

Branchenwort

Der paradoxe Markt für Antibiotika



Marc Gitzinger CEO und Gründer Bioversys AG, Basel

I. Antibiotika – Die Wundermittel der Medizin

Als Antibiotika (aus dem griechischen: «gegen» «leben») bezeichnet man Arzneimittel, welche gegen Bakterien- oder Pilzinfektionen eingesetzt werden.

Mit der Entdeckung der Antibiotika beginnt in der Medizin ein neues Zeitalter. Von nun an hat die Menschheit Medikamente, welche leichte und schwere, bis anhin oftmals tödliche Infektionen innerhalb von Tagen heilen können. Ein wichtiger Nebeneffekt: Durch das zur Verfügung stehen wirksamer Antibiotika sinkt die Sterblichkeitsrate nach Operationen, bei Frühgeburten und bei Verletzungen deutlich. Bis heute sind diese Wundermittel für unsere moderne Medizin unverzichtbar. Viele Eingriffe, die wir als selbstverständlich erachten, sind ohne wirksame Antibiotika entweder gar nicht möglich oder werden schnell wieder lebensgefährlich. Dazu gehören Organtransplantationen, orthopädische Eingriffe wie Hüft- oder Kniegelenkprothesen, aber eben auch moderne Krebstherapien wie zum Beispiel bei der Behandlung von Leukämie.

Als die goldene Zeit der Antibiotika bezeichnet man die 50er- und 60er-Jahre. Damals wurde in der Pharmaindustrie mit den neuen Wundermitteln sehr viel Geld verdient. Ebenso wurden sehr viele neue Antibiotika entdeckt und entwickelt. Aus dieser Zeit stammen fast alle uns bekannten Klassen der Antibiotika (10 unterschiedliche Arten von antibiotischen Wirkstoffklassen). Zudem hat die Industrie am Laufband neue Weiterentwicklungen auf den Markt gebracht, zunächst hauptsächlich basierend auf wichtigen Verbesserungen, was die Wirksamkeit oder Verträglichkeit anging. In den 80er-Jahren ging es dann vermehrt um Life-Cycle-Management, indem man ein leicht verändertes Molekül wieder durch Patente geschützt hat und dadurch den Preisverfall durch die Generika verlangsamen konnte. In den 90er- und 00er-Jahren führte dieses Spiel, sowie ein gewisses Überangebot an Antibiotika, dazu, dass die Zulassung neuer Wirkstoffe durch die zuständigen Behörden immer schwieriger wurde. Die Auswirkungen davon waren schlussendlich, dass es fast unmöglich wurde, neue Antibiotika auf den Markt zu bringen. Dies führte zu einer ersten Krise bei der Entwicklung von neuen Antibiotika. So kam es, dass in den 90er-Jahren noch über 30 neue Antibiotika zugelassen wurden, aber von 2002–2012 nur deren 7.

II. Antibiotikaresistenz

Dass Bakterien sehr schnell Resistenzen gegen die neuen Wundermittel entwickeln konnten, war von Anfang an klar. Penicillin wurde ab 1941 vermarktet und die erste Resistenz wurde bereits 1944 bei einem Patienten gefunden. Bei Methicillin war es ähnlich: Vermarktung 1959, erste Resistenz 1961.

Warum werden Bakterien resistent gegen Antibiotika und wer ist daran schuld?

Das Dokument "Der paradoxe Markt für Antibiotika" wurde von Gast am 25.04.2024 auf der Website lssr.recht.ch erstellt. | © Staempfli Verlag AG, Bern - 2024

Hierzu muss man sich nur einmal vor Augen halten, wie anpassungsfähig Bakterien eigentlich sind. Sie gehören sicher zu den erfolgreichsten Lebewesen auf unserem Planeten und können die lebensfeindlichsten Orte besiedeln, wie z.B. die «black smoker» in der Tiefsee, wo sie mit hohem Druck, hohen Temperaturen und ohne Licht auskommen. Bakterien könnte man als Evolutionsmaschinen bezeichnen, da die meisten Spezies sich alle 20 Minuten teilen und dabei immer wieder gezielt Veränderungen in ihrem Genom einbauen, die nach dem Zufallsprinzip auch mal eine neue, lebenswichtige Eigenschaft hervorrufen, wie z.B. eine Resistenz gegen ein Antibiotikum. Resistenz ist etwas Natürliches und wird immer vorkommen. Wenn ein Bakterium einmal resistent ist, verliert es diese Eigenschaft in der Regel nicht mehr. Das bedeutet auch, dass ein Patient sich mit diesem resistenten Bakterium anstecken kann, obwohl der Patient vielleicht noch nie ein Antibiotikum zu sich genommen hat. Welche Rolle spielt der übermässige Gebrauch von Antibiotika in der Allgemeinmedizin und in der Tierhaltung? Vereinfacht gesagt, können wir auch in einer idealen Welt Resistenzen gegen Antibiotika nicht verhindern, aber der übermässige Gebrauch von Antibiotika unterstützt eine rasche Verbreitung der Resistenzen und ist daher unbedingt zu kontrollieren.

