

Bericht

**des Ausschusses für Bildung, Forschung und
Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss)
gemäß § 56a der Geschäftsordnung**

Technikfolgenabschätzung (TA)

Neue Arzneimittel gegen vernachlässigte Krankheiten

Endbericht zum TA-Projekt „Medikamente für Afrika“

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort des Ausschusses	5
Zusammenfassung	9
I. Einleitung	29
1. Hintergrund.....	29
2. Beauftragung, Zielsetzung und Vorgehensweise.....	30
3. Kooperation mit Gutachtern	31
4. Herausforderungen bei der Berichtserstellung und Aufbau des Berichts.....	33
II. Gesundheit und Krankheiten in Entwicklungsländern – Definitionen und globaler Problemaufriss	37
1. Gesundheit: Definition, Menschenrecht, Ungleichheit.....	38
1.1 Gesundheit als Menschenrecht	39
1.2 Erfassung von Gesundheitszuständen und -ungleichheiten	40
2. Krankheiten: Einschränkung der Gesundheit	42
2.1 Klassifikationen und Gruppierungen.....	42
2.2 Indikatoren zu Verbreitung und Schwere von Krankheiten.....	48
3. Epidemiologischer Istzustand.....	51
3.1 Globale Datensätze	51
3.2 Befunde.....	53

	Seite
4. Forschungsbedarf und Finanzierungslücken	59
4.1 Medizinischer FuE-Bedarf.....	59
4.2 Globaler Istzustand Forschung und Finanzierung	64
4.3 Schätzungen zum Finanzbedarf.....	70
5. Fazit	72
III. Fallbeispiel Malaria	75
1. Krankheitsverlauf Malaria – Wissen aus der Grundlagenforschung	76
2. Ansatzpunkte zur Bekämpfung.....	78
2.1 Prävention.....	79
2.2 Diagnostik.....	88
2.3 Therapie	90
3. Operationelle Prozesse und Versorgung	94
4. Globale Marktsegmente.....	96
5. Fazit	97
IV. Das medizinisch-technische Innovationssystem	101
1. Normative Einordnung der Produktgruppen.....	102
2. Die Forschungs- und Entwicklungsphasen des Innovationsprozesses	103
2.1 Grundlagenforschung	105
2.2 Nachweis des Mechanismus	107
2.3 Nachweis des Konzepts	113
2.4 Nachweis der Wirksamkeit.....	121
2.5 Integration neuer Produkte in die Versorgung	130
3. Fazit und Schlussfolgerungen.....	138
V. FuE-Finanzierung mit geistigem Eigentumsschutz: die nationale und internationale Situation	145
1. FuE-Finanzierung in kommerzialisierten, regulierten Gesundheitsmärkten	146
1.1 Relevante Schutzrechte am geistigen Eigentum.....	148
1.2 Grundprinzipien, Geschäftsstrategien und Marktdynamiken	154
1.3 Vernachlässigte Marktbereiche und gesundheits- bzw. wirtschaftspolitische Maßnahmen zur Gegensteuerung in Industrieländern	156
1.4 Pro-und-Kontra-Debatte zum geistigen Eigentumsschutz.....	160
2. Internationale Vereinbarungen zum Schutz des geistigen Eigentums – Verstärker des Dilemmas?	161
2.1 Aktivitäten unter dem Dach der WIPO.....	162
2.2 Aktivitäten unter dem Dach der WTO.....	166
2.3 Europäische Freihandelsabkommen	177

	Seite
3. Initiativen zur gemeinsamen Nutzung von Patenten sowie Open-Source-Ansätze	181
3.1 Sozialverträgliche Lizenzen.....	181
3.2 Patentpools	182
3.3 Medikamentenentwicklung durch Open Source oder Crowdsourcing?.....	185
4. Fazit und Schlussfolgerungen.....	186
VI. Staatliche Maßnahmen zur Unterstützung von FuE zu vernachlässigten Krankheiten	193
1. Nationale FuE-Förderinstrumente in Deutschland	194
1.1 Institutionelle FuE-Förderung	194
1.2 Projektförderung.....	196
1.3 Personelle Förderung	197
1.4 Wirtschaftsförderung	198
1.5 Förderung von Institutionen in Entwicklungs- und Schwellenländern.....	199
1.6 Zusammenfassende Bewertung hinsichtlich PRND-FuE	200
2. Europäische FuE-Förderinstrumente	204
2.1 Forschungsrahmenprogramme	204
2.2 European and Developing Countries Clinical Trials Partnership	207
2.3 Zusammenfassende Bewertung hinsichtlich PRND-FuE	211
3. Produktentwicklungspartnerschaften.....	212
4. Maßnahmen der USA und Großbritanniens	218
4.1 USA	219
4.2 Großbritannien.....	222
4.3 Zusammenfassender Ländervergleich	225
5. Weitere Ideen und Initiativen zur FuE-Finanzierung	225
5.1 Prämierungen von Forschungsergebnissen und Ideen.....	226
5.2 Fonds zur Finanzierung von FuE im Gesundheitsbereich	228
6. WHO: Analysen unterschiedlicher Instrumente	233
7. Fazit und Schlussfolgerungen.....	236
VII. Momentaufnahme der deutschen Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten	241
1. Methodisches Vorgehen	242
2. FuE-Akteure, Förderung und Kooperationen	244
2.1 Die deutsche FuE-Akteurslandschaft.....	244
2.2 Nutzung öffentlicher Förderinstrumente	252
2.3 PDP: Kooperationspartner auch für die Industrie.....	257
2.4 Beteiligung südlicher Partner	258

	Seite
3. Stärken deutscher FuE-Akteure nach Indikationsgebiet und Produktarten.....	259
3.1 HIV/Aids	260
3.2 Tuberkulose	262
3.3 Malaria.....	263
3.4 Protozoenkrankheiten (außer Malaria)	264
3.5 Helminthosen.....	265
3.6 Denguefieber, Lepra, Buruli-Ulkus sowie nichtspezifizierte vernachlässigte Krankheiten	265
3.7 Aktivitäten nach Produktart.....	266
4. Fazit und Schlussfolgerungen.....	269
VIII. Resümee und Handlungsfelder.....	273
Anhang	301
1. Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten	301
2. EU-Handelsabkommen mit Entwicklungs- und Schwellenländern (Stand Ende 2014).....	326
3. Produktentwicklungspartnerschaften.....	327
4. Deutsche FuE-Einrichtungen mit PRND-Aktivitäten (2010 bis 2013).....	339
5. Deutsche Beteiligung an EDCTP-Projekten.....	344
6. Abbildungen	350
7. Kästen	351
8. Tabellen	352
9. Abkürzungen/Kurzglossar	353

Vorwort des Ausschusses

Krankheiten, die vor allem in armen Ländern auftreten, haben dort oft gravierende Folgen. Neben einer unzureichenden medizinischen Versorgung vor Ort werden auch die Strukturen des kommerzialisierten pharmakologischen Innovationssystems der Industrieländer und des internationalen Arzneimittelmarktes dafür verantwortlich gemacht. Diese Strukturen führen in armen Ländern zu zwei miteinander verwobenen Problemen: Zu global auftretenden Krankheiten werden zwar neue Arzneimittel entwickelt, da jedoch die Produktentwicklung maßgeblich über den Verkauf zu Monopolpreisen finanziert wird, sind neue Arzneimittel teuer – für arme Länder meist unerschwinglich (Zugangsproblem). Zu Krankheiten, die fast nur dort auftreten, wird hingegen kaum geforscht und Arzneimittel werden nur selten entwickelt (FuE-Problem).

Das Recht auf Gesundheit ist ein wichtiges Menschenrecht. Seit Jahren wird in internationalen gesundheitspolitischen Foren eine intensive Debatte geführt, mit welchen Maßnahmen Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten befördert werden können, welche Interventionen in das kommerzialisierte pharmakologische Innovationssystem notwendig und zielführend sind und wie umfassend bisherige Marktmechanismen ergänzt oder gar ersetzt werden sollten. Bei der genaueren Betrachtung und Hinterfragung einzelner Positionen und Argumente eröffnet sich zumeist ein hochkomplexer Sachverhalt mit lokalen, nationalen und globalen Akteursgruppen und vielfältigen Ursachen- und Wirkungsverflechtungen.

Vor diesem Hintergrund hat das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) im Auftrag des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages einen umfassenden Überblick erarbeitet sowohl über diverse Initiativen öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Akteure als auch über politische Möglichkeiten zur Förderung des Engagements zu vernachlässigten, armutsassoziierten Krankheiten auf nationaler und internationaler Ebene. Die Initiativen setzen entweder an unterschiedlichen Phasen des medizinisch-technischen Innovationssystems oder an den vorherrschenden Finanzierungsmechanismen mittels Schutzrechten am geistigen Eigentum und der Situation bei versagenden Marktmechanismen an. Bei der Betrachtung der Folgedimensionen werden Praxisrelevanz und Reichweite einzelner Steuerungselemente sowie die Möglichkeiten zum Wissenstransfer und Kapazitätsaufbau in den Ländern des globalen Südens berücksichtigt. Dabei wird auch die internationale Situation mit ihren unterschiedlichen Akteurskonstellationen angesprochen.

Jenseits der nach wie vor kontroversen Debatten zur Eignung unterschiedlicher Unterstützungsmaßnahmen haben etliche Industrieländer, philanthropische Stiftungen, NGOs sowie öffentliche Einrichtungen und privatwirtschaftliche Unternehmen ihr Engagement ausgebaut und testen einzelne Maßnahmen auf ihre Realisierbarkeit und Wirksamkeit. Auch die deutsche Politik signalisiert die Bereitschaft zu stärkerem Engagement in Bezug auf Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten.

Mit diesem TAB-Bericht erhält der Deutsche Bundestag eine substanzielle Informationsbasis für die weitere politische Befassung mit unterschiedlichen Möglichkeiten zur Stärkung der Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten und der besseren Ausrichtung des medizinisch-technischen Innovationssystems auf eben diese.

