

BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

 **Partnerschaften
Deutschland**
ÖPP Deutschland AG


Fachgebiet Management
im Gesundheitswesen

GUTACHTEN FÜR DIE DEUTSCHE GUARD INITIATIVE

Breaking through the Wall

*Förderung der Forschung & Entwicklung von Antibiotika in
Wissenschaft und Industrie*

Kurzversion des Gutachtens

Boston Consulting Group:

Simon Chorzelski
Benjamin Grosch
Heinrich Rentmeister
Simon Völler

ÖPP Deutschland AG:

Burkhard Landré
Julia Pfitzner
Claus Wechselmann

Technische Universität Berlin:

Reinhard Busse
Suzanne Edwards
Cornelia Henschke

Global Union for Antibiotics Research and Development (GUARD) Initiative
Gutachten im Auftrag des deutschen Gesundheitsministeriums

Berlin, Oktober 2015

ZUSAMMENFASSUNG

IM JAHR 1967 HIESS ES, die Medizin könne „das Kapitel Infektionskrankheiten schließen“.¹ Heute wissen wir, dass dies eine dramatische Fehleinschätzung war. Zunehmende Resistenzen gegen Antibiotika gepaart mit einem dramatischen Verlust an Kapazitäten im Bereich der Forschung und Entwicklung führen zu einer nicht zu unterschätzenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit. Die Zahl der Todesfälle, die unmittelbar auf Infektionen mit resistenten Bakterien zurückzuführen sind, wird allein in den USA und Europa auf 48.000 pro Jahr geschätzt. Alle Experten gehen davon aus, dass diese Zahl weiter steigen wird. Es besteht dringender Handlungsbedarf.

Selbst wenn die Bedrohung durch Antibiotika-Resistenzen heute noch handhabbar erscheint, kann ein Versäumnis, dieser Gefahr heute zu begegnen, zu einer ernsthaften und potenziell kaum zu kontrollierenden Bedrohung für die globale Gesundheit führen. Dies gilt vor allem, wenn man berücksichtigt, dass die Entwicklung eines Antibiotikums ungefähr zehn Jahre dauert. Die kontinuierliche Entwicklung neuer und innovativer Antibiotika ist daher eine globale Priorität, die essenziell für eine nachhaltige Gesundheitsversorgung ist.

Besorgniserregend ist die sinkende Zahl der neu entwickelten innovativen Antibiotika, die für Patienten zur Verfügung stehen: Die Zulassungen der FDA (US Food and Drug Administration) für neue Antibiotika sind von 19 im Zeitraum 1980 – 84 auf 1 im Zeitraum 2010 – 12 zurückgegangen.

In diesem Gutachten werden die Ursachen für die niedrige Aktivität in der Forschung und Entwicklung von Antibiotika analysiert und Ansätze und Maßnahmen aufgezeigt, um diese wieder zu stärken. Die Analysen und Empfehlungen in diesem Gutachten beruhen unter anderem auf einer Bewertung der aktuellen Literatur, auf Datenanalysen und Interviews mit Experten aus Regierungen, öffentlichen Behörden, multilateralen Organisationen sowie Unternehmen der Pharmazie und Biotechnologie.

Das Gutachten kommt zu dem Ergebnis, dass entlang der gesamten Wertschöpfungskette Herausforderungen bestehen, die für sich, aber insbesondere in ihrer Gesamtheit für diese kritische Ausgangssituation im Bereich der Antibiotika verantwortlich sind:

- **Wenige vielversprechende Ansätze in der Grundlagenforschung ("Forschungslücke")**
Die Bekämpfung gramnegativer Bakterien ist momentan eine der größten Herausforderungen in der Grundlagenforschung. Aufgrund fehlender finanzieller Mittel und der Abwanderung von Wissenschaftlern aus dem Bereich der Antibiotika-Forschung, gibt es nur wenige vielversprechende Ansätze in diesem Bereich.
- **„Tal des Todes“ in der vorklinischen Entwicklung**
Die Abwanderung vieler wichtiger Akteure, vor allem der pharmazeutischen Unternehmen, führt dazu, dass Ansätze aus der Grundlagenforschung nicht in der vorklinischen Entwicklung weiterentwickelt werden.
- **Hohe Kosten für die klinische Entwicklung und die Schwierigkeit, Patienten zu rekrutieren**
Die klinische Entwicklung von Antibiotika ist weniger kostspielig als in vielen anderen Therapiebereichen. Trotzdem sind die Entwicklungskosten substantiell (etwa 120 Millionen Euro für die klinische Entwicklung) und häufig unerschwinglich für kleine und mittlere Unternehmen (KMUs). Außerdem werden Antibiotika in der Regel in einem akuten Erkrankungsfall eingesetzt, sodass

¹ WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-Prone Infectious Diseases. World Health Organization. 2015.

Behandlungsentscheidungen schnell getroffen werden müssen. Dies erschwert es, rechtzeitig geeignete Patienten für klinische Studien zu rekrutieren.

- **Bestehende Unterschiede in den Zulassungsvorschriften führender Zulassungsbehörden**
Trotz verschiedener Angleichungsbemühungen bestehen immer noch Unterschiede in den Regularien der großen Zulassungsbehörden. Dadurch entstehen bei der Marktzulassung zusätzlicher Aufwand und signifikante Kosten für Unternehmen.
- **Mangelnde wirtschaftliche Attraktivität**
Durch den richtigerweise beschränkten Einsatz neuer Antibiotika (um schneller Resistenzbildung vorzubeugen) ist die Umsatzerwartung für die Biopharma-Unternehmen niedrig oder sehr schwer abzuschätzen. Investitionen in diesem Therapiegebiet sind daher unternehmerisch weniger attraktiv als Investitionen in andere Therapiegebiete, wie zum Beispiel der Onkologie. In der Onkologie ist die Zahl der Patienten und damit Marktgröße und Umsatz sehr viel besser einzuschätzen. Die geringe finanzielle Attraktivität wirkt sich auf die gesamte Wertschöpfungskette aus und führt zu einer eingeschränkten Aktivität in allen Phasen.

Das vorliegende Gutachten priorisiert zehn Maßnahmen, die geeignet sind, den oben beschriebenen Herausforderungen zu begegnen. Alleine wird keine der Maßnahmen eine grundlegende Verbesserung bewirken können. Wir empfehlen daher die Kombination der folgenden zehn Maßnahmen als wirksamstes Vorgehen, auch wenn nicht alle zur selben Zeit eingeführt werden müssen:

