

Ökonomische Überlegungen zur Stärkung der Antibiotikaentwicklung

Kerngruppe des Round Table Antibiotika

- NR Bea Heim
- Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
- Prof. Dr. Rudolf Blankart
- Prof. Dr. Stephen Leib

Verfasst von Prof. Dr. Rudolf Blankart im Namen der Kerngruppe und der Mitglieder des Round Table Antibiotika.

Bern, den 10. August 2018

1 Inhalt

2	Zusammenfassung.....	3
3	Hintergrund.....	4
3.1	Marktanreize zur Entwicklung neuer Arzneimittel (nicht-Antibiotika).....	5
3.2	Marktversagen in der Entwicklung neuer Antibiotika.....	6
4	Anreizmechanismen.....	8
4.1	Push-Anreize.....	10
4.1.1	Projektgebundene und -ungebundene Zuwendungen.....	11
4.1.2	Public-private Partnerships.....	11
4.1.3	Regulatorische Push-Massnahmen.....	11
4.2	Pull-Anreize.....	13
4.2.1	Entkopplung von Umsatz und Absatz.....	13
4.2.2	Markteintrittsprämien.....	13
4.2.3	Abnahmegarantien (advanced market commitments).....	14
4.2.4	Marktexklusivität.....	14
4.2.5	Transferable Exclusivity Extensions und Priority Review Vouchers.....	15
4.3	Charakteristika von Push- und Pull-Anreizen.....	15
5	Finanzmittelbeschaffung.....	17
5.1	Allgemeine Steuern.....	17
5.2	Packungsgebühr und Nutzungsentgelte.....	17
5.3	Marktexklusivität und Transferable Exclusivity Extensions.....	18
5.4	Fonds der pharmazeutischen Industrie.....	18
5.5	AMR Impact Fonds.....	18
6	Fazit und weiteres Vorgehen.....	19
7	Weiterführende Literatur.....	21

2 Zusammenfassung

Die zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika ist eine der grössten medizinischen Herausforderungen unseres Jahrhunderts. Antibiotika sind zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten von höchster Wichtigkeit, allerdings nimmt die Wirkung zugelassener Antibiotika auf Grund der zunehmenden Resistenzbildung stetig ab. Gleichzeitig werden kaum neue Antibiotikaklassen entwickelt, obwohl aus gesellschaftlicher Sicht dringender Bedarf dafür besteht. Die fehlende Entwicklung neuer Produkte hat insbesondere ökonomische Ursachen und ist auf Marktversagen zurückzuführen.

Zur Korrektur dieses Marktversagens stehen dem Staat unterschiedliche Eingriffsmöglichkeiten zur Verfügung. Durch das koordinierte Setzen der richtigen Push- und Pull-Anreize, in internationaler Abstimmung, kann der Staat die Entwicklung neuer dringend benötigter Antibiotikaklassen wieder in Gang bringen. Als Land mit einem hervorragenden Forschungs- und Entwicklungssystem muss die Schweiz eine führende Rolle in der internationalen Diskussion einnehmen. Dazu braucht es zuerst innerhalb der Schweiz einen Konsens zwischen Politik, Wissenschaft, Gesellschaft und Industrie über die zu setzenden Anreizmechanismen und deren Finanzierungsmöglichkeiten.

Zur Schaffung der gesetzlichen Grundlage, um das Thema der antimikrobiellen Resistenzen und der Entwicklung innovativer Antibiotika voranzutreiben, soll dieses in die Neuauflage des „Masterplans zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie“ aufgenommen werden. Dies würde dem Bundesrat, der die Wichtigkeit und Dringlichkeit des Themas erkannt hat, erlauben einen intensiven Dialog zwischen Vertretern der Industrie, den Behörden, der Politik, der Gesellschaft und der Wissenschaft zu initiieren. Ziel dieses Dialogs könnte, neben der Erarbeitung nachhaltiger alternativer R&D Modelle, eine Verständigung der unterschiedlichen Gruppen sein, die letztendlich zu einer verbindlichen Vereinbarung bezüglich der einzusetzenden Anreizmechanismen und deren Finanzierung führt. Ein klares Bekenntnis des Bundesrates zur Stärkung der Entwicklungsanreize könnte im Weiteren Investoren, insbesondere Venture Capital, ermutigen die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen voranzutreiben.

3 Hintergrund

Die zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika ist eine der grössten medizinischen Herausforderungen unseres Jahrhunderts. Antibiotika sind zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten von höchster Wichtigkeit, allerdings nimmt die Wirkung zugelassener Antibiotika auf Grund der zunehmenden Resistenzbildung stetig ab (siehe Abbildung 1). In der Schweiz wird diese seit 2004 durch das Schweizerische Zentrum für Antibiotikaresistenzen „anresis.ch“ erfasst und monatlich im BAG-Bulletin publiziert. Sowohl im Spital- wie auch im ambulanten Bereich kann nicht mehr auf die Wirksamkeit der herkömmlichen empirischen Antibiotika-Therapien vertraut werden. Die Lage wird dadurch verschärft, dass immer weniger innovative Antibiotika zugelassen werden, während die Anzahl der wegen zunehmender Resistenz obsolet gewordener Substanzen stetig steigt (Kinch et al. 2014). Eine rasche resistenzgerechte Therapie reduziert nachweislich die Mortalität und die Gesundheitskosten, insbesondere durch eine Reduktion der Hospitalisierungsdauer und durch eine Verminderung der Nebenwirkungsrate. Weiter kann durch eine gezielte Therapie die Verwendung unnötiger Breitspektrum-Antibiotika vermindert und damit auch der zunehmenden Resistenzentwicklung entgegengewirkt werden. In den USA werden die jährlichen Gesamtkosten der Antibiotikaresistenz auf US\$ 26 Mrd. und die Mortalität auf Grund von Antibiotikaresistenz-Infektionen auf 23.000 Todesfälle pro Jahr geschätzt (Brogan and Mossialos 2013).

Zum Erhalt der Schlagkräftigkeit gegenüber bakteriellen Infektionskrankheiten müsste die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen stark gesteigert werden. Seit den 80er Jahren wurden jedoch nur drei neue Klassen entwickelt (Coates, Halls, and Hu 2011; Laxminarayan 2014). Die Konstellation einer steigenden Anzahl von Antibiotikaresistenzen in Verbindung mit der schleppenden Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe stellt eine der grössten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit dar. Eine ähnliche Problematik wie bei Antibiotika besteht auch bei Antimykotika, d.h. bei antimikrobiellen Substanzen, die zur Therapie für durch Pilze verursachte Erkrankungen genutzt werden, für die seit 2006 keine neue Klasse zugelassen ist (Denning and Bromley 2015). Obwohl dieser Bereich vor ähnlichen Herausforderungen steht und auch sehr wichtig ist, liegt der Fokus dieses Papiers auf Antibiotika.

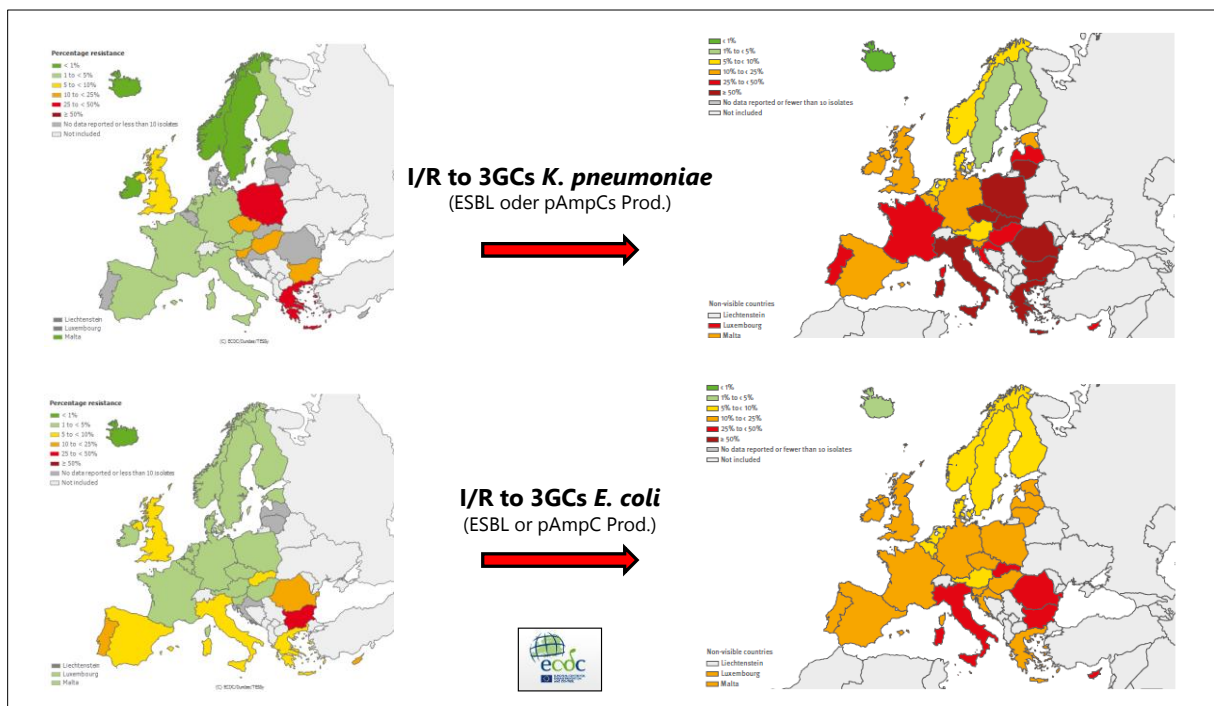


Abbildung 1: Entwicklung der Antibiotikaresistenz in Europa 2005-15 (European Centre for Disease Prevention and Control 2016)

Die Ursachen der unzureichenden Entwicklung neuer effektiver Produkte sind nicht nur eine biomedizinische Herausforderung. In der Grundlagenforschung sind heute verschiedene erfolgversprechende antimikrobielle Substanzen bekannt (Hamad 2010). Die fehlende Entwicklung neuer Produkte hat insbesondere ökonomische Ursachen und ist auf Marktversagen zurückzuführen, d.h. es werden auf Grund ungenügender ökonomischer Anreize keine neuen Antibiotikaklassen entwickelt, obwohl aus gesellschaftlicher Sicht dringender Bedarf dafür besteht (Renwick, Brogan, and Mossialos 2015).

