sanktionsbewehrt sein. Nicht therapiegerechte Packungsgrößen führen zu vermeidbaren Arzneimittelabfällen und Umweltbelastungen sowie hohen Kosten für die Gesundheitssysteme.

Regelungen zu Kombinationen aus Arzneimitteln und Medizinprodukten oder anderen Produkten (Art. 18 – 20 RL-E) sind grundsätzlich sinnvoll und notwendig. Sie sollten aber dahingehend überarbeitet werden, dass keine Kombinationen allein zur Abschottung gegen Mitbewerber möglich sind. So ist insbesondere klarzustellen, dass das Arzneimittel selbst und Kombinationen des Arzneimittels im Sinne der Art. 18 – 20 RL-E unter dieselbe übergreifende Marktzulassung nach Art. 5 Abs. 2 RL-E fallen.

Spezifische Dossieranforderungen (Abschnitt 4)

Die in Art. 22 – 24 RL-E vorgesehene Stärkung der Umweltrisikobewertung (environmental risk assessment, ERA), insbesondere die Nachbewertung bislang nicht bewerteter Arzneimittel und die Einführung eines ERA-Monografie-Systems, ist sinnvoll. Zu begrüßen ist, dass die ERA verpflichtender Bestandteil des Zulassungsantrags nach Art. 6 Abs. 2 RL-E sein soll. Um die Mitwirkung der Zulassungsinhaber sicherzustellen, ist ferner erforderlich, die Umweltrisiken im Rahmen der Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen (Art. 4 Abs. 1 Nr. 41 RL-E).

Angepasste Dossieranforderungen (Abschnitt 5)

Art. 28 RL-E sieht besondere wissenschaftliche oder rechtliche Anforderungen für Arzneimittel vor, deren Eigenschaften oder Methoden dies erfordern. Der Entwurf für einen Anhang VII zur RL listet Phagen enthaltende Arzneimittel als Anwendungsbereich auf. Die Europäische Kommission wird ermächtigt, den Anhang VII durch Delegierte Rechtsakte zu erweitern und detaillierte Vorschriften zu erlassen. Grundsätzlich ist es sinnvoll, in der Richtlinie Raum für eine flexible Anpassung der Regelungen für noch nicht in Gänze absehbare Fallkonstellationen vorzusehen. Es fehlt jedoch aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes an einer zwingenden Vorgabe zur Fixierung der im Rahmen delegierter Rechtsakte geschaffenen Neuregelungen in der Richtlinie. Eine solche wäre sinnvoll, um Einzelfallentscheidungen mittelfristig in das Regelungsgefüge einzubetten.

2.3 Kapitel III Verfahren für die nationale Zulassung

Generelle Vorgaben (Abschnitt 1)

In Ergänzung zu den vorgeschlagenen Regelungen in diesem und den folgenden Abschnitten sollte überlegt werden, auch im Fall rein nationaler Zulassungsverfahren eine Prüfung vorzusehen, ob auch in anderen Mitgliedstaaten Anträge zur Zulassung wirkstoffgleicher Arzneimittel eingereicht wurden. Durch eine solche Prüfung könnte zum einen durch einen Verweis auf dezentrale Zulassungsverfahren ein Vorrang koordinierter Verfahren geschaffen werden, zum anderen könnten widersprüchliche Entscheidungen der nationalen Behörden effektiv vermieden werden. Dies stünde zudem im Einklang mit den neuen Vorgaben der folgenden Abschnitte, nach denen Mitgliedstaaten die Aufnahme in laufende dezentrale Verfahren bewirken können und den Vorschriften zur Ablehnung neuer Anträge zur gegenseitigen Anerkennung mit geringen Zeitabstand zu vorherigen Verfahren.

Inwiefern die vorgesehene Verkürzung des regulären Zulassungsverfahrens von 210 Tagen auf 180 Tage (Art. 30 RL-E) sinnvoll und notwendig ist, bleibt schlussendlich offen. Dem begrenzten Zeitgewinn stehen nach Einschätzung des GKV-Spitzenverbandes relevante zusätzliche Ressourcenbedarfe gegenüber, die für eine gleichbleibende Qualität des Verfahrens erforderlich sind. Das mit der Verkürzung verbundene politische Ziel, Unterschiede zu anderen Zulassungsbehörden zu egalisieren, wird durch die erheblichen Zeiten beeinträchtigt, die auf Seiten der Antragsteller beansprucht werden, um Antworten auf die vom Ausschuss für Humanarzneimittel gestellten Fragen zu beantworten (sog. Clock-Stop).

Ergebnisse nationaler Zulassungsverfahren (Abschnitt 6)

Innerhalb der grundsätzlich sinnvollen Vorgaben findet sich in Art. 44 Abs. 1 Buchstabe g RL-E eine Regelung, wonach eine Zulassung unter der Auflage erteilt werden kann, den klinischen Nutzen nach Zulassung zu substantiieren, wenn in den vorgelegten Unterlagen eine erhebliche Unsicherheit bezüglich des Zusammenhangs eines Surrogatendpunkts und der erwarteten Veränderung des Gesundheitszustands besteht. Diese Regelung ist ersatzlos zu streichen. Veränderungen allein in einem nicht validierten Surrogatendpunkt dürfen nicht ausreichend sein, um positiv in der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt zu werden. Eine Öffnung an dieser Stelle birgt das Potential, die Verlässlichkeit des Zulassungsverfahrens auszuhöhlen.

Keine Bedenken bestehen gegen die Aufhebung der Vorgabe zur jährlichen Erneuerung bedingter Zulassungen, da aus der Vergangenheit nicht bekannt ist, dass jährlich relevante neue Informationen zu berücksichtigen waren.