- **Ansatz 1: Anforderungsprofile**
Es wird die Entwicklung von globalen Anforderungsprofilen für neue Antibiotika empfohlen, um die Forschungs- und Entwicklungsbemühungen in Bereiche zu lenken, in denen der größte Bedarf besteht. Außerdem sollen die Anforderungsprofile als weltweit anerkannter Maßstab für den Wertbeitrag eines neuen Antibiotikums dienen. Die Anforderungsprofile basieren auf dem Gefährdungspotential der bakteriellen Erreger.
- **Ansatz 2: Globaler Fonds für Antibiotika-Forschung**
Es wird die Gründung eines Fonds zur Förderung der Grundlagenforschung in wissenschaftlichen Instituten und kleinen und mittleren Unternehmen (KMUs) empfohlen. Die Prioritäten des Fonds basieren auf einer strategischen Forschungsagenda, die die Anforderungsprofile berücksichtigt. Schwerpunkte des Fonds könnten die Erforschung von gramnegativen Bakterien und Point-of-Care-Diagnostik sein.
- **Ansatz 3: Globaler Preis für Antibiotika-Forschung**
Es wird die Etablierung eines Preises für wissenschaftliche Fortschritte in der Antibiotika-Forschung empfohlen, um die Attraktivität der Antibiotika-Forschung zu erhöhen und die Aufmerksamkeit auf Forschungsaufgaben zu lenken, die den Anforderungsprofilen unter Ansatz 1 entsprechen. Der Preis wird auf einer globalen Antibiotika-Konferenz verliehen.
- **Ansatz 4: Datenbank für die Forschung und Entwicklung von Antibiotika**
Es wird die Einrichtung einer Datenbank für abgeschlossene und laufende Forschungsvorhaben empfohlen, sodass Forscher auf vielversprechende Forschungsansätze aufbauen können und eine Doppelung von Forschungsarbeiten vermieden wird.
- **Ansatz 5: Globales Netzwerk für Antibiotika-Experten**
Es wird die Einrichtung eines globalen Netzwerks für Antibiotika-Experten empfohlen. Dieses Netzwerk soll vorrangig laufende Forschungs- und Entwicklungsprojekte unterstützen, die durch den globalen Fonds für Antibiotika-Forschung und die Entwicklungspartnerschaften gefördert werden.

- **Ansatz 6: Entwicklungspartnerschaften**

Es wird die Bildung von Entwicklungspartnerschaften zur Unterstützung von Forschungseinrichtungen und kleinen und mittleren Unternehmen bei der klinischen Entwicklung aussichtsreicher Antibiotikum-Kandidaten empfohlen. Unterstützt werden die Partnerschaften durch finanzielle Hilfe und Sachleistungen (z. B. Zugang zu Experten und Laboratorien).

- **Ansatz 7: Globale Plattform für Antibiotika-Studien**

Es wird die Zusammenführung von Krankenhäusern und pharmazeutischen Unternehmen sowie Institutionen, die klinische Studien durchführen, in einer globalen Plattform empfohlen. Krankenhäuser können auf dieser Plattform für ihre Patienten geeignete laufende klinische Studien identifizieren und sich an Studien beteiligen.

- **Ansatz 8: Globale Angleichung der gesetzlichen Zulassungsverfahren**

Es wird die Angleichung der Zulassungsverfahren für Antibiotika empfohlen. Das Ziel sollte ein global einheitliches Zulassungsverfahren für Antibiotika sein.

- **Ansatz 9: Prämie für den Markteintritt innovativer Antibiotika**

Es wird die Auszahlung einer Prämie für die Zulassung innovativer Antibiotika empfohlen, die dem Anforderungsprofil (Ansatz 1) entsprechen. Die Markteintrittsprämie muss hoch genug sein (z. B. im Bereich von 1.000 Millionen Euro), um unabhängig von der Menge für verlässliche Umsätze sorgen. Denn die neuen Antibiotika sollen rational eingesetzt werden. Auf diese Weise wird das In-den-Verkehr-Bringen innovativer Antibiotika finanziell attraktiver, was sich wiederum positiv auf die Forschung und Entwicklung von innovativen Antibiotika auswirkt.

- **Ansatz 10: Erstattung für innovative Antibiotika in Krankenhäusern**

Es wird empfohlen, in Krankenhäusern eine angemessene Vergütung für innovative Antibiotika sicherzustellen.

Finanzierung der Ansätze: Öffentliche und private Akteure tragen gemeinsam die Verantwortung für die erfolgreiche Entwicklung neuer Antibiotika. Deshalb wird empfohlen, dass Marktbeteiligte, wie zum Beispiel pharmazeutische Unternehmen, zur Finanzierung der oben beschriebenen Ansätze beitragen.

ZIELE DIESES GUTACHTENS

Zunehmende Antibiotika-Resistenzen und ein dramatischer Verlust an Kapazitäten im Bereich der Forschung und Entwicklung stellen eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar.

Das deutsche Gesundheitsministerium hat ein beratendes Konsortium bestehend aus der ÖPP Deutschland AG (Partnerschaften in Deutschland), The Boston Consulting Group und dem Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin (TU Berlin) beauftragt, ein Gutachten zu verfassen, in dem die Ursachen für den Rückgang der Forschung und Entwicklung von Antibiotika untersucht und in dem nachhaltige Ansätze für die Besserung der derzeitigen Situation empfohlen werden. Dieser Report unterstützt die deutsche GUARD (Global Union for Antibiotics Research and Development) Initiative.

Dieses Gutachten legt den Schwerpunkt auf das Fehlen neuer Antibiotika. Zusätzliche Prioritäten sind weiterhin ein rationaler Einsatz neuer Antibiotika, damit die Bildung von Resistenzen vermindert wird. Auch sollte der weltweite Zugang zu neuen Antibiotika gesichert sein.

ANTIBIOTIKA-RESISTENZEN – EINE GLOBALE HUMANITÄRE HERAUSFORDERUNG

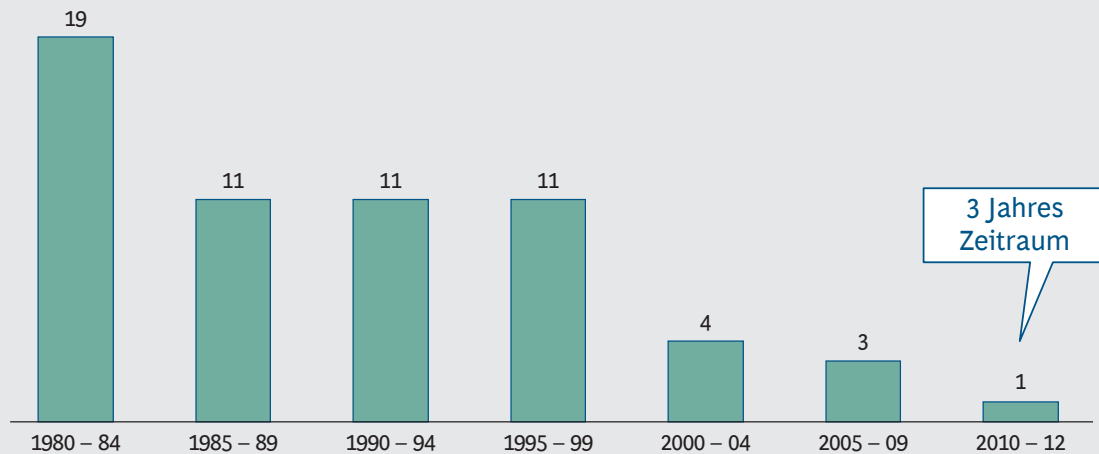
Im Jahr 1967 hieß es, die Medizin könne „das Kapitel Infektionskrankheiten schließen“.² Heute wissen wir, dass dies eine dramatische Fehleinschätzung war. Die Zahl der Todesfälle, die unmittelbar auf Infektionen mit resistenten Bakterien zurückzuführen sind, wird allein in den USA und Europa auf 48.000 pro Jahr geschätzt. Schätzungen über weltweite Todesfälle aufgrund von Antibiotika-Resistenz variieren, aber es gibt Schätzungen von bis zu 700.000 Todesfällen pro Jahr³. Alle Experten gehen davon aus, dass diese Zahl weiter steigen wird.⁴

Zunehmende Resistenzen gegen Antibiotika bedrohen zudem die Wirksamkeit medizinischer Routinebehandlungen. Eine erhöhte Mortalität und Morbidität aufgrund von Resistenzen sind eine ernste humanitäre Bedrohung und eine große soziale und wirtschaftliche Belastung für die Gesundheitssysteme weltweit.