3.1 Marktanreize zur Entwicklung neuer Arzneimittel (nicht-Antibiotika)

Im Folgenden werden zuerst die Entwicklungsanreize für Unternehmen betreffend Arzneimittel allgemein dargestellt. Im darauf folgenden Kapitel wird aufgezeigt, warum diese Anreize im Falle von Antibiotika nicht funktionieren.

Der Forschungs- und Entwicklungsprozess eines neuen Arzneimittels ist langwierig, ressourcenintensiv und teuer. Normalerweise werden die hohen Anfangsinvestitionen von den beteiligten Unternehmen und Einrichtungen in Kauf genommen, weil die sehr hohen Umsätze und Gewinne nach erfolgreicher Zulassung die Forschungs- und Entwicklungskosten decken. Der Lebenszyklus eines neuen Arzneimittels unterteilt sich in verschiedene Phasen (siehe Abbildung 2):

- **Grundlagenforschung** zum Finden eines Angriffspunkts zur Behandlung einer Erkrankung, Identifikation von Wirkstoffkandidaten und für erste Tests im Labor zum Nachweis des postulierten Wirkungs-Mechanismus. Die Grundlagenforschung findet vor allem an den Universitäten und ETHs statt, die vom Bund, den Kantonen und über Stiftungen finanziert werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der projektbasierten Finanzierung, z.B. über SNF-Mittel. Die Mittelgeber haben meist keine direkten wirtschaftlichen Interessen und erwarten keine Zielrendite für die investierten Mittel.
- **Präklinische Testung** zur Evaluation und Dokumentation der Wirkungen und Verträglichkeit mittels Zellkulturen und gezielten Untersuchungen am Gesamt-Organismus im Tier, um die Sicherheit zu garantieren. Je nach Umfang der Studie wird diese Phase unterschiedlich finanziert. Während kleinere Studien oft noch von Universitäten, ETHs sowie Spitälern durchgeführt werden, können grössere Studien nur unter Einbezug eines externen Investors, insbesondere Venture Capital, finanziert werden. Externe Investoren finanzieren jedoch nur Studien, die eine kompetitive Rendite versprechen. Die Rendite wird normalerweise durch späteren Verkauf der Anteile realisiert.
- Vor der **Zulassung** eines neuen Arzneimittels muss ein potentieller Wirkstoff noch zu einem anwendungsfertigen Produkt entwickelt werden. Dazu wird die Darreichungsform (Tablette, Sirup, Injektion, etc.) entwickelt und Studien an Patienten durchgeführt, um Wirksamkeit, Verträglichkeit, Dosierung und Nebenwirkungen zu untersuchen. Nach positivem Abschluss der **klinischen Phasen** wird das Arzneimittel von der zuständigen Behörde, z.B. Swissmedic, zugelassen. Insbesondere klinische Studien am Menschen sind sehr teuer und werden normalerweise nicht durch Universitäten oder Spitäler finanziert. Vielmehr muss hierfür auf Venture Capital oder Private Equity zurückgegriffen werden. Diese Investoren verkaufen oft nach erfolgreichem Abschluss der ersten oder zweiten klinischen Phase das Unternehmen oder ihre Ergebnisse an grosse Pharmaunternehmen, die dadurch ihr bestehendes Portfolio stärken.
- Der **Verkauf** eines fertig entwickelten Arzneimittels erfolgt in den allermeisten Fällen durch etablierte Pharmaunternehmen. Diese verfügen über eine Vertriebsmannschaft, um das Pro-

dukt so schnell wie möglich in der Anwendung zu etablieren. Schnelle Steigerungen des Absatzes und des Umsatzes sind wichtig, da hohe Preise in Verbindung mit hohem Absatz nur während der relativ kurzen Phase des Patentschutzes erzielt werden können.

- Nach **Patentablauf**, nach ca. 8-12 Jahren nach Zulassung, kommt es zum Eintritt von Generikaherstellern und auf Grund des Wettbewerbs zu einem Preisverfall.

In den beschriebenen Phasen haben alle Beteiligten ein Interesse die Marktzulassung so schnell wie möglich zu erreichen, da den hohen investierten Kosten ein hohes Umsatz- und Gewinnpotential gegenüber steht, das mit Ablauf des Patentschutzes schnell abnimmt. Während der Patentlaufzeit haben die Hersteller ein hohes Interesse den Absatz des Produktes zu maximieren. Dies liegt daran, dass die Produktionskosten einer zusätzlichen Packung (Grenzkosten) minimal sind und nur ein Bruchteil des realisierten Verkaufspreises ausmachen. Diese Anreizstruktur führt dazu, dass die Patienten sehr schnell und effizient Zugang zu neuen innovativen Produkten erhalten. Im folgenden Kapitel wird aufgezeigt, warum dieser Mechanismus bei Antibiotika keine Wirkung entfaltet.

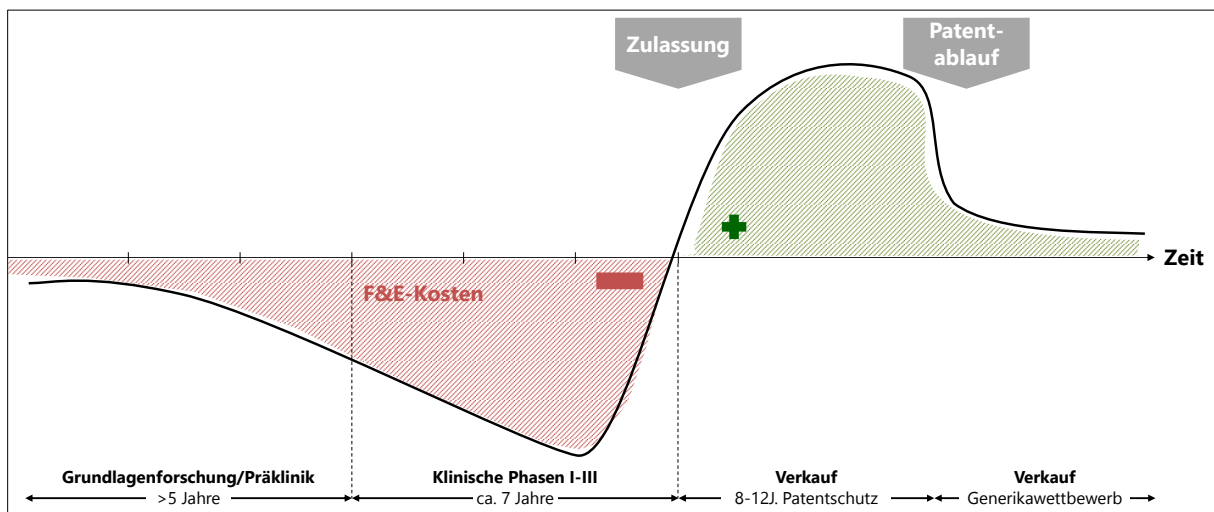


Abbildung 2: Aufwands- und Ertragsstruktur über den Lebenszyklus eines normalen Arzneimittels (nicht-Antibiotika)

3.2 Marktversagen in der Entwicklung neuer Antibiotika

Die oben beschriebenen Anreizstrukturen entfalten bei der Entwicklung neuer Antibiotikawirkstoffe keine Wirkung, worauf die schleppende Entwicklung zurückgeführt werden kann. Verschiedene ineinander verwobene Effekte spielen dabei aus ökonomischer Perspektive eine Rolle (Towse and Sharma 2011):

- **Zusammenhang des Gebrauchs von Antibiotika mit der Entstehung von Resistenzen**
Der breite Einsatz von Antibiotika in Medizin und Landwirtschaft führt zum vermehrten Auftreten resistenter Bakterien, die mit den verfügbaren Antibiotika nicht behandelt werden können (Alanis 2005). Insbesondere der unbedarfte Einsatz von Antibiotika bei viralen Erkrankungen, die fehlende Therapietreue (Nugent, Pickett, and Back 2008), sowie der breite Einsatz in der Tierhaltung begünstigen die Entwicklung resistenter Erreger. Die Entstehung von Resistenzen senkt den therapeutischen und monetären Wert eines Antibiotikums.
- **Geringe Anreize für Forschung und Entwicklung**
Die Kosten für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels befinden sich im Milliardenbereich (DiMasi, Grabowski, and Hansen 2016). Für die investierenden Unternehmen spielen dabei

nicht nur die eingesetzten Ressourcen und Kosten eine Rolle, sondern die hohen Opportunitätskosten sind der sehr viel stärkere die Investitionsentscheidung beeinflussende Faktor. Als Opportunitätskosten werden entgangene Erlöse bezeichnet, die dadurch entstehen, dass vorhandene Entwicklungsmöglichkeiten nicht wahrgenommen werden, z.B. wenn ein Unternehmen seine Arzneimittelentwickler für ein Antibiotikaprojekt und nicht für höher rentierende Onkologieprojekte einsetzt. Der Aufwand der Entwicklung bis zur Zulassung ist für alle Arzneimittel – unabhängig vom Fachgebiet – ähnlich hoch. Der Ertrag ist in nicht-Antibiotikaprojekten allerdings meist höher. Eine Betrachtung des Nettobarwerts zeigt dann relativ schnell, dass eine Investition in Onkologika- oder Neurologie-Projekte höhere Kapitalrenditen als eine Investition in die Antibiotikaentwicklung versprechen (Projan 2003).

- **Verantwortungsvoller Umgang in der Antibiotikaverschreibung (Stewardship)**

Auf Grund der Gefahr der Resistenzbildung bei einer unbeschränkten Abgabe und Nutzung von Antibiotika bei Mensch, Tier und in der Umwelt gibt es verschiedene formelle und informelle Verschreibungsrichtlinien, die die Abgabe beschränken (Allerberger et al. 2009). Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht ist die zurückhaltende Verschreibung und Nutzung von Antibiotika anzustreben, aus Sicht eines Herstellers vermindert die Einengung des Marktes jedoch den Anreiz neue Produkte zu entwickeln. Dies wäre aus gesellschaftlicher Perspektive allerdings nicht wünschenswert.

