

Patentierung / Orphan Drug-Gesetzgebung: Anreize für die Erforschung seltener Krankheiten – Wünsche an den Gesetzgeber

Dieter Laudien

Corporate External Relations IP,
Boehringer Ingelheim GmbH

Zusammenfassung

Patentschutz ist Anreiz und damit Voraussetzung für die Erforschung und Entwicklung von neuen Arzneimitteln. Patentschutz fördert die Risikobereitschaft von Innovatoren, die erforderlichen Mittel für die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel bereitzustellen. Ohne effektiven und ausreichend langen Patentschutz würden die erforderlichen Investitionen unterbleiben, sie wären ökonomisch nicht vertretbar. Dies gilt insbesondere für neue Technologien, wie die Biotechnologie. Die Europäische Kommission unterstützt die Forschung und hat z.B. durch die Biopatentrichtlinie und durch die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden nötige Verbesserungen der rechtlichen Rahmenbedingungen und Anreize geschaffen.

Schlüsselwörter

Patentschutz als Forschungsanreiz, Patentschutz als Investitionsschutz, Rolle der Biotechnologie in der Arzneimittelforschung, EU-Richtlinie für den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen, EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden

Summary

Patent protection provides incentives and conditions for research and development of new pharmaceuticals. Patent protection promotes the willingness of innovators to invest in research and development of new pharmaceuticals. Without effective and sufficiently extended patent protection the necessary investment will not be made, since such investment would not be justified economically. This applies in particular to new technologies like biotechnology. The European Union supports research, established improvements of the legal framework and provided inventions, i.e. by the means of the Biotech Directive and the Regulation on Orphan Medicinal Products.

Keywords

Patent protection as incentive for research, Patent protection as means to protect investment, the role of biotechnology in pharmaceutical research, EU-Directive on the legal protection of biotechnological inventions, EU-Regulation on Orphan Medicinal Products

Patentschutz ist Anreiz und damit Voraussetzung für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln. Dies gilt zunächst generell für alle pharmazeutischen Wirkstoffe.

Im Durchschnitt müssen

- ca. 8.000 bis 10.000 Substanzen getestet werden, um eine Substanz zu finden, die bis zur Marktreife entwickelt werden kann.
- Die Entwicklungszeit beträgt ca. 8–15 Jahre.
- Die Kosten für die Forschung und Entwicklung betragen im Durchschnitt 800 Mio. Euro. In diesen Kosten sind die Fehlschläge eingeschlossen.

Es ist einleuchtend, dass derartige Kosten, für welche die Industrie in Vorleistung tritt, zurückverdient werden müssen. Außerdem müssen die Mittel erwirtschaftet werden, die erforderlich sind, um die fortlaufende Forschung zu finanzieren. Dies ist nur möglich, wenn dem Innovator eine zeitlich ausreichende Exklusivität der Vermarktung zur Verfügung steht. Diese zeitlich befristete Exklusivität wird durch ein Patent gewährleistet.

Ohne Patentschutz würden die innovativen Arzneimittel, insbesondere, wenn sie im Markt erfolgreich sind, nachgeahmt werden. Die Nachahmer haben, da sie keine bzw. kaum Forschungskosten aufzuwenden haben, gegenüber dem Innovator eine wesentlich günstigere Kostensituation.

Sie können die Arzneimittelpreise des Innovators deutlich unterbieten und würden damit verhindern, dass der Innovator seine beträchtlichen Investitionen zurückverdienen kann. Patentschutz fördert also die Risikobereitschaft von Innovatoren, die erforderlichen Mittel für die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel bereitzustellen. Ohne effektiven und ausreichend langen Patentschutz würden die erforderlichen Investitionen unterbleiben, sie wären ökonomisch nicht vertretbar.

Der Patentschutz ermöglicht es der forschenden pharmazeutischen Industrie, sich auf die Erforschung und Entwicklung innovativer Arzneimittel zu konzentrieren und ihre Investitionen dort zu bündeln, wo ein medizinischer Fortschritt zu erwarten ist. Somit kommt die Allgemeinheit in den Genuss moderner und fortschrittlicher Arzneimittel und Therapieverfahren.

