

Burkhard Sträter
Claus Burgardt
Marion Bickmann

Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln

- in der Zulassung für Generika nach AMG
- bei pädiatrischen und Orphan-Arzneimitteln
- in der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung nach SGB V
- für Strategien in der Produktentwicklung und für den Market Access in Europa



EDITIO CANTOR VERLAG

Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln

- in der Zulassung für Generika nach AMG
- bei pädiatrischen und Orphan-Arzneimitteln
- in der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung nach SGB V
- für Strategien in der Produktentwicklung und für den Market Access in Europa

Burkhard Sträter · Claus Burgardt · Marion Bickmann



Editio Cantor Verlag Aulendorf

Vorwort

Das System der gesetzlichen Krankenversicherung erfasst etwa 90 % der deutschen Bürger. In diesem System werden ca. 200 Mrd. Euro für Gesundheitsleistungen ausgegeben. Davon entfallen 30 Mrd. Euro auf Arzneimittel. Nach Abzug der Mehrwertsteuer und der Margen für Großhandel und Apotheken erhalten pharmazeutische Unternehmen etwa 20 Mrd. Euro. Dieser Arzneimittelmarkt ist zweigeteilt in solche Arzneimittel, die dem Festbetragssystem unterliegen, also sehr häufig Generika, und solche Arzneimittel, die noch geschützt sind und daher in der Vergangenheit die Preise noch weitgehend frei bilden konnten. Im generischen Markt indes tobt ein ruinöser Wettbewerb. Krankenkassen erklären öffentlich, dass sie für viele Präparate bei Ausschreibungen 100 % Rabatt auf den Nettopreis erhalten. Unternehmen stellen sich diesem ruinösen Wettbewerb, weil durch die Zwangssubstitution der Apotheken zugunsten von wirkstoffgleichen, aber rabattierten Arzneimitteln extrem große Marktvolumina binnen kürzester Zeit neu verteilt werden. Dies bedeutet, dass mit Wegfall des Schutzes für das Originalarzneimittel generische Präparate binnen Wochen 90 % des Marktes übernehmen, nämlich den, der vom System der gesetzlichen Krankenkassen abgedeckt ist.

Man kann daher die Bedeutung des Schutzes geistigen Eigentums an Arzneimitteln kaum überschätzen. In der Diskussion wird jedoch nicht unterschieden zwischen der Art des Schutzes, dem Arzneimittel unterliegen. Es bedarf daher einer klaren Abgrenzung zwischen Patenten, Schutzzertifikaten, der Marktexklusivität für Orphan-Arzneimittel und dem Unterlagenschutz für das Dossier, das Originatoren in der Zulassung einreichen. Die Schutzarten unterscheiden sich grundlegend und bedingen teilweise einander, wie z. B. das Schutzzertifikat und das Patent. Die erste Zulassung wiederum in der EU ist Ausgangspunkt für die Berechnung der Schutzfristen.

Eine weitere besondere Bedeutung erhält der Unterlagenschutz dadurch, dass inzwischen im System der frühen Nutzenbewertung nach dem Sozialgesetzbuch V für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen die Dauer der Neuartigkeit einer Wirksubstanz nach den Regeln des Unterlagenschutzes zu bestimmen ist. Es ergibt sich damit eine wichtige neue Interaktion zwischen Arzneimittelrecht und dem Sozialgesetzbuch V.

Anliegen dieses Buches ist es, zunächst das System der Zulassung in der Europäischen Union kurz zu analysieren und mit Blick auf den Unterlagenschutz zu charakterisieren. Das grundlegende Verständnis des Zulassungssystems ist Voraussetzung für die verschiedenen Schutzarten nach dem Arzneimittelrecht und dem Patentrecht.

Das Buch schafft daher eine Grundlage für die effiziente Kommunikation und das Projektmanagement in pharmazeutischen Unternehmen. Klassischerweise befasst sich mit Fragen des Schutzes geistigen Eigentums die Patentabteilung. Die Optionen für den Unterlagenschutz und für die Schutzzertifikate kann jedoch nur effizient nutzen, wer kluge Zulassungsstrategien entwickelt. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist für neue Arzneimittel von ganz entscheidender Bedeutung und zwar nicht nur

für Deutschland. In über 50 Ländern wurde jedenfalls in der Vergangenheit mittelbar oder unmittelbar (auch) auf den deutschen Preis referenziert. Es ergibt sich damit ein Domino-Effekt für sehr viele andere Länder. Man kann daher das Arzneimittelneuerordnungsgesetz – AMNOG – auch als deutschen Beitrag zur Dämpfung der Kosten im weltweiten Gesundheitssystem werten. Eine Kooperation zwischen Zulassung, Market Access und Patentabteilung begleitet von den Juristen der Rechtsabteilungen ist daher unabdingbar für eine kluge und effiziente Produktentwicklung und Vermarktung.