- **Niedrige Marktpreise für bestehende Antibiotika**

Bis auf wenige Ausnahmen sind die am Markt befindlichen Antibiotika vor über 30 Jahren entwickelt worden. Auf Grund des Ablaufs der Patentlaufzeit sind diese Produkte einem starken Generikawettbewerb ausgesetzt, der zu niedrigeren Preisen führt. Einzig für die wenigen neu entwickelten Produkte können hohe Preise durchgesetzt werden. Die neuen Produkte werden allerdings auf Grund der höheren Kosten, der immer noch hohen Wirksamkeit der älteren Antibiotika und zur Erhaltung der Wirksamkeit erst eingesetzt, wenn die älteren Produkte das Therapieziel nicht erreichen. Als Zweit- oder Drittlinientherapie fällt also der Absatz der neuen Produkte entsprechend klein aus. Zusätzlich werden auch in Zukunft für neu entwickelte Antibiotika auf Grund der stärkeren Health Technology Assessment Aktivitäten in den meisten Ländern weiterhin nur tendenziell niedrige Preise durchsetzbar sein (Kesselheim and Outterson 2010). Weiterhin kommt hinzu, dass der gesamte Antibiotika-Markt zwar volumenmässig gross ist, aber in zahlreiche Märkte nach Spezialität und Resistenzmustern zersplittert ist. So können die einzelnen Märkte für Antibiotika relativ klein sein (Årdal et al. 2018).

Die Marktanreize, die im klassischen Arzneimittelmarkt wirken und den Patienten Zugang zu immer wieder neuen Arzneimitteln garantieren, funktionieren daher in der Entwicklung neuer Therapien zur Bekämpfung antimikrobieller Infektionen nicht (Stern et al. 2017). Der erwartete Umsatz nach Zulassung eines neuen Antibiotikums ist zu gering, um die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten zu decken (siehe Abbildung 3). Ohne zusätzliche Anreize von dritter Stelle werden die Unternehmen das hohe Risiko einer Antibiotikaentwicklung bei niedriger Kapitalrendite nicht eingehen.

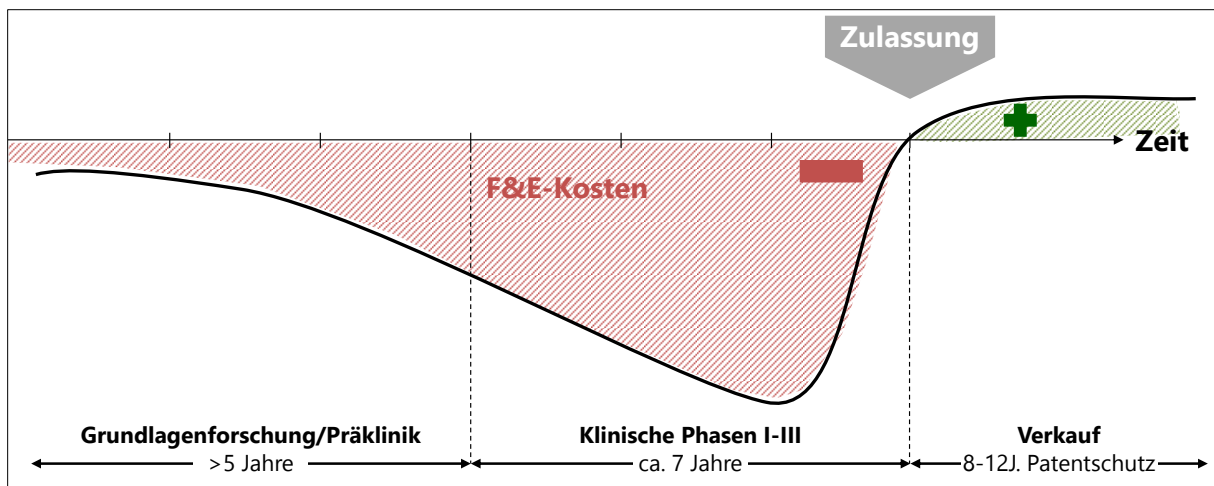


Abbildung 3: Aufwands- und Ertragsstruktur über den Lebenszyklus eines Antibiotikums

4 Anreizmechanismen

Nach der vorherrschenden ökonomischen Meinung ist es im Falle eines Marktversagens für den Staat opportun regulatorisch einzugreifen, um ein aus gesellschaftlicher Sicht wünschenswertes Ergebnis zu erwirken. Hierbei ist zu beachten, dass es grundsätzlich Aufgabe der Unternehmen ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe zu finanzieren. Allfällige Eingriffe des Staates sollten deshalb nur im kleinstmöglichen Umfang vorgenommen werden, weil Eingriffe des Staates das Marktgeschehen unnötig belasten und die Märkte in ihren selbstregulierenden Prinzipien gestört werden. Insbesondere ist darauf zu achten, dass die privaten Entwicklungsaktivitäten nicht durch staatliche Aktivitäten ersetzt werden (Crowding-out), denn der Staat ist in den meisten Fällen ineffizienter in der Zielerreichung als die Privatindustrie.

Als Instrumentarium stehen dem Staat verschiedene sogenannte Push- und Pull-Instrumente zur Verfügung. Push-Instrumente umfassen alle Anreize, die die Industrie von hohen Kosten in der Forschung und Entwicklung entlasten, während Pull-Instrumente die Akteure durch Schaffung eines Nachfragemarktes belohnen (Mossialos et al. 2010). Dabei sollen die zu setzenden Anreize die beteiligten Unternehmen motivieren (i) in F&E zu investieren und neue Produkte auf den Markt zu bringen, (ii) wertvolle Ressourcen vor übermäßiger Abgabe und vorzeitiger Resistenzbildung zu schützen; und (iii) einen weltweiten Zugang zu lebensrettenden Antibiotika zu etablieren (Outterson 2014). Weltweit bestehende Programme, die die Forschung und Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe fördern sollen, sind in Abbildung 4 skizziert. Obwohl die Abbildung Unterstützung in allen Bereichen von Grundlagenforschung über Entwicklung bis in den Bereich nach der Zulassung aufzeigt, bedeutet dies nicht, dass alle Unternehmen mit allen antibiotischen Wirkstoffen anspruchsberechtigt sind, da viele Programme mit Anforderungen verknüpft sind. Z.B. ist für den Abruf der JPIAMR-Gelder eine Kooperation von mindestens drei Ländern erforderlich und die Förderung durch GARD-P wird nur für spezielle Antibiotikaklassen (z.B. neonatale Sepsis) gewährt. Insbesondere gibt es bei Phase-III-Studien wenige Finanzierungsmöglichkeiten. Die Finanzierungsmöglichkeiten durch die Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), die für die Beschaffung und Entwicklung von Gegenmaßnahmen gegen Bioterrorismus, chemische, nukleare und radiologische Bedrohungen sowie pandemische Influenza und neue Krankheiten zuständig ist, wurden mit dem politischen Wechsel in der US Regierung im Jahre 2017 auf biologische Bedrohungen eingeschränkt.

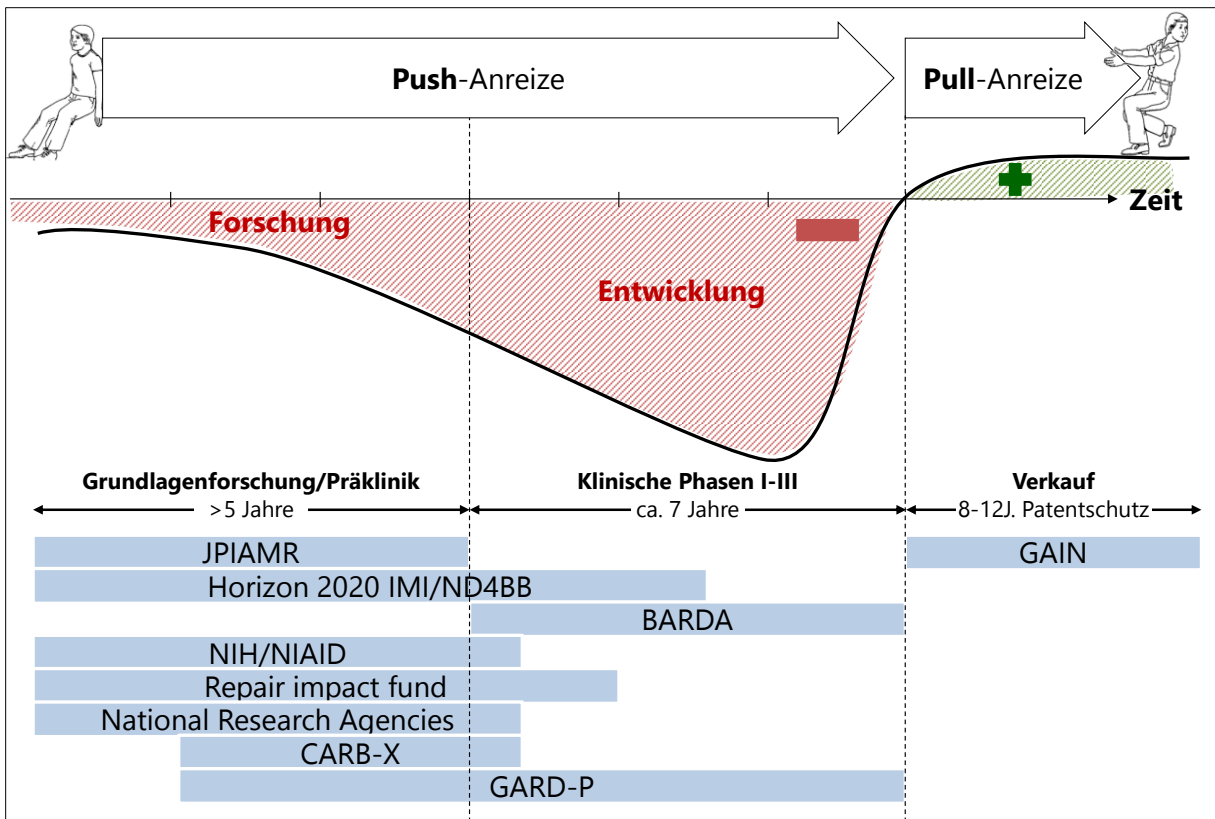


Abbildung 4: Übersicht über bestehende Push- und Pull-Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika

Für Grundlagenforschung und Prälinik gibt es für Unternehmen eine Auswahl an Finanzierungsmöglichkeiten. Es werden auch immer wieder neue Wirkstoffkandidaten hervorgebracht. Deutlich weniger Finanzierungsoptionen gibt es für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, d.h. für die teuren klinischen Phasen I-III. In Verbindung mit dem Fakt, dass viele Wirkstoffe aus der Grundlagenforschung und der Prälinik die Anforderungen an moderne und sichere Wirkstoffe für klinische Versuche nicht immer erfüllen, führt dazu, dass potentielle Wirkstoffe oft nicht weiterentwickelt werden (siehe Abbildung 5).

