BCG

The Boston Consulting Group

Bundesministerium für Gesundheit

FOLGEGUTACHTEN FÜR DIE DEUTSCHE GUARD-INITIATIVE

Breaking through the Wall

Aufruf zu einer konzertierten Initiative für Antibiotikaforschung und -entwicklung

Kurzversion

Selma Stern (Project Leader)

Simon Chorzelski (Consultant)

Laura Franken (Associate)

Simon Völler (Principal)

Heinrich Rentmeister (Partner and Managing Director)

Dr. Benjamin Grosch (Partner and Managing Director)

Berlin, Februar 2017

Das vorliegende Gutachten wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit von The Boston Consulting Group (BCG) als Folgeauftrag zu *Breaking through the Wall—Enhancing Research and Development of Antibiotics in Science and Industry* (Oktober 2015) verfasst. Das erste Gutachten beschrieb entlang der Wertschöpfungskette zehn mögliche Hebel, mit denen Antibiotikaforschung und -entwicklung gestärkt werden können. In diesem Gutachten werden vier der Hebel so weiterentwickelt, dass sie praktisch umgesetzt werden können und internationale Handlungsmöglichkeiten bieten. Zielprodukt-Profile (*Target Product Profiles*) sorgen für einen zielgerichteten Einsatz von Fördergeldern für dringend benötigte Antibiotika. Ein globaler Forschungsfonds (*Global Research Fund*) stärkt die Grundlagenforschung und die präklinische Entwicklung international. Mit einem globalen Entwicklungsfonds (*Global Development Fund*) und einer Prämie für die erfolgreiche Markteinführung eines Antibiotikums (*Global Launch Reward*) werden Anreizmechanismen für die klinische Entwicklung sowie Vermarktung dringend benötigter Antibiotika ausgearbeitet. Wir schlagen vor, die *Global Union for Antibiotics Research and Development* (**GUARD**) als eine konzertierte internationale Initiative umzusetzen, um das Ziel, in absehbarer Zeit neue Antibiotika verfügbar zu haben, zu erreichen.

Titelbild (© Fotolia): Enterobakterien, eine große Gruppe stäbchenförmiger, gramnegativer Bakterien, zu der einige besonders problematische Pathogene gehören (z. B. antibiotikaresistente Salmonellen, Kolibakterien, Klebsiellen oder Shigellen)

Übersicht und Ziele dieses Gutachtens

Breaking through the Wall – Aufruf zu einer konzertierten Initiative für Antibiotikaforschung und -entwicklung ist ein Gutachten von The Boston Consulting Group (BCG) für das Bundesministerium für Gesundheit. Es ist ein Folgeauftrag zum Gutachten *Breaking through the Wall – Förderung der Forschung und Entwicklung von Antibiotika in Wissenschaft und Industrie*, das im Oktober 2015 vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlicht wurde.

Das erste Gutachten hatte den Auftrag, die Hemmnisse und wesentlichen Herausforderungen entlang der Antibiotika-Wertschöpfungskette zu untersuchen und Lösungsansätze (im Folgenden Hebel genannt) darzustellen. Das hier vorliegende Folgegutachten ist stärker auf die detaillierte Ausarbeitung von vier Hebeln und deren Umsetzung ausgerichtet. Dabei werden für jeden Hebel klare Ziele formuliert, die Umsetzungspläne beschrieben sowie eine Messung des Erfolgs (Controlling) berücksichtigt.

1. *Target Product Profiles* richten den Fokus auf die am dringendsten benötigten Antibiotika aus Sicht der globalen öffentlichen Gesundheit und lenken den gezielten Einsatz der Fördergelder.

2. Der *Global Research Fund* stärkt die Grundlagenforschung und die vorklinische Entwicklung (Präklinik) international.

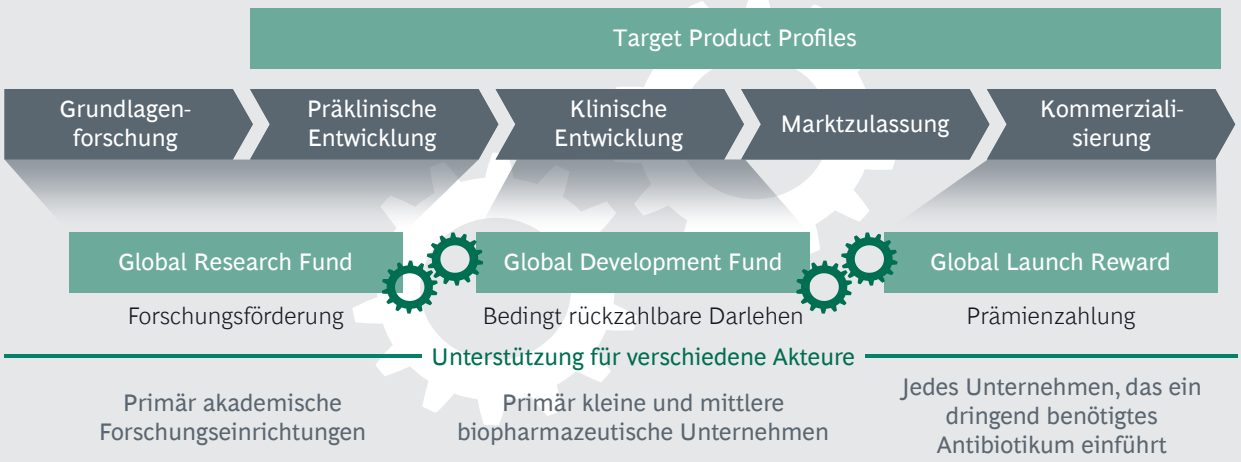
3. Mit einem *Global Development Fund* soll eine Vielzahl von erfolgsversprechenden Wirkstoffkandidaten finanziert und das Risiko des Scheiterns in der klinischen Entwicklung über bedingt rückzahlbare Darlehen abgesichert werden.

4. Der *Global Launch Reward* belohnt die erfolgreiche Markteinführung eines Antibiotikums, sieht aber auch Rückzahlungen vor.

Die gezielten Förderinstrumente sollen sowohl Wissenschaftler, kleine und mittelständische Unternehmen als auch größere Unternehmen angemessen finanziell unterstützen. Der globale Zugang zu neuen Antibiotika zu fairen Preisen wird vertraglich geregelt. Bei der Erarbeitung der vorliegenden Empfehlungen wurden die Sichtweisen verschiedener Interessengruppen gleichermaßen berücksichtigt, sodass dieses Gutachten als Grundlage für weitere Maßnahmen dienen kann.

Es wird vorgeschlagen, eine *Global Union for Antibiotics Research and Development* (**GUARD**) zu gründen, die die vier Hebel in die Tat umsetzt (s. Abb. 1). **GUARD** soll durch den ganzheitlichen Ansatz an der gesamten Wertschöpfungskette eine Trendwende in der Antibiotikaforschung und -entwicklung einleiten. Das übergeordnete Ziel ist – nach einer Anlaufphase von fünf Jahren – die Einführung eines zusätzlichen, dringend benötigten Antibiotikums pro Jahr. Um dies zu erreichen, müssen verschiedenste Akteure an einem Strang ziehen. Deshalb ist **GUARD** darauf ausgelegt, die wesentlichen Bereiche der Wertschöpfungskette und die jeweils Beteiligten in diesem Prozess zu stärken.

