

STELLUNGNAHME

des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

zum Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zur Festlegung von Verfahren der Union für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und zur Festlegung von Vorschriften für die Europäische Arzneimittel-Agentur, zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 sowie zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006

(2023/0131 (COD))

Stand der Stellungnahme: 02. November 2023

Über uns

Der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) vertritt die Interessen der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie sowohl auf Bundes- als auch Landesebene gegenüber der Politik, Behörden und Institutionen im Gesundheitswesen. Mit rund 400 Mitgliedsunternehmen ist er der mitgliederstärkste Verband im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich. Die politische Interessenvertretung und die Betreuung der Mitglieder erstrecken sich auf das Gebiet der verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel sowie auf Medizinprodukte, wie z. B. Medical Apps und digitale Gesundheitsanwendungen.

Vorbemerkung

Das Gesetzgebungspaket zur Überarbeitung des EU-Arzneimittelrechts wirbt mit der Förderung von Innovationen auf europäischer Ebene und der Verringerung des Verwaltungsaufwandes für die Arzneimittel-Hersteller. Doch wird das Pharmapaket diesem gerecht? Der BAH sagt: NEIN! Wenigen regulatorischen Erleichterungen stehen viele neue und wenig zielgerichtete bürokratische Vorgaben, wie z.B. Verschärfungen bei Umweltrisikobewertungen und den neuen Verpflichtungen im Zusammenhang mit Lieferengpässen entgegen. Zudem wird der Zugang zu wichtigen Zulassungsverfahren, die insbesondere von mittelständischen Unternehmen häufig angewendet werden, erschwert. Die kumulativen Effekte haben nicht abschätzbare Folgen für die Wettbewerbsfähigkeit der Arzneimittel-Hersteller und pharmazeutischen Unternehmer (p.U.) in Deutschland und Europa.

Diese Stellungnahme beschränkt sich zunächst auf besonders relevante Aspekte - der BAH behält sich vor, weitere Anmerkungen und Änderungsvorschläge zu machen.

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personen- oder Berufsbezeichnungen die maskuline Form verwendet. Jedoch gelten sämtliche Bezeichnungen gleichermaßen für alle Geschlechter.

TOP 1: Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln (Art. 116 ff. VO-E)

Eine der wesentlichen Ziele der Überarbeitung des europäischen Arzneimittelrechts ist die Gewährleistung der Versorgungssicherheit mit Arzneimitteln und damit auch die Bekämpfung und Minimierung von Lieferengpässen. Nachvollziehbarerweise finden sich die entsprechenden Vorschläge in dem neuen Verordnungsvorschlag. Dies ist zunächst ungewöhnlich, weil der Geltungsbereich der Verordnung als unmittelbar geltender Rechtsakt bislang zentral zugelassene Arzneimittel betrifft und nunmehr für den Problembereich der Lieferengpässe die Vorschriften alle Zulassungen – also auch die rein nationalen, DCP- und MRP-Zulassungen adressiert, führt aber zu einer gewünschten weitestgehenden und sinnvollen Harmonisierung. Zudem sind die Regelungen zum erweiterten EMA-Mandat ebenfalls in einer Verordnung (EU) Nr. 2022/123 geregelt. Die dort seit letztem Jahr etablierten Strukturen der MSSG und SPOC Working Party für Krisensituationen sind die Blaupause für die nun vorgesehenen Vorschriften bei Lieferengpässen generell. Auch dies ist nachvollziehbar und sinnvoll, keine neuen eigenen Strukturen einzuführen.

A) Unklare Definitionen

Der Verordnungsvorschlag enthält zunächst in Art. 2 die für die Vorschriften zur Bekämpfung von Lieferengpässen relevanten Begriffsbestimmungen. Einer der wichtigen Definitionen betrifft „*kritische Arzneimittel*“, da daran besondere Informationspflichten u.a. geknüpft sind. Art. 2 regelt: “(13) ‘*critical medicinal product*’ means a medicinal product for which insufficient supply results in serious harm or risk of serious harm to patients and identified using the methodology pursuant to Article 130(1), point (a).”