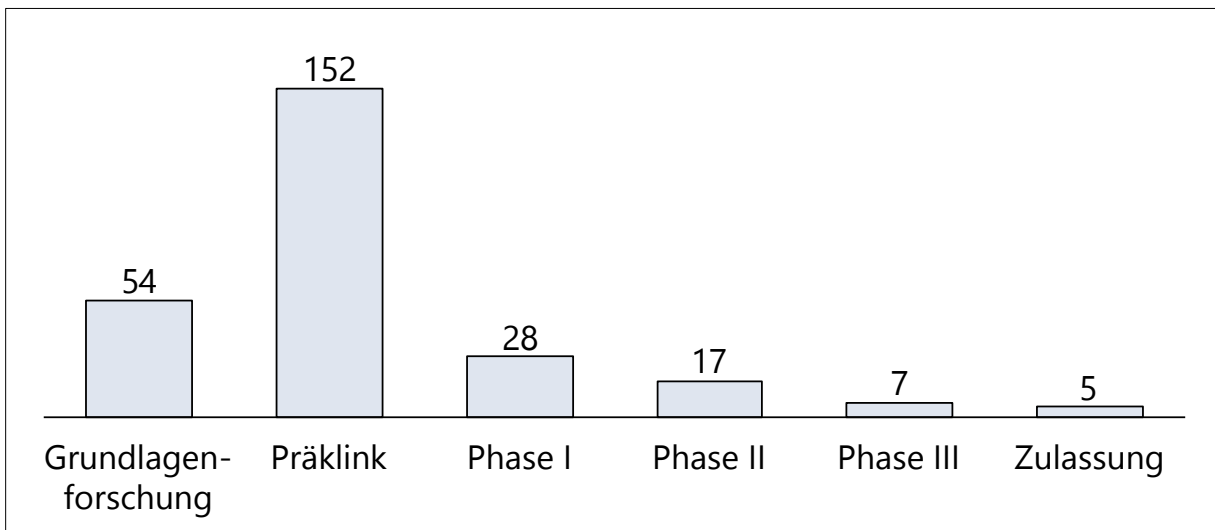


Abbildung 5: Anzahl Wirkstoffkandidaten nach Stadium (2009)(Hamad 2010)

Insbesondere bei Pull-Anreizen, aber auch bei Push-Anreizen, besteht die Schwierigkeit der vorgängigen Definition der zu erreichenden Meilensteine. Drei Kriterien sollten neue Wirkstoffprojekte erfüllen: Erstens sollte die Forschung und Entwicklung zu noch resistenzfreien Wirkstoffen führen, zweitens

sollten die Wirkstoffprojekte ein enges Wirkungsspektrum haben, um die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung bei anderen Bakterienarten zu verringern und drittens sollten die Projekte relevante und dringende Herausforderungen der öffentlichen Gesundheitsversorgung adressieren (Laxminarayan and Powers 2011). Für letzteres Kriterium kann insbesondere die WHO-Prioritätenliste herangezogen werden, die insgesamt zwölf vorrangig zu bekämpfende Krankheitserreger festlegt (Tacconelli et al. 2018). Allerdings bleibt selbst bei genauer Definition der oben genannten Kriterien, die Frage nach der Höhe der auszulobenden Mittel herausfordernd. Die eingesetzten Mittel sollten in der Höhe den gesellschaftlichen Nutzen nicht übersteigen, aber dennoch genügend Anreize zur Entwicklung neuer Wirkstoffe bieten.

Einen detaillierten aktuellen Überblick der möglichen Anreizmechanismen gibt insbesondere der Abschlussbericht des DRIVE-AB Projekts des New Drugs for Bad Bugs Programms (ND4BB) der Innovative Medicine Initiative (IMI) (Årdal et al. 2018). Weiterhin werden im Bericht von Jaczynska, Outterson, and Mestre-Ferrandiz (2015) verschiedene innovative Geschäftsmodelle vorgestellt, die die Entwicklung neuer Antibiotika vorantreiben könnten.

4.1 Push-Anreize

Zum Instrumentarium der Push-Anreize gehört die Forschungsförderung durch projektgebundene oder -ungebundene Zuwendungen, die Förderung der Wirkstoffentwicklung durch Public-private Partnerships (PPP) und Erleichterungen im regulatorischen Bereich (siehe Abbildung 6). Bei allen Push-Mechanismen wird das Entwicklungsrisiko von der Industrie auf den Zahler, meist den Staat verlagert. Durch die aus Unternehmenssicht niedrigeren Forschungs- und Entwicklungskosten wird die Marktattraktivität gesteigert und zusätzliche Marktteilnehmer werden attrahiert (Towse and Sharma 2011). Insbesondere auf Grund der schnell produzierbaren Ergebnisse und der im Vergleich zu Pull-Instrumenten niedrigen Kosten werden Push-Instrumente sowohl auf nationaler Ebene als auch auf internationaler Ebene oft angewendet.

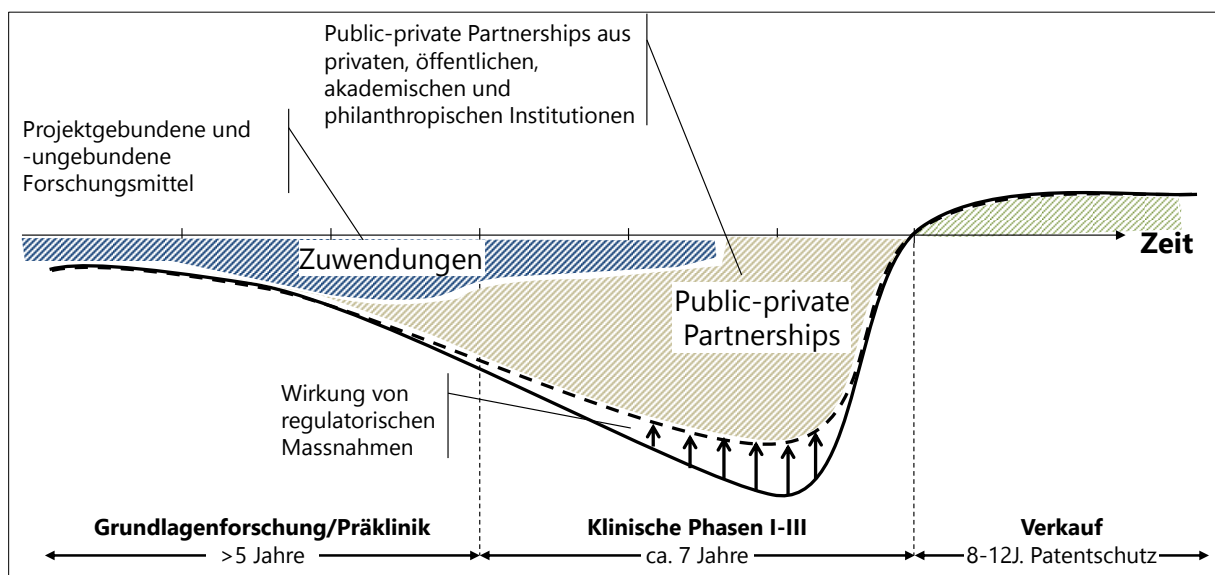


Abbildung 6: Effekte von Push-Instrumenten

Das durch die Push-Anreize verlagerte (Kosten-)risiko der Entwicklung von der Industrie auf den Mittelgeber reduziert den finanziellen Druck auf die Industrie und führt somit zu Ineffizienzen im Entwicklungsprozess. Insbesondere kommt es durch die asymmetrische Informationsverteilung zwischen Industrie und Zahler zu einem Principal-Agent-Problem, das durch die Industrie (Agent) ausgenutzt wer-

den kann (Morris 2003). Der Mittelgeber, meist der Staat, hat nur wenige Möglichkeiten die Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten der Unternehmen zu überprüfen. Im schlimmsten Fall werden auf Grund einer Fehleinschätzung durch den Mittelgeber nicht erfolversprechende Projekte unterstützt und somit Ressourcen verschwendet.

Im Folgenden werden verschiedene Grundformen der zu den Push-Anreizen zählenden Instrumente vorgestellt.

4.1.1 Projektgebundene und -ungebundene Zuwendungen

Grundsätzlich kann zwischen projektgebundenen und -ungebundenen Zuwendungen unterschieden werden. Zu den klassischen projektungebundenen Push-Anreizen gehört die Grundfinanzierung der Universitäten und ETHs. Während ihrer generellen Tätigkeit in der Grundlagenforschung stossen diese Institutionen immer wieder auf neue Wirkmechanismen, die dann in einem weiteren Schritt wissenschaftlich veröffentlicht werden. Weiterhin werden oft auch projektgebundene Mittel für Projekte im Bereich der antimikrobiellen Resistenzbildung gesprochen. Mit diesen werden insbesondere Monitoring, Prävention, Verständnis zur Entstehung von Resistenzen und zur Verbreitung resistenter Erreger, Screening, Diagnostik sowie die Erforschung neuer Wirkstoffe und Wirkmechanismen gefördert. Tabelle 1 bietet einen nicht vollständigen Überblick über bestehende und vergangene projektgebundene Förderprogramme und deren verwertbare Ergebnisse, an denen Schweizer Institutionen teilnehmen konnten, bzw. immer noch können. Insbesondere im Bereich der Entwicklung (Phase III-Studien) sind die Fördermöglichkeiten stark limitiert.