Aber auch für die Behörden und das System der gesetzlichen Krankenversicherung stellen sich neue Herausforderungen. Unter der Bezeichnung „Health Technology Assessment – HTA“ beginnt man in Europa die Frage der Preisbildung von Arzneimitteln und gesundheitlichen Dienstleistungen zu ermitteln. Die europäische Zulassungsbehörde EMA und die nationalen Zulassungsbehörden, wie in Deutschland das BfArM und Paul-Ehrlich-Institut, kooperieren inzwischen mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss, z. B. bei Fragen der frühen wissenschaftlichen Beratung bei der Gestaltung von Studien. Das Zulassungsdossier ist die Basis für die Bewertung des Nutzens. Die neue Dimension ist jedoch im SGB V der Zusatznutzen, zu dem sich das Zulassungssystem nicht äußern muss. Dennoch werden große Studien für neue Substanzen nur einmal durchgeführt. Im Idealfall sollten sie den Anforderungen beider Systeme genügen. Auch hier zeigt sich, dass die Kooperation zwischen Zulassungs- und HTA-Einrichtungen unabdingbar ist.

Die Autoren hoffen, mit dem vorliegenden Werk eine geeignete Grundlage für diese Kooperation in Unternehmen und zwischen Behörden zu schaffen.

Bonn, im Mai 2014

Prof. Burkhard Sträter

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Teil 1	
Rahmenbedingungen für den Schutz des Zulassungsdossiers	12
I. Arten von Zulassungsanträgen – rechtlicher Status	13
1. Vollständige Anträge	13
2. Generische Anträge	13
3. Gemischte Anträge	14
4. Hybride Anträge	15
5. Bibliografische Anträge	15
6. Anträge für Biosimilars	18
II. Rechtsgrundlagen für den Unterlagenschutz	19
III. Rechtssystematischer Vergleich der Schutzrechte für Arzneimittel	20
IV. Beginn der Fristen für das Schutzzertifikat und den Unterlagenschutz	21
1. Unternehmensbegriff in der EU	23
2. Bedeutung der Nachzulassung	24
3. Vergleich von Patent- und Unterlagenschutz im Verhältnis zum Schutzzertifikat	25
4. Konzept der globalen Zulassung gegen das „Evergreening of Protection“	26
V. Umgehung der Schutzfristen – Strategien und Bewertung in der Rechtsprechung	28
1. Umfang des Verwertungsverbotes für Behörden	28
2. Bearbeitung von generischen Anträgen während der Schutzfrist	30
VI. Beurteilung von Substanzderivaten	31
VII. Zusätzlicher Schutz für neue Indikationen und OTC-Arzneimittel	32
VIII. Gesundheitspolitische Bewertung – künftige Entwicklung	33
IX. Roche-Bolar-Klausel	33
X. Produktion in der Patentzeit?	34
XI. Zusammenfassung	34
XII. Rechtsbehelfe des Originators gegen generische Zulassungen	35

