

**Entwicklung von “skinny labelling”:
eine Betrachtung aus der regulatorischen und
Patentperspektive**

Masterarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Dr. Nico Mathias Steiert

geboren in

Freiburg im Breisgau

Halstenbek, September 2022

Betreuerin und Erstgutachterin: Dr. Birka Lehmann

Zweitgutachter: Prof. Burkhard Sträter

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Gender-Hinweis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Glossar	VII
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	4
2.1 Datenbanken „Ark Patent Intelligence“ und „IPD Anatytics“	4
2.2 Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“	4
3. Ergebnisse & Diskussion	8
3.1 Regulatorische Umsetzung von patentbedingten Anpassungen der Produkt- information	8
3.1.1 MRP/DCP-Verfahren	8
3.1.2 Zentrales Verfahren	9
3.2 Lesbarkeit der Gebrauchsinformation und Etikettierung	11
3.3 Verbesserung der Lesbarkeit der Gebrauchsinformation	13
3.4 Fallbeispiele des „skinny labellings“	16
3.4.1 Sacubitril/Valsartan	16
3.4.1.1 In-label-use: Kombinationspatent	16
3.4.1.2 Sinnfällige Herrichtung: Dosierungsschemapatent	21
3.4.1.3 US-Exkurs: Rosuvastatin, Metaxalon	24
3.4.2 Pirfenidon	26
3.4.2.1 Sinnfällige Herrichtung: Dosierungsschemapatent	26
3.4.2.2 Sinnfällige Herrichtung: Patent betreffend das Verabreichungsverfahren	29
3.4.3 Pregabalin	32
3.4.3.1 Cross-label-use: klassisches Indikationspatent	32
3.4.3.2 Exkurs: Patentverletzung durch Werbung	39
3.4.4 Abirateron	41
3.5 Maßnahmen zur Verringerung des Patentverletzungsrisikos	49
3.5.1 Hinweise der Generikaunternehmen an Ärzte bzw. Apotheker	49

3.5.1.1 Hinweise in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation am Beispiel von Fingolimod	50
3.5.1.2 Einzelhinweise an Ärzte oder Apotheker	61
3.5.1.3 Hinweise an Ärzte oder Apotheker auf nachträgliche patentbedingte Änderungen der Fach- bzw. Gebrauchsinformation	61
3.5.2 Handlungen im Zusammenhang mit Rabattverträgen	62
3.5.3 Werbung eines Generikaunternehmens	63
3.6 Ausgleich der Interessen von Originatoren und Generikaunternehmen	64
3.6.1 Patentgeschützte Informationen in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation	64
3.6.2 Substitutionsmechanismus	68
3.6.3 Prüfung der Rechtsbeständigkeit von Patenten	70
4. Schlussfolgerungen & Ausblick.....	71
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	76
7. Anhänge	XVII
Anhang I: Divisional Games	XVII
Teil A: Funktionsweise von Divisional Games	XVII
Teil B: Vorschläge und Ansätze zur Eindämmung von Divisional Games	XVIII
Teil C: Kommentierung durch den Autor	XX
Anhang II: Auf nicht patentgeschützte Indikationen limitierte Rabattverträge	XXVI

Gender-Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Abkürzungsverzeichnis

Abl.	Amtsblatt
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensinkonversionsenzym (engl.: „angiotensin-converting enzyme“)
ADT	Androgenentzugstherapie (engl.: „androgen deprivation therapy“)
AET	Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG
AMG	Arzneimittelgesetz
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (engl.: „angiotensin II receptor blocker“)
Az.	Aktenzeichen
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGH	Bundesgerichtshof
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
CMS	Betroffener Mitgliedstaat (engl.: „Concerned Member State“)
CNS	Zentrales Nervensystem (engl.: „central nervous system“)
CYP	Cytochrome P450
DCP	Dezentralisiertes Verfahren (engl.: „Decentralised Procedure“)
DE	Datenexklusivität
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm (engl.: „electrocardiogram“, ECG)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: „European Medicines Agency“)
EP	Europäisches Patent
EPA	Europäisches Patentamt (engl.: „European Patent Organisation“, EPO)

EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (engl.: „European Public Assessment Report“)
EPÜ	Europäisches Patentübereinkommen
EU	Europäische Union
FDA	US-Zulassungsbehörde (engl.: „United States Food and Drug Administration“)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
LG	Landgericht
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinoms
ME	Marktexklusivität
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MRP	Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (engl.: „Mutual Recognition Procedure“)
MRT	Magnetresonanztomographie (engl.: „magnet resonance imaging, MRI“)
Nr.	Nummer (engl.: „number“, No.)
ODE	Exklusivität eines Arzneimittels für seltene Leiden (engl.: „orphan drug exclusivity“)
OLG	Oberlandesgericht
PatG	Patentgesetz
PE	Pädiatrische Verlängerung (engl.: „paediatric extension“)
Pr.	Pirfenidon
QRD	Qualitätsüberprüfung von Dokumenten (engl.: „Quality Review of Documents“)
Rdn., Rn.	Randnotiz
RL	Richtlinie
RMS	Referenzmitgliedstaat (engl.: „Reference Member State“)
S.	Satz
S1P	Sphingosin-1-phosphat
SGB	Sozialgesetzbuch

SPC	1. Fachinformation (engl.: „summary of product characteristics“) 2. Ergänzendes Schutzzertifikat (ESZ, engl.: „supplementary protection certificate“)
Uabs.	Unterabsatz
US(A)	Vereinigte Staaten (von Amerika) (engl.: „United States (of America)“)
UWG	Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb
VO	Verordnung
VOBK	Verfahrensordnung der Beschwerdekammern
ZPO	Zivilprozessordnung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vorschläge zur Verbesserung der Lesbarkeit der Gebrauchsinformation	14
Tabelle 2:	Gegenüberstellung der Indikation von Entresto® mit Anspruch 1 des Patents EP 2 608 784 B1	17
Tabelle 3:	Gegenüberstellung eines Dosierungsschemas von Entresto® mit Anspruch 1 der Patentanmeldung EP 3 294 283 A1 wie derzeit anhängig	21
Tabelle 4:	Exklusivitäten von Entresto®	24
Tabelle 5:	Exklusivitäten von Esbriet®	27
Tabelle 6:	Anspruch 1 des Patents EP 2 702 994 B1 sowie Auszüge aus der Fachinformation von Esbriet®	27
Tabelle 7:	Anspruch 1 des Patents EP 2 308 491 B1 sowie Auszug aus der Fachinformation von Esbriet®	30
Tabelle 8:	Vergleich der Fachinformation zu Pregabalin von Stada aus Juni 2015 mit der Fachinformation des Originators	33
Tabelle 9:	Regulatorische und Patentexklusivitäten von Zytiga®	41
Tabelle 10:	Anwendungsgebiete von Zytiga® und Ansprüche des Patents EP 2 478 907 B1	42
Tabelle 11:	Gegenüberstellung der Fachinformation von Zytiga® und eines Vorschlags einer generischen Fachinformation zu Abiral	44
Tabelle 12:	Anspruch 2 des Patents EP 3 453 387 B1 sowie Auszug aus der Fachinformation von Gilenya®	52
Tabelle 13:	Gegenüberstellung der Fachinformation von Gilenya® und der generischen Fachinformation von Fingolimod Tiefenbacher	53
Tabelle 14:	Gegenüberstellung des derzeitigen Uabs. 2 von Art. 11 der RL 2001/83/EG und des besagten Änderungsvorschlags von Medicines for Europe	65
Tabelle 15:	Vorschläge von Medicines for Europe im Positionspapier zum Missbrauch von Teilanmeldungen	XVIII
Tabelle 16:	Vorschläge von Medicines for Europe im Positionspapier zum Missbrauch von Teilanmeldungen sowie deren Bewertung	XX

Glossar

Äquivalente Benutzung:

Gegenstände, die von der Lehre eines Patentanspruchs nicht wortsinngemäß Gebrauch machen, können trotzdem unter dessen Schutzbereich subsumiert werden, falls Äquivalenz vorliegt. Eine äquivalente Benutzung liegt gemäß ständiger Rechtsprechung^[1-4] dann vor,

„wenn der Fachmann aufgrund von Überlegungen, die am Sinngehalt der Ansprüche, d.h. an der darin beschriebenen Erfindung anknüpfen, die bei der angegriffenen Ausführungsform eingesetzten abgewandelten Mittel mithilfe seiner Fachkenntnisse zur Lösung des der Erfindung zugrunde liegenden Problems als gleichwirkend auffinden konnte.“

Es müssen somit drei Bedingungen erfüllt sein. Erstens muss das abgewandelte Mittel der Verletzungsform gleichwirkend zu dem im Patentanspruch genannten Mittel sein. Zweitens muss es für den Fachmann zum Prioritätszeitpunkt des Patents ohne erfinderische Überlegungen wegen seines Fachwissens auffindbar sein. Drittens müssen die Überlegungen des Fachmanns, die zur gleichwirkenden Abwandlung führen, derart am Sinngehalt der patentgemäß beanspruchten Lehre orientiert sein, dass der Fachmann die abgewandelte Ausführung als der gegenständlichen Lehre gleichwertige Lösung in Betracht zieht.^[5]

Carve-out:

Herausnahme von Informationen, die sich auf eine Indikation oder Dosierungsform beziehen, aus dem Zulassungsantrag eines Generikums oder eine entsprechende nachträgliche Beschränkung der erteilten Zulassung, solange diese Indikation bzw. Dosierungsform unter Patentschutz steht. Die patentgeschützte Indikation muss sich dabei nicht zwingend auf die Behandlung bzw. Diagnose einer Erkrankung im Allgemeinen beziehen, sondern kann z.B. auch durch ein bestimmtes Verabreichungsverfahren, eine bestimmte Dosierungsanleitung, d.h. Dosierungsschema, oder eine bestimmte Patientengruppe spezifiziert sein.^[6] In der Praxis wird die Herausnahme bzw. Beschränkung durch patentbedingte Anpassung der Fach- bzw. Gebrauchsinformation vorgenommen. Die patentgemäße Verwendung bzw. Dosierungsform ist zwar materiell-rechtlich von der behördlichen Zulassung nach wie vor gedeckt, die Fach- bzw. Gebrauchsinformation bleibt allerdings textlich hinter dem Zulassungsumfang zurück.^[7-10] Ein carve-out kann auch in der Herausnahme einer Indikation oder Dosierungsform bestehen, für die eine regulatorische

Exklusivität vorliegt. Die Erläuterungen zum patentbedingten carve-out gelten für den regulatorisch bedingten carve-out entsprechend.^[9, 11]

Cross-label-use (vgl. auch off-label-use):

Wenn die patentgemäße Verwendung zwar materiell-rechtlich von der behördlichen Zulassung gedeckt ist, die Fach- bzw. Gebrauchsinformation allerdings diesbezüglich textlich hinter dem Zulassungsumfang zurückbleibt, liegt ein cross-label-use vor. Ein Arzneimittel wird dabei zwar ausdrücklich für die bzw. eine patentfreie Indikation vertrieben, der Gebrauch erfolgt jedoch auch in der patentgeschützten Indikation.^[7]

Einstweilige Verfügung:

Einstweilige Verfügungen sind vorläufige Verfügungen von Gerichten, die „zur Abwendung wesentlicher Nachteile oder aus anderen Gründen nötig sind.“ (vgl. Art. 935 ZPO^[12]). Sie setzen entsprechend Dringlichkeit voraus, d.h. dass ohne einstweilige Verfügungen die zeitlich limitierten Ausschlussrechte in Form von Patenten teilweise entwertet würden.^[13]

Ergänzendes Schutzzertifikat (ESZ, engl.: „SPC“):

Dem Vertrieb eines zulassungspflichtigen Arzneimittels ist ein behördliches Zulassungsverfahren vorgeschaltet, das die mögliche Nutzungsdauer der das Erzeugnis, d.h. den Wirkstoff bzw. Wirkstoffzusammensetzung des Arzneimittels, schützenden Patente verkürzt. Es besteht in diesem Fall die Möglichkeit, über ein SPC einen verlängerten Schutz zu erhalten. Die Rechtsgrundlagen für SPCs sind § 16a PatG^[14], Art. 63, Abs. 2b EPÜ^[15] und VO (EG) Nr. 469/2009^[16]. Das dem SPC zugrunde liegende Patent kann dabei das Erzeugnis als solches, ein Verfahren zu dessen Herstellung oder eine medizinische Indikation des Erzeugnisses schützen. Das SPC stellt ein eigenes Schutzrecht dar, das in den Schranken des zugrunde liegenden Patents auf das Erzeugnis beschränkt ist, vgl. Art. 4 der VO (EG) Nr. 469/2009.^[7] Dessen Laufzeit beträgt höchstens 5 Jahre, wobei eine pädiatrische Verlängerung „PE“ (engl. „paediatric extension“) um 6 Monate möglich ist (vgl. Art. 13, Abs. 2 und 3 der VO (EG) Nr. 469/2009 und Art. 36 der VO (EG) Nr. 1901/2006^[17]).

Europäisches Patent:

Das vom EPA erteilte europäische Patent hat in jenen Vertragsstaaten, in denen es validiert ist, dieselbe Wirkung wie ein in diesen Staaten erteiltes nationales Patent, vgl. Art. 64, Abs.

1 und Art.94 EPÜ^[15]. Eine Verletzung des europäischen Patents wird gemäß Art. 64, Abs. 3 EPÜ nach nationalem Recht behandelt. Wie nationale (deutsche) Patente haben auch europäische Patente eine Laufzeit von 20 Jahren, ausgehend vom Anmeldetag, vgl. Art. 63, Abs. 1 EPÜ bzw. § 16 PatG.

Fachinformation:

Unter der Fachinformation ist ein gesetzlich vorgeschriebener Informationsträger zu verstehen, der sich vor allem an die Ärzte- und Apothekerschaft und weitere Fachkreise richtet. Wie die Gebrauchsinformation enthält sie u.a. Angaben über die Wirkstoffe, die Indikationen und die richtige Anwendung des Arzneimittels sowie über seine Nebenwirkungen und Kontraindikationen, geht aber z.B. durch Angabe von Informationen zur Pharmakokinetik und -dynamik darüber hinaus. Sie ist integraler Bestandteil der Arzneimittelzulassung und definiert abschließend die Merkmale von dessen für den Vertrieb genehmigter Version. Dementsprechend wird sie auch Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannt. Sie stellt damit auch die fachliche Grundlage bei der Erstellung der Gebrauchsinformation dar. Da die Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln auf ärztliche Verordnung hin erfolgt, hat bei der Bewertung der Patentverletzungsfrage solcher Arzneimittel die Fachinformation typischerweise eine zentrale Bedeutung.^[7, 18-21] Da die Fallbeispiele der vorliegenden Arbeit jeweils verschreibungspflichtige Arzneimittel betreffen, wird somit bei der Bewertung der Patentverletzungsfrage, wenn nicht anders angegeben, die Fachinformation herangezogen.

Fachmann:

In der vorliegenden Arbeit wird unter dem Begriff des „Fachmanns“ - wie im Patentwesen üblich - eine fiktive Person in Form eines normalen Sachverständigen verstanden, der auf dem Gebiet der Erfindung tätig ist und über durchschnittliche Kenntnisse, Erfahrungen und Fähigkeiten verfügt. Entsprechend wird in der patentrechtlichen Praxis bisweilen auch vom Durchschnittsfachmann gesprochen. Der Fachmann bildet den Maßstab bei der Bewertung diverser Fragen insbesondere zur erfinderischen Tätigkeit und Patentverletzung.^[22]

Gebrauchsinformation:

Unter der Gebrauchsinformation ist ein gesetzlich vorgeschriebener, gedruckter Informationsträger zu verstehen, welcher der Packung eines Fertigarzneimittels vor dem Inverkehr-

bringen beizulegen ist und dementsprechend auch als Packungsbeilage bzw. Beipackzettel bezeichnet wird. Sie wird vom pharmazeutischen Unternehmer verfasst und anschließend von der zuständigen Zulassungsbehörde geprüft und genehmigt. Sie soll die medizinischen Inhalte verständlich für Anwender außerhalb der Fachkreise wie insbesondere Patienten darstellen, beispielsweise indem medizinische Begriffe in allgemeinverständliche Formulierungen übertragen werden. Sie enthält u.a. Angaben über die Wirkstoffe, die Indikationen und die richtige Anwendung des Arzneimittels sowie über seine Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Die Gebrauchsinformation ist z.B. im Fall von nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln für die Bewertung der Patentverletzungsfrage typischerweise von entscheidender Bedeutung, da hier der Verständnishorizont des Patienten, der das Arzneimittel in der Apotheke erwirbt, maßgeblich ist.^[7, 8, 18, 19]

Herrichtungsfreie Haftung (Patentverletzung):

Gemäß dem BGH steht im Zentrum des Schutzes eines Indikationspatents die objektive Eignung des Arzneimittels für die patentgemäße Verwendung. Zudem ist für den zweckgebundenen Stoffschutz entscheidend, dass das in Verkehr gebrachte Arzneimittel dem patentgemäßen Zweck zugeführt wird. Daher ist anders als früher mittlerweile eine Haftung (Patentverletzung) des Vertreibers auch ohne eigene sinnfällige Herrichtungsmaßnahmen denkbar. Dies setzt neben der objektiven Eignung für den patentgemäßen Zweck voraus, dass sich der Vertreiber Umstände zunutze macht, die bewirken, dass das Arzneimittel patentgemäß verwendet wird.^[7, 20, 23-24]

Die Voraussetzungen einer herrichtungsfreien Haftung können insbesondere beim off-label-use oder cross-label-use, aber auch beim in-label-use vorliegen.^[7]

Indikationspatente:

Therapeutische, chirurgische und Diagnostizierverfahren sind zugunsten der Freiheit des ärztlichen Handelns gemäß § 2a, Abs. 1, Nr. 2 PatG^[14] bzw. Art. 53c EPÜ^[15] vom Patentschutz ausgenommen. Um medizinische Indikationen trotzdem dem Patentschutz zuführen zu können, gilt dies nicht für Erzeugnisse zur Anwendung in einem solchen Verfahren. Falls das Erzeugnis erstmals als Arzneimittel eingesetzt wird, kann Patentschutz für das Erzeugnis zur Anwendung als Arzneimittel im Allgemeinen ersucht werden (d.h. für die erste medizinische Indikation, vgl. § 3, Abs. 3 PatG bzw. Art. 54, Abs. 4 EPÜ). Falls das

Erzeugnis für weitere Indikationen entwickelt wird, kann darüber hinaus noch Patentschutz für das Erzeugnis zur Anwendung in einem die konkrete medizinische Indikation betreffenden Verfahren ersucht werden (d.h. für die zweite medizinische Indikation, vgl. § 33, Abs. 4 PatG bzw. Art 54, Abs. 5 EPÜ). Die medizinische Indikation muss sich nicht auf die Behandlung bzw. Diagnose einer Erkrankung im Allgemeinen beziehen, sondern kann z.B. auch durch ein bestimmtes Verabreichungsverfahren, eine bestimmte Dosierungsanleitung, d.h. Dosierungsschema, oder eine bestimmte Patientengruppe spezifiziert sein.^[6] Die entsprechenden Ansprüche solcher Indikationspatente liefern somit einen zweckgebundenen Stoffschutz, der den Originatoren eine längere exklusive Nutzung der Arzneimittel jedenfalls im Rahmen der entsprechenden Indikation liefern kann, und sind daher ein wichtiges Marktinstrument. Zweckgebundene Stoffpatente sind indikationsbeschränkte Sachpatente und verbieten daher jedem Dritten, das geschützte Arzneimittel für die medizinische Indikation herzustellen, anzubieten und/oder zu gebrauchen.^[7]

In-label-use:

Wenn die weitgefasste Indikation einer Fach- bzw. Gebrauchsinformation die enger gefasste, patentgeschützte Indikation umfasst und sich somit der patentgemäße Einsatz innerhalb der Fachinformation bewegt, liegt ein in-label-use vor. Der patentgemäße Einsatz kann z.B. auch auf eine bestimmte Patientenpopulation gerichtet sein.^[7]

Mittelbare Patentverletzung:

Die mittelbare Patentverletzung gemäß § 10 PatG^[14] stellt neben der unmittelbaren Patentverletzung gemäß § 9 PatG eine separate Benutzungsart dar. Gemäß § 10, Abs. 1 PatG hat das Patent

„ferner die Wirkung, dass es jedem Dritten verboten ist, ohne Zustimmung des Patentinhabers im Geltungsbereich dieses Gesetzes anderen als zur Benutzung der patentierten Erfindung berechtigten Personen Mittel, die sich auf ein wesentliches Element der Erfindung beziehen, zur Benutzung der Erfindung im Geltungsbereich dieses Gesetzes anzubieten oder zu liefern, wenn der Dritte weiß oder es auf Grund der Umstände offensichtlich ist, dass diese Mittel dazu geeignet und bestimmt sind, für die Benutzung der Erfindung verwendet zu werden.“

Dementsprechend soll § 10 PatG dem Inhaber von insbesondere Verwendungs- und Kombinationspatenten die Durchsetzung seiner Rechte bereits vor einer drohenden unmittelbaren Patentverletzung ermöglichen. Eine mittelbare Patentverletzung setzt nicht

voraus, dass es bereits zu einer unmittelbaren Patentverletzung gekommen ist, sondern hierfür reicht bereits die begründete Gefahr einer unmittelbaren Patentverletzung aus.^[7]

Off-label-use:

Der off-label-use ist in verschiedenen Quellen im Einklang miteinander definiert.

Das Handbuch der Patentverletzung führt hierzu aus:^[7]

„Überschreitet die patentgemäße Verwendung nicht nur die Fachinformation, sondern darüber hinaus auch den Umfang der Zulassung, ist ein (hier genannter) off-label-use gegeben.“

Wie bereits beim cross-label use wird damit auch beim off-label use ein Arzneimittel zwar ausdrücklich für die bzw. eine patentfreie Indikation vertrieben, der Gebrauch erfolgt jedoch auch in der patentgeschützten Indikation.

Das BfArM veröffentlicht folgende Definition:^[25]

„Off-Label Use ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von zugelassenen Fertigarzneimitteln bei Patientengruppen oder Anwendungsgebieten (Indikationen), für die sie von der nationalen oder europäischen Zulassungsbehörde nicht zugelassen sind. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin oder des Patienten erlaubt, Arzneimittel außerhalb der jeweiligen Zulassung zu verordnen. Die sich daraus ergebenden arzneimittelrechtlichen, haftungsrechtlichen und sozialrechtlichen Probleme waren immer wieder Gegenstand von Rechtsstreiten, nicht zuletzt auch wegen der Erstattungsfähigkeit.“

Der G-BA führt hierzu aus:^[26]

„Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt.

Eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist ein Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen.“

Ein off-label-use findet häufig in der pädiatrischen Patientenpopulation statt. Wenn die Originalzulassung die pädiatrische Population mangels klinischer Daten (noch) nicht einschließt, dann erfolgt die Behandlung von Kindern off-label. Oft wird dabei die Behandlung durch Übertragung der Erkenntnisse aus der Erwachsenentherapie durchgeführt.^[27]

Patentexklusivitäten:

Da Patente Verbotensrechte sind, siehe unter „unmittelbare Patentverletzung“, dürfen während deren Laufzeit ausschließlich der Patentinhaber oder bestimmte Dritte mit dessen

Zustimmung die Patente benutzen. Originatoren haben auf diesem Weg die Möglichkeit, den Zeitraum der exklusiven Vermarktung eines Arzneimittels, je nach Schutzzumfang der Patente eingeschränkt auf die geschützte Indikation, patentbedingt auszudehnen und damit die Entwicklungs- und Zulassungskosten einfacher zu amortisieren.^[7, 11]

QRD-Vorlage:

Eine QRD-Vorlage (engl.: „QRD-Template“) ist ein für Länder bzw. Regionen spezifisches Grundgerüst aus Überschriften und allgemeingültigen Texten für die Fach- und Gebrauchsinformation sowie die Etikettierung. In Europa gibt es für das zentrale, MRP- bzw. DPC oder nationale Verfahren separate QRD-Templates, die sich jedoch im Allgemeinen sehr ähneln. Beispielhaft wird auf das im zentralen Verfahren einzusetzende QRD-Template v10.2 rev.1 der EMA^[28] verwiesen. In diesen Textrahmen sollen von den Pharmaunternehmen die arzneimittelspezifischen Informationen ergänzt werden.^[29]

Die Verwendung von QRD-Templates ist zwar formal nicht bindend, jedoch gewährleistet z.B. in der EU die Umsetzung des einschlägigen QRD-Templates den Unternehmen, die in der RL 2001/83/EG^[30] an die Arzneimittelinformationen gestellten Anforderungen erfüllt zu haben und erspart zudem Diskussionen mit den Zulassungsbehörden. In der EU sind die QRD-Templates außerdem in Verbindung mit anderen EU-Bestimmungen wie der „Guideline on Summary of Product Characteristics“^[31] und der „Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use“^[32] zu sehen.^[29]

Regulatorische Exklusivitäten:

Neben Patentexklusivitäten können Originatoren auch regulatorische Exklusivitäten, d.h. Ausschließlichkeitsrechte, zur Ausdehnung des Zeitraums der exklusiven Vermarktung nutzen und damit die Entwicklungs- und Zulassungskosten einfacher amortisieren. Ob letztlich eine Patentexklusivität oder eine regulatorische Exklusivität den Zeitpunkt des generischen Markteintritts bestimmt, hängt vom jeweiligen Einzelfall und dabei insbesondere vom Zeitpunkt der Einreichung der relevanten Patentanmeldungen ab.^[11]

Im Folgenden werden regulatorische Exklusivitäten in der EU vorgestellt^[11, 33]:

- gemäß Art. 10, Abs. 1, Uabs. 1 der RL 2001/83/EG^[30] bzw. Art. 14, Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004^[34] erhält der Originator für Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, eine achtjährige Datenexklusivität („DE“) ab Bekanntmachung

der Zulassung in einem Mitgliedstaat oder in der EU. Vor Ablauf der Datenexklusivität kann sich das Generikaunternehmen in dessen generischen Zulassungsantrag, der Bioäquivalenzstudien umfasst, nicht auf die Ergebnisse der vorklinischen und klinischen Versuche des Originators beziehen.

- gemäß Art. 10, Abs. 1, Uabs. 2 der RL 2001/83/EG bzw. Art. 14, Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004 erhält der Originator für solche Arzneimittel zudem eine zehnjährige Marktexklusivität („ME“), ebenfalls gerechnet ab Bekanntmachung der Zulassung in einem Mitgliedstaat oder in der EU. Die Marktexklusivität läuft somit zwei Jahre länger als die Datenexklusivität. Ein nach diesen Bestimmungen zugelassenes Generikum kann erst nach Ablauf von zehn Jahren nach Erteilung der Erstzulassung für das Referenzarzneimittel in Verkehr gebracht werden.
- gemäß Art. 10, Abs. 1, Uabs. 4 der RL 2001/83/EG bzw. Art. 14, Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004 wird die Marktexklusivität („ME“) von zehn Jahren auf elf Jahre verlängert, wenn der Inhaber der Zulassung des Referenzarzneimittels innerhalb der ersten acht Jahre dieser zehn Jahre die Zulassung einer weiteren Indikation erwirkt, die einen bedeutendem klinischen Nutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapien aufweist. Diese Regelung ist auch als „8+2+1-Regel“ bekannt. Im Rahmen des Konzepts der globalen Marktzulassung (engl.: „global marketing authorization“) gilt diese verlängerte Marktexklusivität für alle zugelassenen Indikationen, inklusive der Erstindikation.
- gemäß Art. 10, Abs. 5 der RL 2001/83/EG wird eine einjährige nicht kumulierbare Exklusivität auf die Daten neu zugelassener Indikationen von bereits gut etablierten Wirkstoffen gewährt, falls signifikante präklinische oder klinische Studien zu den neuen Indikationen durchgeführt wurden.
- gemäß Art. 8, Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000^[35] kann bei Arzneimitteln für seltene Leiden (engl.: „orphan drug“) ein generischer Zulassungsantrag, der sich auf diese Indikation bezieht, frühestens nach Ablauf von zehn Jahren nach Bekanntmachung der zentralen Zulassung des Referenzarzneimittels eingereicht werden (Originalzulassungen von „orphan drugs“ müssen zentral zugelassen werden, vgl. Art. 3, Abs. 1 und den Anhang, Nr. 4 der VO (EG) Nr. 726/2004); man spricht hier auch von einer „ODE“ (engl.: „orphan drug exclusivity“). Falls für ein

bereits zugelassenes Referenzarzneimittel nachträglich eine (weitere) Indikation in Form eines seltenen Leides zugelassen wird, resultiert daraus eine derartige (weitere) zehnjährige Exklusivität, die auf die entsprechende Indikation eingeschränkt ist. Die zehnjährige „orphan drug“ Exklusivität kann per pädiatrischer Verlängerung „PE“ um zwei Jahre auf zwölf Jahre verlängert werden, vgl. Art. 37, Abs. 1 der VO (EG) Nr. 1901/2006.

- gemäß Art. 38, Abs. 1 und 2 der VO (EG) Nr. 1901/2006 ergeben sich für Arzneimittel, die speziell für die pädiatrische Population entwickelt worden sind und nicht unter Patent- bzw. SPC-Schutz stehen, aus den Zulassungen für die pädiatrische Verwendung die Exklusivitäten nach Art. 10, Abs. 1, Uabs. 1 der RL 2001/83/EG bzw. Art. 14, Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004 wie vorstehend erläutert.