4.1.2 Public-private Partnerships

Public-private Partnerships (PPP), die die Entwicklung neuer Antibiotika fördern oder selbst durchführen, haben sich in den letzten Jahren als wirkungsvolle Push-Instrumente etabliert. Diese oft mit mehreren US\$ 100 Mio. ausgestatteten Institutionen haben keine Gewinnerzielungsabsicht und können daher die Entwicklung der Wirkstoffkandidaten günstiger durchführen und höhere Risiken in den Projekten eingehen als profitorientierte Unternehmen. Zu den PPPs zählen das New Drugs for Bad Bugs (ND4BB) Programm der Innovative Medicine Initiative (IMI), das Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP) der WHO, der Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X) in den USA sowie weitere nationale Initiativen.

4.1.3 Regulatorische Push-Massnahmen

Regulatorische Massnahmen und Erleichterungen im Push-Bereich sind u.a. Bestrebungen die Zulassung neuer Produkte zu beschleunigen, den Vergütungsprozess zu vereinfachen oder die Zulassungskosten zu senken. Eine Massnahme in diesem Bereich wäre die Vergabe eines speziellen Status, ähnlich dem „Orphan Drug Status“ bei der EMA, das den einreichenden Unternehmen ein Paket aus kostenloser administrativer und wissenschaftlicher Beratung, Steuererleichterungen, Forschungsunterstützung sowie Gebührenerlasse sichert.

Tabelle 1: Überblick über Grundlagenforschungsprogramme und Push-Anreize für die Entwicklung neuer Antibiotika, die in der Schweiz in Anspruch genommen werden können

	Grundlagenforschung, Prävention, Präklinik					Klinische Phasen I-III	
	Monitoring	Prävention	Entstehung von Resistenzen	Verbreitung resistenter Erreger	Screening & Diagnostik	Erforschung neuer chemischer Wirkstoffe	Entwicklung neuer Antibiotika (Push-Anreize)
Wissenschaftliche Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> – Wo und wann breiten sich res. Erreger aus? – Wie viele Antibiotika werden konsumiert? 	<ul style="list-style-type: none"> – Wie kann der Entwicklung von resistenten Erregern vorgebeugt werden? – Wie können nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz bekämpft werden 	<ul style="list-style-type: none"> – Wie entstehen resistente Erreger? 	<ul style="list-style-type: none"> – Wie breiten sich resistente Erreger im Ökosystem aus? 	<ul style="list-style-type: none"> – Wie kann die Art des Erregers bestimmt werden? 	<ul style="list-style-type: none"> – Welche neuen Wirkstoffe sind vielversprechend? 	<ul style="list-style-type: none"> – Welche Entwicklung von Antibiotika wird durch öff. Mittel finanziert?
Förderprogramme	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, StAR – ND4BB, EU AMR Actions plans (2011, 2017) – WHO AMR Action plans (2001, 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, NFP72, StAR – EU AMR Action plans (2011, 2017) – WHO AMR Action plans (2001, 2015) – BAG 	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, NFP72 – ND4BB (Translocation) 	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, NFP72, StAR – EU AMR plan (2017) – WHO AMR Action plan (2015) 	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, NFP72, StAR – EU AMR Action plans (2011, 2017) – WHO action plans (2001, 2015) 	<ul style="list-style-type: none"> – NFP49, NFP72 	<ul style="list-style-type: none"> – ND4BB (COMBACTE)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> – ANRESIS – EARS-Net – ESAC-Net 	<ul style="list-style-type: none"> – Richtlinien zum richtigen Antibiotikagebrauch – Informationskampagnen – Nationales Zentrum für Infektprävention Swissnoso 	<ul style="list-style-type: none"> – Verständnis der Entstehung von res. bei: <ul style="list-style-type: none"> – E. coli (ST131) – S. aureus – P. aeruginosa – A. fumigatus – Enterokokken 	<ul style="list-style-type: none"> – Verständnis der Verbreitung von res. Erregern über: <ul style="list-style-type: none"> – Tierhaltung – Reiseverkehr – Böden – Abwässer – Lebensmittel 	<ul style="list-style-type: none"> – PCR Analyse für P. aeruginosa – Typisierungsmethode für MRSA – DNA-Chip-Technologie zur Detektion von res. Genen in gram positiven Bakterien 	<ul style="list-style-type: none"> – whiB7 Regulatorgen und PknG (Tuberkulose) – Weiterentwicklung der Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika 	<ul style="list-style-type: none"> – MEDI4893 (S. aureus) – MINOCIN gg. Acinobacter Infekt. – MEDI3902 (P. aeruginosa) – DAV132 zur Prävention von Clostridium difficile

4.2 Pull-Anreize

Unter dem Instrumentarium der Pull-Anreize werden ergebnisorientierte Instrumente verstanden, die erst nach erfolgreichem Erreichen von Meilensteinen, z.B. den Erhalt einer Zulassung eines neuen Antibiotikums, ausbezahlt werden. Im Gegensatz zu dem Push-Instrumentarium liegt hierbei das Entwicklungsrisiko bei einem privaten Unternehmen und somit haben diese Instrumente einen positiven Einfluss auf die Effizienz des Entwicklungsprozesses (Morel and Mossialos 2010). Auf Grund der Abwälzung des Risikos sind Pull-Mechanismen normalerweise teurer als Push-Mechanismen. Bis heute sind fast keine Pull-Mechanismen verabschiedet oder implementiert (siehe Abbildung 4), obwohl von wissenschaftlicher Seite Konsens besteht, dass eine Kombination aus Push- und Pull-Anreizen für eine effektive Entwicklung neuer Wirkstoffe unbedingt erforderlich ist (Sciarretta et al. 2016).

Pull-Anreize sind ergebnisorientiert, d.h. der Wirkstoffentwickler erhält nur eine Vergütung oder Prämie, wenn ein vorab definiertes Ergebnis, im besten Falle die Zulassung eines neuen Antibiotikums, erreicht wurde. Die Kosten einer teuren Fehlentwicklung, die erst in einer späten Phase abgebrochen wird, trägt der Wirkstoffentwickler. Die feste Prämie im Erfolgsfall setzt Anreize zu einer hohen technischen Effizienz beim Wirkstoffentwickler. Dieser wird alles daran setzen, so schnell und effizient wie möglich zum neuen Produkt zu kommen, da er die Differenz zwischen entstandene Kosten und Prämie als Gewinn verbuchen kann.

4.2.1 Entkopplung von Umsatz und Absatz

Gewinnorientierte Arzneimittelhersteller haben auf Grund des drohenden Patentauslaufs einen hohen Anreiz ihren Umsatz und Absatz in den ersten Jahren zu maximieren. Dieses Verhalten führt allerdings zu einer schnellen Resistenzbildung und zu einem Sinken des therapeutischen und monetären Werts des Produkts. Dieser Fehlanreiz kann durch eine Entkopplung von Umsatz und Absatz vermieden werden. Dafür müssen Pull-Anreize so gesetzt werden, dass die Absatzmenge keinen oder zumindest verminderten Einfluss auf die Gewinne des Unternehmens haben. Dies kann z.B. durch die Zahlung von zeitabhängigen Prämien erfolgen. In diesem Falle erhält ein Unternehmen eine vom Absatz unabhängige Prämie vom Leistungszahler und muss dafür das neu entwickelte Antibiotikum den Patienten zu Grenzkosten oder gänzlich kostenlos zur Verfügung stellen (Outterson et al. 2016; Rex and Outterson 2016).

4.2.2 Markteintrittsprämien

Unter Markteintrittsprämien werden einzelne oder eine Reihe von Zahlungen an ein Unternehmen verstanden, die an das Erreichen von gewissen Meilensteinen geknüpft sind. Ein Meilenstein kann z.B. das Erreichen einer Marktzulassung für ein vorab definiertes Antibiotikum oder das Erreichen einer Zulassung für Kinder sein. Markteintrittsprämien können unterschiedlich ausgestaltet werden. Vorstellbar sind

- a) Vollständig vom Absatz entkoppelte Prämien, die garantierte feste Zahlungen an den Hersteller vorsehen. Die Abgabe des neu entwickelten Produkts wird in diesem Fall nicht zusätzlich vergütet. Somit hat der Hersteller keinen Anreiz das Antibiotikum übermäßig abzusetzen. Dies senkt das Risiko der Resistenzbildung. Für Investoren wirkt eine vom Absatz entkoppelte Prämie wie eine Erlösobergrenze und ist daher nur bedingt attraktiv (siehe Abbildung 7a).
- b) Feste Prämien, die zusätzlich zum durch Absatz generierten Umsatz gezahlt werden, sind deutlich attraktiver für Investoren, da es für diese Investoren keine Erlösobergrenze gibt. Die Hersteller haben so allerdings keine Anreize zu einer nachhaltigen Abgabe der Antibiotika (Stewardship). Dies fördert tendenziell die Resistenzbildung (siehe Abbildung 7b).
- c) Einmalige Prämie für die Abgabe des geistigen Eigentums an dem neuen Antibiotikum an eine staatliche Stelle (Leistungszahler oder Arzneimittelbehörde). Diese Stelle übernimmt in der Folge

die volle Verantwortung für Produktion, Vertrieb und regulatorische Fragestellungen. Dies ermöglicht die Kontrolle von Stewardship und Zugang.

- d) Deren Mischformen, wie z.B. umsatzadjustierte Prämienzahlungen, die mit stärkerem Absatz des neuen Antibiotikums sinken.

Eine weitere Sonderform der Markteintrittsprämien ist die Vereinbarung eines Versicherungsschutzes gegen Zahlung einer jährlichen Prämie. In diesem Modell übernimmt ein Hersteller die Verpflichtung und damit das Risiko, dass zu jeder Zeit eine wirksame Behandlung für einen bestimmten Krankheitserreger zur Verfügung steht.