Teil 2	
Verordnung der Europäischen Union über Kinder-Arzneimittel	38
I. Einführung – Entstehungsgeschichte	38
1. Ursachen für den Off-Label-Use	39
2. Ursachen für die Forschungsdefizite	39
3. Kompensation durch Forschungsinitiativen der Pädiater – Investigator Initiated Trials	42
II. Aufbau und Struktur der Kinder-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom 12. Dezember 2006	43
1. Regelungsbedarf	43
2. Marktanalyse – Bedeutung für die Struktur der Pädiatrie- Verordnung	44
3. Konzept der Pädiatrieverordnung	47
III. Konsequenzen für die Zulassung bei Erwachsenen nach Art. 7 und 8 – Welche Arzneimittel sind betroffen?	51
1. Konzept der globalen Zulassung – Bedeutung für die Anwendung von Art. 7	52
2. Ausnahmen nach Art. 9	52
3. Ausnahmen nach Art. 11 (Waiver) und Art. 20 (Deferral)	53
IV. Das pädiatrische Prüfkonzept – Bedeutung der PIP-Guideline	53
1. Prüfkonzept – Inhalt, Änderung und Umsetzung	53
2. Art der Erkrankungen	54
3. Medizinische, ethische und rechtliche Anforderungen	55
V. Genehmigung durch das PDCO – Verfahrensablauf	57
1. Verfahren zu Genehmigung	57
2. Änderung des PIP	57
VI. PIP-Compliance – Bedeutung und Anforderungen	57
VII. Anforderungen der Clinical Trial Directive – Interaktion mit dem Prüfkonzept	58
VIII. PIP-Compliance – Interaktionen mit der Verlängerung von Schutzrechten	60
1. Vom Entwurf des PIP zur Bestätigung der Compliance	60
2. Compliance vor Abschluss einer Studie – Bedeutung des Zeitplans	61

Teil 3

Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der EU	66
I. Einleitung	66
II. Interaktionen zwischen Orphan Medicinal Products und pädiatrischen Arzneimitteln	67
III. Konzept der EU-Verordnung – Zwang zur Forschung und Anreizsysteme	68
1. Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 – epidemiologische und ökonomische Kriterien	68
2. Anreize in der Beratung, zur Forschung, Dossier-Umfang und Verfahren	69
IV. Stand der Orphan Drug Designations und Zulassungen in der EU	73
V. Bedeutung des Konzepts der personalisierten Medizin für Orphan-Arzneimittel	74
1. Konzept der personalisierten Medizin	75
2. Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels in der personalisierten Medizin	76
3. Fazit: Arzneimittel der personalisierten Medizin als Orphan Drug	79

Teil 4

Vergleich zum System der Schweiz für Orphan- und pädiatrische Arzneimittel	82
I. Orphan Drugs im schweizerischen Heilmittelwerbegesetz	82
1. Die Ausweisung als Orphan Drug	82
2. Vereinfachtes Zulassungsverfahren für Orphan Drugs	83
3. Weitere Anreize	83
4. Keine Marktexklusivität	84
II. Kinderarzneimittel im schweizerischen Heilmittelrecht	84
1. Zulassung als Kinderarzneimittel de lege lata	84
2. Zulassung als Kinderarzneimittel de lege ferenda	85
III. Vergleich der Schutzrechte in der EU und in der Schweiz	88

Teil 5

Bedeutung des Unterlagenschutzes für die frühe Nutzenbewertung und Preisbildung nach dem SGB V	92
I. Einführung	92
1. Rechtsgrundlagen des Nutzenbewertungsverfahrens	94
2. Anforderungen an das Dossier	97
II. Der Anwendungsbereich der frühen Nutzenbewertung	97
1. Erstattungsfähigkeit des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen	98
2. Der Begriff des neuen Wirkstoffs – Bedeutung des Unterlagenschutzes	98
3. Sonderfälle der Neuheitsbeurteilung	99
4. Wirkstoffbezogene Voraussetzungen der Dissiervorlagepflicht	105
5. Befreiungsantrag nach § 35a Abs. 1a SGB V	110
6. Orphan Drugs	112
7. Diagnostika	112
8. Bestandmarktarzneimittel – Bedeutung des Unterlagenschutzes	114
III. Der Nachweis des Zusatznutzens	115
1. Nachweis des Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung	115
2. Nachweis des Zusatznutzens durch Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	116
3. Zeitplan für die konkrete Nutzenbewertung und Umsetzung	124
4. Nachweis des Zusatznutzens bei Orphan Drugs	125
5. Schutz der Unterlagen im Nutzenbewertungsverfahren	134
IV. Rechtsfragen des Bestandmarktaufufes	135
1. Priorisierungskriterien	135
2. Kritik an den Priorisierungskriterien	137
3. Rechtsschutz gegen Bestandmarktaufufe	140
V. Fazit	141
Sachverzeichnis	143
Autoren	145

Rahmenbedingungen für den Schutz des Zulassungsdossiers

Die Charta der Grundrechte der Europäischen Union stellt in Art. 17 das Eigentum unter besonderen Schutz. Absatz 1 stellt klar:

Jede Person hat das Recht, ihr rechtmäßig erworbenes Eigentum zu besitzen, zu nutzen, darüber zu verfügen und es zu vererben. Niemandem darf sein Eigentum entzogen werden, es sei denn aus Gründen des öffentlichen Interesses in den Fällen und unter den Bedingungen, die in einem Gesetz vorgesehen sind, sowie gegen eine rechtzeitige angemessene Entschädigung für den Verlust des Eigentums. Die Nutzung des Eigentums kann gesetzlich geregelt werden, soweit dies für das Wohl der Allgemeinheit erforderlich ist.