Sinnfällige Herrichtung:

Hierunter ist die Aufbereitung einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor deren Vertrieb für den patentgemäßen Einsatzzweck zu verstehen, so dass es infolgedessen vorhersehbar zum patentgeschützten therapeutischen Gebrauch kommt. Typischerweise erfolgt dies durch Empfehlung des patentgeschützten Gebrauchs wie der patentgeschützten Indikation auf der Verpackung oder insbesondere in der Gebrauchs- bzw. Fachinformation, wobei die Indikation z.B. auch auf eine bestimmte Patientenpopulation oder ein bestimmtes Dosierungsschema gerichtet sein kann. Ausnahmsweise reicht hierfür bereits eine auf den patentgemäßen Gebrauch abgestellte Formulierung oder Dosierung, sofern sich daraus die patentgemäße Verwendungstauglichkeit mit hinreichender Sicherheit ergibt. Die Haftung ist entsprechend jeweils herrichtungsbasiert.^[7]

Skinny labelling:

Unter „skinny labelling“ versteht man das Nichtaufführen von Informationen, die sich auf eine patentgeschützte (oder durch eine regulatorische Exklusivität geschützte) Indikation oder Dosierungsform beziehen, auf der Verpackung, im Beipackzettel bzw. in der Fachinformation eines Generikums. Skinny labelling ist somit die Umsetzung des carve-outs im Labelling, d.h. in der Arzneimittelkennzeichnung. Es stellt eine schmale Arzneimittelkennzeichnung dar, die sich lediglich auf nicht patentgeschützte Indikationen bzw. Dosierungsformen bezieht.^[8-11]

Teilanmeldung:

Hierunter versteht man die Abspaltung eines Teils einer anhängigen Stammanmeldung.^[12]

Überbrückung:

Unter einer Überbrückung (engl.: „Bridging“) ist im Zusammenhang mit der Darlegung der Lesbarkeit einer generischen Gebrauchsinformation, die insbesondere die Arzneimittelsicherheit gewährleisten soll, die Bezugnahme auf einen erfolgreichen Benutzertest zu einer Gebrauchsinformation des entsprechenden zugelassenen Referenzarzneimittels gemeint. Eine solche Bezugnahme erfolgt, wenn die generische Gebrauchsinformation gegenüber jener des Referenzarzneimittels (z.B. patentbedingte) Änderungen aufweist. Sie bewirkt, dass die generische Gebrauchsinformation keinem weiteren Benutzertest oder lediglich einem ergänzenden Benutzertest unterzogen werden muss. Um ein Bridging vorzunehmen zu können, sollten die Gebrauchsinformationen des Generikums und des Referenzarzneimittels in Design, Layout und Schreibstil übereinstimmen, da diese wesentlich für das Verständnis der Information sind.^[36, 37]

Unmittelbare Patentverletzung:

Ein Patent darf lediglich vom Patentinhaber benutzt werden. Dritte dürfen ein patentiertes Erzeugnis ohne Zustimmung weder herstellen, anbieten, in Verkehr bringen, gebrauchen oder hierzu einführen bzw. besitzen, vgl. § 9, Nr. 1 PatG. Ein Patent ist somit ein Verbotungsrecht, wobei die Verwirklichung sämtlicher Merkmale des Patentanspruchs durch Dritte ohne Zustimmung eine unmittelbare Patentverletzung darstellt.^[7]

Eine unmittelbare Benutzung eines Indikationspatents liegt aufgrund des durch die Zweckbindung beschränkten Stoffschutzes nur dann vor, wenn dem angebotenen bzw. vertriebenen Arzneimittel die erforderliche therapeutische Zweckrichtung eigen ist. Die Haftung kann dabei herrichtungsbasiert sein, sofern eine sinnfällige Herrichtung vorliegt, oder unter bestimmten Umständen herrichtungsfrei sein.^[7]

Wortsinngemäße Benutzung:

Der Gegenstand eines Patentanspruchs wird wortsinngemäß benutzt, wenn sämtliche Merkmale des Anspruchs gemäß dem Verständnis des Fachmanns verwirklicht sind.^[5]

1. Einleitung

Die vorliegende Masterarbeit betrifft die Entwicklung des so genannten „skinny labellings“, wobei sowohl die regulatorische, als auch die Patentperspektive betrachtet werden soll.

Unter dem Begriff „skinny labelling“ versteht man eine schmale Arzneimittelkennzeichnung, die sich lediglich auf nicht patentgeschützte Indikationen bzw. Dosierungsformen bezieht, was typischerweise durch Herausnahme („carve-out“) von patentrelevanten Informationen aus der Fach- bzw. Gebrauchsinformation des Originalprodukts seitens der Generikaunternehmen erreicht wird.^[7, 9, 10]

Originatoren möchten ihre Arzneimittel möglichst lange exklusiv vermarkten, um von den zugrunde liegenden Entwicklungen optimal zu profitieren. Hierfür eignen sich zum einen regulatorische Exklusivitäten, d.h. Ausschließlichkeitsrechte, wie z.B. Daten- und Markt-exklusivitäten auf neue Wirkstoffe oder seltene Leiden betreffende Exklusivitäten.^[11, 33] Zum anderen eignen sich hierfür Patente, die aufgrund ihres Charakters als Verbotungsrechte auch als Patentexklusivitäten bezeichnet werden.^[7, 11] Ein geeignetes Mittel stellen neben klassischen Wirkstoffpatenten insbesondere Patente der zweiten Generation dar, die den Originatoren über den eigentlichen Stoffschutz hinaus weitere Ausschließlichkeitsrechte längerer Laufzeit ermöglichen sollen. Im Fokus stehen hier Patente auf Polymorphe, d.h. bestimmte kristalline Strukturen des betreffenden Wirkstoffs, Darreichungsformen, Dosierungen und Indikationen wie insbesondere zweiten medizinischen Indikationen.^[7, 9]

Auf der anderen Seite möchten Generikaunternehmen ihre generischen Formulierungen schnellstmöglich vermarkten. Daher besteht je nach Zusammenspiel mit eventuellen regulatorischen Exklusivitäten (Schutzzeiten) zur Vermeidung von Patentverletzungen häufig ein zeitliches Interesse daran, Originatorpatente vor allem der zweiten Generation zu umgehen oder in Einspruchs- oder Nichtigkeitsverfahren zu invalidieren, d.h. widerrufen zu lassen.^[9, 11] Zur Umgehung von Polymorphe bzw. Darreichungsformen schützenden Patenten bietet sich das Ausweichen auf eigene Entwicklungen an. Ein geeignetes Mittel der Umgehung von Originatorpatenten auf Dosierungen und insbesondere Indikationen stellt das bereits vorstehend beschriebene skinny labelling dar.

In der vorliegenden Masterarbeit wird dargestellt, wie Generikaunternehmen solche patentbedingten Änderungen von Produktinformationen mit Wirksamkeit für Deutschland regulatorisch umsetzen.

Anschließend werden die Anforderungen an die Lesbarkeit von Produktinformationen sowie patentbedingten Änderungen davon in Zulassungsverfahren mit Wirksamkeit für Deutschland beschrieben, wobei jeweils die sichere und wirksame Anwendung des betreffenden Arzneimittels im Fokus steht.^[30] In diesem Zusammenhang folgen Vorschläge, wie Gebrauchsinformationen für den Patienten lesbarer gemacht werden können. Zudem wird erläutert, welche Ausführungen die Originatoren bzw. Generikaunternehmen in den Zulassungsverfahren zur Lesbarkeit der Produktinformationen bzw. patentbedingt geänderten Varianten davon machen müssen.

Eine Erörterung des dynamischen Themas „skinny labelling“ mit Fokus auf die Optimierung für die öffentliche Gesundheit („Public Health“) erfolgte durch Abele.^[38] In der vorliegenden Masterarbeit soll an jüngeren Fallbeispielen der letzten circa zehn Jahre das Spannungsfeld zwischen patentseitig erforderlichen Änderungen und regulatorischen Erfordernissen wie der Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit - unter anderem durch eine geeignete Fach- bzw. Gebrauchsinformation^[39] - erörtert werden, mit dem Generikaunternehmen im Zusammenhang mit der angestrebten Vornahme von „carve-outs“ regelmäßig konfrontiert sind und das zu verzögerten Markteintritten führen kann.^[9] Es werden somit die Möglichkeiten und Grenzen des skinny labellings beschrieben, wobei der Fokus hinsichtlich der regulatorischen bzw. Patentperspektive jeweils auf der Wirksamkeit für Deutschland liegt.

Auf der anderen Seite soll das Risiko für Originatoren beleuchtet werden, dass Generika trotz der Vornahme von „carve-outs“ in der Praxis gegebenenfalls in mehr oder weniger großem Umfang patentgemäß verwendet werden. Ausgehend davon soll erörtert werden, welche Aussichten Originatoren haben, dagegen vorzugehen und sich somit die exklusive Nutzung ihrer Innovationen zu sichern. Gleichzeitig sollen Wege aufgezeichnet werden, wie Generikaunternehmen bei skinny labellings das Patentverletzungsrisiko nach jetzigem Stand minimieren können.

Patente sollen den Originatoren eine angemessene finanzielle Entschädigung bzw. Belohnung für die dahinterstehenden typischerweise sehr kostspieligen Innovationen

liefern, allerdings ohne die generischen Wettbewerber unangemessen zu benachteiligen.^[9] Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt daher darin, denkbare Lösungen für ausfindig gemachte Schwachstellen des derzeitigen „Systems“ zu beschreiben, die in ihrer Gesamtheit einen fairen Ausgleich der Interessen der Originatoren und Generikaunternehmen darstellen.

2. Material und Methoden

Bei der Anfertigung dieser Masterarbeit wurde unter anderem auf Datenbanken und Rechtsgrundlagen für patentbedingte „carve-outs“ wie insbesondere das Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] zurückgegriffen, wie im Folgenden näher erläutert wird.

2.1 Datenbanken „Ark Patent Intelligence“ und „IPD Analytics“

In der vorliegenden Arbeit sind die in den Fallbeispielen genannten regulatorischen Exklusivitäten sowie Patentexklusivitäten jeweils den auf die Bedürfnisse von Generikaunternehmen zugeschnittenen Datenbanken „Ark Patent Intelligence“^[40] des Unternehmens Iqvia und „IPD database“ des Unternehmens IPD Analytics entnommen. In der Datenbank nicht aufgeführte Patentablaufdaten von weiteren Patentfamilien können zudem aus dem Anmeldedatum des entsprechenden Patents abgeleitet werden, das der entsprechenden Patentschrift entnommen werden kann. Beide Datenbanken führen zudem die Rechtsstände der Schlüsselpatente zum jeweiligen Originalpräparat auf. Die IPD database enthält außerdem Informationen zu Rechtsstreitigkeiten (Patentverletzungsverfahren sowie Invalidierungs-, d.h. Rechtsbeständigkeitsverfahren), die mit dem jeweiligen Originalpräparat in Verbindung stehen, sowie Einschätzungen zu potentiellen Markteintrittsdaten von Generikaunternehmen auf Basis der Bewertung des Schutzbereichs und der Rechtsbeständigkeit der jeweils relevanten Patente.

2.2 Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39]

Die Rechtsgrundlage für die Möglichkeit eines patentbedingten carve-outs bildet im nationalen deutschen Zulassungsverfahren § 11a, Abs. 1d AMG^[41], der wie folgt lautet:

„(1d) Für Zulassungen von Arzneimitteln nach § 24b können Angaben nach Absatz 1 entfallen, die sich auf Anwendungsgebiete, Dosierungen oder andere Gegenstände eines Patents beziehen, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens noch unter das Patentrecht fallen.“

Bei „Zulassungen von Arzneimitteln nach § 24b“ handelt es sich um generische Zulassungen. Mit „Angaben nach Absatz 1“ sind die Angaben der Fachinformation gemeint. Fraglich ist, was in dieser Bestimmung mit „anderen Gegenständen“ gemeint ist.

Für das MRP/DCP-Verfahren ist Art. 11, Uabs. 2 RL 2001/83/EG^[30] maßgeblich. Danach gilt:

„Für Genehmigungen nach Artikel 10 müssen die Teile der Zusammenfassung der Merkmale des Referenzarzneimittels, die sich auf die Indikationen oder Dosierungen beziehen und die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Generikums noch unter das Patentrecht fielen, nicht enthalten sein.“

Bei „Genehmigungen nach Art. 10“ handelt es sich um generische Zulassungen.

Für das zentrale Verfahren ist Art. 3, Abs. 3 VO (EG) Nr. 726/2004^[34] maßgeblich, wonach Generika von zentral zugelassenen Referenzarzneimitteln optional ebenfalls zentral zugelassen werden können. Eine der Zulassungsvoraussetzungen von Generika ist in Abs. 3b beschrieben:

„b) die Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht in allen einschlägigen Punkten der des von der Gemeinschaft genehmigten Arzneimittels, außer bei jenen Teilen der Zusammenfassung der Produktmerkmale, die sich auf Indikationen oder Dosierungen beziehen, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Generikums noch unter das Patentrecht fielen.“

Letztgenannte Bestimmung bildet die gängige Praxis in zentralen, MRP/DCP- sowie nationalen deutschen Zulassungsverfahren ab, dass die Fachinformation eines Generikums grundsätzlich jener des zugelassenen Referenzarzneimittels entsprechen muss, soweit keine patentbedingten Änderungen im Sinne eines carve-outs einer Indikation bzw. Dosierung vorgenommen werden können.

Die vorstehend genannten Bestimmungen stellen entsprechend auch die Rechtsgrundlage für einen carve-out von Angaben dar, die sich auf eine Indikation oder Dosierungsform beziehen, die durch eine regulatorische Exklusivität geschützt sind, d.h. einen regulatorisch bedingten carve-out.^[9, 11]

Darüber hinaus gibt es für das MRP-/DCP-Verfahren bzw. das nationale Verfahren in EU-Staaten jeweils in „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39], sowie für das zentrale Verfahren in „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36], Ausführungen bzw. Empfehlungen, wonach ein patentbedingter carve-out nur insoweit zulässig ist, als dass er der sicheren Anwendung des Arzneimittels nicht entgegensteht. Diese stellen zwar keine verbindlichen Gesetze dar. Sie müssen jedoch in der Praxis gegenüber den Zulassungsbehörden auch aufgrund der Sicherheitsrelevanz beachtet werden, d.h. ein Abweichen von den darin aufgestellten Regelungen bedarf einer begründeten Rechtfertigung.

So führt „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] zur relevanten Frage 4 aus:

„The Directive states only the exclusion of information referring to indication and dosage forms. Information directly related to the patented indication can be deleted from sections 4.1 Therapeutic indication, 4.2 Posology and method of administration and 5.1 Pharmacodynamic properties of the SmPC, unless the information could be considered necessary for the safe use of the medicinal product. An indication may be deleted, but not modified. For public health reasons, safety related information in sections 4.3 to 4.8 of the SmPC should be maintained. Any other deletion connected to the patented indications must be properly justified by the applicant and discussed with the member state concerned preferably already during the assessment phase. A member state who receives such request is advised to discuss any uncertainties in the assessment in CMDh before taking a decision.“

Zudem führt „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36] aus:

„2.9. If a therapeutic indication is covered by patent law which sections of the SPC can be deleted in connection with the patented indication? [...]

Information directly related to the patented indication can be deleted from sections 4.1. therapeutic indications, 4.2. posology and method administration and 5.1. pharmacodynamic properties of the summary of product characteristics.

For public health reasons, safety related information in sections 4.3 to 4.8. of the SPC should be maintained.

If the applicant wishes to omit other information than the one mentioned above directly related to the patented indication, this must be properly justified.“

Die aufgeführten Bestimmungen des Dokuments der EMA sind auch in jenem der CMDh enthalten. Auch wenn in den Empfehlungen der EMA nicht explizit erwähnt, können in der Praxis - wie im MRP/DCP- bzw. nationalen Verfahren gemäß dem Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“ - auch im zentralen Verfahren zudem Informationen aus den Abschnitten 4.1, 4.2 und 5.1 der Fachinformation nur dann herausgestrichen werden, wenn diese nicht für die sichere Anwendung des Arzneimittels erforderlich sind. Die Arzneimittelsicherheit spielt damit bei der Bewertung, ob ein carve-out möglich ist, in allen genannten Verfahren eine entscheidende Rolle. Auch die Bestimmung des CMDh-Dokuments, wonach eine Indikation aus der Fachinformation zwar gestrichen, aber nicht abgeändert werden darf, kann im zentralen Verfahren analog angewendet werden.

Wenn nicht anders angegeben, wird in der vorliegenden Arbeit bei der Bewertung der Frage, inwieweit bei generischen Zulassungen Änderungen der Fachinformation aus

Patentgründen möglich sind, als „Material“ dementsprechend das Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“ herangezogen.

Auch weil generische Zulassungen selten über ein zentrales Verfahren erfolgen, sondern in der Regel über ein MRP/DCP-Verfahren, ist dieser Bezug gerechtfertigt. Im MRP/DCP-Verfahren lassen sich im Gegensatz zum zentralen Verfahren die relevanten Mitgliedstaaten auswählen und bei Erhebung potentiell ernsthafter Risiken für die öffentliche Gesundheit durch bestimmte Mitgliedstaaten rechtzeitig entsprechend einschränken. Ferner kann im MRP/DCP-Verfahren der RMS gezielt ausgewählt werden, in dem die eigentliche Bewertung des generischen Zulassungsantrags erfolgt.^[42]

3. Ergebnisse & Diskussion

3.1 Regulatorische Umsetzung von patentbedingten Anpassungen der Produktinformation

Im Folgenden wird beschrieben, wie patentbedingte Anpassungen von Produktinformationen von Generikaunternehmen mit Wirksamkeit für Deutschland regulatorisch umgesetzt werden, wobei zwischen der Nutzung des MRP/DCP-Verfahrens und des zentralen Verfahrens differenziert wird. Die Ausführungen gelten dabei für die Vornahme eines carve-outs aufgrund einer regulatorischen Exklusivität jeweils entsprechend.^[11]

3.1.1 MRP/DCP-Verfahren

Für das MRP-/DCP-Verfahren beschreibt das Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39], wie patentbedingte Anpassungen der Produktinformation, d.h. Fachinformation, Gebrauchsinformation und Etikettierung (engl.: „Labelling“, d.h. Kennzeichnung der Verpackung), regulatorisch umzusetzen sind:

- dem generischen Zulassungsverfahren wird die Fachinformation des Referenzarzneimittels im RMS zugrunde gelegt. In der finalen gemeinsamen Produktinformation, die in englischer Sprache verfasst ist und am Ende eines erfolgreich abgeschlossenen MRP/DCP-Verfahrens von den CMS anerkannt wird, sind ebenfalls noch keine patentbedingten Anpassungen vorgenommen (siehe Frage 2).
- der Anmelder muss stattdessen die Zulassungsbehörden der einschlägigen Mitgliedstaaten über die patentbedingten Anpassungen informieren, bevor das Arzneimittel jeweils national zugelassen wird. Da nach Beendigung des MRP/DCP-Verfahrens lediglich 30 Tage bis zur nationalen Zulassung vorgesehen sind, wird die Anpassung bereits mit Einreichung der nationalen Übersetzungen empfohlen (siehe Frage 3).
- da abhängig von der Validierung bzw. Gültigkeit des Patents eine patentbedingte Anpassung ggf. nicht in allen CMS bzw. RMS erforderlich ist, kann die Anpassung sich auf die einschlägigen Mitgliedstaaten beschränken. In diesem Fall unterscheidet sich die Produktinformation in den einzelnen Mitgliedstaaten (siehe Frage 2).

- nach Ablauf des Patents kann der Zulassungsinhaber bei der Zulassungsbehörde der einschlägigen Mitgliedstaaten eine entsprechend geänderte, d.h. erweiterte Produktinformation einreichen. Dies erfolgt im Rahmen einer Bekanntmachung bzw. Variation gemäß den nationalen Bestimmungen (siehe Frage 7).
- falls ein generisches Unternehmen über das MRP/DCP-Verfahren bereits eine Zulassung erhalten hat und für eine der zugelassenen Indikationen erst nachträglich ein Patent erteilt wird, kann das generische Unternehmen besagte Indikation daraufhin auf dem nationalen Weg aus der Produktinformation herausnehmen. Auch dies erfolgt im Rahmen einer Bekanntmachung bzw. Variation gemäß den nationalen Bestimmungen (siehe Frage 8).

3.1.2 Zentrales Verfahren

Die regulatorische Umsetzung von patentbedingten Anpassungen der Produktinformation im zentralen Verfahren ist in „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36] beschrieben:

- patentbedingte Anpassungen erfolgen spätestens im finalen Entwurf der Produktinformation, welcher anschließend der Stellungnahme (engl.: „Opinion“) bzw. dem Bewertungsbericht (engl. „Assessment Report“) des CHMP zugrunde gelegt wird (siehe Abschnitt 2.7).

Beispielsweise ist das Originalprodukt Lyrica® enthaltend den Wirkstoff Pregabalin gemäß der Produktinformation^[43] zur Behandlung von Epilepsie, generalisierter Angststörung und neuropathischem Schmerz indiziert. Die Summary of opinion^[44] und der European Public Assessment Report (EPAR)^[45] des CHMP zum Generikum Pregabalin Mylan aus 2015 bezogen sich im damaligen zentralen Zulassungsverfahren des Generikums bereits auf einen Entwurf einer Produktinformation, der wegen der zur damaligen Zeit mittels des europäischen Patents EP 0 934 061 B3 für Pregabalin patentierten Indikation des neuropathischen Schmerzes bereits auf die Indikationen Epilepsie und generalisierte Angststörung beschränkt war (siehe im Assessment Report unter „2.1 Introduction“). Gleiches gilt für Pregabalin Sandoz GmbH®.^[46, 47]

- selbst wenn die Patentsituation in verschiedenen Mitgliedstaaten unterschiedlich ist, wird eine europäische Zulassung in allen Staaten auf Basis von ein und derselben Produktinformation erteilt. Allerdings kann zusätzlich eine Duplikatanmeldung mit einer abweichenden Produktinformation eingereicht werden, und damit neben der Originalzulassung eine Duplikatzulassung mit abweichender Produktinformation erwirkt werden. Welche der beiden Zulassungen auf der breiteren und welche auf der patentbedingt angepassten und somit engeren Produktinformation basiert, bleibt dabei dem Anmelder überlassen.

Im vorstehend genannten Fall besagt der Assessment Report^[45] des CHMP zu Pregabalin Mylan unter „2.1 Introduction“, dass Pregabalin Mylan eine patentbedingte Duplikatanmeldung von Pregabalin Mylan Pharma war, wobei sich Pregabalin Mylan Pharma wie Lyrica[®] zusätzlich auf die Indikation des neuropathischen Schmerzes bezog.^[48, 49] Somit basierte die Zulassung von Pregabalin Mylan auf der patentbedingt angepassten Produktinformation, und die Zulassung von Pregabalin Mylan Pharma auf der breiteren Produktinformation. Gleiches gilt für die Zulassung von Pregabalin Sandoz GmbH[®], basierend auf der patentbedingt angepassten Produktinformation, gegenüber der Zulassung von Pregabalin Sandoz[®], basierend auf der breiteren Produktinformation.^[50, 51]

Damit hat ein generisches Unternehmen auch im europäischen Zulassungsverfahren die Möglichkeit, in den relevanten Mitgliedstaaten jeweils mit einer solchen Produktinformation auf den Markt zu gehen, die die dortige Patentsituation gebührend berücksichtigt. Im Sinne der Harmonisierung von Fachinformationen sollte sich der Anmelder dazu verpflichten, mit Patentablauf die Zulassung auf Basis der patentbedingt angepassten Produktinformation entweder zurückzunehmen oder besagte Produktinformation in Übereinstimmung mit der Produktinformation der Originalzulassung zu bringen (siehe Abschnitt 2.8).

- nach Patentablauf kann durch eine Variation Typ IB die patentbedingt angepasste Produktinformation in Übereinstimmung mit der Produktinformation der Originalzulassung gebracht werden. Falls für eine Indikation erst nach der generischen Zulassung ein Patent erteilt wird, kann über eine solche Variation zudem die Produktinformation patentbedingt angepasst werden (siehe Abschnitt 2.10).

3.2 Lesbarkeit der Gebrauchsinformation und Etikettierung

Im Folgenden wird dargestellt, welche Anforderungen an die Lesbarkeit von Produktinformationen sowie patentbedingten Änderungen davon in Zulassungsverfahren mit Wirksamkeit für Deutschland bestehen. Zudem wird erläutert, welche Ausführungen die Originatoren bzw. Generikaunternehmen in den Zulassungsverfahren zur Lesbarkeit der Produktinformationen bzw. patentbedingt geänderten Varianten davon machen müssen.

Die Lesbarkeit der Gebrauchsinformation und Etikettierung sind gemäß der RL 2001/83/EG^[30] für die sichere und wirksame Anwendung des entsprechenden Arzneimittels von entscheidender Bedeutung. Gleiches gilt für daran vorgenommene Änderungen, wie zum Beispiel patentbedingte Änderungen im Rahmen eines generischen Zulassungsverfahrens. Die Informationen auf der Etikettierung eines Arzneimittels müssen dementsprechend gemäß Art. 56 „*gut lesbar, klar verständlich und unauslöschlich aufgeführt sein.*“ Gemäß Art. 59, Abs. 3 spiegelt zudem die Gebrauchsinformation „*die Ergebnisse der Zusammenarbeit mit Patienten-Zielgruppen wider, mit der sichergestellt werden soll, dass die Packungsbeilage lesbar, klar und benutzerfreundlich ist.*“ Gemäß Art. 63, Abs. 2, S. 1 muss die Gebrauchsinformation klar und verständlich sein, so dass die Patienten das Arzneimittel in geeigneter Weise einnehmen können. Die Gebrauchsinformation ist gut lesbar in der Amtssprache des entsprechenden Mitgliedstaats abzufassen.

Bei Einreichung eines Vollantrags durch einen Originator sind gemäß Art. 8, Abs. 3j und Art. 61, Abs. 1 ein oder mehrere Modelle der Etikettierung, ein Entwurf der Gebrauchsinformation und die Ergebnisse von Bewertungen vorzulegen, die in Zusammenarbeit mit Patienten-Zielgruppen durchgeführt wurden.

Die EU-Kommission hat 2009 eine „Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use“^[32] herausgegeben, deren Zweck im Wesentlichen darin besteht, sicherzustellen, dass die Informationen auf der Etikettierung und Gebrauchsinformation zugänglich und verständlich sind, so dass die Patienten ihre Arzneimittel sicher und in geeigneter Weise einnehmen können (siehe S.6, Abs. 1). In Kapitel 1 führt die Guideline dementsprechend zahlreiche Empfehlungen zur Ausgestaltung der Etikettierung und Gebrauchsinformation auf, die insbesondere deren optische Aufmachung und sprachliche Klarheit betreffen. Kapitel 3 betrifft Empfehlungen hinsichtlich der Konsultationen mit Zielpatientengruppen für die Gebrauchsinformation, die die

Lesbarkeit und Nützlichkeit der Gebrauchsinformationen belegen sollen. Mit Bezugnahme auf RL 2001/83/EG sind die Konsultationen sowohl für das zentrale, MRP/DCP- als auch nationale Verfahren grundsätzlich erforderlich und deren Ergebnisse mit Einreichung des Zulassungsantrags für die anschließende Prüfung der zuständigen Zulassungsbehörde vorzulegen; bevorzugt finden die Konsultationen in Form von Benutzertests (engl. „user testings“ oder „user tests“) statt. Gleiches gilt bei signifikanten Änderungen der Gebrauchsinformation entsprechend (siehe unter „2. Scope“ und unter „4. Demonstration of Patient Consultations.“). Im zentralen oder MRP/DCP-Verfahren wird dabei ausschließlich die englischsprachige Variante dem Lesbarkeitstest durch den Patienten und der Prüfung durch die Zulassungsbehörde unterzogen. Eine angemessene Übersetzung liegt dann in der Verantwortung des Anmelders bzw. jeweiligen Mitgliedstaates (siehe unter „5. Testing of Multiple Language Versions.“).

Der Annex zur Guideline zeigt beispielhaft eine Möglichkeit des „user tests“. Es sollte dabei im Fokus der Fragen stehen, ob die Gebrauchsanweisung so aufgemacht bzw. geschrieben ist, dass die effektive und insbesondere sichere Verwendung des Arzneimittels sichergestellt ist. Infos, die mit dem Zulassungsantrag hierzu eingereicht werden sollen, sind gemäß Punkt 4 des Annexes:

„Copies of the protocol(s) including the questions asked, the responses offered, the interviewer’s written observations and the different versions of the package leaflet tested must be submitted in module m-1-3-4 of the application dossier to the competent authority for review.“

Für generische Zulassungen sind folgende Aspekte relevant (siehe die „Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use“^[32] in Kapitel 3 unter „4.2 Reference to already approved package leaflets according to Article 59(3) and Article 61(1) of Directive 2001/83/EC.“, Abschnitt 2.11 in „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36] für das zentrale Verfahren, sowie Abschnitte 3, 4 und 6(c) in „Consultation with Target Patient Groups - meeting the requirements of Article 59(3) without the need for a full test - Recommendations for Bridging“^[37] für das MRP/DCP- bzw. nationale Verfahren):

- wenn die Gebrauchsinformation eines Generikums letztlich den gleichen Inhalt und das gleiche Layout wie jene des Referenzarzneimittels oder eines anderen Generikums aufweisen soll, für das eine Benutzerkonsultation durchgeführt worden ist,

kann bei Einreichung des generischen Zulassungsantrags in Modul 1.3.4 des Dossiers auf die bereits zugelassene Gebrauchsanweisung des Referenzarzneimittels bzw. des anderen Generikums verwiesen werden und es müssen keine eigenen Benutzerkonsultationen mehr durchgeführt werden.

- wie vorstehend hinsichtlich der Fachinformation beschrieben, können auch in der Gebrauchsinformation eines Generikums Angaben gestrichen werden, die sich auf unter Patentschutz stehende Indikationen oder Dosierungen beziehen (oder Gegenstand einer regulatorischen Exklusivität sind). In der Praxis werden zudem in den relevanten Passagen zur weiteren Verringerung des Patentverletzungsrisikos häufig Informationen hinzugefügt. Da bereits geringfügige Streichungen bzw. Hinzufügungen von Text die Lesbarkeit der Gebrauchsinformation und damit die Anwendung des Arzneimittels potentiell beeinflussen können, ist in solchen Fällen in Modul 1.3.4 des generischen Dossiers neben dem Verweis auf die bereits zugelassene Gebrauchsinformation des Referenzarzneimittels ein überbrückender Bericht (engl.: „bridging report“) hinzuzufügen.

Darin wird falls möglich dargelegt, warum keine überbrückenden Studien wie ergänzende Benutzertests erforderlich sind, oder es werden dem überbrückenden Bericht die Ergebnisse solcher überbrückenden Studien beigelegt. Letzteres ist insbesondere dann erforderlich, wenn Klärungsbedarf besteht, ob die vorgenommenen inhaltlichen Änderungen die sichere Einnahme des Arzneimittels beeinflussen könnten. In der Gebrauchsinformation des Generikums muss der Wortlaut der sicherheitsrelevanten Passagen nicht zwingend identisch zu den entsprechenden Passagen der Gebrauchsinformation des Referenzarzneimittels sein; sie können beispielsweise beim Generikum allgemeiner gefasst sein. Solche sicherheitsrelevanten Änderungen sollten dann allerdings Gegenstand einer überbrückenden Studie sein.