Berlin, den 15. Februar 2017

Patricia Lips

Vorsitzende

Dr. Philipp Lengsfeld

Berichterstatter

René Röspel

Berichterstatter

Ralph Lenkert

Berichterstatter

Harald Ebner

Berichterstatter

Katrin Gerlinger

Neue Arzneimittel gegen vernachlässigte Krankheiten

Endbericht zum TA-Projekt
»Medikamente für Afrika«

Büro für Technikfolgen-Abschätzung
beim Deutschen Bundestag (TAB)
Neue Schönhauser Straße 10
10178 Berlin

Tel.: +49 30 28491-0
Fax: +49 30 28491-119
buero@tab-beim-bundestag.de
www.tab-beim-bundestag.de

2017

Zusammenfassung

Etliche Krankheiten, die in hochentwickelten Ländern kaum auftreten oder die dort meist gut behandelt werden können, führen in Entwicklungsländern nach wie vor zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen. Die Ursachen sind vielfältig. Neben unzureichender medizinischer Versorgung und anderen Bedingungen vor Ort, die spezifische Produktanforderungen mit sich bringen, werden auch die Strukturen des kommerzialisierten pharmakologischen Innovationssystems der Industrieländer und des internationalen Arzneimittelmarktes dafür verantwortlich gemacht. Diese führen in Entwicklungsländern zu zwei miteinander verwobenen Problemen: Zur Bekämpfung von Krankheiten, die sowohl in Entwicklungs- als auch in Industrieländern häufig auftreten, finden zwar vielfältige Aktivitäten in Forschung und Entwicklung (FuE) statt, da diese jedoch für einen gewissen Zeitraum über die Produktpreise (re)finanziert werden, können vor allem arme Länder die benötigten Arzneimittel wegen der hohen Preise nicht in ausreichender Menge beziehen und der Bevölkerung zugänglich machen (Zugangsproblem). Zu Krankheiten, die fast nur in armen Ländern auftreten, werden kaum neue Produkte entwickelt, denn kostenintensive Forschung und Entwicklung lassen sich über die Produktpreise nicht (re)finanzieren (FuE-Problem).

Auf der Basis der im Jahr 2000 vereinbarten Millenniumsziele wurden vielfältige Maßnahmen zur Verbesserung der Situation vereinbart. Sie sollen vor allem den Zugang zu verfügbaren Arzneimitteln und medizinischer Versorgung verbessern, aber auch dazu beitragen, dass das medizinisch-technische Innovationssystem vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten wieder stärker in den Blick nimmt. Weitgehende Einigkeit besteht darin, dass weder der öffentliche Sektor noch die Privatwirtschaft allein die Kapazitäten besitzen, um Arzneimittel gegen Krankheiten zu entwickeln, die vor allem in armen Ländern auftreten. Unterschiedliche Ansichten gibt es zur generellen Eignung des vorherrschenden patentbasierten Innovationssystems und folglich zu den vielfältigen Maßnahmen, die in den letzten Jahren diskutiert und teilweise auch etabliert wurden. Mitunter wird angemerkt, dass die Vielzahl an Maßnahmen zu einer gewissen Unübersichtlichkeit führt und einen zunehmenden Abstimmungsaufwand erfordert.

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages hat das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) beauftragt, einen Überblick über die bereits etablierten vielfältigen Programme und Konzepte zur Stärkung von FuE zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziiierter Krankheiten (Poverty-related and Neglected Diseases [PRND]) zu geben. Im vorliegenden Abschlussbericht werden das medizinisch-technische Innovationssystem mit seinen Produktentwicklungsphasen und seinen Finanzierungsmechanismen in den Blick genommen und Initiativen öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Akteure sowie politische Maßnahmen zur Förderung des Engagements zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten dargestellt. Aus der umfassenden Istzustandsanalyse werden Handlungsoptionen für politische Entscheidungsträger abgeleitet, um dem FuE-Problem bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu begegnen.

Welche Krankheiten, welcher Forschungs- und Finanzbedarf?

Eine einheitliche Definition oder Liste vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten gibt es bisher nicht. Übereinstimmend werden Krankheiten darunter verstanden, die vor allem in armen Ländern auftreten und zu denen Wirtschaftsunternehmen wegen der zahlungsschwachen Nachfrage in den vergangenen Jahren kaum oder keine neuen Produkte entwickelt haben. Mehrheitlich werden Tuberkulose, Malaria, teilweise HIV/Aids – auch als die »großen Drei« bezeichnet –, 17 von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]) als vernachlässigte tropische Krankheiten definierte sowie unterschiedliche Atemwegs- und Durchfallerkrankungen als vernachlässigt und armutsassoziiert aufgefasst. Bei allen handelt es sich um Infektionskrankheiten, die durch vielfältige Erreger (Viren, Bakterien, Einzeller, Würmer) verursacht und teilweise von Insekten oder anderen Zwischenwirten übertragen werden. Zur Verbreitung und zu den gesundheitlichen Folgen dieser Krankheiten gibt es vor allem in Entwicklungsländern oft nur vage Schätzungen. Während die »großen Drei« sowie Atemwegs- und Durchfallerkrankungen nach wie vor in Entwicklungs- und Schwellenländern weit verbreitet sind und in den ärmsten Ländern die meisten Todesopfer fordern, oft schon bei Kindern, sind die 17 vernachlässigten tropischen Krankheiten weit weniger verbreitet, führen seltener zum Tod, gehen jedoch mit gesundheitlicher Einschränkung, Behinderung sowie sozialer Ausgrenzung einher. Nach wie vor fällt es schwer, mit den etablierten Berichtssystemen und Berechnungsmodellen deren gesellschaftliche Bedeutung abzubilden. Vor allem sehr seltene und nur punktuell gehäuft auftretende Krankheiten bleiben mitunter außerhalb des Radars der globalen Gesundheitsberichterstattung. So wurde Ebolafieber vor 2014 auf keiner Liste vernachlässigter Krankheiten geführt.

Inwiefern es zu den genannten Krankheiten einen FuE-Bedarf gibt, schätzen Experten krankheitsspezifisch und für unterschiedliche Produkt- und/oder Personengruppen ab (z. B. Medizinprodukte, Arzneimittel, pädiatrische Formulierungen). Der FuE-Bedarf ergibt sich aus dem jeweils vorhandenen Wissen, den derzeitigen Möglichkeiten und Grenzen zur Bekämpfung und den jeweiligen Bedingungen in den Gebieten, in denen die Krankheit verbreitet ist. Ein entwicklungsländerspezifischer Bedarf wird vor allem bei insektenabwehrenden Produkten, einfachen und trotzdem spezifischen Tests, die keine besondere Laborausstattung benötigen, Impfstoffen, die möglichst keine Kühlung benötigen, sowie bei lange haltbaren, standardisierten Fixdosiskombinationen benötigter Wirkstoffe gesehen – damit gibt es fast keine Überschneidung mit den Zielsetzungen des medizinisch-technischen Innovationssystem für die Industrieländer (personalisierte Hightechmedizin). Die Kosten zur Deckung eines solch entwicklungsländerspezifischen FuE-Bedarfs lassen sich bisher kaum seriös abschätzen.

Fallbeispiel Malaria

Anhand der vernachlässigten armutsassoziierten Krankheit Malaria werden im Bericht die bestehenden Möglichkeiten und die sich daraus ergebenden Herausforderungen für Forschung und Produktentwicklung beispielhaft dargestellt. Malaria wird von Plasmodien verursacht – einzellige Parasiten, weit größer und komplexer als Viren und Bakterien. Fünf

Plasmodienstämme können beim Menschen Malaria auslösen. Sie sind regional unterschiedlich weit verbreitet. Plasmodien werden durch den Stich infizierter Anopheles-Mücken übertragen. Beim Blutsaugen gelangen die Parasiten in den menschlichen Blutkreislauf, breiten sich aus, zerstören rote Blutkörperchen und werden bei späteren Mückenstichen weiter übertragen. Es gibt unterschiedliche Ansatzpunkte zur Bekämpfung von Malaria: Bekämpfung der Mücken, Immunisierung der Menschen, Bekämpfung der Plasmodien im menschlichen Blut.

Gegen die nachtaktiven Mücken werden insektizidhaltige Bettnetze und Innenraum-sprays eingesetzt. Bettnetze gelten gegenwärtig als die wirksamste Präventionsmaßnahme. In den vergangenen Jahren wurden weite Teile der Bevölkerung in endemischen Gebieten mit diesen Netzen versorgt, auch durch die milliardenschwere Unterstützung des Globalen Fonds zur Bekämpfung von HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria (GFATM). Die verwendeten Insektizide werden in der Landwirtschaft seit Langem in großem Umfang eingesetzt. Die Nutzung zur Malariaprävention ist eine Anwendungserweiterung. Seit Jahren warnen die Landwirtschafts- und Gesundheitsorganisationen sowie das United Nations Environment Programme (UNEP) vor Resistenzentstehungen infolge des parallelen Einsatzes gleicher Substanzen in Medizin und Landwirtschaft. Bereits die erste globale Malariaeradikationskampagne scheiterte in den 1960er Jahren u. a. daran, dass das damals eingesetzte Insektizid seine Wirksamkeit verlor. Die Entwicklung neuer Insektizide zur Bekämpfung krankheitsübertragender Insekten ist eine dringliche FuE-Aufgabe.

Auch wenn in malariaendemischen Gebieten nahezu alle Menschen über Mückenstiche mit Plasmodien infiziert werden, erkranken an Malaria vor allem diejenigen, deren Immunsysteme die Erreger nicht ausreichend bekämpfen können. Das sind vor allem Babys/Kleinkinder und schwangere Frauen, aber auch Menschen, die sich nur kurzzeitig in malariaendemischen Gebieten aufhalten. Wenn eine Infektion schnell erkannt wird, ist sie mit verfügbaren Medikamenten meist gut behandelbar. Bei Verzögerungen drohen jedoch komplizierte oder gar letale Krankheitsverläufe. Vor allem bei Kleinkindern kann sich eine einfache Infektion schnell zu einer komplizierten Malaria ausweiten. Der derzeit wichtigste Wirkstoff zur Behandlung von Malaria ist Artemisinin, jedoch werden bereits in einigen Regionen Asiens Plasmodien dagegen resistent. Die WHO empfiehlt grundsätzlich Artemisinin mit weiteren Wirkstoffen zu kombinieren, um Resistenzbildungen keinen Vorschub zu leisten. In hochendemischen Gebieten werden besonders gefährdeten Personengruppen Medikamente mitunter prophylaktisch verabreicht. Einerseits können dadurch einige Krankheitsfälle verhindert werden, andererseits forciert auch dieser Doppeleinsatz die Resistenzentstehung. Eine weitere dringliche FuE-Aufgabe ist folglich die Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstoffe. Auch eine schnelle, einfache und trotzdem möglichst genaue Diagnostik ist höchstrelevant. Die bisher verfügbaren Schnelltests sind jedoch gerade in der Anfangsphase der Infektion noch nicht sehr zuverlässig und können bisher keine Arzneimittelresistenzen detektieren. Auch hier gibt es einen dringenden FuE-Bedarf.

Bisher gibt es keine Impfstoffe gegen Krankheiten, die durch Einzeller wie Plasmodien hervorgerufen werden. Ein wirksamer Impfstoff gegen Malaria wäre ein großer Entwicklungsschritt.