Artikel 17 Abs. 2 schafft eine ausdrückliche Konkretisierung für den Schutz geistigen Eigentums. Die Bestimmung lautet:

Geistiges Eigentum wird geschützt.

(Amtsblatt der Europäischen Union vom 30.03.2010 C83/395)

Dies ist keine Absichtserklärung. Sie hat vielmehr den gleichen Rang wie die EU-Verträge und ist damit verbindliches Recht. Dies stellt Art. 6 Abs. 1 des Vertrages über die Europäische Union – EUV – klar.

Die Union erkennt die Rechte, Freiheiten und Grundsätze an, die in der Charta der Grundrechte der Europäischen Union vom 7. Dezember 2000 in der am 12. Dezember 2007 in Strasbourg angepassten Fassung niedergelegt sind; **die Charta der Grundrechte und die Verträge sind rechtlich gleichrangig.**

(Amtsblatt der Europäischen Union vom 30.03.2010 C83/19)

Das Grundrecht auf Eigentum wirkt damit nicht nur in der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs „aus gegebenem Anlass“. Die Bedeutung für Europa ist vielmehr durchaus dem Verfassungsrang der Grundrechte in den Mitgliedstaaten für die Europäische Union vergleichbar.

Artikel 17 Abs. 1 schafft den Gesetzesvorbehalt, wie wir ihn auch in Art. 14 des Grundgesetzes für das Grundrecht auf Eigentum kennen. Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG und Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 konkretisieren den Schutz geistigen Eigentums auf der Grundlage einer sorgfältigen Abwägung der betroffenen Interessen.

Der Schutz geistigen Eigentums hat an Bedeutung gewonnen, nicht nur in den sogenannten „Emerging Markets“ wie China, Indien, Brasilien und Russland, sondern auch in Europa und in den Vereinigten Staaten. Maßnahmen zur Kostendämpfung haben zu einer konsequenten Förderung des generischen Marktes geführt. In der Amtlichen Begründung zur Richtlinie 2004/27/EG, dort Erwägungsgrund 14, wurde dies zum ausdrücklichen Ziel der sogenannten „Future Medicine Legislation“ gemacht.

In Umsetzung dieser Ziele ist auch in der Bundesrepublik eine Zulassungspraxis gewachsen, die gerade in jüngerer Zeit durch wegweisende Entscheidungen des Verwaltungsgerichts Köln und des Oberverwaltungsgerichts des Landes Nordrhein-Westfalen eine Korrektur erfahren hat.

Im Bereich der Förderung der pädiatrischen Forschung werden die Regelungen zum Schutz geistigen Eigentums genutzt, um pharmazeutische Unternehmen für die Forschung in diesem Therapiegebiet zu belohnen. Hierbei werden sowohl die Mittel des Patentrechts wie die Marktexklusivität für sogenannte Orphan Drugs als auch der Schutz von Zulassungsunterlagen für pädiatrische Zulassungen genutzt. Um das Gesamtsystem zu verstehen, bedarf es einleitend der Erläuterung einiger Grundlagen des Zulassungsrechts, insbesondere einer Charakterisierung der Arten von Zulassungsanträgen, weil diese unterschiedliche Arten von Schutzmechanismen auslösen.

I. Arten von Zulassungsanträgen – rechtlicher Status¹

1. Vollständige Anträge

Bei der Entwicklung neuer Substanzen ist der sogenannte vollständige, alleinstehende Antrag die Regel. Dieser besteht im Wesentlichen aus drei Teilen, nämlich dem Nachweis der pharmazeutischen Qualität, der toxikologischen Unbedenklichkeit und der klinischen Wirksamkeit. Voraussetzung für die Zulassung ist nicht, dass eine Überlegenheit gegenüber existenten Therapiealternativen nachgewiesen ist. Diese sogenannte vierte Hürde wird erst bei der Preisbildung wirksam. Dies hat gerade in Deutschland als einem der wichtigsten Märkte der Welt besondere Bedeutung gewonnen. Das Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG) verlangt ausdrücklich schon bei Markteinführung den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu Alternativen, wenn ein höherer Preis beansprucht wird. Wirksam wird die Preisregulierung allerdings erst zwölf Monate nach dem erstmaligen Inverkehrbringen.