In der Zwischenzeit hat die kontinuierlich steigende Zahl an Resistenzen und die parallel nachlassende Forschungsaktivität an neuen Antibiotika zu einer prekären Situation geführt. Weltweit nimmt die Zahl an bakteriellen Infektionen, die sich kaum noch oder nicht mehr behandeln lassen, stetig zu. In Europa gehen die neuesten Zahlen davon aus, dass wir jährlich ca. 35000 Todesfälle durch resistente Bakterien verzeichnen, in den USA sind die Zahlen vergleichbar und weltweit sind es sogar 700000 Todesfälle jährlich.

Besonders gravierend ist, dass diese Todesfälle vermeidbar sind. Es müsste einfach wieder ausreichend in die Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotika investiert werden.

III. Der Rückzug der Pharmaindustrie – der Weg in eine postantibiotische Ära

Wie kann es sein, dass die Menschheit dringend neue Antibiotika benötigt, aber die Pharmaindustrie sich praktisch komplett, bis auf vier Firmen (GSK, Pfizer, Roche und MSD) aus der Entwicklung zurückgezogen hat? Hier kommt die paradoxe Preissituation ins Spiel. Antibiotika sind unglaublich billig. In der Schweiz kosten lebensrettende Behandlungen mit generischen Antibiotika sogar im Spital meist zwischen CHF 50–100 für die gesamte Therapie. Wohlbermerkt sind dies Medikamente, die den Patienten heilen und wieder vollständig ins Leben zurückführen. Es geht bei solchen Infektionen z.B. um schwere Lungenentzündungen oder Blutvergiftungen. Für praktisch alle Krebstherapien werden Preise von CHF 50000–100000 bezahlt, obwohl diese Therapien in vielen Fällen nur eine lebensverlängernde Wirkung bei oftmals fraglicher Lebensqualität haben.

Die Preise für Antibiotika sind so tief, weil die meisten generisch sind, also schon lange keinen Patentschutz mehr haben. Zudem waren Antibiotika immer ein grosser Volumenmarkt, da sie bis heute viel zu oft falsch eingesetzt werden. In der Zwischenzeit sind jedoch sogar die Preise für die generischen Antibiotika so niedrig, dass es sich auch für Generikafirmen kaum noch lohnt, diese herzustellen. Dies führt dazu, dass wir teilweise sogar in der Schweiz Lieferschwierigkeiten bei Standardantibiotika haben.

Neu zugelassene Antibiotika müssen sich natürlich immer mit den bestehenden Generika vergleichen, um dann möglicherweise einen substanziell höheren Preis zu rechtfertigen. Hier ist nun das Paradoxon: In klinischen Studien lässt es sich sehr schwer nachweisen, dass ein neues Antibiotikum deutlich besser ist als ein bestehendes. Zum Glück ist nach wie vor ein Grossteil der Patienten, die für klinische Studien rekrutiert werden können, nicht an einer resistenten Infektion erkrankt. Bei diesen Patienten lässt sich dann nur eine sogenannte

non-inferiority (nicht schlechter/oder Gleichwertigkeit) von einem neuen Antibiotikum gegenüber einem alten nachweisen. In jeder modernen klinischen Studie finden sich allerdings auch Patienten mit resistenten Infektionen, in denen nun der neue Wirkstoff zeigen kann, dass er wirklich besser ist. Leider sind die regulatorischen Anforderungen an die Statistik jedoch so hoch, dass diese «Ausnahmen» als nicht statistisch signifikant gelten. Diese Situation führt dazu, dass es der Industrie sehr schwer fällt, den Mehrwert eines neuen Antibiotikums zu beweisen und entsprechend einen deutlich höheren Preis zu verlangen.

