



## **Gemeinsame Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

zum Legislativvorschlag zur Revision des EU-Arzneimittelrechts der  
Europäischen Kommission vom 26.04.2023:

Proposal for a

- 1) REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
laying down Union procedures for the authorisation and supervision of  
medicinal products for human use and establishing rules governing the  
European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007  
and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No  
726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No  
1901/2006
- 2) DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
on the Union code relating to medicinal products for human use, and  
repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC

Berlin, 07.06.2023

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen der Legislativvorschläge und Vorbemerkungen.....	3
2. Stellungnahme.....	4
2.1. Allgemeine Anmerkungen.....	4
2.2. Im Einzelnen.....	6
2.2.1. Priorisierung des ungedeckten medizinischen Bedarfs durch Anreizsysteme.....	6
2.2.2. Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika .....	7
2.2.3. Weitere Regelungen im Zusammenhang mit AMR.....	8
2.2.4. Seltene Erkrankungen.....	9
2.2.5 Kinderarzneimittel .....	11
2.2.6 Beschleunigter Marktzugang für Generika .....	12
2.2.7 Anreize zur Schaffung eines EU-weiten Zugangs zu Arzneimitteln.....	13
2.2.8 Bedingte Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Bedingungen	13
2.2.9 Preispolitik und -transparenz .....	14
2.2.10 Repurposing.....	14
2.2.11 Vermeidung und Beobachtung von Lieferengpässen .....	15
2.2.12 Umweltgesichtspunkte.....	17
2.2.13 Notzulassungen und Zwangslizenzen bei Gesundheitskrisen.....	18
2.2.14 Produktinformation.....	18
2.2.15 Erleichterungen für Pharmaindustrie/Verfahrensbeschleunigung.....	19
3. Ergänzender Änderungsbedarf .....	20

## 1. Grundlagen der Legislativvorschläge und Vorbemerkungen

Am 26. April 2023 hat die Europäische Kommission eine Reform des AM(Arzneimittel)-Rechts vorgeschlagen, bei der es sich um die erste größere Reform des AM-Rechts seit 2004 handelt. Diese Reform ersetzt im Wesentlichen die Richtlinie 2001/83/EG über einen Gemeinschaftskodex für Human-AM, die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tier-AM und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über AM für seltene Leiden, und die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinder-AM.

Die Reform enthält zwei Legislativvorschläge: Eine neue Richtlinie und eine neue Verordnung, die den Rechtsrahmen der Europäischen Union (EU) für alle Human-AM (einschließlich der AM für seltene Krankheiten und für Kinder) bilden und die früheren AM-Vorschriften vereinfachen und teilweise ersetzen sollen.

Neben der vereinfachenden Zusammenführung verschiedener bestehender Regulierungsinstrumente in Vorschläge einer Richtlinie („Directive“) und einer Verordnung („Regulation“) werden folgende Ziele (Reihenfolge und die spätere Nummerierung orientieren sich an der EU-Kommission-Mitteilung COM(2023) 190 final) angestrebt:

1. Gewährleistung des Zugangs für Patientinnen und Patienten zu erschwinglichen AM und Deckung des unerfüllten medizinischen Bedarfs (beispielsweise in den Bereichen Antibiotikaresistenz und seltene Erkrankungen („Orphan Diseases“)).
2. Förderung von Wettbewerbsfähigkeit, Innovation und Nachhaltigkeit der AM-Industrie in der EU und der Entwicklung hochwertiger, sicherer, wirksamer und umweltfreundlicherer AM.
3. Verbesserung von Krisenvorsorge und -reaktionsmechanismen, diversifizierte und sichere Lieferketten, Behebung von AM-Engpässen.
4. Gewährleistung einer starken Stimme der EU auf der Weltbühne durch die Förderung hoher Qualitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsstandards (1).

Es handelt sich durchgehend um europäische industrie-, wettbewerbs-, versorgungs- und gesundheitspolitische Ziele, die zum einen mit arzneimittel-, gesundheits- und wirtschaftsrechtlichen Instrumenten, zum anderen und im Wesentlichen durch ein System von Anreizen verfolgt werden. Dies erfolgt durch Aufhebung einer bestehenden Richtlinie und mehrerer bestehender Verordnungen und Erlass einer neuen Richtlinie („Directive“) sowie einer ebenfalls ergänzenden, konzentrierenden und zusammenfassenden neuen Verordnung („Regulation“).

Die tragenden Prinzipien des europäischen und europäisch harmonisierten AM-Rechts werden nicht beeinträchtigt, sondern teilweise präzisiert, teilweise positiv erweitert und allenfalls an wenigen Stellen leicht relativiert. Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterstützen, dass die Ziele der AM-Sicherheit sowie der Sicherheit bei der Anwendung von AM mit der Neuregelung unverändert erhalten bleiben.

Aufgrund des Umfangs der Vorschläge und der zum Zeitpunkt der Kommentierung noch nicht vorliegenden deutschen Fassung konnte eine Prüfung der Vorschläge innerhalb der gegebenen Zeit nicht in dem von uns gewünschten Umfang stattfinden. Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft behalten sich daher eine detaillierte Stellungnahme zu den Gesetzgebungsvorschlägen und/oder

einzelnen Vorschriften hiervon zu einem späteren Zeitpunkt vor. Einige in dieser Stellungnahme verwendeten Begriffe sind frei aus dem Englischen übersetzt.

## 2. Stellungnahme

### 2.1. Allgemeine Anmerkungen

#### Definitionen als unbestimmte Rechtsbegriffe

##### a) Wünschenswerte Präzisierungen

Verschiedene Begriffe sind für die Zielsetzungen der Reform von erheblicher Bedeutung (insbesondere z. B. im Bereich der rechtlichen Schutzfristen für innovative AM<sup>1</sup> und der verkürzten Zulassungsverfahren):

- hochgradig ungedeckter medizinischer Bedarf (HUMN)
- ungedeckter medizinischer Bedarf (UMN = „Unmet Medical Need“) [definiert in Art. 83 (1) „Directive“ (siehe auch unten Abschnitt 2.2.1); Art. (2) „Directive“ bei Orphan AM: medizinischer Bedarf wird vermutet]
- vielversprechende AM [„significant benefit“ „Regulation“ Art. 2 (7) oder Art. 2 (8) „clinical superior“ -> diese Definition geht jedoch in Art. 2 (8) (c) „Regulation“ zu weit und ist zu unbestimmt]
- außergewöhnlicher therapeutischer Bedarf („vielversprechende AM, die einen außergewöhnlichen therapeutischen Fortschritt in einem Bereich ungedeckten medizinischen Bedarfs decken“, EU-Kommission-Mitteilung COM(2023) 190 final S. 13, Begründungserwägung (56), (58) „Regulation“, Art. 8 (7), 8 (8) „Regulation“)

Alle diese Begriffe sind durch erhebliche Interpretationsspielräume und damit auch rechtliche Interpretationsunsicherheiten gekennzeichnet, die zu Unsicherheiten der Rechtsanwendung führen (können). Die beispielhaft genannten Begriffe sind nur teilweise in dem Richtlinienvorschlag („Directive“) und im Verordnungsvorschlag („Regulation“) sowie mit erheblichen Interpretationsspielräumen definiert. Im Hinblick auf die z. T. erheblichen Vergünstigungen, die von der Erfüllung dieser Voraussetzungen abhängen, wäre eine definitorische oder verfahrensmäßige Präzisierung wünschenswert.