3.3 Verbesserung der Lesbarkeit der Gebrauchsinformation

Die folgende Tabelle 1 zeigt einige Vorschläge im Hinblick auf die Bestrebungen, die Gebrauchsinformation für den Patienten lesbarer zu machen. Diese können zum einen das Layout und/oder den Inhalt der Gebrauchsinformation betreffen. Zum anderen können sie

auf den sprachlichen Review-Prozess als solches, d.h. auf das Verfahren zur Festlegung der Gebrauchsinformation unter Verwendung einer Benutzerkonsultation wie insbesondere eines Benutzertests gerichtet sein.^[28, 52-62]

Layout/Inhalt	Die Struktur und die Überschriften der Gebrauchsinformation sind in der EU stark vom jeweils zu verwendenden QRD-Template geprägt, z.B. im zentralen Verfahren vom einzusetzenden QRD-Template v10.2 rev.1 der EMA. ^[28] Die in zentralen, MRP- bzw. DPC- und nationalen Zulassungsverfahren zu verwendenden Templates werden häufig kritisiert und wurden bisher nie einem Benutzertest unterzogen. Die Templates sollten daher auf Basis von Benutzertests und unter Berücksichtigung der US- sowie australischen Templates überarbeitet werden, insbesondere um relevante Informationen besser auffinden zu können. ^[52]
Layout/Inhalt	Kürzerer Text und bessere Strukturierung, insbesondere für Patienten mit geringer Alphabetisierung. ^[53] Der Patient soll die Gebrauchsinformation dadurch besser verstehen und sich besser merken können, da dies die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels durch den Patienten unterstützt. ^[54, 55] Eine unverständliche Gebrauchsinformation erhöht das Risiko der Selbstmedikation. ^[56]
Layout	Einbindung von Tabellen, beispielsweise zur Dosierung, Art der Anwendung und zu den Sicherheitshinweisen, zur Fokussierung auf die wichtigsten Informationen. ^[57]
Layout	Einfügung von Bildern zum besseren Verständnis des Textes durch den Patienten und um ihm ein verstärktes Sicherheitsgefühl zu vermitteln. ^[53]
Layout	Höhere Schriftgröße. ^[58]
Inhalt	Verstärkte Integration von ausdrücklichen Anweisungen an den Patienten in der Gebrauchsinformation, um das Verständnis des Patienten zu verbessern. ^[59]
Inhalt	Sprachlich weniger verängstigende Darstellung von Informationen, die sich auf die Arzneimittelsicherheit beziehen, damit sich der Patient sein Bild vom Nutzen-Risikoverhältnis weniger auf Basis von Emotionen,

	sondern verstärkt auf Basis des Verstands macht. Dadurch soll auch die Einnahmefähigkeit des Patienten verbessert werden. ^[60] Um ein realistischeres Bild der Häufigkeit von Nebenwirkungen zu bekommen, empfiehlt sich dabei eine Ergänzung der Häufigkeit deren Auftretens beim Placebo. ^[61]
Verfahren	Verstärkte Einbindung von Patienten in die Entscheidungsfindung bezüglich der sprachlichen Formulierung von Gebrauchsinformationen. ^[62]
Verfahren	Verstärkte Einbindung der Mitglieder der Gesundheitsberufe wie Ärzte, Apotheker und Krankenschwestern im Benutzertest. ^[57]
Verfahren	Berücksichtigung des Anteils an Analphabeten bei der Auswahl der Studienteilnehmer für den Benutzertest, der in der EU von Land zu Land stark variiert. ^[57]

Tabelle 1: Vorschläge zur Verbesserung der Lesbarkeit der Gebrauchsinformation.^[28, 52-62]

Im Rahmen der geltenden Regelungen sind die Möglichkeiten von Generikaunternehmen, an einer Verbesserung der Lesbarkeit von Gebrauchsinformationen mitzuwirken, jedoch im Vergleich zu den Originatoren deutlich limitiert. Wie vorstehend beschrieben, müssen für jegliche Abweichungen der Gebrauchsinformation des Generikums von jener des Referenzarzneimittels, sei es hinsichtlich des Inhalts oder des Layouts, Rechtfertigungsgründe wie insbesondere Patentgründe vorliegen.^[30, 34, 41] Für Abweichungen mit dem Ziel einer besseren Lesbarkeit gibt es jedoch keine Rechtsgrundlage.

Allerdings steht es den generischen Unternehmen wie auch den Originatoren natürlich frei, auf eine Änderung von Regularien wie beispielsweise QRD-Templates^[28] hinzuwirken, die eine Verbesserung der Lesbarkeit mit sich bringen.

Zudem sollten Generikaunternehmen erforderliche Anpassungen der Gebrauchsinformation, beispielsweise aus Patentgründen, auch als Gelegenheit verstehen, die Lesbarkeit zu verbessern. Dies kann beispielsweise durch Kürzung der Gebrauchsinformation erfolgen, soweit dies machbar ist.

3.4 Fallbeispiele des „skinny labellings“

Im Folgenden sollen die Möglichkeiten und Grenzen des patentbedingten skinny labellings beispielhaft anhand der Wirkstoffe Sacubitril/Valsartan, Pirfenidon, Pregabalin und Abirateron näher erläutert werden. Dabei wird sowohl beleuchtet, ob bzw. welche Änderungen der Fach- bzw. Gebrauchsinformation aus regulatorischer Sicht möglich sind, als auch wie die entsprechenden Fach- bzw. Gebrauchsinformationen hinsichtlich der Frage der Patentverletzung zu bewerten sind. Wie sich an mehreren Stellen zeigen wird, können die Grenzen des skinny labellings insbesondere in der Arzneimittelsicherheit begründet liegen, für deren Gewährleistung die Fach- bzw. Gebrauchsinformation hochrelevant ist. Dies zeigt sich auch am Beispiel eines US-Exkurses zum Wirkstoff Metaxalon. Der US-Exkurs zum Wirkstoff Rosuvastatin beschreibt zudem, dass neben Patentexklusivitäten auch regulatorische Exklusivitäten einen carve-out erforderlich machen können bzw. generische Markteintritte verzögern können.

3.4.1 Sacubitril/Valsartan

3.4.1.1 In-label-use: Kombinationspatent

Die Überprüfung eines in-label-use auf eine mögliche Patentverletzung lässt sich am Beispiel des im zentralen Verfahren zugelassenen verschreibungspflichtigen Präparats Entresto® des Originators Novartis zeigen, das die Wirkstoffkombination von Sacubitril mit Valsartan enthält.

Tabelle 2 zeigt die Indikation von Entresto® gemäß der deutschen Fachinformation sowie die deutsche Fassung von Anspruch 1 des europäischen Patents EP 2 608 784 B1.^[63, 64]

Das Patent betrifft demzufolge ein Sacubitril und Valsarten enthaltendes Arzneimittel zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung von Herzinsuffizienz bei Patienten, die in Kombination eine Antikoagulationsbehandlung mit Warfarin erhalten, wobei unerwünschte Wirkungen des Warfarins aufgrund der ausbleibenden pharmakokinetischen Wechselwirkung der Arzneimittel vermieden werden können, vgl. Absatz 7 des Patents. Der patentgemäße Einsatz bewegt sich somit innerhalb der Fachinformation, so dass ein in-label-use vorliegt.

Originalpräparat	Entresto®
Wirkstoff	Sacubitril + Valsartan (Kombination)
Verkaufsabgrenzung	Verschreibungspflicht
Indikation gemäß Fachinformation	<p>„4.1 Anwendungsgebiete:</p> <p><i>Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“</i></p>
Relevantes Patent	<p>EP 2 608 784 B1 betrifft gemäß Anspruch 1</p> <p><i>„eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Prävention oder Behandlung von Herzinsuffizienz bei einem eine Antikoagulationstherapie erhaltenden Menschen, umfassend: eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung Trinatrium-[3-((1S,3R)-1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butyl-carbamoyl)propionat-(S)-3'-methyl-2'-(pentanoyl {2''-(Tetrazol-5-ylat)-biphenyl-4'-ylmethyl}amino)butyrat]hemipentahydrat in Kombination mit einem oder mehreren akzeptablen Trägern, wobei die Antikoagulationsbehandlung die Verabreichung von Warfarin oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon umfasst, wobei die gemeinsame Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung und Warfarin keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zeigte.“</i></p>
Verwendung	In-label-use

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Indikation von Entresto® mit Anspruch 1 des Patents EP 2 608 784 B1.^[63, 64]

Da gemäß dem Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] eine Indikation zwar patentbedingt aus einer Fachinformation gestrichen, aber nicht abgeändert werden darf, scheidet in einer generischen Fachinformation zu Entresto® eine Modifizierung des Anwendungsgebiets im Sinne der Herausnahme („carve-out“) der Einnahme von Sacubitril und Valsartan zusammen mit Warfarin zur Vermeidung eines potentiellen Patentverletzungsrisikos aus.

Fraglich ist nun, ob durch eine 1:1 Kopie der Fachinformation des Originators durch ein Generikaunternehmen das Patent verletzt wird.

Die Fachinformation zu Entresto® offenbart, wie bereits im EPAR dargestellt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Sacubitril und Valsartan mit Warfarin keine signifikante Arzneimittelwechselwirkung festgestellt wurde (siehe unter Abschnitt „4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).^[63, 65] Auch wenn es fraglich erscheint, ob diese Passage aus Sicherheitsgründen zwingend hätte eingeführt

werden müssen, scheint es für Generikaunternehmen eine Herausforderung darzustellen, sie aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation zu streichen. Schließlich sollten gemäß „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“ für das MRP/DCP-Verfahren bzw. nationale Verfahren und gemäß „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“ für das zentrale Verfahren die sicherheitsbezogenen Informationen in den Abschnitten 4.3 bis 4.8 der Fachinformation im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit beibehalten werden.^[36, 39]

Novartis kann diese Passage jedenfalls bei der Argumentation der Verletzung des Patents EP 2 608 784 B1 helfen, da sie eine zahlenmäßig relevante gemeinsame Einnahme mit Warfarin andeutet und somit dabei unterstützen kann, erfolgreich zu argumentieren, dass das Generikaunternehmen von der häufigen gemeinsamen Einnahme mit Warfarin schuldhaft keine Kenntnis hatte. Tatsächlich werden etwa 27% der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten gleichzeitig auch mit Warfarin behandelt.^[66] Es muss folglich auch bei Entresto[®] davon ausgegangen werden, dass ein bedeutender Anteil der Patienten gleichzeitig Warfarin einnimmt, zumal die Fachinformation dies speziell für Entresto[®] als unkritisch bezeichnet, d.h. bei dessen Einnahme keine Dosisanpassung von Warfarin oder Kontraindikation erforderlich ist. Daher ist bei Entresto[®] von einem Anteil der gemeinsamen Einnahme mit Warfarin in Höhe von 27% oder sogar mehr auszugehen.

Hinsichtlich des vorliegenden Falls erscheint die Entscheidung „Fulvestrant“ des OLG Düsseldorf^[20] zur herrichtungsfreien Patentverletzung einschlägig. Der zufolge kann auch in

„Fällen des herrichtungsfreien cross-label-use nicht nur ein solcher Gebrauch haftungsrelevant sein, der ausschließlich oder nahezu ausschließlich die patentgemäße Verwendung betrifft. Entscheidend ist vielmehr das sichere Wissen (dem das Verschließen vor der Erkenntnis gleichsteht) darum, dass es mit dem vertriebenen Arzneimittel tatsächlich zu der patentgerechten Verordnung und Verwendung kommen wird. Denn derjenige, der in dem besagten Wissen agiert, muss sich hinsichtlich der Konsequenzen so behandeln lassen, als hätte er den für sich geschäftlich ausgenutzten herrichtungsfreien Zustand selbst durch eine entsprechende Herrichtungsmaßnahme herbeigeführt. Tatrichterlich muss also - erstens - festgestellt werden, dass es in hinreichendem Umfang zu einer patentgerechten Verwendung gekommen ist, und dass dem Generikaunternehmen dieser Sachverhalt - zweitens - schlechterdings nicht verborgen geblieben sein kann. Mit der Zahl der nachweisbar vorgefallenen patentgemäßen Verwendungsfälle steigt naturgemäß die Chance auf eine dahingehende tatrichterliche Feststellung, weswegen bloß vereinzelt gebliebene Gebrauchsfälle im Allgemeinen keine herrichtungsfreie Haftung begründen können.“

Die Entscheidung „Fulvestrant“ bestätigt die vorherige Rechtsprechung:

„42b: Nach der Rechtsprechung des Senats (GRUR 2017, 1107 - Östrogenblocker) ist - da im Zentrum des durch ein Verwendungspatent vermittelten Schutzes die objektive Eignung des betreffenden Arzneimittels für die patentgemäße Verwendung steht (BGHZ 211, 1 = GRUR 2016, 921 - Pemetrexed) - eine Haftung des Präparatvertriebers [...] in Ausnahmefällen auch ohne eigene sinnfällige Herrichtungsmaßnahmen denkbar. 43aa) Mit Rücksicht auf den nicht allumfassenden, sondern eingeschränkten, nämlich zweckgebundenen Stoffschutz müssen lediglich Bedingungen erfüllt sein: Erstens muss das Produkt für den patentgemäßen Zweck tauglich sein und zweitens muss sich der Vertrieber Umstände zunutze machen, die in ähnlicher Weise wie eine sinnfällige Herrichtung dafür sorgen, dass es mit dem Präparat zu dem zweckgebundenen therapeutischen Gebrauch kommt. Letzteres verlangt einen hinreichenden, nicht bloß vereinzelt Verwendungsumfang nach Maßgabe des Klagepatents sowie ein dahingehendes Wissen oder zumindest ein treuwidriges Verschließen des Lieferanten vor der diesbezüglichen Kenntnisnahme (Senat GRUR 2017, 1107 - Östrogenblocker). Wenn dem Generikaunternehmen die ihm günstige Verschreibungspraxis geläufig ist oder jedenfalls hätte bekannt sein müssen und es diese Praxis durch Belieferung seiner Großhändler dennoch für sich ausnutzt, ist es angemessen, den Generikahersteller dafür in die patentrechtliche Pflicht zu nehmen.“

Sie stellt zudem eine Weiterentwicklung der Entscheidung „chronische Hepatitis C-Behandlung“ des LG Düsseldorf aus 2013^[67] dar.

Da die Entscheidung „Fulvestrant“ die Patentverletzung eines herrichtungsfreien cross-label-use herleitet, sollte sie erst recht zur Argumentation einer Patentverletzung im Rahmen des vorliegenden herrichtungsfreien in-label-use herangezogen werden können, bei dem sich die patentgeschützte Indikation innerhalb der Fachinformation bewegt. In Anlehnung an die besagte Entscheidung könnte man vorliegend bei einer 1:1 Kopie der Fachinformation eine unmittelbare Patentverletzung argumentieren; alternativ auch eine mittelbare Patentverletzung wie im Handbuch der Patentverletzung beschrieben,^[7] wobei ein Sacubitril und Valsartan enthaltendes Arzneimittel ein Mittel zur Verwirklichung der unter Schutz gestellten Kombination mit Warfarin darstellen würde.

In welchem Umfang die herrichtungsfreie Verwendung gemäß dem Klagepatent genau stattfinden muss, um haftungsbegründend und somit patentverletzend zu sein, ist bisher jedoch noch nicht richterlich entschieden. Bayerl bezweifelt beispielsweise in ihrem Aufsatz, ob typische 20-30% im vorliegenden Fall herrichtungsfreier Verwendung eines Arzneimittels in der Behandlung einer patentgeschützten Indikation bereits für die Bejahung der Verletzungsfrage ausreichen, da dann Patenten mit relativ engem Schutzbereich eine unverhältnismäßig ausgeprägte Blockadewirkung zukommen könnte.^[68] Es ist

somit im vorliegenden Fall nach derzeitigem Stand schwer einzuschätzen, wie hoch das Patentverletzungsrisiko ist. Kritisch zu bewerten sind sicherlich Konstellationen, in denen die patentgemäße von der Fachinformation ausgenommene bzw. darin nicht erwähnte Indikation häufiger verschrieben wird als die nicht patentgemäße, so dass sich eine teils patentgemäße Verwendung zwingend ergibt.^[69] Um einen solchen Fall scheint es sich vorliegend jedoch nicht zu handeln. Unkritisch scheinen jedenfalls solche Fälle zu sein, in denen die patentgemäße, von der Fachinformation ausgenommene bzw. in der Fachinformation nicht ausdrücklich erwähnte, jedoch davon umfasste Indikation lediglich einen einstelligen Prozentsatz der Benutzung eines Arzneimittels darstellt, wie dies beispielsweise hinsichtlich der Verwendung des Arzneimittels Targin® des Originators Mundipharma zur Behandlung von viszeralen Schmerzen gemäß dem europäischen Patent EP 1 838 318 B1^[70] der Fall zu sein scheint.^[20, 71] Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation zu Targin®^[72] ist dieses Arzneimittel enthaltend Oxycodon und Naloxon insbesondere zur Behandlung von starken Schmerzen im Allgemeinen indiziert, die nur mit Opioiden ausreichend behandelt werden können (der Opioidantagonist Naloxon ist enthalten, um einer Opioid-induzierten Verstopfung entgegenzuwirken). Die Behandlung speziell des viszeralen Schmerzes wird in der Fachinformation dagegen nicht erwähnt.

Letztlich geht von besagtem Patent mit Ablaufdatum 22.08.2031 lediglich deshalb kein Risiko für Generikaunternehmen mehr aus, weil es im November 2019 im Einspruchsbeschwerdeverfahren vor dem Europäischen Patentamt rechtskräftig widerrufen worden ist.^[73] Ansonsten hätte dieses auf die Kombination mit Warfarin gerichtete und somit im Schutzbereich relativ enge Patent das Potential gehabt, als solches den generischen Markteintritt zu Entresto® über das Ablaufdatum vom 16.01.2028 des deutschen SPCs auf die Kombination von Sacubitril und Valsartan, basierend auf dem europäischen Patent EP 1 467 728 B1^[74], hinaus bis zu besagtem Ablaufdatum vom 22.08.2031 vollumfänglich zu blockieren, d.h. auch für solche Patienten, die das Generikum zu Entresto® gar nicht in Kombination mit Warfarin einzunehmen gedenken. Über denkbare Konstrukte der Verringerung des Patentverletzungsrisikos in derartigen Fällen als Interessenausgleich wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch eingegangen.

3.4.1.2 Sinnfällige Herrichtung: Dosierungsschemapatent

Entresto® stellt zudem ein Beispiel dafür dar, dass Schutzrechte auf ein Dosierungsschema das Potential der deutlichen Verzögerung des Markteintritts für Generikaunternehmen haben, sofern das Dosierungsschema unter Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ (und gegebenenfalls Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“) in der Fachinformation abgebildet ist und dies zur sicheren Anwendung des Arzneimittels auch erforderlich scheint (vergleiche das Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“).^[39]

Im vorliegenden Fall der europäischen Patentanmeldung EP 3 294 283 A1^[75] mit Anmeldetag vom 09.05.2016 sind die derzeit im Prüfungsverfahren anhängigen Ansprüche - wie am 5. Juli 2022 eingereicht^[76] - auf die Abschnitte 4.2 sowie 5.1 der Fachinformation von Entresto® gerichtet. So betreffen sie wie die besagten Abschnitte der Fachinformation ein einschleichendes Dosierungsschema für Patienten, die vorher entweder keinen ACE-Hemmer bzw. AR-Blocker oder aber einen ACE-Hemmer bzw. AR-Blocker in lediglich geringer Menge erhalten haben (siehe Tabelle 3). Entresto® ist somit hinsichtlich dieses beanspruchten Dosierungsschemas sinnfällig hergerichtet. Das Gleiche gilt bei einer Übernahme der einschlägigen Textpassagen in der Fachinformation zu Generika hierzu, weshalb im Fall der Erteilung das Patent durch die Vermarktung solcher Generika unmittelbar verletzt würde. Da das in der Fachinformation von Entresto® aufgeführte einschleichende Dosierungsschema als für die sichere Anwendung des Arzneimittels in den besagten Patientengruppen erforderlich anzusehen ist, erscheint in einer generischen Fachinformation hierzu dessen carve-out zudem nicht möglich.

Originalpräparat	Entresto®
Relevante Auszüge aus der deutschen Fachinformation	<p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Bei Patienten, die derzeit keinen ACE-Hemmer oder ARB oder niedrige Dosen dieser Arzneimittel einnehmen, sind die Erfahrungswerte gering. Daher wird bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 24 mg/26 mg zweimal täglich und eine langsame Dosistitration (Verdopplung alle 3-4 Wochen) empfohlen (siehe „Titration“ in Abschnitt 5.1).</i></p> <p>[...]“</p> <p>„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>[...]</p>

	<p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>[...]</p> <p>TITRATION</p> <p>Bei TITRATION handelt sich um eine 12-wöchige Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie an 538 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) und systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion =35%), die zuvor noch keine ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie erhalten hatten oder vor Studienaufnahme unterschiedliche Dosen von ACE-Hemmern oder ARB erhalten hatten. Die Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 50 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und die Dosis wurde im Rahmen eines 3- oder 6-wöchigen Behandlungsschemas auf 100 mg zweimal täglich und schließlich bis zur Zieldosis von 200 mg zweimal täglich erhöht.</p> <p>Erfolgte die schrittweise Dosiserhöhung über 6 Wochen, konnten mehr Patienten, die zuvor noch nicht mit einem ACE-Hemmer oder ARB behandelt worden waren oder eine niedrigdosierte Therapie erhielten (<10 mg Enalapril/Tag entsprechend), die Zieldosis von 200 mg Sacubitril/Valsartan erreichen und beibehalten (84,8%) als bei einer Dosiserhöhung über 3 Wochen (73,6%). Insgesamt erreichten 76% der Patienten die Zieldosis von 200 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich und behielten diese ohne Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion über 12 Wochen bei.</p> <p>[...]“</p>
<p>Relevanter Patentanspruch (anhängig)</p>	<p>Der anhängige Anspruch 1 von EP 3 294 283 A1 betrifft:</p> <p>„Sacubitril and valsartan in a 1:1 molar ratio for use in the treatment of heart failure in a human patient, wherein sacubitril and valsartan are to be administered at a twice-daily target dose of 200 mg of sacubitril and valsartan in a 1:1 molar ratio and which target dose is reached after a titration with a twice daily starting dose of 50 mg of sacubitril and valsartan in a 1:1 molar ratio for from 2 weeks to 4 weeks, followed by a twice daily dose of 100 mg of sacubitril and valsartan in a 1:1 molar ratio for from 3 weeks to 4 weeks, followed by the twice daily target dose of 200 mg of sacubitril and valsartan in a 1:1 molar ratio thereafter,</p> <p>and wherein</p> <p>(i) the patient is not taking an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II receptor blocker (ARB) before initiating the treatment with sacubitril and valsartan, or</p> <p>(ii) the patient is taking a low dose of an ACE inhibitor or ARB, which is equivalent to < 10 mg of enalapril per day, before initiating the treatment with sacubitril and valsartan.“</p>
<p>Verwendung</p>	<p>Sinnfällige Herrichtung</p>

Tabelle 3: Gegenüberstellung eines Dosierungsschemas von Entresto® mit Anspruch 1 der Patentanmeldung EP 3 294 283 A1 wie derzeit anhängig.^[63, 76]

Weil in einer generischen Fachinformation eine Indikation patentbedingt lediglich gestrichen, aber nicht abgeändert werden darf,^[39] kann das von einem solchen carve-out ausgehende Sicherheitsproblem auch nicht durch eine gleichzeitige Einschränkung der Indikation auf andere Patientengruppen gelöst werden, die vorher AR-Blocker oder ACE-Hemmer in ausreichender Menge eingenommen haben. Es kann zudem auch nicht durch die gleichzeitige Aufnahme einer Kontraindikation für die kritischen Patientengruppen, die vorher entweder keinen ACE-Hemmer bzw. AR-Blocker oder aber einen ACE-Hemmer bzw. AR-Blocker in lediglich geringer Menge erhalten haben, in Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ einer generischen Fachinformation gelöst werden, da dies von einer Zulassungsbehörde lediglich bei Vorliegen von solchen klinischen Daten akzeptiert würde, die eine derartige Kontraindikation medizinisch rechtfertigen. In diesem Fall müsste der Originator eine entsprechende Kontraindikation in die Fachinformation aufnehmen, die dann von den Generikaunternehmen 1:1 zu übernehmen wäre. Die „Verträglichkeitsstudie TITRATION“ zeigt jedoch vielmehr, dass bei Einhaltung des besagten Dosierungsschemas von einer hohen Verträglichkeit auszugehen ist.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie warnt, dass insbesondere ältere Patienten unter Entresto® zu gefährlichen Hypotonien neigen, und empfiehlt daher Entresto® nur als Ersatzpräparat, wenn ACE-Hemmer oder AR-Blocker nicht mehr ausreichen.^[77] Das beanspruchte Dosierungsschema ist somit hinsichtlich der Medikation von Entresto® höchstwahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung und hat im Fall der Patenterteilung trotzdem das Potential, den Markteintritt für Generikaunternehmen über den Ablauf des SPCs auf die Wirkstoffkombination im Januar 2028 hinaus für alle Patientengruppen zu verzögern. Ein europäisches Einspruchsverfahren zur Invalidierung eines europäischen Patents dauert erstinstanzlich, nach Ablauf der neunmonatigen Einspruchsfrist gemäß Art. 99, Abs. 1 EPÜ, durchschnittlich etwa zwei Jahre, das sich in der Regel anschließende Einspruchsbeschwerdeverfahren in der Praxis mit üblicherweise zwei bis vier Jahren häufig nochmals deutlich länger.^[15, 78, 79] Es kann somit bis zu etwa sieben Jahren dauern, bis das Patent nach dessen Erteilung gemäß Entscheidung des EPA erstmals invalidiert wird und damit ein generischer Markteintritt möglich sein könnte.^[80, 81] Aus Sicht der Generikaunternehmen wird die Patentfähigkeit im ungünstigsten Fall durch die Beschwerdekammer des EPA bestätigt, so dass ein generischer Markteintritt frühestens im Mai 2036 möglich

wäre (es sei denn, ein Generikaunternehmen klagt das Patent in relevanten EU-Märkten wie insbesondere Deutschland auf nationaler Ebene nichtig).^[82, 83]

Tabelle 4 fasst der guten Übersicht halber die für Entresto® einschlägigen regulatorischen und Patentexklusivitäten zusammen.

Art der Exklusivität	Ablaufdatum
Regulatorische Datenexklusivität (DE), achtjährig	23.11.2023
Regulatorische Marktexklusivität (ME), zehnjährig	23.11.2025
SPC auf Sacubitril + Valsartan in DE, basierend auf EP 1 467 728 B1	16.01.2028
EP 2 608 784 B1	22.08.2031 (rechtskräftig widerrufen)
EP 3 294 283 A1	09.05.2036 (Erteilung vorausgesetzt)

Tabelle 4: Exklusivitäten von Entresto®.

Eine übliche Praxis von Originatoren, den Markteintritt von generischen Unternehmen auch durch schwache Patente zu verzögern, ist zudem das sogenannte „divisional game“ wie in Anhang I, Teil A zur vorliegenden Arbeit näher beschrieben, durch das Patentfamilien so lange wie möglich am Leben gehalten werden sollen.^[80, 81, 84-86] Es ist durchaus denkbar, dass diese Taktik unter anderem auch im Fall der vorstehend genannten anhängigen Patentanmeldung EP 3 294 283 A1 noch Anwendung finden wird.

3.4.1.3 US-Exkurs: Rosuvastatin, Metaxalon

Wie vorstehend bereits für Patentexklusivitäten beschrieben, verfolgen Originatoren bisweilen auch die Strategie, den carve-out von regulatorischen Exklusivitäten mit Verweis auf die Arzneimittelsicherheit zu verhindern und dadurch die Zulassung von Generika zu verzögern. Dies soll im Folgenden am Beispiel des Arzneimittels Crestor® enthaltend den Wirkstoff Rosuvastatin des Originators AstraZeneca in den USA gezeigt werden^[9], wobei sich die Strategie als solches auch in Europa anwenden ließe.

Crestor® ist insbesondere zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie indiziert. AstraZeneca erhielt nun 2014 kurz vor dem eigentlich geplanten Markteintritt von Generika eine ODE auf diese Indikation, die jedoch auf die pädiatrische

Patientenpopulation beschränkt war.^[87, 88] In den USA handelt es sich bei ODEs um siebenjährige Marktexklusivitäten, d.h. speziell für eine durch eine ODE geschützte Indikation darf ein Generikum nicht vor Ablauf von sieben Jahren ab US-Zulassung der besagten Indikation zugelassen und vermarktet werden.^[11] Dementsprechend wurde die Verschreibungsinformation (engl.: „prescribing information“) des Originators um Informationen zur besagten pädiatrischen Verwendung ergänzt, die insbesondere Informationen zur Dosierung des Arzneimittels einschließen. AstraZeneca argumentierte nun im Rahmen einer an die FDA gerichteten Bürgerpetition (engl.: „citizen petition“), die Informationen zur Dosierung in der pädiatrischen Population könnten aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht aus der Verschreibungsinformation herausgestrichen werden, schließlich würden die betreffenden Kinder ansonsten Gefahr laufen, die ebenfalls in der Verschreibungsinformation aufgeführte Dosis für Erwachsene und damit eine Überdosis verabreicht zu bekommen.^[87]

Im vorliegenden Fall lehnte die FDA die „citizen petition“ mit der Begründung ab, dass sich die pädiatrische Dosierung nicht wesentlich von der Erwachsenenendosierung unterscheide, so dass die Generikaunternehmen daraufhin mit einem entsprechenden skinny labelling in den Markt eintreten konnten.^[89] Der Markteintritt nicht nur hinsichtlich der pädiatrischen Patientenpopulation, sondern für die Generika als solche, erfolgte aufgrund der „citizen petition“ allerdings mit deutlicher Verzögerung erst 2016. Sie hat sich somit für den Originator trotz deren finaler Abweisung letztlich gelohnt. Neben „citizen petitions“ werden in den USA auch Rechtsstreitigkeiten und Diskussionen über die Auslegung von Gesetzestexten häufig als Mittel zur Verzögerung des generischen Markteintritts eingesetzt.^[9]

„Citizen petitions“ und patentrechtliche Streitigkeiten führten auch bei dem Muskelrelaxans Skelaxin® des Originators King enthaltend den Wirkstoff Metaxalon letztlich zu einer Verzögerung des Markteintritts von mehreren Jahren.^[9, 90] King führte Bioverfügbarkeitsstudien im Nüchtern- und Nicht-Nüchtern-Zustand durch, die zeigten, dass die Bioverfügbarkeit bei Einnahme zusammen mit Nahrung anstieg.^[91] Daraufhin ergänzte King Studienergebnisse hierzu in dem die Pharmakokinetik betreffenden Abschnitt. Zudem nahm King im Warnhinweise aufführenden Abschnitt der Verschreibungsinformation folgenden Hinweis auf:^[92, 93]

„Taking SKELAXIN with food may enhance general [central nervous system] depression, elderly patients may be especially susceptible to this CNS effect.“

King ließ sich zudem ein Verfahren zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Metaxalon durch Einnahme zusammen mit Nahrung patentieren.^[94, 95] Die „citizen petitions“ von King und des Generikaunternehmens Eon Labs., das einen Zulassungsantrag gestellt hatte, setzten sich entsprechend mit der Frage auseinander, ob die besagten pharmakokinetischen Daten und der besagte Warnhinweis aus der Verschreibungsinformation patentbedingt gestrichen werden können. Die FDA verneinte dies aufgrund der Sicherheitsrelevanz des Warnhinweises.^[93] In parallelen patentrechtlichen Streitigkeiten wurden die beiden relevanten Patente von King auf Antrag des generischen Unternehmens mangels erfinderischer Tätigkeit letztlich invalidiert, so dass das generische Unternehmen mit seinem Generikum zu Skelaxin® ohne carve-out auf den Markt gehen konnte.^[96, 97]

Im Ergebnis führte die Strategie des Innovators, sicherheitsrelevante Informationen in der Verschreibungsinformation zu ergänzen und durch Patente schützen zu lassen, somit zu einer mehrjährigen Verzögerung des generischen Markteintritts, obwohl die Patente letztlich für nicht erfinderisch befunden wurden.