Das, was bisher zum Nutzen des Patentschutzes von Arzneimitteln generell gesagt wurde, gilt insbesondere für neue Technologien, insbesondere für die Gentechnologie. Dies ist letztlich auch der Grund, weshalb die Europäische Kommission den Entwurf einer Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen vorgeschlagen hat.

Die Europäische Kommission hat bereits im Jahre 1985 ihr Weißbuch zur Vollendung des Binnenmarktes vorgelegt und dort erkannt, dass die europäische Biotechnologie gestärkt werden muss, unter anderem durch die Schaffung geeigneter Rahmenbedingungen, wozu auch die Verbesserung des Patentschutzes zählt.

Im Oktober 1988 hat die Kommission ihren ersten Richtlinienentwurf zum rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen veröffentlicht. Die wesentliche Begründung folgt den folgenden Überlegungen. In der Gentechnologie haben wir es mit selbst-replizierendem oder replizierbarem biologischem Material zu tun, im Gegensatz zu den herkömmlichen technischen Sachgebieten, welche sich mit toter Materie beschäftigen.

Den herkömmlichen technischen Sachgebieten entsprechend hat sich schwerpunktmäßig auch die Patentgesetzgebung und Rechtsprechung entwickelt. Sie basiert auf dem Straßburger Patentübereinkommen zur Vereinheitlichung gewisser Begriffe des Patentrechts vom September 1963 sowie auf dem Europäischen Patentübereinkommen vom Oktober 1973, welches in den nationalen Patentgesetzen der Mitgliedsstaaten des Europäischen Patentübereinkommens übernommen wurde. Unsere in Europa geltenden Patentgesetze wurden also vor mehr als 30 Jahren geschaffen und enthalten somit alle Unsicherheiten bezüglich der Patentierbarkeit lebender Materie, wie z. B. Fragen der Neuheit bei in der Natur vorkommenden Stoffen, Fragen der Beschreibung der Erfindung und der patentrechtlichen Erschöpfung.

Diesem ersten Entwurf einer Richtlinie war kein Erfolg beschieden, er scheiterte durch die Zurückweisung des Europaparlamentes im Mai 1995.

Bereits im Dezember 1995 hat die Europäische Kommission ihren zweiten Entwurf vorgelegt. Er hat den Bedenken des Europaparlamentes Rechnung getragen, insbesondere den ethischen Bedenken, welche gegen die Patentierung von Verfahren der Keimbahntherapie gerichtet waren. Nach einer ersten Lesung im Juli 1997 und der zweiten Lesung im Mai 1998 hat das Europaparlament diesem zweiten Entwurf der Richtlinie mit deutlicher Mehrheit zugestimmt. Die Richtlinie wurde am 30. Juli 1998 im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft veröffentlicht und ist somit in den Mitgliedsstaaten in Kraft getreten. Sie war bis zum Juli 2000 von den Mitgliedsstaaten in ihre nationale Rechtsordnung umzusetzen. Bislang haben nur Dänemark, Finnland, Griechenland, Großbritannien, Irland und Spanien die Biopatentrichtlinie umgesetzt. In Deutschland hat die Regierungskoalition im Juni 2002 die Umsetzung auf die nächste Legislaturperiode verschoben.

Im Ursprünglichen Richtlinienentwurf wird bereits ausdrücklich auf die grundlegende Bedeutung des Patent-

schutzes biotechnologischer Erfindungen für die industrielle Entwicklung der Gemeinschaft hingewiesen. Diesbezüglich ist auf die Erwägungsgründe 1 bis 3 der Richtlinie zu verweisen. Hier wird folgendes gesagt:

1. Biotechnologie und Gentechnik spielen in den verschiedenen Industriezweigen eine immer wichtigere Rolle, und dem Schutz biotechnologischer Erfindungen kommt grundlegende Bedeutung für die industrielle Entwicklung der Gemeinschaft zu.
2. Die erforderlichen Investitionen zur Forschung und Entwicklung sind insbesondere im Bereich der Gentechnik hoch und risikoreich und können nur bei angemessenem Rechtsschutz rentabel sein
3. Ein wirksamer und harmonisierter Schutz in allen Mitgliedsstaaten ist wesentliche Voraussetzung dafür, dass Investitionen auf dem Gebiet der Biotechnologie fortgeführt und gefördert werden.