Abbildung 1 | Das GUARD-Modell entlang der Antibiotika-Wertschöpfungskette



Die Resistenzentwicklung ist ein natürlicher Vorgang, der durch einen unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika stark beschleunigt wird. Um mit der Entwicklung von Resistenzen Schritt zu halten, werden neue Antibiotika benötigt. Die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich hat aber in den letzten Jahrzehnten stetig abgenommen, so dass der Nachschub an dringend benötigten Antibiotika versiegt. Es bedarf konzertierter, internationaler Maßnahmen, um die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich nachhaltig zu stärken.

Das Problem antimikrobieller Resistenzen kann allerdings nicht allein durch neue Antibiotika gelöst werden. Ebenso entscheidend sind Aufklärung über Antibiotika und ihren korrekten Gebrauch, die Überwachung der Entwicklungen von Resistenzen, Hygiene und Prävention, Antibiotika-Stewardship-Programme sowie ein One-Health-Ansatz. Zudem muss der faire Zugang zu existierenden und neuen Antibiotika gewährleistet sein.

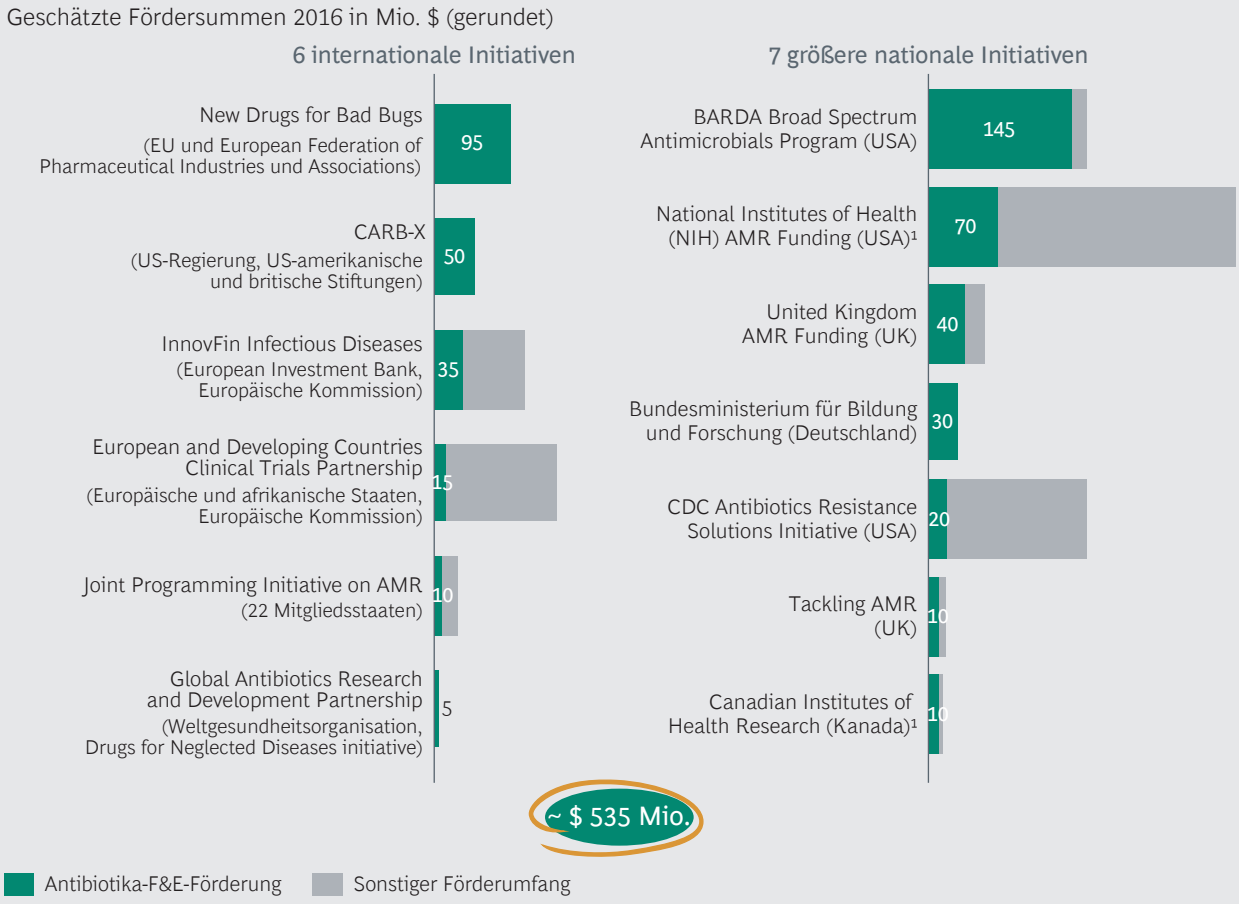
Antibiotika-Resistenzen stellen eine enorme Belastung für Gesundheitssysteme und die Wirtschaftsleistung dar. Die vollen Kosten des Problems lassen sich aufgrund fehlender Daten nicht mit Sicherheit abschätzen. Exemplarische Zahlen zeigen jedoch, dass das Ausmaß und die wirtschaftlichen Kosten des Mangels an wirksamen Antibiotika den Aufwand, der notwendig wäre, um die Forschung und Entwicklung zu stärken um ein Vielfaches übersteigen.

Handlungsbedarf: Neue Antibiotika werden weltweit gebraucht

Seit dem Ende einer "goldenen Ära" in den 1940er- und 1950er-Jahren hat die Innovationskraft der Antibiotikaentwicklung stetig abgenommen, während Resistenzen zunehmen. Seit über 30 Jahren sind keine neuen Wirkmechanismen gegen gramnegative Bakterien entwickelt worden. Jahrzehntelanger übermäßiger Gebrauch verschärft die Situation.

Schätzungen zu Todesfällen durch Antibiotikaresistenzen variieren, aber die dringende Notwendigkeit innovativer Antibiotika sowie das Versagen bestehender Marktstrukturen werden weltweit erkannt. Experten erkennen einen Bewusstseinswandel und sehen erste Anzeichen für eine "Renaissance" der Antibiotikaentwicklung, auch aufgrund einer stärkeren politischen Wahrnehmung der Gefahren.

ABBILDUNG 2 | Im Jahr 2016 standen über $ 500 Mio. an öffentlichem "Push-Funding" für Antibiotikaforschung und -entwicklung zur Verfügung



[1]Schätzung basiert auf 2015er Budgetzahlen
Anmerkung: Grundlage der Schätzungen der Antiobiotika-F&E-Fördervolumina sind offizielle Projektbeschreibungen der einzelnen Fonds sowie Experteninterviews. Es handelt sich nicht um offizielle Zahlen der genannten Organisationen.
Quelle: BCG-Analyse; Experteninterviews

Immer mehr Staaten legen nationale Aktionspläne gegen antimikrobielle Resistenzen vor, etliche gehen auch auf Forschung und Entwicklung als wesentliches Themenfeld ein. Im Jahr 2015 hatten nur 15 % aller Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nationale Aktionspläne, die den Anforderungen des globalen Aktionsplans der WHO entsprechen. Bis Ende 2017 soll diese Zahl voraussichtlich auf mehr als 50 % steigen.

Auch im Bereich der finanziellen Förderung sind positive Entwicklungen zu erkennen. Im Jahr 2016 standen schätzungsweise mehr als 500 Millionen US-Dollar an öffentlichen Geldern für Antibiotikaforschung und -entwicklung zur Verfügung (s. Abb. 2).