Um langfristig effektive Behandlungsmöglichkeiten zu erhalten, ist es notwendig, kontinuierlich neue Antibiotika zu entwickeln. In den letzten Jahren wurden jedoch immer weniger neue Antibiotika entwickelt (Abbildung 1) und die Anzahl neu zugelassener Antibiotika ist so niedrig wie nie zuvor.

ABB. 1 | Anzahl der von der FDA neu zugelassenen Antibiotika sinkt

FDA-Zulassungen für Antibiotika
(New Drug Applications)



Quelle: *Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013*. Centers for Disease Control and Prevention. 2013.

Der Hauptgrund für den Rückgang an Zulassungen neuer Antibiotika liegt im Ausstieg großer Teile der pharmazeutischen Industrie aus der Forschung und Entwicklung von Antibiotika. Von etwa 20 pharmazeutischen Unternehmen⁵ mit großen Antibiotika-Programmen in den 90er Jahren waren 2014 nur noch fünf Unternehmen in diesem Bereich aktiv^{7,8}.

² WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases Introduction. Reuters. World Health Organization. 2015.

³ Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics. Review on Antimicrobial Resistance. May 2015.

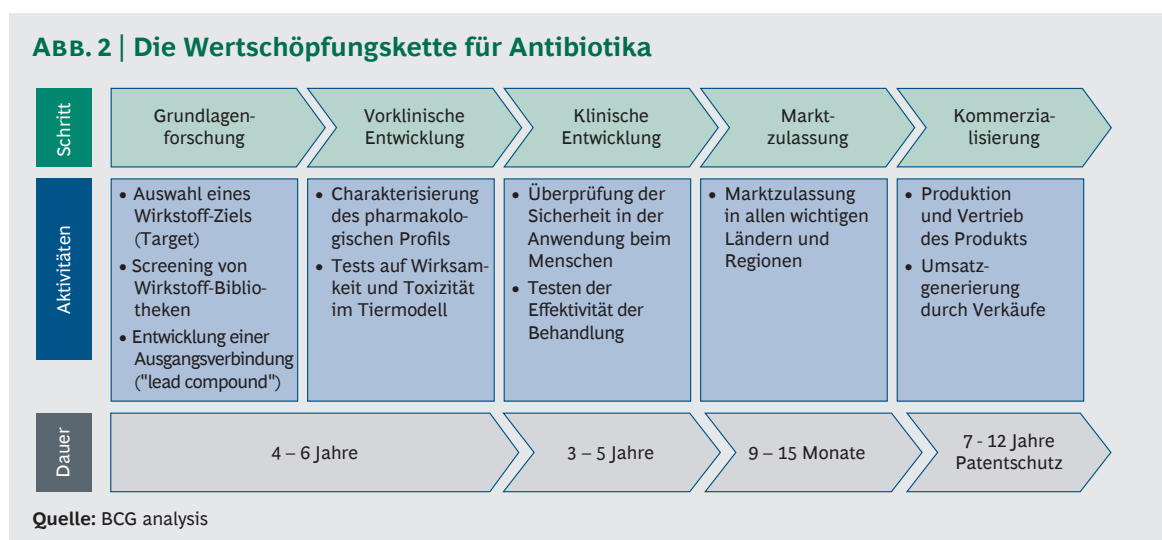
⁴ Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics. Review on Antimicrobial Resistance. May 2015

⁵ Roche returns to antibiotic research as superbug threat grows. Reuters. June 2014; <http://www.reuters.com/article/2014/06/02/us-roche-antibiotics-idUSKBN0ED1G820140602>

⁶ Tracking the Pipeline of Antibiotics in Development. Reuters. The PEW Charitable Trusts. <http://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2014/03/12/tracking-the-pipeline-of-antibiotics-in-development>, accessed 23 September 2015.

DIE HERAUSFORDERUNGEN IN DER FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG VON ANTIBIOTIKA

Der Prozess der Erforschung, Entwicklung und Vermarktung eines Antibiotikums kann in fünf aufeinanderfolgende Phasen einer Wertschöpfungskette eingeteilt werden (Abbildung 2). In jeder Phase wurden Herausforderungen für die öffentliche und private Forschung und Entwicklung identifiziert. Die beiden größten Herausforderungen sind die mangelnde kommerzielle Attraktivität des Antibiotika-Marktes und das Fehlen von Anreizen und Ansätzen in der Grundlagenforschung. Das Zusammenwirken dieser beiden Herausforderungen unterscheidet Antibiotika von anderen Therapiegebieten, in denen die wissenschaftlichen Herausforderungen zwar ebenfalls groß sind, die Aussicht auf finanziellen Erfolg aber trotzdem zu hoher Aktivität führt (z. B. Onkologie, Neurologie).



1. Herausforderungen in der Grundlagenforschung und der vorklinischen Entwicklung

Aufgrund des abnehmenden Interesses pharmazeutischer Unternehmen für den Bereich Antibiotika, ist eine „Forschungslücke“ entstanden. Dies zeigt sich unter anderem an der abnehmenden Zahl an Patenten von Unternehmen. Die Anzahl der Patentanmeldungen der fünf bedeutendsten pharmazeutischen Unternehmen⁸ ging von über 40 Patentfamilien pro Jahr im Jahr 2001 auf nur noch 10 im Jahr 2014 zurück⁹. Akademische Einrichtungen konnten diesen Rückgang nicht kompensieren.

Die Folge der verringerten Forschungsaktivität ist die Abwanderung von Forschern. Viele aktive Forscher nähern sich dem Pensionsalter, und es besteht die Gefahr, dass wichtiges Fachwissen auf Dauer verloren geht. Die für dieses Gutachten befragten Experten schätzen, dass die Zahl, der auf den Bereich Antibiotika spezialisierter Forscher weltweit auf 250 bis 500 gesunken ist.

⁷ *Despite superbug crisis, progress in antibiotic development 'alarmingly elusive'*. Reuters. Infectious Diseases Society of America. April 2013. http://www.idsociety.org/2013_Antibiotic_Development/, accessed 23 September 2015.

⁸ Die führenden fünf in Reihenfolge: Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Kain Knight Group, Merck & Co.

⁹ BCG analysis based on Thomson Innovation database.

Bakterien sind grundsätzliche wissenschaftliche Fragen zu beantworten. Insbesondere wie der Wirkstoff effektiv durch die zusätzliche Membran bei einem gramnegativen Bakterium eindringen kann.

Vielversprechende Forschungsergebnisse gehen häufig in dem sogenannten „*Tal des Todes*“ verloren: Aufgrund mangelnder Investitionen und des fehlenden Austausches zwischen akademischen Forschungsinstituten und pharmazeutischen Unternehmen erreichen viele (möglicherweise erfolversprechende) Ansätze niemals die klinische Phase.