3.4.2 Pirfenidon

3.4.2.1 Sinnfällige Herrichtung: Dosierungsschemapatent

Das bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) eingesetzte verschreibungspflichtige Arzneimittel Esbriet® des Originators Roche mit dem Wirkstoff Pirfenidon, das zentral zugelassen worden ist^[98], stellt ein weiteres Beispiel dafür dar, dass Schutzrechte auf ein Dosierungsschema wie im vorliegenden Fall das europäische Patent EP 2 702 994 B1^[99] mit Ablaufdatum vom 30.08.2033 das Potential der deutlichen Verzögerung des Markteintritts für Generikaunternehmen haben. Nach Ablauf der „Orphan Drug“ Exklusivität im März 2021 konnten innerhalb der EU bereits generische Zulassungsanträge eingereicht werden. Tabelle 5 fasst die für Esbriet® einschlägigen regulatorischen Exklusivitäten und die genannte Patentexklusivität zusammen.

Art der Exklusivität	Ablaufdatum
Regulatorische Datenexklusivität (DE), achtjährig	02.03.2019
Regulatorische Marktexklusivität (ME), zehnjährig	02.03.2021
„Orphan Drug“ Exklusivität (ODE) für IPF	02.03.2021
EP 2 702 994 B1	30.08.2033 (rechtskräftig widerrufen)

Tabelle 5: Exklusivitäten von Esbriet®.

Das Patent EP 2 702 994 B1 wurde zugunsten der Generikaunternehmen im Dezember 2018 im Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt erstinstanzlich widerrufen, wobei die Entscheidung im Januar 2022 durch die Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts bestätigt wurde. Das Patent ist somit mittlerweile rechtskräftig widerrufen worden.^[100] Dennoch soll im Folgenden näher beleuchtet werden, warum dieses Patent im Fall der Aufrechterhaltung kritisch für die Vermarktung von Generika zu Esbriet® gewesen wäre.

Tabelle 6 gibt den für die Frage der Verletzung des Patents EP 2 702 994 B1 relevanten Anspruch 1, in der deutschen Fassung, und die relevanten Auszüge aus der deutschen Fachinformation zu Esbriet® wieder.

Relevanter Patentanspruch 1	<i>„Pirfenidon für den Gebrauch beim Behandeln eines Patienten, der eine Pirfenidontherapie benötigt, wobei die Pirfenidontherapie das Verringern der Dosierung von einem Patienten verabreichtem Pirfenidon auf 1602 mg/Tag bei gleichzeitigem Verabreichen von Ciprofloxacin mit einer Dosis von 750 mg zweimal täglich (1500 mg/Tag) umfasst.“</i>
Relevante Auszüge aus der Fachinformation	<p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>[...]</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p><i>Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von neun Kapseln pro Tag titriert werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Tage 1 bis 7: eine Kapsel, dreimal täglich (801 mg/Tag)</i> ● <i>Tage 8 bis 14: zwei Kapseln, dreimal täglich (1.602 mg/Tag)</i> ● <i>Ab Tag 15: drei Kapseln, dreimal täglich (2.403 mg/Tag)</i>

	<p><i>Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg/Tag.</i></p> <p><i>Dosen über 2.403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).</i></p> <p><i>[...]“</i></p> <p>„4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><i>Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><u><i>Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren</i></u></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die gemeinsame Anwendung von Esbriet und 750 mg Ciprofloxacin (ein moderater CYP1A2- Hemmer) erhöhte die Pirfenidon-Exposition um 81 %. Wenn die Einnahme von Ciprofloxacin in einer Dosierung von zweimal täglich 750 mg nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 1.602 mg täglich reduziert werden (zwei Kapseln, dreimal täglich). Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.</i></p> <p><i>[...]“</i></p>
--	--

Tabelle 6: Anspruch 1 des Patents EP 2 702 994 B1 sowie Auszüge aus der Fachinformation von Esbriet®.^[98, 99]

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Pirfenidon somit grundsätzlich insgesamt 2.403 mg/Tag (drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich). Da der CYP1A2-Hemmer Ciprofloxacin jedoch die Pirfenidon-Exposition erhöht, sollte abweichend davon bei gleichzeitiger Einnahme von zweimal täglich 750 mg Ciprofloxacin die Tagesdosis von Pirfenidon auf 1.602 mg reduziert werden (zwei Kapseln, dreimal täglich). Ansonsten ist mit Nebenwirkungen zu rechnen. Vergleiche hierzu auch die Gebrauchsinformation von Esbriet®, wonach Ciprofloxacin die Nebenwirkungen von Esbriet verstärken kann.^[101] Die einschlägige Textpassage unter „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ stellt jedoch nichts anderes als eine Anleitung dazu dar, Pirfenidon bei gleichzeitiger Einnahme von zweimal täglich 750 mg Ciprofloxacin gemäß dem Dosierungsschema wie in EP 2 702 994 B1 beansprucht einzunehmen. Esbriet® ist somit aufgrund der Fachinformation sinnfällig für den besagten patentgemäßen Gebrauch hergerichtet. Das Gleiche gilt bei einer Übernahme der

einschlägigen Textpassage in der Fachinformation zu generischen Formulierungen zu Esbriet®. Wäre das Patent noch aktiv, so würde es durch die Vermarktung solcher Generika damit unmittelbar verletzt.

Die besagte Textpassage in Abschnitt 4.5 der Fachinformation hätte jedoch als eine die Arzneimittelsicherheit betreffende Information in einem generischen Zulassungsverfahren auch dann nicht aus der Fachinformation gestrichen werden dürfen, wenn das Patent noch aktiv wäre.^[36, 39] Wäre das Patent im europäischen Einspruchsverfahren aufrechterhalten worden, hätte es somit trotz seiner starken Limitierung auf die gemeinsame Einnahme von Pirfenidon mit Ciprofloxacin als solches den Markteintritt von Generika zu Esbriet® blockiert. Die „standardmäßige“ Anwendung solcher Generika in der empfohlenen täglichen Erhaltungsdosis von insgesamt 2.403 mg/Tag Pirfenidon wäre damit ebenfalls bis zum Ablauf des besagten Patents nicht möglich gewesen. In diesem Fall hätten somit aus Sicht der Generikaunternehmen nur noch Nichtigkeitsklagen bzw. Vergleichsvereinbarungen mit dem Originator Abhilfe schaffen können.

3.4.2.2 Sinnfällige Herrichtung: Patent betreffend das Verabreichungsverfahren

Ein weiteres Schlüsselpatent stellt das europäische Patent EP 2 308 491 B1^[102] mit Ablaufdatum 03.03.2030 dar, das die Vermeidung der gemeinsamen Einnahme von Pirfenidon mit starken CYP1A2-Induktoren betrifft. Die dem Patent zugrunde liegende Erfindung beruht damit auf Erkenntnissen, die zur Pharmakokinetik von Pirfenidon gewonnen werden konnten. Gegen das besagte Patent wurde beim Europäischen Patentamt kein Einspruch eingelegt.^[103] Gegen den deutschen Teil dieses Patents wurde im Mai 2020 Nichtigkeitsklage eingelegt, wobei diese im März 2022 zurückgenommen wurde^[104] (gemäß der Datenbank IPD gibt es mehrere aktive europäische Patente, die im Zeitraum von 2026 bis 2030 ablaufen und einer Vermarktung von Generika zu Esbriet® entgegenstehen könnten. Sandoz und Teva haben in Deutschland bzw. in den Niederlanden Nichtigkeitsklagen unter anderen gegen EP 2 308 491 B1 eingereicht, diese aber vor einer gerichtlichen Entscheidung zurückgezogen. Die Analysten von IPD gehen daher davon aus, dass Roche mit Sandoz bzw. Teva mittlerweile Vergleichsvereinbarungen (engl.: „settlements“) abgeschlossen hat, die den besagten Unternehmen einen frühen Markteintritt zwischen schätzungsweise 2023 bis 2026 ermöglichen könnten).

Tabelle 7 gibt den für die Frage der Verletzung des Patents EP 2 308 491 B1 relevanten Anspruch 1, in der deutschen Fassung, und den relevanten Auszug aus der deutschen Fachinformation zu Esbriet® wieder.

<p>Relevanter Patentanspruch 1</p>	<p><i>„Pirfenidon zur Verwendung bei der Behandlung eines Patienten, der eine Pirfenidon-Therapie braucht, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung ein Vermeiden oder Beenden der Mitverwendung oder gleichzeitigen Verabreichung eines starken Induktors von Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) umfasst, um eine verminderte Exposition gegenüber Pirfenidon zu verhindern, wobei der starke Induktor Zigarettenrauch, Rauchen oder Rifampicin ist.“</i></p>
<p>Relevanter Auszug aus der Fachinformation</p>	<p>„4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><i>Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><u><i>Rauchen und CYP1A2-Induktoren</i></u></p> <p><i>In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Esbriet aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.“</i></p>

Tabelle 7: Anspruch 1 des Patents EP 2 308 491 B1 sowie Auszug aus der Fachinformation von Esbriet®^[101, 105].

Abschnitt „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ der Fachinformation zufolge handelt es sich somit sowohl beim Rauchen, als auch bei Arzneimitteln wie Rifampicin um starke CYP1A2-Induktoren, so dass dadurch jeweils die Pirfenidon-Exposition erheblich reduziert wird. Rauchen bzw. Rifampicin kann folglich die Wirkung von Esbriet herabsetzen®, siehe die Gebrauchsinformation von

Esbriet®.^[101] Während der Therapie mit Esbriet® sollte daher weder geraucht werden, noch Rifampicin eingenommen werden. Nichts anderes besagt jedoch Anspruch 1 des Patents EP 2 308 491 B1, wonach während der Einnahme von Pirfenidon das Rauchen bzw. die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin zu vermeiden ist. Esbriet® ist somit aufgrund der Fachinformation sinnfällig für den besagten patentgemäßen Gebrauch hergerichtet. Das Gleiche gilt bei einer Übernahme der einschlägigen Textpassage in der Fachinformation zu generischen Formulierungen zu Esbriet®. Die Vermarktung eines Generikums, dessen Fachinformation eine solche Textpassage enthält, stellt daher bis zum Ablauf des besagten Patents ohne Zustimmung des Patentinhabers eine unmittelbare Patentverletzung dar.

Fraglich ist nun, ob die die Anwendung von Pirfenidon als Arzneimittel betreffende Textpassage in Abschnitt 4.5 patentbedingt aus der Fachinformation gestrichen werden kann. Wie bereits erwähnt, führt das Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] (wie auch das Dokument „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36]) unter anderem aus, dass in den Abschnitten 4.3 bis 4.8 der Fachinformation solche Informationen beibehalten werden sollten, die sich auf die Sicherheit des Arzneimittels beziehen. Begründet wird dies mit dem Argument der öffentlichen Gesundheit (engl.: „Public Health“). Zwar führt die Wechselwirkung mit Zigarettenrauch bzw. Rifampicin formal betrachtet nicht unmittelbar zu einer verringerten Arzneimittelsicherheit im pharmazeutischen Sinn, sondern „lediglich“ zu einer potentiell verminderten Wirksamkeit des Pirfenidons. Allerdings ist auch dadurch letztlich die Gesundheit des Patienten gefährdet, so dass im vorliegenden Fall zumindest von einer analogen Anwendung der die Absätze 4.3 bis 4.8 betreffenden Bestimmung auszugehen ist. Eine solche Interpretation steht auch im Einklang mit der Praxis der FDA, Streichungen von Informationen aus der Verschreibungsinformation nicht zuzulassen, sofern diese Informationen sich auf die Sicherheit oder Wirksamkeit des Wirkstoffs beziehen. Entsprechend werden in den USA durch Originatoren häufig „citizen petitions“ bei der FDA eingereicht, die auf einer solchen Argumentation beruhen.^[9] Es ist daher davon auszugehen, dass die besagten Informationen in Abschnitt 4.5 nicht patentbedingt aus der Fachinformation gestrichen werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt sind in Deutschland noch keine Fachinformationen zu generischen Pirfenidon-Zulassungen veröffentlicht, die diese Bewertung bestätigen.

Auch in diesem Fall könnte somit eine Erfindung, die lediglich auf Wechselwirkungen des Wirkstoffs mit anderen Wirkstoffen bzw. Zigarettenrauch beruht, die Vermarktung von Generika als solches über mehrere Jahre hinauszögern.

3.4.3 Pregabalin

3.4.3.1 Cross-label-use: klassisches Indikationspatent

Die Problematik einer möglichen Patentverletzung in der Konstellation des cross-label-use aufgrund der deutschen Verschreibungs- und Abgabepaxis lässt sich am Beispiel des Wirkstoffs Pregabalin aufzeigen.

a) Skinny labelling

Pregabalin ist seit vielen Jahre unter dem Markennamen Lyrica® von Pfizer zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, Epilepsie und generalisierten Angststörungen zentral zugelassen (Lyrica® unterliegt der Verschreibungspflicht).^[105, 106] Nach Ablauf der regulatorischen Exklusivitäten sind 2014 bzw. 2015 zahlreiche generische Zulassungen erteilt worden, in denen aufgrund des damals aktiven europäischen Patents EP 0 934 061 B3^[107] (Ablaufdatum: 16.07.2017; das Patent wurde letztlich beispielsweise in Deutschland kurz vor dessen Ablauf auf nationaler Ebene invalidiert^[108]), das die Indikation des Schmerzes und insbesondere des neuropathischen Schmerzes schützte, jeweils ein carve-out der besagten Indikation des neuropathischen Schmerzes vorgenommen worden war.

Das Beispiel der Fachinformation von Pregabalin Stada® aus Juni 2015 zur deutschen Zulassung^[109] zeigt dabei beispielhaft, wie der carve-out einer Indikation in der Praxis im Einklang mit „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] umgesetzt werden kann. Zum einen wurden unter „4.1 Anwendungsgebiete“, „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ und „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ Angaben, die sich direkt auf die patentierte Indikation des neuropathischen Schmerzes beziehen, herausgestrichen. Da diese Angaben für die sichere Anwendung des Arzneimittels nicht erforderlich sind, wurde dies von der zuständigen Zulassungsbehörde akzeptiert. Unter „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „4.8 Nebenwirkungen“ wurden dagegen solche Angaben nicht ersatzlos gestrichen, sondern lediglich die ausdrückliche Erwähnung des (neuropathischen) Schmerzes durch Verallgemeinerung der entsprechenden Textpassagen vermieden. Die geänderten sicherheitsrelevanten Angaben

decken somit die ursprünglichen weiterhin ab, weshalb auch diese Änderungen von der Zulassungsbehörde akzeptiert wurden. Tabelle 8 stellt die entsprechenden Textpassagen der deutschen Fachinformation von Stada aus Juni 2015 jenen der deutschen Fachinformation des Originators gegenüber. Zum besseren Verständnis der Änderungen werden dabei die Textpassagen der Fachinformation von Stada gegenüber jenen des Originators im Änderungsmodus dargestellt.

Abschnitt der Fachinformation	Fachinformation Lyrica®	Fachinformation Pregabalin Stada®
„4.1 Anwendungsgebiete“	<p><u>„Neuropathische Schmerzen“</u></p> <p>Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.</p> <p><u>Epilepsie</u></p> <p>Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.</p> <p><u>Generalisierte Angststörungen</u></p> <p>Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.“</p>	<p>„Neuropathische Schmerzen“</p> <p>Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.</p> <p><u>Epilepsie</u></p> <p><u>Lyrica Pregabalin STADA</u> wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.</p> <p><u>Generalisierte Angststörungen</u></p> <p><u>Lyrica Pregabalin STADA</u> wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.“</p>
„4.2 Dosierung und Art der Anwendung“	<p><u>„Dosierung“</u></p> <p>Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen.</p> <p><u>Neuropathische Schmerzen</u></p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis nach weiteren 7 Tagen auf eine</p>	<p><u>„Dosierung:“</u></p> <p>Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen.</p> <p><u>Neuropathische Schmerzen</u></p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis nach weiteren 7 Tagen auf eine</p>

	<p>Höchstdosis von 600 mg täglich gesteigert werden.</p> <p><i>Epilepsie</i></p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach einer weiteren Woche erreicht werden.</p> <p><i>Generalisierte Angststörungen</i></p> <p>Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg pro Tag, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Die Therapienotwendigkeit sollte regelmäßig überprüft werden.</p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Nach 1 weiteren Woche kann die Dosis auf 450 mg täglich gesteigert werden.</p> <p>Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach 1 weiteren Woche erreicht werden.</p> <p><i>Absetzen von Pregabalin</i></p> <p>In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis wird empfohlen, beim Absetzen von Pregabalin unabhängig von der Indikation die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)</p> <p>[...]“</p>	<p>Höchstdosis von 600 mg täglich gesteigert werden.</p> <p><i>Epilepsie</i></p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach einer weiteren Woche erreicht werden.</p> <p><i>Generalisierte Angststörungen</i></p> <p>Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg pro Tag, eingenommen in 2 oder 3 Einzeldosen. Die Therapienotwendigkeit sollte regelmäßig überprüft werden.</p> <p>Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Nach 1 weiteren Woche kann die Dosis auf 450 mg täglich gesteigert werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach 1 weiteren Woche erreicht werden.</p> <p><i>Absetzen von Pregabalin</i></p> <p>In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis wird empfohlen, beim Absetzen von Pregabalin unabhängig von der Indikation die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).</p> <p>[...]“</p>
--	---	--

<p>„4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“</p>	<p>„[...] <u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Nach Markteinführung gab es Berichte über Herzinsuffizienz bei einigen Patienten, die Pregabalin erhielten. Diese Reaktionen sind hauptsächlich bei älteren, kardiovaskulär beeinträchtigten Patienten während der Behandlung mit Pregabalin bei einer neuropathischen Indikation zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Pregabalin mit Vorsicht anzuwenden. Nach Absetzen von Pregabalin ist diese Reaktion möglicherweise reversibel.</p> <p><u>Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung</u></p> <p>Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht. Das beruht möglicherweise auf einem additiven Effekt aufgrund der benötigten Komedikation (z. B. Spasmolytika). Dies muss berücksichtigt werden, wenn bei dieser Erkrankung Pregabalin verschrieben wird.</p> <p>[...]“</p>	<p>„[...] <u>Herzinsuffizienz</u></p> <p>Nach Markteinführung gab es Berichte über Herzinsuffizienz bei einigen Patienten, die Pregabalin erhielten. Diese Reaktionen sind hauptsächlich bei älteren, kardiovaskulär beeinträchtigten Patienten während der Behandlung mit Pregabalin bei einer neuropathischen Indikation zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Pregabalin mit Vorsicht anzuwenden. Nach Absetzen von Pregabalin ist diese Reaktion möglicherweise reversibel.</p> <p><u>Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung</u></p> <p>Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht. Das beruht möglicherweise auf einem additiven Effekt aufgrund der benötigten Komedikation (z.B. Spasmolytika). Dies muss berücksichtigt werden, wenn bei dieser Erkrankung Pregabalin verschrieben wird.</p> <p>[...]“</p>
<p>„4.8 Nebenwirkungen“</p>	<p>„[...]</p> <p>Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht (siehe Abschnitt 4.4).</p>	<p>„[...]</p> <p>Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht (siehe Abschnitt 4.4).</p>

	[...]“	[...]“
„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“	<p>„[...]“</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Neuropathische Schmerzen</p> <p>Die Wirksamkeit konnte in Studien bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und nach Rückenmarkverletzung gezeigt werden. In anderen Modellen zum neuropathischen Schmerz wurde die Wirksamkeit nicht untersucht.</p> <p>Pregabalin wurde in 10 kontrollierten klinischen Studien untersucht, bei zweimal täglicher Gabe bis zu 13 Wochen und bei dreimal täglicher Gabe bis zu 8 Wochen. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei zweimaliger und bei dreimaliger Gabe ähnlich.</p> <p>In klinischen Studien über bis zu 12 Wochen wurde sowohl bei peripheren als auch zentralen neuropathischen Schmerzen eine Schmerzverringering innerhalb der 1. Woche festgestellt und blieb während der gesamten Behandlungsperiode erhalten.</p> <p>In kontrollierten klinischen Studien bei peripheren neuropathischen Schmerzen kam es bei 35 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 18 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores. Unter den Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, kam es bei 33 % der mit Pregabalin behandelten Patienten zu einer derartigen Verbesserung und bei 18 % der Patienten unter Placebo.</p> <p>Bei den Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrug die Responder-Raten unter Pre-</p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Neuropathische Schmerzen</p> <p>Die Wirksamkeit konnte in Studien bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und nach Rückenmarkverletzung gezeigt werden. In anderen Modellen zum neuropathischen Schmerz wurde die Wirksamkeit nicht untersucht.</p> <p>Pregabalin wurde in 10 kontrollierten klinischen Studien untersucht, bei zweimal täglicher Gabe bis zu 13 Wochen und bei dreimal täglicher Gabe bis zu 8 Wochen. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei zweimaliger und bei dreimaliger Gabe ähnlich.</p> <p>In klinischen Studien über bis zu 12 Wochen wurde sowohl bei peripheren als auch zentralen neuropathischen Schmerzen eine Schmerzverringering innerhalb der 1. Woche festgestellt und blieb während der gesamten Behandlungsperiode erhalten.</p> <p>In kontrollierten klinischen Studien bei peripheren neuropathischen Schmerzen kam es bei 35 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 18 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores. Unter den Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, kam es bei 33 % der mit Pregabalin behandelten Patienten zu einer derartigen Verbesserung und bei 18 % der Patienten unter Placebo.</p> <p>Bei den Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrug die Responder-Raten unter Pre-</p>

	<p><i>gabalin 48 % und 16 % unter Placebo. In der kontrollierten klinischen Studie bei zentralen neuropathischen Schmerzen kam es bei 22 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und 7 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores.</i></p> <p><i>Epilepsie</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Generalisierte Angststörungen</i></p> <p><i>[...]“</i></p>	<p><i>gabalin 48 % und 16 % unter Placebo. In der kontrollierten klinischen Studie bei zentralen neuropathischen Schmerzen kam es bei 22 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und 7 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores.</i></p> <p><i>Epilepsie</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Generalisierte Angststörungen</i></p> <p><i>[...]“</i></p>
--	---	--

Tabelle 8: Vergleich der Fachinformation zu Pregabalin von Stada aus Juni 2015^[109] mit der Fachinformation des Originators^[43] (Änderungsmodus hinzugefügt).

b) Einfluss von Rabattverträgen auf die Patentverletzungsfrage

Trotz des jeweiligen skinny labellings im Sinne eines carve-outs der besagten Indikation des neuropathischen Schmerzes konnte Pfizer im April 2015 vor dem Landgericht Hamburg auf Basis eines Rabattvertrags eine einstweilige Verfügung gegen mehrere Generikaunternehmen erwirken.^[110] Rabattverträge werden in Deutschland zwischen den Krankenkassen und Arzneimittelherstellern geschlossen und verpflichten den Apotheker, unter bestimmten Voraussetzungen, die im Folgenden im Zusammenhang mit dem Substitutionsmechanismus noch näher erläutert werden, statt des verschreibungspflichtigen Originalprodukts das rabattierte Generikum abzugeben. Mit der einstweiligen Verfügung wurden die Generikaunternehmen dazu verurteilt, zu unterlassen,

„gegenüber gesetzlichen Krankenkassen oder Unternehmen, die in deren Auftrag handeln, Angebote auf Rabattverträge und/oder auf öffentliche Ausschreibungen abzugeben oder solche Rabattverträge abzuschließen, die auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet sind, die (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexansäure (Pr.) als Wirkstoff enthalten, und/oder solche pharmazeutische Zusammensetzungen aufgrund solcher Verträge oder öffentlicher Ausschreibungen zu vertreiben,

falls in der Einladung auf Abgabe eines dahingehenden Angebots oder den Bedingungen der öffentlichen Ausschreibung die Schmerzindikation, insbesondere periphere und zentrale neuropathische Schmerzen im Erwachsenenalter, nicht ausdrücklich vom Gegenstand des Rabattvertrags ausgeschlossen ist,

ohne dabei die gesetzlichen Krankenkassen oder die Unternehmen, die in deren Auftrag handeln, ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass das Angebot nicht solche Pr. enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen für die Behandlung peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen umfasst und dass die gemäß einer solchen Vereinbarung zu liefernden pharmazeutischen Zusammensetzungen nicht zu dem

Zweck vertrieben oder abgegeben werden dürfen, um Schmerzen zu behandeln, insbesondere nicht periphere und zentrale neuropathische Schmerzen im Erwachsenenalter.“

Das Landgericht Hamburg hat die einstweilige Verfügung, gemäß derer die Generikaunternehmen bei Rabattverträgen ausdrücklich darauf hinweisen müssen, dass ihr Generikum nicht für die patentgeschützte Indikation eingesetzt werden darf, folgendermaßen begründet:

„2. Die Herausnahme der patentgeschützten Indikation im Wege des sog. "carve out" bzw. "skinny labeling" aus der Fachinformation steht einer mittelbaren Patentverletzung nicht entgegen, wenn das Generika-Unternehmen durch den einschränkungslosen Beitritt zu einem die patentgeschützte Indikation erfassenden Rabattvertrag iSd § 130a VIII SGB V faktisch das Gegenteil bewirkt. Denn die patentverletzende Zweckbestimmung ist wegen der den Apotheker bindenden regulatorischen Vorgaben (§ 129 I 2 und 3 SGB V) eine sicher vorauszusehende Folge des einschränkungslosen Beitritts. (amtlicher Leitsatz)“

Auch im Fall eines entsprechenden carve-outs besteht somit im Zusammenhang mit dem Abschluss von Rabattverträgen im Hinblick auf den im Deutschland gesetzlich verankerten Substitutionsmechanismus für Generikaunternehmen abhängig von den Umständen des Einzelfalls die Gefahr einer mittelbaren Patentverletzung.

Gemäß dem Substitutionsmechanismus, wie in einem Artikel von Schacht^[111] detailliert erläutert, muss der Apotheker ein preisgünstiges Arzneimittel abgeben, wenn *„der verordnende Arzt a) ein Arzneimittel nur unter seiner Wirkstoffbezeichnung verordnet oder b) die Ersetzung des Arzneimittels durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen hat“*, siehe § 129, Abs. 1, S. 1, Nr. 1 SGB V^[112] in Verbindung mit dem Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung^[113] nach § 129, Abs. 2 SGB V.

Genauer gesagt muss bei Vorliegen eines Rabattvertrags nach § 130a, Abs. 8 SGB V zwischen der Krankenkasse des jeweiligen Patienten und einem Arzneimittelhersteller gemäß § 129, Abs. 1, S. 3 SGB V sowie § 11 des Rahmenvertrags über die Arzneimittelversorgung nach § 129, Abs. 2 SGB das rabattierte Arzneimittel abgegeben werden. Falls kein Rabattvertrag vorliegt, ist die Substitution nach Maßgabe von § 12, S. 1 und 3 des Rahmenvertrags vorzunehmen. Demzufolge darf der Apotheker unter den vier preisgünstigsten Arzneimitteln wählen, wobei das abgegebene Arzneimittel im Fall einer aut-idem Verordnung nicht teurer sein darf als das vom Arzt unter seiner Namensgebung verordnete.

Für die Anwendung des Substitutionsmechanismus ist gemäß § 129, Abs.1, S. 2 SGB V bereits die Übereinstimmung der Zulassung von Originalpräparat und Generikum in einer einzigen Indikation ausreichend. Daher kann ein Generikum auch für eine solche Indikation abgegeben werden, für die es gemäß seiner Fachinformation nicht indiziert ist. Dementsprechend wird bei Ausschreibungen in der Regel der Wirkstoff rabattiert, während nur vereinzelt konkrete Indikationen abgerufen werden.^[114]

Selbst wenn der Arzt, unter Berücksichtigung der in der Fachinformation enthaltenen Angaben zu den Indikationen, für die Generika einerseits und Originalpräparate andererseits eingesetzt werden dürfen, nur das Originalpräparat für die patentgeschützte Indikation verschreibt, ist davon auszugehen, dass das Originalpräparat in der Apotheke durch ein preisgünstigeres Generikum substituiert wird. Dies kann der Arzt nur dadurch verhindern, dass er die Substitution durch Setzen des aut-idem-Kreuzes ausschließt, wovon er jedoch insbesondere wegen des Budgetdrucks, aber auch wegen möglicher Vergütungskürzungen oder Regressforderungen seitens der Kassenärztlichen Vereinigungen ohne konkreten Anlass nur selten Gebrauch machen wird. Da die Substitution damit der Regelfall ist, werden sich Verschreibung und Abgabe in der Praxis häufig unterscheiden.^[68, 115]

Generikaunternehmen sollte daher bewusst sein, dass patentbedingtes skinny labelling je nach Ausgestaltung der Rabattverträge Patentverletzungen nicht verhindern kann.

3.4.3.2 Exkurs: Patentverletzung durch Werbung

Bei nicht sinnfällig für eine patentgeschützte Indikation bzw. Dosierung hergerichteten - wie beispielsweise mit einem patentbedingten skinny labelling versehenen - Generika können zudem je nach den Umständen des Einzelfalls (vom Arzneimittel entfernte) Werbemaßnahmen wie Werbeflyer oder Aussagen von Vertriebsmitarbeitern mittelbare Patentverletzungen begründen. Derartige Werbemaßnahmen können dagegen unabhängig von ihrem Inhalt keine sinnfällige Herrichtung solcher Generika und damit unmittelbaren Patentverletzungen hervorrufen, da sie sich als solche allenfalls losgelöst vom Angebot und Vertrieb der betreffenden Arzneimittel mit einer patentierten Verwendung befassen (siehe beispielsweise die Entscheidung „Chronische Hepatitis C-Behandlung“ des LG Düsseldorf^[67]).

Im Einklang damit stehen zwei Entscheidungen des OLG Düsseldorf,^[116, 117] wonach allgemeine Werbeanmeldungen wie eine Plakatwerbung oder Internetwerbung, die unabhängig vom Vertrieb des Arzneimittels die patentierte Verwendung betreffen, in der Regel keine unmittelbare Patentverletzung begründen. Schließlich bleibt im Gegensatz zur sinnfälligen Herrichtung des Arzneimittels als solches ungewiss, ob der Empfänger des Arzneimittels die Werbeanmeldungen überhaupt bemerkt und daher auch, ob es überhaupt zur patentgeschützten Verwendung des Arzneimittels kommt.