Beispielhaft sei angeführt: Im deutschen Gesundheitsrecht gibt es eine langjährige und mehr oder weniger nicht abgeschlossene Diskussion um einen zulässigen „Off-Label-Use“ von AM, der genau an den Stellen zu gerichtlichen Auseinandersetzungen geführt hat, die als vergleichbare Voraussetzungen in der Definition des UMN in Art. 83 (1) „Directive“ genannt sind. Die verlässliche Interpretation derartiger stark auslegungsbedürftiger Begriffe könnte in einem Entscheidungsverfahren jenseits des Zulassungsverfahrens innerhalb der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in einem neutralen Ausschuss erfolgen.

##### b) Anpassungen/Ergänzungen

In den Definitionen des Richtlinienvorschlags („Directive“) sind Anpassungen und Ergänzungen vorgenommen worden, die die Rechtsanwendung erleichtern. Das gilt besonders im Hinblick auf den Risikobegriff und die Nutzen-Risiko-Abwägung (in der alten Richtlinie nur in den Erwägungsgründen beschrieben). Letztere ist in Art. 2 Nr. 35

---

<sup>1</sup>Innovationen: AM müssen gegenüber der bestehenden Versorgungssituation eine Verbesserung – also einen zusätzlichen Nutzen – aufweisen.

„Directive“ (Risikobegriff präzisiert und ergänzt) und Art. 2 Nr. 42 „Directive“ zu „benefit-risk balance“ richtigerweise erstmals aufgenommen worden.

### **Zugang zu Arzneimitteln**

Der zeitnahe und gerechte Zugang zu AM in allen Mitgliedstaaten ist weniger ein Problem des AM-Rechts als eine Frage von Marktanreizen (s. hierzu auch unten Abschnitt 2.2) und sozialversicherungsrechtlich geregelten Erstattungen (bei letzterer keine EU-Kompetenz, deshalb Plattform der kontinuierlichen freiwilligen Kooperation statt bisher NCAPR („Network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement“).

Die Erleichterung des Zugangs zu Generika/Biosimilars durch die frühzeitige Ermöglichung von (vergleichenden) Zulassungsstudien (Verkürzung des Schutzes) ist eine hilfreiche Anpassung der Empirie (Zulassungsverzögerung wegen verspäteter Studiendurchführung) an das eigentlich rechtlich Gebotene (geregelt in Art. 85 „Directive“).

Die Schaffung von Anreizen für die Generierung vergleichender klinischer Daten ist unter Patienten- und AM-Sicherheitsaspekten ein Instrument, um einem tatsächlichen Defizit vergleichender Studien entgegenzutreten. Die Effektivierung der Zusammenarbeit der mitgliedstaatlichen HTA-Institutionen wäre in dieser Hinsicht sicher hilfreich, z. B. auch bei der Festlegung von zweckmäßigen Vergleichstherapien bei der Bewertung von (neuen) AM.

### **Innovations-, Wettbewerbsfähigkeit fördern**

Die Einführung von Anreizsystemen zur Förderung von Innovation, Zugang und zur Erfüllung von UMN werden von der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft befürwortet (siehe hierzu auch unten Abschnitt 2.2.).

Die geplante PRIME („priority medicines“)-Regelung (Programm der EMA), mit dem die Entwicklung von AM gefördert werden soll, für die ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht), wird befürwortet.

Der Standard-Schutzzeitraum wird um zwei Jahre verkürzt, ist jedoch bei Erfüllung bestimmter Bedingungen auf maximal zwölf Jahre verlängerbar bei Inverkehrbringen in allen Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung gilt (+ 24 Monate), bei ungedecktem medizinischen Bedarf (+ 6 Monate), wenn nach der Zulassung eine neue Indikation hinzukommt (+ 12 Monate) und wenn vergleichende Prüfungen durchgeführt werden (+ 6 Monate). Bei Orphan-AM ist eine Verlängerung auf maximal 13 Jahre möglich.

Mit diesen Erweiterungen des Schutzzeitraums soll auch die Forschung für Kinder-AM und AM mit UMN gefördert werden.

### **Regulatorische Unterstützung für die Entwicklung „vielversprechender AM“**

Die Ausweitung der wissenschaftlichen Unterstützung („support“) durch die EMA bei vielversprechenden AM zur Behandlung von Krankheiten mit UMN ist ein wichtiger Ansatz zur Verkürzung von Zulassungszeiten. Die beratende Unterstützung durch beschleunigte Bewertungsverfahren (Art. 58 ff. „Regulation“; Art. 60 „Regulation“ „priority medicinal products“) erscheint ebenfalls hilfreich.

Die Nutzung laufender Überprüfung zur Verkürzung von Zulassungsverfahren (z. B. im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens – „rolling review“ bei „conditional marketing authorization“ von COVID-19 Impfstoffen) durch bedingte Zulassung für AM mit außergewöhnlichem therapeutischen Fortschritt bei UMN (Begründungserwägung (58) „Regulation“; Art. 19 „Regulation“) ist nützlich, sollte aber wegen des notwendigen (zeitweisen) Evidenzverlustes unbedingt restriktiv – wie die Formulierung nahelegt – interpretiert werden (siehe auch unten Abschnitt 2.2.8).

Die „Wettbewerbsfähigkeit des Regulierungssystems“ soll durch Reallabore<sup>2</sup> („regulatory sandboxes“ definiert in Art. 2 (12) „Regulation“) (geregelt in Art. 113 ff. „Regulation“) unter Regulierungsaufsicht gefördert werden, die in neue Regulierungsmodelle führen können („Regulation“ S. 20). Trotz aller Einschränkungen, die vorgesehen sind, handelt es sich hierbei um eine regulatorische „black box“, deren positive und negative Effekte derzeit kaum abschätzbar sind (siehe auch unten Abschnitt 2.2.15).

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft regen deshalb eine Prüfung an, ob der AM-Ausschuss als Rahmen für die Erörterung arzneimittelpolitischer Fragen besser geeignet ist, um Fragen einer „regulatory sandbox“ vor deren Einführung zu erörtern.