Unabhängig vom Design der Markteintrittsprämien müssen diese jeweils ausreichend sein, um die Entwicklungskosten und das eingegangene Risiko der Hersteller zu decken. Das heisst bei einer vollständig entkoppelten Prämie wird diese höher ausfallen als bei einem nicht entkoppelten Modell. Zu den grössten Herausforderungen von Markteintrittsprämien gehört die Festlegung und Definition der zu entwickelnden Antibiotika.

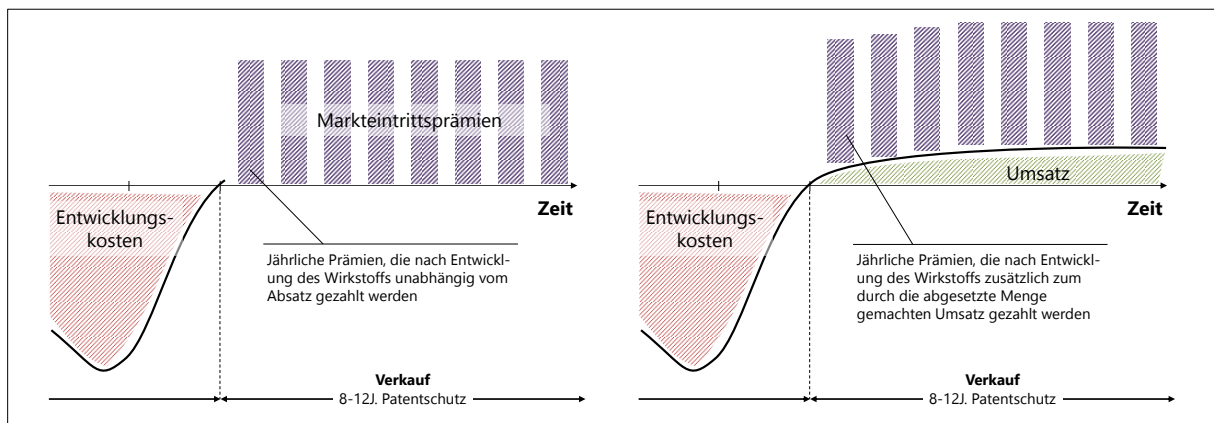


Abbildung 7: Möglichkeiten des Designs von Markteintrittsprämien

4.2.3 Abnahmegarantien (advanced market commitments)

Abnahmegarantien können ebenfalls eine Pull-Wirkung für die Entwicklung von neuen Antibiotika entfalten. In diesem Falle verpflichtet sich der Leistungszahler, z.B. der Staat oder eine Gruppe von Krankenversicherungen, eine bestimmte Menge eines neu entwickelten Produkts zu einem vorab bestimmten Preis über eine gewisse Laufzeit abzunehmen. Je nach vereinbarter Abnahmemenge und -preis, üben Abnahmegarantien einen ähnlichen Pull-Anreiz wie Markteintrittsprämien aus. In Kombination mit einer Exklusivitätsvereinbarung, d.h. einem Verkaufsverbot des Produktes auf dem freien Markt, wird der Absatz vom Umsatz entkoppelt (de-linking) und somit der Anreiz zur übermässigen Abgabe der Antibiotika beseitigt. Die Abgabe erfolgt dementsprechend nur über den Alleinabnehmer und kann dadurch gesteuert werden.

4.2.4 Marktexklusivität

Die Vergabe einer Marktexklusivität gehört zu den regulatorischen Pull-Anreizen (Abbildung 8). Hierbei wird einem Unternehmen für einen vorbestimmten Zeitraum zugesichert, kein alternatives Produkt, insbesondere kein Nachahmerprodukt, für den Verkauf zuzulassen. Dies führt dazu, dass Hersteller ohne Generikawettbewerb über einen längeren Zeitraum eine Monopolrendite abschöpfen, Gewinn erzielen und so ihre Investitionen refinanzieren können. Solche Regelungen wurden z.B. für die Entwicklung von sogenannten „Orphan Drugs“, also Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen in den USA und in Europa vergeben. Auch auf Grund dieser Regelung hat sich die Verfügbarkeit und der Behandlungszugang für diese Bevölkerungsgruppen entscheidend verbessert (Blankart, Stargardt, and Schreyogg 2011).

Zur Stimulierung der Entwicklung von Antibiotika und Antimykotika wurde in den USA 2012 das Gesetz „Generating Antibiotics Incentives Now“ (GAIN) in Kraft gesetzt. Diese Gesetzgebung verlängert den Exklusivitätszeitraum von Antibiotika zur Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen um fünf Jahre.

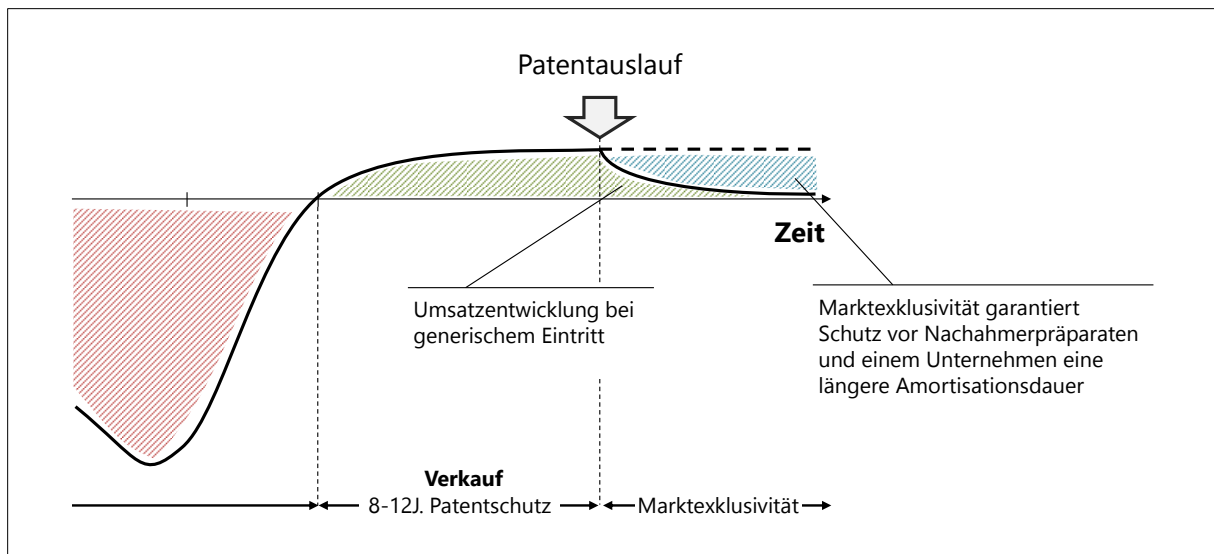


Abbildung 8: Die Wirkung von Marktexklusivität

4.2.5 Transferable Exclusivity Extensions und Priority Review Vouchers

Transferable Exclusivity Extensions (TEE) sind eine Sonderform der Marktexklusivität. TEEs werden nach erfolgreicher Marktzulassung an Unternehmen vergeben und garantieren Marktexklusivität für einen definierten Zeitraum für ein beliebiges Produkt. Sie dürfen auf ein beliebiges eigenes Produkt angewendet werden, aber sie sind auch handelbar und können an andere Hersteller verkauft werden. Die Übertragbarkeit der Marktexklusivität macht das TEE sehr wertvoll. Die Ausübung eines TEEs für einen Blockbuster (> \$1 Mrd. Umsatz pro Jahr), der von Patentauslauf und generischem Wettbewerb bedroht wird, garantiert dem Hersteller weiterhin Monopolrenditen einzufahren. Ein über ein Jahr laufendes TEE, das zum Schutz eines Blockbusters wie Lipitor von Pfizer angewendet werden würde, hätte Pfizer bis zu US\$ 7,3 Mrd. wert sein können. Denn nach Patentablauf sank der Umsatz mit Lipitor auf Grund von einsetzendem Generikawettbewerb von US\$ 9,6 Mrd. in 2011 auf US\$ 2,3 Mrd. in 2013 (Pfizer 2013). Vorteilhaft an TEEs sind Ihre relativ einfache Implementierbarkeit. Zur Einschränkung der Kosten, könnten TEEs vorab auf eine kurze Laufzeit oder ein bestimmtes Umsatzvolumen beschränkt werden.

Priority Review Vouchers (PRV) werden ähnlich wie TEEs an die Arzneimittelfirmen abgegeben, wenn diese ein vorab definiertes Ziel, z.B. die Entwicklung eines neuen Antibiotikums, erreicht haben. Der Einsatz eines PRVs führt zu einer beschleunigten Prüfung eines neuen Wirkstoffs durch die Behörden. Die Verkürzung des Zulassungsprozesses verlängert somit die Zeit in der ein Wirkstoff dem Patentschutz unterliegt und ermöglicht ggf. auch die Realisierung eines First-mover-Vorteils. Ähnlich wie TEEs können PRVs gehandelt werden.

4.3 Charakteristika von Push- und Pull-Anreizen

Für eine effektive Entwicklung neuer Antibiotika bedarf es sowohl Push- als auch Pull-Anreizen. Während Push-Anreize ein sehr effektives Instrument für die Förderung im Anfangsstadium darstellt, entfalten Pull-Anreize Ihre Wirkung vor allem in den späteren Entwicklungsphasen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Charakteristika von Push- und Pull-Anreizen.