Die Begriffsbestimmung „**insufficient supply**“ ist zu weit, da im Grunde jede unzureichende Liefermenge Patienten gefährden könnte. Damit wäre potenziell jedes Arzneimittel ein „**critical medicinal product**“. Um dieses sicher nicht gewünschte Ergebnis zu vermeiden, müsste diese Qualifizierung auf solche Arzneimittel beschränkt sein, deren Ausbleiben eine signifikante Anzahl von Patienten gefährdet. Der Verweis auf Art. 130 Abs. 1 (a) hilft hier nicht

weiter. Dort heißt es lediglich: *“The Agency shall, in collaboration with the working party referred to in Article 121(1), point (c), ensure the following: (a) develop a common methodology to identify critical medicinal products, including the evaluation of vulnerabilities with respect to the supply chain of those medicines, in consultation, where appropriate, with relevant stakeholders;”*. Die Bewertung der Anfälligkeit der Lieferkette (*„the evaluation of vulnerabilities with respect to the supply chain“*) trägt zumindest nicht allein zur Definition eines „critical medicinal product“ bei, sondern bezieht sich auf die Frage, ob dieses Produkt von einem Lieferabbruch bedroht sein könnte. Wie im „structured dialogue on security of medicines supply“ identifiziert und auch im Report des Multistakeholder Workshops vom März dieses Jahres erwähnt, sind insgesamt die Kriterien Berücksichtigung der therapeutischen Indikation, die Verfügbarkeit alternativer Behandlungen und die Anfälligkeit der Lieferketten zu beachten.

Konkreter Änderungsvorschlag:

Artikel 2 Ziffer 13 sollte wie folgt formuliert werden:

“(13) critical medicinal product” means a medicinal product whose insufficient supply to a significant number of patients results in serious harm or the risk of serious harm to patients and identified using the methodology pursuant to Article 130(1), point (a).”

B) Maßnahmen zum Umgang mit und zur Minimierung von Lieferengpässen nicht zielführend

Der Verordnungsvorschlag enthält für die pharmazeutischen Unternehmer eine ganze Reihe von spezifischen Maßnahmen und Verpflichtungen hinsichtlich des Umgangs mit und der Minimierung von Lieferengpässen, einschließlich strengerer Verpflichtungen der Zulassungsinhaber, detaillierte Informationen den nationalen Behörden und der EMA zu melden sowie Bericht zu erstatten. Grundsätzlich ist die Herbeiführung einer besseren Transparenz und damit die Kenntnis der Gründe eines Lieferengpasses, dessen voraussichtliche Dauer, der Menge noch zur Verfügung stehender Arzneimittel, die Möglichkeiten von Produktionserweiterungen beispielsweise hilfreich, um einem Engpass besser entgegenwirken und ihn abmildern zu können. Insgesamt ist die Struktur der Vorschriften bzw. Verpflichtungen jedoch sehr unübersichtlich und verschachtelt. Damit besteht die Gefahr, dass pharmazeutische Unternehmer Informationen doppelt melden müssen - der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates und der EMA gegenüber. Welche weitergehenden Informationen möglicherweise dann – insbesondere im Hinblick auf die auf der Unionsliste der kritischen Arzneimittel stehenden Arzneimittel – eingefordert werden können, kann derzeit noch nicht bewertet werden. Lediglich die Informationen nach Art. 116 des Verordnungsvorschlages sind im Annex aufgeführt. Wichtig ist aber, dass hier in einer

ohnehin schwierigen Situation umfangreiche Informationen eingefordert werden, die der Situation nicht dienlich sind und nicht abhelfen. Denn dies allein verhindert keinen Engpass.

Die Einstellung des Inverkehrbringens, die dauerhafte Rücknahme einer Zulassung, die vorübergehende Aussetzung des Inverkehrbringens sowie eine vorübergehende Unterbrechung der Versorgung mit einem Arzneimittel von mehr als 2 Wochen soll, so der Vorschlag, je nachdem 6 oder 12 Monate vorher angezeigt werden (Art. 116 VO-E). Der BAH hält die derzeitige Frist von zwei Monaten für verhältnismäßig und ausreichend, um das Ziel der Gesetzgebung zu erreichen. Denn oftmals ist so früh ein Lieferengpass nicht absehbar. Zudem ist zu berücksichtigen, dass es trotz einer sehr frühzeitigen Meldung häufig nicht absehbar ist, ob es tatsächlich zu Engpässen kommt. Es kann somit zu einem Übermaß an (Falsch-)meldungen über potenzielle Engpässe kommen, mit denen dann nicht nur die Unternehmen, sondern auch besonders die Behörden umgehen und eigentlich nicht notwendige Ressourcen zur Verfügung stellen müssen. Verfrühte Meldungen können zudem erst recht zu „echten“ Lieferengpässen führen, da eine erhöhte Nachfrage generiert wird („Hamsterkäufe“). Allenfalls sollte sich eine solche Verpflichtung auf kritische Lieferengpässe (kritische Arzneimittel) beziehen.