2. Generische Anträge

Der erhebliche Umfang eines vollständigen Zulassungsdossiers erfährt eine dramatische Reduktion im Falle sogenannter generischer Anträge. In diesen muss lediglich die pharmazeutische Qualität eigenständig nachgewiesen werden. In Fragen der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird vollständig auf das Dossier des Originators Bezug genommen. Es bedarf lediglich des Nachweises der Äquivalenz. Bei systemisch wirksamen Präparaten wird dieser Nachweis durch sogenannte Bioäquivalenzstudien erbracht. Diese werden auch „Bridging Studies“ genannt, weil sie die Brücke für die Extrapolation zum Dossier des Originators bilden. Sie werden in der Regel an ca. 30 gesunden Probanden durchgeführt. Die Kosten liegen in der Regel deutlich unter 500.000 Euro. Wegen des hohen Wertes des in Bezug genommenen Dossiers hat der Gesetzgeber zugunsten des Originators Schutzfristen geschaffen, die von den Behörden und generischen Antragstellern beachtet werden müssen.

¹ Vgl. dazu umfassend die Veröffentlichung der EU-Kommission ENTR/F2/BLD(2002), Revision 3, Notice to Applicants, Vol. 2A, Chap. 1, No. 5.3: 23ff.

Verordnung der Europäischen Union über Kinder-Arzneimittel

Bedeutung für die Entwicklung neuer und die Weiterentwicklung bekannter Arzneimittel System der Belohnung von Forschung in der Pädiatrie

I. Einführung – Entstehungsgeschichte

Die Arzneimittelversorgung in der Pädiatrie in der Europäischen Union ist beklagenswert. Untersuchungen zur Vorbereitung des Gesetzgebungsverfahrens haben ergeben, dass nur etwa 50 % der eingesetzten Arzneimittel für die jeweilige Behandlung nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zugelassen sind. Dieser sogenannte „Off-Label-Use“ nimmt dramatisch zu mit abnehmendem Alter der Kinder. Bei der Behandlung von Neonaten erreicht er fast die 100 %-Grenze. Bei Kindern im heranwachsenden Alter nähert er sich der Quote, die bei Erwachsenen üblich und etabliert ist. Besonders dramatisch ist die Situation in der Onkologie. Lediglich zwei Zytostatika sind für wenige Tumorarten zugelassen. Der Off-Label-Use in der Kinder-Onkologie wird auf deutlich über 90 % geschätzt.^{30,31} Die Pädiater müssen in täglicher Praxis mit dieser Situation umgehen und bemühen sich nach Kräften. Sie sind jedoch bei der Einschätzung und Diagnosestellung auf Extrapolationen angewiesen, die sich auf die Anwendung bei Erwachsenen stützen. Dosisfindungen werden nicht selten nach der Kilogramm-Körpergewicht-Relation erstellt. Dies kann jedoch fatale Folgen haben, wenn Kinder bestimmte Wirksubstanzen schlechter resorbieren. Hier ist dann keine Dosisenkung, sondern eine Dosissteigerung gefordert. Wie soll sich der Kinderarzt orientieren, wenn valide Dosisfindungsstudien und andere Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus einer Substanz bei Kindern fehlen?^{32,33,34,35}

³⁰ The European Paediatric Initiative: History of the Paediatric Regulation, EMA, London, 11. Jul. 2007, Doc.-Ref.: EMEA/17967/04 Rev. 1.

³¹ Development of Paediatric Medicines: Pharmaceutical Development. Points to Consider, WHO QAS/08.257, Februar 2008, Restricted.

³² Hulpke-Wette M. Arzneimitteltherapie und Arzneimittelprüfung bei Kindern und Jugendlichen. ZME (2005) 51, 182-191.

³³ Seyberth HW. Paradigmenwechsel in der pädiatrischen Arzneimittelanwendung. Monatsschr Kinderheilkd (2008) 156, 791-797.

³⁴ Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze, Monatsschr Kinderheilkd (2002) 150, 218-225.