2. Herausforderungen in der klinischen Entwicklung

Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln haben Antibiotika relativ hohe Erfolgsraten in der klinischen Entwicklung. Der Grund ist die vergleichsweise hohe Vorhersagekraft von Tierversuchen. Dadurch werden Misserfolge bereits früh in der Entwicklung sichtbar, wenn die Kosten geringer sind. Darüber hinaus dauern Antibiotika-Versuche gewöhnlich nicht lange, was ebenfalls die Kosten für die klinische Entwicklung verringert. Die Kosten für die reine klinische Entwicklung eines Antibiotikums werden auf durchschnittlich etwa 120 Millionen Euro geschätzt.¹⁰ Die gesamten Entwicklungskosten von der Grundlagenforschung bis zur Vermarktung – einschließlich der Kosten für erfolglose Versuche und Marketing – werden auf 700 bis 1.100 Millionen Euro geschätzt.¹¹ Diese Beträge sind gerade für kleine und mittlere Unternehmen häufig nicht aufzubringen.

Abgesehen von den finanziellen Herausforderungen besteht bei der klinischen Entwicklung von Antibiotika die Schwierigkeit, Patienten für klinische Studien zu rekrutieren. Die Behandlung mit Antibiotika muss sofort begonnen werden, weil meistens eine akute Infektion vorliegt. Somit bleibt wenig Zeit, Patienten für eine Studie zu identifizieren. Hinzu kommt, dass Schnelltest für eine Sofortdiagnose und damit eine genaue Bestimmung des Bakteriums vor Behandlungsbeginn fehlen.

3. Herausforderungen in der Marktzulassung

In allen therapeutischen Bereichen haben Entwickler von Arzneimitteln das Problem, dass die nationalen Zulassungsverfahren der zuständigen Behörden nicht vereinheitlicht sind.¹²

Für den Bereich Antibiotika gibt es bereits internationale Bemühungen eine Angleichung von Zulassungsverfahren zu erreichen (z. B. TATFAR, The Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance – Transatlantische Arbeitsgruppe zur Antibiotika-Resistenz). Dennoch existieren nach wie vor Unterschiede in den weltweiten Zulassungsvoraussetzungen, z. B. bei den Selektionskriterien für klinische Versuche, der Festlegung klinischer Endpunkte und der Bestimmung statistischer Parameter.

Ein einheitliches weltweites Zulassungsverfahren könnte diese Unterschiede abbauen und wird von den befragten Experten und in der Literatur empfohlen. Es bestehen allerdings erhebliche rechtliche Herausforderungen.¹³

¹⁰ *Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics*. The Review on Antimicrobial Resistance. May 2015;

¹¹ *Securing New Drugs for Future Generations: The Pipeline of Antibiotics*. The Review on Antimicrobial Resistance. May 2015; *The fallacies of hope: will we discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time?*. Vicente, Hodgson, Massidda. July 2006. *Report to the President on Combating Antibiotic Resistance*. Executive Office of the President of the United States. September 2014; *Policies and Incentives for Promoting Innovation in Antibiotic Research*. Mossialos, Morel, Edwards et al. 2010

¹² *A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally*. Handoo, Arora, Khera et al. September 2012.

¹³ *A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally*. Handoo, Arora, Khera et al. September 2012; *International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development: Workshop Summary*. Forum on Drug Discovery, Development, and Translation; Institute of Medicine. October 2013.

4. Herausforderungen in der Vermarktung und der wirtschaftlichen Attraktivität

Maßgeblich für den Ausstieg der pharmazeutischen Unternehmen aus dem Antibiotika-Markt ist dessen mangelnde wirtschaftliche Attraktivität.

Die meisten Experten schätzen den Barwert (Net Present Value) von Entwicklung und Vermarktung eines neuen Antibiotikums als negativ bzw. nur marginal positiv ein. Das traditionelle pharmazeutische Geschäftsmodell, in dem erfolgreiche Innovationen zu hohen Umsätzen führen, gilt nicht für Antibiotika (siehe Abbildung 3).

Auf dem Antibiotika-Markt werden die zu erzielenden Verkaufsmengen neuer Antibiotika durch (dringend notwendige) Restriktionen im Gebrauch des neuen Antibiotikums begrenzt. Dies gilt insbesondere für innovative Antibiotika, die in der Regel nur als Reserve-Antibiotika verschrieben werden. So ist es, anders als in therapeutischen Bereichen wie Krebs, Alzheimer oder seltenen Erkrankungen, auch bei innovativen Produkten die verkaufte Menge niedrig und sehr schwer abschätzbar. Darüber hinaus sind die Preise auf dem Markt wegen der generischen Konkurrenz häufig niedrig. Das Ergebnis ist, dass Ertrag und Gewinnerwartungen bei Antibiotika gering sind.

Die niedrige kommerzielle Attraktivität von Antibiotika trifft auf einen industrieweiten Trend, sich auf wenige (gewinnträchtige) therapeutische Bereiche zu konzentrieren, wie zum Beispiel die Onkologie. Dies hat dazu geführt, dass große pharmazeutische Unternehmen aus dem Antibiotika-Bereich ausgestiegen sind. Diese Konzentration auf gewinnträchtige Bereiche wird von den Kapitalmärkten in der Regel durch höhere Börsenkurse belohnt.

ABB. 3 | Das traditionelle pharmazeutische Geschäftsmodell funktioniert bei Antibiotika nicht mehr

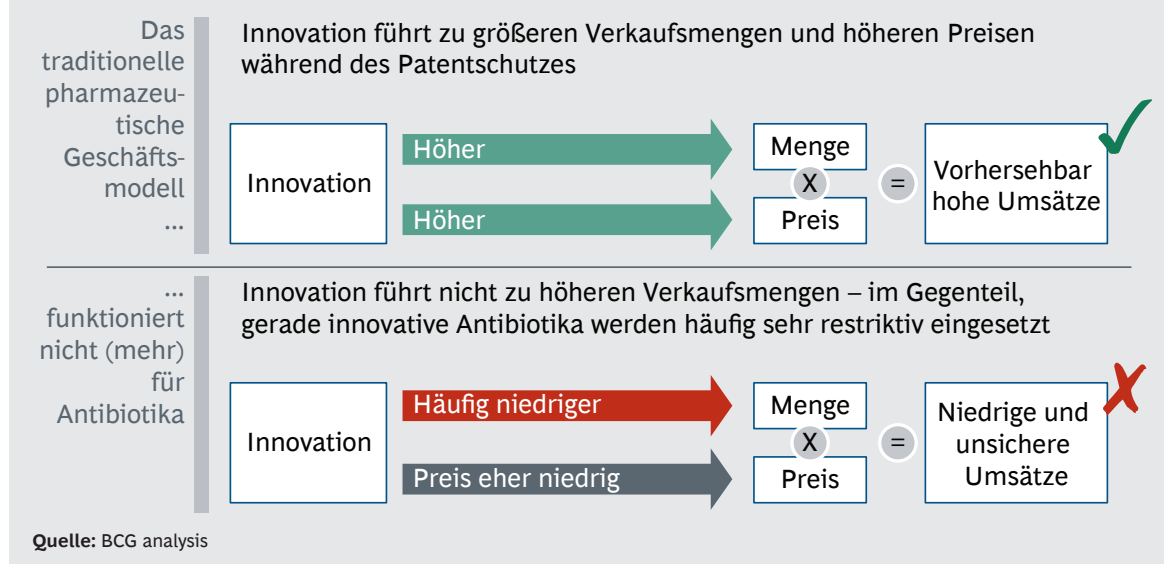
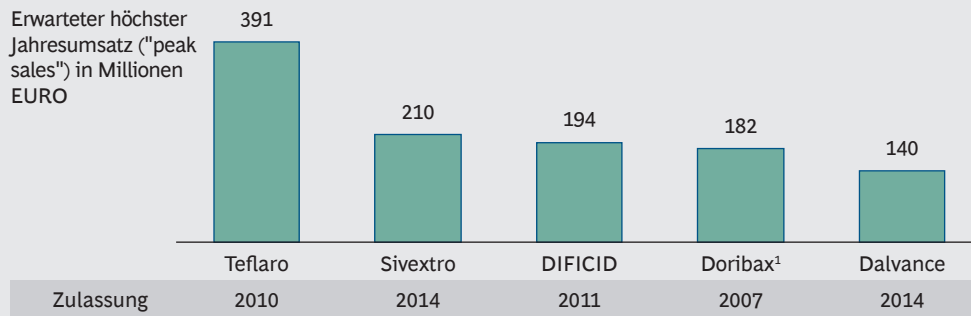