Neue Antibiotika sind zu Recht auch keine Massenware mehr und werden bewusst in Spitälern zurückgehalten und idealerweise nur bei resistenten Infektionen angewendet, was einen weiteren Faktor zur Unwirtschaftlichkeit von neuen Antibiotika darstellt. Grosspharma hat sich aus diesem Segment zurückgezogen und aus wirtschaftlichen Gründen die Forschung und Entwicklung eingestellt. Heute sind es noch wenige KMU, welche an wirklich neuen und innovativen Antibiotika arbeiten, aber auch hier ist der Weg nicht einfach.

In der Zwischenzeit haben sich nach der Grossindustrie auch viele Investoren aus der Antibiotikaentwicklung zurückgezogen. In den letzten 10 Jahren sind so ca. 90% der Experten verloren gegangen, die sich in der Antibiotikaentwicklung auskannten, es werden kaum noch neue Leute ausgebildet, und sogar mit Experten dauert die Entwicklung eines neuen Medikaments ca. 15 Jahre. 2020 wird ein entscheidendes Jahr für die Zukunft der Antibiotikaentwicklung und damit auch wegweisend für die Zukunft unseres Gesundheitssystems.

Es müssen dringend neue Preisgestaltungen bei Antibiotika eingeführt werden. Die Menschheit kann es sich nicht leisten, keine neuen Antibiotika mehr zu entwickeln, da die zu erwartenden Todesfälle und die assoziierten wirtschaftlichen Kosten von enormem Ausmass sind. Im Jahr 2050 werden 10 Millionen Todesfälle pro Jahr durch Antibiotikaresistenzen erwartet, dies sind mehr als durch alle Krebsarten zusammen, und die damit verbundenen Kosten werden auf USD 100 Trillionen pro Jahr geschätzt. Es besteht dringender Handlungsbedarf.

IV. Fazit – Wer muss jetzt wie handeln?

- **Industrie:** Die verbleibenden KMU müssen ihre Programme stark fokussieren und äusserst kritisch hinterfragen, ob das Entwicklungsprogramm einen echten medizinischen Bedarf adressiert und wie der Patientennutzen am besten herausgestellt wird. Dies klingt logisch, ist aber in der Vergangenheit oftmals nicht ausreichend durchgeführt worden, da es einfacher war, eine Weiterentwicklung eines bestehenden Antibiotikums auf bewährte Weise zur Zulassung zu bringen. Somit war das Medikament schon mal am Markt und man konnte in einem zweiten Schritt weitere Studien durchführen, um besser herauszustellen, was der zusätzliche Nutzen ist. Für grosse Pharmafirmen ist dies möglich, da sie andere Einkünfte haben, um diese Phase zu finanzieren. Für KMU, die nur 1, max. 2 Produkte haben, ist dieser Weg wirtschaftlich nicht nachhaltig.
- **Zulassungsbehörden:** Hier wurde aufgrund der aufkommenden Krise durch Resistenzen schon viel gemacht. Es gibt einen Sonderstatus für neue Antibiotika bei der US-Zulassungsbehörde (FDA), zudem sind in der EU und den USA die Anforderungen an die klinischen Studien an die heutige Situation angepasst worden und ermöglichen auch das Entwickeln von sehr spezifischen Antibiotika, die z.B. nur gezielt einen Krankheitserreger abtöten und nicht gleichermassen gegen alle

Bakterien wirken. Dieses Konzept der «precision medicine» ist hinlänglich aus der Onkologie bekannt, wird aber bei bakteriellen Infektionskrankheiten erst seit kurzem verfolgt. Es gilt hier weiterhin einen guten Dialog zwischen den innovativen KMU und den Zulassungsbehörden zu fördern.