³⁵ Vgl. auch Erwägungsgrund 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

1. Ursachen für den Off-Label-Use

Was ist die Ursache für diesen Mangel an evidenzbasierten Studien in der Pädiatrie? Ganz maßgeblich dazu beigetragen hat sicher das falsche Verständnis von der klinischen Prüfung als „Experiment“. Teilnehmer an Studien wurden teilweise auch in der öffentlichen Darstellung als „Versuchskaninchen“ missverstanden, die sich für die experimentelle Anwendung von Arzneimitteln zur Verfügung stellen. Aus falsch verstandenen ethischen Erwägungen und in Unkenntnis der Schutzvorschriften für die klinische Prüfung will man Kinder den Risiken eines solchen Experiments nicht aussetzen. Kinder sind sicher eine besonders vulnerable Patientengruppe, die besonderen Schutzes bedarf. Dies kann jedoch nicht dadurch erreicht werden, dass auf evidenzbasierte Erforschung der Anwendung von Arzneimitteln verzichtet wird. Die fatale Folge ist der beschriebene Off-Label-Use, der letztendlich auf dem Prinzip von „Trial and Error“ beruht und gegenüber der Aussagekraft von fundierten Studien im Erkenntnisgewinn fatale Fehler generieren kann.³⁶ Die Pädiater sind nicht zu beneiden. Sie zeigen hohe Verantwortung in der Therapie von Kindern, müssen ihre Entscheidungen jedoch letztlich auf Annahmen stützen, die nicht wissenschaftlich fundiert sind. Nicht selten werden auf wissenschaftlichen Kongressen durch Konsensus-Statements fehlende Daten ersetzt. Dieses Prinzip ist verständlich, weil ein Standard gesetzt werden muss, an dem sich die tägliche Praxis der Pädiater orientiert kann. Dem Vorwurf, kunstfehlerhaft zu therapieren, wird dadurch vorgebeugt. Ein legitimer Schutzmechanismus für die betroffenen Kinderärzte. Der Erkenntnisstand wird indes dadurch nicht gesteigert.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder vergleichbare Einrichtungen in anderen Europäischen Mitgliedsstaaten, z. B. das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien, müssten nach ihren Maßstäben zum evidenzbasierten Nachweis der Wirksamkeit und des Nutzens von Arzneimitteln in der Pädiatrie weitgehend eine Verordnung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkasse ablehnen. Die Krankenkassen kennen diese Situation und akzeptieren die Verordnung auch im Off-Label-Use bei Kindern, weil andernfalls die Versorgung der besonders vulnerablen Gruppe von Patienten nicht gewährleistet wäre.

2. Ursachen für die Forschungsdefizite

a) Vorbehalte gegen klinische Forschung bei Kindern

Eine der wesentlichen Ursachen liegt sicherlich in dem bereits geschilderten Verständnis der klinischen Prüfung als Experiment. Diese weit verbreitete Auffassung schafft Rahmenbedingungen für die Forschung, in denen klinische Prüfungen nur sehr schwer durchgeführt werden können. Die Richtlinie 2001/20/EG und die Kommis-

³⁶ Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. *Monatsschr Kinderheilkd* (2002) 150, 218-225; Seyberth, Paradigmenwechsel in der pädiatrischen Forschung. *Monatsschr Kinderheilkd* (2008) 156, 791f., vgl. auch Fußnote 35.

Arzneimittel für seltene Leiden – Situation in der EU

I. Einleitung

Bereits die Bezeichnung der Leiden als seltene zeigt, dass die Verbreitung dieser – häufig sehr schwerwiegenden – Erkrankungen gering ist. Dies schafft für die betroffenen Patienten schwierige Bedingungen, weil das Marktpotenzial wegen der geringen Verbreitung der Erkrankungen klein ist. Ein „Return on Investment“ ist daher bei den üblichen Preisen für Arzneimittel nicht zu erwarten. Dies erklärt, warum pharmazeutische Unternehmen die Forschung bei solchen Erkrankungen – jedenfalls in der Vergangenheit – vernachlässigt haben⁷⁵ und die Patienten zu Orphans, d. h. zu Waisen der Medizin wurden.