Es sollte klargestellt werden, dass Art. 23 „Regulation“ (zivile und strafrechtliche Haftung bleibt unberührt) auch bei Notfallzulassungen (Art. 30 ff. „Regulation“) gilt. Die Erfahrungen mit Schwärzungen in den Verträgen der Impfstoffhersteller sollten zukünftig vermieden werden.

### **Umweltfreundlichere AM**

An die Umweltverträglichkeit von AM sollen höhere Anforderungen gestellt werden. Dem wird von der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ausdrücklich zugestimmt (siehe auch unter 2.2.3 und 2.2.12).

### **Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen**

In der Neuregelung sind Anreize für die Entwicklung von Antibiotika vorgesehen (u. a. Forschungszuschüsse; Gutscheine für den Unterlagenschutz – nicht produktgebunden); die dabei vorgesehene Übertragbarkeit in Form eines Vouchers wird abgelehnt (siehe auch unter 2.2.2).

## **2.2. Im Einzelnen**

### **2.2.1. Priorisierung des ungedeckten medizinischen Bedarfs durch Anreizsysteme**

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

#### **Article 83: Medicinal products addressing an unmet medical need**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

- Die beabsichtigte Neuregelung enthält eine Definition des Begriffs "ungedeckter medizinischer Bedarf" (UMN): Ein AM gilt als AM, für das ein UMN besteht, wenn mindestens eine seiner Indikationen ein lebensbedrohliches oder zu schwerer Invalidität führendes Leiden betrifft und in der EU kein AM zugelassen ist oder wenn es zwar ein AM gibt, dieses aber keine zufriedenstellende Methode zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung der Krankheit bietet, weil die Morbidität oder Mortalität in der betreffenden Patientenpopulation nach wie vor hoch ist, und wenn die Verwendung des AM zu einer erheblichen Verringerung der Morbidität oder Mortalität der betreffenden Patientenpopulation führt (Art. 83 (1) „Directive“).

---

<sup>2</sup>Reallabore: institutionalisierte Formen der Forschung in einem gesellschaftlichen Kontext bzw. unter gesellschaftlicher Beteiligung mit dem Anspruch auf gesellschaftliche Wirkung.

- Die EMA wird weitere wissenschaftliche Leitlinien für die Anwendung dieser Definition festlegen (Art. 83 (3) „Directive“).

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Eine stärkere Ausrichtung von finanziellen Anreizen am UMN wird begrüßt. Diese sind besonders wichtig bei der Entwicklung von Antibiotika und Alternativen zu Antibiotika sowie bei seltenen Erkrankungen und Kinder-AM. Die Schaffung von Anreizen, etwa die Dauer der Marktexklusivität vom Vorliegen eines UMN abhängig zu machen, kann positive Auswirkung auf die Verfügbarkeit haben, aber auch die „Off-Label“-Anwendung von AM für Erwachsene bei Kindern reduzieren.

### **2.2.2. Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika**

#### **Regulation, Chapter III: INCENTIVES FOR THE DEVELOPMENT OF ‘PRIORITY ANTIMICROBIALS’**

**Article 40: Granting the right to a transferable data exclusivity voucher,**

**Article 41: Transfer and use of the voucher,**

**Article 42: Validity of the voucher**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Sogenannte „transferable data exclusivity vouchers“ sollen die Dauer des Unterlagenschutzes bei „prioritären Antibiotika“ um ein Jahr verlängern.

Art. 40 (3) „Regulation“ definiert prioritäre Antibiotika wie folgt:

- Sie haben einen nachgewiesenen klinischen Nutzen hinsichtlich antimikrobieller Resistenzen (AMR) und
- stellen eine neue Antibiotikaklasse dar oder haben einen entscheidend anderen Wirkmechanismus als andere in der EU zugelassene Antibiotika oder basieren auf einem noch nicht in der EU zugelassenen Wirkstoff gegen eine multiresistente oder ernsthafte oder lebensbedrohliche Infektion.

Der Gutschein kann genutzt werden, um den Unterlagenschutz des entwickelten prioritären Antibiotikums oder eines anderen AM, auch eines anderen Zulassungsinhabers zu verlängern, mit den folgenden Maßgaben:

- Die Zulassung erfolgt im Rahmen des zentralisierten Verfahrens.
- Die ausreichende Belieferungskapazität des Antibiotikums für die EU muss sichergestellt sein.
- Die Marktzulassung des Antibiotikums, für welches das Recht ursprünglich galt, muss bestehen bleiben.
- Der Gutschein kann einmalig an einen anderen Inhaber einer AM-Zulassung weitergegeben werden (Art. 41 (3) „Regulation“). Der Empfänger muss die Weitergabe innerhalb von 30 Tagen der EMA anzeigen. Die Informationen sollen öffentlich zugänglich gemacht werden.
- Der Gutschein ist maximal fünf Jahre gültig (Art. 42 (1) (b) „Regulation“).

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Marktbasierte regulatorische Anreize wie übertragbare Marktexklusivitäts-„Gutscheine“ (die ohnehin das Risiko einer Überkompensation aufweisen und einen Bereich der Gesundheitsversorgung auf Kosten eines anderen unverhältnismäßig subventionieren könnten) oder Verlängerungen der Datenexklusivität sind nicht wirksam und sollten vermieden werden.

## **C) Änderungsvorschlag der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Anstelle der Einführung übertragbarer Gutscheine werden weitere Anreizmodelle diskutiert, die ebenfalls von der verkauften Menge der Antibiotika entkoppelt sind, deren Kosten jedoch für die Sozialversicherungssysteme kalkulierbar sind und zu denen in verschiedenen Staaten bereits Erfahrungen bestehen. Hierzu zählen Modelle, nach denen Staaten (oder die EU) einem Entwickler einen bestimmten Betrag für das Recht zahlen, ein neuartiges Antibiotikum zu beziehen („subscription model“) und ihm hierdurch einen festgelegten Umsatz garantieren. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der Vereinbarung definierter Ziele in der Entwicklung oder beim Inverkehrbringen neuer Antibiotika, für die die Entwickler Zahlungen erhalten („milestone payments“ oder „market entry rewards“). Die HERA („Health Emergency Preparedness and Response Authority“) sollte in die Entwicklung und Umsetzung der Anreizmodelle eingebunden werden.

In jedem Fall müsste eine Anreizregelung durch Vorschriften bzw. Abkommen flankiert werden, die den Gebrauch neuartiger Antibiotika auch in Nicht-EU-Staaten wirksam begrenzen.