C) Shortage Prevention Plans nur für kritische Arzneimittel

Jeder Zulassungsinhaber soll einen „Shortages Prevention Plan“ (Plan zur Vermeidung von Engpässen / SPP) gemäß im Anhang IV des Verordnungsvorschlags festgelegten Mindestanforderungen erstellen (Art. 117-VO-E) und ggf. aktualisieren. Zudem soll die zuständige Behörde des Mitgliedstaates befugt sein, vom Zulassungsinhaber einen Plan zur Begrenzung des Arzneimittelmangels (Shortage Mitigation Plan – SMP) zu verlangen (Art. 118 VO-E). Auch eine solche Verpflichtung sollte nicht flächendeckend und auch nur dann, wenn dies sinnvoll erscheint, gefordert werden können. Eventuelle Engpässe, die nur in zeitlich sehr begrenzten Situationen auftreten und wofür auf dem Markt Alternativen entweder mit denselben pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) oder mit anderen APIs in derselben therapeutischen Kategorie erhältlich sind, rufen einen höheren Beratungsbedarf hervor, berühren aber nicht die Versorgungssicherheit der Patienten. Hier flächendeckend entsprechende Pläne zu fordern, ist nicht angemessen und sachgerecht. Auch würde eine flächendeckende Prüfung aller Arzneimittel die Kapazitäten der Behörden deutlich stärker belasten. Der BAH ist deshalb der Ansicht, dass alle Maßnahmen zur Abmilderung von Engpässen verhältnismäßig sein und hauptsächlich auf die kritischen Arzneimittel abzielen sollten, für die es keine Alternativen gibt und deren Lieferketten konzentriert sind. Die neue Forderung nach Plänen zur Vermeidung von Lieferengpässen (SPP) sollte daher auf kritische Arzneimittel beschränkt werden.

TOP 2 Kinderarzneimittel

Die Verordnung zu Kinderarzneimitteln wird durch die neue Gesetzgebung abgelöst und muss daher von ihren Inhalten her sowohl in der neuen Verordnung als auch in der neuen Richtlinie aufgegriffen werden. Die wesentlichen Regelungsinhalte finden sich in der Verordnung wieder, allerdings fehlt es noch mindesten an folgenden Punkten:

PUMA-Zulassungen (Paediatric Use Marketing Authorisation)

Dieser sinnvolle Ansatz für nicht mehr geschützte Wirkstoffe eröffnet eine Option im Rahmen des EU-Regelwerkes zielgerichtet an bereits bestehenden Zulassungen weiter zu forschen und altersgerechte Entwicklungen für Kinder und Säuglinge zu erhalten. Der gängigen Praxis eines Off-Label Uses von Arzneimitteln für Erwachsene mit demselben Wirkstoff wird hiermit entgegengewirkt, indem altersgerechte zugelassene Arzneimittel für eine Therapie zur Verfügung stehen. Die Finanzierung dieser freiwilligen Forschung soll nach dem Konzept der aktuellen Gesetzgebung (EU-Verordnung 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln) durch eine anschließende Marktexklusivität als Anreiz (Incentive) kompensiert werden. Der Gesetzesentwurf enthält jedoch keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Incentives für derartige PUMA-Zulassungen. In der EU-Verordnung 1901/2006 wird hier ein Daten- bzw. Vermarktungsschutz von 10 Jahren nach Erfüllen aller Kriterien festgesetzt.

Verknüpfung mit Unmet Medical Need (UMN)

Während die erfolgreiche Forschung und Zulassung eines Orphan Drugs direkt mit dem Konzept eines erforschten Unmet Medical Needs verbunden ist und die daraus resultierenden Benefits in Aussicht gestellt werden, wurde die Forschung an Kinderarzneimitteln nicht mit dem UMN verbunden. Sowohl von der EMA als auch von der WHO gibt es entsprechende Listen von Versorgungslücken im pädiatrischen Bereich, bei denen ein dringender Forschungsbedarf zur Behebung dieser Lücken gesehen wird. Für die erwirkten Zulassungen gemäß einem genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept, besonders für die PUMA, die einen zuvor identifizierten pädiatrischen Unmet Medical Need abdecken, sollte der therapeutische Zusatznutzen als gegeben gelten und nicht zusätzlich noch in nationalen Verfahren der Nutzenbewertung zu belegen sein. Für Orphan Drugs ist dies in der neuen Gesetzgebung vorgesehen, in Analogie muss dies auch für pädiatrische Arzneimittel eröffnet werden.