Da die Bekämpfung von Malaria als eine der »großen Drei« von der Staatengemeinschaft als ein Millenniumsentwicklungsziel vereinbart wurde, sind vielfältige, auch multilaterale Aktivitäten angelaufen, um die von Malaria betroffenen Länder bei der Krankheitsbekämpfung zu unterstützen, darunter:

- Gründung der Roll Back Malaria Partnership, um sowohl Bekämpfungs- als auch FuE-Maßnahmen global abzustimmen;
- Einrichtung und Finanzierung des GFATM, durch den malariaendemische Länder unterstützt werden, verfügbare Produkte (vor allem Bettnetze, Schnelltests und Medikamente) in ausreichender Menge zu beschaffen und bereitzustellen, sowie
- Stärkung der Grundlagenforschung und Gründung unterschiedlicher spendenfinanzierter, gemeinnütziger Produktentwicklungspartnerschaften (Product Development Partnerships [PDP]), durch die in Kooperation mit der Wirtschaft neue Wirksubstanzen gesucht und bereits verfügbare Arzneimittel weiterentwickelt werden (z. B. neue Wirkstoffkombinationen, pädiatrische Formulierungen).

Trotz intensivierter Anstrengungen konnten die großen FuE-Herausforderungen bei der Mariabekämpfung – Substanzneuentwicklungen (Insektizide, Medikamente, Impfstoffe) sowie einfache und genaue Diagnostik – bisher nicht gelöst werden. Wenn das medizinisch-technische Innovationssystem der Industrieländer dazu einen Beitrag leisten soll, dann wird der Aufwand groß sein, denn in diesem System müssen Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität der jeweiligen Produkte grundsätzlich belegt werden. Dafür sind erhebliche FuE-Aktivitäten erforderlich. In der medizinischen Versorgung dürfen in den Industrieländern zur Behandlung von Krankheiten nur entsprechend geprüfte, zugelassene und zertifizierte Produkte eingesetzt werden. Auch bi- und multilaterale Programme zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten wie Malaria, an denen sich Industrieländer beteiligen, verlangen zunehmend entsprechende Produktzertifizierungen.

Das medizinisch–technische Innovationssystem – Ablauf und Öffnung der Verfahren

Ablauf

Für den Nachweis von Sicherheit (potenzielle Risiken für Mensch und Umwelt) und Wirksamkeit bzw. Zuverlässigkeit (in Bezug auf krankheitsspezifische Zustände) hat sich ein strukturiertes Verfahren mit mehreren aufeinander aufbauenden FuE-Etappen herausgebildet. Das wissenschaftliche Fundament für jede medizinische Produktentwicklung bilden detaillierte Kenntnisse zu den Krankheitsursachen und den krankheitsbedingten Prozessen im menschlichen Körper (Grundlagenforschung). Die weitere Produktentwicklung erfordert ein zunehmend strukturiertes und formalisiertes Vorgehen, das auch Wirtschaftlichkeitsfragen berücksichtigen muss. In den frühen Entwicklungsetappen werden vielfältige Substanzen geprüft, applizierbare und produzierbare Kandidaten selektiert und weiterentwickelt sowie erste Sicherheitsfragen beantwortet (in der sogenannten Präklinik anhand von Zellkulturen und durch Tierversuche). Nach erfolgreichem Abschluss der Präklinik dürfen Tests

am Menschen (klinische Studien) beantragt werden, zunächst an gesunden Freiwilligen (Phase I), um weitere Sicherheitsfragen zu beantworten, dann an der eigentlichen Zielpopulation, um die präventive oder therapeutische Wirksamkeit zu belegen (Phase II und III). Bei erfolgreichem Abschluss kann eine Marktzulassung beantragt werden. Auch danach wird die Sicherheit und Wirksamkeit unter Anwendungsbedingungen weiter untersucht (Phase IV).

Längst nicht alle anfangs hoffnungsvollen Produktkandidaten können zu sicheren und wirksamen Arzneimitteln und Medizinprodukten entwickelt werden. Kontinuierlich werden Erfolgskriterien (Sicherheit, Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit) geprüft und nur die erfolgversprechendsten für die Weiterentwicklung ausgewählt. Das heißt auch, dass die Entwicklung etlicher Produktkandidaten im Laufe des Innovationsprozesses abgebrochen wird. Damit geht jede Produktentwicklung mit erheblichen Risiken des Scheiterns einher.

Die FuE-Aktivitäten bis einschließlich klinischer Studien der Phase I können überall dort durchgeführt werden, wo es Labore und Kliniken mit dem notwendigen Fachpersonal gibt und bei Arzneimitteltests auch gesunde Freiwillige gefunden werden, die sich als Testpersonen zur Verfügung stellen. Klinische Studien laufen in den Industrieländern nach formalisierten Genehmigungs- und Durchführungsverfahren ab. Eine juristische Person (normalerweise der Hersteller) trägt die Kosten und die Gesamtverantwortung für die Studierendurchführung und haftet bei möglichen Folgen. Sowohl eine staatliche Prüfinstanz als auch eine unabhängige medizinische Ethikkommission müssen zustimmen. Alle Studien an Patientenkollektiven müssen in Register eingetragen werden.

Nach den gültigen Standards müssen klinische Studien spätestens zum Wirksamkeitsnachweis in die Regionen verlagert werden, in denen die jeweiligen Krankheiten auftreten – bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten in die Länder des globalen Südens. Sowohl die klinischen Zentren zur Studierendurchführung als auch entsprechende Governancestrukturen (staatliche und medizinethische Prüfinstitutionen, Studienregister) müssen dort oft erst auf- bzw. ausgebaut werden – eine große Herausforderung, auch weil ausgebildete Fachkräfte häufig in die Länder des globalen Nordens abwandern. Für die Durchführung klinischer Studien entstehen derzeit insbesondere in Subsahara-Afrika Netzwerke und Allianzen (z. B. Malaria Clinical Trials Alliance, African Vaccine Regulatory Forum, Pan African Clinical Trials Registry), die darauf abzielen, dort ähnliche Strukturen wie in den Ländern des globalen Nordens zu etablieren und nachhaltig zu betreiben.

FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten gehen meist mit einem erhöhten Ressourcenbedarf und Zeitaufwand einher. Oftmals müssen noch Aufbauarbeiten geleistet werden, sodass Genehmigungsverfahren länger dauern und Studien noch nicht so routiniert durchgeführt werden können wie in den Ländern des globalen Nordens. Diese Herausforderungen führen inzwischen zu einem verstärkten kooperativen Vorgehen. Die Arzneimittelzulassungsbehörden der USA (Food and Drug Administration [FDA]) und der EU (European Medicines Agency [EMA]) arbeiten vermehrt auch mit der WHO, mit öffentlichen und privaten FuE-Akteuren sowie internationalen Fonds und Allianzen zusammen, um die notwendigen Schritte zur Durchführung klinischer Studien entsprechend den Standards der Industrieländer abzustimmen. Bei der Auswertung der Studiendaten und bei der Ergebnisbewertung können Forschungseinrichtungen und Aufsichtsbehörden der Industrieländer die Einrichtungen vor Ort erheblich unterstützen. FDA und EMA haben spezielle

Verfahren zur schnellen und kostengünstigen Arzneimittelbewertung, teilweise auch zur Marktzulassung für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten etabliert. Bisher wurden diese Verfahren nur in wenigen Einzelfällen aktiviert. Sollten mittelfristig vermehrt Arzneimittelbewertungen erfolgen, müssten die dafür nötigen Ressourcen erweitert werden. Langfristig sollte bei Genehmigungs- und Bewertungsangelegenheiten eine nationale/regionale Autonomie der Länder des globalen Südens angestrebt werden – eine klassische Aufgabe der Entwicklungszusammenarbeit, nicht der Forschungsk Kooperation.

Kasten Z.1**FuE-Aufwand am Fallbeispiel eines Impfstoffkandidaten**

Der bislang hoffnungsvollste Malariaimpfstoffkandidat Mosquirix® ging aus einer 30-jährigen Kooperation zwischen öffentlichen und privaten FuE-Akteuren sowie der langjährigen Beteiligung einer PDP hervor. Letztere hat insbesondere die Durchführung der klinischen Studien in Subsahara-Afrika unterstützt. 2008 begann die Konzeption der klinischen Studie zum Wirksamkeitsnachweis (Phase-III-Studie). Ab 2009 wurden 15.500 Babys und Kleinkinder in elf klinischen Zentren in Subsahara-Afrika viermal geimpft und dann bis 2014 überwacht. Die meisten afrikanischen Zentren wurden von europäischen oder US-amerikanischen FuE-Einrichtungen wissenschaftlich unterstützt. Deutlich wurde, dass auch mit dem erheblichen Impfaufwand Malaria nur teilweise verhindert werden kann (ca. ein Drittel weniger Erkrankungen). Auf der Grundlage des 250.000-seitigen Antrags hat die EMA 2015 zwar eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung erteilt, dennoch ist unklar, ob die viermalige Impfung und die damit ohnehin nur teilweise Wirksamkeit in der Alltagsanwendung realisierbar sind. Die WHO hat zusätzliche Pilotprojekte mit ca. 1 Mio. Teilnehmer gefordert. Eine Impfempfehlung könne erst nach Auswertung dieser Pilotprojekte erwogen werden. Nach eigenen Angaben hat der Hersteller bisher mehr als 600 Mio. US-Dollar investiert, die PDP weitere 200 Mio. US-Dollar (im Wesentlichen Spenden der Gates-Stiftung). Die Kosten der wissenschaftlichen Unterstützung durch europäische und amerikanische Einrichtungen sind nicht beziffert. Wie die geforderten Pilotprojekte finanziert werden sollen, ist derzeit offen. Allein für die Produktbereitstellung veranschlagt der Hersteller 20 Mio. US-Dollar (5 US-Dollar pro Impfdosis).

Öffnung von Forschungsinfrastrukturen und kooperative Nutzung (Open Innovation)

Für medizinische Grundlagenforschung, Substanzentdeckung und -entwicklung werden heute aufwendige Hochtechnologien eingesetzt (u. a. höchstauflösende Mikroskope, DNA-Sequenzierertechnik, Hochdurchsatzscreeningstechnologie umfangreicher Substanzrepositorien, einschließlich leistungs- und speicherstarker Datenverarbeitungstechnologie). Diese Forschungsinfrastrukturen werden gegenwärtig vor allem in den Industrie- und einigen Schwellenländern mit erheblichem Ressourceneinsatz auf- und ausgebaut. In Europa werden sie zunehmend vernetzt und gemeinsam genutzt. Die Öffnung und Nutzung dieser Einrichtungen auch für Aktivitäten zur Erforschung vernachlässigter Krankheiten sind ein

Schlüsselement für die Verbesserung der derzeitigen Situation, denn unter den gegebenen Umständen scheint es nahezu ausgeschlossen, dass vergleichbare Infrastrukturen in Entwicklungsländern etabliert werden könnten. Die im Rahmen der Malariagenomforschung gegenwärtig entstehenden internationalen Forschungsnetzwerke und offenen Datenaustauschplattformen, wie z. B. das Plasmodium Diversity Network Africa (erforscht genetische Unterschiede und Biomarker für die beginnende Artemisininresistenz der Parasiten insbesondere in Subsahara-Afrika) oder das Genomic Epidemiology Network (erstellt einen Atlas der Genomvarianz der am weitesten verbreiteten Plasmodien), die ihre Forschungsdaten und -ergebnisse online frei zugänglich machen, können richtungsweisend auch für Forschungsaktivitäten zu anderen Krankheiten sein.