### ***2.2.3. Weitere Regelungen im Zusammenhang mit AMR***

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

#### **Article 22: Environmental risk assessment and other environmental information,**

#### **Article 4: Definitions,**

#### **Article 69: Special information requirements for antimicrobials,**

#### **Article 51: Medicinal products subject to medical prescription,**

#### **Article 17: Antimicrobials,**

#### **Article 6: General requirements for marketing authorisation applications**

1. Der Richtlinienentwurf enthält eine Verpflichtung zur Durchführung einer Umweltverträglichkeitsprüfung als Teil der Zulassung neuer AM von Risikominderungsmaßnahmen, mit speziellen Kriterien für antimikrobielle AM (Art. 22 (4) „Directive“).
2. Die Umweltverträglichkeitsprüfung wird definiert als die Bewertung der potenziellen Risiken für die Umwelt, der Risiken für die öffentliche Gesundheit aufgrund der Freisetzung des AM in die Umwelt, einschließlich der AMR, die durch die Herstellung, die Verwendung und die Entsorgung von AM entstehen (Art. 4 (1) (33) „Directive“). Antragsteller müssen demnach für antimikrobielle AM eine Risikobewertung hinsichtlich der Gefahr einer antimikrobiellen Selektion aufgrund der Herstellung, des Einsatzes und der Entsorgung des betreffenden AM in der EU und Drittstaaten durchführen.



3. Der Richtlinienentwurf führt die Verpflichtung ein, die Verfügbarkeit von Aufklärungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe über den angemessenen Einsatz von Diagnoseinstrumenten, Tests oder anderen diagnostischen Ansätzen im Zusammenhang mit antimikrobiell resistenten Erregern sicherzustellen, die als Grundlage für die Verwendung des antimikrobiellen AM dienen können. Die gleiche Verpflichtung gilt für eine Aufklärungskarte mit Informationen über die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel und die angemessene Verwendung und Entsorgung von antimikrobiellen AM (die der Verpackung beizufügen sind). Der Wortlaut der Aufklärungskarte wird von der EMA standardisiert (Art. 69 „Directive“).
4. Ebenfalls ist eine der Verpackung verpflichtend beizufügende Aufklärungskarte für Patienten vorgesehen. Der Wortlaut der Aufklärungskarte wird von der EMA standardisiert (Art. 69 „Directive“).
5. Antimikrobielle Mittel sind als verschreibungspflichtige AM aufgeführt (Art. 51 (1) (e) „Directive“).
6. Die Zulassungsinhaber müssen sicherstellen, dass die Packungsgröße des antimikrobiellen AM der üblichen Dosierung und Behandlungsdauer entspricht (Art. 17 (3) „Directive“).
7. Die Mitgliedstaaten erwägen, die Gültigkeit von Verschreibungen zu beschränken und die verschriebenen Mengen auf die für die betreffende Behandlung oder Therapie erforderliche Menge zu begrenzen (Art. 51 (2) „Directive“).
8. Wird ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines antimikrobiellen Mittels gestellt, so muss der Antrag zusätzlich zu den in Artikel 6 „Directive“ genannten Informationen Folgendes enthalten:
  - Einen antimikrobiellen Stewardship-Plan gemäß Anhang I „Directive“.
  - Eine Beschreibung der besonderen Informationsanforderungen gemäß „Directive“ Artikel 69 und in Anhang I.
  - Die zuständige Behörde kann dem Zulassungsinhaber Verpflichtungen auferlegen, wenn sie die im antimikrobiellen Bewirtschaftungsplan enthaltenen Stewardship-Plan enthaltenen Maßnahmen zur Risikominderung für unzureichend hält.

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Den Vorschriften zur Eindämmung von AMR wird zugestimmt. Zu befürworten ist, dass nicht nur ein punktueller Ansatz gewählt wurde, sondern die Vorschriften an mehreren Stellen im Produktlebenszyklus des AM ansetzen und sowohl Verpflichtungen der Entwickler und Hersteller begründen als auch auf die Verantwortung von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe setzen. Bei aller Notwendigkeit, auch in der Humanmedizin einen nicht notwendigen Verbrauch von Antibiotika zu begrenzen, ist es begrüßenswert, dass die Vorschläge die fachliche Einschätzung von Ärztinnen und Ärzten, in welchem Einzelfall der Einsatz eines Antibiotikums gerechtfertigt ist, nicht beeinträchtigen.

### **2.2.4. Seltene Erkrankungen**

## **Regulation Chapter VI: ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS**

### **Article 63: Criteria for orphan designation**

### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Ein AM zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung eines lebensbedrohlichen oder chronisch schwächenden Leidens wird als „Orphan Drug“ bezeichnet, wenn der Hersteller nachweist, dass,

- die Krankheit nicht mehr als 5 von 10.000 Personen in der EU betrifft (hiervon kann die Kommission auf Empfehlung der EMA Abweichungen durch delegierte Rechtsakte festlegen (Art. 63 (2) „Regulation“))
- und für die entweder keine zufriedenstellende Art der Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung in der EU zugelassen ist, oder das neue AM einen bedeutsamen Vorteil für die Betroffenen darstellt.

Die Kriterien sollen durch Durchführungsrechtsakte näher ausgeführt werden. (Art. 63 (2) „Regulation“).

### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

In Europa ist die Zahl der Zulassungen neuer AM für seltene Leiden seit der Einführung der EU-Verordnung über AM für seltene Leiden im Jahr 2000 stark angestiegen.

Die Verordnung verknüpft den Status eines AM für seltene Leiden in der EU mit dem Prädikat des höheren therapeutischen Nutzens bei der Zulassung, ohne dass ein evidenzbasierter Nachweis erforderlich ist, obwohl der tatsächliche therapeutische Nutzen von AM für seltene Leiden oft unklar ist.

Die Erteilung eines „Orphan-Drug-Status“ hat erhebliche Auswirkungen auf die nationalen Gesundheitssysteme. Die Kosten für neu zugelassene „Orphan Drugs“ haben sich in Deutschland seit 2011 verfünffacht und liegen im Jahr 2020 im Durchschnitt bei 540.000 Euro pro Jahr und Patient (2;3).

Die EU und die nationalen Vorschriften für AM für seltene Leiden sind daher reformbedürftig. Wir schlagen vor, den „Orphan-Drug“-Status von der Erteilung eines Labels für eine therapeutische Überlegenheit („superiority label“) abzukoppeln. Vielmehr sollte ein solches Label von den nationalen HTA-Gremien nur dann vergeben werden, wenn belastbare Beweise für einen überlegenen therapeutischen Nutzen vorliegen. Dieser Nachweis sollte vorzugsweise vor der Zulassung erbracht werden und somit zum Zeitpunkt der Markteinführung verfügbar sein. Die Umsetzung dieser Vorschläge würde letztlich dazu beitragen, das Outcome von Patienten mit seltenen Krankheiten zu verbessern und die Gesundheitssysteme finanzierbar zu halten (4).