Eine aktuelle Entscheidung des US-Bundesberufungsgerichts (engl.: „U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit“)^[118] befasst sich ebenfalls mit der Frage der Patentverletzung durch Werbemaßnahmen trotz eines skinny labellings. Da deren Überlegungen zur Denkweise der deutschen Gerichte in den vorstehend genannten Entscheidungen zu passen scheinen, sollten Generikaunternehmen diese auch bei einer geplanten Vermarktung eines Arzneimittels in Deutschland berücksichtigen. Die US-Entscheidung befasst sich mit einem Patentstreit zwischen Glaxo Smith Kline und Teva hinsichtlich Tevas Vermarktung eines Generikums von Coreg[®], das als Wirkstoff den β -Blocker Carvedilol enthält. Teva hatte zwar die patentierte Verwendung des Wirkstoffs zur Behandlung von Patienten mit chronischem Herzfehler aus der Verschreibungsinformation genommen. Allerdings entschied das Bundesberufungsgericht auf Basis der Umstände des Einzelfalls trotzdem auf Patentverletzung. Zum einen wurde befunden, dass die patentgemäße Indikation im Hinblick auf deren merklichen Überschneidung mit einer anderen in der Verschreibungsinformation aufgeführten patentfreien Indikation nicht ausreichend aus der Verschreibungsinformation entfernt wurde, so dass ein Arzt auf deren Basis dazu veranlasst sein könnte, das Generikum für die patentgemäße, vermeintlich herausgeschnittene Verwendung zu verschreiben. Zum anderen hatte Teva eine Pressemitteilung herausgegeben, wonach das Originalpräparat in der Apotheke automatisch durch ihr Generikum substituiert werden könnte bzw. das Arzneimittel von Teva ein generisches Äquivalent von Coreg[®] sei. Beides implizierte, dass der Arzt das Generikum unter anderen auch für die patentgemäße Verwendung einsetzen kann. Ärzte gaben zudem an, bei der Frage der Beschreibung von Generika auf solche Pressemitteilungen zu vertrauen. Das Gericht sah folglich eine aktive Anstiftung (engl.: „active inducement“) zur Patentverletzung als gegeben an, was ein ähnliches Rechtskonstrukt wie die mittelbare Patentverletzung in Deutschland darstellt.^[10]

Die Bewertung des US-Bundesberufungsgerichts zu Werbung für Arzneimittel mit skinny labelling steht im Einklang mit der Einschätzung von Dr. Thomas Kühnen, einem Vorsitzenden Richter am OLG Düsseldorf. Aus Sicht von Kühnen ist aus der Patentverletzungsperspektive Werbung für ein solches Arzneimittel dann als kritisch zu bewerten, wenn deren Inhalt, ungeachtet der die patentgemäße Indikation bzw. Dosierung bereits ausschließenden Fach- bzw. Gebrauchsinformation, zu einer Verordnung bzw. Verwendung gemäß dem Klagepatent führen kann. Dies muss jedoch durch eine nähere Darlegung belegt werden.^[7]

3.4.4 Abirateron

Hinsichtlich des zentral zugelassenen verschreibungspflichtigen Originalprodukts Zytiga[®]^[119] von Janssen-Cilag in Form von Tabletten, die den Wirkstoff Abirateronacetat (siehe Abschnitt „2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung“ der Fachinformation) enthalten und zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt werden, soll im Zusammenhang mit dem europäischen Kombinationspatent EP 2 478 907 B1^[120] betreffend eine Wirkstoffkombination von Abirateronacetat mit Prednison näher beleuchtet werden, ob aus der regulatorischen Perspektive ein patentbedingter carve-out möglich ist und welche Auswirkungen sich daraus hinsichtlich der Patentverletzungsfrage ergeben. Dabei wird insbesondere die Frage der äquivalenten Patentverletzung diskutiert.

Die Erteilung des besagten Patents wurde am 14. April 2021 im Europäischen Patentblatt bekanntgemacht.^[120] Es läuft am 23.08.2027 und damit etwa fünf Jahre später ab als die regulatorische Marktexklusivität. Dementsprechend wurden beim Europäischen Patentamt gegen die Erteilung zahlreiche Einsprüche eingelegt.^[121] Tabelle 9 fasst die für Zytiga[®] einschlägigen regulatorischen und Patentexklusivitäten zusammen.

Art der Exklusivität	Ablaufdatum
Regulatorische Datenexklusivität (DE), achtjährig	07.09.2019
Regulatorische Marktexklusivität (ME), elfjährig (gemäß der „8+2+1-Regel“)	07.09.2022
EP 2 478 907 B1	23.08.2027 (rechtskräftig widerrufen)

Tabelle 9: Regulatorische und Patentexklusivitäten von Zytiga[®].

Letztlich geht von besagtem Patent kein Risiko für Generikaunternehmen mehr aus, weil es im Februar 2022 im Einspruchsverfahren widerrufen worden ist. Da der Patentinhaber hiergegen keine Beschwerde eingelegt hat, ist der Widerruf mittlerweile rechtskräftig.^[121] Im Folgenden soll jedoch gezeigt werden, dass bei Fortbestand des Patents zum Zeitpunkt des Ablaufs der regulatorischen Marktexklusivität die Generikaunternehmen einen carve-out hätten vornehmen müssen, um wie geplant zu diesem Zeitpunkt ihr Produkt vermarkten zu können.

a) Skinny labelling

Tabelle 10 zeigt hierzu die Anwendungsgebiete von Zytiga® gemäß Abschnitt 4.1 der deutschen Fachinformation^[119] und die erteilten Ansprüche des Patents EP 2 478 907 B1 in der deutschen Fassung.^[120]

Anwendungsgebiete Zytiga®	<p>„ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“
Patentansprüche EP 2 478 907 B1	<p>„1. Abirateronacetat zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Menschen, bei dem man dem Menschen eine therapeutisch wirksame Menge von Abirateronacetat und eine therapeutisch wirksame Menge von Prednison verabreicht.</p> <p>2. Prednison zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Menschen, bei dem man dem Menschen eine therapeutisch wirksame Menge Prednison und eine therapeutisch wirksame Menge Abirateronacetat verabreicht.</p> <p>3. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung von Prostatakrebs bei einem Menschen, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge Abirateronacetat und eine therapeutisch wirksame Menge Prednison umfasst.“</p>

Tabelle 10: Anwendungsgebiete von Zytiga®^[119] und Ansprüche des Patents EP 2 478 907 B1.^[120]

Der Fachinformation zufolge verschreibt der Arzt dem Patienten somit gemeinsam mit den Abirateronacetat enthaltenden Zytiga®-Tabletten Prednison oder Prednisolon. Die gleichzeitige Verschreibung von Prednison oder Prednisolon erfolgt dabei, „um das Risiko von hohem Blutdruck, einer übermäßigen Ansammlung von Wasser im Körper (Flüssigkeitsretention) oder von reduzierten Kalium-Spiegeln im Blut zu vermindern.“, siehe Abschnitt 1 der Gebrauchsinformation zu Zytiga®^[119]. Prednison ist das Prodrug des aktiven Wirkstoffs Prednisolon. Unabhängig davon, ob der Patient Prednison oder Prednisolon einnimmt, stellt sich nach dem Durchgang durch die Leber ein Gleichgewicht aus Prednison und Prednisolon ein.^[122, 123]

Vergleicht man nun die Anwendungsgebiete von Zytiga® gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation mit den erteilten Ansprüchen des Patents EP 2 478 907 B1, so ist Zytiga® für den Einsatzzweck der auf die Kombination von Abirateronacetat mit Prednison limitierten Ansprüche 1 bis 3 sinnfällig hergerichtet. Dass dies auch für Anspruch 3 gilt, der die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung betrifft, die sowohl Abirateronacetat, als auch Prednison enthält, liegt darin begründet, dass die in Abschnitt 4.1 beschriebenen Anwendungsgebiete im Äquivalenzbereich des besagten Anspruchs liegen. So enthält die vermarktete Zusammensetzung Zytiga® mit Abirateronacetat zwar nur einen der beiden Wirkstoffe, jedoch wird sie gemäß der Fachinformation mit der Anleitung der gemeinsamen Einnahme mit dem zweiten Wirkstoff Prednison bzw. Prednisolon vertrieben.^[7] Dementsprechend wären bei Fortbestand des Patents im Fall einer 1:1-Kopie der Fachinformation des Originators auch Generika sinnfällig hergerichtet gewesen und hätten somit das Patent unmittelbar verletzt.

Da sich die Fachinformation von Zytiga® auf die gemeinsame Verwendung von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon bezieht, wäre es folglich für Generikaunternehmen bei Fortbestand des Patents erforderlich gewesen, in der Fachinformation zu ihrem jeweiligen Generikum hinsichtlich der Erwähnung von Prednison einen carve-out vorzunehmen, so dass die Fachinformation anschließend auf die Anleitung zur gemeinsamen Einnahme von Abirateronacetat mit Prednisolon beschränkt ist. Tabelle 11 stellt den einschlägigen Textpassagen unter Abschnitt „4. Klinische Angaben“ der deutschen Fachinformation von Zytiga® beispielhaft einen Vorschlag für auf Prednisolon eingeschränkte entsprechende Textpassagen einer deutschen Fachinformation des von der

Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG (AET) entwickelten Generikums Abiral gegenüber. Zum besseren Verständnis der Änderungen werden die Textpassagen der geänderten Fachinformation gegenüber jenen des Originators im Änderungsmodus dargestellt. Eine solche eingeschränkte Fassung der Fachinformation war zwischenzeitlich für die nationalen Zulassungen in den betreffenden europäischen Ländern vorgesehen. In Österreich wurde sie beispielsweise nach Erteilung der Zulassung am 15. Februar 2022 über eine Variation bei der österreichischen Zulassungsbehörde, dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), eingereicht. Die Behörde hat dem Antrag auf entsprechende Änderung der Zulassung mit Schreiben vom 14. April 2022 zugestimmt; anschließend wurde allerdings aufgrund des rechtskräftigen Widerrufs des Patents mittels Variation die der Zulassung zugrunde liegende Fachinformation wieder auf eine 1:1-Kopie der Fachinformation des Originalpräparats geändert.

Abschnitt der Fachinformation	Fachinformation Zytiga®	Vorschlag einer Fachinformation des Generikums Abiral einschließlich carve-out
„4.1 Anwendungsgebiete“	<p>„ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren 	<p>„ZYTIGA <u>Abiral</u> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). - zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren

	<i>Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“</i>	<i>Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“</i>
<i>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung“</i>	<p>„[...]“</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>[...]</p> <p>Dosierung von Prednison oder Prednisolon</p> <p>Beim mHSPC wird ZYTIGA mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.</p> <p>Beim mCRPC wird ZYTIGA mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.</p> <p>[...]</p> <p>Empfohlene Kontrollen</p> <p>[...]</p> <p>Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.</p> <p>[...]“</p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>[...]</p> <p>Dosierung von Prednison oder Prednisolon</p> <p>Beim mHSPC wird ZYTIGA <u>Abiral</u> mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.</p> <p>Beim mCRPC wird ZYTIGA <u>Abiral</u> mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.</p> <p>[...]</p> <p>Empfohlene Kontrollen</p> <p>[...]</p> <p>Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA, Abiral <u>Prednison oder</u> <u>und</u> Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.</p> <p>[...]“</p>
<i>„4.3 Gegenanzeigen“</i>	<p>„[...]“</p> <p>- ZYTIGA mit Prednison oder Prednisolon ist in der Kombination mit Ra-223 kontraindiziert.“</p>	<p>„[...]“</p> <p>- ZYTIGA <u>Abiral</u> mit Prednison oder Prednisolon ist in der Kombination mit Ra-223 kontraindiziert.“</p>
<i>„4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“</i>	<p>„[...]“</p> <p><u>Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen</u></p> <p>Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit ZYTIGA nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkorti-</p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen</u></p> <p>Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit ZYTIGA <u>Abiral</u> nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineral-</p>

	<p>koiden überwacht werden (siehe Informationen oben).</p> <p>Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.</p> <p>[...]</p> <p><u>Hypoglykämie</u></p> <p>Es wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, wenn ZYTIGA mit Prednison/Prednisolon von Patienten angewendet wurde, die bei einem vorbestehenden Diabetes Pioglitazon oder Repaglinid erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes beobachtet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Kombination von Abirateron und Prednison/Prednisolon mit Ra-223</u></p> <p>Die Behandlung mit Abirateron und Prednison/Prednisolon in der Kombination mit Ra-223 ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grund hierfür ist ein erhöhtes Frakturrisiko und ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom, wie in klinischen Studien beobachtet wurde.</p> <p>Es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von 5 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis ZYTIGA in Kombination mit Prednison/Prednisolon zu beginnen.“</p>	<p>kortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).</p> <p>Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.</p> <p>[...]</p> <p><u>Hypoglykämie</u></p> <p>Es wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, wenn ZYTIGA <u>Abiral</u> mit Prednison/Prednisolon von Patienten angewendet wurde, die bei einem vorbestehenden Diabetes Pioglitazon oder Repaglinid erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes beobachtet werden.</p> <p>[...]</p> <p><u>Kombination von Abirateron und Prednison/Prednisolon mit Ra-223</u></p> <p>Die Behandlung mit Abirateron und Prednison/Prednisolon in der Kombination mit Ra-223 ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Grund hierfür ist ein erhöhtes Frakturrisiko und ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom, wie in klinischen Studien beobachtet wurde.</p> <p>Es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von 5 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis ZYTIGA <u>Abiral</u> in Kombination mit Prednison/Prednisolon zu beginnen.“</p>
--	--	--

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Fachinformation von Zytiga^{®[119]} und eines Vorschlags einer generischen Fachinformation zu Abiral (Änderungsmodus hinzugefügt).

Die vorgeschlagenen Änderungen sind im Einklang mit „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39]. Da die Streichung der gemeinsamen Einnahme von Abirateronacetat speziell mit Prednison eine Information darstellt, die sich auf die patentierte Indikation bezieht und diese Information für die sichere Anwendung des Arzneimittels nicht erforderlich ist, ist sie in den Abschnitten „4.1 Anwendungsgebiete“ und „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ erlaubt. Da die Streichung der gemeinsamen Einnahme von Abirateronacetat mit Prednison nicht sicherheitsrelevant ist, ist die Limitierung auf die gemeinsame Einnahme mit Prednisolon in den Abschnitten „4.3 Gegenanzeigen“ und „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ ebenfalls im Einklang mit besagtem Q&A-Dokument.

In Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ der patentbedingt geänderten Fachinformation des Generikums Abiral wurden dagegen keine Änderungen vorgenommen. So blieben Beschreibung und Ergebnisse der Wirksamkeitsstudie 3011 betreffend die Einnahme von Abirateronacetat zusammen mit Prednison ebenso unberührt wie Beschreibung und Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien 301 und 302 betreffend die gemeinsame Einnahme von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon. Diesbezügliche Änderungen wurden als nicht erforderlich angesehen, da die Angaben in Abschnitt 5.1 keine Anleitung zur gemeinsamen Einnahme von Abirateronacetat mit Prednison darstellen, sondern lediglich Studienergebnisse wiedergeben. Dies gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund der Limitierung der klinischen Angaben aus Abschnitt 4, wie unter „4.1 Anwendungsgebiete“, auf die gemeinsame Einnahme des Generikums mit Prednisolon. Es wurde daher die Auffassung vertreten, dass im Falle einer Vermarktung daraus keine Patentverletzung abgeleitet werden kann. Die Angaben zu den Wirksamkeitsstudien 3011, 301 und 302 hätten im Übrigen auch nicht gestrichen werden können. Schließlich stellen diese Studien die einzigen in der Fachinformation beschriebenen klinischen Studien zu den drei unter „4.1 Anwendungsgebiete“ aufgeführten Indikationen dar, so dass sie für die Darstellung des jeweiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und folglich für die Auswahl einer geeigneten Therapie von Patienten durch den jeweiligen Arzt unabdingbar sind. Auch hätten die Angaben zu den Studien 301 und 302 nicht auf die gemeinsame Einnahme von Abirateronacetat mit Prednisolon (anstelle von Prednison) reduziert werden können, da die Fachinformation diesbezüglich nicht zwischen Patienten, die Prednison eingenommen

haben, einerseits und solchen, die Prednisolon eingenommen haben, andererseits unterscheidet. Eine Streichung des Begriffs „Prednisolon“ in den Angaben zu den Studien 301 und 302 hätte somit eine Verfälschung von Beschreibung und Ergebnissen der Studien dargestellt.

b) Prüfung der äquivalenten Patentverletzung

Nach Durchführung des beschriebenen carve-outs der gemeinsamen Verwendung von Abirateronacetat mit Prednison zur Behandlung von Prostatakrebs hätte auch bei Fortbestand des besagten Patents keine wortsinngemäße Patentverletzung vorgelegen, da dadurch nicht mehr sämtliche Merkmale der genannten Patentansprüche gemäß dem Verständnis des Fachmanns, wie er im Patentwesen definiert ist^[22], verwirklicht sind.

Wie im Folgenden gezeigt wird, hätte nach einem solchen carve-out auch keine äquivalente Patentverletzung vorgelegen. Bei Fortbestand des Patents hätte folglich ein wie vorstehend beschriebenes skinny labelling einen patentverletzenden cross-label-use verhindern können.

Zwar ist die Kombination von Abirateronacetat mit Prednisolon der Kombination mit Prednison gleichwirkend und kann vom Fachmann auch als gleichwirkend aufgefunden werden. Entscheidend ist im vorliegenden Fall jedoch, dass in Absatz 38 der allgemeinen Beschreibung des Patents EP 2 478 907 B1 angegeben ist, dass die Kombination von Abirateronacetat mit anderen Steroiden wie zum Beispiel Prednisolon ebenfalls eine Ausführungsform der Erfindung darstellt. Da diese alternative Kombination unmittelbar und eindeutig im Beschreibungstext des Patents offenbart ist, im Patent aber nicht beansprucht ist, hätte der Fachmann sie nicht als der Kombination von Abirateronacetat mit Prednison gleichwertige Lösung in Betracht gezogen und daher angenommen, dass sie vom Schutz des Patents nicht erfasst werden soll. Das dritte Kriterium bei der Bewertung der Frage der äquivalenten Patentverletzung wäre somit nicht erfüllt gewesen. Diese Bewertung basiert auf den Entscheidungen „Okklusionsvorrichtung“ und „Diglycid-Verbindung“ des BGH aus 2011,^[124, 125] wonach eine Patentverletzung mit äquivalenten Mitteln grundsätzlich zu verneinen ist, wenn die Beschreibung mehrere Möglichkeiten einschließlich dem äquivalenten Mittel offenbart, wie eine bestimmte technische Wirkung

erzielt werden kann, jedoch nur eine dieser Möglichkeiten in den Patentanspruch aufgenommen worden ist, die vom äquivalenten Mittel abweicht.

Der BGH hat im Jahr 2016 insbesondere in der Entscheidung „Pemetrexed“^[24], die jedoch im vorliegenden Abirateron-Fall nicht anwendbar ist, seine Rechtsprechung zur Äquivalenz aus den Entscheidungen „Okklusionsvorrichtung“ und „Diglycidverbindung“ weiterentwickelt und die zuletzt restriktive Rechtsprechung der Instanzgerichte korrigiert.^[126] Dieser Entscheidung zufolge kann eine äquivalente Patentverletzung dann durchaus vorliegen, wenn die als Äquivalent in Betracht kommende Ausführungsform in der Beschreibung nicht ausdrücklich offenbart ist, sondern lediglich unter die in der Beschreibung des Patents offenbarte Gattung von chemischen Verbindungen fällt. Eine Übertragung der Rechtsprechung zur Auswahl zwischen in der Beschreibung ausdrücklich offenbarten Alternative auf nicht ausdrücklich offenbarte, aber für den Fachmann auffindbare Alternativen lehnt der BGH dieser Entscheidung zufolge damit ab. Sie ist zwar nicht definitiv ausgeschlossen, hierfür ist jedoch eine besondere Rechtfertigung im Einzelfall erforderlich.^[127]

3.5 Maßnahmen zur Verringerung des Patentverletzungsrisikos

Wie das vorherige Kapitel 3.4 gezeigt hat, bestehen selbst bei einem patentbedingten skinny labelling je nach den Umständen des Einzelfalls insbesondere aufgrund von herrichtungsfreiem cross-label-use noch Patentverletzungsrisiken. Im Folgenden soll erörtert werden, welche Möglichkeiten es für Generikaunternehmen bei einem patentbedingten skinny labelling zur weiteren Reduzierung des Patentverletzungsrisikos gibt. Allgemein gesagt, hängt die Frage, welche Maßnahme im Einzelfall angemessen ist, von den jeweiligen Umständen ab. Dabei ist, beispielsweise im Hinblick auf die Entscheidung „Fulvestrant“^[20], insbesondere zu berücksichtigen, wie groß die Wahrscheinlichkeit bzw. Häufigkeit einer patentgemäßen Benutzung ist.^[128]

3.5.1 Hinweise der Generikaunternehmen an Ärzte bzw. Apotheker

Generikaunternehmen können über Hinweise an Ärzte deren Verschreibungsverhalten und somit die Einnahme von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln beeinflussen. Bei Arzneimitteln, die nicht verschreibungspflichtig sind, sind vor allem die Apotheken Adressat solcher Hinweise, die den Kunden üblicherweise beim Erwerb solcher Arzneimittel beraten.^[7]

So können Generikaunternehmen - begleitend zum skinny labelling - eventuell verbleibende Patentverletzungsrisiken durch entsprechende Hinweise minimieren, die verschreibende Ärzte dazu bewegen sollen, im Fall der Behandlung in der patentgeschützten und entsprechend von den Generikaunternehmen aus der Fachinformation herausgenommenen Indikation nur solche Arzneimittel wie insbesondere das Originalprodukt zu verschreiben, die für diese Indikation zugelassen sind, und gleichzeitig die Substitution auszuschließen. Dies würde dazu beitragen, dass es seltener zu einer Abweichung des abgegebenen vom verschriebenen Arzneimittel kommt, auch wenn dies die Ärzte hinsichtlich der Budgetrestriktion vor Herausforderungen stellt.^[68, 114] Derartige Hinweise sollen sicherstellen, dass die unmittelbar patentverletzende Verwendung der Generika mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen wird, und gleichzeitig den wirtschaftlichen Verkehr mit den Generika außerhalb der patentierten Indikation nicht beeinträchtigen.^[128-130] Hinsichtlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel lässt sich für Generikaunternehmen das Patentverletzungsrisiko analog durch geeignete Hinweise an die Apotheken verringern, die die Abgabe von Generika zur Behandlung in der patentgeschützten Indikation verhindern sollen.^[7]

3.5.1.1 Hinweise in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation am Beispiel von Fingolimod

In dem häufigen Fall, dass die Verschreibung bzw. Abgabe von Arzneimitteln in einem nicht überschaubaren Kreis stattfindet, bietet sich als Ort solcher „Gefahrenhinweise“ auf die patentverletzende Indikation bzw. Dosierung für verschreibungspflichtige Arzneimittel insbesondere die Fachinformation an, und für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel die Gebrauchsinformation. Schweigt die generische Fach- bzw. Gebrauchsinformation zu der patentgemäßen Verwendung und ist für eine patentgemäße Verschreibung wegen der tatsächlichen Verschreibungsübung auch kein entsprechender Hinweis erforderlich (vgl. die Entscheidung „Fulvestrant“^[20]), kann durch die Aufnahme eines Gebrauchsverbots bewirkt werden, dass die patentgemäße Verwendung trotzdem „außerhalb der durch die Fach- bzw. Gebrauchsinformation gegebenen Anleitung für die ärztliche Verordnung“ bleibt.^[7]

Solche sprachlichen Hinzufügungen in der generischen Fach- bzw. Gebrauchsinformation aus Patentgründen stehen den bestehenden zulassungsrechtlichen Regelungen nicht entgegen. Hinsichtlich des MRP-/DCP-Verfahrens regelt das Dokument „CMDh Questions

& Answers on Usage Patents“^[39] zudem unter Punkt 6, dass die Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene darüber entscheiden sollen, ob in einer Gebrauchsinformation ein Hinweis zum patentbedingten Fehlen von Indikationen bzw. Dosierungen ergänzt werden soll; die Regelung gilt für die Fachinformation entsprechend. Dies lässt auch die Option offen, dass ein solcher Hinweis auf Initiative des den Zulassungsantrag einreichenden Generikaunternehmens erfolgt. Gemäß dem Vorschlag der CMDh sollte ein solcher Hinweis in der Gebrauchsinformation, und entsprechend auch in der Fachinformation, standardmäßig folgendermaßen lauten:

„(Active substance) which is contained in (product) (may also be/is also) authorised to treat other conditions which are not mentioned in this leaflet.[...].“

Ob eine derartige Standardformulierung allerdings die patentverletzende Verschreibungspraxis reduziert und nicht noch fördert, erscheint fraglich. Schließlich könnte sie vom Arzt bzw. Apotheker vielmehr als Anregung dazu verstanden werden, das betreffende Generikum auch in der herausgenommenen Indikation bzw. Dosierung einzusetzen. Damit patentbedingte Hinweise die patentverletzende Verschreibungspraxis reduzieren und nicht noch fördern, sollen sie nach Auffassung von Kühnen neutral gehalten werden und insbesondere keine Angaben enthalten, wonach die Beschränkung der Indikationen bzw. Dosierungen patentrechtlich und damit nicht medizinisch bedingt ist.^[7]

Die Vornahme eines skinny labellings, das ein geeignetes Gebrauchsverbot einschließt, und die Motivation dafür sollen im Folgenden am Beispiel der patentbedingt geänderten Fachinformation von Fingolimod Tiefenbacher^[131] beschrieben werden, die der generischen Zulassung der Alfred E. Tiefenbacher GmbH & Co. KG (AET) in den Niederlanden zum Originalprodukt Gilenya® des Originators Novartis zugrunde liegt.

Die patentbedingten Änderungen in der generischen Fachinformation sind durch das europäische Originatorpatent EP 3 453 387 B1^[132] mit Ablaufdatum 21.12.2029 begründet. Tabelle 12 zeigt den relevanten Anspruch 2 des Patents in deutscher Fassung und dem gegenüber die Abschnitte „4.1 Anwendungsgebiete“ und auszugsweise „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ der deutschen Fachinformation des zentral zugelassenen und verschreibungspflichtigen Originalprodukts Gilenya®^[133], das den Wirkstoff Fingolimod enthält. Die elfjährige Marktexklusivität, die eine einjährige Verlängerung der Markt-

exklusivität für die pädiatrische Indikation einschließt, ist bereits am 22.03.2022 abgelaufen, so dass das Patent bei Markteintritt zu berücksichtigen ist.

<p>Patentanspruch 2</p>	<p>„S1P-Rezeptor-Modulators oder -Agonisten zur Verwendung bei der Behandlung einer Autoimmunerkrankung, wobei die Autoimmunerkrankung aus der Liste bestehend aus multipler Sklerose, Polymyositis, Lupusnephritis, rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen und Psoriasis ausgewählt ist, wobei vor Beginn der Verabreichung des S1P-Rezeptor-Modulators oder -Agonisten in der therapeutischen Standard-Tagesdosierung der S1P-Rezeptor-Modulator oder -Agonist in einer Tagesdosierung verabreicht wird, die niedriger ist als die therapeutische Standard-Tagesdosierung während einer anfänglichen Behandlungsperiode, und wobei die höchste anfängliche Dosierung zwischen 0,01 mg und 0,30 mg liegt.“</p>
<p>„4.1 Anwendungsgebiete“</p>	<p>„Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“
<p>„4.2 Dosierung und Art der Anwendung“</p>	<p>„Der Beginn und die Überwachung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose besitzt.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Bei Erwachsenen ist die empfohlene Dosierung von Fingolimod die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg.</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 10 Jahren) hängt die empfohlene Dosierung vom Körpergewicht ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,25 mg Kapsel. - Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht > 40 kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,5 mg Kapsel. <p>Kinder und Jugendliche, die mit 0,25 mg Kapseln beginnen und später ein stabiles Körpergewicht über 40 kg erreichen, sollten auf die 0,5 mg Kapseln umgestellt werden.</p>

	<p><i>Bei der Umstellung von der 0,25 mg Tagesdosis auf eine 0,5 mg Tagesdosis wird bei Gabe der ersten Dosis dieselbe Überwachung wie bei Therapiebeginn empfohlen.</i></p> <p><u><i>Besondere Patientengruppen</i></u></p> <p><i>[...]</i></p> <p><u><i>Kinder und Jugendliche</i></u></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod bei Kindern im Alter unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p><i>Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern im Alter von 10-12 Jahren vor (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).</i></p> <p><i>[...]“</i></p>
--	---

Tabelle 12: Anspruch 2 des Patents EP 3 453 387 B1^[132] sowie Auszug aus der Fachinformation von Gilenya[®].^[133]

Novartis könnte argumentieren, dass das besagte Patent Aspekte der Dosisumstellung von 0,25 mg auf 0,5 mg Fingolimod in der pädiatrischen Population (von 10 Jahren oder älter) abdeckt. Dementsprechend ist gegen die Erteilung des Patents ein Einspruchsverfahren vor dem europäischen Patentamt anhängig.^[134] AET hat zudem, wie man am Beispiel der generischen Fachinformation von Fingolimod Tiefenbacher^[131] zu der aktuellen Zulassung von AET in den Niederlanden erkennen kann, aufgrund des besagten Patents bezüglich der indizierten pädiatrischen Patientenpopulation, unabhängig vom Körpergewicht, einen carve-out vorgenommen. Die generische Fachinformation beschränkt sich patentbedingt außerdem auf die 0,5 mg Dosierungsform des Wirkstoffs Fingolimod, d.h. die 0,25 mg Dosierungsform wurde aus der Fachinformation herausgestrichen.

Tabelle 13 stellt den einschlägigen Textpassagen der englischen Fachinformation von Gilenya[®]^[133] die entsprechenden Textpassagen der englischsprachigen generischen Fachinformation von Fingolimod Tiefenbacher in den Niederlanden^[131] gegenüber. Zum besseren Verständnis der Änderungen werden dabei die Textpassagen der geänderten Fachinformation gegenüber jenen des Originators im Änderungsmodus dargestellt.