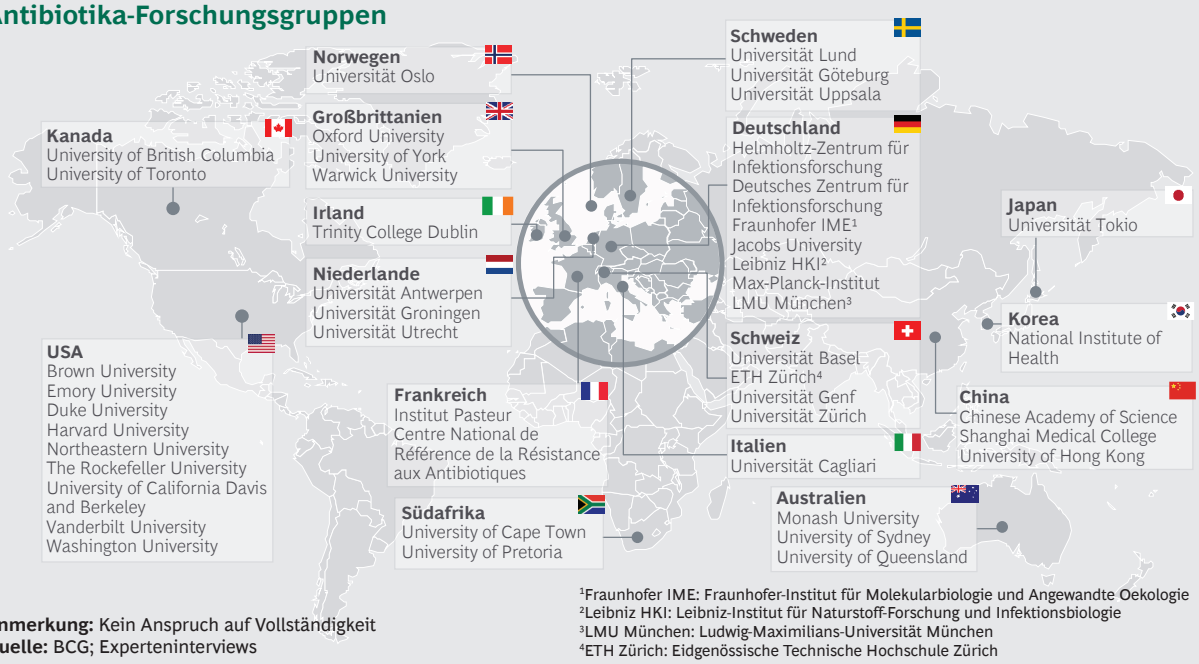
Allerdings sind weitere Förderung und bessere globale Zusammenarbeit und Abstimmung notwendig, um im "Tauziehen" gegen Antibiotikaresistenzen nachhaltig die Oberhand zu gewinnen.

Anhaltende strukturelle Schwachstellen der Antibiotika-Wertschöpfungskette

Jeder Schritt in der Antibiotika-Wertschöpfungskette birgt in sich Schwachstellen, aber eine Herausforderung ist übergreifend: Für keine Stufe der Wertschöpfung sind bisher **verbindliche Forschungsschwerpunkte** festgelegt worden, die den globalen Bedarf der medizinischen Praxis abbilden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat kürzlich eine Priorisierung der resistenten bakteriellen Krankheitserreger durchgeführt (WHO Global Priority Pathogens List). Industrie und Forschung benötigen allerdings zusätzlich klare und detailliertere Anforderungen an dringend benötigte Antibiotika als pharmazeutische Produkte.

In der **Grundlagenforschung** und **präklinischen Entwicklung** haben Finanzierungsmangel und eine geringe Anzahl an Forschenden zu einer langjährigen Innovationslücke geführt. Nur etwa 50 akademische Institutionen weltweit haben überhaupt Antibiotikaforschungsgruppen. Hinzu kommt, dass Finanzierungsmechanismen insgesamt unzureichend sind und die Translation (die Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Industrie) schwächer ausgeprägt ist als in anderen Bereichen. Die Zahl der Antibiotikaforscher/-innen wird auf weltweit etwa 500 geschätzt, während allein das Deutsche Krebsforschungszentrum über 800 Forscher/-innen beschäftigt (s. Abb. 3).

Abbildung 3 | Nur etwa 50 Forschungseinrichtungen weltweit mit dedizierten Antibiotika-Forschungsgruppen

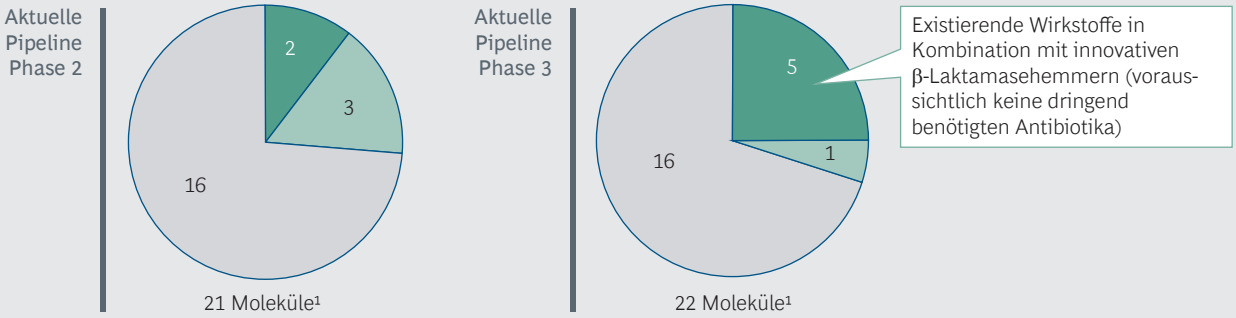


Anmerkung: Kein Anspruch auf Vollständigkeit
Quelle: BCG; Experteninterviews

¹Fraunhofer IME: Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie
²Leibniz HKI: Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie
³LMU München: Ludwig-Maximilians-Universität München
⁴ETH Zürich: Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Im Bereich der **klinischen Entwicklung** weisen Experten/-innen auf eine Finanzierungslücke hin, die insbesondere kleine und mittlere Unternehmen betrifft. Vielversprechende Wirkstoffstudien werden aus finanziellen Gründen nicht begonnen oder gar abgebrochen. Darüber hinaus sind die meisten Wirkstoffkandidaten die heute in der klinischen Phase 3 sind, nicht gegen gramnegative Pathogene wirksam (s. Abb. 4).

Abbildung 4 | Die Aktuelle Antibiotika-Pipeline kann die Problemlage um gramnegative Pathogene nicht lösen



¹Im Jahr 2016 in Europa. Datengrundlage vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)
²Als "wichtige" resistente Pathogene wurden für diese Analyse definiert: Carbapenem-resistente Mikroorganismen (Acinetobacter baumannii, Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas spp.), ESBL-produzierende Mikroorganismen (Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella pneumonia), Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (grampositiv), Vancomycin-resistenter Staphylococcus aureus (grampositiv), Vancomycin-resistenter Enterococcus (grampositiv)
Quelle: BCG-Analyse; Experteninterviews; Sanofi-Fraunhofer-Zentrum für Naturstoffforschung

Die **Kommerzialisierungsphase** neuer Antibiotika ist durch mangelnde wirtschaftliche Attraktivität innovativer Antibiotika geprägt. Sie sollen sparsam eingesetzt werden und können oft keine hohen Erlöse erzielen. Fast alle großen Pharmaunternehmen haben daher die Antibiotikaentwicklung eingestellt, was die gesamte Wertschöpfungskette schwächt: Große Unternehmen ziehen sich zurück, kleine und mittlere finden weniger Investoren, die Grundlagenforschung erfährt weniger Aufmerksamkeit – die Pipeline versiegt. Dabei handelt es sich um ein strukturelles Problem:

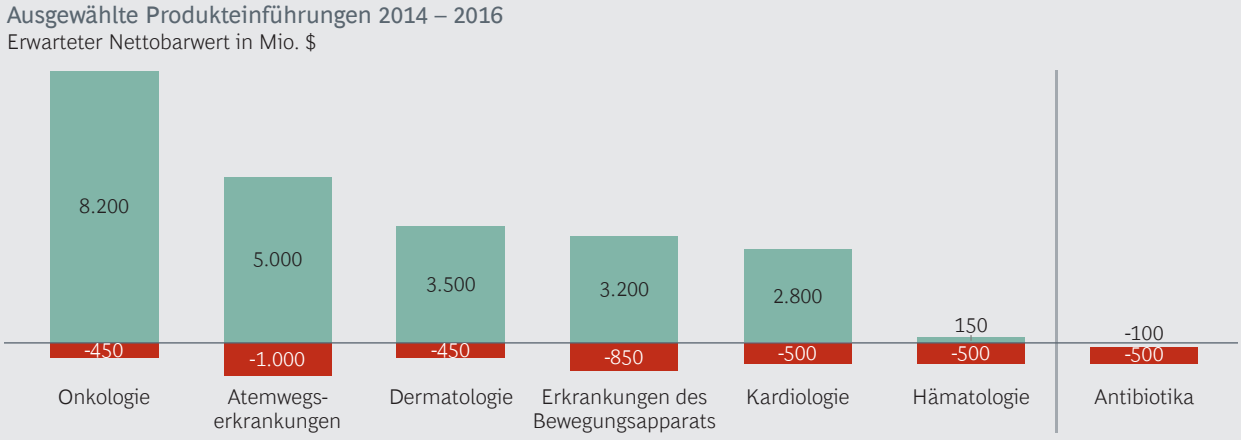
- Der **sparsame Einsatz** von Antibiotika ist für den Erhalt ihrer Wirksamkeit entscheidend. Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit ist das wichtig, senkt aber Umsatzerwartungen der Unternehmen.

- **Resistenzen** können bereits kurz nach der Markteinführung auftreten. Sie sind kaum vorauszusagen und zu verhindern. Dadurch können Antibiotika schneller als andere Medikamentenarten klinisch und kommerziell überflüssig werden.

- Die Behandlung mit Antiinfektiva ist in der Regel von **kurzen Behandlungszyklen** geprägt (mit einigen Ausnahmen wie Tuberkulose). Außerdem werden meistens (in Industriestaaten vergleichsweise günstige) **Generika** eingesetzt; Antibiotika stehen damit unter starkem Wettbewerbsdruck.

Nach Analyse verschiedener Therapiegebiete kann gezeigt werden, dass bei einer Gegenüberstellung von zukünftigen Erlösen mit den Aufwendungen für Forschung und Entwicklung, keines der in den letzten drei Jahren eingeführten Antibiotika mit durchschnittlichen Entwicklungskosten und -zeiträumen einen positiven erwarteten Nettobarwert[1] erzielt hätte (s. Abb. 5).

Abbildung 5 | Antibiotika: Ähnliches Risiko, aber deutlich geringeres Gewinnpotenzial als andere Medikamente (rückwirkend gerechneter erwarteter Nettobarwert für tatsächliche Produkteinführungen)



Annahmen: Verschiedene durchschnittliche Entwicklungskosten je nach Therapiegebiet ($ 600 – 1.400 Mio.). Entwicklungskosten inklusive Kosten für fehlgeschlagene Entwicklungsprojekte. Entwicklungsdauer 6 – 8 Jahre (je nach Therapiegebiet).
Umsatzprojektionen für 10 Jahre für alle Produkte, COGS und SGA nach Evaluate Pharma. Diskontierungsfaktor 9 %
Quelle: BCG-Analyse; EvaluatePharma

[1] Nettobarwert ist eine industrieübliche Kenngröße für den gegenwärtigen Wert zukünftiger Gewinne. Der *erwartete* Nettobarwert setzt früher an und rechnet auch den negativen Wert der Entwicklungskosten gegen zukünftige Gewinne. Der erwartete Nettobarwert drückt also aus, ob das Umsatzpotenzial eines Produkts aus kommerzieller Sicht die Investitionen in seine Entwicklung rechtfertigt. Wir haben rückwirkend für verschiedene Beispielmedikamente anhand tatsächlicher Umsatzdaten und durchschnittlicher Entwicklungskosten und -zeiträume berechnet, wie viel das Produkt zu Beginn des Entwicklungszyklus für das Unternehmen wert gewesen wäre.

Vier Hebel für eine Trendwende

GUARD soll die Forschung und Entwicklung neuer, dringend benötigter Antibiotika stärken, damit mehr Menschen von bislang schwer behandelbaren bakteriellen Infektionen geheilt werden können. Dazu muss die gesamte Wertschöpfungskette gestärkt werden, von der Grundlagenforschung bis zur Kommerzialisierung. Mit **GUARD** wird ein neuartiges Konzept vorgelegt, das vier Hebel beschreibt, die in ihrer praktischen Umsetzung für alle Beteiligten ein ausgewogenes Modell darstellen dürften.

Hebel 1

Target Product Profiles als Wegweiser für klinischen Bedarf

Target Product Profiles (TPPs) und eine klare Definition des **GUARD**-Förderumfangs für die Grundlagenforschung sind Kernelemente der **GUARD**-Initiative. Wir schlagen ein flexibles, neuartiges TPP-System vor, das über Zielpathogene hinausgeht und den weltweiten Bedarf an Antibiotika in der Gesundheitsversorgung abbildet. Dies ermöglicht einen aus Sicht der öffentlichen Gesundheit effektiveren Einsatz von öffentlichen Fördergeldern.

Heute sind gramnegative Bakterien besonders besorgniserregend. Die Identifikation der gefährlichsten Pathogene reicht allerdings nicht aus, um zu bestimmen, welche Medikamente gebraucht werden. Verschiedene Pathogene, Resistenzmechanismen und Krankheitsbilder spielen in der medizinischen Praxis eine Rolle und können in zahlreichen Kombinationen auftreten. Aus diesem Grund ist eine klare "Logik" für *Target Product Profiles* notwendig.

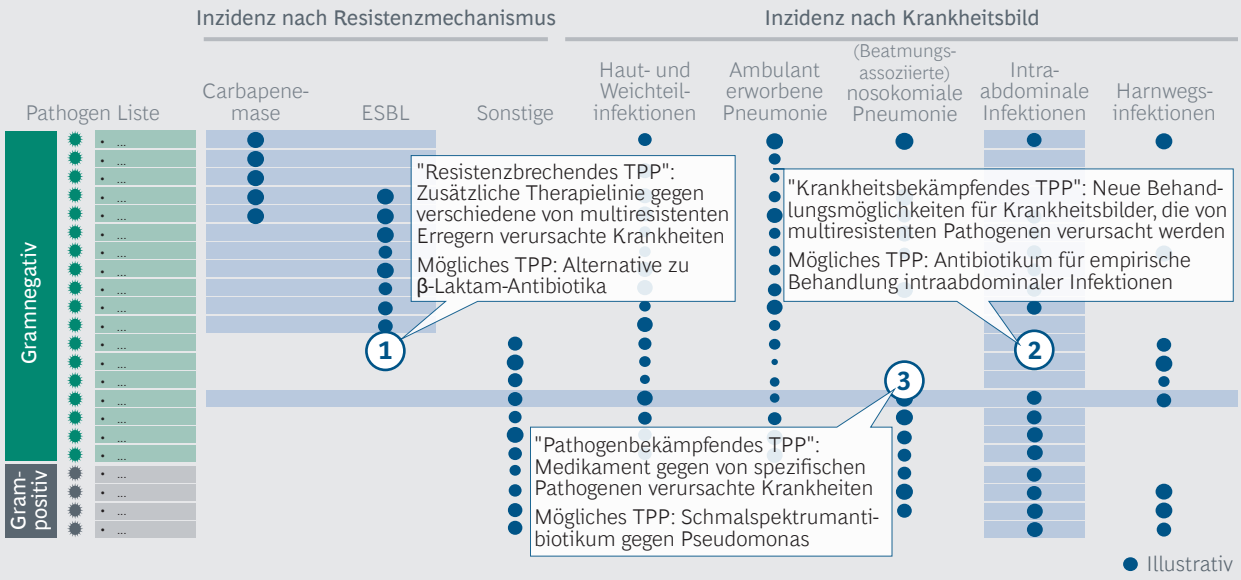
Wir schlagen drei Arten von *Target Product Profiles* vor:

- **Resistenzbrechende Target Product Profiles** beschreiben Medikamente, die eine zusätzliche Therapielinie gegen verschiedene, von multiresistenten Erregern verursachte Krankheiten bieten, z. B. eine Alternative zu etablierten β-Lactam-Antibiotika

- **Krankheitsbekämpfende Target Product Profiles** beschreiben Antibiotika für die empirische Behandlung bestimmter Indikationen (Krankheitsprofile), die von multiresistenten Erregern verursacht werden, z. B. nosokomiale Pneumonie

- **Pathogenbekämpfende Target Product Profiles** nehmen Pathogene mit spezifischen Eigenschaften und Krankheitsmustern in den Fokus, z. B. Pseudomonas oder Mykobakterien (s. Abb. 6)

Abbildung 6 | Klinische "Inzidenzmuster" ergeben drei Arten von Produktentwicklungsziel



Quelle: BCG-Analyse; Experteninterviews: EMA, WHO

Target Product Profiles (TPPs) sind übliche Instrumente zur Definition von Richtlinien für die Produktentwicklung. Sie sind auch Grundlage für Bewertungsmaßstäbe für Aufsichtsbehörden und Investoren. Der wesentliche Unterschied zwischen Industrie-TPPs und koordinierenden TPPs wie den hier vorgeschlagenen ist, dass koordinierende TPPs breiter gefasst sind und für die gesamte Industrie gelten. Auch solche TPPs umfassen einige typische Parameter (s. Abb. 7):

Abbildung 7 | Target Product Profile

Entwicklungsziel: _____

		Akzeptabel	Ideal
Wirksamkeit	Patienten		
	Krankheiten/Heilraten		
	Pathogene		
	Innovationsgrad		
	Komparatoren		
Physische Merkmale	Formulierung		
	Darreichungsform		
	Wechselwirkungen		
	Kontraindikationen		
	Stabilität		
	Anforderungen an Diagnostik		

Quelle: BCG-Analyse, Experteninterviews

Die *Target Product Profiles* dienen ab der vorklinischen Entwicklung (Präklinik) als Leitfaden für Finanzierungsentscheidungen, da man in dieser Phase bereits Wirkstoffkandidaten hat, die erprobt werden. Für die Förderung der Grundlagenforschung bedarf es einer anderen Entscheidungsgrundlage, da es in dieser Phase nicht nur um die Entwicklung von Substanzen geht, sondern hier auch z. B. biochemische Prozesse erforscht werden, die die Arzneimittelforschung erst möglich machen. Für die Auswahl eines zu fördernden Projektes in der Grundlagenforschung wird daher vorgeschlagen, einen **GUARD**-Förderumfang festzulegen, der die dringendsten wissenschaftlichen Fragen mit Antibiotikarelevanz beinhaltet.

Gemeinsam mit führenden Wissenschaftlern sind fünf wesentliche Schwerpunkte beschrieben worden.

1. Neue Wirkstoffe. Die Entdeckung neuer antibiotischer Substanzen (aus Naturstoffen oder synthetischen Verbindungen) ist im Moment der Schlüssel zur Entwicklung dringend benötigter Antibiotika.

2. Resistenzmechanismen. Ein genaueres biochemisches Verständnis von Resistenzmechanismen (insbesondere gramnegativer Zellmembranen, Effluxpumpen und antibiotikazersetzender Enzyme) ist dringend notwendig, um mittelfristig effektive Wirkmechanismen dagegen entwickeln zu können.

3. Innovative Forschungsmethoden. Methodisches Verbesserungspotenzial wird heute unter anderem bei der Suche nach neuen Wirkstoffen, der In-vitro- und In-vivo-Modellierung menschlicher Krankheiten, der Prognose von Synergien und Antagonismen sowie der Messung minimaler Hemmkonzentrationen und Resistenzen gesehen.

4. Alternative Ansätze. Vielversprechende neue Ansätze wie Bakteriophagen, Immuntherapie, Infrarotlicht oder Nanopartikel könnten langfristig klinisch wertvolle Alternativen zu Antibiotika darstellen.

5. Breitere Mikrobiologie. Weitere Erkenntnisse zum Wirtsmikrobiom, zur Wirt-Pathogen-Interaktion oder auch zum Biofilm könnten langfristig den Weg zu dringend benötigten neuen Antiinfektiva ebnen.

Hebel 2

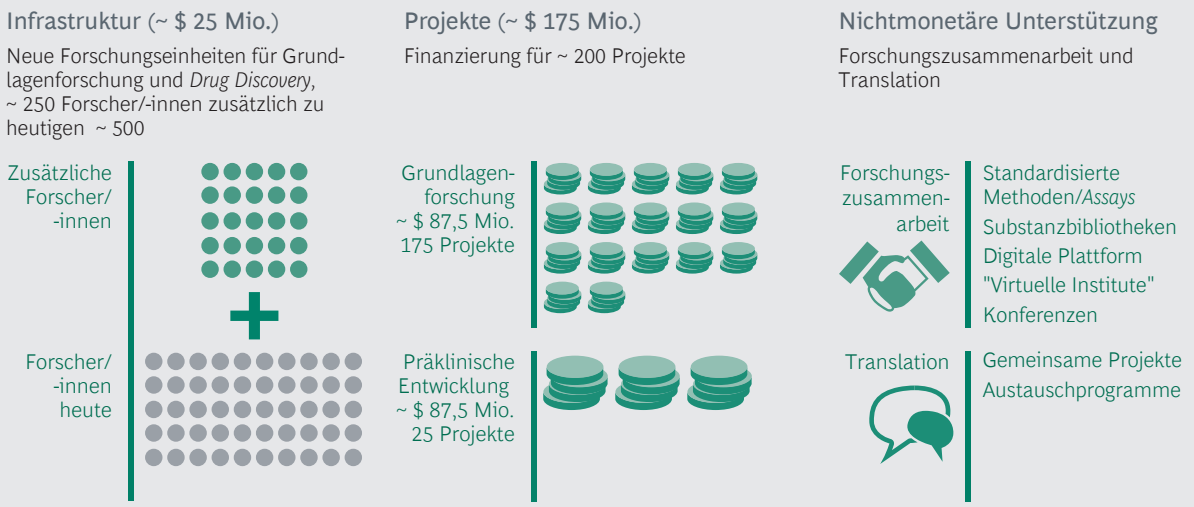
Global Research Fund: Höhere Wahrscheinlichkeit von Fortschritt

Eine neue, wegweisende Entdeckung gegen gramnegative Bakterien würde von der Industrie sofort aufgegriffen – dies wurde von mehreren Unternehmen signalisiert. Um die Wahrscheinlichkeit einer solchen Entdeckung zu erhöhen, benötigt die Grundlagenforschung jedoch mehr zielgerichtete finanzielle Förderung.