### **Regulation, Chapter VI: ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS**

**Article 71: Market exclusivity,**

**Article 72: Prolongation of market exclusivity**

### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Besondere Anreize sollen für AM geschaffen werden, die eine große Versorgungslücke bei der Behandlung seltener Leiden schließen. Bei AM für seltene Leiden („Orphan Drugs“) beträgt die Dauer der Marktexklusivität regulär neun Jahre (Art. 71 (2) (a) „Regulation“). Pharmazeutische Unternehmen können zusätzliche Marktexklusivitätsfristen in Anspruch nehmen, wenn diese Arzneistoffe eine bedeutende medizinische Versorgungslücke schließen (+ 1 Jahr) (Art. 71 (2) (b) „Regulation“), sie das AM in allen Mitgliedstaaten auf den Markt bringen oder sie neue therapeutische Indikationen für ein bereits zugelassenes

AM für seltene Leiden entwickeln (bis zu + 2 Jahre) (Art. 72 (1), (2) „Regulation“). Die rechtlichen Schutzfristen können sich auf diese Weise auf maximal 13 Jahre addieren, während sie heute noch bei zehn Jahren gedeckelt sind. Für bereits etablierte „Orphan Drugs“ soll es fünf Jahre Schutz geben (Art. 71 (2) (c) „Regulation“).

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft begrüßen die Neuregelung.

### **2.2.5 Kinderarzneimittel**

#### **Regulation, Chapter VII: PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS**

#### **Article 74ff.: Paediatric investigation plan**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Die Inhalte der Kinder-AM-Verordnung werden in eine neue europäische Verordnung („Regulation“) und eine europäische Richtlinie („Directive“) integriert. Auch wird der Pädiatriausschuss (PCDO) abgeschafft und in eine Arbeitsgruppe verlagert.

Es soll keine Ausnahmen von der Pflicht mehr geben, einen „paediatric investigation plan“ (PIP) durchzuführen, wenn das AM zwar für eine Erkrankung von Erwachsenen entwickelt wird, das betreffende Molekül aber dennoch wirksam gegen eine andere Kindererkrankung ist („Regulation“ 5. „Other Elements“, S. 16).

##### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Diese Änderung darf nicht dazu führen, dass das Interesse für die Entwicklung von für Kinder und Jugendlichen zugelassenen AM abnimmt. Vielmehr ist es notwendig, die besonderen Bedürfnisse der Kinder stärker zu berücksichtigen. So ist ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung von AM zu richten, die ausschließlich für Kinder benötigt werden.

Begrüßt wird die Definition des pädiatrischen Entwicklungsbereiches über den Wirkmechanismus. Dies ist v. a. für die Entwicklung von neuen onkologischen Wirkstoffen von Bedeutung.

Ebenfalls begrüßt wird die Anpassung des PIP an die laufende Entwicklung. Geplant ist ein stufenweiser PIP mit PIP-Einreichung nach Abschluss der PK-Studien und vor Beginn der Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien, mit der Möglichkeit die pädiatrischen Studien zu modifizieren.

Eine Zurückstellung („deferral“) soll zeitlich begrenzt werden (5 Jahre), aber eine Verlängerung ist möglich. Hierfür sollten strenge Kriterien angelegt werden.

##### **C) Änderungsvorschlag der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft fordern einen rechtzeitigen Beginn der Studien bei Kindern, mit Beginn vor der Zulassung bei Erwachsenen, um zu verhindern, dass die Kinder im Rahmen eines „Off-Label-Use“ behandelt werden und dann nicht mehr für die Zulassungsstudien zu Verfügung stehen.

Deswegen sollten Jugendliche (12–17 Jahre) schon in das Entwicklungsprogramm der Erwachsenen aufgenommen werden. Dann können die Studien der Kinder unter zwölf Jahren rechtzeitig beginnen.

## **Regulation, Chapter VII: PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS**

### **Article 88: Discontinuation of a paediatric investigation plan**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Beabsichtigt der Zulassungsinhaber, ein Kinder-AM vom Markt zu nehmen, muss der Antragsteller dies der EMA mindestens sechs Monate vor Einstellung mitteilen, die diese Informationen entsprechend veröffentlicht.

#### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Eine frühe Information über eine beabsichtigte Marktrücknahme ist zu befürworten. In sechs Monaten können dann ggf. Alternativen für den Wegfall des Kinder-AM gefunden werden. Falls jedoch ein versorgungsrelevantes AM ein Alleinstellungsmerkmal aufweist, wie z. B. orale Zubereitungen (Penicillinsaft) für Kinder, sind sechs Monate möglicherweise nicht ausreichend, um ein drohendes Versorgungsdefizit auszugleichen.

### **2.2.6 Beschleunigter Marktzugang für Generika**

#### **Directive, Chapter II: Application requirements for national and centralised marketing authorisations**

##### **Article 9: Applications concerning generic medicinal products**

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

##### **Article 80: Regulatory data and market protection,**

##### **Article 81: Regulatory data protection periods**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

1. Die Erfordernis einer achtjährigen Marktpräsenz eines Referenz-AM, um die Zulassung eines Generikums ohne Durchführung vorklinischer und klinischer Studien beantragen zu können, wurde gestrichen.
2. Der Antragsteller eines Generikums muss Gleichwertigkeitsstudien vorlegen oder begründen, warum solche Studien nicht durchgeführt wurden, und nachweisen, dass das Generikum die einschlägigen Kriterien erfüllt (Art. 9 (2) „Directive“).
3. Die Schutzfrist wurde von zehn auf acht Jahre verkürzt (Art. 80 (2) „Directive“), d. h. sechs Jahre Unterlagen- bzw. Datenschutz plus zwei Jahre Marktschutz. Dies gilt in dem Basisszenario, dass der Zulassungsinhaber keinen Antrag auf eine zusätzliche Schutzfrist gemäß Art. 81 „Directive“ beantragt.

#### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft stimmen dieser Neuregelung zu.

### **2.2.7 Anreize zur Schaffung eines EU-weiten Zugangs zu Arzneimitteln**

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

##### **Article 80: Regulatory data and market protection,**

##### **Article 81: Regulatory data protection periods**

###### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Der Unterlagen- bzw. Datenschutz soll nur noch sechs Jahre ab Marktzulassung gelten (Art. 81 (1) „Directive“) statt zuvor acht Jahre. Hinzu kommen zwei Jahre Marktschutz (Art. 80 (2) „Directive“).

Der Datenschutz kann um 24 Monate verlängert werden (Art. 81 (2) „Directive“), wenn das AM in allen Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung gilt, in ausreichender Menge auf den Markt gebracht oder dies den jeweiligen Mitgliedstaaten angeboten wird.

###### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Im Prinzip ist eine Staffelung des Unterlagenschutzes nach Innovation und Verbreitung einer neuen therapeutischen Option zu befürworten. Die Festlegung des Umfangs der Verlängerung ist jedoch willkürlich gewählt. Eine Verlängerung um 24 Monate einer EU-weiten Verbreitung einer neuen Therapieoption ist sehr wünschenswert. Aber zwölf Monate zusätzlicher Unterlagenschutz einer neuen therapeutischen Indikation wird höher bewertet als ein UMN bzw. eine Vergleichsstudie mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weshalb wird bei einer neuen Indikation der Unterlagenschutz doppelt so lange zusätzlich gewährt als bei einem UMN? Die Beseitigung eines UMN sollte höher bewertet werden. Auch eine randomisierte Studie, in der die neue therapeutische Option mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird, sollte höher bewertet werden.

### **2.2.8 Bedingte Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Bedingungen**

#### **Regulation, Chapter II: GENERAL PROVISIONS AND RULES ON APPLICATION**

##### **Article 19: Conditional marketing authorisation**

###### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Bedingte Zulassungen können an die Lieferung von weiteren Daten nach Zulassung geknüpft werden:

- Daten zum Nachweis eines zusätzlichen Nutzens
- Daten zur Sicherheit

###### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft begrüßen ausdrücklich diese Neuregelung.

### **2.2.9 Preispolitik und -transparenz**

#### **Directive, Chapter V: Obligations and liability of the marketing authorisation holder**

##### **Article 57: Responsibility to report on public financial support**

#### **Regulation, Chapter III: INCENTIVES FOR THE DEVELOPMENT OF 'PRIORITY ANTIMICROBIALS'**

##### **Article 40: Granting the right to a transferable data exclusivity voucher**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Zulassungsinhaber sollen finanzielle Unterstützung aus öffentlichen oder öffentlich finanzierten Quellen zur Durchführung klinischer Prüfungen öffentlich zugänglich machen (Art. 57 (1) „Directive“).

Bei Gutscheinen zur Verlängerung des Datenschutzes für neue Antibiotika muss zudem u. a. jede finanzielle Unterstützung der Forschung offengelegt werden (Art. 40 (4) (b) „Regulation“).

#### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die oben genannten Transparenzvorschriften sind zu befürworten, da die Veröffentlichung der Unterstützung aus öffentlich finanzierten Quellen hilft, die Rechtfertigung für geforderte AM-Preise besser zu beurteilen.

Wie unter Abschnitt 2.2.2 ausgeführt, lehnen wir die Einführung übertragbarer Gutscheine für die Entwicklung neuartiger Antibiotika ab, und befürworten andere Anreizsysteme. Der Vorschlag, die Empfänger solcher Anreize dazu zu verpflichten, sämtliche direkten Förderquellen offenzulegen (Art. 40 (4) (b) „Regulation“), ist jedoch berechtigt.

### **2.2.10 Repurposing**

#### **Regulation, Chapter IV: POST-MARKETING AUTHORISATION MEASURES**

##### **Article 48: Scientific opinion on data submitted from not-for-profit entities for repurposing of authorised medicinal products**

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

##### **Article 84: Data protection for repurposed medicinal products**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Nicht gewinnorientierte Organisationen können der EMA oder nationalen AM-Behörden jederzeit Unterlagen einreichen, die Evidenz für eine weitere Indikation zugelassener AM enthalten. Existiert ein UMN und ein gewichtiges öffentliches Interesse, kann die EMA weitere Untersuchungen durchführen und ihre Stellungnahme veröffentlichen. Zulassungsinhaber müssen ggf. die Produktinformation anpassen (Art. 48 „Regulation“).

Wird die Zulassung um eine neue Indikation erweitert, und stellt dies einen signifikanten Zusatznutzen dar, der durch klinische Studien belegt ist, werden vier Jahre Datenschutz gewährt, wenn das AM zuvor noch keinen Datenschutz erhalten hatte (Art. 84 „Directive“).

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterstützen den Vorschlag, der es Regulierungsbehörden ermöglichen soll, Zulassungen auf Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse auf eigene Initiative anzupassen.

### ***2.2.11 Vermeidung und Beobachtung von Lieferengpässen***

#### **Regulation, Chapter X: AVAILABILITY AND SECURITY OF SUPPLY OF MEDICINAL PRODUCTS**

**Article 116 (1): Marketing authorisation holder notifications,**

**Article 117: The shortage prevention plan,**

**Article 118: Shortage monitoring by the competent authority of the Member State or the Agency,**

**Article 123: Role of the MSSG and the list of critical shortages of medicinal products,**

**Article 120–126, Article 127–131, Article 132–134**

#### **Regulation, Chapter II: GENERAL PROVISIONS AND RULES ON APPLICATIONS**

**Article 24 (4): Suspension of marketing, withdrawal from the market of a medicinal product, withdrawal of a marketing authorisation by the marketing authorisation holder**

**Directive, Chapter V: Obligations and liability of the marketing authorisation holder**

**Article 58: Traceability of substances used in the manufacture of medicinal products**

### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Verlängerte Mitteilungspflichten: Zulassungsinhaber sollen die Absicht, ein AM dauerhaft vom Markt zu nehmen, mindestens zwölf Monate vor der letzten Lieferung im betroffenen Mitgliedstaat melden (Art. 116 (1) (a) + (b) „Regulation“). Gleiches gilt auch, wenn der Zulassungsinhaber dauerhaft nicht über ausreichende Mengen des jeweiligen AM verfügt, um den Bedarf zu decken. Bezüglich temporärer Einstellungen oder Unterbrechungen der Belieferung von mehr als zweiwöchiger Dauer gilt dies mindestens sechs Monate vorher (Art. 116 (1) (c) „Regulation“).

Monitoring von Lieferengpässen (Art. 117, 118 „Regulation“): Zulassungsinhaber müssen einen Engpassvermeidungsplan („shortage prevention plan“) sowie auf Aufforderung einen Plan zum Umgang mit Engpässen („shortage mitigation plan“) vorlegen. Die nationalen zuständigen Behörden führen ein ständiges Monitoring drohender oder bestehender Engpässe durch, bei zentral zugelassenen AM in Zusammenarbeit mit der EMA (Art. 118 (1) „Regulation“). Sie veröffentlichen Lieferengpässe auf ihren Webseiten (Art. 121 (1) „Regulation“).

Koordinierung „kritischer Engpässe“ (Art. 121–126 „Regulation“): Nationale Stellen melden der EMA diejenigen Engpässe, die nicht auf nationaler Ebene behoben werden können. Die bei der EMA angesiedelten Lenkungsgruppe („Steering Group on Shortages and Safety on Medicinal Products“ – MSSG) entscheidet, welche Engpässe einer europäischen Koordinierung bedürfen. Diese werden in eine Liste „kritischer Engpässe“ („critical shortages“) aufgenommen; veröffentlicht werden sollen Engpässe, wenn für den Umgang mit ihnen eine Empfehlung für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten vorliegt.

Die Lenkungsgruppe (MSSG) kann Empfehlungen zur Vermeidung und zum Umgang mit den Engpässen abgeben; diese soll die Kommission umsetzen.