ABB. 4 | In letzter Zeit auf den Markt gebrachte Antibiotika haben niedrige Umsätze erreicht



¹Umsatz von 2013

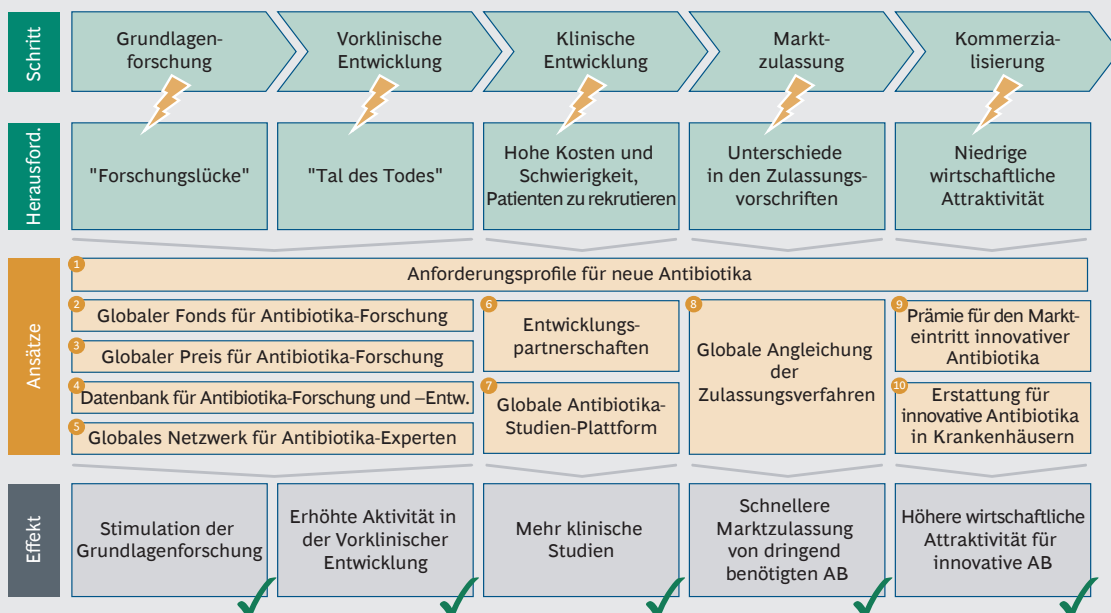
Hinweise: Inflationsbereinigt; Telavancin aufgrund fehlender Umsatzdaten nicht berücksichtigt (Schätzung: weniger als 10 Millionen EURO Umsatz pro Jahr)

Quelle: EvaluatePharma, FDA; BCG-Analyse; "Report to the president on combating antibiotic resistance." President's Council of Advisors on Science and Technology. 2014. "We need new policies to tackle antimicrobial resistance," London School of Economics and Political Science. "The fallacies of hope: will we discover new antibiotics to combat pathogenic bacteria in time?," FEMS Microbiology Review, 2006.

EMPFOHLENE MASSNAHMEN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG VON ANTIBIOTIKA

Dieses Gutachten empfiehlt zehn Maßnahmen, um den beschriebenen Herausforderungen entlang der Wertschöpfungskette zu begegnen. Die Ansätze wurden als sich ergänzendes Programm entworfen, müssen aber nicht alle gleichzeitig umgesetzt werden.

ABB. 5 | Empfohlene Ansätze zur Förderung von Forschung und Entwicklung von Antibiotika



Quelle: BCG analysis

Finanzierung empfohlener Ansätze und Beitrag der pharmazeutischen Industrie

Für die Einführung der empfohlenen Ansätze sind erhebliche finanzielle Mittel erforderlich. Zusätzlich zu den von Staaten, Behörden und privaten Spendern bereitgestellten Mitteln empfehlen wir, die pharmazeutische Industrie an der Finanzierung zu beteiligen. Die pharmazeutische Industrie profitiert seit langem von der (resistenzfördernden) Anwendung von Antibiotika bei Menschen und Tieren. Konsequenterweise sollte sich die pharmazeutische Industrie an der Finanzierung von Ansätzen beteiligen, mit deren Hilfe die nachhaltige Versorgung mit Antibiotika gesichert wird. Zu möglichen Finanzierungsmodellen unter Beteiligung der pharmazeutischen Industrie zählen:

- **Beteiligung auf der Basis des Verkaufs von Antibiotika:** Weltweit wird der Antibiotika-Markt auf etwa 40 Milliarden Euro geschätzt. Eine verkaufsabhängige Beteiligung von bis zu 5 % könnte ausreichende Mittel generieren, um die Anreize zur Belebung der Forschung und Entwicklung von Antibiotika zu finanzieren. Auf diese Weise würden Unternehmen, die vom Verkauf von Antibiotika profitieren, zur Entwicklung innovativer Antibiotika beitragen. Ein solcher Beitrag könnte auf den Einsatz von Antibiotika für die Tiergesundheit oder alternativ auf Unternehmen beschränkt werden, die sich nicht aktiv an der Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika beteiligen.
- **Gewinnbeteiligung:** Bei finanzieller Unterstützung gewinnorientierter Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten (z. B. Förderung der klinischen Entwicklung im Spätstadium) sollten Vereinbarungen zur Gewinnbeteiligung getroffen werden, um die Investitionen teilweise wieder auszugleichen. Diese Vereinbarungen sollten auf Grundlage der Verkaufserlöse der betreffenden Antibiotika abgeschlossen werden. Typischerweise erhält der Mittelgeber einen festen Prozentsatz der Gewinne (oder Umsätze) während des gesamten Lebenszyklus des Produkts.
- **Alternative Finanzierungsquellen:** Zusätzlich gibt es eine Reihe von alternativen Finanzierungsquellen, zum Beispiel der Verkauf von Gutscheinen für die beschleunigte Prüfung durch die Zulassungsbehörden (Priority Review Vouchers, PRVs). Diese Gutscheine werden im Bereich vernachlässigter Tropenkrankheiten bereits angewendet.¹⁴ PRVs haben auf dem offenen Markt Preise von 220 bis 320 Millionen Euro erzielt. Zulassungsbehörden wie die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder die US Food and Drug Administration (FDA) könnten solche Gutscheine emittieren. Hieraus könnten erhebliche finanzielle Mittel ohne direkte Belastungen für Regierungen oder internationale Organisationen generiert werden. Allerdings sind hierbei indirekte Kosten möglich (insbesondere höhere Gesundheitsausgaben), da eventuell andere pharmazeutische Märkte verzerrt werden.