2.4 Kapitel IV Verschreibungsstatus

Neu geschaffen wird eine zwingende Vorschrift, dass antimikrobielle Wirkstoffe nur auf ärztliche Verordnung hin abgegeben werden dürfen. Dies ist mit Blick auf die antimikrobielle Resistenzentwicklung eine sinnvolle Maßnahme. Im weiteren Verfahren sollte darauf geachtet werden, dass angemessene Ausnahmen vorgesehen werden, bspw. für dermatologische Antimykotika zur Behandlung von Fußpilz (*Tinea pedis*).

2.5 Kapitel V Pflichten und Haftung des Zulassungsinhabers

Die Verpflichtung der Inhaber der Marktzulassung zur bedarfsgerechten Versorgung mit dem zugelassenen Arzneimittel wurde aus den bestehenden Regelungen unverändert in Art. 56 RL-E übernommen. Diese läuft so lange ins Leere, wie keine Sanktionsmechanismen vorgesehen sind. Da die Sicherstellung des Zugangs zu Arzneimitteln ein zentrales Ziel der Reform ist, sollten entsprechende Mechanismen ergänzt werden.

Die in Art. 57 RL-E vorgesehene Verpflichtung, öffentliche Förderung der Entwicklung eines Arzneimittels auszuweisen, ist ein erster Schritt in Richtung höherer Transparenz bei den Entwicklungskosten. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes sollten weitere Schritte in diese Richtung folgen. Ebenfalls sinnvoll ist die Vorgabe in Art. 58 RL-E zur Nachvollziehbarkeit der Lieferwege der in der Arzneimittelherstellung eingesetzten Stoffe.

2.6 Kapitel VI Produktinformation und Kennzeichnung

Die vorgeschlagenen Vorgaben zu Produktinformationen und Kennzeichnung (Art. 62 RL-E) ermöglichen, dass der Antragsteller bei der Zulassung für ein Generikum oder ein Biosimilar beantragen kann, dass Informationen nicht in den Antrag aufgenommen werden, wenn eine therapeutische Indikation des Arzneimittels zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Generikums oder Biosimilars noch unter das Patentrecht oder ein ergänzendes Schutzzertifikat für Arzneimittel fällt (Skinny Labelling). Nach Einschätzung des GKV-Spitzenverbandes fehlt jedoch die explizite Vorgabe, dass im Falle des Skinny-Labelling eine Ergänzung der Angaben in den Produktinformationen erfolgen soll, sobald dem vorher im Wege stehende Schutzrechte ausgelaufen sind.

Hinsichtlich des Umgangs mit Packungsinformationen fehlt eine Vorgabe, dass auch im Fall einer ausschließlichen Bereitstellung der Packungsinformationen in elektronischer Form die Kosten der Ausgabe einer gedruckten Kopie im Einzelfall weiterhin als Teil der Arzneimittelkosten anzusehen sind und daher in die Verantwortung der Unternehmen fallen (Art. 63 RL-E).

Mit Blick auf das mit dem Pharma-Paket verbundene Ziel der Verbesserung der Versorgungssicherheit schlägt der GKV-Spitzenverband außerdem vor, in den Regelungen zu den Sicherheitsmerkmalen (Art. 67 RL-E) weitere Nutzungsmöglichkeiten der damit verbundenen Daten vorzusehen. Die zu erhebenden Daten sind dem Grunde nach zum Monitoring und zur Abwehr von Lieferengpässen geeignet. Einen ausführlichen Vorschlag für ein mögliches System der Datennutzung beschreibt der GKV-Spitzenverband in seinen Stellungnahmen zum ALBVVG⁴. Im Rahmen dieses Verfahrens sollte eine Ausweitung der Nutzungsrechte für alle Mitgliedstaaten erfolgen.

Kritisch zu hinterfragen ist die Vorgabe, dass Zulassungsinhaber antimikrobiell wirkender Substanzen auch im Hinblick auf die angemessene Nutzung von Diagnostika informieren sollen (Art. 69 RL-E). Hier sollte zwingend auf eine produktneutrale Information hingewirkt werden, um eine Marktabschottung zu verhindern. Sinnvoll scheint es weiterhin, in den Öffnungsklauseln für weitere nationale Kennzeichnungsvorgaben die Möglichkeit zur Angabe weiterer Klassifizierungsmerkmale zu schaffen (Art. 72 RL-E), wie beispielsweise der deutschen Normgrößen.

2.7 Kapitel VII Regulatorischer Schutz, ungedeckter medizinischer Bedarf und Belohnungen für Kinderarzneimittel

Die vorgeschlagenen Regelungen sehen grundsätzlich eine Schutzfrist von sechs Jahren vor, die bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen auf bis zu zwölf Jahre verlängert werden können (Art. 81 ff. RL-E). Verlängerte Schutzzeiten werden gewährt bei Inverkehrbringen in allen EU-Mitgliedstaaten, bei Adressieren eines ungedeckten medizinischen Bedarfs (Unmet Medical Need) und im Falle einer Durchführung direkt vergleichender Studien. Diese Neuregelungen sind aus mehreren Gründen kritisch zu bewerten:

Die von der Europäischen Kommission in Auftrag gegebene und 2018 veröffentlichte Studie von Copenhagen Economics zu wirtschaftlichen Auswirkungen der bestehenden Schutzsysteme⁵ zeigte, dass nur in 32 Prozent der betrachteten Arzneimittel der regulatorische Vermarktungsschutz der letzte effektive Schutz ist. Es zeigte sich damit eine Dominanz

⁴ Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 28.02.2023 zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz -ALBVVG), S.58 ff.. Abrufbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Stellungnahmen_WP20/ALBVVG/GKV-Spitzenverband.pdf

⁵ Copenhagen Economics: Study on the economic impact of Supplementary Protection Certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe, 29. May 2018. Abrufbar unter https://health.ec.europa.eu/latest-updates/study-economic-impact-supplementary-protection-certificates-pharmaceutical-incentives-and-rewards-2018-05-29_en

patentrechtlicher Schutzfristen, die im Rahmen des Pharma-Pakets ebenfalls adressiert werden sollten. Die dem GKV-Spitzenverband vorliegenden Informationen bestätigen dieses Bild, wenn es auch an Transparenz zu Patentlaufzeiten insgesamt mangelt.