Abschnitt der Fachinformation	Fachinformation Gilenya [®]	Fachinformation Fingolimod Tiefenbacher
„1. Name of the medicinal product“	„ <i>Gilenya 0.25 mg hard capsules</i> <i>Gilenya 0.5 mg hard capsules“</i>	„ <i>Gilenya 0.25 mg hard capsules</i> <u><i>Fingolimod Tiefenbacher 0.5 mg hard capsules“</i></u>

<p>„2. Qualitative and quantitative composition“</p>	<p>„Gilenya 0.25 mg hard cap- Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride). For the full list of excipients, see section 6.1.“</p>	<p>„Gilenya 0.25 mg hard capsules Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride). For the full list of excipients, see section 6.1.“</p>
<p>„3. Pharmaceutical Form“</p>	<p>„Hard capsule Gilenya 0.25 mg hard capsules Capsule of 16 mm with ivory opaque cap and body, with black radial imprint “FTY 0.25mg” on cap and black radial band on body. Gilenya 0.5 mg hard capsules Capsule of 16 mm with bright yellow opaque cap and white opaque body; imprint with black ink, “FTY0.5 mg” on cap and two radial bands imprinted on the body with yellow ink.“</p>	<p>„Hard capsule Gilenya 0.25 mg hard capsules Capsule of 16 mm with ivory opaque cap and body, with black radial imprint “FTY 0.25mg” on cap and black radial band on body. Gilenya 0.5 mg hard capsules Capsule of 16 mm with bright yellow opaque cap and white opaque body; imprint with black ink, “FTY0.5 mg” on cap and two radial bands imprinted on the body with yellow ink.“ <u>Capsule, hard</u> <u>Hard capsules, size 3, with a white cap imprinted “0.5 mg” and a white body imprinted “MF” with black ink. The capsules contain a white to off-white powder.“</u></p>
<p>„4.1 Therapeutic indications“</p>	<p>„Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: - Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1).</p>	<p>„Gilenya Fingolimod Tiefenbacher is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: - Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and</p>

	<p>or</p> <p>- Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.“</p>	<p>information about washout periods see sections 4.4 and 5.1).</p> <p>or</p> <p>- Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.</p> <p><u>For paediatric patients aged 10 years and older a fingolimod containing drug product from a different company is registered in the European Union.“</u></p>
<p>„4.2 Posology and method of administration“</p>	<p>„The treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in multiple sclerosis.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>In adults, the recommended dose of fingolimod is one 0.5 mg capsule taken orally once daily.</p> <p>In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paediatric patients with body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - Paediatric patients with body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily. <p>Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules.</p> <p>When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the same first dose monitoring as for treatment initiation.</p>	<p>„The treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in multiple sclerosis.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>In adults, the recommended dose of fingolimod <u>Tiefenbacher</u> is one 0.5 mg capsule taken orally once daily.</p> <p>In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paediatric patients with body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - Paediatric patients with body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily. <p>Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules.</p> <p>When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the</p>

	<p>[...] <u>Special populations</u> [...] <u>Paediatric population:</u> <i>The safety and efficacy of fingolimod in children aged below 10 years have not yet been established. No data are available.</i> <i>There are very limited data available in children between 10–12 years old (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).</i> [...]“</p>	<p>same first dose monitoring as for treatment initiation. [...] <u>Special populations</u> [...] <u>Paediatric population:</u> <i>The safety and efficacy of fingolimod in children aged below 10 years have not yet been established. No data are available.</i> There are very limited data available in children between 10–12 years old (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). <u>Fingolimod is also authorized for use in paediatric patients aged 10 years and older. For paediatric patients, other fingolimod containing medicinal products are registered in the European Union and should be used.</u> [...]“</p>
<p>„4.4 Special warnings and precautions for use“</p>	<p>„[...]“ <u>Paediatric population</u> <i>The safety profile in paediatric patients is similar to that in adults and the warnings and precautions for adults therefore also apply to paediatric patients.</i> <i>In particular, the following should be noted when prescribing Gilenya to paediatric patients:</i> <ul style="list-style-type: none"> - Precautions should be followed at the time of the first dose (see “Bradyarrhythmia” above). The same precautions as for the first dose are recommended when patients are switched from the 0.25 mg to the 0.5 mg daily dose. - In the controlled paediatric trial D2311, cases of seizures, anxiety, depressed mood and depression have been reported with a higher incidence in pa- </p>	<p>„[...]“ <u>Paediatric population</u> The safety profile in paediatric patients is similar to that in adults and the warnings and precautions for adults therefore also apply to paediatric patients. In particular, the following should be noted when prescribing Gilenya to paediatric patients: <ul style="list-style-type: none"> Precautions should be followed at the time of the first dose (see “Bradyarrhythmia” above). The same precautions as for the first dose are recommended when patients are switched from the 0.25 mg to the 0.5 mg daily dose. In the controlled paediatric trial D2311, cases of seizures, anxiety, depressed mood and depression have been reported with a higher incidence in pa- </p>

	<p>tients treated with fingolimod compared to patients treated with interferon beta-1a. Caution is required in this subgroup population (see "Paediatric population" in section 4.8).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on Gilenya. - It is recommended that paediatric patients complete all immunisations in accordance with current immunisation guidelines before starting Gilenya therapy (see "Infections" above). - There are very limited data available in children between 10–12 years old, less than 40 kg or at Tanner stage <2 (see sections 4.8 and 5.1). Caution is required in these subgroups due to very limited knowledge available from the clinical study. - Long-term safety data in the paediatric population are not available." 	<p>tients treated with fingolimod compared to patients treated with interferon beta-1a. Caution is required in this subgroup population (see "Paediatric population" in section 4.8).</p> <p>–Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on Gilenya.</p> <p>–It is recommended that paediatric patients complete all immunisations in accordance with current immunisation guidelines before starting Gilenya therapy (see "Infections" above).</p> <p>–There are very limited data available in children between 10–12 years old, less than 40 kg or at Tanner stage <2 (see sections 4.8 and 5.1). Caution is required in these subgroups due to very limited knowledge available from the clinical study.</p> <p>–Long term safety data in the paediatric population are not available."</p>
<p>„4.8 Undesirable effects“</p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Bradyarrhythmia</u></p> <p>[...]</p> <p>In multiple sclerosis clinical studies first-degree atrioventricular block (prolonged PR interval on ECG) was detected after treatment initiation in adult and paediatric patients [...].</p> <p>[...]</p> <p><u>Liver function</u></p> <p>Increased hepatic enzymes have been reported in adult and paediatric multiple sclerosis patients treated with fingolimod [...].</p> <p>[...]</p> <p><u>Paediatric population</u></p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Bradyarrhythmia</u></p> <p>[...]</p> <p>In multiple sclerosis clinical studies first-degree atrioventricular block (prolonged PR interval on ECG) was detected after treatment initiation in adult and paediatric patients [...].</p> <p>[...]</p> <p><u>Liver function</u></p> <p>Increased hepatic enzymes have been reported in adult and paediatric multiple sclerosis patients treated with fingolimod [...].</p> <p>[...]</p> <p><u>Paediatric population</u></p>

	<p><i>In the controlled paediatric trial D2311 (see section 5.1), the safety profile in paediatric patients (10 to below 18 years of age) receiving fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg daily was overall similar to that seen in adult patients. There were, nevertheless, more neurological and psychiatric disorders observed in the study. Caution is needed in this subgroup due to very limited knowledge available from the clinical study.</i></p> <p><i>In the paediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of fingolimod-treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients.</i></p> <p><i>Depression and anxiety are known to occur with increased frequency in the multiple sclerosis population. Depression and anxiety have also been reported in paediatric patients treated with fingolimod.</i></p> <p><i>Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on fingolimod.</i></p> <p><i>[...]“</i></p>	<p><i>In the controlled paediatric trial D2311 (see section 5.1), the safety profile in paediatric patients (10 to below 18 years of age) receiving fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg daily was overall similar to that seen in adult patients. There were, nevertheless, more neurological and psychiatric disorders observed in the study. Caution is needed in this subgroup due to very limited knowledge available from the clinical study.</i></p> <p><i>In the paediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of fingolimod-treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients.</i></p> <p><i>Depression and anxiety are known to occur with increased frequency in the multiple sclerosis population. Depression and anxiety have also been reported in paediatric patients treated with fingolimod.</i></p> <p><i>Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on fingolimod.</i></p> <p><i>[...]“</i></p>
<p>„5.1 Pharmacodynamic properties“</p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p><i>The efficacy and safety of once-daily doses of fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg (dose selected based on body weight and exposure measurements) have been established in paediatric patients aged 10 to <18 years with relapsing-remitting multiple sclerosis.</i></p> <p><i>Study D2311 (PARADIGMS) was a double-blind, double-dummy, active-controlled study with flexible duration up to 24 months, with 215 patients 10 to <18 years old (n=107 on fingolimod, 108 on interferon beta-1a 30 µg</i></p>	<p>„[...]“</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p><i>The efficacy and safety of once-daily doses of fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg (dose selected based on body weight and exposure measurements) have been established in paediatric patients aged 10 to <18 years with relapsing-remitting multiple sclerosis.</i></p> <p><i>Study D2311 (PARADIGMS) was a double-blind, double-dummy, active-controlled study with flexible duration up to 24 months, with 215 patients 10 to <18 years old (n=107 on fingolimod, 108 on interferon beta-1a 30 µg</i></p>

	<p><i>by intramuscular injection once weekly).</i></p> <p><i>Median values for baseline characteristics were: age 16 years, median disease duration 1.5 years and EDSS score 1.5. The majority of patients were Tanner stage 2 or higher (94.4%) and were >40 kg (95.3%). Overall, 180 (84%) of patients completed the core phase on study drug (n=99 [92.5%] on fingolimod, 81 [75%] on interferon beta-1a). Outcome results are shown in Table 4.</i></p> <p><i>Table 4 Study D2311 (PARADIGMS): main results</i></p> <p><i>[...]"</i></p>	<p><i>by intramuscular injection once weekly).</i></p> <p><i>Median values for baseline characteristics were: age 16 years, median disease duration 1.5 years and EDSS score 1.5. The majority of patients were Tanner stage 2 or higher (94.4%) and were >40 kg (95.3%). Overall, 180 (84%) of patients completed the core phase on study drug (n=99 [92.5%] on fingolimod, 81 [75%] on interferon beta-1a). Outcome results are shown in Table 4.</i></p> <p><i>Table 4 Study D2311 (PARADIGMS): main results</i></p> <p><i>[...]"</i></p>
<p><i>„5.2 Pharmacokinetic properties“</i></p>	<p><i>„[...]</i></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p><i>In paediatric patients (10 years of age and above), fingolimod-phosphate concentrations increase in an apparent dose proportional manner between 0.25 mg and 0.5 mg.</i></p> <p><i>Fingolimod-phosphate concentration at steady state is approximately 25% lower in paediatric patients (10 years of age and above) following daily administration of 0.25 mg or 0.5 mg fingolimod compared to the concentration in adult patients treated with fingolimod 0.5 mg once daily.</i></p> <p><i>There are no data available for paediatric patients below 10 years old.“</i></p>	<p><i>„[...]</i></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p><i>In paediatric patients (10 years of age and above), fingolimod-phosphate concentrations increase in an apparent dose proportional manner between 0.25 mg and 0.5 mg.</i></p> <p><i>Fingolimod-phosphate concentration at steady state is approximately 25% lower in paediatric patients (10 years of age and above) following daily administration of 0.25 mg or 0.5 mg fingolimod compared to the concentration in adult patients treated with fingolimod 0.5 mg once daily.</i></p> <p><i>There are no data available for paediatric patients below 10 years old.“</i></p>

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Fachinformation von Gilenya[®][133] und der generischen Fachinformation von Fingolimod Tiefenbacher^[131] (Änderungsmodus hinzugefügt).

Die vorgenommenen Streichungen in der generischen Fachinformation sind im Einklang mit dem Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] und wurden dementsprechend von der niederländischen Zulassungsbehörde akzeptiert. So wurden in den

Abschnitten „4.1. Therapeutic indications“ und „4.2. Posology and method of administration“ die Informationen zur pädiatrischen Patientenpopulation von 10 oder mehr Jahren gestrichen, und ebenso in Abschnitt „5.1. Pharmacodynamic properties“ Informationen zur Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie D2311 an der besagten Population; sämtliche dieser gestrichenen Informationen sind für die sichere Anwendung des Arzneimittels in der von der generischen Fachinformation abgedeckten Erwachsenenpopulation nicht relevant. Entsprechend können die Informationen zur pädiatrischen Population in den Abschnitten „4.4. Special warnings and precautions for use“ und „4.8 Undesirable effects“ ausnahmsweise ebenfalls entfallen, da sie nicht mehr von der in der Fachinformation angegebenen Indikation abgedeckt sind. Gleiches gilt für die pharmakokinetischen Daten zur pädiatrischen Population in Abschnitt 5.2. Die nicht sicherheitsrelevanten Angaben zur niedrigeren Dosierungsform enthaltend lediglich 0,25 mg Fingolimod in den Abschnitten „1. Name of the medicinal product“, „2. Qualitative and quantitative composition“ und „3. Pharmaceutical form“ konnten ebenfalls gestrichen werden.

Wie Tabelle 13 zu entnehmen ist, hat AET in der Fachinformation zur Minimierung des Patentverletzungsrisikos über die beschriebenen Streichungen hinaus in Abschnitt 4.2 ein „Gebrauchsverbot“ mit folgendem Wortlaut ergänzt:

„Fingolimod is also authorized for use in paediatric patients aged 10 years and older. For paediatric patients, other fingolimod containing medicinal products are registered in the European Union and should be used.“

In der generischen Fachinformation von AET ist somit nicht lediglich die mutmaßlich patentgemäße Verwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Patientenpopulation sprachlich herausgenommen worden, sondern es wird darin darüber hinaus speziell für die pädiatrische Population auf zugelassene Fingolimod enthaltende Arzneimittel anderer Unternehmen verwiesen, die anstelle von Fingolimod Tiefenbacher verwendet werden sollen (vergleiche auch die entsprechende Hinzufügung in Abschnitt 4.1). Das „Gebrauchsverbot“ rät somit für die pädiatrische Indikation von der Anwendung des betreffenden Generikums ab und stellt vor allem keinen Hinweis dar, wonach die Beschränkung der Patientenpopulation lediglich patentrechtlich und damit nicht medizinisch bedingt ist. Durch das vorliegende „Gebrauchsverbot“ scheidet eine herrichtungsfreie Patentverletzung auf Basis der Fachinformation folglich aus.^[7]

Die Gebrauchsinformation zu Fingolimod Tiefenbacher^[135] in den Niederlanden enthält neben entsprechenden patentbedingten Streichungen ein vergleichbares „Gebrauchsverbot“ mit folgendem Wortlaut:

„Fingolimod is also authorised for use in children aged 10 years and older. A fingolimod containing drug product from a different company is registered in the European Union. Ask your doctor or pharmacist if you have further questions.“

Gemäß dem Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39], Punkt 6, sollen in einer Gebrauchsinformation derartige Hinweise in der „Blue Box“ aufgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Bereich mit einem blauen Rahmen, in dem in einer Gebrauchsinformation länderspezifische Informationen gebündelt werden sollen, beispielsweise zum Preis des Arzneimittels, zu den Erstattungsbedingungen der Sozialversicherungsträger oder zum Rechtsstatus für die Versorgung des Patienten. In Abstimmung mit der zuständigen Zulassungsbehörde kann von der Platzierung solcher Informationen in der Blue Box einer Gebrauchsinformation jedoch auch abgewichen werden. So findet sich im vorliegenden Fall das „Gebrauchsverbot“ in Abschnitt 1 der generischen Gebrauchsinformation („*What Fingolimod Tiefenbacher is and what it is used for*“) wieder. Für Fachinformationen ist das „Blue Box“-Konzept zudem nicht vorgesehen.^[136]

3.5.1.2 Einzelhinweise an Ärzte oder Apotheker

Findet eine patentgemäße Verschreibung dagegen nur durch einzelne den Generikaunternehmen bekannte Ärzte statt, sind belehrende Einzelhinweise der Generikaunternehmen gegenüber den betreffenden Ärzten ausreichend. Einzelhinweise an Ärzte bzw. Apotheker können auch bei nicht indikationsbeschränkten Rabattverträgen sinnvoll sein. Solche Einzelhinweise an Ärzte bzw. Apotheker, wonach ein Generikum nicht gemäß einer bestimmten patentgemäßen Indikation bzw. Dosierung eingesetzt werden darf, können beispielsweise über im Außendienst tätige Pharmareferenten und über digitale Beratungstools der Generikaunternehmen erfolgen.^[7]

3.5.1.3 Hinweise an Ärzte oder Apotheker auf nachträgliche patentbedingte Änderungen der Fach- bzw. Gebrauchsinformation

In Deutschland ist der pharmazeutische Unternehmer im Fall von späteren Änderungen einer der Zulassung zugrunde liegenden Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, zudem gemäß § 11a, Abs. 2 AMG dazu verpflichtet, die geänderten Indikationen bzw.

Dosierungen den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen. Dabei kann die Zulassungsbehörde erforderlichenfalls Vorgaben zu Inhalt und Adressatenkreis machen. Die Bestimmung gilt auch für entsprechende patentbedingte Änderungen in generischen Fachinformationen.

Aus dieser anderweitig durchzusetzenden, ordnungsbehördlichen Auflage kann für Generikaunternehmen auch eine entsprechende patentrechtliche Hinweispflicht abgeleitet werden, um den Fortbestand einer eingeübten Verschreibungspraxis nach Verschärfung der Patentsituation zeitnah entsprechend anzupassen. Für Generikaunternehmen empfiehlt sich somit, bei nachträglichen patentbedingten Änderungen im Sinne eines carve-outs je nach den Umständen des Einzelfalls zur Verringerung des Patentverletzungsrisikos derartige Hinweise vorzunehmen. Zur Beurteilung, ob die Vornahme solcher Hinweise erforderlich ist, können dabei die in der Entscheidung „Fulvestrant“ des OLG Düsseldorf^[20] hinsichtlich der Frage der herrichtungsfreien Haftung aufgestellten Kriterien entsprechend herangezogen werden.

Den Adressatenkreis der Hinweise bilden üblicherweise im Fall verschreibungspflichtiger Arzneimittel die Ärzte und im Fall nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel die Apotheker, in Anlehnung daran, wer den zu unterbindenden Patenteingriff im Wesentlichen herbeiführt. Dabei kann es verhältnismäßig sein, die betreffenden Verbände und Interessengemeinschaften zu unterrichten, anstatt sämtliche involvierten Kliniken, niedergelassenen Ärzte bzw. Apotheker einzeln zu informieren. Voraussetzung dafür ist, dass der Organisationsgrad der betreffenden Ärzte bzw. Apotheker ausreichend hoch ist und die betreffenden Verbände bzw. Interessengemeinschaften zur Informationsweitergabe bereit sind. Damit die Hinweise die patentverletzende Verschreibungspraxis reduzieren und nicht noch fördern, sollten sie wie bereits vorstehend erläutert neutral gehalten werden und insbesondere keine Angaben enthalten, wonach die Beschränkung der Indikationen bzw. Dosierungen patentrechtlich und damit nicht medizinisch bedingt ist.^[7]

3.5.2 Handlungen im Zusammenhang mit Rabattverträgen

In Anlehnung an die Entscheidung des LG Hamburg im Fall Pregabalin^[110] können Generikaunternehmen - begleitend zum carve-out der betreffenden patentgeschützten Indikation in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation - zur Verringerung des mittelbaren Patent-

verletzungsrisikos zudem z.B. auf den Abschluss von Rabattverträgen hinwirken, die auf nicht patentgeschützte Indikationen limitiert sind. Dadurch kann grundsätzlich vermieden werden, dass durch in der Apotheke vorgenommene Substitutionen ein Generikum für eine patentgeschützte Indikation abgegeben wird.

Vermutlich besteht am Abschluss solcher Rabattverträge aber auf Seiten der Generikaunternehmen lediglich geringes Interesse, da dies deren Umsätze mit den entsprechenden Arzneimitteln schmälern würde.

Bei der Umsetzung von Rabattverträgen, die auf nicht patentgeschützte Indikationen limitiert sind, in die Praxis ergeben sich zudem mehrere Herausforderungen. Erläuterungen hierzu finden sich in Anhang II.^[7, 20, 68, 110, 111, 113, 114]

3.5.3 Werbung eines Generikaunternehmens

Wie vorstehend in Kapitel 3.4.3.2 näher erläutert, können sich für Generikaunternehmen bei mit einem patentbedingten skinny labelling versehenen - und somit nicht sinnfällig für die patentgeschützte Indikation bzw. Dosierung hergerichteten - Generika aus Arzneimittelwerbung Patentverletzungsprobleme ergeben.

Kühen schlägt zur Vermeidung solcher Patentverletzungen vor, dass in der Werbung ein Hinweis auf eine patentbedingte Einschränkung von Indikationen bzw. Dosierungen erfolgen soll, wenn eine Wahrscheinlichkeit dafür besteht, dass der Inhalt der Werbung, ungeachtet einer die patentgemäße Verwendung bereits ausschließenden Fach- bzw. Gebrauchsinformation, zu einer Verordnung bzw. Verwendung gemäß dem Klagepatent führen kann.^[7]

Befasst sich die Werbung ausschließlich mit der patentfreien Verwendung, kann daraus eine (mittelbare) Patentverletzung in der Regel nicht abgeleitet werden, es sei denn, es gibt konkrete Anhaltspunkte dafür, dass die von der Werbung angesprochenen Kreise wie insbesondere Ärzte bzw. Apotheker das Generikum aufgrund der Werbung verstärkt in der patentverletzenden Indikation bzw. Dosierung verordnen bzw. abgeben. Bei der Beurteilung kann beispielsweise die Üblichkeit der patentgemäßen gegenüber der patentfreien Verwendung eine entscheidende Rolle spielen.^[128, 137] Schließlich reicht es gemäß § 10 PatG^[14] für die Bejahung der mittelbaren Verletzung bereits aus, wenn „es auf Grund der Umstände offensichtlich ist“, dass das Arzneimittel dazu geeignet und bestimmt

ist, patentgemäß verwendet zu werden. Auch in solchen Ausnahmefällen empfiehlt sich daher in der Werbung ein Hinweis auf eine patentbedingte Einschränkung der Verwendung des Generikums.

3.6 Ausgleich der Interessen von Originatoren und Generikaunternehmen

Exklusivitäten wie insbesondere Patentexklusivitäten sollen den Originatoren aufgrund der dahinterstehenden typischerweise sehr kostspieligen Innovationen eine angemessene finanzielle Belohnung bzw. Entschädigung liefern, allerdings ohne die generischen Wettbewerber unangemessen zu benachteiligen.^[9] Im Folgenden werden damit zusammenhängende Probleme nochmals kurz zusammengefasst und denkbare Lösungen hierzu vorgebracht. Dabei soll letztlich insgesamt ein fairer Ausgleich der Interessen der Originatoren und Generikaunternehmen vorgenommen werden.

3.6.1 Patentgeschützte Informationen in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation

Wie in Kapitel 3.4 an zahlreichen Beispielen herausgearbeitet wurde, besteht für Generikaunternehmen in vielen Projekten das Problem, dass der Markteintritt für das jeweilige Generikum als solches aufgrund von zeitlich nachgelagerten Patenten der zweiten medizinischen Indikation oder bisweilen auch regulatorischen Exklusivitäten, wie zum Beispiel „orphan drug“ Exklusivitäten, trotz deren limitierten Schutzbereichs über mehrere Jahre verzögert wird.

Dieses Prinzip kann insbesondere darin begründet liegen, dass die betreffenden Fach- bzw. Gebrauchsinformationen von durch die besagten (Patent-)Exklusivitäten geschützten Textpassagen nicht bereinigt werden können, wenn diese Textpassagen für die Arzneimittelsicherheit oder bisweilen auch -wirksamkeit relevant sind. Ein carve-out und somit skinny labelling ist in solchen Fällen nicht möglich.^[9, 138, 139] So haben beispielsweise Patente auf Dosierungsschemen für bestimmte Patientengruppen oder auf bestimmte Arzneimittelkombinationen trotz deren limitierten Schutzbereichs häufig das Potential, den Markteintritt von Generika als solches, d.h. nicht lediglich hinsichtlich der besagten Patientengruppe bzw. der besagten Arzneimittelkombination, über mehrere Jahre hinauszuzögern.^[63, 64, 75, 98, 99, 139]

Die Lösung des Problems solcher Sicherheitsaspekte abdeckenden (Patent)Exklusivitäten kann nicht darin liegen, dass künftig entgegen der gültigen Fassung der Dokumente „CMDh

Questions & Answers on Usage Patents“^[39] bzw. „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“^[36] auch sicherheitsrelevante Informationen aus Patentgründen aus Fach- bzw. Gebrauchsinformationen herausgestrichen werden können. Zum einen wäre eine solche Regeländerung nicht im Sinne der Patientensicherheit und widerspräche damit dem Gedanken der öffentlichen Gesundheit. Zum anderen wäre sie auch nicht im Interesse der Generikaunternehmen, insbesondere weil diese für ihre Produkte haften.^[139]

Medicines for Europe, eine Interessenvertretung der Generika- und Biosimilarindustrie in Europa, schlägt unter anderen zur Lösung dieses Problems eine Änderung von Art. 11 der RL 2001/83/EG^[30] vor.^[139] Tabelle 14 stellt dem derzeitigen Uabs. 2 einen Änderungsvorschlag gegenüber, der in einer Änderung von Art. 11, Uabs. 2 sowie Hinzufügung eines weiteren Unterabsatzes, d.h. Uabs. 3, besteht. Zum besseren Verständnis der Änderungen werden dabei die Textpassagen des Änderungsvorschlags gegenüber dem derzeitigen Uabs. 2 von Art. 11 im Änderungsmodus dargestellt.

Derzeitige Fassung von Art. 11, Uabs. 2 der RL 2001/83/EG	Änderungsvorschlag von Medicines for Europe (Art. 11, Uabs. 2 und 3 der RL 2001/83/EG)
<p><i>„For authorisations under Article 10, those parts of the summary of product characteristics of the reference medicinal product referring to indications or dosage forms which were still covered by patent law at the time when a generic medicine was marketed need not be included.“</i></p>	<p><i>„For authorisations under Article 10, those parts of the summary of product characteristics <u>and package leaflet</u> of the reference medicinal product referring to indications or dosage forms, posologies, pharmaceutical forms, <u>methods or routes of administration or any other way in which the medicinal product may be used</u> which were still covered by patent law <u>patents or supplementary protection certificates for medicinal products, whether granted or pending,</u> at the time when a generic or <u>biosimilar</u> medicine was marketed need not be included. <u>Where necessary, additional information can also be included in the summary of product characteristics and package leaflet of the generic or biosimilar medicine to expressly exclude such indications, posologies, pharmaceutical forms, methods or routes of administration or other ways in which the medicinal product may be used.</u></i></p> <p><i><u>By way of derogation, for public health reasons, safety related information claimed by a patent</u></i></p>

	<p><i>and included, in particular, in sections 4.3 to 4.9 of the SmPC and in the patient information leaflet of the reference product, should be maintained in the SmPC and patient information leaflet of generic and biosimilar medicinal products as the information could be considered necessary for the safe use of the medicinal product. Maintaining such safety related information in the SmPC and patient information leaflet of generic and biosimilar medicinal products shall not be construed as patent infringement nor used as evidence of patent infringement.“</i></p>
--	---

Tabelle 14: Gegenüberstellung des derzeitigen Uabs. 2 von Art. 11 der RL 2001/83/EG^[30] und des besagten Änderungsvorschlags von Medicines for Europe^[139] (Änderungsmodus hinzugefügt).

Im hinzugefügten Uabs. 3 wird das Problem von Sicherheitsaspekten abdeckenden Patentexklusivitäten adressiert. Zwar sollten demzufolge aus Gründen der öffentlichen Gesundheit sicherheitsrelevante Informationen einer Fach- bzw. Gebrauchsinformation, die durch ein Patent abgedeckt sind, wie bereits gemäß den derzeitigen Bestimmungen,^[36, 39] beibehalten werden. Die sicherheitsrelevanten Informationen einer generischen Fach- bzw. Gebrauchsinformation dürfen jedoch dem Vorschlag zufolge weder als Patentverletzung ausgelegt, noch als Beweis für eine Patentverletzung verwendet werden. Eine solche Neuregelung hätte für Generikaunternehmen somit den Vorteil, dass der Markteintritt eines Generikums als solches nicht mehr aufgrund der bloßen Anwesenheit von Sicherheitsaspekten abdeckenden Patenten typischerweise geringen Schutzbereichs, bei denen eine „Entschärfung“ mittels eines skinny labellings nicht möglich ist, über mehrere Jahre verzögert werden könnte. Diese Bestimmung sollte analog auf regulatorische Exklusivitäten wie zum Beispiel „orphan drug“ Exklusivitäten Anwendung finden können, so dass für die betreffenden sicherheitsrelevanten Informationen die einschlägige regulatorische Exklusivität nicht mehr zur Anwendung kommen könnte.

Im besagten Änderungsvorschlag von Medicines for Europe zielen die Änderungen in Art. 11, Uabs. 2 dagegen darauf ab, Fach- bzw. Gebrauchsinformationen zum Ausschluss von patentierten Gegenständen flexibler ändern zu können. Dadurch würden carve-outs häufiger erlaubt und die Möglichkeiten des skinny labellings spürbar erweitert.

Art. 11, Uabs. 2, S. 1 des Änderungsvorschlags hat dabei im Wesentlichen eine klarstellende Funktion. So scheint die Liste der patentierten Gegenstände, auf die sich die geänderte Bestimmung nunmehr beziehen kann und hinsichtlich derer dementsprechend ein carve-out möglich wäre, in erster Linie eine Spezifizierung der im derzeitigen Uabs. 2 aufgeführten Liste zu sein. Dem entspricht auch bereits die gängige Praxis der EMA bzw. betreffenden nationalen Zulassungsbehörden in Europa. Das Gleiche gilt hinsichtlich der Erweiterung der Anwendung der Bestimmung von Fachinformationen auf Gebrauchsinformationen, schließlich wird sie bereits gemäß der heutigen Praxis von den besagten Zulassungsbehörden auch auf Gebrauchsinformationen angewendet. Die Erweiterung der Bestimmung von erteilten Patenten bzw. ergänzenden Schutzzertifikaten auf anhängige Anmeldungen zum Patent bzw. ergänzenden Schutzzertifikat scheint zudem eher von untergeordneter Bedeutung. Schließlich erscheint es unwahrscheinlich, dass Generikaunternehmen vor Erteilung eines Patents bzw. ergänzenden Schutzzertifikats die Möglichkeit nutzen, eine Fach- bzw. Gebrauchsinformation bereits in Erwartung der Erteilung entsprechend einzuschränken.^[9]

Der hinzugefügte Satz 2 in Uabs. 2, wonach erforderlichenfalls in Fach- bzw. Gebrauchsinformationen, unabhängig von den betreffenden Abschnitten, zusätzliche Informationen aufgenommen werden können, um die besagten patentierten Gegenstände ausdrücklich auszunehmen, stellt dagegen tatsächlich eine bedeutende Flexibilisierung gegenüber den heutigen Bestimmungen bzw. der heutigen Praxis dar. Damit wäre es, abweichend von Punkt 4 des Dokuments „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39], insbesondere möglich, Indikationen patentbedingt nicht lediglich zu streichen, sondern alternativ durch sprachliche Ergänzungen so zu limitieren, dass patentierte Untergruppen aus den Indikationen herausgenommen sind. Auf diesem Weg könnten Generikaunternehmen patentverletzenden in-label-use verhindern, der ansonsten schlimmstenfalls die Vermarktung der betreffenden Generika als solche über mehrere Jahre blockieren kann. Auf der anderen Seite hätte eine derartige Flexibilisierung für Originatoren immerhin den Vorteil, dass Generikaunternehmen zur Vermeidung von Patentverletzungen sicherheits halber gegebenenfalls auch weniger relevante patentgeschützte Untergruppen von Indikationen aus eben diesen Indikationen ausschneiden würden. Schließlich ist wie vorstehend in Kapitel 3.4.1.1 beschrieben bisher noch nicht richterlich entschieden, in

welchem Umfang die herrichtungsfreie Verwendung gemäß dem betreffenden Klagepatent genau stattfinden muss, um haftungsbegründend zu sein. Die Neuregelung wie von Medicines for Europe vorgeschlagen könnte somit an dieser Stelle auch auf beiden Seiten für mehr Rechtssicherheit sorgen.