1. Definition von Anforderungsprofilen

Um die Forschungs- und Entwicklungsbemühungen auf die Bereiche mit dem höchsten Versorgungsbedarf zu richten, empfehlen wir, Anforderungsprofile für die am dringendsten benötigten Antibiotika zu entwickeln.

Diese Anforderungsprofile werden auf Basis der Einstufung von Bakterien entsprechend ihrem Gefährdungspotential und dem Versorgungsbedarf erstellt. Auf nationaler Ebene wurde bereits verschiedentlich begonnen, bakterielle Bedrohungen zu klassifizieren. Diese Klassifizierungen bilden eine Grundlage für die Ausgestaltung der Anforderungsprofile. So haben beispielsweise die amerikanischen Zentren für Krankheitsvorsorge und Kontrolle (Centers for Disease Control and Prevention) eine Liste der bakteriellen Erreger mit dem größten Gefährdungspotential für die USA erstellt.

¹⁴ *United Therapeutics Sells Priority-Review Voucher to AbbVie for \$350 Million.* The Wall Street Journal. <http://www.wsj.com/articles/united-therapeutics-sells-priority-review-voucher-to-abbvie-for-350-million-1439981104>, accessed 23 September 2015

2. Globaler Fonds für die Antibiotika-Forschung

Mit der Etablierung eines Forschungsfonds würden die Aktivitäten im Bereich der Grundlagenforschung und vorklinischen Entwicklung wesentlich verstärkt. Während es bereits verschiedene Initiativen auf nationaler oder übergeordneter Ebene gibt, empfehlen wir, diese Bemühungen in einem globalen Fonds zu bündeln. Entlang einer sich aus den Anforderungsprofilen ergebenden strategischen Forschungsagenda soll der Forschungsfonds Projekte wissenschaftlicher Institute und kleiner und mittlerer Betriebe unterstützen.

Aus heutiger Sicht könnte der Fonds folgende Schwerpunkte setzen:

- Förderung des Wissens über multiresistente gramnegative Bakterien und die Identifizierung wirksamer Wirkstoffe
- Förderung der Entwicklung von Point-of-Care-Diagnostika
- Darüber hinaus sollte der Fonds auch in die Entdeckung neuer und innovativer Forschungsfelder investieren, die völlig neue Wege der antibakteriellen Forschung eröffnen könnten („Blue Sky“-Ansätze).

Forschungsinstitute und kleine und mittlere Betriebe können gemäß den Anforderungen des Fonds eine Finanzierung entsprechender Projekte beantragen, die sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Der Fortschritt der geförderten Projekte wird regelmäßig verfolgt und bewertet.

Sollten Projekte zu Gewinnen für die unterstützten Institute oder Unternehmen führen (z. B. durch den Verkauf der Rechte am geistigen Eigentum) können Gewinnbeteiligungsvereinbarungen zur Refinanzierung des Fonds beitragen.

3. Globaler Preis für Antibiotika-Forschung

Um die öffentliche Aufmerksamkeit für die Herausforderungen in der Antibiotika-Forschung zu wecken und positive Anstöße für die Forschung und Entwicklung zu geben, empfehlen wir die Etablierung eines Forschungspreises und einer regelmäßigen Antibiotika-Konferenz. Der Fokus des Preises und der Konferenz würde auf den aktuell größten Herausforderungen der Antibiotika-Forschung liegen. Gramnegative Bakterien sind eine solche außergewöhnliche Herausforderung und könnten das Thema für den ersten Preis und die erste Konferenz darstellen.

4. Datenbank für die Forschung und Entwicklung von Antibiotika

Wir empfehlen die Etablierung einer Datenbank, die als zentrale Informationsstelle für Forscher dient. Die Datenbank soll Informationen über frühere und laufende Forschungsprojekte in Wissenschaft und Wirtschaft bündeln. Eine zentrale Bedingung für jede Bereitstellung finanzieller Mittel, zum Beispiel aus dem Forschungsfonds, besteht darin, die Forschungsergebnisse in der Datenbank zugänglich zu machen. Akteure, die sich an dem Austausch von Informationen beteiligen, könnten mit einem privilegierten Zugang zur Datenbank belohnt werden.

Die Datenbank wird Forschungsbemühungen und die Vergabe von Fördermitteln durch besser informierte Entscheidungen optimieren. Sie wird auch den Austausch von Ideen und Ansätzen zwischen Forschern erleichtern, die an ähnlichen Projekten arbeiten.

5. Globales Antibiotika-Experten-Netzwerk

Wir empfehlen, ein Netzwerk von Fachleuten auf dem Gebiet der Antibiotika-Forschung und Entwicklung zu schaffen, um nicht zuletzt vorhandenes Wissen der vielen derzeit altersbedingt aus den Berufsleben ausscheidenden Experten zu bewahren und Projekte zu unterstützen. Die Mitglieder des Experten-Netzwerks werden bei (vor allem vom Forschungsfonds finanzierten) Forschungsprojekten und Produktentwicklungspartnerschaften auf der Grundlage ihrer Expertise beratend tätig werden.

6. Partnerschaften für klinische Entwicklung

Wir empfehlen, die Bildung von Partnerschaften für die Entwicklung aussichtsreicher Antibiotika, die den Anforderungsprofilen entsprechen. Produktentwicklungspartnerschaften sind besonders hilfreich, kleine und mittlere Betriebe und Forschungsinstitute bei der Durchführung klinischer Studien effektiv zu unterstützen.

Obwohl die Kosten für klinische Studien bei Antibiotika etwas geringer als in anderen therapeutischen Bereichen sind, sind sie immer noch erheblich und für kleine und mittlere Betriebe oft nicht aufzubringen. Finanzielle und nicht-finanzielle Unterstützungen (z. B. Expertenberatung über das Experten-Netzwerk) werden kleineren und mittleren Unternehmen helfen und so die Anzahl klinischer Studien von Antibiotika erhöhen.

Dabei können Partnerschaften für klinische Entwicklung in jeder Phase der klinischen Entwicklung gebildet werden. Wenn eine klinische Phase erfolgreich abgeschlossen ist, wird die Finanzierung der nächsten klinischen Phase nicht automatisch bewilligt. Die Zuschüsse für jede Phase müssen neu beantragt werden. Mit dieser Maßnahme sollen die erfolgversprechendsten Kandidaten mit dem größten Potenzial gefunden und schrittweise gefördert werden.