Die vorgeschlagene Verkürzung des generellen Unterlagenschutzes von acht auf sechs Jahre, die mittelbar ein früheres Erlöschen des Vermarktungsschutzes bewirkt, verändert daher nur für einen kleineren Teilmarkt die Bedingungen. Nur für diese Arzneimittel kann daher die Möglichkeit zur Verlängerung der Schutzfristen überhaupt eine Anreizwirkung entfalten. Für die Mehrzahl der Arzneimittel übersteigt die Dauer des Patentschutzes diejenige des zulassungsrechtlichen Schutzes. Für diese wird die Regelungen keine Wirkung entfalten.

Die fortschreitende und im RL-E vorgesehene Beschleunigung der Zulassungsverfahren verstärkt diesen Effekt: Durch eine Verringerung der Zeitspanne zwischen Entdeckung und Patentierung des Wirkstoffs und dessen Zulassung verlängert sich der effektive Schutzzeitraum des Patents, was die Bedeutung regulatorischer Schutzfristen weiter reduziert. Dieser Effekt wird durch die bestehenden Vorschriften zu ergänzenden Schutzzertifikaten lediglich teilweise abgemildert.

Die gestufte Möglichkeit zum Erhalt weiterer Schutzzeiten sollte keinesfalls zu einer längeren Gesamtschutzzeit als bisher führen können. Angesichts des für die Reform zentralen Ziels, die Bezahlbarkeit der Arzneimittelversorgung sicherzustellen, und der europaweit angespannten Finanzsituation der Gesundheitssysteme ist die Erweiterung der maximal möglichen Schutzdauer für neue Arzneimittel um ein Jahr auch dann nicht sinnvoll, wenn lediglich ein Teil der Arzneimittel davon profitieren wird.

Der Anreiz zur Markteinführung in allen EU-Mitgliedstaaten, der sich aus der möglichen Verlängerung des Unterlagenschutzes um zwei Jahre ergibt, entfaltet seinen größten Nutzen für solche Arzneimittel, die einen noch ungedeckten medizinischen Bedarf betreffen. Davon unbenommen ist jedoch das Ziel einer breiten Verfügbarkeit aller Arzneimittel zu unterstützen. Zu beachten ist, dass ein Abstellen auf breite Vermarktung trügerisch sein kann, wenn nicht gleichzeitig sichergestellt wird, dass pharmazeutische Unternehmen ihre entsprechenden Arzneimittel nicht wieder beliebig vom Markt einzelner Mitgliedstaaten zurückziehen. Es ist unklar, ob die Vorkehrungen des Art. 116 ff. VO-E davor ausreichend schützen.

Die vorgesehenen Regelungen zu Schutzzeiträumen für das Adressieren eines ungedeckten medizinischen Bedarfes und der Vorlage direkt vergleichender Studien sollten zudem konsequenter auf ihr Ziel ausgerichtet werden. So sollte im Sinne der Regelungsklarheit verdeutlicht werden, dass der geforderte relevante und evidenzbasierte Komparator innerhalb

einer direkt vergleichenden Studie mitverwendet werden muss und sich die primäre Studienhypothese auf einen Vergleich mit diesem Komparator bezieht.

Auch ist eine Verlängerung des Schutzes nach Art. 83 RL-E nur dann sinnvoll, wenn ein Arzneimittel für die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung zugelassen wird, für die bisher keine (oder keine wirksame) Arzneimitteltherapie besteht und wo das neue Arzneimittel eine relevante Wirksamkeit nachweisen konnte. Die vorgeschlagene Regelung ermöglicht durch die „Oder“-Verknüpfung der Bedingungen in Art. 83 Abs. 1 Buchstabe a RL-E eine Verlängerung der Schutzzeiten auch für nur marginal wirksame neue Arzneimittel. Dies wird dem Anspruch nicht gerecht. Die Forderung, beide Bedingungen zu erfüllen, entspräche auch dem Verständnis, das sich in der Regelung des Art. 81 Abs. 2 RL-E zu bedingt zugelassenen Arzneimitteln abbildet. Darin ist die Möglichkeit einer bedingten Zulassung mit unvollständigen Daten an das Vorliegen eines ungedeckten medizinischen Bedarfs gekoppelt. Für den zusätzlichen Schutzzeitraum sollen sich bedingt zugelassene Arzneimittel zurecht erst dann qualifizieren, wenn sie (zeitgerecht) in eine Vollzulassung überführt wurden. Dies ist sinnvoll, da erst mit Schließen der Datenlücken eine vollwertige Beurteilung (auch der Deckung des ungedeckten medizinischen Bedarfs) möglich ist. Erst dann sind ggf. beide Teilbedingungen erfüllt, die einen zusätzlichen Schutz als Belohnung für das Decken eines ungedeckten medizinischen Bedarfes rechtfertigen. Hier möglichst zeitnah Klarheit zu erlangen, ist insbesondere auch im Interesse der Gesundheitssysteme und der Patientinnen und Patienten.

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes wäre es vielmehr angemessen, in Patentrecht und Arzneimittelrecht eine gleichgerichtete, generelle Verkürzung von Exklusivitätszeiten herbeizuführen. In jedem Fall ist es erforderlich, die tatsächliche Dauer regulatorischer und aus den Rechten geistigen Eigentums erwachsender Schutzzeiten wirkstoffspezifisch in einer öffentlich zugänglichen Datenbank transparent zu machen, da nationale Regelungen daran anknüpfen (u. a. § 35, 35a und § 130b SGB V, AM-NutzenV) und das Vorliegen der nunmehr unter Art. 81 Abs. 2 RL-E genannten Voraussetzungen von außen nicht überprüfbar ist.