Zu verweisen ist auch auf den ersten Aktionsplan für Innovationen in Europa, eine Publikation der Generaldirektion XIII der Europäischen Kommission aus dem Jahre 1997. In diesem Aktionsplan werden drei Aktionsgebiete hoher Priorität identifiziert

- die Förderung einer innovativen Kultur,
- die Rahmenbedingungen zu schaffen, die Innovationen förderlich sind
- und die bessere Steuerung von Forschung und Innovation auf nationaler und Gemeinschaftsebene.

Unter den Rahmenbedingungen, die als zweithöchste Priorität bezeichnet werden, wird die Schaffung von rechtlichen, regulativen und finanziellen Rahmenbedingungen verstanden, die innovationsförderlich sind. Hier wird als erstes die Verbesserung des europäischen Patentsystems genannt.

Die Industrie sieht ebenfalls den Zusammenhang zwischen Patentschutz und Investitionen:

Aufschlussreich sind die Ergebnisse einer Untersuchung, welche die Firma Ernst & Young im Auftrage der Senior Advising Group Biotechnology (SAGB) (heute Bestandteil der EuropaBio) durchgeführt und 1994 publiziert hat:

Gestellt wurde die Frage nach Hindernissen und Faktoren, welche bei Entscheidungen über Investitionen auf dem Gebiet der Biotechnologie maßgeblich sind.

80% der Befragten haben „negatives regulatorisches Klima“ genannt, gefolgt von

- Bedenken bezüglich mangelnder Rentabilität der Investitionen (65%),
- Mangelnder öffentlicher Akzeptanz (65%),
- Fehlender öffentlicher Unterstützung (50%),
- Starker Aktivität von Gegnern der Biotechnologie (50%),
- Bedenken bezüglich der Marktgröße (45%),
- Schwierigkeiten bei der Finanzierung von F&E (30%),
- Mangel an qualifizierten Arbeitskräften (25%),
- Mangelnden Finanzierungsmitteln (25%),
- Bedenken bezüglich des Produktvertriebes (20%).

Auf die Frage nach den für sie wichtigen Faktoren bei der Entscheidung über den Ort der Investitionen in Europa haben 82% der befragten Firmen „rechtliche und regulative Beschränkungen“ genannt. Dies war ein ebenso wichtiger Faktor wie „qualifizierte Arbeitskräfte“ (85%) und deutlich wichtiger als die „Nähe wissenschaftlicher Institute“ (68%), „lokale Kosten“ (65%), „Nähe der Hauptverwaltung der Firma“ (20%) und „Verwaltungsanforderungen“ (20%).

Bei der Frage, welche der „rechtlichen und regulativen Beschränkungen bei Investitionen in Europa“ gravierend sind, nannten immerhin 60% „fehlenden Patentschutz“. Als weitere gravierende Beschränkungen wurden die Verzögerung bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung der Produkte (70%), Schwierigkeiten bei Planung und Genehmigung biotechnolo-

gischer Produktionsstätten (35%), Produkthaftungsfragen (20%) sowie Gesundheits- und Sicherheitsfragen (20%) genannt.

Es mag sein, dass die Zahlen bei einer Wiederholung dieser Umfrage aus dem Jahre 1994 heute etwas anders aussehen würden: Die Rahmenbedingungen haben sich verbessert, die Akzeptanz ist gestiegen, ebenso die Verfügbarkeit von Risikokapital.

