

# pharmind

die pharmazeutische industrie

1 2 | 2 4

## ■ Primärverpackungen

Blister und Co. produktgerecht auswählen

## ■ Analytik

Die Bedeutung des O<sub>2</sub> Headspace bei APS

## ■ Antibiotika-Entwicklung

Können Datenexklusivitätsgutscheine ein Anreiz sein?

## ■ Rheologie

Pharmazeutische Formulierungen gezielt entwickeln

## ■ Validierung

Die Aktualisierungen des GAMP 5 im Überblick

# Übertragbare Datenexklusivitätsgutscheine

## Ein regulatorischer Anreiz zur Bekämpfung der AMR-Krise?

**Autoren:** Dr. Marco Stief, Patent-Rechtsanwaltskanzlei Maiwald | Konstantinos Tsakiliotis, Oberlandesgericht München  
**Korrespondenz:** Dr. Marco Stief | Maiwald GmbH, Elisenstr. 3, 80335 München | Stief@maiwald.eu

### ■ Zusammenfassung

Antimikrobielle Resistenzen (AMR) verursachen in der EU jährlich über 35 000 Todesfälle und belasten die Gesundheitssysteme erheblich. Auch wenn in letzter Zeit ein zurückhaltender Optimismus in der pharmazeutischen Industrie bzgl. antimikrobieller Forschung zu attestieren ist, sind Investitionen in die Forschung und Entwicklung neuartiger antimikrobieller Mittel dringend erforderlich. Dennoch mangelt es an wirksamen regulatorischen Anreizen. Klassische Mittel wie die Gewährung von Patentschutz oder auch regulatorische Exklusivitätsrechte versagen in diesem Bereich weitgehend bzw. erweisen sich als ungeeignet. Vor diesem Hintergrund schlägt die Europäische Kommission vor, übertragbare Datenexklusivitätsgutscheine als Anreiz für die Entwicklung prioritärer antimikrobieller Mittel einzuführen. Zwar besteht weitgehend Einigkeit über die Notwendigkeit regulatorischen Handelns sowie auch die Inadäquanz der klassischen Instrumente. Ob Datenexklusivitätsgutscheine aber die richtige Lösung sind, wird von Fachkreisen und in der Politik intensiv und mit nachvollziehbaren Argumenten diskutiert.

### ■ Keywords

Datenexklusivitätsgutscheine | Antibiotika | Patent | Forschung | EU-Pharmapaket

### Antimikrobielle Forschung: eine positive Tendenz

Die antimikrobielle Forschung zeigt in den letzten Jahren eine hoffnungsvolle Tendenz. Pharmaunternehmen haben sich 2020 mit 1 Mrd. US-Dollar zur Entwicklung von Antibiotika verpflichtet, indem sie den „AMR Action Fund“ gründeten [1]. 24 große und mittelgroße Pharmafirmen unterstützen diesen Fonds, um Antibiotika durch Phase-II- und Phase-III-Studien zu bringen. Ziel ist es, in den nächsten 8–12 Jahren durch Investitionen in kleine und mittlere Unternehmen (KMU) und die Finanzierung von 15–20 klinischen Studien 2–4 neue Antibiotika auf den Markt zu bringen und gleichzeitig eine Reform der Vergütungsmodelle anzustoßen. Darüber hinaus scheint das Interesse einzelner Pharmaunternehmen, KMU und Forschungsinstitute an der antimikrobiellen Forschung wiederbelebt zu sein:

- Roche [2] hat Anfang 2024 mit Zosurabalpin ein neues Antibiotikum entwickelt, das speziell gegen Carbapeneme resistente *Acinetobacter baumannii* und andere gramnegative Infektionen wirksam ist. Diese neue Antibiotikaklasse zielt auf den Lipopolysaccharid-Transporter in der Zellmembran der Bakterien ab und könnte nach über 50 Jahren eine neue Ära der Antibiotika einläuten.

- Eli Lilly gab Ende Juni 2024 bekannt, dass es eine Kooperationsvereinbarung mit OpenAI eingegangen ist, um neuartige Therapien gegen antibiotikaresistente Bakterien zu entwickeln [3]. Die Unternehmen haben keine spezifischen Bedingungen oder Details der Vereinbarung bekannt gegeben, wie etwa die Zahlungsstruktur, Prioritätsziele oder den erwarteten Zeitplan. Es wurde lediglich offenbart, dass Lilly die generative KI-Technologie des Tech-Unternehmens nutzen wird, um „neuartige Antimikrobielle“ für antibiotikaresistente Erreger zu entwickeln.
- GSK hat mit dem Antibiotikum Gepotidacin im Apr. 2024 in der EAGLE-1-Phase-III-Studie positive Ergebnisse erzielt [4]. Gepotidacin zeigte seine Wirksamkeit bei der Behandlung von urogenitaler Gonorrhö und erwies sich als nicht unterlegen gegenüber der Standardbehandlung mit Ceftriaxon und Azithromycin.
- Integrated Biosciences hat Ende 2023 durch den Einsatz eines KI-Graph-Neuronennetzwerks, das mit experimentellen Daten trainiert wurde, chemische Unterstrukturen identifiziert, die der selektiven Antibiotikawirkung zugrunde liegen [5]. Dies führte zur Entdeckung einer neuen Klasse von Antibiotika mit Aktivität gegen grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus*. Diese Forschung, durchgeführt in Zusammenarbeit mit PHARE BIO, zeigt

das Potenzial moderner KI-Methoden in der Antibiotikaforschung.