Obwohl Erfolge in der Grundlagenforschung nicht von Skaleneffekten abhängen, würde dennoch eine höhere Zahl von Antibiotikaforschern/-innen die Aussichten auf Erfolg deutlich stärken. Bereits ein mit 200 Millionen US-Dollar jährlich ausgestatteter *Global Research Fund* könnte die Antibiotika-Forschungsgemeinschaft um etwa 50% auf ~750 Wissenschaftler/-innen vergrößern. Neben einer solchen Infrastrukturförderung (mit 25 Millionen US-Dollar) könnten zusätzlich zahlreiche Projekte in der Grundlagenforschung und der vorklinischen Entwicklung finanziert werden (mit 175 Millionen US-Dollar). Die

Förderkriterien basieren auf dem oben beschriebenen **GUARD**-Förderumfang für Projekte in der Grundlagenforschung und den *Target Product Profiles* für Vorhaben in der vorklinischen Phase der Wertschöpfungskette (s. Abb. 8).

Abbildung 8 | Der *Global Research Fund* auf einen Blick



Quelle: BCG

Dies entspräche in etwa einer Verdreifachung internationaler Gelder, die heute gezielt für Antibiotika-Grundlagenforschung aufgewendet werden, und einer Steigerung bestehender Mittel für Präklinik um 50 %.

Darüber hinaus wäre der *Global Research Fund* gut geeignet, um Forschungszusammenarbeit und Translation zu stärken. Standardisierte Methoden und Testverfahren, Substanzbibliotheken, eine digitale Plattform, "virtuelle Institute" sowie Konferenzen könnten Synergien heben. Gemeinsame Projekte und Austauschprogramme könnten zudem die Brücke zwischen Wissenschaft und Industrie stärken.

Hebel 3

Global Development Fund: Schließen der Investitionslücke

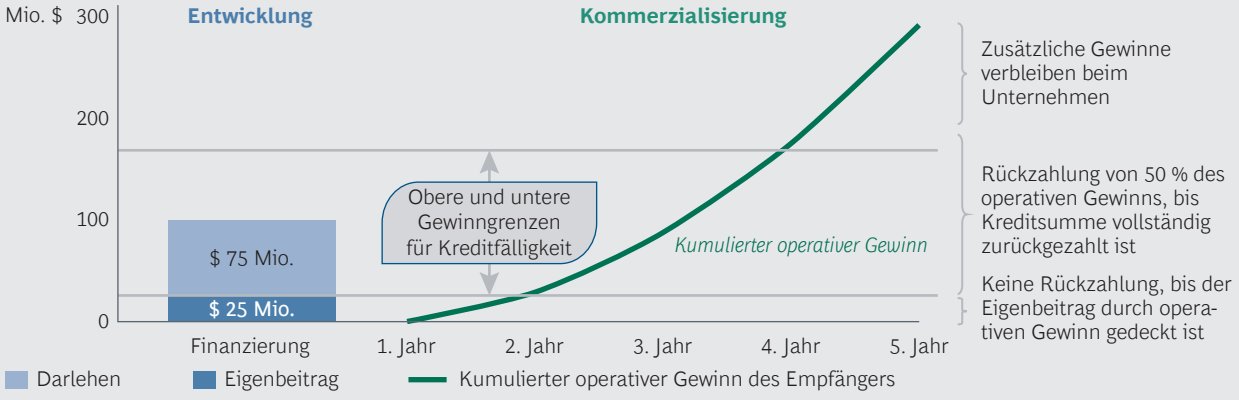
Klinisch vielversprechende, aber finanziell risikoreiche Projekte, die mindestens einem *Target Product Profile* entsprechen, müssen einen vereinfachten Zugang zu Finanzierungsmitteln bekommen. Dies betrifft insbesondere Projekte kleiner und mittlerer biopharmazeutischer Unternehmen.

Medikamente, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen großen klinischen Nutzen haben, sollten entlang aller Entwicklungsphasen gefördert werden. Dafür benötigt der *Global Development Fund* ein jährliches Budget von etwa 200 Millionen US-Dollar. Die Finanzierung der Wirkstoffkandidaten erfolgt über so genannte bedingt rückzahlbare Darlehen, die dafür sorgen, dass Fördergelder im kommerziellen Erfolgsfall an **GUARD** zurückfließen. Es ist kaum möglich, die Anzahl relevanter Entwicklungsprojekte vorauszusagen. Der Fonds sollte allerdings so ausgestattet sein, dass eine bestimmte Zielvorstellung erfüllt werden könnte, sofern genügend passende Wirkstoffkandidaten

gefunden werden. In diesem Modell verfügt der Fonds über genügend Mittel, um ein neues dringend benötigtes Antibiotikum pro Jahr auf den Markt zu bringen (bei aktuellen Entwicklungskosten und -zeiträumen). Im Jahr 2016 flossen bereits etwa 300 Millionen US-Dollar an öffentlichen Geldern in die klinische Entwicklung. Die zusätzlichen 200 Millionen US-Dollar würden die klinische Entwicklung nachhaltig stärken.

Bedingt rückzahlbare Darlehen werden nur im wirtschaftlichen Erfolgsfall zurückgezahlt. Folgende Abbildung veranschaulicht das Rückzahlungskonzept des *Global Development Fund*:

ABBILDUNG 9 | Rückzahlungsmechanismus des *Global Development Fund*



Quelle: BCG-Analyse; European Investment Bank 2016; AMR Review 2015; Experteninterviews

Hebel 4

Global Launch Reward: Ein Versicherungsmechanismus für die Industrie

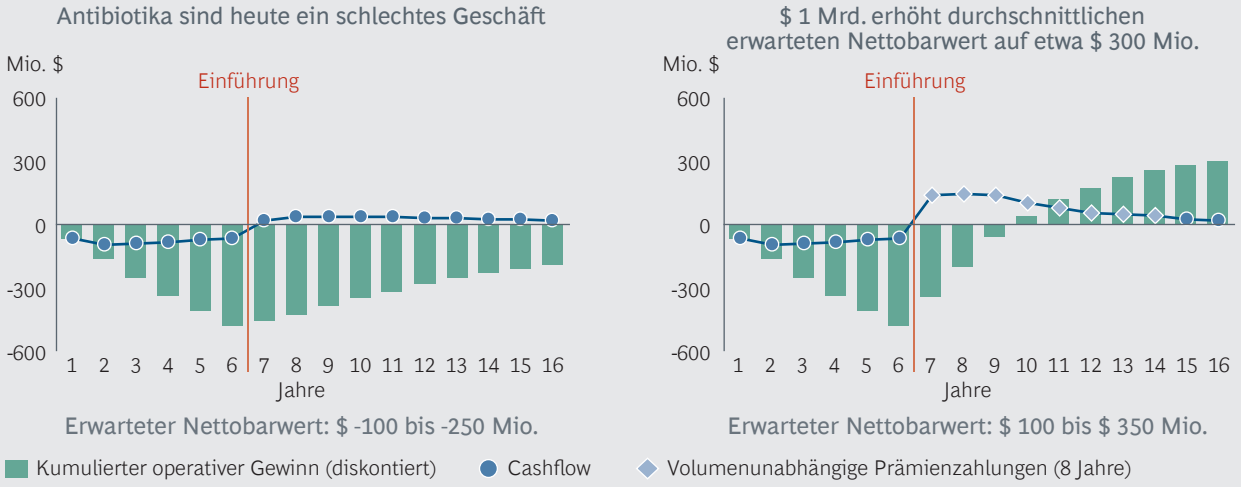
Entlang der Antibiotika-Wertschöpfungskette wird zusätzlich zu den hier vorgeschlagenen und bereits bestehenden "Push-Mechanismen" auch ein "Pull-Mechanismus" benötigt[2]. Die Aussicht auf eine Markteintrittsprämie in Höhe von 1 Milliarde US-Dollar schafft einen wirtschaftlichen Anreiz, um dringend benötigte Antibiotika - auch unter Beachtung von globalem Zugang und entsprechenden Preisen für Länder mit geringem Einkommen - kommerziell deutlich attraktiver zu machen. Eine solche Prämie würde den durchschnittlichen erwarteten Nettobarwert neuer Antibiotika in den positiven Bereich bringen und eine Sogwirkung auf die gesamte Antibiotika-Wertschöpfungskette ausüben (s. Abb. 10).