Unbedingt unterstützt und beibehalten werden sollten die vorgesehenen Änderungen an der Regelung zur Befreiung vom Schutz der Rechte an geistigem Eigentum (Bolar-Regelung) in Art. 85 RL-E. Diese stellt klar, dass sich die Wirkung eines Patents nicht für Studien, Versuche und andere Aktivitäten gilt, die zur Gewinnung von Daten für einen Antrag durchgeführt werden. Hierdurch wird eine deutliche Stärkung des Wettbewerbs im generischen und biosimilaren Markt erwartet. Der Richtlinienentwurf schafft hier mehr Klarheit und ermöglicht den Wettbewerbern, alle vorbereitenden regulatorischen Schritte für den Markteintritt vorzunehmen, sobald die entsprechenden Patente auslaufen. Darüber hinaus sollte erwogen werden, auch weitere der

Marktzugangsvorbereitung dienende Optionen, wie die Möglichkeiten von Wettbewerbern zur Vorproduktion für den Marktzugang zu erweitern. Dies verbessert deren Lieferfähigkeit ab dem ersten Tag und unterstützt die Entscheidung der Unternehmen, in Europa Produktionsstätten aufzubauen.

2.8 Kapitel VIII Maßnahmen nach dem Inverkehrbringen

In den Regelungen des Art. 90 RL-E zur Aktualisierung der Marktzulassung aufgrund des wissenschaftlichen und technologischen Fortschritts wäre eine Ergänzung vorzusehen, nach der die zuständigen Behörden ermächtigt werden, entsprechende Änderungen zu erzwingen.

3. Anmerkungen zu den Regelungen im Entwurf der Verordnung

3.1 Kapitel I Gegenstand, Anwendungsbereich und Definitionen

Zentral zugelassene Arzneimittel

Die vorgenommenen Änderungen in Bezug auf die Definition der zwingend der zentralen Zulassung unterstellten Arzneimittelgruppen in Art. 3 VO-E in Verbindung mit Anhang I trägt der Entwicklung des medizinischen Wissens und den vorgesehenen Änderungen Rechnung. Künftig sind insbesondere alle Arzneimittel mit Wirkstoffen, die vor dem 20.05.2004 nicht zugelassen waren, verpflichtend zentral zuzulassen. Damit ist die vormals bestehende Unterteilung nach Indikationen obsolet. Unschädlich ist auch, dass die genannte Generalklausel auch die meisten anderen im Anhang genannten Produkte mitumfasst.

Der explizite Ausschluss der Allergenprodukte aus der zentralen Zulassung (Art. 3 VO-E i. V. m. Ziffer 3 Anhang I) ist nicht nachvollziehbar, bedenkt man die wachsende Bedeutung allergischer Erkrankungen durch den Klimawandel und die oftmals schwierige Evidenz in diesem Bereich. Zudem ist erst kürzlich ein Präparat zur Behandlung der Erdnussallergie zentral zugelassen worden.

3.2 Kapitel II Allgemeine Bestimmungen und Regelungen für Anträge

Antragsverfahren (Abschnitt 1)

Dieser Abschnitt kodifiziert viele bisher allein auf Basis von Guidances etc. etablierte Abläufe.

Neu geschaffen wird die Möglichkeit von laufenden Überprüfungen (Rolling Reviews), die aber auf Ausnahmefälle beschränkt bleibt und aus verschiedenen Gründen restriktiv behandelt werden muss. Nicht nur ist das Verfahren extrem ressourcenintensiv, es verhindert auch die ordnungsgemäße Durchführung anschließender Verfahren, beispielsweise des HTA-Verfahrens. Dies kann nur in sehr seltenen Fallgestaltungen gerechtfertigt sein. Nach Auffassung des GKV-Spitzenverbandes könnte sich ggf. eine Verknüpfung des Verfahrens mit dem Vorliegen eines Gesundheitsnotstands (siehe Abschnitt 3) anbieten.

Inwiefern die vorgesehene Verkürzung des regulären Zulassungsverfahrens von 210 Tagen auf 180 Tage (Art. 6 Abs. 6 VO-E) sinnvoll und notwendig ist, ist schwer zu beurteilen, siehe Kommentierung zu Art. 30 RL-E) Zudem ist unklar, wie diese Verkürzung des zentralen Zulassungsverfahrens mit den Fristen des für diese Produkte ebenfalls zutreffenden EU-HTA Verfahrens wechselwirkt. Daher bestehen erhebliche Zweifel am vorgeschlagenen Vorgehen.

Die Regelung zum Umgang mit Surrogaten in Art. 12 Abs. 4 Buchstabe i VO-E wird abgelehnt, siehe auch Art. 44 Abs. 1 Buchstabe g RL-E.

Entscheidungen über die Marktzulassung (Abschnitt 2)

Das Verfahren der bedingten Zulassung wird nach Art. 19 VO-E an die Definition des ungedeckten medizinischen Bedarfs im Sinne des Art. 83 RL-E geknüpft. Grundsätzlich ist die Annahme nachvollziehbar, dass eine Zulassung auf Basis noch unvollständiger Daten nur erteilt werden kann, wenn hierfür ein Bedarf besteht. Dennoch verbleibt ein Kernkonflikt: Der festgestellte ungedeckte medizinische Bedarf kann nicht allein durch die Verfügbarkeit irgendeines Arzneimittels gedeckt werden, sondern nur durch ein Arzneimittel, das für die Betroffenen nachweislich eine spürbare und nachhaltige Verbesserung bewirkt, das also die beiden in der Definition des ungedeckten medizinischen Bedarfes genannten Bedingungen (siehe Art. 83 RL-E) sukzessive erfüllt. An diesem Beleg mangelt es bei bedingt zugelassenen Arzneimitteln aufgrund der inhärenten Unvollständigkeit der Daten. Dies spiegelt sich auch in der Regelung des Art. 81 RL-E, der den zusätzlichen Schutzzeitraum aufgrund des Kriteriums ungedeckter medizinischer Bedarf für bedingt zugelassene Arzneimittel zurecht an die Umwandlung in eine Vollzulassung koppelt.