- Das Münchner Start-up Smartbax [6] hat ein Sorafenib-Analogon namens PK150 entwickelt, der gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wirksam ist. Diese Entwicklung nutzt das Konzept des Repurposing von Kinaseinhibitoren, die ursprünglich für die menschliche Medizin entwickelt wurden, um Antibiotika gegen hartnäckige und resistente Bakterien zu schaffen.
- Das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung in Saarland hat Darobactin entwickelt, ein neues Antibiotikum, das gegen *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* wirksam ist [7].

Diese Unternehmen kämpfen indes gegen das Schicksal ihrer Vorgänger: Laut dem *Wall Street Journal* haben seit 2017 6 Startups von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) die Zulassung für neue Antibiotika erhalten: Alle haben Insolvenz angemeldet, wurden übernommen oder stehen vor der Schließung [8]. Etwa 80 % der 300 Wissenschaftler, die in diesen Unternehmen gearbeitet haben, haben die Antibiotikaentwicklung aufgegeben, so Kevin Outterson, Geschäftsführer von CARB-X, einer von der Regierung finanzierten Gruppe, die die Forschung auf diesem Gebiet fördert. Nach Outterson sollten diese Unternehmen eigentlich die Gewinner sein, aber jedes einzelne von ihnen sei eine unglückliche Geschichte [8]. Der Antibiotikamarkt sei einfach nicht profitabel, so die Unternehmen.

## Die Krise der antimikrobiellen Resistenzen

Antimikrobielle Resistenzen (AMR), auch bekannt als „stille Pandemien“, sind in der Europäischen Union für mehr als 35 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich und verursachen hohe Kosten für die Gesundheitssysteme.<sup>1)</sup> Sie gelten als eine der größten Gesundheitsgefahren in der EU, zusammen mit Krankheitserregern mit hohem Pandemiepotenzial und chemischen, biologischen, radiologischen und nuklearen (CBRN) Bedrohungen.<sup>2)</sup> Die Resistenz von Mikroben gegen Antibiotika kann auf die natürlichen Eigenschaften bestimmter Organismen oder auf genetische Mutationen zurückzuführen sein, die entweder durch natürliche Evolution oder durch horizontalen Gentransfer (HTG) entstanden sind und die Übertragung von Resistenzen zwischen verschiedenen Bakterienarten ermöglichen.<sup>3)</sup>

Im Allgemeinen führt der Einsatz von Antibiotika zu einer Zunahme der Antibiotikaresistenz, da er einen natürlichen Selektionsprozess beschleunigt, bei dem nur diejenigen biologischen Organismen überleben und sich vermehren können, die gegen das Medikament resistent sind [11]. Darüber hinaus ist es aufgrund der durch natürliche Selektion verursachten gehäuften Vermehrung resistenter Mikroben wahrscheinlicher, dass sie ihre genetischen Merkmale horizontal übertragen und ihre Resistenz auf Arten ausdehnen, die ursprünglich nicht resistent waren.<sup>4)</sup> Aus diesem Grund gelten der Missbrauch und der übermäßige Einsatz von

<sup>1)</sup> [9], S. 17

<sup>2)</sup> ibid.

<sup>3)</sup> [10], S. 278

<sup>4)</sup> [12], S. 41



### ■ Dr. Marco Stief, LL.M.

ist Rechtsanwalt und leitet seit über 10 Jahren den Rechtsanwaltsbereich der Kanzlei Maiwald. Zuvor hat er bei Clifford Chance und Freshfields in Düsseldorf, München und London gearbeitet und war als Director Legal eines internationalen DAX-Konzerns tätig. Er ist nebenberuflich Lehrbeauftragter an der TU München und Dresden sowie an der Philipps-Universität Marburg. Studiert hat Marco Stief in Bayreuth, Tübingen und an der University of Chicago.



### ■ Konstantinos Tsakiliotis

ist Rechtsreferendar am Oberlandesgericht München und hat Stationen u. a. bei der Kanzlei Maiwald und einem internationalen Pharmakonzern absolviert. Zuvor war er in der Patentabteilung eines führenden DAX-Konzerns in der Luftfahrtindustrie tätig. Sein Jurastudium absolvierte er an der Humboldt-Universität zu Berlin mit dem Schwerpunkt Immaterialgüterrecht.