Auch etliche Unternehmen beginnen, ihre FuE-Infrastrukturen für die Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu öffnen. Dabei gibt es unterschiedliche Formen der Öffnung und damit vielfältige Interpretationen dessen, was unter der Bezeichnung Open Innovation verstanden und subsumiert wird. Das derzeit wohl weitreichendste Experiment startete der britische Pharmakonzern GlaxoSmithKline 2010, um zu prüfen, inwiefern sich das Geschäftsmodell der Open-Source-Softwareentwicklung (die Zusammenarbeit Freiwilliger bringt Produkte hervor, die keiner Firma alleinig gehören) auf die Arzneimittelentwicklung übertragen lässt. Zentrale Elemente sind ein Patentpool und ein Open Lab. Im Patentpool befinden sich die geistigen Eigentumsrechte an den firmenintern ermittelten malariaspezifischen Substanzhits sowie die dazugehörigen Daten und Wissensbestände. Sie sind für die Wirkstoffentwicklung zur Bekämpfung anderer vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten (ausgenommen HIV/Aids) frei zugänglich und nutzbar, sofern ein späterer sozialverträglicher Produktzugang für Entwicklungsländer gewährleistet wird. Der Patentpool fand in wenigen Jahren erhebliche Resonanz. Mehr als 40 öffentliche und private FuE-Akteure beteiligen sich (deutsche sind bislang nicht darunter). Inzwischen wurde er der Weltorganisation für geistiges Eigentum (World Intellectual Property Organization [WIPO]) übergeben, die ihn mit einer US-amerikanischen Nonprofitorganisation betreibt. Am Open Lab können auch externe Wissenschaftler die FuE-Infrastrukturen des Unternehmens für Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten nutzen, sofern sie einem späteren sozialverträglichen Produktzugang zustimmen. Inzwischen unterstützt die Europäische Kommission diese Initiative und kofinanziert mehrjährige Forschungstätigkeiten am Open Lab für erfahrene Wissenschaftler.

Inwiefern unterschiedliche Formen von Open Innovation FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten in nennenswertem Umfang nachhaltig stärken können, lässt sich derzeit noch nicht realistisch abschätzen. Denn auch wenn offene Infrastrukturen die derzeitigen Hürden in Bezug auf PRND-FuE senken und gute Möglichkeiten der Beteiligung und Nutzung eröffnen, sind sie nicht automatisch kostenlos. Die notwendigen (prä)klinischen Studien bis zur Produktzulassung werden von Stufe zu Stufe umfangreicher, aufwendiger und verantwortungsvoller. Nur wenn es gelingt, die erforderlichen Mittel für den gesamten Innovationsprozess bereitzustellen, kann ein Beitrag zur Bekämpfung dieser Krankheiten daraus erwachsen.

Marktwirtschaftliche Finanzierungsmechanismen und vernachlässigte Krankheiten

In den Industrieländern werden auch umfangreiche medizinisch-technische Produktentwicklungen in erheblichem Maße marktwirtschaftlich finanziert. Einerseits liegt die Hauptlast der mit erheblichen Risiken behafteten FuE-Aufgaben bei den Herstellern neuer Arzneimittel, andererseits werden ihnen im Gegenzug Schutzrechte am geistigen Eigentum gewährt, die ihnen eine zeitlich befristete alleinige gewerbliche Nutzung der Ergebnisse garantieren und dadurch FuE-Investmentreturns ermöglichen. Die gewerblichen Nutzungsrechte sind über Lizenzen handelbar. Mit diesem Verfahren konnten in den Industrieländern vielfältige FuE-Aktivitäten kommerzialisiert und entsprechende Kosten über spätere Produktpreise refinanziert werden. Dabei werden öffentliche Haushalte, die das jeweilige nationale Gesundheitssystem mitfinanzieren, nicht durch die Finanzierung der Produktentwicklung belastet, sondern durch die Erstattung des Einsatzes resultierender Arzneimittel, für die der zunächst alleinige Hersteller den Preis selbst festsetzen kann. Im medizinisch-technischen Innovationssystem relevant sind vor allem zeitlich befristete Schutzrechte zur gewerblichen Nutzung von

- > *Erfindungen* – diese werden vor allem durch Patente geschützt (Substanzen, Herstellungsverfahren, Rezepturen und Anwendungsindikationen können patentrechtlich geschützt werden) – sowie
- > *Daten und Ergebnisse aus klinischen Studien und Zulassungsunterlagen* – diese werden durch arzneimittelrechtliche Verfahren zur Datenexklusivität und zum Unterlagenschutz gesichert.

Solange die alleinige gewerbliche Nutzung gesichert ist, haben Hersteller einen großen Spielraum bei der Preisfestsetzung, der über die (Re-)Finanzierung von FuE-Aufwendungen auch positive Investmentreturns (Gewinne) ermöglicht. Nach Ablauf der Schutzfristen können andere Hersteller mit begrenztem Aufwand äquivalente Produkte (Generika) auf den Markt bringen, denn wichtige Produktinformationen (Rezepturen, Einsatzbereiche) liegen offen und in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit bis hin zur Überwachung unter Anwendungsbedingungen kann vollständig auf das Original verwiesen werden. Da nur die biologische Äquivalenz zum Originalpräparat nachgewiesen werden muss, fallen vergleichsweise geringe Entwicklungs- und Zulassungskosten an. Die dann einsetzende herstellereitige Wettbewerbssituation führt insgesamt zu erheblichen Preissenkungen. Das Preisniveau der jeweiligen Substanzen wird dann maßgeblich durch den Produktionsaufwand und die Gewinnmargen der Generikahersteller bestimmt.

Dieser Grundstruktur des kommerzialisierten, pharmakologischen Innovationsprozesses entspringen unterschiedliche Strategien und Marktdynamiken: Vor allem die großen, forschenden Pharmaunternehmen bauen sogenannte Produktportfolios auf, die möglichst mehrere Substanzkandidaten in allen FuE-Phasen wie auch zugelassene Originalpräparate enthalten. FuE-Aktivitäten, -Risiken und -Aufwendungen werden unternehmensintern gepoolt und aus den Erlösen zugelassener Produkte umlagefinanziert. Auch wenn die Finanzierungsstrukturen grundsätzlich bekannt sind, bleiben die jeweiligen FuE-Aufwendungen

für Externe hochgradig intransparent (auch, aber nicht nur bei privaten Einrichtungen). Zugleich liefern die zeitlich begrenzten Refinanzierungsmöglichkeiten Herstellern ein Argument, um immer höhere Markteinstiegspreise neuer Arzneimittel zu begründen. Die in den Industrieländern etablierten geistigen Eigentumsrechte erlauben es, Patente und andere Schutzrechte aneinander zu ketten, sodass die zeitliche Befristung des Herstellungsmonopols kontinuierlich ausgeweitet werden kann. Die dadurch möglichen Gewinne stellen einen erheblichen FuE-Anreiz dar und ziehen Investitionen an. Medizinische Bereiche, in denen keine derartigen Gewinne erzielt werden können, werden hingegen forschungsseitig vernachlässigt – auch in Industrieländern. Beispiele sind Arzneimittel gegen seltene Krankheiten oder Antibiotika. Die geistigen Eigentumsrechte als alleinige Ursache für FuE-seitige Vernachlässigung anzusehen, greift jedoch zu kurz, denn diese Vernachlässigung tritt auch bei medizinischen Prozessen auf, in denen die beschriebenen Schutzrechte gar nicht existieren (z. B. nichtproduktgebundene Innovationen, Versorgungsabläufe).

Regierungen etlicher Industrieländer versuchen, medizinische Bereiche, die auch im eigenen Hoheitsgebiet FuE-seitig vernachlässigt werden, mit unterschiedlichen Maßnahmen zu unterstützen, z. B. mit stärkerer öffentlicher Forschungsförderung, Gebührenerlassen bei Prüfungs- und Zulassungsverfahren, Steuergutschriften oder Innovationsfonds. Einige dieser Maßnahmen können auch FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten befördern. Manche sind bereits etabliert (z. B. haben viele Industrieländer ihre öffentliche Forschungsförderung zu diesen Krankheiten in den vergangenen Jahren ausgebaut). Andere werden kontrovers diskutiert (z. B. Steuergutschriften oder FuE-Fonds). Sie tragen dazu bei, dass zumindest ein Teil der FuE-Kosten nicht über Produktpreise refinanziert werden muss und/oder dass zusätzliche FuE-Anreize gesetzt werden.

Geistiger Eigentumsschutz – die internationale Situation

Seit Jahrzehnten werden die Vor- und Nachteile des befristeten Schutzes geistigen Eigentums als wirtschaftspolitisches Steuerungsinstrument kontrovers diskutiert. Einerseits kann er erhebliche FuE-Investitionen anreizen, die gerade im Pharmabereich erforderlich sind. Andererseits wird diesen Schutzmechanismen im Kontext vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten sowohl das FuE-Problem (Krankheiten, die Entwicklungsländer besonders betreffen, werden FuE-seitig vernachlässigt) als auch das Zugangsproblem (verfügbare Mittel sind für arme Länder unerschwinglich) angelastet. Einig sind sich Befürworter und Gegner der Schutzmechanismen darin, dass es international einen Zielkonflikt zwischen der Sicherung von FuE-Investitionen und dem Zugang zu Arzneimitteln in Entwicklungs- und Schwellenländern gibt. Folglich haben die spezielle Ausgestaltung des nationalen Rechts und dessen internationale Harmonisierung große Bedeutung bei der Abwägung der Interessen und der Vermittlung in diesem Zielkonflikt.

Die Gewährung und Durchsetzung von geistigen Schutzrechten sind eine nationalstaatliche Angelegenheit, der Schutz gilt grundsätzlich nur in dem Land, in dem er gewährt wird. Bei Patenten gibt es jedoch seit Langem Bestrebungen, die Verfahren international zu harmonisieren. Relevant sind sowohl die Aktivitäten der WIPO (eine UN-Unterorganisation)

als auch die der eigenständigen Welthandelsorganisation (World Trade Organization [WTO]).

Die Situation bis in die 1990er Jahre

In einigen der bis in die 1970er Jahre international ausgehandelten und von der WIPO verwalteten Verträge wurden die Patentanmeldeverfahren harmonisiert. Mitgliedsländer verpflichteten sich u. a. in- und ausländische Erfinder gleich zu behandeln, richteten entsprechende Behörden ein und akzeptierten WIPO-zentralisierte Patentvoranmeldungen. Allerdings konnten die einzelnen Länder weiterhin selbst entscheiden, in welchen Technologie-sektoren, unter welchen Bedingungen und für welchen Zeitraum sie Exklusivrechte gewährten. In diesem Kontext bezeichnet man eine weite Auslegung des Technikbegriffs, die Patentierfähigkeit bereits kleinerer Neuerungen und lange Schutzfristen als hohes Schutzniveau (in den Industrieländern vorherrschend) und die Beschränkung auf einzelne Sektoren, ein erforderlicher hoher Neuheitsgehalt und kurze Schutzfristen als niedriges Schutzniveau (tendenziell eher in Schwellenländern). Damit konnten trotz zentralisierter Patentanmeldeverfahren auf der Basis national abweichender Bestimmungen Patente, die einem Land gewährt wurden, in einem anderen abgelehnt werden.