Um darüber hinaus zu verhindern, dass bedingte Zulassungen angesichts unzureichender Unterlagen im Zulassungsverfahren als „Verhandlungsmasse“ und „Notausgang“ genutzt werden, sollte der Antragsteller die Art der angestrebten Zulassung (Vollzulassung, Zulassung aufgrund außergewöhnlicher Umstände gemäß Art. 18 oder Zulassung unter Bedingungen gemäß Art. 19 VO-E) zwingend bereits im Zulassungsantrag festlegen. Dies erlaubt ausgehend von den medizinischen Bedarfen von vornherein eine differenzierte Diskussion und Bewertung der vorhandenen Unsicherheiten. Auch sollten klare Fristen und Anforderungen für die Generierung von weiteren Nachweisen nach der Markteinführung aufgenommen werden, ebenso wie Sanktionen bei Nicht-Umsetzung.

Art. 21 VO-E greift die abzulehnenden Regelungen der Verordnung und der Richtlinie zum Umgang mit nicht-validierten Surrogatendpunkten auf und schwächt sie weiter, da die bis dahin als verpflichtend anzusehenden Wirksamkeitsstudien nach Zulassung hier nur mehr eine mögliche Auflage darstellen. Auch diese Regelung ist daher abzulehnen.

Sinnvoll sind die Regelungen des Art. 24 VO-E zur Information über die Gründe einer Marktrücknahme seitens des Zulassungsinhabers und insbesondere die Verpflichtung, eine Übernahme der Zulassung für versorgungskritische Arzneimittel zu ermöglichen.

Die Regelungen zu Duplikaten in der Zulassung (Art. 25 VO-E) sollten um Vorkehrungen ergänzt werden. Duplikate, die notwendig sind, um die Verletzung von Rechten geistigen Eigentums zu vermeiden, sollten mit den weitergehenden Zulassungen zusammengeführt werden, sobald diese Schutzzeiträume beendet sind. Hier besteht eine Analogie zu den Regelungen zum sog. Skinny- Labelling. Duplikate, die zum Zwecke des Ko-Marketings oder aus anderen Gründen zugelassen werden, sollten über ihren Lebenszyklus deckungsgleich gehalten werden müssen, um ein sonst möglich werdendes Auseinanderdriften vormals identischer Produkte zu verhindern.

Die Regelungen zu Härtefallprogrammen (Art. 26 VO-E) sollten zur Vermeidung einer ggf. mit erheblichem sozialen Druck verbundenen Vermarktung vor Zulassung und in Übereinstimmung sowohl mit der Begrifflichkeit „compassion“ als auch den korrespondierenden deutschen Regelungen an ein kostenfreies Zurverfügungstellen durch den Zulassungsinhaber gekoppelt werden.

Befristete Notfallzulassung (Abschnitt 3)

Als eine Erkenntnis aus der Pandemie werden hier Regelungen verankert, die dem US-amerikanischen Modell der Notfallzulassung nahekommen. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ist dieser Ansatz nachvollziehbar begründet. Es bleibt aber unklar, ob ausgewiesene Notfallzulassungen in der Bevölkerung als adäquate Reaktion auf einen gesundheitlichen Notstand verstanden und akzeptiert werden oder ob unter den abweichenden Standards die Akzeptanz leidet. Aus den Pandemieerfahrungen lassen sich Hinweise in beide Richtungen erkennen. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ist ein transparentes Verfahren aber gegenüber einer impliziten Absenkung der Standards vorzuziehen.

3.3 Kapitel III Anreize für die Entwicklung vorrangiger antimikrobieller Mittel

Die Erforderlichkeit effektiver neuer Reserveantibiotika und das Marktversagen in diesem Bereich ist evident. Daher sind Maßnahmen zur Überwindung dieses Problems flankierend zu Maßnahmen zur Bekämpfung und Verhinderung antimikrobieller Resistenzen notwendig. Der in Art. 40 VO-E vorgeschlagene Mechanismus eines übertragbaren Datenexklusivitätsgutscheins (Transferable Exclusivity Voucher, TEV) ist jedoch grundsätzlich abzulehnen und wäre in der vorgesehenen Umsetzung darüber hinaus unzureichend⁶.

Ausweislich der Analysen unter anderem der WHO fehlt es nicht nur an neuen Antibiotika; unter den bestehenden Entwicklungsprojekten fehlen insbesondere solche, die aufgrund neuer

⁶ Voucher in der Arzneimittelrevision – kostspielig und ineffizient. Statement der Deutschen Sozialversicherung vom 16.03.2023. Abrufbar unter https://dsv-europa.de/lib/02_Positionspapiere/20230317_DSV-Statement_Voucher-in-der-Arzneimittelrevision_final.pdf