Antibiotika, z. B. unnötige Verschreibungen [13] bei viralen oder nichtinfektiösen Krankheiten, die Verschreibung höherer Dosen als nötig, die Unterbehandlung durch suboptimale Dosen, die unangemessene Behandlungsdauer und die extensive landwirtschaftliche Nutzung als die Hauptfaktoren für die wahrgenommene Zunahme von Antibiotikaresistenzen weltweit.<sup>5)</sup>

Um antimikrobielle Resistenzen wirksam bekämpfen zu können, sind Investitionen in Forschung und Entwicklung neuartiger antimikrobieller Wirkstoffe dringend erforderlich. Dennoch spiegelt sich die hohe Relevanz für die öffentliche Gesundheit nicht in einem entsprechenden Angebot in der pharmazeutischen Industrie wider. Dies ist v. a. auf technische Aspekte der Forschung und Entwicklung im antimikrobiellen Bereich, das Fehlen wirksamer regulatorischer Anreize und die Politik des öffentlichen Gesundheitswesens zur Eindämmung des übermäßigen Einsatzes von Antibiotika zurückzuführen. Schlussendlich wird hier zu Recht von einem Marktversagen gesprochen.<sup>6)</sup>

Die Gründe dafür sind vielschichtig: Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ist die Nachfrage nach Antibiotika zeitlich begrenzt, was deren Rentabilität im traditionellen pharmazeutischen Geschäftsmodell deutlich reduziert, das die Investitionen durch aus dem Verkauf generierte Absatzmengen kompensiert: Während Medikamente zur Behandlung von Herzerkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen oder Diabetes vom Patienten langfristig regelmäßig eingenommen werden müssen, treten die meisten mit Antibiotika behandelbaren Krankheiten zu bestimmten Jahreszeiten häufiger und nur für einen befristeten Zeitraum auf. Damit ist der für eine Amortisation der Investitionen in die Entwicklung neuer Antibiotika gegebene Zeitrahmen i. d. R. sehr begrenzt.

Das Risiko von Antibiotikaresistenzen, die die tatsächliche Lebensdauer des Medikaments auf dem Markt verkürzen können, erhöht proportional das Geschäftsrisiko für investierende Unternehmen und verkürzt den Zeitrahmen der Kostenamortisation nicht selten weiter erheblich. Eine Behandlung, die auf einem bestimmten Antibiotikum basiert, kann aufgrund des Auftretens und der Zunahme von Antibiotikaresistenzen nach einigen Jahren unwirksam werden. In einem solchen Fall wird das Antibiotikum, unabhängig von der Amortisation der Investitionen in Forschung und Entwicklung und den Markteintritt, nicht mehr für den Einsatz bei der Behandlung von Infektionskrankheiten verschrieben. Das Anlagerisiko wird auch durch die Unvorhersehbarkeit von Widerständen erhöht, deren Auftreten und Ausmaß nicht objektiv abgeschätzt werden können. Zu den technischen Faktoren, die die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich erschweren, gehören die Unsicherheit in Bezug auf die Diagnose und die Variabilität des Ansprechens auf die Behandlung mit antibakteriellen Arzneimitteln

in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand des Patienten sowie das allgemeine Hindernis, Patienten mit akuten Infektionskrankheiten in klinische Studien einzubeziehen.<sup>7)</sup>

All diese negativen Faktoren machen Investitionen in antimikrobielle Forschung und Entwicklung unattraktiv, sodass Pharmaunternehmen zur Risikominimierung eher in Sektoren investieren, deren Rentabilität gar nicht erst in Frage gestellt wird. Im Juli 2018 kündigte Novartis das Ende ihrer antibakteriellen und antiviralen Forschungsprogramme an. Zuvor hatten sich Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca und Eli Lilly zumindest z. T. aus diesem Markt zurückgezogen, der nun weitgehend von kleinen und mittleren Unternehmen besetzt ist.<sup>8)</sup>

Abgesehen von dem oft kleinen zeitlichen Fenster der Vermarktungsmöglichkeit, bevor antimikrobielle Mittel aufgrund von Resistenzen unwirksam und damit unverkäuflich werden, was den grundsätzlich für 20 Jahre gewährten Patentschutz faktisch erheblich einschränkt, ist der Patentschutz als Incentivierung für Forschung und Entwicklung in diesem Bereich auch aus sich heraus, wenig geeignet. Der Patentschutz als solcher gewährt seinem Inhaber keine Abschreibung von Investitionen, sondern bietet lediglich eine Marktchance zu der Erzielung von Einnahmen, die nur realisiert werden können, wenn das Umsatzvolumen aus Verkaufsmengen während der Schutzfrist maximiert wird. Besonders deutlich wird dies am Ende der Schutzfrist, wenn der Patentinhaber versucht, den kurzfristigen wirtschaftlichen Gewinn zu maximieren, bevor das Patent abläuft (sog. Patent Holder Waste) [16,11].<sup>9)</sup> So kann der Absatzdruck aufgrund der begrenzten Dauer des Patentschutzes zu einem unvorsichtigen Einsatz von Antibiotika führen, was zur Zunahme der Resistenz beiträgt und den politischen Zielen der Aufrechterhaltung der antimikrobiellen Wirksamkeit zuwiderläuft.<sup>10)</sup> Aus diesem Grund sind regulatorische Lösungen erwägenswert, die die Investitionsvergütung grundlegend von den Antibiotika-Absatzmengen entkoppeln.