Es ist selbsterklärend, dass bei einer solchen Hinzufügung in Uabs. 2 zudem die bisherigen Möglichkeiten, in Fach- bzw. Gebrauchsinformationen zum ausdrücklichen Ausschluss von patentierten Gegenständen Informationen zu ergänzen, weiterbestünden. An dieser Stelle sei z.B. an die patentbedingte Aufnahme von „Gebrauchsverböten“ in Fach- und Gebrauchsinformationen zur Vermeidung von potentiellen herrichtungsfreien Patentverletzungen durch cross-label-use gedacht, wie in Kapitel 3.5.1.1 am Beispiel von Fingolimod Tiefenbacher in den Niederlanden beschrieben.^[134, 135]

3.6.2 Substitutionsmechanismus

Wie vorstehend in Kapitel 3.4.1.1 beschrieben, ist bisher noch nicht richterlich entschieden, in welchem Umfang die herrichtungsfreie Verwendung eines Generikums gemäß einem Klagepatent genau stattfinden muss, um haftungsbegründend und damit patentverletzend zu sein.

Diese Rechtsunsicherheit sowohl für Originatoren, als auch für Generikaunternehmen wird in der Literatur als kritisch angesehen. Sie könnte hinsichtlich des trotz eines skinny labellings stattfindenden herrichtungsfreien cross-label-use vorschlagsgemäß dadurch ausgeräumt werden, dass künftig der verschreibende Arzt im Gegensatz zur derzeitigen Praxis die einschlägige wie in der Fachinformationen angegebene Indikation auf dem Rezept vermerken muss und gleichzeitig die Substitution in der Apotheke gesetzlich nur noch gegen solche Arzneimittel erfolgen darf, in deren Fachinformation die besagte Indikation angegeben ist. In diesem Zusammenhang müsste § 129, Abs.1, S. 2 SGB V derart angepasst werden, dass für die Substitution nicht mehr bereits die Übereinstimmung der Zulassung von Originalpräparat und Generikum in einer einzigen Indikation ausreicht, sondern es entscheidend auf die Übereinstimmung in der betreffenden Indikation ankommt.^[68] Entsprechend dürften in Rabattverträgen nicht pauschal die betreffenden Wirkstoffe rabattiert werden, sondern es müssten wie von den Originatoren zu Recht gefordert konkrete Indikationen, nämlich die patentfreien, abgerufen werden.^[114] Damit

ein solches System funktioniert, müssten zudem Arzt- und Apothekersoftware die Indikationen von Arzneimitteln, einschließlich Generika, aufführen. Hinweise auf Rabattverträge müssten zudem mit etwaigen Indikationsbeschränkungen versehen sein. Verschreibungsfreie Arzneimittel würden von Apotheken analog nur noch von solchen pharmazeutischen Unternehmen abgegeben, deren betreffende Fachinformation die einschlägige Indikation aufführt.

Hinweise der Generikaunternehmen an Ärzte bzw. Apotheker zur Verringerung des Patentverletzungsrisikos aufgrund von herrichtungsfreiem cross-label-use wie in Kapitel 3.5.1 beschrieben wären in einem solchen System nicht mehr erforderlich, da es zu einem solchen cross-label-use in der Praxis nicht mehr käme. Auch ohne derartige Hinweise wäre folglich sichergestellt, dass Generikaunternehmen ihre Produkte durch Vornahme geeigneter carve-outs außerhalb bestehender Schutzrechte problemlos verkaufen könnten. Es bedürfte zur Abwendung von potentiellen Patentverletzungen aufgrund eines cross-label-use entsprechend auch keiner gerichtlichen Leitlinien mehr zu derartigen Schutzmaßnahmen. Auf der anderen Seite wäre für die Originatoren durch das Ausbleiben von herrichtungsfreiem cross-label-use die gerichtliche Durchsetzung der betreffenden Patente nicht mehr erforderlich, bei der das Risiko von Beweisproblemen hinsichtlich des Umfangs der patentgemäßen Verwendung nicht zu unterschätzen ist.^[68]

Es ist jedoch zu befürchten, dass eine solche klare Lösung des beschriebenen Problems nicht kommen wird, da diese aufgrund des geringeren Wettbewerbs in den patentierten Indikationen zu einer deutlichen Erhöhung der Kosten des Gesundheitssystems führen würde. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat bereits in der Vergangenheit klargestellt, dass für die Substitution gemäß dem Sozialgesetzbuch kein deckungsgleicher Indikationsbereich vorliegen muss.^[114] Diese Regelung wird als kritisch angesehen, da dadurch die Kosteneffizienz über die Respektierung des grundgesetzlichen Eigentumsrechts in Form von Patentrechten der forschenden Pharmaunternehmen gestellt wird. Kritiker vertreten zudem die Ansicht, der jetzige Substitutionsmechanismus wirke sich in Fällen, in denen der Patient seine eigene Krankheit in der Packungsbeilage nicht findet, negativ auf die Patientencompliance und damit die Therapiesicherheit aus.^[140]

3.6.3 Prüfung der Rechtsbeständigkeit von Patenten

Wie vorstehend insbesondere in Kapitel 3.4.1.2 beschrieben, besteht für Generikaunternehmen in vielen Projekten das Problem, dass die lange Dauer von Verfahren zur Prüfung der Rechtsbeständigkeit von Patenten, wie insbesondere Einspruchs(beschwerde)verfahren vor dem Europäischen Patentamt, auch bei schwachen Patenten, die letztlich invalidiert werden können, zu einer Verzögerung des generischen Markteintritts führen kann.^[80, 81] Dies gilt auch für solche Patente, bei denen ein skinny labelling und damit die Nichtverletzung aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht möglich ist, und die damit trotz deren häufig engen Schutzbereichs das Potential haben, generische Markteintritte zu verzögern. Gleiches kann zudem für Patente gelten, die für Generikaunternehmen auch nach Durchführung eines entsprechenden carve-outs noch ein mehr oder weniger großes Patentverletzungsrisiko aufgrund von cross-label-use darstellen.

Es fragt sich daher, wie die Dauer des Einspruchs- bzw. Einspruchsbeschwerdeverfahrens verringert werden könnte. Denkbar wäre beispielsweise eine frühere Ladung zur mündlichen Verhandlung durch das Europäische Patentamt. Eine weitere Möglichkeit der Straffung des Verfahrens besteht in der Verringerung des Zeitabschnitts zwischen Ladung und der eigentlichen mündlichen Verhandlung von mindestens sechs Monaten auf beispielsweise vier Monate.^[79]

Das Problem von verzögerten Markteintritten aufgrund von langwierigen Invalidierungsverfahren wird häufig noch durch „divisional games“ wie in Anhang I, Teil A beschrieben verschärft.^[80, 81, 84-86] Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, wie solchen „divisional games“ entgegengewirkt werden könnte. Hierzu finden sich Vorschläge von Medicines for Europe sowie ein Ansatz des Landgerichts München I in Teil B des besagten Anhangs.^[15, 81, 84, 141-144]

4. Schlussfolgerungen & Ausblick

Wie insbesondere in Kapitel 3.6 erläutert, steht in der vorliegenden Arbeit im Zusammenhang mit dem Thema „skinny labelling“ immer wieder die Frage im Fokus, wie ein fairer Ausgleich der Interessen von Originatoren und Generikaunternehmen aussehen kann. Im Folgenden werden daher die gewonnenen Erkenntnisse nochmals zusammengefasst und durch persönliche Standpunkte ergänzt.

Wie an mehreren Stellen dieser Arbeiten beschrieben, können patentbedingte Streichungen von Informationen zu einer Indikation bzw. Dosierung aus einer generischen Fach- bzw. Gebrauchsinformation nicht vorgenommen werden, sofern diese Informationen sich auf die Arzneimittelsicherheit beziehen.^[36, 39] Insoweit ist ein skinny labelling nicht möglich. Der Vorschlag von Medicines for Europe, dass solche Informationen keine Patentverletzung begründen bzw. beweisen dürfen^[139], ist positiv hervorzuheben, insbesondere da dadurch unverhältnismäßige Verzögerungen von generischen Markteintritten aufgrund von sicherheitsrelevanten Patenten mit typischerweise lediglich geringem Schutzzumfang verhindert werden können.

Ebenso zu begrüßen ist deren Vorschlag, zum Ausschluss von patentierten Indikationen, Dosierungen usw. Informationen zu der Fach- bzw. Gebrauchsinformation flexibel hinzufügen zu dürfen.^[139] Dies würde die Bandbreite an möglichen carve-outs erweitern, einschließlich patentbedingter einschränkender Modifikationen von Indikationen.

Wie die vorstehend aufgeführten Fallbeispiele zeigen, verbleibt jedoch selbst im Fall eines carve-outs häufig ein gewisses Risiko einer herrichtungsfreien Patentverletzung durch cross-label-use.

Rechtsunsicherheiten im Sinne eines patentverletzenden cross-label-use könnten wie in Kapitel 3.6.2 beschrieben insbesondere dadurch ausgeräumt werden, dass künftig der verschreibende Arzt die wie in der Fachinformation des Originalprodukts angegebene Indikation auf dem Rezept vermerken muss und gleichzeitig die Substitution in der Apotheke nur noch gegen solche Arzneimittel erfolgen darf, in deren Fachinformation die besagte Indikation angegeben ist.^[68] Eine derartige Neuregelung hätte aus Sicht des Autors der vorliegenden Arbeit zudem den großen Vorteil, dass Originatoren in Bezug auf das jeweilige Arzneimittel in der patentierten Indikation berechtigterweise bis zum Ablauf des

Patente keinem Wettbewerb mehr ausgesetzt wären. Damit dürften allein sie die Umsätze erzielen, die auf die betreffenden Innovationen zurückzuführen sind. Dies entspricht dem Grundgedanken des Patents als Ausschließlichkeitsrecht; schließlich sollen Patente Anreize zu Innovationen geben und somit Unternehmen dazu anregen, in den Bereich der Forschung und Entwicklung zu investieren.

Einen herrichtungsfreien in-label-use scheint eine solche Regelung jedoch nicht verhindern zu können, da in diesem Fall die eng gefasste patentgeschützte Indikation nicht ausdrücklich in der Fachinformation des Originalpräparats offenbart ist. Zur Verhinderung eines in-label-use müsste die Arzt- bzw. Apothekersoftware bei den betreffenden Generika einen carve-out mit dem Wortlaut des einschlägigen Patentanspruchs aufnehmen, woraufhin Ärzte die patentgemäße Indikation auf dem Rezept vermerken und Apotheker Substitutionen in dieser Indikation unterlassen. Derartige Anforderungen sind jedoch Ärzten und Apothekern nicht zuzumuten. Gleiches gilt analog für einen herrichtungsfreien off-label-use, da die betreffende Indikation bereits von der Fachinformation des Originalprodukts nicht umfasst ist.

Dem weiteren Problem, dass die lange Dauer von Verfahren zur Prüfung der Rechtsbeständigkeit von Patenten häufig zu einer Verzögerung des generischen Markteintritts trotz finalem Widerruf des Patents führt^[80, 81], könnte zum einen durch eine Straffung der entsprechenden Verfahren begegnet werden.^[79] Zum anderen könnten aus Sicht des Autors der vorliegenden Arbeit unabhängig davon die Möglichkeiten der Beschleunigung von Einspruchs(beschwerde)verfahren zu Patenten erweitert werden. Derzeit können solche Verfahren lediglich im Fall einer national anhängigen Verletzungsklage aus dem betreffenden europäischen Patent beschleunigt werden.^[145] Aus der Perspektive der Generikaunternehmen wäre es jedoch wünschenswert, Einspruchs(beschwerde)verfahren bereits deutlich vor Ablauf des geplanten Datums für den Markteintritt, wie zum Beispiel dem Ablaufdatum einer regulatorischen Exklusivität, beschleunigen zu können, so dass bis dahin optimalerweise bereits eine rechtskräftige Entscheidung über das betreffende Patent ergehen kann. Dadurch könnte in vielen Fällen eine frühzeitige Rechtssicherheit erreicht werden, wobei Verzögerungen von generischen Markteinritten aufgrund von schwachen und somit letztlich nicht rechtsbeständigen Patenten reduziert werden könnten. Eine solche Regelung würde zudem nationale Verletzungsgerichte entlasten.

Die von Medicines for Europe aufgeführten Vorschläge zur Eindämmung von „divisional games“^[81] wie in Anhang I, Teil B, Tabelle 15 beschrieben, die ebenso wie schnellere Verfahren zur Prüfung der Rechtsbeständigkeit von Patenten der Verzögerung von generischen Markteintritten entgegenwirken sollen, werden dagegen vom Autor der vorliegenden Arbeit überwiegend als kritisch angesehen. Nähere Ausführungen hierzu sowie eigene Überlegungen des Autors, wie dieser Verzögerungstaktik entgegengetreten werden könnte, finden sich in Anhang I, Teil C.^[13, 15, 81, 141, 146-153]

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Masterarbeit wird die Entwicklung von „skinny labelling“ bei generischen Zulassungen aus der regulatorischen und Patentperspektive betrachtet, jeweils mit Fokus auf der Wirksamkeit für Deutschland.

Es zeigt sich, dass patentbedingte Änderungen von Produktinformationen zu Generika bei Nutzung des MRP/DCP-Verfahrens einerseits und des zentralen Verfahrens andererseits einer unterschiedlichen regulatorischen Prozedur folgen. Dies ergibt sich daraus, dass im zentralen Verfahren eine einzige Zulassung für die gesamte EU erlangt wird, während das MRP/DCP-Verfahren letztlich auf dem nationalen Weg in nationale Zulassungen in verschiedenen EU-Staaten mündet.

Die Anforderungen, die dabei an die Lesbarkeit solcher patentbedingten Änderungen gestellt werden, entsprechen jenen an die Lesbarkeit der Produktinformationen als solche, wobei sie jeweils insbesondere die sichere und wirksame Anwendung der entsprechenden Arzneimittel sicherstellen sollen.^[30] In diesem Zusammenhang werden Vorschläge offenbart, wie Gebrauchsinformationen durch eine Verbesserung des Layouts, Inhalts oder eingesetzten Benutzertests für den Patienten lesbarer gemacht werden können.^[28, 52-62] Im Fall von patentbedingten Änderungen muss dem generischen Dossier insbesondere aus Gründen der Arzneimittelsicherheit neben dem Verweis auf die bereits zugelassene Gebrauchsinformation des Referenzarzneimittels ein überbrückender Bericht hinzugefügt werden. Der Bericht muss gegebenenfalls Ergebnisse einer überbrückenden Studie wie insbesondere eines ergänzenden Benutzertests enthalten.^[32, 36, 37]

Die aktuellen Fallbeispiele dieser Arbeit belegen, dass sich patentseitig erforderliche Änderungen häufig im Spannungsfeld mit regulatorischen Erfordernissen befinden. So sind patentbedingte „carve-outs“ von Informationen aus Fach- bzw. Gebrauchsinformationen gemäß dem Dokument „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“^[39] nur insoweit zulässig, als dass sie der sicheren Anwendung des jeweiligen Generikums nicht entgegenstehen. Dementsprechend drohen den Generikaunternehmen verzögerte Markteintritte, wenn typischerweise enge Patente sich auf die Sicherheit des jeweiligen Arzneimittels beziehen und ein „carve-out“ somit nicht möglich ist.^[9] Hier könnte der Vorschlag Abhilfe schaffen, wonach die sicherheitsrelevanten Informationen einer generischen Fach- bzw. Gebrauchsinformation keine Patentverletzung begründen bzw. beweisen dürfen.^[139]

Um die Bandbreite an möglichen carve-outs zu erweitern, ist zudem der Vorschlag zu begrüßen, zum Ausschluss von patentierten Indikationen, Dosierungen usw. künftig mehr Flexibilität beim Hinzufügen von geeigneten Informationen zu der Fach- bzw. Gebrauchsinformation zu ermöglichen, was patentbedingte Modifikationen von Indikationen einschließt.^[139] Dadurch könnten Generikaunternehmen insbesondere patentverletzenden in-label-use vermeiden.

Im Fall eines - typischerweise durch den in Deutschland gesetzlich verankerten Substitutionsmechanismus geförderten - cross-label-use (bzw. analog eines in-label-use oder off-label-use) liegt zudem gemäß der Entscheidung „Fulvestrant“ des OLG Düsseldorf^[20], in Fortführung bzw. Weiterentwicklung der Rechtsprechung^[23, 67], unter der Voraussetzung, *„dass es in hinreichendem Umfang zu einer patentgerechten Verwendung gekommen ist, und dass dem Generikaunternehmen dieser Sachverhalt [...] nicht verborgen geblieben sein kann.“* eine herrichtungsfreie Patentverletzung vor, gegen die der betroffene Originator vorgehen kann. Allerdings lässt sich der Umfang einer patentgerechten Verwendung im Allgemeinen schwer beweisen; zudem besteht hinsichtlich des „hinreichenden“ Umfangs mangels richterlicher Klärung Rechtsunsicherheit.^[68, 111]

Generikaunternehmen können die Risiken einer Patentverletzung wegen cross-label-use bereits heute durch Maßnahmen wie „Gefahrenhinweise“ in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation verringern.^[7] Solche Risiken könnten zudem vollständig ausgeräumt werden, wenn künftig der verschreibende Arzt die Indikation auf dem Rezept vermerken müsste und gleichzeitig die Substitution in der Apotheke nur noch gegen solche Arzneimittel erfolgen dürfte, in deren Fachinformation die besagte Indikation angegeben ist.^[68] Dies hätte zugleich den Vorteil, dass ausschließlich die Originatoren die Umsätze erzielen dürften, die auf ihre entsprechenden Innovationen zurückzuführen sind, und würde somit zum Ausgleich der Interessen zwischen Originatoren und Generikaunternehmen beitragen.

Bei skinny labellings ist darüber hinaus zu beachten, dass der BGH in der Entscheidung „Pemetrexed“^[24] jüngst seine Rechtsprechung zur Äquivalenz^[124, 125] weiterentwickelt und damit die zuletzt restriktive Rechtsprechung der Instanzgerichte korrigiert hat.^[126]

Vor dem Hintergrund der bedeutenden Rechtsprechung der letzten Jahre und der diversen Verbesserungsvorschläge auf dem Gebiet des skinny labellings ist jedenfalls auch in Zukunft von einer weiterhin dynamischen Entwicklung auszugehen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] BGH *GRUR* 1987, 279 - Formstein.
- [2] BGH *GRUR* 1988, 896 - Ionenanalyse.
- [3] BGH *GRUR* 1989, 903 - Batteriekastenschnur.
- [4] BGH *GRUR* 2002, 511 - Kunststoffrohrteil.
- [5] T. Kühnen: „Handbuch der Patentverletzung“, 12. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2020, Kapitel A, Rdn. 112-211.
- [6] EPA, Entscheidung vom 19.02.2010, G 2/08 - Dosierungsanleitung/Abbott Respiratory.
- [7] T. Kühnen: „Handbuch der Patentverletzung“, 12. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2020, Kapitel A, Rdn. 382-526.
- [8] P. England, K. Osgerby: „Carve-outs and skinny labelling“, 03/2013. https://www.taylorwessing.com/synapse/ti_skinnylabelling.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [9] R. Feldman et al.: „Drug Wars - how Big Pharma raises prices and keeps generics off the market“, Cambridge University Press, New York, 2017, Kapitel 4C.
- [10] B. S. Walsh et al.: „A Court Decision on “Skinny Labeling” - Another Challenge for Less Expensive Drugs“, *JAMA* 2021, 326(14), 1371.
- [11] C. Hathaway et al.: „Exclusivity Strategies in the United States and European Union“, *FDLI* 2009, 3, 34-39. https://www.lw.com/upload/pubcontent/_pdf/pub2655_1.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [12] D. Stauder, S. Luginbühl: „Europäisches Patentübereinkommen“, 7. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2016, Art. 76, Rdn. 4.
- [13] R. Schulte et al.: „Patentgesetz mit EPÜ“, 9. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2014, § 139, Rdn. 408.
- [14] Patentgesetz (PatG). <https://www.gesetze-im-internet.de/patg/> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [15] Europäisches Patentübereinkommen (EPÜ). <https://www.epo.org//law-practice/legal-texts/html/epc/2020/d/ma1.html> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [16] VO (EG) Nr. 469/2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0469&from=SK> (Abfragedatum: 19.08.2022).

- [17] VO (EG) Nr. 1901/2006. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=de> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [18] https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/Fachinformation_SPC.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [19] https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Schwerpunktthemen/Packungsbeilage/_node.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [20] OLG Düsseldorf *GRUR* 2019, 279 - Fulvestrant.
- [21] OLG Düsseldorf *PharmR* 2018, 306 = *GRUR-RS* 2018, 2410 - Dexmedetomidin.
- [22] R. Schulte et al.: „Patentgesetz mit EPÜ“, 9. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2014, § 4, Rdn. 37.
- [23] OLG Düsseldorf *GRUR* 2017, 1107 - Östrogenblocker.
- [24] *BGHZ* 211, 1 = BGH *GRUR* 2016, 921 - Pemetrexed.
- [25] https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/_node.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [26] <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [27] C. Brückner et al.: „Ergänzende Schutzzertifikate mit pädiatrischer Laufzeitverlängerung“, 3. Auflage, Carl Heymanns Verlag, Köln, 2019, Art. 36, Rdn. 1-3.
- [28] QRD template v10.2 rev.1, 02/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-annotated-template-english-version-102-rev1_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [29] J. Fuchs et al.: „Update des QRD-Templates und daraus resultierende Änderungen in Packungsbeilagen und Fachinformationen“, *Pharm. Ind.* 2011, 73(4), 670-678.
- [30] RL 2001/83/EG. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [31] „Guideline on Summary of Product Characteristics“, European Commission, Brussels, Revision 2, 09/2009. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [32] „Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use“, European Commission, Brussels, ENTR/F/2/SF/jr (2009)D/869, Revision 1, 12.01.2009. <https://ec.europa.eu/health/>

- system/files/2016-11/2009_01_12_readability_guideline_final_en_0.pdf
(Abfragedatum: 19.08.2022).
- [33] S. Ribeiro: Presentation on SME info day to Regulatory toolbox for medicines and combined devices developers: „Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards“, EMA, 26.10.2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [34] VO (EG) Nr. 726/2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0726> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [35] VO (EG) Nr. 141/2000. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [36] „European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications“, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), Doc. Ref. EMEA/CHMP/225411/2006, 11.01.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [37] „Consultation with Target Patient Groups – meeting the requirements of Article 59(3) without the need for a full test – Recommendations for Bridging“, CMDh, 10/2007. https://www.hma.eu/uploads/media/patient_consultation_bridging.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [38] A. Abele: „Skinny labelling“, Masterarbeit M.D.R.A, Universität Bonn, 2015.
- [39] „CMDh Questions & Answers on Usage Patents“, CMDh, CMDh/279/2012, Rev. 1, 05/2019. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Questions_Answers/CMDh_279_2012_Rev_1_05_2019_clean_-_Q_A_on_Usage_patents.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [40] <https://www.iqvia.com/solutions/industry-segments/generics/ark-patent-intelligence> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [41] Arzneimittelgesetz (AMG). https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/ (Abfragedatum: 19.08.2022).

- [42] M. Lewis, Kapitel 32: „Bringing a Drug to Market in the European Union: Regulatory, Corporate, and Taxation Issues“ in *Emerging Life Sciences Companies*, 2. Auflage, Hrsg.: M. Lewis, S. 244-261.
- [43] Produktinformation Lyrica® vom 08.03.2022 (englischsprachig). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product_information_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [44] Summary of opinion Pregabalin Mylan, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/238445/2015 Rev. 1, 26.05.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pregabalin-mylan_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [45] European Public Assessment Report Pregabalin Mylan, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/90129/2015, 23.04.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pregabalin-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [46] Summary of opinion Pregabalin Sandoz GmbH®, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/244649/2015 Rev. 1, 26.05.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pregabalin-sandoz-gmbh_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [47] European Public Assessment Report Pregabalin Sandoz GmbH®, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/102870/2015, 26.05.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pregabalin-sandoz-gmbh-epar-public-assessment-report_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [48] Summary of opinion Pregabalin Mylan Pharma, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/236014/2015, 23.04.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pregabalin-mylan-pharma_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [49] European Public Assessment Report Pregabalin Mylan Pharma, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/90102/

- 2015, 23.04.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pregabalin-mylan-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [50] Summary of opinion Pregabalin Sandoz®, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/242142/2015, 23.04.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-pregabalin-sandoz_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [51] European Public Assessment Report Pregabalin Sandoz®, European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA/CHMP/102862/2015, 23.04.2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pregabalin-sandoz-epar-public-assessment-report_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [52] H. P. Maat et al. „How to Test Mandatory Text Templates: The European Patient Information Leaflet.“ *PLOS ONE* 2015, 10, e0139250.
- [53] M. M. van Beusekom et al.: „Low literacy and written drug information: information-seeking, leaflet evaluation and preferences, and roles for images“, *Int J Clin Pharm* 2016, 38, 1372-1379.
- [54] *Research in social and administrative pharmacy* 2021, 18(4), 2557-2558.
- [55] A. Young et al.: „What do patients want? Tailoring medicines information to meet patients` need.“, *Research in social and administrative pharmacy* 2017, 13, 1186-1190.
- [56] M. Medina-Córdoba et al.: „Factors that Facilitate and Hinder the Comprehension of Patient Information Leaflets (PILs): A Brief Scoping Review“, *Frontiers in Pharmacology* 2021, 12, Article 740334.
- [57] C. M. Pires et al.: „Exploring the perspectives of potential consumers and healthcare professionals on the readability of a package insert: a case study of an over-the-counter medicine“, *Eur J Clin Pharmacol* 2014, 70, 583-588.
- [58] C. Pires et al.: „Readability of medicinal package leaflets: a systematic review“, *Rev Saúde Pública* 2015, 49, 4.
- [59] S. C. Bailey: „Advancing Best Practices for Prescription Drug Labeling“, *Annals of Pharmacotherapy* 2015, 49(11), 1222-1236.

- [60] Herber et al.: „Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients’ emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices“, *BMC Family Practice* 2014, 15, 163-170.
- [61] V. Mühlbauer et al.: „Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients’ emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices“, *BMC Health Services Research* 2015, 15, 505-513.
- [62] R. J. Mullen et al.: „Best practices for the design and development of prescription medication: A systematic review“, *Patient Education and Counseling* 2018, 101, 1351-1367.
- [63] Fachinformation von Entresto® vom 25.06.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_de.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [64] EP 2 608 784 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20180919&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=2608784B1&KC=B1&ND=4 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [65] European Public Assessment Report Entresto®, 24.09.2015, EMA/671279/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entresto-epar-public-assessment-report_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [66] M. Flesh: „The problem of polypharmacy in heart failure“, in *Current Cardiology Reports* 2006, 8, 217-225.
- [67] LG Düsseldorf, Urteil vom 14.03.2013, Az. 4a O 145/12 - chronische Hepatitis C-Behandlung.
- [68] N. Bayerl: „Zur Relevanz des ärztlichen Verschreibungsverhaltens bei der Verletzung von Second Medical Use-Patenten“, in *GRUR* 2019, 368-370.
- [69] F.E. Hufnagel: „Der Schutzbereich von Second Medical Use Patenten“ in *GRUR* 2014, 123-127.
- [70] EP 1 838 318 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20091021&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=1838318B1&KC=B1&ND=4 (Abfragedatum: 19.08.2022).

- [71] X. Ruan et al.: „Revisiting Oxycodone Analgesia – A Review and Hypothesis“, in *Anesthesiology Clin* 2017, 35, 163-174.
- [72] Fachinformation von Targin® vom 10.03.2021. <https://de.mundipharma.com/sites/mundi-pharma-ger/files/mundipharma-ger/fachinformationen/FI%20Targin%205%20mg25%20mg%2010%20mg5%20mg%2020%20mg10%20mg%2040%20mg20%20mg%20Retardtabletten%20M%C3%A4rz%202021.pdf> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [73] Register des Europäischen Patentamts zu EP 2 608 784. <https://register.epo.org/application?lng=de&number=EP11751752&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [74] EP 1 467 728 B1 https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20070822&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=1467728B1&KC=B1&ND=4 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [75] EP 3 294 283 A1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20180321&CC=EP&NR=3294283A1&KC=A1 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [76] Register des Europäischen Patentamts zu EP 3 294 283. <https://register.epo.org/application?number=EP16722388&lng=en&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [77] T. Hollstein: „Akute Herzinsuffizienz: Neuer medikamentöser Ansatz“, *Dtsch Arztebl* 2019, 116(17), A-849. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/206962/Akute-Herzinsuffizienz-Neuer-medikamentoeser-Ansatz> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [78] <https://legal-patent.com/patentrecht/einfacher-und-schneller-neues-epa-einspruchsverfahren-ab-1-juli-2016/> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [79] „Mitteilung des EPA über das Einspruchsverfahren ab 1. Juli 2016“, ABl. EPA 2016, A42, Nrn. 3, 4 und 8. https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2016/05/a42_de.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [80] „Factsheet - The issue of divisional patent applications“, Medicines for Europe, 04/2021. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/11/Factsheet%20on%20Divisional%20Patents%20-%20Medicines%20for%20Europe%20-%20Apr%202021.pdf> (Abfragedatum: 19.08.2022).

- [81] „Position Paper - The Issue of Abuses of Divisional Patent Application“, Medicines for Europe, 03/2021. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/04/Medicines-for-Europe-Position-Paper-on-Divisional-Patents-Mar-2021.pdf> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [82] OLG Düsseldorf *InstGE* 9, 140 - Olanzapin.
- [83] OLG Düsseldorf *Mitt* 13, 232 - Flupirtin-Maleat.
- [84] J. Pitz: „Anti-Divisional-Game-Injunctions in Germany“, 19.10.2020. <https://www.vossius.eu/de/news/detail/newsflash-11092020-1> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [85] „Position Paper - The Issue of Abuses of Divisional Patent Application“, Medicines for Europe, 03/2021. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/04/Medicines-for-Europe-Position-Paper-on-Divisional-Patents-Mar-2021.pdf> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [86] A. van den Hoven: Letter to the European Commission: „Divisional patents and patent linkage: the case of Gilenya® (fingolimod) - Potentially Anti-Competitive Conduct“, 13.04.2022. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/05/Medicines-for-Europe-letter-to-EC-on-Divisionals-Patent-Linkage-re-Fingolimod-13.04.2022.pdf> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [87] Citizen Petition from AstraZeneca Pharm. LP to Div. of Dockets Mgmt., U.S. Food and Drug Admin., No. FDA-2016-P-148, 31.05.2016. www.regulations.gov/document?D=FDA-2016-P-1485-0001 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [88] E. Silverman: „AstraZeneca Sues FDA to Prevent Generic Versions of Crestor“, STAT, 28.06.2016. www.statnews.com/pharmalot/2016/06/28/astrazeneca-fda-crestor/. (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [89] Letter from Janet Wootcock, Dir., Ctr. For Drug Evaluation & Research, U.S. Food & Drug Admin., to Joseph A. Cash, Jr., AstraZeneca Pharm., Re: No. FDA-2016-P-1485, 19.07.2016. www.regulations.gov/document?D=FDA-2016-P-1485-0007 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [90] U.S. Food & Drug Admin.: „Approved Drug Products“ (Arzneimittelname [Skelaxin] in Suchleiste eingeben und „submit.“ anklicken). www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist (Abfragedatum: 19.08.2022).