Eine weitere Ursache liegt darin, dass 50 % der Patienten, die an einer seltenen Krankheit leiden, unter 19 Jahre alt sind.⁷⁶ Die schwerkranken Kinder erreichen häufig das Erwachsenenalter nicht, weil Behandlungsoptionen fehlen. Die Gruppe der Kinder ist vulnerabel und kann daher zu Recht einen hohen Schutz beanspruchen.⁷⁷ Dies erschwert jedoch die Durchführung klinischer Studien, weil die Akzeptanz für solche Studien niedrig ist, obwohl gleichzeitig dringender Forschungsbedarf besteht.

Diese Rahmenbedingungen haben bewirkt, dass für die betroffenen Patienten entweder gar keine Behandlungsoptionen bestehen oder sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die für die spezielle seltene Erkrankung nicht zugelassen sind. Dieser sogenannte Off-Label-Use birgt naturgemäß Risiken, die jedoch in Kauf genommen werden müssen, um überhaupt Therapiemöglichkeiten zur Verfügung zu haben. Für die gesetzlichen Krankenversicherungen bedeutet dies, dass in der Regel abweichend von den gesetzlichen Vorgaben des SGB V und Rechtsprechung des Bundessozialgerichts die Kosten für den Off-Label-Use bei Kindern übernommen werden. Die Verlockung ist daher für den pharmazeutischen Unternehmer groß, sich dieses Marktsegment ohne Investitionen zu erschließen.⁷⁸

Zum überwiegenden Teil ist jedoch dieser Vorwurf gegen die pharmazeutischen Unternehmer nicht gerechtfertigt, weil die Patientenzahl und dadurch bedingt der

⁷⁵ Erwägungsgrund 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000; Kügel W. in: Terbille M. Münchener Anwalts- handbuch Medizinrecht. Beck, München: 2009. § 9, Rd-Nr. 23.

⁷⁶ Buck C. Die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft. Nomos, Baden-Baden: 2008. S. 202.

⁷⁷ Siehe dazu unter Teil 3 IV. mit Fußnote 110, S. 73f.

⁷⁸ Neubert A. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei stationär behandelten Kindern. *pharmaz med* (2013): 138-139. Sträter B. Europäische Rahmenbedingungen für den Schutz von geistigem Eigentum an Zulassungsunterlagen, Teil 2: Incentives für pädiatrische Forschung, *Pharm.Ind.* 73 (2011), Nr. 9: 1640.

Markt so klein ist, dass die Unternehmen kein Interesse haben, sich in diesem Bereich überhaupt zu engagieren und dieses Marktsegment schlicht vernachlässigen.⁷⁹

In den 1990er Jahren haben einzelne Mitgliedstaaten der EU Initiativen zur Lösung des Problems entwickelt. Der dadurch eröffnete Markt war jedoch nicht groß genug, um das Interesse von pharmazeutischen Unternehmen zu finden.

Es war daher konsequent, dass das Europäische Parlament und der Rat am 16. Dezember 1999 die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden beschlossen haben.⁸⁰ Ziel der Verordnung ist es, zum einen eine Verpflichtung zur Forschung für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden zu schaffen, und zum anderen gleichzeitig ein Anreizsystem zu etablieren, das es den Unternehmen erleichtern soll, diese Verpflichtung auch zu erfüllen. Vorbild für die europäische Regelung waren die US-amerikanischen Vorschriften, die seit Mitte der 1990er Jahre bestehen.⁸¹ Die europäische Regelung übernimmt Teile der amerikanischen Regelungen jedoch häufig in abgewandelter Form.⁸²

II. Interaktionen zwischen Orphan Medicinal Products und pädiatrischen Arzneimitteln

Arzneimittel für seltene Leiden werden nach der Prävalenz der Erkrankung definiert. Von einem „Orphan Medicinal Product“ ist die Rede, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Personen an dieser Erkrankung leiden.⁸³

Ein genetischer Ursprung einer Orphan-Erkrankung wird in etwa 80 % der Fälle vermutet.⁸⁴ Daher sind überproportional häufig Kinder und Neugeborene die betroffenen Patienten.⁸⁵ Aus diesem Grund werden etwa 50 % der Arzneimittel, die eine Ausweisung als „Orphan Medicinal Product“ erhalten, später für die Pädiatrie zugelassen.⁸⁶ Die Ursache dafür ist, dass Kinder mit solch schwerwiegenden Erberkrankungen häufig das Erwachsenenalter nicht erreichen.⁸⁴ Arzneimittel für seltene Leiden haben daher im Bereich der Pädiatrie eine besondere Bedeutung.