Aufgaben und Verantwortungsbereich des Paediatric Committee

Mit der neuen Gesetzgebung wird das Paediatric Committee (PDCO) in eine Arbeitsgruppe überführt, die der CMDh zuarbeiten soll und Empfehlungen in ihrem Bereich aussprechen soll. Bislang oblag dem PDCO besonders die Überwachung und Genehmigung der PIP (Paediatric

Investigation Plan), nach denen sowohl die verpflichtende als auch die freiwillige Forschung bei Kinderarzneimitteln erfolgt. Dies war, neben den anderen Aufgaben des PDCO, sehr arbeitsintensiv. Durch einen Entzug der direkten Entscheidungsbefugnis steht zu befürchten, dass es zu erheblichen Verzögerungen in der Verfahrensführung, besonders bei der Genehmigung von PIPs, Waivern und Deferrals kommen wird. Dies wird einen negativen Einfluss haben, besonders auf die Dauer der Entwicklungsphase neuer Arzneimittel mit pädiatrischen Indikationen. Die neu zu etablierende pädiatrische Arbeitsgruppe anstelle des PDCO sollte neben der beratenden Funktion weiterhin ein gewisses Maß an eigener Entscheidungskompetenz haben, um die rasche Bearbeitung der Verfahren gewährleisten zu können.

TOP 3 Nutzung von Gesundheitsdaten (Personal Health Data)

Die Ausweitung der zur Evaluierung und Überwachung herangezogenen Daten auf Gesundheitsdaten (Personal Health Data), die in Artikel 166 des Verordnungsentwurfs beschrieben ist, wird grundsätzlich begrüßt. Die Daten aus der "realen Welt", die über klinische Prüfungen hinaus gewonnen werden, können sehr hilfreich sein, um letztere zu stützen oder zu verifizieren und dafür zu sorgen, dass sichere und wirksame Arzneimittel für die Patienten in Europa zur Verfügung stehen.

In Absatz 2 des Artikels 166 wird beschrieben, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) diese Daten nutzen kann, um ggf. eine Aktualisierung der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics, SmPC) zu erwirken, falls die Daten einen Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels haben. Die aktuelle Formulierung lässt jedoch im Unklaren, wie dies praktisch vonstattengehen soll. Der BAH hält es für zwingend notwendig, den/die Zulassungsinhaber bzw. Antragsteller in dieses Verfahren zu involvieren, ähnlich wie in den bereits etablierten Verfahren des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Ziel sollte es sein, bei global verfügbaren Arzneimitteln, die gleichen Informationen allen Patienten zur Verfügung zu stellen, was eine Beteiligung der Zulassungsinhaber an der Bewertung der Daten unabdingbar macht.

Konkreter Änderungsvorschlag:

Der BAH schlägt vor, die Formulierung von Artikel 166 Abs. 2 des Verordnungsentwurfs wie folgt anzupassen: "*The Agency may consider ~~and decide~~ upon additional evidence available, independently from the data submitted by the marketing authorisation applicant or marketing authorisation holder. On that basis, **following consultation of the marketing authorisation holder/ the applicant**, the summary of product characteristics shall be updated if the additional evidence has an impact on the benefit-risk balance of a medicinal product.*"

TOP 4 Vorgaben zur elektronischen Verfahrensführung

Es ist sehr zu begrüßen, dass in der neuen Gesetzgebung sowohl das Format für einen Zulassungsantrag als auch das für anschließende Änderungsanzeigen (Variations) eindeutig als elektronisch festgelegt wird und hierbei den Mitgliedstaaten kein Entscheidungsspielraum gelassen wird. Hierbei wäre es allerdings notwendig, sowohl den Begriff „elektronisch“ als auch das Format der Einreichungen näher zu bestimmen. Beides ist bislang weder im Entwurf der Gesetzgebung noch in den in den Erwägungsgründen enthalten. Sinnvoll wäre die Einhaltung der ICH Vorgaben (International Council for Harmonisation) zum CTD (Common Technical Document) für die Struktur der Einreichungen und des eCTD (electronic Common Technical Document) hinsichtlich der technischen Spezifikationen. Dies sollte als Verweis in die Gesetzgebung aufgenommen werden.