- **Regierungen:** Die Regierungen spielen eine sehr wichtige Rolle in der Bewältigung der

Antibiotikaresistenzkrise. Vor allem die USA, Grossbritannien und Deutschland übernehmen hier eine Vorreiterrolle. Die ersten Schritte, die schnell und deutlich einfacher umzusetzen waren, wurden in Form von spezifischen Forschungsgeldern gesprochen, welche über sehr kompetitive Verfahren an Entwickler von neuen Antibiotika vergeben werden. Ohne diese Fördermittel ist es für ein KMU heute nicht mehr möglich, alleine basierend auf Investorengeldern ein neues Antibiotikum zu entwickeln. Die EU spielt bei den Fördermitteln eine wichtige Rolle, aber auch die USA, Grossbritannien und Deutschland, die als Hauptfinanciers der Initiative CARB-X International an die besten KMU Gelder sprechen. Hierbei geht es um grosse Summen, alleine unsere Firma (BioVersys AG) hat 2019 CHF 16.5 Millionen zugesprochen bekommen. Die Schweiz ist traditionell sehr zurückhaltend, was die Förderung der Industrie angeht, und hat bisher nur kleinere akademische Projekte ins Leben gerufen. Im Falle von Antibiotika ist diese Zurückhaltung zumindest kritisch zu hinterfragen.

- Wesentlich wichtiger als die Fördermittel für die Forschung und Entwicklung sind jedoch neue Preiskonzepte für Antibiotika. Die wichtigsten zurzeit international diskutierten Vorschläge in Kürze: a) ein globaler Fonds bezahlt Entwicklern eines neuartigen Antibiotikums bei Zulassung über ca. 5 Jahre eine festgelegte Summe, unabhängig vom Verkaufsvolumen/-erlös. Die diskutierte Summe liegt zwischen CHF 1–2 Milliarden; b) wirtschaftlich solide Länder zahlen jährlich eine Art Lizenzgebühr (Netflix-Modell), damit sie Zugang zu gewissen Antibiotika haben. Diese Summe ist unabhängig von der Nutzung des Antibiotikums und bedingt auch Vorschriften bezüglich Vermarktung und Einsatz eines neuen Wirkstoffs; c) ähnlich wie bei seltenen Tropenkrankheiten gibt es als Gegenleistung für die Entwicklung eines neuen Antibiotikums einen transferierbaren Patentverlängerungsgutschein. Dieser Gutschein kann entweder von der Firma selbst genutzt werden oder an eine andere Firma weiterverkauft werden und erlaubt es, den Patent-/Marktexklusivitätsschutz für ein Medikament der Wahl um 6–12 Monate zu verlängern. Bei einem Blockbuster-Medikament liesse sich hier für ein KMU, welches ein Antibiotikum entwickelt hat, ein beachtlicher Preis für den Gutschein erzielen; d) substantielle Preiserhöhung bei Antibiotika, ähnlich wie bei sogenannten Orphan-Drugs gegen sehr seltene Krankheiten. Da neue Antibiotika nur bei resistenten Infektionen eingesetzt werden sollen, sind die Verkaufsvolumen mit denen von Orphan-Drugs gleichzusetzen.
- *Investoren:* Für Investoren gibt es im Bereich der Antibiotika zurzeit eine echte Chance. Die Bewertungen im Sektor sind für Pharma/Biotech extrem tief, der medizinische Bedarf ist unbestritten sehr hoch und es gibt kaum mehr eine Konkurrenzsituation, da nur noch wenige Firmen überhaupt aktiv sind. Das oben angesprochene Marktrisiko/-versagen wird derzeit bereits auf der Ebene der Legislative in den USA angeschaut. Zudem gibt es auch im heutigen Marktumfeld die Möglichkeit, noch Geld zu verdienen, wenn man als Investor diejenigen Projekte auswählt, die bakterielle Infektionen angehen, bei denen es aufgrund der Resistenz schon heute keine Behandlungsalternativen mehr gibt. Investoren mit Interesse an Pharmaprojekten sollten sich diesen Sektor genau anschauen und nicht einfach der Herde folgen und den Antibiotika den Rücken kehren.
- *Patienten:* Jeder Patient, der bei einer bakteriellen Infektion ein wirksames Antibiotikum erhält, sollte kurz innehalten und das Wunder wertschätzen, dass nach spätestens 14 Tagen Therapie die Infektion geheilt ist. Wenn die Alternative auch nicht immer gleich die schlimmste Konsequenz ist, so ist es doch ein Wunder, dass die neue Hüfte nicht wieder entfernt und ersetzt werden musste, das Bein oder der Arm nicht amputiert werden musste und dass man das frühgeborene Enkelkind gesund in den Armen halten kann.
- Zu guter Letzt sollten Patienten bitte nur ein Antibiotikum einnehmen, wenn es wirklich notwendig ist. Eine virale Erkältung erfordert kein Antibiotikum. Es gilt diese wertvollen Medikamente gegen die Entwicklung von Resistenzen zu schützen.