Moderne Arzneimittel sind vor allem biotechnologische Arzneimittel. Bereits heute wird kaum ein Medikament erforscht, dessen Entwicklung sich nicht zu irgendeinem Zeitpunkt biotechnischer Methoden bedient hat. Laut Delphi-Report von 1998 wird im Jahr 2018 die Hälfte aller auf dem Markt befindlichen Arzneimittel unmittelbar gentechnischen Ursprungs sein. Biotechnologische Arzneimittel bieten nicht nur die Chance, bislang unheilbare Krankheiten zu therapieren, sie ermöglichen auch gezieltere Therapien und eröffnen neue sichere Produktionswege. So können Wirkstoffe, die bisher nur unter sehr großem Aufwand und in kleinen Mengen hergestellt werden konnten, auf gentechnischem Weg in nahezu unbegrenzter Menge zur Verfügung gestellt werden. Wichtige Beispiele sind Humaninsulin, Blutgerinnungsfaktoren, das Enzym Glucocerebrosidase zur Behandlung der Gaucher-Krankheit oder Interferone. Auch bei der Herstellung von Impfstoffen bietet die Gentechnik enorme Vorteile, da auf den Umgang mit Erregern bei der Herstellung oder als Bestandteil des Impfstoffes selbst verzichtet werden kann. Gentechnisch hergestellte Impfstoffe gibt es z. B. gegen Hepatitis B, aber auch gegen Pertussis und die durch Zecken übertragene Lyme-Krankheit.

Nach Angaben des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) betrug die Anzahl der gentechnisch hergestellten Arzneimittelhersteller auf dem deutschen Markt, jeweils im Januar eines Jahres, 48 in 1999, 59 in 2000, 73 in 2001 und 85 in 2002. Bei den VFA-Mitgliedsunternehmen betrug der Umsatz gentechnisch hergestellter Arzneimittel im Apotheken-

markt in Mio. EURO 723,7 in 1998, 928,2 in 1999 und 1.096 in 2000. Die Veränderungen zum Vorjahr betragen 28,3% bzw. 18,1%. Die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen der VFA-Mitgliedsunternehmen in der Gentechnik betragen in Mio. EURO 1.093 in 1998, 1.280 in 1999 und 1.636 in 2000. Die Veränderungen zum Vorjahr betragen 17,1% bzw. 27,9%. Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung in diesem Bereich sind mit +25,5% überdurchschnittlich angestiegen. Im Zuge dieser Entwicklung legte die Zahl der Beschäftigten in Forschung und Entwicklung in der Gentechnik um 7,3% zu.

Nun zu der weiteren Frage, weshalb der Patentschutz insbesondere für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Krankheiten erforderlich ist. Hier gibt es m. E. zwei Aspekte:

Der erste ist ein wissenschaftlicher Aspekt. Ein großer Teil der Patienten mit seltenen Krankheiten leidet unter einer genetischen Krankheit, deren Diagnose und Therapie in vielen Fällen erst durch gentechnologische Verfahren und Produkte möglich ist. Dass hierfür Patentschutz benötigt wird, wurde bereits gesagt.

Der zweite Aspekt ist ein ökonomischer. Wie bereits dargelegt, dient der Patentschutz der Sicherung der Investitionen. Bei weit verbreiteten Krankheiten ist der Markt groß, im Falle einer erfolgreichen Einführung des patentgeschützten Arzneimittels besteht eine vergleichsweise gute Chance, die investierten Mittel in einem überschaubaren Zeitraum zurückzuerdienen. Bei Arzneimitteln für die Behandlung seltener Krankheiten ist der Markt entsprechend kleiner. In diesem Sektor ist der Patentschutz um so wichtiger. Forschende Arzneimittelhersteller sind hier sicherlich noch viel stärker auf einen wirksamen Patentschutz angewiesen als bei Arzneimitteln mit einem größeren Markt.

Allerdings wird der Patentschutz mit der derzeit gültigen Patentdauer und eventueller Verlängerung des Patentschutzes durch ein ergänzendes Schutzzertifikat für Arzneimittel kaum

ausreichen, die Investitionen für derartige Arzneimittel zurückzuverdienen. Die Europäische Kommission hat daher den Vorschlag des Europäischen Parlamentes und des Rates für eine Verordnung für Orphan Drugs vorgelegt und unabhängig vom Patentschutz die Gewährung Marktexklusivität ab Erteilung der arzneimittelrechtlichen Genehmigung zum Inverkehrbringen des Arzneimittels vorgeschlagen.