## Der Kommissionsentwurf

Vor diesem Hintergrund schlägt die Kommission in den Artikeln des Titels III die Schaffung eines übertragbaren Datenexklusivitätsgutscheins als regulatorischer Anreiz für die Entwicklung von „prioritären“ antimikrobiellen Mitteln vor. Gemäß Art. 43 VO-E i. V. m. Erwägungsgrund 83 sollten die Bestimmungen über übertragbare Datenexklusivitätsgutscheine zunächst für einen Zeitraum von 15 Jahren ab dem Inkrafttreten dieser Verordnung oder bis zu dem Zeitpunkt, zu dem die Kommission die Höchstzahl von 10 Gutscheinen gewährt hat, gelten. Die begrenzte Anwendung der Maßnahme soll die Möglichkeit bieten, die Wirkung der Maßnahme

<sup>5)</sup> *ibid.*

<sup>6)</sup> Recital 77 VO-E [14]; [15] S. 437 f; [12], S. 35

<sup>7)</sup> [12], S. 36

<sup>8)</sup> *ibid.*; vgl. auch Beam Alliance (<https://beam-alliance.eu/>), ein Verband von KMUs, die in der antimikrobiellen Forschung und Entwicklung tätig sind

<sup>9)</sup> vgl. [17] S. 439

<sup>10)</sup> [12], S. 51

bei der Behebung des Marktversagens bei der Entwicklung neuer antimikrobieller Mittel zur Bekämpfung der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel zu bewerten und die Kosten für die nationalen Gesundheitssysteme zu beurteilen. Eine solche Bewertung soll die notwendigen Erkenntnisse liefern, um zu entscheiden, ob die Anwendung der Maßnahme verlängert werden soll.<sup>11)</sup> Der Gutschein soll gemäß Art. 40 Abs. 2 des VO-E seinem Inhaber einen zusätzlichen Unterlagenschutz um 1 Jahr für ein zugelassenes Arzneimittel gewähren.

Wenig überraschend wird insbesondere aus dem Kreis der Generikahersteller erhebliche Kritik an diesem zusätzlichen Exklusivitätsrecht geübt, welches den Markteintritt von Generikaprodukten ggf. weiter und zugleich kaum vorhersehbar verzögern würde.<sup>12)</sup> Aber auch von im Bereich antimikrobieller Mittel tätigen KMUs sowie der Wissenschaft wird Kritik geäußert. Letztere bezeichnete den Entwurf als „grundlegend und unwiderruflich fehlerhaft“.<sup>13)</sup> In einer ersten Reaktion darauf hat die Kommission den nunmehr veröffentlichten offiziellen Entwurf gegenüber der im Febr. dieses Jahres geleakten Vorversion insoweit modifiziert, als ein Gutschein nunmehr nur einmal übertragen werden kann.

#### Erteilungsvoraussetzungen

Die Erteilung des Gutscheins liegt im Ermessen der Kommission („Kannvorschrift“) und knüpft sich an die formellen und materiellen Voraussetzungen des Art. 40 Abs. 1, 3 und 4 VO-E an. Formell ist gem. Art. 40 Abs. 1 VO-E ein Antrag des Antragsstellers bei der Beantragung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in Bezug auf Humanarzneimittel i. S. v. Art. 4 Abs. 1 Nr. 1 des RL-E [28] im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens nach den Vorschriften des Titels II, Kapitel 1 Art. 5 ff. des VO-E bei der Kommission, erforderlich.

Die Kommission stellt unter Art. 40 Abs. 4 VO-E weitere Anforderungen. Demgemäß muss der Antragsteller den Nachweis erbringen, „dass er in der Lage ist“, das prioritäre antimikrobielle Mittel in ausreichenden Mengen für den erwarteten Bedarf des Unionsmarktes zu liefern. Hauptanliegen der Kommission ist dabei die unionsweite Versorgung von Patienten sicherzustellen, indem Diskrepanzen sozialer und ökonomischer Natur zwischen den Mitgliedstaaten regulatorisch gedämpft werden.<sup>14)</sup>

Des Weiteren muss der Antragsteller gem. Art. 40 Abs. 4 lit. b) VO-E Informationen über alle direkten Finanzhilfen vorlegen, die er für die Forschung im Zusammenhang mit der Entwicklung des vorrangigen antimikrobiellen Mittels weltweit erhalten hat. Dieselben Informationen muss der Antragsteller bzw. der Inhaber der Genehmigung innerhalb von 30 Tagen nach Erteilung der Genehmigung für das In-

verkehrbringen der Öffentlichkeit über eine spezielle Webseite zugänglich machen und der EMA rechtzeitig den elektronischen Link zu dieser Webseite mitteilen. Gemäß Erwägungsgrund 81 dient diese Informationspflicht der Schaffung eines hohen Transparenzniveaus und darüber hinaus einer vollständigen Datenübermittlung, auf deren Grundlage die Kommission die Effizienz des neuen zu schaffenden Schutzrechts bewerten könne.