Verbindliche *Global-Launch-Reward*-Verträge sollten zu Beginn der klinischen Phase 2 von beiden Vertragsparteien unterzeichnet werden (von **GUARD** und dem potenziellen Prämienempfänger). Der Vertrag garantiert die gestaffelte Auszahlung von 1 Milliarde US-Dollar, falls das auf den Markt gebrachte Produkt einem zum Zeitpunkt des Vertragsabschlusses gültigen *Target Product Profile* entspricht.

Die Verträge sollten produktspezifische Regelungen zu globaler Verfügbarkeit, Preisen und Volumina enthalten (z. B. Regelungen zu Vermarktungsaktivitäten durch das

[2] Als "Push-Mechanismus" wird finanzielle Unterstützung für ein Produkt bezeichnet, das bereits in der Entwicklung ist, wohingegen "Pull-Mechanismen" Anreize für die Investition eigener Gelder durch das entwickelnde Unternehmen setzen (indem im Erfolgsfall eine finanzielle Prämie garantiert wird).

Abbildung 10 | Prämie von $ 1 Mrd. erhöht durchschnittlichen erwarteten Nettobarwert auf etwa $ 300 Mio.



Annahmen: $ 600 Mio. Entwicklungskosten, Diskonierungsfaktor 9 %, Spitzenumsätze $ 300 Mio., 40 % operativer Gewinn
Quelle: BCG-Analyse; EvaluatePharma

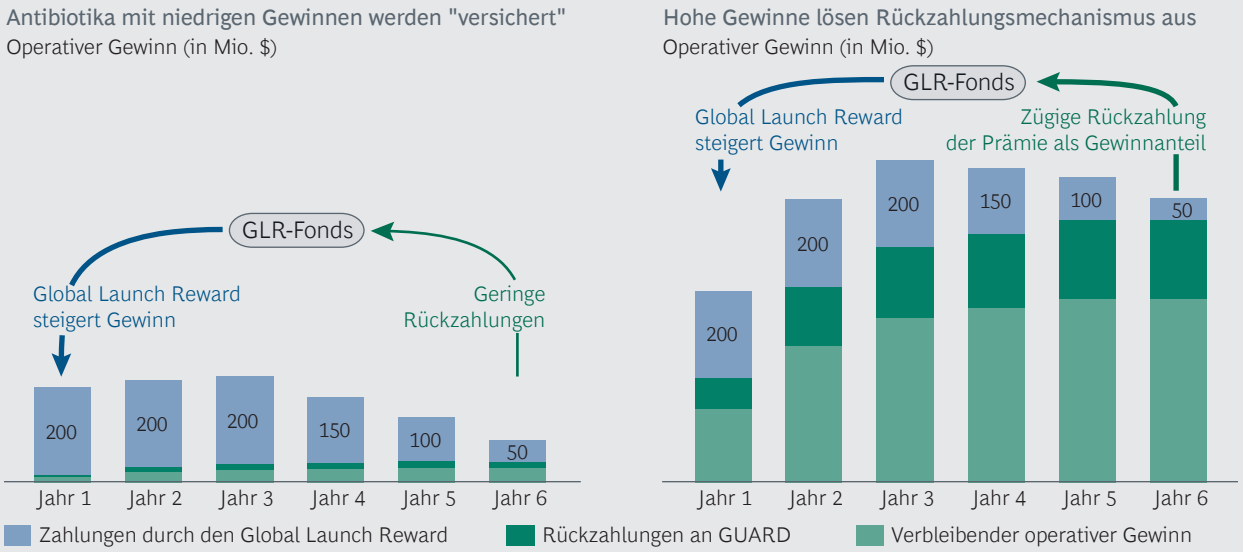
pharmazeutische Unternehmen). Halten Prämienempfänger diese Regelungen nicht ein, sollte **GUARD** in der Lage sein, Zahlungen zu reduzieren oder gänzlich einzustellen. Aus diesem Grund wird eine gestaffelte Auszahlung des *Global Launch Reward* vorgeschlagen.

Einer der wichtigsten Unterschiede zwischen dem *Global Launch Reward* und anderen Vorschlägen zu Markteintrittsprämien ist der für beide Seiten ausgewogene Rückzahlungsmechanismus. Beim *Global Launch Reward* wird bei kommerziellem Erfolg die Prämie über eine Gewinnbeteiligung zurückgezahlt, wodurch sie einen Versicherungscharakter erhält. Darüber hinaus verzichten Empfänger des *Global Launch Reward* nicht auf Gewinnpotenziale – dies verringert das notwendige Kapital für **GUARD** deutlich. Dadurch kann **GUARD** ähnliche Effekte wie andere vorgeschlagene Modelle erzielen, jedoch mit einer schlankeren Struktur.

In dem hier vorgeschlagenen Modell werden Empfänger der Prämie dazu verpflichtet, 30 % ihres operativen Gewinns an **GUARD** zurückzuzahlen, möglicherweise bis zur vollständigen Rückzahlung. Für Antibiotika mit niedrigen bis mittleren Gewinnerwartungen wird nur ein Bruchteil der Auszahlungssumme des *Global Launch Rewards* zurückgezahlt. Der Hersteller eines Antibiotikums mit einem Spitzenumsatz von 200 Millionen US-Dollar würde etwa 25 Millionen US-Dollar jährlich während der Jahre mit Spitzenumsätzen zurückzahlen. Dieser Rückzahlungsmechanismus stellt sicher, dass mit öffentlichen Mittel nur solche Antibiotika unterstützt werden, die ansonsten mangels wirtschaftlichen Erfolgs nicht auf den Markt gekommen wären, für die aber ein dringender Bedarf besteht (s. Abb. 11).

Unternehmen, die ein kommerziell erfolgreiches Antibiotikum auf den Markt bringen, wären weniger von den Zahlungen des *Global Launch Rewards* abhängig und würden diese schneller zurückzahlen. Dieser Rückzahlungsmechanismus schützt **GUARD** davor, Unternehmen zu unterstützen, die den *Global Launch Reward* nicht bräuchten.

ABBILDUNG 11 | Der Versicherungsmechanismus: Rückzahlung des *Global Launch Reward* im kommerziellen Erfolgsfall



Quelle: BCG-Analyse

Umsetzung: Organisation, Implementierung und Steuerung

Organisation

Es bestehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten, eine **GUARD**-Organisation aufzubauen. Die erste Variante wäre die zusammenhängende (und damit einheitliche) Organisation aller vier Hebel durch eine Organisation. Da diese Variante beträchtliche Vorabinvestitionen in eine einzelne Organisation voraussetzt, ist eine einfachere, aber unter Umständen weniger konzertierte zweite Möglichkeit denkbar: Einzelne **GUARD**-Hebel könnten in verschiedene bestehende Organisationen eingegliedert werden. Unabhängig von der gewählten Variante ist es in jedem Fall empfehlenswert, auf bestehenden Strukturen aufzubauen, insbesondere auf bereits etablierten Expertengremien.