Unternehmen, die finanzielle Unterstützung erhalten, müssen eine Gewinnbeteiligung vereinbaren, die beim Marktzugang oder dem Verkauf der Rechte am geistigen Eigentum zum Tragen kommt. Ein fester Gewinnanteil aus dem Verkauf des Antibiotikums oder der Rechte am geistigen Eigentum wird zur Rückzahlung der Förderung benutzt. Bei hohen Förderungen könnten Forschungsergebnisse (die möglicherweise Ergebnisse mit geschütztem Recht am geistigen Eigentum enthalten) benutzt werden, um zukünftige Forschungen zu unterstützen.

7. Globale Plattform für Antibiotika-Studien

Wir empfehlen, die Zusammenführung von Krankenhäusern und pharmazeutischen Unternehmen sowie Institutionen, die klinische Studien durchführen, in einer globalen Plattform. Die Plattform würde insbesondere dazu beitragen, zeitnah geeignete Patienten für klinische Studien zu finden, indem sie Informationen aller relevanten Krankenhäuser, die über potenzielle Studienteilnehmer verfügen, bereitstellt.

8. Globale Angleichung der gesetzlichen Zulassungsverfahren

Wir empfehlen, mit der Anpassung von gesetzlichen Vorschriften für die Zulassung von Antibiotika auf den wichtigsten Märkten fortzufahren. Das schlussendliche Ziel sollte die Etablierung eines einheitlichen globalen Zulassungsverfahrens für Antibiotika sein.

Wir empfehlen, eine Arbeitsgruppe bestehend aus Vertretern der wichtigsten internationalen Zulassungsbehörden zu bilden. Diese Arbeitsgruppe würde Empfehlungen zur weiteren Anpassung der Vorschriften entwickeln und hierbei auf Arbeiten der Transatlantischen Arbeitsgruppe zur Antibiotika-Resistenz (TAT-FAR), der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung der Beurteilungskriterien von Humanarzneimitteln und anderen aufbauen.

9. Prämie für den Markteintritt innovativer Antibiotika

Es wird die Schaffung einer Markteintrittsprämie für innovative Antibiotika empfohlen – eine pauschale Zahlung an Unternehmen für das Inverkehrbringen innovativer Antibiotika, die den Anforderungsprofilen entsprechen. Die Prämie würde die wirtschaftliche Attraktivität der Antibiotika-Forschung und Entwicklung entscheidend erhöhen und die Investitionsrechnung viel berechenbarer machen, indem die Gewinnerwartung teilweise von der Absatzmenge entkoppelt wird.

Die Markteintrittsprämie beinhaltet eine festgelegte und garantierte Zahlung, die unabhängig von späteren Umsätzen erfolgt. Volumen und Preis werden so teilweise entkoppelt. Mit dem Erhalt dieser Prämie ist keine Übertragung der Rechte am geistigen Eigentum verbunden. Ein Unternehmen, das die Prämie erhalten hat, kann immer noch Gewinne durch den Verkauf des Produkts machen. Allerdings muss das Unternehmen einen Anteil seiner Gewinne aus dem Verkauf des Antibiotikums an den Mittelgeber der Prämie zurückzahlen.

Antibiotika werden entsprechend ihrer Wirksamkeit gegen die wichtigsten, in den Anforderungsprofilen beschriebenen Bakterien und gemäß ihrer Neuheit (z. B. hinsichtlich der Frage, ob das Antibiotikum einer neuen Antibiotika-Klasse angehört) bewertet. Der Zeitpunkt der Markteinführung im Vergleich zu ähnlichen Produkten von Wettbewerbern sollte ebenfalls berücksichtigt werden: Ein zeitnah platziertes Folgeprodukt einer neuen Klasse sollte auch eine finanzielle Prämie erhalten, allerdings eine geringere als das Produkt, das als erstes auf den Markt kam. Um den Antibiotika-Markt nachhaltig attraktiver zu gestalten, empfehlen wir eine Markteintrittsprämie in der Größenordnung von 1.000 Millionen Euro für ein innovatives Antibiotikum, das dem Anforderungsprofil entspricht.

Unternehmen, die eine Markteintrittsprämie erhalten, müssen dabei bestimmte Bedingungen akzeptieren:

- Sicherstellung der weltweiten Verfügbarkeit des Antibiotikums,
- Sicherung fairer Preise für das Antibiotikum, vor allem in Entwicklungsländern,
- Gewährleistung einer ausreichenden Produktionskapazität für Notfälle sowie
- Unterstützung eines verantwortungsvollen Umgangs mit dem Antibiotikum.

10. Erstattung für innovative Antibiotika in Krankenhäusern

Darüber hinaus werden nationale Entscheider dazu ermutigt, sicherzustellen, dass neue Antibiotika, die den Anforderungsprofilen entsprechen, in Krankenhäusern angemessen erstattet werden.

UMSETZUNG UND ERSTE SCHRITTE

Viele für dieses Gutachten befragte Experten betonen die Dringlichkeit für ein sofortiges Handeln, um der Bedrohung der öffentlichen Gesundheit durch zunehmende Antibiotika-Resistenzen entgegenzuwirken. Die oben vorgestellten Ansätze erfordern ein langfristiges und globales Handeln. Trotzdem müssen und können bereits jetzt erste, entscheidende Schritte unternommen werden. Die folgende Abbildung beschreibt eine mögliche zeitliche Abfolge für die Einführung der diskutierten Ansätze.

ABB. 6 | Nächste Schritte zur Implementierung

	Unmittelbar	Kurzfristig	Mittelfristig	Langfristig
1 Anforderungsprofile	<ul style="list-style-type: none"> Aufsetzen einer Arbeitsgruppe Integration bisheriger, nationaler Aktivitäten 	Definition der Anforderungsprofile	Kontinuierliche Aktualisierung der Anforderungsprofile	
2 Globaler Fonds für Antibiotika-Forschung	<ul style="list-style-type: none"> Gewinnen von Sponsoren 	Definition der Schwerpunkte	Definition der Bedingungen zur Unterstützung	Unterstützung laufender Projekte
3 Globaler Preis für Antibiotika-Forschung	<ul style="list-style-type: none"> Definition der Bedingungen Festlegung eines Schwerpunkts 	Ausschreibung des Preises und Nominierung der Jury	Konferenz und Preisverleihung	
4 Datenbank für Antibiotika-Forschung und -Entw.	<ul style="list-style-type: none"> Kontakt von Forschern und Institutionen Aufnahmebedingungen 	Aufsetzen der digitalen Plattform	Sammeln von Projekten und Zurverfügungstellen der Daten	
5 Globales Netzwerk für Antibiotika-Experten	<ul style="list-style-type: none"> Erstellen einer Liste von Experten 	Erste Aktivitäten des Netzwerks (Kongresse...)	Nutzung des Experten-Netzwerks zur Unterstützung der anderen Maßnahmen (z.B. als Berater bei Entwicklungspartnerschaften)	
6 Entwicklungspartnerschaften	<ul style="list-style-type: none"> Sammlung von Beispielen und Erfahrungen aus vergleichbaren Partnerschaften 	Definition der Modelle (Höhe der Unterstützung, Gewinnbeteiligung)	Start erster Entwicklungen (klinische Studien)	Aufnahme weiterer klinischer Studien
7 Globale Antibiotika-Studien-Plattform	<ul style="list-style-type: none"> Identifikation der Krankenhäuser Sichtung bestehender Plattformen 	Aufsetzen der Plattform	Einladen der Krankenhäuser, der Plattform beizutreten	
8 Globale Angleichung der gesetzl. Zulassungsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> Einsetzen einer Arbeitsgruppe 	Identifizierung der Gebiete für mögliche Angleichung	Unterbreitung von Vorschlägen zur möglichen Angleichung	Umsetzung der Vorschläge
9 Prämie für den Markteintritt innovativer Antibiotika	<ul style="list-style-type: none"> Definition der genauen Bedingungen für die Prämie 	Definition Prämienmodell und Finanzierung	Öffentliche Auslobung der Prämie	Auszahlung der Prämie für geeignete Produkte
10 Erstattung für innovative Antibiotika in Krankenhäusern	<ul style="list-style-type: none"> Einsetzen nationaler Arbeitsgruppen 	Festlegung angemessener Erstattungshöhen bei Vermeidung von Mengenausweitung	Umsetzung der Erstattung	Überwachung der Umsetzungs eines rationalen AB Einsatzes