Tabelle 2: Überblick über die Charakteristika von Push- und Pull-Anreizen

Push-Anreize	Pull-Anreize
<p>Anreizwirkung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effektives Instrumentarium, um die Grundlagenforschung und die Präklinik zu fördern. • Anreizwirkung in späteren Phasen (Wirkstoffentwicklung: Phase II&III) relativ gering, da Hersteller ihre Entwicklungsmannschaft eher für gewinnträchtigere Programme, z.B. Onkologikaprogramme, einsetzen, da diese höhere Gewinne versprechen, denn Opportunitätskosten werden durch Push-Anreize nicht ersetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektives Instrumentarium, um die Transition von Präklinik zu kommerziell zugelassenen Produkten zu fördern. • Anreizwirkung für Grundlagenforschung und Präklinik gering, da Anreize zu weit in der Zukunft liegen.
<p>Verteilung des Entwicklungsrisikos</p> <p>Entwicklungsrisiko beim Geldgeber</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell technisch ineffiziente Entwicklung¹, da die Entwicklungskosten vom Geldgeber getragen werden, der nur wenige Möglichkeiten hat den Entwicklungsprozess zu überwachen. • Problem der Finanzierung teurer Fehlentwicklungen auf Grund von Informationsasymmetrie zwischen Entwickler und Geldgeber. 	<p>Entwicklungsrisiko beim Entwickler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell technisch effiziente Entwicklung¹, da das Entwicklungsrisiko vom Entwickler getragen wird, der den besten Einblick in den Entwicklungsprozess hat.
<p>Resistenzbildung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abkopplung von Absatz und Umsatz nicht möglich. Nach erfolgreicher Entwicklung, bleibt der Anreiz für den Hersteller, die Absatzmenge des neu entwickelten Produkts zu maximieren. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit der Resistenzbildung. 	<ul style="list-style-type: none"> • Entkopplung von Absatz und Umsatz für viele Pull-Anreize möglich, bzw. vorgesehen. Dadurch verringert sich der Anreiz das neu entwickelte Produkt verstärkt abzugeben und es verringert sich die Resistenzbildung.
<p>Herausforderungen in der Implementierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einfache Implementierung möglich, da Fördergefäße, z.B. NFPs, etabliert sind und schon zur Verfügung stehen. • Nationale Implementierung im Alleingang möglich. 	<ul style="list-style-type: none"> • Politik, Industrie und Wissenschaft müssen sich auf Fördergefäße verständigen und diese im Detail entwickeln. • Implementierung muss auf Grund der hohen Summen in internationaler Abstimmung erfolgen. • Bestimmung der finanziellen Höhe des Pull-Anreizes und ggf. die Verrechnung mit bereits erhaltenen Push-Anreizen. • Festlegung der Zielgrößen (z.B. vorgängige Beschreibung des zu entwickelnden Produkts) ist eine Herausforderung. • Priorisierung der zu entwickelnden Antibiotika unterscheidet sich nach Ländern/Regionen

¹ Als technisch effiziente Entwicklung wird ein Entwicklungsprozess verstanden, bei dem neue Produkte mit minimalem Faktoraufwand, mithin ohne Faktorverschwendung, von einer Entwicklungseinheit entwickelt werden.

- Beschaffung der hohen erforderlichen Finanzmittel für eine angemessene Prämie politisch schwierig.
- Länder haben unterschiedliche Präferenzen für Pull-Anreize: In den USA sind auf Grund der zersplitterten Kostenträger eher Transferable Exclusivity Extensions und in Europa auf Grund der eher zentral organisierten Gesundheitssysteme Markteintrittsprämien vorstellbar.

Stand der Umsetzung (heute)

- Viele Fördermöglichkeiten für Grundlagenforschung und Präklinik. Sehr beschränkte bestehende Fördermöglichkeiten für Phase II und III Studien.
 - Neben GAIN (Verlängerung der Marktexklusivität, USA) keine weiteren implementierten Programme.
-

5 Finanzmittelbeschaffung

Aus globaler Sicht schätzen die Forscher des DRIVE-AB-Konsortiums den Finanzierungsbedarf für Anreizmechanismen in der Antibiotikaforschung und -entwicklung auf jährlich ca. US\$ 1,2 Mrd. Das Bereitstellen dieser jährlichen Mittel über einen Zeitraum von 30 Jahren würde zu 18 zur Marktreife entwickelten Wirkstoffen führen (Årdal et al. 2018).

Ein regulatorischer Eingriff zur Entwicklung neuer Antibiotika geht immer mit einer Umverteilung von Ressourcen einher. Mit Einführung einer neuen Regulierung muss demnach auch die Frage der Mittelherkunft geklärt werden. Die Frage wer die erforderlichen Mittel aufbringen muss, ist vornehmlich eine politische und keine ökonomische Entscheidung. Im Folgenden werden verschiedene Grundmodelle zur Finanzierung der Mittel zur Antibiotikaentwicklung vorgestellt. Diese können auch in Mischformen zur Anwendung kommen.

5.1 Allgemeine Steuern

Allgemeine Kantons- oder Bundessteuern könnten für die Finanzierung der Antibiotikaentwicklung genutzt werden. Die Entwicklungskosten würden in diesem Falle von der gesamten Bevölkerung nach dem Leistungsprinzip getragen, d.h. in Abhängigkeit vom Steuersatz, zahlen leistungsfähigere Steuerzahler mehr an die Finanzierung der Entwicklung als Leistungsschwächere. Die Finanzierung aus allgemeinen Steuern bietet sich insofern an, dass sicherlich ausreichend Mittel beschafft und das Leistungsprinzip eingehalten wird. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich keiner von den Gefahren antimikrobieller Resistenz schützen kann und somit der Schutz der Allgemeinheit garantiert wird, spricht für diese Art der Mittelbeschaffung.

5.2 Packungsgebühr und Nutzungsentgelte

Die Antibiotikaentwicklung könnte über eine zweckgebundene Abgabe auf jeder abgegebenen Arzneimittelpackung finanziert werden. Diese Gebühr würde am Ort der Abgabe, also in der Apotheke oder beim dispensierenden Arzt dem Patienten in Rechnung gestellt. Der Patient würde diese nach Ausschöpfung seiner Franchise bei seiner Krankenkasse zur Rückvergütung einreichen.

Als Sonderform der Packungsabgabe ist eine Einschränkung von Antibiotikapackungen oder auch ein Nutzungsentgelt für Antibiotika vorstellbar. Der daraus resultierende höhere Preis würde so auch die übermäßige Abgabe von Antibiotika eindämmen. Dieser Steuerungseffekt ist grundsätzlich positiv zu beurteilen, er darf allerdings nicht dazu führen, dass Patienten, die auf das Antibiotikum angewiesen

sind, der Zugang erschwert wird. Weiterhin ist es fraglich, ob die volle Höhe der Mittel über eine Abgabe auf nur einer Produktklasse generiert werden kann.

Auf Grund der Struktur des Gesundheitssystems ist im ersten Schritt mit einer vollen Abwälzung der zusätzlichen Kosten auf den Abnehmer des Arzneimittels, also den Patienten, zu rechnen. Erst nach Erreichen der individuell gewählten Franchise werden die zusätzlichen Kosten von der Versicherung getragen. Da die Versicherungen im obligatorischen Teil nicht gewinnorientiert sind, haben sie wenige Möglichkeiten diese zusätzlichen Kosten selbst zu tragen. Sie werden aller Wahrscheinlichkeit nach die erhöhten Kosten der Versichertengemeinschaft über höhere Prämien in Rechnung stellen. In beiden Fällen wird dabei das Leistungsfähigkeitsprinzip verletzt, da die Kosten der Antibiotikaentwicklung im ersten Schritt nur von einem Teil der Bevölkerung, den Erkrankten, getragen werden. Auch die erhöhten Kosten der Krankenkasse werden über steigende Prämienzahlungen gleichmässig und nicht nach Leistungsfähigkeit auf die Versicherten abgewälzt.

5.3 Marktexklusivität und Transferable Exclusivity Extensions

Bei regulatorischen Eingriffen wie der Garantie einer Marktexklusivität, der Vergabe von TEEs oder PRVs kommt es ebenfalls zu einer Umverteilung. Diese regulatorischen Eingriffe verhindern nach Patentablauf den Markteintritt von Generikaherstellern oder verlängern die Patentlaufzeit und verhindern somit das Entstehen eines Preiswettbewerbs. Der Generikawettbewerb ist ein wichtiger Faktor der Kostendämpfung im Gesundheitswesen, denn er ermöglicht Ärzten auch preisgünstigere Arzneimittel mit gleicher Wirkung zu verschreiben. Insofern werden ähnlich wie bei einer Packungsgebühr in erster Linie Patienten und im weiteren Verlauf die Versichertengemeinschaft von einer ausbleibenden Vergünstigung der Arzneimitteltherapie getroffen. Wie im Falle der Packungsgebühr entspricht eine solche Finanzierung nicht dem Leistungsfähigkeitsprinzip.

5.4 Fonds der pharmazeutischen Industrie

Die erforderlichen Mittel könnten weiterhin durch einen freiwillig von der Industrie gespiesenen Fonds zur Entwicklung neuer Antibiotika beschafft werden. Dies könnte z.B. ein umsatzabhängiger Beitrag jedes in der Schweiz tätigen pharmazeutischen Unternehmens sein. Auch wäre eine Beteiligung der Krankenversicherer an dem Fonds vorstellbar, da diese auf Grund von geringeren Kosten, insbesondere auf Grund weniger schwerer und teurer Infektionen im Spital, profitieren könnten. Mit der Äufnung solch eines Fonds könnten die Unternehmen auch ihrer Corporate Social Responsibility nachkommen. Zwei Dinge bleiben jedoch herausfordernd: Einerseits wird die Freiwilligkeit nicht dazu führen, dass genügend Mittel generiert werden können und weiterhin werden sich die Unternehmen schwer tun, erfolgversprechende Projekte ihrer Mitbewerber über ein solches Instrument mitzufinanzieren.

5.5 AMR Impact Fonds

Die Idee hinter Impact Fonds ist die Schaffung eines Investmentvehikels, mit dem nicht nur rein ökonomische Ziele, sondern auch soziale Ziele verfolgt werden. Im Falle des AMR Impact Fonds wäre ein Fonds mit einem Volumen von 250-500 Mio. USD vorstellbar mit dem in neue Entwicklungsprojekte im Bereich der Antibiotika investiert wird. Die Mittel des Fonds könnten sowohl für Push-Anreize, insbesondere zur Finanzierung von erfolgsversprechenden Projekten in der klinischen Phase III, aber auch für Pull-Anreize eingesetzt werden.