Einzelne Schwellenländer nutzten diese Situation insbesondere im Pharmabereich strategisch, um gegen das Zugangsproblem vorzugehen, Indien seit den 1970er Jahren besonders intensiv: Patente wurden nur für kurze Zeiträume auf technische Verfahren gewährt, pharmakologisch wirksame Substanzen wurden von der Patentierung hingegen ausgeschlossen. In Kombination mit vereinfachten nationalen Arzneimittelzulassungsverfahren und marktprotektionistischen Maßnahmen entstand eine pharmazeutische Industrie, die darauf spezialisiert war, Verfahrenspatente zu umgehen und neuentwickelte Arzneimittel umgehend generisch herzustellen, ohne aufwendige eigene pharmakologische FuE betreiben zu müssen. Aus Sicht vieler Entwicklungs- und Schwellenländer ist das Menschenrecht auf Gesundheit, das u. a. einen erschwinglichen Zugang zu Arzneimitteln erfordert, höher zu bewerten, als der durch die Möglichkeiten des Aufbaus sogenannter Patentwälder beförderte, immer umfassendere Schutz geistigen Eigentums und die Refinanzierung von FuE-Investitionen ausländischer Unternehmen – insbesondere weil die Produkte gar nicht für die Märkte der Entwicklungs- und Schwellenländer entwickelt wurden und deren Beteiligung an der FuE-Refinanzierung folglich reine Mitnahmeeffekte für die Patenhalter sind.

Da eine Einigung zwischen Industrie- und Schwellenländern innerhalb der WIPO aufgrund der vergleichsweise starken Position der Entwicklungs- und Schwellenländer kaum zu erwarten war, suchten die Industrieländer ein Gremium außerhalb der WIPO, um ihre Interessen bezüglich des Innovationsschutzes durchzusetzen. Sie fanden es in den Welthandelsrunden.

Die Situation seit der Jahrtausendwende

Im Rahmen der Welthandelsrunden gelang es den Industrieländern in den 1990er Jahren, das Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums

(Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights [TRIPS]) an die Handelsverträge zu koppeln. Die zentralen TRIPS-Bestimmungen sind:

- > Patentschutz wird für Erfindungen auf allen Gebieten der Technik gewährt (keine nationale Patentverweigerung z. B. für Arzneistoffe mehr möglich);
- > Mindestpatentlaufzeit beträgt 20 Jahre ab Antragstellung;
- > Streitschlichtung erfolgt innerhalb des WTO-Handelsregimes (WTO-Schiedsgerichte mit weitreichenden Sanktionsmöglichkeiten auch gegen Staaten);
- > bei nationaler Gesundheitsgefährdung können die Verfahren durch sogenannte Flexibilitäten eingeschränkt werden;
- > technische Unterstützung für Entwicklungs- und Schwellenländer bezüglich der Vertragsumsetzung und lange Übergangsfristen zur Realisierung.

Dieses Übereinkommen, dessen Annahme an eine WTO-Mitgliedschaft automatisch gebunden war, schloss die Patentumgehungsstrategien einzelner Schwellenländer zum Schutz der Gesundheit ihrer Bevölkerung zunehmend aus. Es stärkt einerseits den FuE-Investitionsschutz weltweit. Andererseits soll es im Zielkonflikt zwischen diesem Investitionsschutz und der Arzneimittelversorgung bei gesundheitspolitischen Risiken auf nationalstaatlicher Ebene vermitteln. Das erheblich verschärfte Zugangsproblem soll insbesondere durch die Flexibilitäten begrenzt werden. Diese wurden bereits im TRIPS-Abkommen verankert und durch die Doha-Erklärung bekräftigt und konkretisiert. Die Flexibilitäten bieten nach wie vor einen gewissen Spielraum bei der Festsetzung des Schutzniveaus und erlauben Zwangslizenzierungen auf laufende Patente bei gesundheitspolitischen Problemsituationen.

Industrieländern, allen voran den USA, werden z. T. Ambitionen attestiert, bestehende Schutzstandards weiter erhöhen zu wollen. Kritiker sind der Meinung, dass diese Ambitionen in internationalen Verhandlungsrunden am Widerstand der Schwellen- und Entwicklungsländer scheitern dürften und dass Industrieländer deshalb versuchen, die Standards im Rahmen bilateraler Handelsverträge anzuheben. Da EU-Mitgliedsländer vielfältige Aufgaben der gemeinsamen Handelspolitik der Europäischen Kommission übertragen haben, wurden für den vorliegenden Bericht potenziell relevante EU-Handelsverträge diesbezüglich untersucht. Die Analyse lieferte keine Belege, dass die durch das TRIPS-Abkommen eröffneten nationalen Freiräume durch EU-Handelsverträge systematisch beschnitten werden. Die Verträge sind in aller Regel so offen und teilweise auch ambivalent formuliert, dass sie einen weiten Implementierungsspielraum bieten, der sowohl im Interesse der Patentinhaber als auch im Sinne gesundheits- und entwicklungspolitischer Anliegen genutzt werden kann.

TRIPS und andere Handelsverträge können handelsbezogene Aspekte von geistigen Eigentumsrechten regeln. Eine solche Regelung setzt jedoch voraus, dass entsprechende Produkte bereits entwickelt, zugelassen und damit handelbar sind. Das bedeutet, dass mit diesen Verträgen und den vereinbarten Flexibilitäten in gesundheitspolitischen Problemsituationen das Zugangsproblem zu verfügbaren Produkten für Entwicklungs- und Schwellenländer beeinflusst wird. Es gibt unterschiedliche Einschätzungen zu der Frage, wie gut oder schlecht dies gelingt.

Ungenügende Forschungsanreize vor allem zu Krankheiten, die fast ausschließlich in Entwicklungs- und Schwellenländern auftreten, können mittels Handelsverträgen allein

nicht kompensiert werden (FuE-Problem). Denn Handelsverträge regulieren Marktmechanismen, die ja per Definition bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten versagen. Bei zahlungsschwacher Nachfrage (d. h., wenn über die Produktpreise die FuE-Kosten nicht in ausreichendem Maße refinanziert und keine Gewinne erwartet werden können) funktioniert das Finanzierungsprinzip mittels geistiger Eigentumsrechte zumindest nicht vollständig. Je ungünstiger das Verhältnis zwischen notwendigem FuE-Aufwand und (Re-)Finanzierungsmöglichkeiten über den Verkauf der Produkte, desto wichtiger werden solche ergänzenden oder alternativen Finanzierungsmechanismen, die die FuE-Kosten bzw. deren Refinanzierung von den Produktpreisen entkoppeln.

Staatliche Maßnahmen zur Stärkung der Forschung und Entwicklung

Etliche Länder haben in den vergangenen Jahren ihr nationales Engagement zur Stärkung der FuE zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten (PRND-FuE) erhöht. Vergleicht man das staatliche Engagement Deutschlands mit dem Großbritanniens und dem der USA – zwei Länder, die ebenso bedeutende medizinisch-technische FuE-Standorte sind –, so wird deutlich, dass die britische und die US-amerikanische Regierung der Unterstützung von PRND-FuE seit Jahren einen viel höheren Stellenwert beimessen und sich dort öffentliches Engagement mit philanthropischem und privatwirtschaftlichem Engagement gegenseitig besser zu verstärken scheinen. Alle drei Länder nutzen die folgenden, seit Jahren etablierten staatlichen Instrumente:

- > *nationale Forschungsförderung* zur Stärkung der Grundlagenforschung und früher Produktentwicklung vor allem im eigenen Land;
- > Beteiligung an der *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP), ein nahezu ausschließlich durch öffentliche FuE-Einrichtungen realisiertes Kooperationsprogramm zum Kapazitätsausbau der klinischen Studiendurchführung nach internationalen Standards in afrikanischen Ländern (programmgemäß keine US-amerikanische Beteiligung, dennoch beteiligen sich amerikanische FuE-Einrichtungen an einzelnen Projekten);
- > Förderung von international agierenden gemeinnützigen *Produktentwicklungspartnerschaften* zur expliziten Unterstützung der Produktentwicklung in Kooperation mit öffentlichen FuE-Einrichtungen und der Wirtschaft;
- > Förderung von *FuE-Strukturen in Entwicklungsländern*.

Die USA und Großbritannien setzen diese FuE-Förderinstrumente jedoch fallweise erheblich umfangreicher ein als Deutschland. In Deutschland wurden 2011 mit dem Förderkonzept für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zunächst die meist schon jahrelang etablierten Instrumente vor allem umorganisiert und neu gerahmt, bevor bei der Fortschreibung des Konzepts 2015 bei einigen Instrumenten ein finanzieller Ausbau vorgesehen wurde. Die entsprechende nationale Forschungsförderung soll seitdem stärker über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), einer Neuvernetzung seit Langem etablierter FuE-Einrichtungen, gelenkt werden. Inwiefern die spezifischen Probleme der Entwicklungsländer expliziter in den Blick genommen und berücksichtigt werden als in früheren Strukturen, ist eine offene Frage. Die

PDP-Förderung war, wie in vielen anderen Industrieländern, ursprünglich dem Ressort für Entwicklungszusammenarbeit zugeordnet. 2011 erfuhr sie statt der geforderten finanziellen Stärkung eine Ressortverschiebung und damit eine Begründung, zunächst wieder Erfahrungen sammeln und Instrumente evaluieren zu müssen, bevor ab 2016 – selbst mit der Verdoppelung des Förderumfangs (10 Mio. Euro pro Jahr zur PDP-Förderung insgesamt) – nicht einmal ein Sechstel der britischen PDP-Förderung erreicht wird.

Im Rahmen der US-amerikanischen und britischen Forschungsförderung werden zudem Elemente von Open Innovation, in erster Linie Open Access von Forschungsergebnissen, mit viel stärkerem politischem Engagement verfolgt als in Deutschland. Sie erleichtern anderen FuE-Akteuren, Wissensbestände aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Darüber hinaus erproben die Regierungen der USA und Großbritanniens weitere Maßnahmen, um vor allem privatwirtschaftliches FuE-Engagement anzureizen und zu belohnen. Die britische Regierung setzt dafür auf Steuergutschriften und umfangreiche Abnahmegarantien für neue Produktentwicklungen, die US-amerikanische auf Gutscheine staatlicher Behörden für prioritäre und kostenreduzierte Bearbeitung von Anträgen und die Unterstützung spezifischer Funds (im Bericht werden unterschiedliche Fondsideen und deren derzeitiger Realisierungsstatus vorgestellt).