Wirkprinzipien eine effektive und anhaltende Überwindung bestehender Resistenzen versprechen. Der vorgeschlagene TEV ist jedoch nicht an Kriterien gekoppelt, durch die gezielt die Entwicklung solcher Produkte bis zur Marktreife gefördert würde. Vielmehr würden auch kleinste Modifikationen bekannter Wirkprinzipien für die Erteilung eines TEV qualifiziert. Grund hierfür ist die vorgesehene Festlegung, dass die alternative Erfüllung eines der Kriterien ausreichend sein soll statt einer gleichzeitigen Erfüllung aller Kriterien. Zudem geht das mit den TEV verbundene finanzielle Volumen weit über das hinaus, was als notwendige und sinnvolle Investition in die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe angesehen werden kann. Die absehbare Verwendung des TEV für sogenannte Blockbuster, die am Ende ihres regulären Exklusivitätszeitraums in der Regel auch das Maximum an Marktdurchdringung und Umsatz erreicht haben, führt zu einer erheblichen Belastung der Gesundheitssysteme einerseits und zu einer Überkompensation andererseits. Eine Regelungslücke liegt darin, dass eine Rücknahme des TEV aufgrund Nichterfüllung der mit ihm verbundenen Bedingungen nur möglich ist, wenn dieser noch nicht an Mitbewerber veräußert wurde. Ein möglichst früher Verkauf eröffnet ein erhebliches Missbrauchspotential. Es bleibt weiterhin offen, wie der effektive und gleichberechtigte Zugang aller Mitgliedstaaten zu einem neuen (Reserve-)Antibiotikum sichergestellt und finanziert werden soll, ohne dabei dem Fehlanreiz für Mengenausweitungen zur Absatzoptimierung zu begegnen. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes ist die Regelung daher abzulehnen und vielmehr über gezielte Maßnahmen zur Forschungsförderung und gegebenenfalls zur gemeinsamen Beschaffung relevanter Wirkstoffe zu diskutieren.

3.4 Kapitel IV Maßnahmen nach Inverkehrbringen

In Art. 45 VO-E über die Aktualisierung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit wissenschaftlichen und technologischen Entwicklungen sollten Regelungen ergänzt werden, durch die die EMA ermächtigt wird, Aktualisierungen der Zulassungsunterlagen zu erzwingen (analog zu Art. 90 RL-E).

Die vorgesehenen Regelungen zur Möglichkeit eines Repurposing durch Organisationen ohne finanzielle Interessen (Art. 49 VO-E) könnten eine Möglichkeit zur Verwertung der Ergebnisse unabhängiger Studien mit etablierten Arzneimitteln bieten, ohne unangemessene Preissteigerungen zu bewirken. Auch hier wäre eine Verpflichtung zur Umsetzung der Zulassungsentscheidung in den Unterlagen der betroffenen Arzneimittel zu begrüßen.

3.5 Kapitel V Regulatorische Unterstützung während der Zulassung

Im Rahmen der Regelungen zur wissenschaftlichen Beratung (Art. 58 und 59 VO-E) sollte eine Ermächtigung der EMA aufgenommen werden, bei Beratungen zu Arzneimitteln mit

vergleichbaren Wirkprinzipien und Indikationen auf einheitliche klinische Studiendesigns und ggf. Beteiligung an Plattformstudien hinzuwirken. Dies böte Vorteile in der Vergleichbarkeit der Arzneimittel und könnte die Zahl der notwendigen Probandinnen und Probanden insgesamt verringern. Antragsteller sollten im Zulassungsantrag jede Abweichung von der Beratung, insbesondere zum Design der Studien, rechtfertigen müssen.

Die vorgesehene gesetzliche Verankerung des Projekts PRIME (Priority Medicines) der Europäischen Arzneimittelagentur in Art. 60 VO-E ist bedenklich. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes hat das Projekt die in es gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Ziel war es, durch eine frühzeitige und enge Begleitung des Entwicklungsprojekts für prioritäre Arzneimittel zum einen eine frühere Verfügbarkeit auf dem Markt zu bewirken, diese aber zum anderen mit der Generierung aussagekräftiger Daten zum medizinischen Nutzen zu verbinden. In der Analyse der bisherigen Ergebnisse zeigt sich, dass diese häufig gerade keine belastbare Datengrundlage aufweisen konnten und erhebliche Unsicherheit mit sich brachten. Auch ist unzureichend transparent, ob die enge, personengebundene Begleitung der Entwicklung des Arzneimittels eine Gefährdung der Unabhängigkeit der Zulassungsentscheidungen mit sich bringt. Die vorgesehenen gesetzlichen Regelungen sind darüber hinaus wenig präzise, sodass sich kein bindender Handlungsrahmen ableiten lässt.

3.6 Kapitel VI Arzneimittel für seltene Erkrankungen

Die Überführung der vormals spezialgesetzlichen Regelungen zu Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Medicinal Product, OMP) verpasst die Gelegenheit, wichtige Steuerungsmechanismen an aktuelle Gegebenheiten anzupassen. Generell zeigt sich, dass in viele Therapiegebiete stratifizierte Arzneimitteltherapien Eingang gefunden haben, von denen aufgrund des notwendigen Vorliegens spezifischer Marker nur Teilpopulationen profitieren. Insofern verschwimmt die Grenze zwischen seltenen Erkrankungen im Sinne der OMP-Regelungen und seltenen Ausprägungen häufiger Erkrankungen. Darin zeigt sich, dass es regelhaft keiner speziellen Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln für diese Krankheitsbilder mehr bedarf. Zudem erreichen einzelne OMP aufgrund einer Zulassung für mehrere seltene Erkrankungen beachtliche Patientenpopulationen und Umsätze. Auch liefern sich in einzelnen, als selten klassifizierten Erkrankungen mehrere OMP einen intensiven Wettbewerb, während für zahlreiche andere, oftmals erbliche, sehr seltene Erkrankungen keinerlei Arzneimittel entwickelt werden.

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes wäre die angemessene Reaktion auf diese Vorgänge, die bestehenden Anreizsysteme für OMP auf die sogenannten Ultra-Orphans zu fokussieren, die

Prävalenzschwelle entsprechend abzusenken und alle Indikationen summarisch gegen diese Schwelle zu prüfen.