⁷⁹ Erwägungsgrund 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006; Buck C. Die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft. Nomos, Baden-Baden: 2008. S. 22.

⁸⁰ Amtsblatt Nr. L 018 vom 22.01.2000, S. 1ff.

⁸¹ Der Pediatric Rule in seiner Fassung von 1998 gestattete der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde, klinische Prüfungen an Kindern für neue und bereits zugelassene Arzneimittel in allen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen zu verlangen. Die Pediatric Exclusivity Provision räumt den pharmazeutischen Unternehmern, die klinische Studien mit Minderjährigen durchführen und eine Zulassung für dieses Arzneimittel beantragen, ein zeitlich limitiertes Monopolvertriebsrecht ein. Im Jahre 2002 wurde dieser Anreiz durch den Best Pharmaceuticals for Children Act verlängert und erweitert. Aktuell gilt der Best Pharmaceuticals for Children Act von 2007.

⁸² Für eine instruktive Darstellung der Regelungen des Anreizsystems des US-amerikanischen Rechts vgl. Buck C. Die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft. Nomos, Baden-Baden: 2008. S. 212ff.

⁸³ Erwägungsgrund 5 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000.

⁸⁴ Sprecher F. Arzneimittel für seltene Krankheiten (orphan drugs). AJP (2012), 12: 1746-1758.

⁸⁵ BPI-Positionspapier Orphan Drugs, September 2008, S. 1.

⁸⁶ Sträter B. Europäische Rahmenbedingungen für den Schutz von geistigem Eigentum an Zulassungsunterlagen, Teil 2: Incentives für pädiatrische Forschung, Pharm.Ind. 73 (2011), Nr. 9: 1640.

Vergleich zum System der Schweiz für Orphan- und pädiatrische Arzneimittel

Arzneimittel bedürfen in der Schweiz, bevor sie in den Verkehr gebracht werden können, einer nationalen Zulassung. Diese Zulassung wird von Swissmedic, dem schweizerischen Heilmittelinstitut erteilt. Das Institut ist die Zulassungs- und Kontrollbehörde für Heilmittel in der Schweiz mit Sitz in Bern.

Die europäische Zulassung eines Arzneimittels durch die EU-Kommission entfaltet zugunsten des Pharmaunternehmers in der Schweiz keine rechtlich bindende Wirkung. Ungeachtet dessen werden gemäß Art. 26 Abs. 2 Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) im schweizerischen Zulassungsverfahren Dokumentation und Unterlagen ausländischer Zulassungsverfahren berücksichtigt, wenn diese Länder über ein der Schweiz vergleichbares Arzneimittelüberwachungssystem verfügen. Ferner besteht gemäß Art. 5a VAM (Arzneimittelverordnung) ein verkürztes Zulassungsverfahren für bereits im Ausland zugelassene Arzneimittel.

Die Schweiz nimmt am freien Warenverkehr mit Arzneimitteln in der EU und im EWR nicht teil. Der eidgenössische Gesetzgeber hat aber das schweizerische Heilmittelgesetz (HMG) nach europäischen und internationalen Maßstäben gestaltet. Das schweizerische HMG hat daher auch eine europäische und internationale Prägung. Dennoch handelt es sich um originär schweizerisches Recht, sodass die europäischen Richtlinien und Verordnungen keine innerstaatliche Bindung in der Schweiz entfalten können. Ein Arzneimittel, das in der Schweiz in den Verkehr gebracht werden soll, bedarf daher einer originär schweizerischen Zulassung.

I. Orphan Drugs im schweizerischen Heilmittelwerbe-gesetz

Seit dem Jahr 2006 erteilt Swissmedic gemäß Art. 14 Abs. lit. f HMG für wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten eine vereinfachte Zulassung, wenn dies mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel vereinbar ist und weder die Interessen der Schweiz noch internationale Verpflichtungen dem entgegenstehen. Die ausführenden Bestimmungen wurden in die VAZV aufgenommen.

1. Die Ausweisung als Orphan Drug

Der Status als Orphan Drug wird einem Arzneimittel gemäß Art. 4 Abs. 1 lit. a VAZV verliehen, wenn dieses zur Erkennung, Verhütung oder Behandlung einer seltenen Krankheit dient, von der zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung höchstens fünf von