Ein international abgestimmtes Vorgehen der FuE-Stärkung zeichnet sich gegenwärtig weder bei der Generierung neuer Finanzquellen noch beim Umgang und der Verwaltung bestehender Förderstrukturen ab. Internationale Forschungsfonds, um explizit medizinisch-technische FuE zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten in relevantem Umfang zu finanzieren, existieren bisher nicht – trotz der seit der Jahrtausendwende kontinuierlich wiederholten Forderungen, die vor allem durch die WHO kanalisiert werden. Auch innerhalb des EDCTP ist es bisher lediglich gelungen, die FuE-Aktivitäten der Teilnehmer abzustimmen, nicht jedoch die finanziellen Beiträge der europäischen Teilnehmerländer mit den Beiträgen der Europäischen Kommission gemeinsam zu verwalten.

Die genannten Maßnahmen zur Bekämpfung des FuE-Problems setzen überwiegend am patentbasierten medizinisch-technischen Innovationssystem an, ohne dieses grundsätzlich infrage zu stellen oder überwinden zu wollen. Das damit assoziierte Zugangsproblem zu neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten versucht man über weitere multilaterale Initiativen zum sozialverträglichen Produktzugang zu adressieren.

Initiativen zum sozialverträglichen Produktzugang

Seit der Jahrtausendwende wurden unterschiedliche bi- und multilaterale Initiativen gestartet, über die Arzneimittel und Medizinprodukte zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziiierter Krankheiten für Entwicklungs- und Schwellenländer zugänglich gemacht werden sollen:

- Die Impfallianz Gavi bündelt den Impfstoffbedarf von derzeit 54 Entwicklungsländern, kauft in großen Mengen ein und garantiert Herstellern eine Produktabnahme über mehrere Jahre. Aufgrund finanzieller Unterstützung durch Industrieländer und philanthro-

- pische Stiftungen können die Impfstoffe zusätzlich subventioniert werden (die 20 ärmsten Länder erhalten sie kostenlos, mit steigender Wirtschaftskraft müssen sich die Teilnehmerländer stärker an den Kosten beteiligen).
- Der Globale Fonds zur Bekämpfung von HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria (GFATM) stellt entsprechende Arzneimittel und Medizinprodukte für Entwicklungs- und Schwellenländer bereit (Programme in mehr als 100 Ländern). Auch hier werden mittels Förderung durch Industrieländer und philanthropische Stiftungen die notwendigen Produkte für die ärmsten Länder zusätzlich subventioniert und müssen sich die teilnehmenden Entwicklungs- und Schwellenländer mit steigender Wirtschaftskraft stärker an der Finanzierung beteiligen.
 - 2015 startete der Global Financing Facility Trust Fund (GFF Trust Fund) zur Verbesserung der Mütter- und Kindergesundheit, der ebenfalls den Zugang zu Arzneimitteln und medizinischer Versorgung verbessern und spezifische FuE-Lücken (kindgerechte Therapien) schließen soll. Die Initiative wird zunächst in vier afrikanischen Pilotländern getestet.

Durch diese Initiativen sollen die nationalen Gesundheitssysteme vor allem der ärmsten Länder besser mit Arzneimitteln und Medizinprodukten versorgt werden. Gleichzeitig wird der globale Markt für diese Produkte programmbezogenen in einen nichtkommerziellen und einen kommerziellen Bereich geteilt. Im nichtkommerziellen Bereich werden möglichst niedrige Produktpreise angestrebt. Insbesondere die ärmsten Länder werden von der (Re-)Finanzierung der FuE-Kosten (über die Produktpreise) entbunden, mitunter werden sie zusätzlich subventioniert, sodass sie auch die Produktionskosten nicht voll tragen müssen. Mit zunehmender Wirtschaftskraft werden die Länder auch in diesem nichtkommerziellen Bereich an den Kosten beteiligt. Positive FuE-Investmentreturns sollen jedoch nur im kommerziellen Bereich (gesamte Nachfrage der Industrieländer und private Nachfrage der Entwicklungs- und Schwellenländer) anvisiert werden können.

Differenzierungen dieser Art, die vor allem Länder mit geringer Wirtschaftskraft von einer Beteiligung an den erforderlichen FuE-Kosten entbinden, werden grob als sozialverträglicher Produktzugang bezeichnet, wobei es eine Interpretationsvielfalt dieser Sozialverträglichkeit gibt. Im vorliegenden Bericht wird auch eine Initiative vorgestellt, die einen sozialverträglichen Produktzugang bereits am Anfang des Innovationsprozesses bei der Auslizenzierung von Patenten verankern will (sozialverträgliche Lizenzen).

Mithilfe dieser Initiativen wird in erster Linie dem Zugangsproblem bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten begegnet. Inwiefern sie es schaffen, über die Stärkung der Nachfrage den versagenden Marktmechanismen bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten entgegenzuwirken und damit indirekte Anreize setzen, um dem FuE-Problem begegnen zu können, ist eine offene Frage.

Standort Deutschland: Akteure, Forschungsfelder, Stärken

Deutschland verfügt über hochkompetente öffentliche und privatwirtschaftliche Einrichtungen, die in der Summe nahezu das gesamte Spektrum der FuE zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten abdecken, auch wenn sich die meisten Aktivitäten auf die »großen

Drei« beziehen. Diese FuE-Einrichtungen sind in allen Produktbereichen (Arzneimittel und Medizinprodukte) und FuE-Phasen (Grundlagenforschung, frühe präklinische Phasen, klinische Prüfungen) aktiv, wobei sich einige Schwerpunkte und besondere Stärken abzeichnen:

- > Das Engagement zur Bekämpfung von Tuberkulose ist aufgrund seiner Vielfältigkeit und seiner Ergebnisse herausragend. Auch die Aktivitäten zur Weiterentwicklung unterschiedlicher Diagnoseverfahren stechen hervor.
- > Besonderes Know-how und kreative neue Ansätze zeigen deutsche Akteure auch in frühen FuE-Phasen im Impfstoffbereich. Im Vergleich dazu fällt der Ideenreichtum bei der Medikamentenentwicklung ab.
- > Weitere besondere Stärken haben deutsche Unternehmen bei der Bekämpfung krankheitsübertragender Insekten, auch wenn dies derzeit noch als Nischenbereich gilt. Da sich die Lebensräume dieser Insekten durch den Klimawandel auch in die nördliche Hemisphäre ausbreiten, dürfte dieser Bereich auch in den Industrieländern zukünftig an Bedeutung gewinnen.

Deutsche FuE-Einrichtungen nutzen für Aktivitäten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierter Krankheiten nicht nur nationale Förderinstrumente. Bisher ist es äußerst schwierig (mitunter auch unmöglich), aus den nationalen Förderdatenbanken Aktivitäten mit PRND-Bezug herauszufiltern, da eigenständige PRND-Projektlisten oder zumindest spezifische Suchkriterien nicht hinterlegt sind und die Auswahl durch Einzelfallprüfungen der Projektbeschreibungen erfolgt. Unklar ist, inwieweit die Potenziale unterschiedlicher nationaler Innovationsinitiativen wie z. B. KMU-innovativ oder BioÖkonomie 2030 auch für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten maximal ausgeschöpft werden. Neben den nationalen Fördermöglichkeiten nutzen deutsche FuE-Einrichtungen auch die Möglichkeiten der europäischen Forschungsrahmenprogramme einschließlich der Sonderstrukturen EDCTP und Innovative Medicines Initiative (IMI). Einige Akteure beteiligen sich auch an transatlantischen Projekten und internationalen Ideenwettbewerben, bei denen sie teilweise herausragende Resultate erzielen.

Die Momentaufnahme der deutschen FuE-Aktivitäten lieferte keine Hinweise, die auf eine Überwindung des patentbasierten Innovationsystems hindeuten. Die Verfahren zum Schutz geistigen Eigentums werden intensiv genutzt, an der gemeinsamen Nutzung von Patenten in sogenannten Patentpools beteiligen sich deutsche FuE-Akteure noch nicht. Auch bei der Implementierung anderer Open-Innovation-Elemente gehören deutsche FuE-Akteure bislang keinesfalls zu den Vorreitern. Eine Auflösung der mit den Schutzmechanismen einhergehenden grundsätzlichen Zugangsprobleme zu neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten für Entwicklungs- und Schwellenländer zeichnet sich folglich nicht ab. Deshalb sind die Initiativen für einen sozialverträglichen Produktzugang auch zukünftig von erheblicher Relevanz.

Handlungsfelder

Die Bundesregierung sieht gegenwärtig die Verantwortung für die Stärkung der PRND-FuE im Wesentlichen beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), das seine gesundheitsbezogenen Aktivitäten bisher vor allem mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sowie dem Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ) abstimmt. Das TAB ist der Ansicht, dass die Schlagkraft der bereits etablierten Komponenten des Förderkonzepts zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten erhöht werden kann, wenn weitere forschungspolitische Elemente hinzukämen und diese mit entwicklungs- und wirtschaftspolitischen Aktivitäten verzahnt und zu einer Gesamtstrategie der Bundesregierung ausgebaut würden.

Forschungspolitik

Mit dem vom BMBF aufgelegten ressortspezifischen PRND-Förderkonzept sowie der ressorteigenen Afrika-Strategie werden wichtige Elemente der direkten Förderung von PRND-FuE gebündelt. Mit den vier Förderkomponenten wird nicht nur die PRND-Grundlagenforschung in Deutschland finanziert, sondern auch die Vernetzung von FuE-Akteuren sowohl in Nord-Süd- als auch Süd-Süd-Kooperationen gestärkt. Diese Kooperationen sind wichtige Elemente sowohl zum Know-how-Transfer und Kapazitätsaufbau für alle FuE-Aktivitäten entlang der gesamten medizinisch-technischen Innovationsprozesskette als auch zur Abstimmung von FuE-Aktivitäten, um sogenannte blinde Flecken zu erkennen und zu reduzieren und Doppelungen zu vermeiden. Nach der Aufbauphase sollten künftig regelmäßige Fortschrittsberichte des Programms erarbeitet werden. Diese sollten als ein spezifisches Element sozialverantwortlicher FuE (Responsible Research and Innovation [RRI]) zukünftig auch Eingang in die umfangreichen Berichte der Bundesregierung und entsprechender Expertenkommissionen zum Forschungs- und Innovationsstandort Deutschland finden.

Mit den vier Komponenten des Förderkonzepts (nationale Forschung, EDCTP, PDP und Forschungsnetze in Entwicklungsländern) können zwar alle Entwicklungsschritte des medizinisch-technischen Innovationsprozesses adressiert werden, jedoch sind auch nach der Aufstockung die veranschlagten Fördersummen insbesondere für die Durchführung klinischer Studien zur Produktentwicklung noch immer viel zu gering. Es scheint nahezu ausgeschlossen, dass mit den vorgesehenen Beträgen eine schnelle Produktentwicklung realisiert werden kann. Die Potenziale der gemeinnützigen PDP zur Produktentwicklung gegen PRND können dadurch nicht ausgeschöpft werden. Eine Stärkung früher FuE-Phasen läuft teilweise ins Leere, wenn sich die zulassungsrelevanten späten klinischen Studien aus budgetären Gründen verzögern oder über lange Zeiträume gestreckt werden müssen.