Die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden ist im April 2000 in Kraft getreten. Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass

- a) das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind;
- b) das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines lebensbedrohenden Leidens, eines zu schwerer Invalidität führenden oder eines schweren und chronischen Leidens in der Gemeinschaft bestimmt ist, und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen und
- b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.

Für die Prüfung von Anträgen auf Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Krankheiten

ist ein Ausschuss (COMP) zuständig, der sich aus jeweils einem Vertreter der Mitgliedsstaaten, drei Mitgliedern von Patientenorganisationen und drei weiteren auf Empfehlung des Ausschusses ernannten Mitgliedern besteht.

Hat ein Arzneimittel den Orphan Drug-Status erreicht, so wird ihm eine zehnjährige Marktexklusivität eingeräumt. Dies bedeutet, dass die Europäische Gemeinschaft und die Mitgliedsstaaten während der nächsten zehn Jahre weder einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet annehmen noch eine entsprechende Genehmigung erteilen noch einen Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Genehmigung stattgeben. Der Zeitraum von 10 Jahren kann jedoch auf sechs Jahre verkürzt werden, wenn am Ende des fünften Jahres in Bezug auf das betreffende Arzneimittel feststeht, dass die oben genannten Kriterien nicht mehr erfüllt sind, wenn nämlich unter anderem anhand der vorliegenden Daten nachgewiesen wird, dass die Rentabilität so ausreichend ist, dass die Aufrechterhaltung des Marktexklusivitätsrechts nicht gerechtfertigt ist.

Zwischen Mai 2000 und dem 8. April 2002 wurden 169 Anträge auf Gewährung des Orphan-Drug-Status' eingereicht. Davon wurden 43 wieder zurückgezogen, 101 positiv beschieden, einer zurückgewiesen und 98 gewährt.

Die Anträge betrafen u. a. genetische Krankheiten, bei welchen der Mangel an bestimmten Enzymen zu Stoffwechselstörungen und schließlich zu einem frühen Tode führt; Krankheiten, die bislang nur durch Transplantationen geheilt werden konnten, zystische Fibrose seltener Krebserkrankungen wie z. B. Gehirnkrebs und Leukämie, tödlich verlaufende neurologische Erkrankungen und Arzneimittel, welche bei der Knochenmarktransplantation hilfreich sind. Einige der genannten Arzneimittel wurden biotechnologisch hergestellt.

Zum Stichtag 8. April 2002 waren bereits vier arzneimittelrechtliche Zulassungen erteilt, weitere 15 Zulassungsanträge waren zu diesem Zeitpunkt anhängig. Die Europäische Union hat für Orphan-Drugs in 2001 ca. EURO 1,3 Mio. für Gebührenerlass ausgegeben und für 2002 EURO 3,3 Mio. für Gebührenermäßigung bereitgestellt.

Die EG-Verordnung sieht ausdrücklich die Möglichkeit für die EU-Mitgliedsstaaten vor, zusätzlich nationale Anreize zur Förderung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten zu gewähren. Die pharmazeutische Industrie führt diesbezüglich Gespräche mit dem Gesundheitsministerium.

Unsere Wünsche an den Gesetzgeber sind, der Erosion des Patentschutzes energisch entgegenzuwirken, sodass die notwendigen Anreize in Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel zu investieren, erhalten bleiben. Zu wünschen bleibt auch, dass der Gesetzgeber darüber hinaus weitere Anreize zur Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten schafft.

Korrespondenzadresse

Dr. Dieter Laudien
 Direktor, Corporate External Relations IP
 Boehringer Ingelheim GmbH
 Bingerstr.173
 55216 Ingelheim a. Rhein
 Tel. 06132-772282
 Fax 06132-774377
 ing.laudien@boehringer-ingelheim.com