Quelle: BCG analysis

GEDANKEN ZUR IMPLEMENTIERUNG

Ein weltweit koordinierter Ansatz

Angesichts des globalen Charakters der pharmazeutischen Forschung, Entwicklung und Vermarktung sowie der weltweiten Bedeutung von Antibiotika-Resistenzen wird die Einrichtung einer koordinierenden Einheit auf globaler Ebene empfohlen. Unabhängige und isolierte nationale Förderungs- und Forschungsprogramme haben zur Doppelung von Forschungsarbeiten geführt und den Austausch zwischen Forschergruppen behindert. Eine globale Forschungsagenda und eine Koordinierung der Förderungen von Forschungsprojekten sind dringend erforderlich.

Um sich einem strukturierten globalen Vorgehen anzunähern, empfehlen wir, mit einer Allianz engagierter Länder zu beginnen, die eng mit multilateralen Organisationen (wie z. B. der Weltgesundheitsorganisation) und anderen aktiven Akteuren (wie z. B. Drugs for Neglected Diseases-Initiative - DNDi) zusammenarbeiten. Andere Länder und gemeinnützige Organisationen werden eingeladen, dieser Initiative beizutreten.

Etablierung einer globalen Plattform zur Förderung von Kooperationen

Um die empfohlenen Ansätze weiter auszuarbeiten und umzusetzen, wird eine globale Kooperationsplattform empfohlen. Die Bildung einer eigenen Organisation könnte eine starke Signalwirkung für die beteiligten Akteure haben. Die GAVI Vaccine Alliance ist hierfür ein erfolgreiches Beispiel.¹⁵ Ein weiteres Beispiel für eine solche Organisationsstruktur ist DNDi, eine Initiative, die erfolgreich vernachlässigte Krankheiten bekämpft.¹⁶

Die Etablierung einer Kooperationsplattform wäre für die beteiligten Akteure der Öffentlichkeit, der Privatwirtschaft und der Wissenschaft ein Signal für ein langfristiges Engagement. Gerade für Unternehmen und Forschungsinstitute, die Kapazitäten aufbauen und Investitionsentscheidungen treffen, ist die langfristige Planungssicherheit ein zentrales Entscheidungskriterium.

Ebenso denkbar ist die Institutionalisierung der Plattform als Abteilung oder Teil einer vorhandenen multilateralen Organisation – mit dem Zugang zu vorhandener Expertise und Netzwerken und einer hohen Glaubwürdigkeit. Wenn vorhandene Strukturen und Netzwerke genutzt werden, können zeitkritische und dringende Anreize schneller eingeführt werden (z. B. das Experten-Netzwerk).

Angesichts der Komplexität des Problems und der benötigten umfassenden Fachkompetenz ist Expertise aus Privatwirtschaft, Wissenschaft und öffentlicher Hand für das Funktionieren der Kooperationsplattform notwendig. Diese Herangehensweise führte bereits in anderen Therapiegebieten, wie beispielsweise den vernachlässigten Tropenkrankheiten, zum Erfolg. Im Hinblick auf Antibiotika wird eine agile und schlanke Plattform empfohlen, die sich aus Personal aus dem privaten und öffentlichen Sektor sowie der Wissenschaft zusammensetzt. Eine Einrichtung als öffentlich-private Partnerschaft (ÖPP) hat in vergleichbaren Situationen zum Erfolg geführt.

Aktivitäten der globalen Kooperationsplattform

Folgende Aufgabenbereiche der Kooperationsplattform sind denkbar:

- **Impulsgeber und Koordinator:** Im Hinblick auf die fundamentale Bedeutung von Antibiotika für die öffentliche Gesundheit sollte die Plattform als Impulsgeber in der globalen Antibiotika-Debatte sowie als Beschleuniger für innovative und auch unkonventionelle Ideen dienen und dabei kleine und mittlere Unternehmen, Biotech-Unternehmen, pharmazeutische Unternehmen sowie die Wissenschaft aktiv einbinden.

¹⁵ Progress report 2013. GAVI Alliance. <http://gaviproggressreport.org/2013/market-shaping-success-story/>, accessed 23 September 2015

¹⁶ Drug Discovery and Development for Neglected Diseases: The DNDi Model Chatelain, E, Ioset, JR Drug Des Devel Ther. March 2011.

- **Entwicklung zum Wissenszentrum für Forschung und Entwicklung im Bereich der Antibiotika:** Durch die Koordinierung und Unterstützung innovativer Ansätze der Antibiotika-Forschung und Entwicklung kann die Plattform aktive Forscher vernetzen und den Zugang zu wissenschaftlichen Informationen verbessern – dabei könnten auch Rechte an geistigem Eigentum aus durch die Plattform unterstützten Forschungsk Kooperationen entstehen und wirksam eingesetzt werden.
- **Stimulierung des Marktes:** Die Kooperationsplattform könnte die Anreize zur Verbesserung der Antibiotika-Forschung in Industrie und Wissenschaft weiter ausgestalten, implementieren und koordinieren, zum Beispiel die Gestaltung und Koordinierung der Markteintrittsprämie, die Entwicklung von globalen Antibiotika-Anforderungsprofilen auf Basis des dringlichsten Versorgungsbedarfs, die Entwicklung einer globalen Datenbank für die Forschung und Entwicklung von Antibiotika sowie eines Netzwerks hierfür, die Koordinierung von Entwicklungspartnerschaften etc.

Kehrtwende in der Antibiotika-Forschung und Entwicklung

Die Herausforderungen in der Antibiotika-Forschung und Entwicklung sind immens. Wir sind jedoch überzeugt, dass die Weltgemeinschaft durch die in diesem Gutachten beschriebenen Ansätze und eine zunehmende politische Dynamik diese Aufgaben bewältigen kann, sodass sich unsere und spätere Generationen auf einen wirksamen Schutz gegen die bakterielle Bedrohung verlassen können.

Haftungsausschluss:

Der Inhalt wird während der weiteren Entwicklung dieses Dokuments verändert werden. Wir erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit oder Korrektheit der in diesem Dokument benutzten Materialien. Die Bewertungen, Marktvorhersagen, finanziellen Informationen und Schlussfolgerungen in diesen Materialien beruhen auf Standardbewertungsmethoden, sind keine endgültigen Voraussagen und unterliegen keiner Garantie.