Sonderregeln für kritische AM: Die Lenkungsgruppe (MSSG) soll eine Liste von AM mit kritischer Bedeutung erstellen, im Webportal der EMA veröffentlichen und aktuell halten und die Versorgung mit diesen AM beobachten (Art. 127–131 „Regulation“). Basierend auf Empfehlungen der Lenkungsgruppe soll die Kommission über Durchführungsrechtsakte Maßnahmen treffen können, um die Sicherheit der Versorgung mit diesen AM zu verbessern, einschließlich Bevorratungspflichten für Arzneistoffe oder AM gegenüber Zulassungsinhabern, Großhändlern oder anderen Akteuren (Art. 132–134 „Regulation“).

Übertragung der Zulassung (Art. 24 (4) „Regulation“): Wenn der Zulassungsinhaber eines kritischen AM beabsichtigt, die Marktzulassung dauerhaft zurückzunehmen, muss der Zulassungsinhaber einem interessierten Dritten zu vertretbaren Bedingungen die Übertragung der Zulassung zum Zwecke der weiteren Verfügbarkeit des AM oder der Stellung eines Zulassungsantrags anbieten.

## **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Einrichtung eines Frühwarnmechanismus für Engpässe bei dringend benötigten AM auch in Fällen, in denen keine gesundheitliche Notlage oder kein Großereignis für die AM-Versorgung im Sinne der Verordnung (EU) 2022/123 vorliegt, entspricht einer Forderung der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Ebenso wird der vorgesehenen 6-monatigen Frist zur Mitteilung bei vorübergehender Unterbrechung der Lieferungen und der 12-monatigen Frist bei dauerhafter Einstellung zugestimmt.

Aus unserer Sicht fehlt es jedoch an einer wirksamen Sanktion im Falle einer schwerwiegenden oder wiederholten Verletzung der genannten Mitteilungspflichten.

Die Erstellung einer EU-Liste kritischer AM, deren ausreichende Verfügbarkeit auf EU-Ebene koordiniert wird, ist zu befürworten.

Ebenso befürworten wir die Möglichkeit der Europäischen Kommission, Maßnahmen im Falle kritischer Engpässe (Art. 126 „Regulation“) und von Engpässen kritischer AM (Art. 134 „Regulation“) zu erlassen.

Wir unterstützen, dass die Verordnung für kritische AM die Möglichkeit von Bevorratungspflichten für Zulassungsinhaber und Großhändler vorsieht; jedoch wäre es sinnvoll, geeignete Kriterien hierfür bereits in der Verordnung festzuschreiben. Wir stimmen zu, dass eine dezentrale Lagerung bei Herstellern und Großhändlern sachdienlicher ist als eine zentrale europäische Lagerung, wie sie für Maßnahmen gegen grenzüberschreitende Gesundheitsnotlagen erwogen wird. Zu berücksichtigen ist ferner, dass die Anlegung von Reserven mit ausreichender Vorlaufzeit erfolgen muss, um zu verhindern, dass sie ihrerseits Engpässe provoziert.

Wir befürworten die vorgesehene Veröffentlichung von Engpässen. Jedoch sollte es über Art. 124 (4) „Regulation“ hinaus einen Mechanismus geben, der es Angehörigen der Gesundheitsberufe ermöglicht, umgehend über kritische Engpässe informiert zu werden, unabhängig davon, ob die EMA eine Empfehlung zum Umgang mit diesen abgegeben hat. Eine frühzeitige Unterrichtung der Angehörigen der Gesundheitsberufe ist wichtig, um Behandlungen rechtzeitig umstellen zu können. Hierfür sind sie auf eine Empfehlung der EMA nicht angewiesen.



Zu befürworten ist zudem, dass Angehörige der Gesundheitsberufe die Möglichkeit erhalten sollen, Engpässe zu melden (Art. 120 „Regulation“).

Auch die Pflicht der Hersteller, die Rückverfolgbarkeit der Herkunft der Inhaltsstoffe von AM zu gewährleisten, sowie die Verpflichtung, diese auf Anfrage den zuständigen Behörden mitzuteilen (Art. 58 „Directive“), wird begrüßt.

Die Verpflichtung, die Übertragung der Zulassung einem anderen Interessenten anzubieten (Art. 24 (4) „Regulation“), ist eindeutig zu begrüßen. Es bleibt allerdings unklar, wie „vertretbare Bedingungen“ („reasonable terms“) zu interpretieren sind. Ohne die Möglichkeit, diese Bedingungen durch eine unabhängige Stelle festzulegen, droht diese Möglichkeit in der Praxis leerzulaufen oder zu häufigen Rechtstreitigkeiten zu führen.

### **C) Änderungsvorschlag der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Verordnung sollte die Mitgliedstaaten verpflichten, schwerwiegende und wiederholte Verletzungen der in Art. 116 „Regulation“ genannten Mitteilungspflichten wirksam und abschreckend durch Bußgelder zu sanktionieren.

Art. 24 (4) „Regulation“ sollte die Möglichkeit vorsehen, durch eine unabhängige Stelle vertretbare Bedingungen festzulegen, nach denen eine nicht mehr beantragte Zulassung auf einen Interessenten übertragen werden kann.

#### **2.2.12 Umweltgesichtspunkte**

##### **Directive, Chapter II: Application requirements for national and centralised marketing authorisations**

##### **Article 22 (4): Environmental risk assessment and other environmental information**

##### **Article 23: ERA of medicinal products authorised before 30 October 2005**

##### **Article 16: Radiopharmaceuticals**

#### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Jedes AM mit einer antimikrobiellen Eigenschaft soll im Zuge der Umweltverträglichkeitsprüfung auf das Risiko der Entstehung von AMR entlang der gesamten Produktionskette geprüft werden (Art. 22 (4) „Directive“).

Potenziell umweltschädliche AM, die vor dem 30. Oktober 2005 zugelassen wurden und somit noch nicht einer Umweltverträglichkeitsprüfung unterzogen wurden, sollen in einem Programm der EMA untersucht werden. Das Programm dazu soll 30 Monate nach Inkrafttreten der Richtlinie durch die EMA vorgestellt werden (Art. 23 „Directive“).

Die EMA soll, in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten, ein Bewertungssystem für eine Wissensdatenbank zu den Umwelteigenschaften von Wirkstoffen erstellen, die in zugelassenen AM verwendet werden und möglicherweise ein Risiko für die Umwelt darstellen (Art. 16 „Directive“).

#### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Erhöhte Anforderungen an die Umweltverträglichkeitsprüfung werden von der Bundesärztekammer befürwortet. Zuzustimmen ist ausdrücklich der Aufnahme der Gefahr

der Verbreitung von AMR. Ferner unterstützen wir die vorgeschlagene Verschreibungspflicht für umweltschädliche AM.