Weitere forschungspolitische Maßnahmen sollten das BMBF-Programm flankieren. Dazu gehören u. a. die Öffnung von bzw. der Zugang zu Forschungsinfrastrukturen, -daten und -ergebnissen oder auch die gemeinsame Nutzung von Patenten in sogenannten Patentpools für PRND-FuE. Bei den modernen Hightech-Forschungsinfrastrukturen (Substanzbibliotheken und Biobanken, automatisierte Laborausstattungen, Hochleistungsrechner), die in Europa mit erheblicher öffentlicher Beteiligung aufgebaut und ohnehin zunehmend gemeinsam genutzt werden, sollten besondere Verfahren für PRND-Aktivitäten etabliert

werden (z. B. kostenreduzierte/-lose Zugangs- und Nutzungsbereiche, spezifische Ansprechpartner), um diese Hochtechnologie bestmöglich auch für PRND-FuE nutzbar machen zu können. Auch bei öffentlich geförderten Innovationsinitiativen – von KMU-innovativ über BioÖkonomie 2030 bis zur europäischen Innovative Medicines Initiative (IMI) – sollte geprüft werden, inwieweit diese PRND-FuE gezielt ermöglichen können. Die Öffnung PRND-bezogener nationaler und/oder europäischer Förderaufrufe auch für Forschungseinrichtungen des globalen Südens wäre ein weiterer Schritt.

Verzahnung mit Aufgabenbereichen der Entwicklungszusammenarbeit

Da bei Krankheiten, die vor allem in Entwicklungsländern auftreten, spätestens in der Konzeptnachweisphase erhebliche FuE-Aktivitäten in den jeweils krankheitsendemischen Ländern durchgeführt werden müssen, gilt es, einerseits klinische Zentren und andererseits Prüf- und Kontrollinstanzen sowohl national als auch länderübergreifend auf- und auszubauen. Da klinische Zentren nicht nur FuE-, sondern auch Versorgungsaufgaben übernehmen, sollten Maßnahmen vom BMBF und BMZ miteinander abgestimmt und verzahnt werden, so dass diese sich möglichst gegenseitig ergänzen.

Auch wenn es bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten gelingt, die FuE-Kosten zumindest für die am wenigsten entwickelten Länder von den Produktpreisen zu entkoppeln, fallen Produktions- und Distributionskosten an, die bei mangelhaften sozialen Sicherungssystemen die Möglichkeiten der betroffenen Länder überschreiten. Bilaterale Maßnahmen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Entwicklungshilfe und multilaterale Allianzen und Fonds helfen, einen sozialverträglichen Zugang zu qualitätsgeprüften Arzneimitteln und Medizinprodukten in Entwicklungs- und Schwellenländern zu verbessern. Die gesundheitsbezogenen Effekte dieser Initiativen (u. a. Gavi, GFATM) könnten vergrößert werden, wenn es gelingt, deren derzeit höchst unterschiedliche geopolitische Abdeckung zu vereinheitlichen und auszubauen sowie die jeweiligen Aktivitätsspektren und Budgets zu vergrößern. Da die Finanzierung der Initiativen zum sozialverträglichen Produktzugang in der Ressortzuständigkeit des BMZ fällt, liegt eine ressortübergreifende Abstimmung zwischen BMZ und BMBF auf der Hand.

Verzahnung mit wirtschafts- und innovationspolitischen Maßnahmen

Einige Industrieländer versuchen, schwache Marktmechanismen im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich mittels wirtschaftspolitischer Maßnahmen zu stärken. Dazu gehören Steuergutschriften für FuE-Maßnahmen, Belohnung von PRND-FuE mit Gutscheinen oder die massive Stärkung und Absicherung der Produktnachfrage. Auch in Deutschland könnte eine Debatte angestoßen werden, inwiefern wirtschaftspolitische Maßnahmen zur gezielten Stärkung privatwirtschaftlichen Engagements in PRND-FuE mit Verfahren gekoppelt werden, die einen sozialverträglichen Produktzugang absichern.

Parallel zum PRND-Förderkonzept des BMBF legte das damalige Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) 2011 eine Exportinitiative zur Gesundheitswirtschaft aufgelegt, um deutsche Unternehmen bei der Erschließung neuer Absatzmärkte zu

unterstützen und Deutschland als eines der führenden Exportländer von Gesundheitsprodukten und -dienstleistungen zu etablieren. Da nach Einschätzung des BMWi insbesondere in den Ländern Subsahara-Afrikas noch nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, könnte auch hier eine engere Verzahnung der Maßnahmen mit der Entwicklungszusammenarbeit und Wissenschaftskooperation hilfreich sein, sodass diverse Aktivitäten untereinander Synergien entfalten (wenn TRIPS-Flexibilitäten dadurch nicht eingeschränkt werden).

Internationale gesundheitspolitische und verfahrenstechnische Aufgabenfelder

Die von den Zulassungsbehörden der Industrieländer und der WHO etablierten Verfahren zur zentralen Nutzen- und Qualitätsbewertung sind gegenwärtig wichtige Elemente, um Arzneimittel und Medizinprodukte über multilaterale Initiativen in den jeweils empfangsberechtigten Ländern zugänglich zu machen. Sie überbrücken lückenhafte Kapazitäten insbesondere in Subsahara-Afrika. Sollten neue Substanzen vermehrt bis zur Zulassung gebracht werden, müsste der dann erforderliche erhöhte Bewertungsaufwand abgesichert werden. Parallel gilt es, nationale und regionale Governancestrukturen im globalen Süden auf- und auszubauen, um perspektivisch die diesbezügliche Abhängigkeit von Institutionen der Industrieländer zu senken. Die europäisch-afrikanische Initiative EDCTP übernimmt bereits wichtige Ausbildungsaufgaben bezüglich der medizinethischen Beurteilung klinischer Studien. Dies ist jedoch nur ein Aspekt der Arzneimittelaufsicht. Der Aufbau notwendiger Governancestrukturen kann nicht durch Forschungsk Kooperationen allein erbracht werden, sondern bedarf auch technischer Entwicklungszusammenarbeit und internationalem gesundheitspolitischem Engagement. Auch hier gilt es, die Aktivitäten abzustimmen und zu verzahnen.

Fallweise könnte geprüft werden, inwiefern sich durch methodische Anpassungen von Studiendesigns der zeitliche und personelle Aufwand zum Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten senken ließe. In den Industrieländern ist dies bei sehr seltenen Krankheiten oftmals möglich (z. B. vorgezogene Zulassung bereits nach erfolgreichem Abschluss der Phase II, Absenkung der Aussagekraft von statistischen Tests). Dort geht dies jedoch regelmäßig mit einer intensiven Überwachung des Substanzeinsatzes unter Anwendungsbedingungen einher – eine besondere Herausforderung für Entwicklungsländer, deren diesbezügliche Kontrollkapazitäten begrenzt sind. Eine für dortige Gegebenheiten praktikable Form der Sicherheitsüberwachung müsste gefunden und etabliert werden.

Anzustreben ist auch eine Verbesserung des PRND-Dokumentationswesens (epidemiologische Erfassung sowie Dokumentation der FuE-Aktivitäten und deren Finanzierung). Bei der Feststellung des krankheitsspezifischen FuE-Bedarfs sowie der Koordinierung der entsprechenden Aufgaben und Aktivitäten wird teilweise eine stärkere Abstimmung gefordert. Durch globale krankheitsbezogene Initiativen (z. B. Stop TB Partnership, Roll Back Malaria Partnership), europäische Forschungsverbundprojekte (aktuell finanziert durch Horizon 2020) wie auch durch global agierende PDP mit ihren spezifischen Produktpipelines findet diese Koordinierung zunehmend statt. Ob durch eine weitere Zentralisierung und globale

Steuerung größere Erfolge bei der Produktentwicklung erzielt werden könnten, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Statt globaler sind in den vergangenen Jahren vielfältige kleinskaligere Lösungsansätze von Produktbereitstellungsprogrammen bis Patentpools entstanden. Auch wenn es unterschiedliche Ansichten dazu gibt, inwiefern diese Einzelelemente zu einer nachhaltigen Verbesserung der Situation beitragen können, deuten sich in der Auseinandersetzung doch einige Tendenzen an: Einigkeit herrscht, dass die am wenigsten entwickelten Länder beim Zugang zu Arzneimitteln und Medizinprodukten am umfassendsten unterstützt werden müssen. Bei diesen Ländern wird meist keine Beteiligung an den erforderlichen FuE-Kosten erwartet, Produktionslizenzen für einzelne Arzneimittel zur Versorgung dieser Länder werden kostenlos erteilt. Zusätzliche Subventionen ermöglichen mitunter sogar kostenlose Produktbereitstellungen. Mehrheitlich wird nicht infrage gestellt, dass Industrieländer das bestehende medizinisch-technische Innovationssystem hochgradig über Produktpreise finanzieren. Für Länder, die sich wirtschaftlich zwischen diesen beiden Polen befinden, wird zumindest von den Industrieländern eine Beteiligung an den FuE-Kosten verlangt und eingefordert. Meist gibt es bilaterale Vereinbarungen. Hier gibt es nach wie vor eine Vielfalt an Möglichkeiten, auch weil viele Vorgänge nur bedingt transparent sind. Eine größere Transparenz und Harmonisierung der Vorgehensweisen zur Preisfestsetzung bei neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten sollte angestrebt werden. Eine dazu erforderliche Debatte über faire FuE-Finanzierung und faire Arzneimittelpreise sollte international angestrebt werden. Sie dürfte zwar nur bedingt das FuE-Problem bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten lösen, könnte jedoch zur Senkung des Zugangsproblems zu Arzneimitteln gegen Krankheiten hilfreich sein, die sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungs- und Schwellenländern auftreten.

Ressortspezifische Maßnahmen zu einer Gesamtstrategie der Bundesregierung zusammenführen und finanziell stärken

Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten gehen mit Problemfeldern und Herausforderungen einher, die in den Verantwortungsbereich unterschiedlicher Ressorts der Bundesregierung fallen (Forschung, Produktentwicklung, Wirtschaftsförderung bis hin zu internationalen Handelsfragen einschließlich der Schutzmechanismen an FuE-Investitionen, Entwicklungszusammenarbeit, globale Gesundheitspolitik). Ein forschungspolitisches Förderkonzept war ein notwendiger und wichtiger erster Schritt, um sich dem globalen Gegenwartsproblem zu stellen, das durch vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten verursacht wird. Zur wirksamen Bekämpfung dieses Problems bedarf es jedoch mehr als ressortspezifischen Engagements. Der nächste Schritt sollte ein abgestimmtes Vorgehen mehrerer Ressorts sein – eine Gesamtstrategie der Bundesregierung mit konkreten und abrechenbaren Maßnahmen zur Umsetzung. Deren regelmäßige Berichterstattung sollte vereinbart werden.