#### Materielle Voraussetzung: „prioritäres antimikrobielles Mittel“

Das Gutscheinmodell soll nur bahnbrechende Innovationen im Bereich antimikrobieller Mittel belohnen.<sup>15)</sup> Der Datenexklusivitätsgutschein kann daher nur in Bezug auf Humanarzneimittel erteilt werden, die im Sinne des Art. 40 Abs. 3 VO-E ein „prioritäres antimikrobielles Mittel“ darstellen, also wenn präklinische und klinische Daten einen erheblichen klinischen Nutzen in Bezug auf die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel belegen und es mindestens eines der folgenden Merkmale aufweist: (a) Es stellt eine neue Klasse von antimikrobiellen Mitteln dar; (b) sein Wirkmechanismus unterscheidet sich deutlich von dem aller in der Union zugelassenen antimikrobiellen Mitteln; (c) es enthält einen Wirkstoff, der zuvor nicht in einem Arzneimittel in der Union zugelassen war und der gegen einen multiresistenten Organismus und eine schwere oder lebensbedrohliche Infektion wirkt.

Art. 40 Abs. 3 VO-E ergänzt, dass bei der wissenschaftlichen Bewertung der o. g. Kriterien und im Falle von Antibiotika die Agentur die *WHO-Liste der prioritären Krankheitserreger für die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika* [21,22] oder eine auf Unionsebene erstellte gleichwertige Liste berücksichtigt. Diese Liste wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Infektionskrankheiten der Universität Tübingen unter Verwendung einer Multi-Kriterien-Entscheidungsanalysetechnik entwickelt, die von einer Gruppe internationaler Experten geprüft wurde. Die Kriterien zur Auswahl der Erreger auf der Liste waren die Schwere der von ihnen verursachten Infektionen, die Notwendigkeit langer Krankenhausaufenthalte zur Behandlung, die Häufigkeit der Resistenz gegen bestehende Antibiotika bei Gemeinschaftsinfektionen, die Übertragungswege (einschließlich Zoonose), die Vermeidbarkeit durch gute Hygiene und Impfung, die Anzahl der verbleibenden Behandlungsoptionen und der Stand der Entwicklung neuer Antibiotika für sie. Die WHO-Liste ist nach dem Dringlichkeitsgrad für neue Antibiotika in 3 Prioritätsstufen unterteilt: kritisch, hoch und mittel [22].

Die kritischste Gruppe umfasst multiresistente Bakterien, die insbesondere in Krankenhäusern, Pflegeheimen und bei Patienten, die invasive medizinische Geräte wie Beatmungsgeräte und Blutkatheter benötigen, eine besondere Bedro-

<sup>11)</sup> Vgl. Erwägungsgrund 84 VO-E

<sup>12)</sup> Vgl. [18]; [19]

<sup>13)</sup> „fundamentally and irredeemably flawed ...“ [20]

<sup>14)</sup> Vgl. Erwägungsgrund 80 VO-E

<sup>15)</sup> Ibid.

hung darstellen. Dazu gehören *Acinetobacter*, *Pseudomonas* sowie verschiedene *Enterobacteriaceae* (einschließlich *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* und *Proteus*). Sie können schwere und oft tödliche Infektionen wie Blutstrominfektionen und Lungenentzündungen verursachen. Diese Bakterien sind gegen eine große Anzahl von Antibiotika resistent geworden, einschließlich Carbapenemen und Cephalosporinen der dritten Generation – den besten verfügbaren Antibiotika zur Behandlung multiresistenter Bakterien. Die zweite und dritte Stufe der Liste – die Kategorien mit hoher und mittlerer Priorität – enthalten andere zunehmend resistente Bakterien, die häufigere Krankheiten wie Gonorrhö und durch Salmonellen verursachte Lebensmittelvergiftungen verursachen.

### Wirkung des Gutscheins

Gemäß Art. 41 Abs. 1 S. 1 VO-E kann ein Gutschein verwendet werden, um den Unterlagenschutz für das vorrangige antimikrobielle Mittel oder ein anderes gemäß dieser Verordnung zugelassenes Arzneimittel des Antragsstellers oder eines anderen Zulassungsinhabers um einen Zeitraum von 12 Monaten zu verlängern. Art. 41 Abs. 1 S. 2 VO-E stellt (nunmehr) klar, dass der Gutschein nur einmal und nur für ein einziges zentral zugelassenes Arzneimittel verwendet werden darf, und auch nur dann, wenn sich dieses Arzneimittel innerhalb der ersten 4 Jahre seines gesetzlichen Datenschutzes befindet. Dass der Gutschein für ein anderes zentral zugelassenes Arzneimittel als das vorrangige antimikrobielle Mittel verwendet werden kann, soll der Abkoppelung der Investitionsrendite vom (häufig geringen) Umsatzvolumen des Antibiotikums dienen. Dadurch werden die ökonomischen Anreize des herkömmlichen pharmazeutischen Geschäftsmodells z. T. verringert und abgeschwächt, nämlich dass Research-and-Development(R&D)-Investoren versuchen, ihre Investitionen durch mengenabhängige Umsatzerlöse des Antibiotikums zu kompensieren. Dies würde sonst letztlich die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel aufgrund ihres Missbrauchs und ihrer übermäßigen Verwendung fördern.<sup>16)</sup> Die Verwendung des Gutscheins innerhalb der ersten 4 Jahre des Unterlagenschutzes des jeweiligen zugelassenen Arzneimittels soll der Vorhersehbarkeit seitens des Wettbewerbs bzw. der Generikahersteller dienen, die sich bei ihrem Zulassungsantrag nach Ablauf des Unterlagenschutzes auf die Unterlagen des Referenzarzneimittels des Vorantragsstellers beziehen werden.<sup>17)</sup>