- [91] Letter from Gary J. Buehler, Dir., Office of Generic Drugs, to Applicant, King Pharm. Inc., 09.03.2004. www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/mar04/031904/04p-0140-cp00001-07-Tab-06-vol1.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [92] U.S. Food & Drug Admin.: Approved Label for Skelaxin (2006). www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/013217s046lbl.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [93] Letter from Bob Rappaport, Div. Of Anesthesia, Analgesia & Rheumatology, U.S. Food & Drug Admin., to Douglas Dewar, Senior Dir., Regulatory Affairs, King Pharm., Inc. (Nov. 4, 2006). www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/013217s046ltr.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [94] US 6,407,128 B1 https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6407128B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20020618&DB=&locale=en_EP (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [95] US 6,683,102 B1 https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2003216457A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20031120&DB=&locale=en_EP (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [96] Ctr. for Drug Evaluation & Research, U.S. Food & Drug Admin., Application to ANDA 40-445, Approval Package for Abbreviated New Drug Application Approval 211, 31.03.2010. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/2010/040445Orig1s000.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [97] King Pharmaceuticals, Inc. et al. v. Eon Labs, Inc., 593 F. Supp. 2d 501, E.D.N.Y. 2009.
- [98] Fachinformation von Esbriet® vom 15.12.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_de.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [99] EP 2 702 994 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20160921&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=2702994B1&KC=B1&ND=4 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [100] Register des Europäischen Patentamts zu EP 2 702 994. <https://register.epo.org/application?number=EP13275196&lng=en&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [101] Gebrauchsinformation von Esbriet® vom 15.12.2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_de.pdf

- (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [102] EP 2 308 491 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2308491B1&KC=B1&FT=D&ND=4&date=20110907&DB=&locale=en_EP (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [103] Register des Europäischen Patentamts zu EP 2 308 491. <https://register.epo.org/application?number=EP10250378&lng=en&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [104] DPMA-Register. <https://register.dpma.de/DPMAREGISTER/pat/register?AKZ=E102503786> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [105] EPAR summary for the public Lyrica®, 18.06.2010, EMA/229012/2010, EMEA/H/C/546, EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lyrica-epar-summary-public_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [106] Fachinformation von Lyrica® vom 08.03.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_de.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [107] EP 0 934 061 B3. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20150121&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=0934061B3&KC=B3&ND=4 (Abfragedatum:19.08.2022).
- [108] BPatG (3. Senat (Nichtigkeitssenat)), Urteil vom 24.01.2017, 3 Ni 3/15 (EP) = *BeckRS* 2017, 113852.
- [109] Fachinformation von Pregabalin STADA® aus 06/2015. <https://imedikament.de/pregabalin-stada-50-mg-hartkapseln/fachinformation> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [110] LG Hamburg, Urteil vom 02.04.2015, Az. 327 O 67/15.
- [111] H. Schacht: „Objektive Eignung und finales Element - Gedanken zum patentrechtlichen Umgang mit cross label use“, in *GRUR* 2022, 1017-1022.
- [112] SGB V. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/ (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [113] Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129, Abs. 2 SGB V. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/2021-10-01_AM_RV_129_Abs.2_SGBV_redaktionelle_Gesamtfassung_Stand_01102021.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [114] P. Hollstein: „Pregabalin - Patentstreit in der Apotheken-EDV“, 2015. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothekenpraxis/pregabalin->

- patentstreit-in-der-apotheken-edv-pfizer-lyrica-patent-generika/ (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [115] N. Schäffner: „Der Schutzbereich von Second Medical Use-Patenten II - Entwicklung im Lichte von „Lyrica“, „Pemetrexed“, „Östrogenblocker“ und „Verwendungspatent“/„Glasfaser II““, in *GRUR* 2018, 449-453.
- [116] OLG Düsseldorf, Urteil vom 31.01.2013, Az. I-2 U54/11.
- [117] OLG Düsseldorf, Urteil vom 07.08.2014, Az. I-2 U8/14.
- [118] GlaxoSmithKline LLC v Teva Pharmaceuticals USA, Inc, 2021 US App Lexis 23173, Fed Cir 2021.
- [119] Produktinformation von Zytiga® vom 13.05.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_de.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [120] EP 2 478 907 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20210414&DB=&locale=en_EP&CC=EP&NR=2478907B1&KC=B1&ND=4 (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [121] Register des Europäischen Patentamts zu EP 2 478 907. <https://register.epo.org/application?number=EP12160586&lng=en&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [122] B. M. Frey, F. J. Frey: „Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone“, in *Clin Pharmacokinet.* 1990, 19(2), 126-146.
- [123] S. Al-Habet, H. J. Rogers: „Pharmacokinetics of intravenous and oral prednisolone“, in *Br. J. clin. Pharmac.* 1980, 10, 503-508.
- [124] BGHZ 189, 330 = BGH *GRUR* 2011, 701 - Okklusionsvorrichtung.
- [125] BGH *GRUR* 2012, 45 - Diglycidverbindung.
- [126] W. Kellenter: „Das Comeback der Äquivalenz - Anmerkungen zur neueren Rechtsprechung zur Äquivalenz in Deutschland und im Vereinigten Königreich“, in *GRUR* 2018, 247-254.
- [127] P. Meier-Beck: „„Pemetrexed“: Grundstein einer einheitlichen europäischen Äquivalenzdoktrin?“, in *GRUR* 2018, 241-246.
- [128] BGH *GRUR* 2007, 679 - Haubenstretchautomat.
- [129] BGH *GRUR* 2004, 758 - Flügelradzähler.

- [130] BGH *GRUR* 2006, 839 - Deckenheizung.
- [131] Fachinformation zu Fingolimod Tiefenbacher in den Niederlanden vom 16.12.2021. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124742_smpc_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [132] EP 3 453 387 B1. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=3453387B1&KC=B1&FT=D&ND=4&date=20200603&DB=&locale=en_EP (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [133] Fachinformation von Gilenya® vom 24.03.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_de.pdf bzw. (englischsprachig) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [134] Register des Europäischen Patentamts zu EP 3 453 387 B1. <https://register.epo.org/application?number=EP18201062&lng=en&tab=doclist> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [135] Gebrauchsinformation zu Fingolimod Tiefenbacher in den Niederlanden vom 16.12.2021. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/bijsluiters/h124742_piluk.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [136] „Notice to Applicants - Guideline on the Packaging Information of Medicinal Products for Human Use authorized by the Union“, European Commission, Final Revision 14.6, 04/2021. https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/2018_packaging_guidelines_en_0.pdf (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [137] BGH *GRUR* 2005, 848 - Antriebsscheibenaufzug.
- [138] R. Feldman: „May your drug price be evergreen“, in *Journal of Law and the Biosciences* 2018, 590-647.
- [139] „Proposal on handling safety information covered by use patents in generic/biosimilar medicines SmPC/ PIL“, Medicines for Europe, 02/2022. <https://www.medicinesforeurope.com/key-topics/#section-4> (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [140] A. Müller: „Generikaaustausch: Apotheker zwischen Aut idem-Fronten“, 2009. <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/politik/apotheker-zwischen-aut-idem-fronten/> (Abrufdatum: 19.08.2022).

- [141] Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Ausgabe 03/2022. https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/guidelines_de.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [142] LG München I, Beschluss vom 24.02.2020, Az. 7 O 1456/20.
- [143] Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG). https://www.gesetze-im-internet.de/uwg_2004/index.html (Abfragedatum: 19.08.2022).
- [144] BGH, Urteil vom 23.05.1985, Az. IX ZR 132/84 = BGH *NJW* 1985, 1959.
- [145] „Mitteilung des Europäischen Patentamts vom 17. März 2008 über die Beschleunigung des Einspruchsverfahrens bei Patenten, aus denen eine Verletzungsklage erhoben worden ist“, *ABl. EPA* 4/2008, 221.
- [146] EPA, Entscheidung vom 05.11.1992, G 8/91 - Rücknahme der Beschwerde.
- [147] EPA, Entscheidung vom 31.03.1993, G 9/91 - Prüfungsbefugnis.
- [148] Verfahrensordnung der Beschwerdekammern 2020 (VOBK 2020). <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2020/etc/se2/p1/2020-se2-p1.pdf> (Abrufdatum: 19.07.2022).
- [149] EPA, Entscheidung vom 24.03.1992, T 386/89 - tractor wheel.
- [150] EPA, Entscheidung vom 04.01.1984, T 184/82- Poly (p-methylstyrene) articles.
- [151] EPA, Entscheidung vom 05.09.2017, T 2563/11 - Doppelpatentierung.
- [152] EPA, Entscheidung vom 28.10.2011, T 197/10 - Wasch- oder Reinigungsmittel mit wasserlöslichem Buildersystem/HENKEL.
- [153] De Simone & Partners: „New Rules for filing EP Divisional Applications with EPO“, 2010. <https://www.desimonepartners.com/en/news-en/112-news-en/165-new-rules-for-filing-ep-divisional-applications-with-epo.html> (Abfragedatum: 19.08.2022).

7. Anhänge

Anhang I: Divisional Games

Eine übliche Praxis von Originatoren, den Markteintritt von generischen Unternehmen auch durch schwache Patente künstlich zu verzögern, ist das sogenannte „divisional game“.

Teil A: Funktionsweise von Divisional Games

Bei einem „divisional game“ werden, insbesondere beim Europäischen Patentamt, zu einer das Produkt bzw. dessen medizinische Indikation abdeckenden Erfindung innerhalb ein und derselben Patentfamilie zeitversetzt mehrere Patentanmeldungen von nahezu identischem Inhalt eingereicht. Werden anschließend sowohl für die Stammanmeldung, als auch für die Teilanmeldungen hierzu Patente erteilt, müssen diese nach der Erteilung jeweils durch einen gesonderten und zeitlich versetzten Einspruch invalidiert werden. Sämtliche der erteilten Patente können vom Originator zur Beantragung des Erlasses von einstweiligen Verfügungen durch nationale Gerichte herangezogen werden, wobei im Fall von dadurch letztendlich hervorgerufenen nationalen Invalidierungen in der Patentfamilie weitere Patente bzw. Patentanmeldungen ähnlichen Schutzbereichs aktiv sind. Originatoren können im Rahmen des „divisional games“ dabei die älteren Patente durch rechtzeitige Rücknahme der Zustimmung zum Text des Patents zum Widerruf durch die Einspruchsabteilung bzw. Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts führen, ohne dass erst- bzw. zweitinstanzlich die Patente invalidierende Sachentscheidungen erfolgen (vgl. Art. 113, Abs. 2 EPÜ). Dadurch besteht hinsichtlich der jüngeren Patente bzw. Patentanmeldungen weiterhin Rechtsunsicherheit, und zwar mindestens so lange, bis das Europäische Patentamt die erste Entscheidung in der Sache trifft, durch die ein Patent invalidiert wird.^[80, 81, 84] Selbst schwache Patente können somit nicht lediglich durch die lange Dauer von Einspruchsverfahren, sondern darüber hinaus auch durch „divisional games“ den Markteintritt von Generika über viele Jahre künstlich hinauszögern. Dies verringert den Wettbewerb und erhöht die Kosten des Gesundheitswesens.^[85]

Zudem können schwache Patentfamilien auch bei drohenden Zurückweisungsbeschlüssen über viele Jahre anhängig bleiben und somit für Rechtsunsicherheit sorgen, indem rechtzeitig Teilanmeldungen eingereicht werden. Dies kann im Extremfall kaskadenartig

erfolgen, bis letztlich gegebenenfalls doch Patente erteilt werden. Diese können dann die Grundlage für Anträge auf Erlass von einstweiligen Verfügungen bilden.^[86]

Teil B: Vorschläge und Ansätze zur Eindämmung von Divisional Games

Medicines for Europe macht in deren Positionspapier zum Missbrauch von Teilanmeldungen^[81] hinsichtlich des europäischen Patenterteilungs- bzw. Einspruchsverfahren die in der nachfolgenden Tabelle 15 aufgeführten Vorschläge, wie „divisional games“ entgegengetreten werden könnte. Diese könnten durch Änderung des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ)^[15] und der Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt^[141] umgesetzt werden.

<p><i>„1. There should be <u>stricter requirements for filing and allowing new divisional applications</u>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>i. <u>only claims not previously included in the parent application (or other members of the family) should be allowed</u>;</i> <i>ii. the applicant should <u>justify why it was not possible to include the claims from the beginning</u>;</i> <i>iii. when filing an application or defending the opposition of a divisional patent, the patentee should have a <u>duty to disclose all relevant documents from any parent application's examination or opposition file and explain the differences and the reasons for filing such divisional</u>;</i>
<p><i>2. Without creating delays, <u>examination proceedings of patent applications from the same family (parent/divisionals) should be heard together (in combination) whenever these applications overlap, where possible by the same examiner (e.g. a „patent family manager“)</u>. The same should apply to opposition (incl. appeals) proceedings of parent/divisional patents. <u>All documents from the parent patent should be considered as part of the examination/opposition of any related divisional in order to give continuity to the arguments and evidence used in each patent family</u>;</i></p>
<p><i>3. If there is pending litigation that gives ability to request <u>expedition at EPO for one family member, the expedition should apply to the whole family, in coherence with point 2</u>;</i></p>
<p><i>4. If a divisional application is withdrawn:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- the applicant should</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>iv. provide the <u>detailed reasons for such withdrawal</u>;</i> <i>v. specify <u>in what way any pending divisional differs/overcomes the problem(s) of the withdrawn one</u>;</i> <i>vi. <u>in case a subsequent new divisional application is filed, the applicant should specify in what way it differs and overcomes the problem(s) of the earlier one(s)</u>.</i> <i>→ Failure to provide such detailed information should make the withdrawal of the application inadmissible;</i> <i>- if there is a pending decision by the Opposition Division or Technical Board of Appeal on a divisional that is later withdrawn, <u>a reasoned decision should be issued anyway, in</u></i>

<i>coherence with point 2;</i>
<i>5. In order to mitigate any legal uncertainty, <u>examinations of divisional applications should be fast-tracked</u> and limited to a maximum of 6 months for the first divisional and 3 months for the subsequent ones;</i>
<i>6. It should <u>not be allowed to file with the divisional application/patent any new experimental data or new facts</u> that would overcome a patentability issue of an earlier application/patent. This would lead to an unallowable late filing of facts and evidence;</i>
<i>7. The EPO should reaffirm the <u>strict application of the prohibition of double patenting.</u>“</i>
<i>„Medicines for Europe recommends the re-introduction of a 5-year deadline for the filing of any divisional applications that is not only dependent on the pendency of the relevant parent patent or its divisionals.“</i>

Tabelle 15: Vorschläge von Medicines for Europe im Positionspapier zum Missbrauch von Teilanmeldungen^[81].

Bereits heute können sich zudem die für Patentstreitsachen zuständigen Gerichte dazu „genötigt“ sehen, auf Antrag Patentinhabern im Fall von „divisional games“ das „Fallenlassen“ von Patenten vor Erlass von Entscheidungen zu deren Rechtsbeständigkeit zu verbieten. Eine solche Entscheidung^[142] hat das Landgericht München I im Jahr 2020 auf Basis des Gesetzes gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG)^[143] getroffen:

„Leitsätze:

1. Eine Patentinhaberin, die aus einer Stammanmeldung diverse, weitgehend inhaltsgleiche Teilanmeldungen abgetrennt hat, handelt unlauter, wenn sie eine die Rechtsbestandslage für den gesamten Erfindungskomplex klärende Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer zu einem der parallelen Teilpatente dadurch vereitelt, dass sie das dort streitbefangene Schutzrecht vor einer Einspruchsbeschwerdeentscheidung freiwillig fallen lässt. (Rn. 51)

2. Bei einem solchen Verhalten handelt es sich um eine unlautere und deshalb zu verbietende Behinderung, sofern die Patentinhaberin den auf die geschilderte Weise behinderten Wettbewerber, seine Zulieferer und seine Abnehmer nicht von jeder patentrechtlichen Haftung aus sämtlichen Schutzrechten des Schutzrechtskomplexes freistellt. (Rn. 59)“

Auf Basis der besagten Entscheidung des LG München I ist von zivilgerichtlichem Beistand zur Bekämpfung von „divisional games“ allerdings nur in exzessiven Fällen auszugehen. Im Übrigen gibt es in Fachkreisen zu diesem Ansatz durchaus auch kritische Stimmen, die die Rechtswidrigkeit der Rücknahme der Zustimmung zum Text eines Patents im Rahmen von „divisional games“, die anschließend zum Widerruf des Patents führt, im Hinblick auf die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs, wonach die Durchführung von Gerichtsverfahren grundsätzlich nicht rechtswidrig sein kann,^[144] anzweifeln. Diese Stimmen bezweifeln

daher, dass die neue Gerichtspraxis des Landgerichts München I in der Zukunft aufrecht erhalten bleiben kann.^[84]

Teil C: Kommentierung durch den Autor

Die von Medicines for Europe aufgeführten Vorschläge zur Eindämmung von „divisional games“^[81] wie vorstehend in Tabelle 15 beschrieben werden vom Autor der vorliegenden Arbeit überwiegend als kritisch angesehen. Dies zeigt die Bewertung durch den Autor auf der rechten Seite von Tabelle 16 der auf der linken Seite aufgeführten besagten Vorschläge.

<p>„1. <u>There should be stricter requirements for filing and allowing new divisional applications:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> i. <u>only claims not previously included in the parent application (or other members of the family) should be allowed;</u> ii. <u>the applicant should justify why it was not possible to include the claims from the beginning;</u> iii. <u>when filing an application or defending the opposition of a divisional patent, the patentee should have a duty to disclose all relevant documents from any parent application's examination or opposition file and explain the differences and the reasons for filing such divisional.</u> 	<p>Der Vorschlag erscheint äußerst bürokratisch bzw. aufwändig und damit in der Praxis kaum umsetzbar.</p>
<p>2. <u>Without creating delays, examination proceedings of patent applications from the same family (parent/divisionals) should be heard together (in combination) whenever these applications overlap, where possible by the same examiner (e.g. a „patent family manager“). The same should apply to opposition (incl. appeals) proceedings of parent/divisional patents. All documents from the parent patent should be considered as part of the examination/opposition of any related divisional in order to give continuity to the arguments and evidence used in each patent family;</u></p>	<p>Die gleichzeitige Bearbeitung von Anmeldungen auf der einen bzw. Einsprüchen auf der anderen Seite erscheint in der Praxis bereits aufgrund des typischerweise deutlich unterschiedlichen Einreichungszeitpunkts nicht möglich. Die Berücksichtigung von sämtlichen zitierten Dokumenten der betreffenden Patentfamilie in den Prüfungsverfahren der jeweiligen Familienmitglieder wäre dagegen in der Praxis zu begrüßen. Für Einspruchsverfahren, vor allem Einspruchs-</p>

	<p>beschwerdeverfahren, sollte dies aufgrund der Zweiseitigkeit des Verfahrens wie bisher nur eingeschränkt gelten; hier sollte es weiterhin vor allem die Aufgabe der Einsprechenden sein, den relevanten Stand der Technik vorzubringen, insbesondere in der Beschwerdeinstanz.^[146-148]</p>
<p>3. <i>If there is pending litigation that gives ability to request <u>expedition at EPO for one family member, the expedition should apply to the whole family, in coherence with point 2;</u></i></p>	<p>Es gibt bereits heute gemäß der Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil C, Kapitel VI^[141] zahlreiche Möglichkeiten, Prüfungsverfahren zu beschleunigen. Diese Möglichkeiten erscheinen ausreichend. Eine Beschleunigung von Einspruchs(beschwerde)verfahren zu parallelen Patenten im Fall eines anhängigen Verletzungsverfahrens erscheint dagegen sinnvoll, sofern diese nicht ohnehin bereits ebenfalls Gegenstand des Verletzungsverfahrens sind.</p>
<p>4. <i>If a divisional application is withdrawn:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>the applicant should</i> iv. <i>provide the <u>detailed reasons for such withdrawal;</u></i> v. <i>specify <u>in what way any pending divisional differs/overcomes the problem(s) of the withdrawn one;</u></i> vi. <i><u>in case a subsequent new divisional application is filed, the applicant should specify in what way it differs and overcomes the problem(s) of the earlier one(s).</u></i> <p>→ <i>Failure to provide such detailed information should make the withdrawal of the application inadmis-</i></p>	<p>Es sollte dem Anmelder als „Herr des Verfahrens“ weiterhin möglich sein, seine Anmeldung ohne derartige Angaben zurückzuziehen, die im Übrigen äußerst bürokratisch bzw. aufwändig erscheinen. Äußerst sinnvoll erscheint dagegen der Vorschlag, dass die Einspruchsabteilung bzw. Beschwerdekammer nach Rücknahme des Anspruchssatzes und damit letztlich Widerruf des Patents mangels</p>

<p>sible;</p> <p>- if there is a pending decision by the Opposition Division or Technical Board of Appeal on a divisional that is later withdrawn, <u>a reasoned decision should be issued anyway, in coherence with point 2.</u></p>	<p>Antrags^[81] in der Entscheidung trotzdem die Patentfähigkeit der beanspruchten Gegenstände bewertet, da damit einer Bewertung der Sachlage durch Rücknahme der Zustimmung zum Text des Patents seitens des Patentinhabers und damit einer Schaffung von Rechtssicherheit nicht entgangen werden kann.</p>
<p>5. <u>In order to mitigate any legal uncertainty, examinations of divisional applications should be fast-tracked and limited to a maximum of 6 months for the first divisional and 3 months for the subsequent ones;</u></p>	<p>Wie bereits vorstehend zu Vorschlag 3 aufgeführt, erscheinen die bereits bestehenden Möglichkeiten der Beschleunigung von Prüfungsverfahren ausreichend. Eine Prüfungsdauer von lediglich drei bzw. sechs Monaten erscheint zudem unrealistisch, zumal ein straffes Prüfungsverfahren auch eine entsprechende Mitwirkung des Anmelders erfordert.</p>
<p>6. <u>It should not be allowed to file with the divisional application/patent any new experimental data or new facts that would overcome a patentability issue of an earlier application/patent. This would lead to an unallowable late filing of facts and evidence;</u></p>	<p>Eine solche Regelung scheint Anmelder unangemessen zu benachteiligen. Im Übrigen können nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA mittels der Einreichung von Versuchsergebnissen vorgebrachte neue Wirkungen nur dann berücksichtigt werden, wenn sie in der ursprünglich gestellten Aufgabe, wie sie sich aus der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung ergibt, impliziert sind oder zumindest im Zusammenhang mit ihr stehen.^[149, 150]</p>

<p>7. <i>The EPO should reaffirm the <u>strict application of the prohibition of double patenting.</u></i></p>	<p>Das Doppelpatentierungsverbot ist bereits ständige Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts.^[151, 152] Eine Bestätigung der Anwendung des Doppelpatentierungsverbots durch das EPA erscheint daher nicht erforderlich.</p>
<p><i>„Medicines for Europe recommends the re-introduction of a 5-year deadline for the filing of any divisional applications that is not only dependent on the pendency of the relevant parent patent or its divisionals.“</i></p>	<p>Eine solche Einschränkung ist, obwohl dadurch die Zeitspanne anhängiger Erteilungs- bzw. Einspruchsverfahren innerhalb einer Patentfamilie auf den ersten Blick eingeschränkt werden könnte, in der Gesamtbetrachtung trotzdem aus mehreren Gründen abzulehnen. Zum einen sollten Patentanmelder, was in der Praxis durchaus vorkommt, auch bei fortgeschrittenen Patenterteilungsverfahren weiterhin die Ansprüche eng auf potentielle Verletzungsprodukte einschränken dürfen, und parallel durch Einreichung einer Teilanmeldung weiterhin breiteren Schutz ersuchen dürfen. Zudem wurde bereits 2010 durch Änderung der Teilanmeldungen betreffenden Regel 36 EPÜ^[153] die Möglichkeit der Einreichung von Teilanmeldungen zeitlich limitiert, woraufhin zahlreiche Anmelder vor Ablauf der entsprechenden Frist vorsorglich zahlreiche Teilanmeldungen eingereicht haben. Diese Regeländerung hat daher im Ergebnis die Rechtsunsicherheit eher</p>

	weiter erhöht, was zudem durch die Komplexität der geänderten Regel weiter verschärft wurde. 2014 wurde die Regeländerung folglich wieder zurückgenommen, so dass nach der jetzigen Regel 36 EPÜ ^[15] Anmelder wieder zu allen Patentanmeldungen Teilanmeldungen einreichen dürfen, solange diese noch anhängig sind.
--	--

Tabelle 16: Vorschläge von Medicines for Europe im Positionspapier zum Missbrauch von Teilanmeldungen (links)^[81] sowie deren Bewertung durch den Autor (rechts).

„Divisional games“ sollte nach Ansicht des Autors dieser Arbeit vielmehr verstärkt durch Verneinung der Dringlichkeit in einstweiligen Verfügungsverfahren und somit Ablehnung der Verfügungsanträge^[13] entgegengetreten werden, sofern Patentinhaber aus Patenten vorgehen möchten, die aus Teilanmeldungen hervorgegangen sind, und die Stammpatente im Einspruchs(beschwerde)verfahren durch Rücknahme der Zustimmung zum Text des Patents widerrufen und damit einer für den Patentinhaber möglicherweise nachteiligen (finalen) Sachentscheidung entzogen worden sind; dies gilt insbesondere bei sehr ähnlichem Schutzbereich des „Teilpatents“ und des Stammpatents. Wer die Rechtsunsicherheit hinsichtlich der Validität von Patentfamilien durch Rücknahme der Zustimmung zum Text der betreffenden Patente mit der Folge deren Widerrufs ohne Sachentscheidung künstlich verlängert, sollte nicht in Verfahren der einstweiligen Verfügung durch Unterlassungstitel belohnt werden.

„Divisional games“ könnte zudem für die Zukunft insbesondere dadurch entgegengewirkt werden, dass Einsprechende im Fall des Widerrufs aufgrund der Rücknahme der Zustimmung zum Text des Patents durch den Patentinhaber eine Sachentscheidung beantragen können, falls zum Zeitpunkt der besagten Rücknahme (weitere) Teilanmeldungen bzw. sich daraus ergebende Patente aktiv sind. Dadurch könnten sich Patentinhaber für sie nachteiligen Entscheidungen nicht weiter durch Rücknahme der Zustimmung zum Text der betreffenden Patente entziehen, die sich je nach Schutzbereich der weiteren Patente bzw. Patentanmeldungen häufig nachteilig auf die Bewertung deren

Patentfähigkeit bzw. Rechtsbeständigkeit auswirken würden; eine solche Regelung würde im Übrigen keine Gerichtsentscheidungen mehr erfordern, die das „Fallenlassen“ von Patenten verbieten. Eine ähnliche Regelung besteht gemäß Regel 84, Abs. 1 EPÜ^[15] bereits zur Fortsetzung von Einspruchsverfahren trotz Verzicht oder Erlöschen des Patents.

Anhang II: Auf nicht patentgeschützte Indikationen limitierte Rabattverträge

Bei der Umsetzung von Rabattverträgen, die auf nicht patentgeschützte Indikationen limitiert sind, in die Praxis ergeben sich mehrere Herausforderungen.

Eine solche stellt die Ausgestaltung der Arzt- bzw. Apothekersoftware dar. Wenn Generikaunternehmen Rabattverträge mit Krankenkassen bezüglich eines bestimmten Arzneimittels abschließen, wird diese Information gemäß § 73, Abs 9, S. 1, Nr. 2 SGB V^[113] in der Arztsoftware angezeigt. Darin wird in der Praxis bei indikationsunabhängigen Rabattverträgen, die üblich sind, nicht auf etwaige patentbedingte Indikationsbeschränkungen hingewiesen. Das Gleiche gilt auch für Arzneimittel, für die gar keine Rabattverträge abgeschlossen sind. Bei nicht auf patentfreie Indikationen eingeschränkter Arzt- bzw. Apothekersoftware stellt sich die Frage, ob es nicht vermehrt zu Verschreibungen bzw. der Abgabe von Generika auch in patentgeschützten Indikationen kommt, selbst wenn die Fach- bzw. Gebrauchsinformation der entsprechenden Generika aufgrund eines skinny labellings keinen Hinweis auf die patentgeschützten Indikationen enthält. Auch wenn den Generikaunternehmen die implizite oder explizite Offenbarung unter anderem auch der patentgeschützten Indikationen in Arzt- bzw. Apothekersoftware gemäß der Entscheidung des LG Hamburg im Pregabalin-Fall^[110] als solche nicht zugerechnet werden kann, kann sich für die Generikaunternehmen jedenfalls bei einem dadurch bedingten hinreichenden, nicht bloß vereinzelt Umfang der Verwendung nach Maßgabe des einschlägigen Patents gemäß der Entscheidung „Fulvestrant“ des OLG Düsseldorf^[20] ein erhebliches Verletzungsrisiko ergeben. Generikaunternehmen könnten somit - unabhängig von der Ausgestaltung eines eventuellen Rabattvertrags - zur Verringerung von Patentverletzungsrisiken darauf hinwirken, dass ihre Generika in Arzt- bzw. Apothekersoftware künftig unter zusätzlicher Angabe etwaiger patentbedingter Indikationsbeschränkungen angezeigt werden.^[68]

Vermutlich besteht jedoch daran auf Seiten der Generikaunternehmen lediglich geringes Interesse, da dies deren Umsätze mit den entsprechenden Arzneimitteln schmälern würde und sich typischerweise für die Originatoren die Beweisführung hinsichtlich des Anteils der Verwendung des Arzneimittels speziell in der patentierten Indikation schwierig gestaltet.^[7, 111]

In der Praxis ergeben sich bezüglich der gebotenen Nutzung einer entsprechend angepassten Software durch Ärzte bzw. Apotheker jedoch mehrere Probleme.

Hinsichtlich der Arztsoftware auf der einen Seite handelt es sich dabei insbesondere um die Budgetrestriktion der Ärzte, die im Konflikt mit einer vermehrten Nutzung der aut-idem-Regelung durch Ärzte zur Berücksichtigung von patentbedingten Indikationsbeschränkungen steht. Dadurch, dass in patentgeschützten Indikationen typischerweise ausschließlich die teureren Originalpräparate verschrieben und abgegeben würden, stiegen die Kosten des Gesundheitssystems merklich.

Auf der anderen Seite bringt eine entsprechend angepasste Apothekersoftware das Problem mit sich, dass eine ärztliche Verordnung in der Regel keine Angaben zur betreffenden Indikation macht, so dass es für den Apotheker bisweilen schwer herauszufinden sein sollte, für welche Indikation das Arzneimittel vom Arzt überhaupt verschrieben worden ist. Zudem besteht bei Vorliegen von Rabattverträgen, unabhängig von der den Patienten betreffenden Indikation, ohnehin Substitutionszwang.^[114]

Nichtsdestotrotz wirken Originatoren bisweilen auf die Betreiber von Arzt- bzw. Apothekersoftware mit dem Verweis auf die Gefahr deren mittelbarer Patentverletzung ein, in die Software einen Gefahrenhinweis hinsichtlich patentgeschützter Indikationen aufzunehmen.^[114]

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Halstenbek, 5. September 2022

Dr. Nico Mathias Steiert