Der Fonds ist nicht für rein renditegetriebene Investoren gedacht, sondern insbesondere für Investoren, die neben der Realisierung einer Rendite von 2-4% auch soziale Ziele erreichen möchten. Weiterhin bietet ein solcher Fonds die Möglichkeit für Rückversicherungsunternehmen, in ihrer Branche innewohnende Risiken zu verringern. Elementare Risiken, wie die Ausbreitung einer Pandemie, können

durch die rechtzeitige Entwicklung von den entsprechenden Arzneimitteln reduziert werden. Weitere alternative Finanzierungsmöglichkeiten zeigt der Bericht der World Health Organization (2016) auf.

6 Fazit und weiteres Vorgehen

Die Gefahr der Ausbreitung resistenter Erreger ist eine internationale ökonomische Herausforderung, die nicht nur auf Entwicklungsländer beschränkt ist, in denen weniger strenge Hygienevorschriften herrschen. Insbesondere die internationale Vernetzung der Wirtschaft, Landwirtschaft und der Tourismus begünstigen die weltweite Ausbreitung resistenter Erreger. Die Ausbreitung und Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen sind somit nicht nur ein nationales Problem, sondern es bedarf internationaler Abstimmung, um dem Problem Herr zu werden.

Im Gegensatz zum klassischen Arzneimittelmarkt wirken die traditionellen Innovationsmechanismen auf Grund der Besonderheiten der Resistenzbildung und der resultierenden geringen Marktgrösse für neu entwickelte Antibiotika nicht. Deshalb braucht es innovative Push- und Pull-Mechanismen, die die Anreize für Innovation in diesem Bereich schaffen sowie eine gesetzliche Grundlage zu deren langfristigen Finanzierung. Für die Ausarbeitung der neuen innovativen Finanzierungsmechanismen müssen die öffentliche Hand, die Industrie, die Investoren und die Gesellschaft zusammenarbeiten und die Modelle in Pilotstudien testen (United Nations 2016).

Die Finanzierung der neuen Modelle kann für kleinere Länder auf Grund der hohen Kosten nur im Länderverbund implementiert werden, denn aus Sicht von grossen multinationalen Unternehmen sind die in einem kleinen Land wie der Schweiz getroffenen Massnahmen wenig entscheidungsrelevant. Die angedachten Anreizmodelle müssen auf internationaler Ebene implementiert werden, weil die pharmazeutische Industrie ihre Entwicklungspipeline an den Bedürfnissen und der Zahlungsbereitschaft des Weltmarktes ausrichtet. Die Schweiz verfügt allerdings über einen hervorragenden Forschungs- und Entwicklungsstandort, den sie durch eine aktive Rolle in den internationalen Diskussionen zur Implementierung neuer Programme stärken kann. Um eine Führungsrolle glaubhaft einzunehmen, muss in der Schweiz ein Konsens über die Rahmenbedingungen zur Entwicklung neuer Wirkstoffe und deren Finanzierung gefunden werden. Es würde sich daher anbieten, in Abstimmung mit den anderen Aktivitäten der Schweiz, wie der Teilnahme am Global Antimicrobial Resistance Research and Development Hub (AMR R&D Hub²), das Thema der antimikrobiellen Resistenzen und der Entwicklung innovativer Antibiotika in die Neuauflage des „Masterplans zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie“ aufzunehmen. Dies würde dem Bundesrat, der die Wichtigkeit und Dringlichkeit des Themas erkannt hat, die Möglichkeit geben, die Antibiotikastrategie auf nationaler und internationaler Ebene aktiv zu gestalten und zu steuern.

Eine Aufnahme der Thematik in den im Jahr 2019 neu zu definierenden „Masterplan zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie“ würde es dem Bundesrat als erste Massnahme erlauben einen intensiven Dialog zwischen Vertretern der Industrie, den Behörden, der Politik, der Gesellschaft und der Wissenschaft zu initiieren. Ziel dieses Dialogs könnte, neben der Erarbeitung nachhaltiger alternativer R&D Modelle, eine Verständigung der unterschiedlichen Gruppen sein, die letztendlich zu einer verbindlichen Vereinbarung bezüglich der einzusetzenden Anreizmechanismen und deren Finanzierung führt. Ein klares Bekenntnis des Bundesrates zur Stärkung der Entwicklungsanreize könnte

² Die Staats- und Regierungschefs der G-20 vereinbarten auf ihrem Gipfeltreffen in Hamburg 2017 die Bildung eines Forschungszentrums. Die Schweiz ist seit 2018 am Global AMR R&D Hub beteiligt.

im Weiteren Investoren, insbesondere Venture Capital, ermutigen die Entwicklung neuer Antibiotikaklassen voranzutreiben. Zur Schaffung einer evidenzbasierten Entscheidungsgrundlage soll dieser Dialog durch Forschungsprojekte im Bereich der Anreizmechanismen begleitet werden.

7 Weiterführende Literatur

- Alanis, A. J. 2005. "Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?" *Archives of Medical Research* 36(6): 697-705.
- Allerberger, F., R. Gareis, V. Jindrák, and M. J. Struelens. 2009. "Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward." *Expert Review of Anti-infective Therapy* 7(10): 1175-83.
- Årdal, C., D. Findlay, M. Savic, Y. Carmeli, I. Gyssens, R. Laxminarayan, K. Outtersson, and J. H. Rex. 2018. "Revitalizing the antibiotic pipeline: Stimulating innovation while driving sustainable use and global access." *DRIVE-AB Report*.
- Blankart, C. R., T. Stargardt, and J. Schreyogg. 2011. "Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia." *Pharmacoeconomics* 29(1): 63-82.
- Brogan, D. M. and E. Mossialos. 2013. "Incentives for new antibiotics: the Options Market for Antibiotics (OMA) model." *Globalization and Health* 9(1): 58.
- Coates, A. R., G. Halls, and Y. Hu. 2011. "Novel classes of antibiotics or more of the same?" *British Journal of Pharmacology* 163(1): 184-94.
- Denning, D. W. and M. J. Bromley. 2015. "How to bolster the antifungal pipeline." *Science* 347(6229): 1414-16.
- DiMasi, J. A., H. G. Grabowski, and R. W. Hansen. 2016. "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs." *Journal of Health Economics* 47(Supplement C): 20-33.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. "Surveillance and disease data." *Surveillance ATLAS of Infectious diseases*.
- Hamad, B. 2010. "The antibiotics market." *Nature Reviews Drug Discovery* 9: 675.
- Jaczynska, E., K. Outtersson, and J. Mestre-Ferrandiz. 2015. "Business Model Options for Antibiotics: Learning from Other Industries."
- Kesselheim, A. S. and K. Outtersson. 2010. "Fighting antibiotic resistance: marrying new financial incentives to meeting public health goals." *Health Affairs* 29(9): 1689-96.
- Kinch, M. S., E. Patridge, M. Plummer, and D. Hoyer. 2014. "An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease: antibacterial agents." *Drug Discovery Today* 19(9): 1283-87.
- Laxminarayan, R. 2014. "Antibiotic effectiveness: Balancing conservation against innovation." *Science* 345(6202): 1299-301.
- Laxminarayan, R. and J. H. Powers. 2011. "Antibacterial R&D incentives." *Nature Reviews Drug Discovery* 10: 727.
- Morel, C. M. and E. Mossialos. 2010. "Stoking the antibiotic pipeline." *BMJ* 340.
- Morris, N. 2003. "Academic researchers as 'agents' of science policy." *Science and Public Policy* 30(5): 359-70.
- Mossialos, E., C. M. Morel, S. Edwards, J. Berensen, M. Gemmill, and D. Brogen. 2010. "Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research." European Observatory on Health Systems and Policies.
- Nugent, R., J. Pickett, and E. Back. 2008. "Drug resistance as a global health policy priority."
- Outtersson, K. 2014. "New Business Models for Sustainable Antibiotics." *Centre on Global Health Security Working Group Papers* 14-10.
- Outtersson, K., U. Gopinathan, C. Clift, A. D. So, C. M. Morel, and J.-A. Røttingen. 2016. "Delinking Investment in Antibiotic Research and Development from Sales Revenues: The Challenges of Transforming a Promising Idea into Reality." *PLOS Medicine* 13(6): e1002043.
- Pfizer. 2013. "Financial Report - Appendix A." *2013 Pfizer Annual Report to Shareholders*.
- Projan, S. J. 2003. "Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery?" *Curr Opin Microbiol* 6(5): 427-30.
- Renwick, M. J., D. M. Brogan, and E. Mossialos. 2015. "A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics." *The Journal Of Antibiotics* 69: 73.
- Rex, J. H. and K. Outtersson. 2016. "Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach." *The Lancet Infectious Diseases* 16(4): 500-05.

Sciarretta, K., J.-A. Røttingen, A. Opalska, A. J. Van Hengel, and J. Larsen. 2016. "Economic Incentives for Antibacterial Drug Development: Literature Review and Considerations From the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance." *Clinical infectious diseases* 63(11): 1470-74.

Stern, S., S. Chorzelski, L. Franken, S. Völler, H. Rentmeister, and B. Grosch. 2017. "Breaking through the Wall." *Follegutachten für die Deutsche GUARD-Initiative*.

Tacconelli, E., E. Carrara, A. Savoldi, S. Harbarth, M. Mendelson, D. L. Monnet, C. Pulcini, G. Kahlmeter, J. Kluytmans, Y. Carmeli, M. Ouellette, K. Outterson, J. Patel, M. Cavaleri, E. M. Cox, C. R. Houchens, M. L. Grayson, P. Hansen, N. Singh, U. Theuretzbacher, and N. Magrini. 2018. "Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis." *The Lancet Infectious Diseases* 18(3): 318-27.

Towse, A. and P. Sharma. 2011. "Incentives for R&D for New Antimicrobial Drugs." *International Journal of the Economics of Business* 18(2): 331-50.

United Nations. 2016. "Report of the United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies." United Nations Development Programme New York.

World Health Organization. 2016. "Options for sustainable funding of a voluntary pooled fund to support health research and development."