### Übertragung des Gutscheins

Art. 41 Abs. 3 VO-E lässt die einmalige Übertragung des Gutscheins auf einen anderen Zulassungsinhaber zu. Ein

Zweiterwerb wird explizit untersagt. Durch die Übertragbarkeit des Gutscheins sollen auch solche Unternehmen und insbesondere KMUs von der Forschung und Entwicklung in diesem Bereich profitieren, die kein eigenes lukratives Produkt- und Patentportfolio vorweisen können. Soweit der Gutschein handelbar ist, kann ihr Inhaber im Wege der Übertragung an einem Teil des Gewinns partizipieren, der durch den Verkauf eines anderen, i. d. R. erheblich umsatzstärkeren Arzneimittels des jeweiligen Käufers erzielt wird.

Wie hoch dieser Anteil sein wird, hängt von der Verhandlungsmacht der Parteien ab, die wiederum von mehreren Faktoren beeinflusst wird. Hierzu zählen etwa die Zahl der übertragbaren Exklusivitätsrechte, die zum Stichtag auf dem Markt sind, die Auswirkungen auf den Preis des Referenzarzneimittels durch Biosimilars oder Generikakonzurrenz, die Dringlichkeit für den antimikrobiellen Arzneimittelhersteller, die übertragbare Verlängerung zu monetarisieren, und die Gültigkeit dieser Verlängerung, d. h. die Zeitspanne, innerhalb derer er ein Ausschließlichkeitsrecht verlängern kann. Im Ergebnis sollen so die Investitionen in die Forschung und Entwicklung des i. d. R. wenig umsatz- und gewinnstarken Antibiotikaprodukts durch die Einnahmen aus einem anderen potenziell profitableren Produkt kompensiert werden.<sup>18)</sup>

Um sicherzustellen, dass die finanzielle Belohnung, die letztlich von den Gesundheitssystemen getragen wird, größtenteils vom Entwickler des prioritären antimikrobiellen Mittels und nicht vom Käufer des Gutscheins absorbiert wird, beschränkt die Kommission die Anzahl der auf dem Markt verfügbaren Gutscheine innerhalb von 15 Jahren auf 10.<sup>19)</sup>

### Erlöschensgründe

Gem. Art. 42 Abs. 1 VO-E soll der Gutschein erlöschen, wenn er verwendet wird, indem die Kommission eine Entscheidung gemäß Art. 47 VO-E erlässt, um den Unterlagenschutz des betreffenden Arzneimittels zu erweitern, und (lit. b), wenn er nicht innerhalb von 5 Jahren ab dem Datum seiner Erteilung verwendet wird. Die Kommission kann ferner gem. Art. 42 Abs. 2 VO-E den Gutschein vor seiner Übertragung gem. Art. 41 Abs. 3 VO-E widerrufen, wenn einem Antrag auf Lieferung, Beschaffung oder Kauf des prioritären antimikrobiellen Mittels in der Union nicht entsprochen wurde. Somit knüpft Art. 42 Abs. 2 an Art. 40 Abs. 4 lit. a) VO-E an, sodass die unterlassene unionsweite Versorgung von Patienten mit dem durch einen Gutschein belohnten antimikrobiellen Mittel einen Widerrufsgrund darstellt. Art. 42 Abs. 3 VO-E stellt klar, dass der Unterlagenschutz in Bezug auf ein prioritäres antimikrobielles Mittel auch dann erlischt, wenn es vor Ablauf der in den Art. 80 und 81 der überarbeiteten Richtlinie 2001/83/EG [24] festgelegten Markt- und Datenschutzfristen vom Unionsmarkt genommen wird.

<sup>16)</sup> [12], S. 41

<sup>17)</sup> Vgl. Kügel/Müller/Hofmann, AMG § 24b Rn. 46; „To allow manufacturers of generic drugs to plan, vouchers should not be used during the final four years of a drug's patent protection before generic entry.“ [23], S. 785

<sup>18)</sup> vgl. Erwägungsgrund 79

<sup>19)</sup> *ibid.*

## Fazit

Der Vorteil des **Gutscheinmodells** besteht in der Abkoppelung der Investitionsrendite von dem aus den Verkaufsmengen an Antibiotika erzielten Umsatzvolumen, dadurch dass der Gutschein für ein **anderes** als das vorrangige Antibiotikum zugelassenes Arzneimittel verwendet werden kann. Nichtsdestotrotz fehlen Verpflichtungen zum Stewardship bzw. dem fairen Umgang mit Antibiotika, die dem Gutscheininhaber auferlegt werden könnten, um die übermäßige Verwendung von Antibiotika und die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen zu verhindern.<sup>20)</sup>

Das Gutscheinmodell würde sehr wahrscheinlich zu hohen Gesundheitskosten führen, die von den Gesundheitssystemen der Mitgliedstaaten getragen werden müssen [25]. Die Ausweitung des Unterlagenschutzes und die daraus resultierende Beibehaltung hoher Preise wird dazu führen, dass Verbraucher, Krankenversicherungen und Steuerzahler weit mehr für Medikamente ausgeben, als sie es tun würden, wenn konkurrierende Generika auf den Markt gebracht werden könnten. Auch wenn man die Dauer der Verlängerung auf 1 Jahr beschränkt, ist eine Überkompensation weiterhin durchaus wahrscheinlich. Dies ist auch der Kommission ausweislich des Erwägungsgrundes 81 VO-E durchaus bewusst.