Sollte **GUARD** durch eine Organisation gesteuert werden, wären darin die folgenden Einheiten notwendig:

- **Strategieausschuss**: Der Ausschuss bestimmt die strategische Ausrichtung aller Hebel und setzt finanzielle Ziele fest.
- **Ständiges Büro**: Diese Einheit ist für regelmäßig anfallende operative Aufgaben in Bezug auf **GUARD** zuständig (z. B. Bewerbungs- und Auswahlprozesse, Steuerung und Monitoring, Verwaltung von Verträgen und Auszahlungen).
- **Wissenschaftliches Entscheidungsgremium**: Das wissenschaftliche Gremium entscheidet über notwendige Änderungen der *Target Product Profiles*, leistet

wissenschaftliche Einschätzungen zu der etwa alle 3 bis 5 Jahre fälligen Überprüfung der *Target Product Profiles* und verwaltet das Projektportfolio des *Global Research Fund*.

- **Investment-Komitee**: Hauptaufgaben des Investment-Komitees wären die Projektförderung aus dem Global Development Fund zu vergeben und den Strategieausschuss zu Entwicklungs- und Finanzierungszielen zu beraten. Grundlage der Förderung sind TPPs.

- **Launch-Reward-Komitee**: Dieses Komitee prüft die Anträge auf den *Global Launch Reward.* Es bewertet die Verträge nach wissenschaftlichen und ökonomischen Gesichtspunkten (*Target Product Profiles*, globaler Zugang, Preisgestaltung) und hält die Rückzahlung nach.

Umsetzung

Die **GUARD**-Hebel haben jeweils verschiedene Anlauf- und Finanzierungsphasen im Verlauf von zehn Programmjahren. Wir schlagen die Dauer von zehn Jahren vor, da die Antibiotika-Wertschöpfungskette nur über einen längeren Zeitraum nachhaltig gestärkt werden kann. Mit Blick auf die durchschnittliche Dauer klinischer Entwicklungsphasen sollten Wirkung und Fortschritt der **GUARD**-Initiative alle zwei Jahre überprüft werden. Nach zehn Jahren kann eine abschließende Prüfung darüber entscheiden, ob **GUARD** weitergeführt werden sollte.

Die vier Hebel sollten jeweils individuellen Zeitplänen folgen:

- Die Erarbeitung von *Target Product Profiles* sollte so früh wie möglich beginnen und auf bereits bestehenden Initiativen (z. B. GARD-P[3]) aufbauen. Für die Entwicklung der ersten gültigen *Target Product Profiles* sollten sechs bis zwölf Monate Arbeit eines wissenschaftlichen Gremiums veranschlagt werden.

- Der *Global Research Fund* könnte direkt zu Beginn der **GUARD**-Initiative die ersten Bewerbungen annehmen. Der *Global Research Fund* sollte über eine Dauer von zehn Jahren mit Mitteln ausgestattet sein, mindestens aber so lange, bis 250 feste neue Forschungsstellen geschaffen sind.

- Der *Global Development Fund* könnte Anträge auf Darlehen annehmen, sobald die ersten *Target Product Profiles* definiert sind. Es wird empfohlen, zu Beginn einen Schwerpunkt auf Projekte in frühen Entwicklungsphasen zu legen. Der Fonds ist auf graduelles Wachstum ausgelegt, sodass geeignete Projekte gegebenenfalls über die gesamte klinische Entwicklung hinweg gefördert werden können.

- Der Verlauf des *Global Launch Reward* ist von allen Hebeln mit den größten Unwägbarkeiten verbunden. Erste Zahlungen werden voraussichtlich nicht vor dem fünften Programmjahr fließen. Danach könnten mehrere Prämienzahlungen gleichzeitig fällig werden, sofern die ersten geförderten Projekte Erfolge vorweisen.

[3] Die *Global Antibiotic Research and Development Partnership* (GARD-P) wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) initiiert und befindet sich aktuell unter dem Dach der *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi). GARD-P wurde 2016 gegründet und soll zu einer globalen Einrichtung entwickelt werden, die die Entwicklung neuer Antibiotika sowie deren verantwortungsvollen Einsatz unterstützt. Bis Ende 2017 soll GARD-P eine Organisationsstruktur aufgebaut und eine langfristige Handlungsstrategie definiert haben.

Steuerung

Der Erfolg der **GUARD**-Initiative sollte anhand des langfristigen Ziels, ein zusätzliches, dringend benötigtes Antibiotikum pro Jahr auf den Markt zu bringen, beurteilt werden. Jedoch werden mehrere Jahre vergehen, bis ein solches Produktivitätsniveau in der Antibiotika-Pipeline erreicht ist. Daher ist es unverzichtbar, Indikatoren für die mittelfristige Erfolgsmessung zu definieren.

Für alle Hebel sollte sowohl Aktivität (z. B. Anzahl der geförderten Projekte) als auch der Erfolg der geförderten Initiativen gemessen werden (z. B. Anzahl neu geschaffener Forschungsstellen, Anzahl der auf den Markt gebrachten, dringend benötigten Antibiotika). Für jeden Hebel werden dabei unterschiedliche Erfolgsindikatoren definiert.

Zusätzlich zum fortlaufenden Monitoring sollten alle zwei Jahre Gesamtfortschritt und -wirkung dieser **GUARD**-Initiative bewertet und, falls nötig, strategische Schwerpunkte angepasst werden. Eine solche Bewertung umfasst eine Auswertung des **GUARD**-Projektportfolios sowie der gesamten Antibiotika-Pipeline durch den Strategieausschuss. Markteinführungen dringend benötigter Antibiotika können auch unabhängig von **GUARD** stattfinden und dennoch die Prioritäten für Forschung und Entwicklung verschieben.

Schlussfolgerung und nächste Schritte: Ein Beitrag zum politischen Diskurs im Jahr 2017

Die internationale Debatte über antimikrobielle Resistenzen hat in den letzten Jahren an Dynamik gewonnen. Unter wesentlichen Akteuren herrscht nunmehr Einigkeit, dass nur eine breit angelegte, konzertierte Initiative die Antibiotika-Wertschöpfungskette stärken kann. **GUARD** zeigt mit Hilfe von vier Hebeln einen Weg auf, wie diese Dynamik durch klar definierte Ziele und zusätzliche Finanzierungsmechanismen zu einer Trendwende in der Antibiotikaforschung und -entwicklung verstetigt werden könnte.

Eine Transformation der Wertschöpfungskette im hier vorgeschlagenen Ausmaß kann nicht von einem auf den anderen Tag umgesetzt werden. Auf Grundlage dieses Gutachtens können alle Beteiligten jedoch einen fokussierten Diskurs darüber führen, warum und in welchem Umfang mit der Umsetzung begonnen werden kann. Die hier beschriebenen Hebel wirken zusammen darauf hin, nach einer Anlaufphase ein neues, dringend benötigtes Antibiotikum pro Jahr auf den Markt zu bringen – ein ambitioniertes, aber realistisches Ziel, wenn die internationale Gemeinschaft geschlossen handelt.

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.

bcg.perspectives finden Sie ebenfalls auf Facebook und Twitter.

© The Boston Consulting Group GmbH 2017. Alle Rechte vorbehalten
Februar 2017