### ***2.2.13 Notzulassungen und Zwangslizenzen bei Gesundheitskrisen***

#### **Regulation, Chapter II: GENERAL PROVISIONS AND RULES ON APPLICATIONS**

**Article 30: Temporary emergency marketing authorisation,**

**Article 31: Criteria for granting a temporary emergency marketing authorisation**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Im Falle einer Gesundheitskrise soll eine temporäre Notfallzulassung ermöglicht werden für AM, die zur medizinischen Diagnose, Prävention oder zur Behandlung einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder im direkten Zusammenhang mit der Krise stehenden Erkrankung stehen. Art. 31 „Regulation“ bestimmt die Kriterien, nach welchen eine Notfallzulassung möglich ist.

##### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Die Bundesärztekammer und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft stimmen dieser Neuregelung zu.

#### **Directive, Chapter VII: Regulatory protection, unmet medical needs and rewards for paediatric medicinal products**

**Article 80: Regulatory data and market protection**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Neu ist eine Bestimmung über Zwangslizenzen im Zusammenhang mit einem Notfall im Bereich der öffentlichen Gesundheit und eine Aussetzung des Daten- und Marktschutzes im Zusammenhang mit der Zwangslizenz (Art. 80 (4) „Directive“).

##### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Eine Aussetzung des Datenschutzes und Marktschutzes im Falle der Erteilung einer Zwangslizenz ist zuzustimmen, da jene Schutzinstrumente einer Herstellung der dringend benötigten AM durch einen Dritten andernfalls entgegenstehen.

### ***2.2.14 Produktinformation***

#### **Directive, Chapter VI: Product information and labelling**

**Article 63: General principles on package leaflet**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Produktinformationen sollen als Packungsbeilage in Papierform bereitgestellt werden; allerdings können Mitgliedstaaten auch (zusätzlich oder alternativ) die elektronische Form vorschreiben. Elektronische Produktinformationen sollen einem vereinheitlichten Format folgen. Sechseinhalb Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll die Kommission ermächtigt werden, die elektronische Form vorzuschreiben, wenn eine qualifizierte Mehrheit der

Mitgliedstaaten sie erlauben. In diesem Fall sollen Patientinnen und Patienten ein Recht auf einen Ausdruck der Informationen auf Anfrage bekommen.

### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Bei Verwendung elektronischer Produktinformationen sollte sichergestellt sein, dass Patientinnen und Patienten ein Exemplar der Gebrauchsinformation in der jeweiligen Landessprache ausgehändigt wird. Die Überarbeitung der Regeln zu Produktinformationen sollte dazu genutzt werden, einen Absatz mit den wichtigsten Informationen (z. B. „key information section“, „drug facts box“) einzuführen. In der Gebrauchsinformation sollte dies in für Patientinnen und Patienten verständlicher Weise erfolgen.

#### **2.2.15 Erleichterungen für Pharmaindustrie/Verfahrensbeschleunigung**

##### **Regulation, Chapter IX: REGULATORY SANDBOX**

##### **Article 113 ff: Regulatory sandbox,**

##### **Article 2: Definitions**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Der Vorschlag sieht vor, durch Reallabore („regulatory sandboxes“, definiert in Art. 2 (12) „Regulation“, geregelt in Art. 113 ff. „Regulation“) die Möglichkeit zeitlich begrenzter abweichender Bedingungen für die Entwicklung von Produkten unter bestimmten Voraussetzungen gemäß einem definierten Plan zu schaffen. Hierdurch soll die Wettbewerbsfähigkeit des Regulierungssystems gefördert werden.

Die Einrichtung von Reallaboren soll auf Empfehlung der EMA durch Entscheidung der Kommission erfolgen. Sie sollen unter Regulierungsaufsicht in neue Regulierungsmodelle münden können („Regulation“ S. 20).

Vorgesehen ist die Streichung der „sunset clause“, die vorsieht, dass eine ungenutzte Zulassung erlischt, wenn das AM nicht innerhalb von drei Jahren ab Zulassung auf den Markt gekommen oder (später) für einen Zeitraum von drei Jahren nicht auf dem Markt präsent ist.

##### **B) Stellungnahme der Bundesärztekammer und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Eine Beschleunigung und Flexibilisierung von Zulassungsverfahren dürfen nicht zu geringeren Maßstäben an die zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit führen, da dies ein erhöhtes Risiko für Patientinnen und Patienten zur Folge haben könnte.

Die Verwendung von „big data“ oder „real world data“ sollte nur unter wissenschaftlicher Begleitung und Evaluierung einbezogen werden (siehe auch Ausführungen zu „regulatory sandboxes“, Abschnitt 2.1).

### 3. Ergänzender Änderungsbedarf

#### Koordinierung bei Ausschreibungskriterien

Die EU sollte versuchen, einer (weiteren) Abwanderung der Produktion aus Europa und einer weiteren Marktkonzentration insbesondere bei nicht-patentgeschützten AM entgegenzuwirken. Hierzu sollte die EU-AM-Gesetzgebung durch eine Empfehlung der Europäischen Kommission zu nicht am niedrigsten Preis orientierten Ausschreibungskriterien für AM flankiert werden. Aus unserer Sicht sinnvolle Kriterien wären etwa:

- Bevorzugung innerhalb der EU hergestellter AM;
- Berücksichtigung europäischer oder äquivalenter Arbeitsschutz-, Sozial- und Umweltschutzstandards bei Produktion in Drittstaaten, einschließlich Maßnahmen zur Vermeidung der Verbreitung von AMR;
- Diversifizierung von Produktionsstandorten;
- Zuverlässigkeit der Anbieter in der Vergangenheit;
- Erteilung des Zuschlages an mehr als einen Bewerber.

Die Kommission sollte mit den zuständigen Stellen der Mitgliedstaaten in einen regelmäßigen Erfahrungsaustausch über Ausschreibungsverfahren treten und die Anwendung der Kriterien und deren Auswirkungen auf AM-Preise und -Verfügbarkeit beobachten.

#### Literaturnachweise:

1. Reform des Arzneimittelrechts: wesentliche Inhalte und Reaktionen auf die Vorschläge der Europäischen Kommission. Der Arzneimittelbrief (AMB) 2023; 57: 40DB01.
2. AMNOG Report - Orphan Drugs – Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen: <https://www.dak.de/dak/download/report-2524570.pdf> (letzter Zugriff: 30. Mai 2023). Stand: Januar 2022.
3. Tebinka-Olbrich A, Marx A, Hahn N, Müller M: Aktualität der Evidenz in der Nutzenbewertung und ihre Bedeutung für die Erstattungsbeitragsverhandlungen am Beispiel der Rheumatologie und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Verlag S (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport. Berlin, Bremen, Hannover 30. November: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer, Roland Seifert 2021; S. 67-74.
4. Kranz P, McGauran N, Banzi R et al.: Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases. BMJ 2023; 381: e072796.