Zudem scheint im Zuge der Änderungen auch übersehen worden zu sein, dass die Notwendigkeit für spezifische und weitergehende Anreize für die Entwicklung von OMP nicht in der Seltenheit der entsprechenden Erkrankungen selbst gesehen wurde, sondern die Seltenheit als Grund für eine mangelnde ökonomische Attraktivität eingeschätzt worden war. Insofern ist die Seltenheit einer Erkrankung als Annahme für einen generell fehlenden Return on Investment anzusehen. Sowohl der beschriebene, generelle Trend der Arzneimittelentwicklung als auch die im Markt der OMP mitunter zu beobachtenden Umsätze zeigen jedoch, dass diese Annahme so nicht mehr zutrifft. Auch wenn das Kriterium der mangelnden Wirtschaftlichkeit für die Ausweisung von OMP nicht genutzt wurde, weil es bei Erfüllung anderer Kriterien nicht mehr geprüft wird, ist die nunmehr vorgesehene Streichung die falsche Reaktion. Angemessen wäre vielmehr, das Kriterium dahingehend zu stärken, dass auch bei Vorliegen einer ausreichend geringen Prävalenz die Generierung ausreichend hoher Umsätze zu einer Streichung der Privilegierung als OMP führen kann.

Hierzu verweisen wir ergänzend auf die verfügbaren Vorschläge der European Social Insurance Platform (ESIP)⁷ und der Deutschen Sozialversicherung (DSV)⁸.

Unklar bleibt zudem, warum eine Ermächtigung der EU-Kommission zur Bestimmung weiterer, den OMP-Regelungen unterfallender Arzneimitteln angemessen sein sollte.

Anpassungen sind auch erforderlich im Hinblick auf die Nutzenkriterien in Art. 63 Abs.1 Buchstabe b, Art. 2 Abs. 7 bzw. Art. 70 Abs. 1 Buchstabe b VO-E. Sie sollten der Definition eines Unmet Medical Need in Art. 83 Abs. 1 RL-E entsprechen bzw. im Falle eines hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs (High Unmet Medical Need) in allen Belangen darüber hinausgehen.

Die in Art. 71 f. VO-E vorgesehene Überarbeitung der Schutzfristen für OMP ist dementsprechend differenziert zu betrachten. Wie auch in Bezug auf die allgemeinen regulatorischen Schutzfristen ist festzuhalten, dass die Möglichkeit einer in der Summe längeren Exklusivität nicht zum Ziel der Reform, die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung zu verbessern und zu den finanziellen Belastungen der Gesundheitssysteme passt. Die vorgesehene differenzierte Erteilung der Marktexklusivität in Abhängigkeit von einem definierten „High Unmet Medical Need“ und der Vermarktung in allen EU-Mitgliedstaaten sollte in der Summe nicht zu einem längeren

⁷ ESIP-MEDEV position on the Revision of the EU legislation on orphan medicinal products, 12.12.2022. Abrufbar unter https://gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/english/eu_declarations/ESIP-MEDEV_Position_Revision_Regulation_141-2000_Regulation_847-2000.pdf

⁸ Eine Arzneimittelstrategie für Europa. Stellungnahme der Deutschen Sozialversicherung vom 20. Januar 2021. Abrufbar unter https://dsv-europa.de/lib/02_Positionspapiere/2021-01-20-Stellungnahme-Arzneimittelstrategie-1-.pdf

Schutzzeitraum führen; der GKV-Spitzenverband spricht sich zudem insgesamt für eine Verkürzung der Schutzfristen bei korrespondierenden Angleichungen des Patentrechts aus. Sinnvoll im Sinne der Handhabbarkeit sind jedoch die Abschaffung der Möglichkeit mehrerer parallel laufender, unabhängiger Marktexklusivitätsfristen für ein Produkt und die Klarstellung zum Umgang mit Generika ehemaliger OMP bei Verfügbarkeit eines anderen OMP für das Anwendungsgebiet. Parallel laufende Marktexklusivität führte in der Vergangenheit zu Unklarheiten in der Versorgung, und die bestehende Regelung zu Generika stellte ein unangemessenes Markthindernis dar.

3.7 Kapitel VII Kinderarzneimittel

Die bestehenden Regelungen werden adäquat in die Verordnung überführt. Art. 75 Abs. 1 Buchstabe b VO-E regelt, dass keine Freistellung von der Entwicklung eines Arzneimittels für Kinder zu erteilen ist, wenn zwar eine bei Erwachsenen behandelte Erkrankung bei Kindern nicht auftritt, jedoch eine Erkrankung mit gleichen molekularen Mechanismen bei Kindern beschrieben ist. Diese Ergänzung zum pädiatrischen Entwicklungsplan aufgrund des Wirkprinzips bei abweichenden pädiatrischen Erkrankungen ist sinnvoll.

3.8 Kapitel IX Regulatorischer Simulationsraum (Regulatory Sandboxes)

Der Europäischen Kommission soll durch die vorgeschlagenen Regelungen die Möglichkeit eingeräumt werden, auf Vorschlag der EMA eine sogenannte „Regulatory Sandbox“ zu schaffen (Art. 113 VO-E), wenn es aufgrund wissenschaftlicher oder regulatorischer Hindernisse infolge der Eigenschaften eines Arzneimittels unmöglich ist, dieses innerhalb des bestehenden Regelungsrahmens zu entwickeln und wenn diese Eigenschaften entscheidend zu dessen Qualität, Sicherheit und Nutzen beitragen oder einen großen Vorteil für den Zugang von Patientinnen und Patienten zu einer Behandlung bedeuten könnten. Auch weiterhin ist unklar, welche Arzneimittel sich in der Vergangenheit für eine solche Regulatory Sandbox qualifiziert hätten und in ihrer Entwicklung in relevantem Ausmaß behindert oder gar verhindert wurden. Weder die vorgeschlagenen Regelungen, noch die Erwägungsgründe geben darüber Aufschluss. Ohne Kenntnis konkreter Problemkonstellationen lässt sich keine Notwendigkeit für Regulatory Sandboxes erkennen. Folglich sind sie abzulehnen.