Eine denkbare Lösung gegen eine mögliche Überkompensation, wäre die Koppelung des Gutscheins an Meilensteine bzgl. des erzielten Profits des Gutscheininhabers.<sup>21)</sup> In Großbritannien wurde seit einem Jahrzehnt ein Abonnementmodell zur Förderung der Antibiotikaentwicklung gefördert, das seit Juni 2020 umgesetzt wird [26]. Dieses Modell zahlt Pharmaunternehmen eine jährliche Pauschale für Antibiotika, unabhängig von deren Nutzung. Im Apr. 2022 wurden die ersten beiden Medikamente, Ceftazidim-Avibactam und Cefiderocol, im Rahmen dieses Modells finanziert, obwohl beide bereits vor der Einführung des Modells auf dem Markt waren [27]. Befürworter argumentieren, dass die feste Bezahlung das Engagement des National Health Service (NHS) zur Unterstützung von Forschung und Entwicklung zeigt. Kritiker bemängeln jedoch, dass die aktuelle Finanzierung nicht ausreichend innovative Forschung unterstützt, da sie hauptsächlich großen Pharmaunternehmen zugutekommt. Sie befürchten, dass das Modell vorhandene Entwicklungspipelines weiter entlastet, anstatt echte Innovation zu fördern. Trotz der finanziellen Anreize ist fraglich, ob selbst dieses Modell ein funktionierendes Investitionsökosystem für dringend benötigte Antibiotika-Innovationen schaffen kann.

Sicher ist nur, dass die Datenexklusivitätsgutscheine eine hohe Bedeutung für die pharmazeutische Industrie haben werden. Sie könnten einerseits zu einer stärkeren Zusammenarbeit zwischen KMUs und großen Pharmaunternehmen im Bereich antimikrobieller Forschung führen. Andererseits bergen sie jedoch auch das Potenzial für weiteren Streit zwischen Originalherstellern und Generikaherstellern, insbesondere im Hinblick auf den Zugang zu Forschungsdaten und den zeitlichen Rahmen für die Markteinführung neuer Medikamente. Es ist nicht auszuschließen, dass sogar Generikahersteller in die antimikrobielle Forschung investieren könnten, um dies als Hebel zu nutzen und die Bedingungen für einen früheren Markteintritt in Zusammenarbeit mit einem Pharmaunternehmen besser auszuhandeln, das seinerseits am erweiterten Unterlagenschutz des eigenen Blockbuster-Medikaments interessiert ist.

## Literatur

- [1] Mullard, A. Pharmaceutical firms commit US\$1 billion to antibiotic development. Twenty-four large and medium-sized pharmaceutical firms are backing a US\$1 billion fund to steward antibiotics through phase II and III trials. Can they also break an antibiotic reimbursement impasse? *Nature Reviews Drug Discovery* 2020;19(9):575–576; <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00143-8>
- [2] Roche. New era of antibiotics potentially in sight after more than 50 years. By finding a new class of antibiotics, Roche's scientists could contribute to reducing the globally growing number of deaths related to hospital-acquired bacterial infections. 3.1.2024; <https://www.roche.com/stories/new-era-of-antibiotics>
- [3] Hargreaves B. Why Is Antimicrobial Resistance Not Getting Much Attention from Biopharma?. *BioSpace*; 10.7.2024; [https://www.biospace.com/article/why-is-antimicrobial-resistance-not-getting-much-attention-from-biopharma/?utm\\_source](https://www.biospace.com/article/why-is-antimicrobial-resistance-not-getting-much-attention-from-biopharma/?utm_source)
- [4] Wagenlehner F, Perry CR, Hooton TM, Scangarella-Oman NE, Millins H, Powell M, et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2024;403(10428):741–755; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02196-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02196-7)
- [5] Wong F, Zheng EJ, Valeri JA, Donghia NM, Anahtar MN, Omori S, et al. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature*. 2024;626:177–185; <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06887-8>
- [6] Le P, Kunold E, Macsics R, Rox K, Jennings MC, Ugurel I, et al. Repurposing human kinase inhibitors to create an antibiotic active against drug-resistant *Staphylococcus aureus*, persists and biofilms. *Nat. Chem.* 2020;12:145–158; <https://doi.org/10.1038/s41557-019-0378-7>
- [7] Seyfert CE, Müller AV, Walsh DJ, Birkelbach J, Kany AM, Porten C, et al. New Genetically Engineered Derivatives of Antibacterial Darobactams Underpin Their Potential for Antibiotic Development. *J. Med. Chem.* 2023; 66(23):16330–16341; <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01660>
- [8] Mosbergen D. The world needs new antibiotics. the problem is, no one can make them profitably. *Wall Street Journal*. 2023, September 26; <https://www.wsj.com/tech/biotech/antibiotics-drug-development-business-fda-aa5b4f00>
- [9] European Commission. Commission Staff Working Document Impact Assessment Report. Brussels, 26.4.2023; SWD(2023) 192 final; PART 2/2; [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/swd\\_2023\\_192\\_1-2\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/swd_2023_192_1-2_en.pdf)
- [10] Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015 Apr;40(4):277–83; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/pdf/ptj4004277.pdf>
- [11] Kesselheim AS, Outtersen K. Fighting antibiotic resistance: marrying new financial incentives to meeting public health goals. *Health Aff (Millwood)*. 2010 Sept;29(9):1689–96. doi: 10.1377/hlthaff.2009.0439
- [12] Batista, PHD, Byrski D, Lamping M, Romandini R. IP-Based Incentives Against Antimicrobial Crisis: A European Perspective. *IIC*. 2019;50:30–76; <https://doi.org/10.1007/s40319-018-00782-w>
- [13] Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes*. 2014 Jan-Feb;5(1):3–4; doi: 10.4161/gmic.28027
- [14] Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung der Verfahren der Union für die Zulassung und