Es verbleibt vielmehr die generelle Anforderung, dass Arzneimittel für die Erteilung einer Zulassung eine hinreichende pharmazeutische Qualität aufweisen und Risiken und potentieller Nutzen der Anwendung in einem positiven Verhältnis stehen müssen. In Bezug auf die pharmazeutische Qualität werden die anerkannten Regeln kontinuierlich weiterentwickelt, wobei die Grundzüge unveränderlich feststehen. Risiken und Nutzen lassen sich nur anhand der

Anwendung bei Probanden und Patienten ermitteln. Hierfür sind klinische Studien der verschiedenen Phasen das adäquate Vorgehen und es sind keine Gründe erkennbar, warum Arzneimittel nicht im Rahmen von Studien angewendet und so die notwendigen Erkenntnisse generiert werden könnten. Wenn in den Erwägungsgründen ein Zusammenhang zwischen Regulatory Sandboxes und Innovationsregulation durch Real World Evidence hergestellt wird, so ist dem entgegenzuhalten, dass Arzneimittelzulassung nicht zum Feldversuch degenerieren darf. Die klare Trennung zwischen Arzneimittelentwicklung (vor Marktzulassung) und Arzneimittelanwendung (nach Zulassung) ist essentiell für den Schutz von Patientinnen und Patienten und der Gesamtbevölkerung. Nicht zuletzt die Corona-Pandemie hat gezeigt, dass im Falle neuartiger Arzneimittel das Vertrauen der Bevölkerung in deren umfassende Prüfung vor ihrer Anwendung durch die zuständigen Behörden aufgrund einheitlicher Prüfkriterien von überragender Bedeutung ist. Die vorgesehenen Regelungen zu „Regulatory Sandboxes“ sind geeignet, dieses Vertrauen zu erschüttern.

3.9 Kapitel X Verfügbarkeit und Sicherheit der Versorgung mit Arzneimitteln

Zur Vermeidung des Eintretens eines Lieferengpasses oder eines Versorgungsmangels sollen den Zulassungsinhabern Meldeverpflichtungen und die Schaffung von Engpassvermeidungsplänen auferlegt werden. Diese Maßnahmen sind sinnvoll, da jegliche frühzeitige Meldung zu Problemen in der Bereitstellung von Arzneimitteln wie auch Pläne zur Beendigung des Vertriebs eines Arzneimittels zumindest die Möglichkeit schaffen, eine möglichst umfassende Vorbereitung einzuleiten. Das erhöht die Zahl der Fälle, in denen drohende Mangellagen abgewendet oder ohne Schaden für die Patientinnen und Patienten überwunden werden können. Die Pflicht zur Schaffung von Engpassvermeidungsplänen steht im Einklang mit der Pflicht zur bedarfsgerechten Versorgung und bietet die Basis, strukturelle Schwächen in den Lieferketten zu beheben.

Da Lieferengpässe nur selten ein nationales Phänomen darstellen, ist die gesetzliche Fixierung der Rolle der EMA und der Kooperation der Behörden sinnvoll. Dies gilt auch für die vorgesehene Liste versorgungskritischer Arzneimittel. Dabei sind sowohl die bestehenden nationalen Listen und Maßnahmen (nach § 52b AMG) als auch die Maßnahmen im Fall von Großereignissen (Verordnung (EU) 2022/123) zu berücksichtigen. Jedoch ist die reine Listung von Arzneimitteln wie die vorgesehene Aufstellung sog. Versorgungskritischer Arzneimittel ohne Mehrwert. Generell ist ein länderübergreifendes Monitoring von Beständen zum besseren Management von Engpass-Situationen anzustreben. Dies könnte ergänzt werden um einen (freiwilligen) Solidaritätsmechanismus zur Abmilderung bzw. Beseitigung von regionalen Mangelsituationen, begrenzt auf entsprechende Notfälle.

Angesichts nationaler Erfahrungen, dass trotz eines regelmäßigen Austauschs aller regional beteiligten Akteure zu Liefer- und Versorgungsengpässen relevante Engpässe nicht verhindert werden konnten, ist die Einführung eines Frühwarnsystems auch auf EU-Ebene dringend anzustreben. Ein solches umfassendes, automatisiertes Frühwarnsystem sollte alle in die Versorgung einbezogenen Arzneimittel erfassen und mit sanktionsbewehrten Informationspflichten für die Hersteller einhergehen. Dabei könnte die zeitnahe und aufwandsarme Implementierung auf Basis der Daten erfolgen, mit denen bereits die Sicherheitsmerkmale (siehe Art. 67 RL-E) nachverfolgt werden.

3.10 Kapitel XI Europäische Arzneimittelagentur

Die vorgeschlagenen Änderungen der Struktur der EMA und der Zahl und Art ihrer Ausschüsse scheinen nicht problematisch. Irritierend ist, dass neben den von den Mitgliedstaaten ernannten Mitgliedern im Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) auch Vertreterinnen und Vertreter von Gesundheitsberufen und Patientenorganisationen Mitglied der Ausschüsse sein sollen. Im Fall des PRAC wird deren Zahl auf je zwei Vertreter verdoppelt, im Fall des CHMP werden erstmals je vier Vertreter vorgesehen. Dabei scheint in beiden Fällen eine Mitgliedschaft mit Stimmberechtigung vorgesehen. Dies wäre in der Vorbereitung eines Rechtsakts zur Zulassung von Arzneimitteln oder deren Verweigerung problematisch, da deren Legitimation fraglich ist. Soweit die Ausschüsse zusätzliche Expertise aus der Versorgung betroffener Personen oder aus der Krankheitserfahrung der Betroffenen benötigen, kann diese auch schon bisher über Anhörungsverfahren im Rahmen der Bewertung eines Zulassungsantrags gewonnen werden.