<sup>20)</sup> [23], S. 785

<sup>21)</sup> [23], S.788.

- 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, COM/2023/193 final. Document 52023PC0193. Brüssel, den 26.4.2023; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0193>
- [15] European Commission, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, Romandini R, Kur A, Walz A, et al. Study on the legal aspects of supplementary protection certificates in the EU – Final report. Publications Office of the European Union, 2018; <https://data.europa.eu/doi/10.2873/680006>
- [16] Schulman JP. Patents and Public Health: The Problems with Using Patent Law Proposals to Combat Antibiotic Resistance. DePaul L. Rev. 2009; Vol. 59:221; <https://via.library.depaul.edu/law-review/vol59/iss1/7>
- [17] European Commission, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, Kur A, Rivas V, Valtere L, et al. Study on the legal aspects of supplementary protection certificates in the EU. Annex I, National reports EU, Publications Office, 2018, <https://data.europa.eu/doi/10.2873/419320>
- [18] Medicines for Europe. Note on Transferable Vouchers. April 2022; <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/03/Med-for-Europe-Note-on-Transferable-Vouchers-April-2022.pdf>
- [19] Transferable exclusivity voucher: a flawed incentive to stimulate antibiotic innovation, The Lancet, 9 February 2023; EFPIA-BEAM Rejoinder. 17.02.23; <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/efpia-rejoinder-lancet-article/>
- [20] Van de Wiele VL, Raymakers A, Kesselheim AS, Rome BN. Transferable Exclusivity Vouchers and Incentives for Antimicrobial Development in the European Union (March 2, 2023). Journal of Law, Medicine & Ethics. Forthcoming. 3 Apr 2023; [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4396437](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4396437)
- [21] Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Eine Liste mit Krankheitserregern setzt Prioritäten für die Antibiotika-Forschung. Interview mit Prof. Dr. Evelina Tacconelli. 27. Febr. 2017; <https://www.dzif.de/de/eine-liste-mit-krankheitserregern-setzt-prioritaeten-fuer-die-antibiotika-forschung>
- [22] WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Pressemitteilung vom 27. Februar 2017; <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [23] Outterson K, McDonnell A. Funding Antibiotic Innovation With Vouchers: Recommendations On How To Strengthen A Flawed Incentive Policy. Health Aff (Millwood). 2016 May 1;35(5):784–90. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1139. PMID: 27140983
- [24] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. ABl. 28.11.2001; <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AL%3A2001%3A311%3A0067%3A0128%3ADE%3APDF>
- [25] Berner-Rodoreda A, Cobelens F, Vandamme AM, Froeschl G, Skordis J, Renganathan E, et al. Transferable data exclusivity vouchers are not the solution to the antimicrobial drug development crisis: a commentary on the proposed EU pharma regulation. BMJ Glob Health. 2024 Feb 28;9(2):e014605. doi: 10.1136/bmjgh-2023-014605
- [26] Glover RE, Singer AC, Roberts AP, Kirchhelle C. The antibiotic subscription model: fostering innovation or repackaging old drugs? The Lancet Microbe. 2023; 4(1):e2–e3; [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00235-x](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00235-x)
- [27] Glover RE, Singer AC, Roberts AP, Kirchhelle C. Why is the UK subscription model for antibiotics considered successful? The Lancet Microbe. 2023; 4(11):e852–e853; [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(23\)00250-1](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(23)00250-1)
- [28] Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Unionskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinie 2009/35/EG, COM/2023/192 final; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0192>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 12. Aug. 2024.



**EyeC** quality control systems

**Wir sehen, was andere nicht sehen.**

**100% Qualität & Sicherheit für Ihre Verpackung**

- 21 CFR part 11 / EU Annex 11 ready
- Braille & 1D/2D-Code-Prüfung
- Validation Support Package