Einleitung

I.

Hintergrund

1.

Einige Krankheiten, die in hochentwickelten Ländern kaum auftreten oder denen auf unterschiedliche Weise effektiv begegnet werden kann, grassieren in Entwicklungsländern in besonderem Maße und haben dort weitaus gravierendere Folgen. Sie werden im internationalen Kontext auch als armutsassoziierte Krankheiten bezeichnet, zu denen neben den »großen Drei« – HIV/Aids, Malaria und Tuberkulose – eine Vielzahl weiterer tropischer Krankheiten gezählt wird. Doch nicht nur diese, sondern auch andere global auftretende Krankheiten schränken den Gesundheitszustand der Bevölkerung in armen Ländern oft stärker ein als in Industrieländern. Die Ursachen für die erheblich schlechtere gesundheitliche Situation in Entwicklungsländern sind äußerst vielfältig. Neben den unzureichenden medizinischen Versorgungsstrukturen und anderen Bedingungen vor Ort werden auch die Strukturen des internationalen pharmakologischen Innovationssystems und Mechanismen des internationalen Arzneimittelmarktes als ursächlich angesehen. Diese sind vor allem auf den Bedarf und die Situation in den Industrieländern ausgerichtet. Möglichst einfache und preiswerte Produkte zur Diagnostik sowie zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, die vor allem in Entwicklungsländern auftreten, stehen kaum im Fokus der Industrie, auch wenn sie dringend gebraucht werden.

Auf der Basis der von den Vereinten Nationen im Jahr 2000 vereinbarten Millenniumsziele wurden vielfältige Maßnahmen vereinbart, u. a. um bis 2015 die Ausbreitung insbesondere der gravierendsten Infektionskrankheiten zum Stillstand zu bringen und eine Trendumkehr zu erreichen. Einerseits soll der Zugang zur medizinischen Versorgung einschließlich bereits verfügbarer Medikamente verbessert werden. Andererseits sollen Forschung und Entwicklung zu Krankheiten, die vor allem in Entwicklungsländern auftreten, gestärkt und Handlungsansätze gesucht werden, die dazu beitragen, dass das medizinische Innovationssystem diesen Bereich stärker in den Blick nimmt und bedient.

Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass weder der öffentliche Sektor noch die Privatwirtschaft allein die Kapazitäten besitzen, um Arzneimittel gegen Krankheiten zu entwickeln, die vor allem in armen Ländern auftreten. Es entstanden daher sowohl öffentlich-private Partnerschaften zur Produktentwicklung als auch spezifische Förderinitiativen, die Forschung und Entwicklung zu armutsassoziierten Krankheiten finanziell unterstützen. Unterschiedliche Ansichten bestehen hinsichtlich der Fragen, inwieweit das im Pharmabereich vorherrschende patentbasierte Innovationssystem überhaupt geeignet ist, die benötigten Produkte bereitzustellen, welche Alternativen besser geeignet sein könnten und welche Auswirkungen der Innovationsschutz bzw. dessen Einschränkung auf die globale gesundheitliche Situation haben. Auf internationaler handelspolitischer Ebene wurden einerseits der Innovationsschutz erheblich ausgeweitet und andererseits Möglichkeiten geschaffen, diesen bei erheblicher gesundheitlicher Gefährdung infolge unzureichender Medikamentenversorgung in einzelnen Ländern einschränken zu können (TRIPS-Flexibilitäten).

Trotz und wegen der Vielzahl der in den letzten Jahren gestarteten Maßnahmen gibt es auch kritische Stimmen: So wird auf einen Mangel an Transparenz, einen zunehmenden

Abstimmungsaufwand sowie mögliche Parallelaktivitäten hingewiesen. Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Schutzmechanismen des Innovationssystems. Es wird insbesondere betont, dass die vereinbarten TRIPS-Flexibilitäten durch bilaterale Handelsabkommen (TRIPS+-Bestimmungen) unterlaufen werden können. Auch wird argumentiert, dass strenge Schutzmechanismen geistigen Eigentums den Technologietransfer insbesondere in Entwicklungsländer behindern.

Beauftragung, Zielsetzung und Vorgehensweise

2.

Vor diesem Hintergrund ist das TAB vom Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages mit dem Projekt »Medikamente für Afrika – Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation« beauftragt worden. Es nimmt insbesondere den Beitrag des Innovationssystems in den Blick und konzentriert sich auf die Frage: Welchen Beitrag kann das deutsche medizinisch-technische Innovationssystem leisten, um das FuE-Defizit bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu verringern? Ziel des Projekts ist es, einen Überblick über die bereits etablierten vielfältigen Programme und Konzepte für eine verbesserte und zielgerichtetere Forschung, Entwicklung und Bereitstellung von medizinisch-technischen Innovationen insbesondere für Entwicklungsländer zu geben. Auch neue und/oder alternative Vorgehensweisen im FuE-Prozess und Finanzierungsformen werden unter Berücksichtigung ihrer Praxiswirksamkeit betrachtet. Soweit möglich, werden Folgen in Bezug auf eine schnelle Produktbereitstellung und die Erschwinglichkeit von Neuentwicklungen in Entwicklungsländern berücksichtigt.

Der Begriff medizinisch-technische Innovation steht im Rahmen dieses Projekts für Produkt- und Prozessinnovationen, die bei spezifischen Krankheiten in Entwicklungsländern einen gesundheitlichen Nutzen bringen sollen. Das sind vorrangig pharmakologisch wirksame Substanzen bzw. Arzneimittel (vor allem Impfstoffe und Therapeutika), aber auch Medizinprodukte (zur Diagnostik und Prävention). Nichtproduktgebundene Innovationen (beispielsweise Verbesserungen operationeller Prozesse oder Versorgungsstrukturen) werden lediglich flankierend mitbehandelt.

Natürlich sind die Forschung zu Krankheiten, die insbesondere in armen Ländern auftreten, und die Entwicklung von Produkten und Verfahren zu deren Bekämpfung, nur Teilbereiche eines komplexen Gesundheitssystems. Der Ausbau der medizinischen Versorgung und die Etablierung von sozialen Sicherungssystemen vor Ort sind ebenfalls höchstrelevante Teilbereiche des Gesamtsystems, dessen Stärke wie bei einer Kette maßgeblich durch die schwächsten Glieder bestimmt wird. Eine Thematisierung weiterer Teilbereiche des Gesundheitssystems würde jedoch den Rahmen des Berichts sprengen und sollte eigenständig behandelt werden.

Im Bericht werden die medizinisch-technischen Herausforderungen bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten und das derzeitige FuE-seitige Engagement, an dem insbesondere auch deutsche Akteure beteiligt sind, dargestellt. Das kommerzialisierte pharmakologische Innovationssystem mit seinen unterschiedlichen FuE-Etappen und seiner Finanzierung steht im Zentrum der Betrachtung. Dieses wird für zwei gravierende Probleme in Entwicklungsländern verantwortlich gemacht: Einerseits sind Neuentwicklungen teuer und

insbesondere in armen Ländern unerschwinglich (Zugangsproblem). Andererseits kann eine finanzschwache Nachfrage Forschung und Entwicklung nicht refinanzieren, folglich finden entsprechende Aktivitäten nicht in ausreichendem Maße statt (FuE-Problem). Die daraus resultierende Situation wird durch unterschiedliche Handlungsstrategien von Industrie- und Schwellenländern beeinflusst und maßgeblich geprägt. Beide sollen skizziert werden, um darauf aufbauend die internationalen Vereinbarungen vorzustellen, die einerseits den geistigen Eigentumsschutz absichern und andererseits bei gesundheitspolitischen Problemen auch begrenzen sollen.

Seit einigen Jahren werden verschiedene Ideen und Initiativen diskutiert und teilweise auch realisiert, um FuE-Engagement anzuregen und die daraus hervorgehenden Produkte auch in Entwicklungsländern zugänglich zu machen. Diese setzen an unterschiedlichen Stellen des Innovationsprozesses an und betreffen u. a. die Öffnung und gemeinsame Nutzung von Forschungsinfrastrukturen, Kooperationen bei der Durchführung klinischer Studien oder eine stärkere öffentliche Beteiligung an der Finanzierung unterschiedlicher Aktivitäten.

Auf der Basis einer umfassenden Istzustandsanalyse relevanter Verfahren und Initiativen werden Handlungsoptionen abgeleitet, die sich an politische Entscheidungsträger in Deutschland richten. Sie zielen darauf ab, die Stärken des deutschen FuE-Standortes zukünftig noch besser einzusetzen, um solche Arzneimittel und Medizinprodukte zu entwickeln und bereitzustellen, mit denen die gesundheitliche Situation insbesondere in den am wenigsten entwickelten Ländern nachhaltig verbessert werden kann.

Das TAB-Projekt, das mit dem vorliegenden Bericht abgeschlossen wird, hatte zwei Erarbeitungsphasen. Zunächst wurden der medizinisch-technische Innovationsprozess, alternative Programme und Konzepte zur kommerzialisierten Forschung, Entwicklung und Produktion sowie die internationalen handelspolitischen Rahmenbedingungen und ihre gesundheitsbezogenen Auswirkungen durch Gutachten fachlich fundiert. Nach Vorlage und Sichtung der eingegangenen Gutachten wurde in Abstimmung mit den Berichterstattern für TA beim Deutschen Bundestag eine zweite Projektphase vereinbart, in der die derzeitigen FuE-Aktivitäten des Standorts Deutschland zur Bekämpfung von vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten detailliert erfasst und vertiefend untersucht werden sollten.

Kooperation mit Gutachtern

3.

In der ersten Projektphase wurden zur Erschließung der Themenfelder medizinisch-technische Innovationsprozesse und neue Anreizmöglichkeiten folgende Gutachten vergeben:

- *Medikamente für Afrika – Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation. Innovations- und Produktionsprozesse von Arzneimitteln – alternative Programme und Konzepte zur kommerzialisierten Forschung, Entwicklung und Produktion.* Prof. Richard Rottenburg, Dr. Uli Beisel, Nele Jensen, Sung-Joon Park, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle
- *»From Bench to Bedside«: Innovations- und Produktionsprozesse von Medizintools – alternative Konzepte zur Förderung von kommerzieller und nicht-kommerzieller*

FuE, die einen breiten Zugang zu Innovationen sicherstellen. Oliver Moldenhauer, Philipp Frisch, Spring Gombe-Götz, Berlin

Durch die Vergabe von zwei Gutachten sollte der Sachverhalt und die damit einhergehende oft kontroverse Debatte möglichst aus sich ergänzenden Perspektiven erschlossen werden. Im ersten Gutachten wird in einem Top-down-Ansatz insbesondere die relevanten globalisierten Regulations- und Handlungszusammenhänge als Teil einer strukturellen Transformation globaler gesundheitsorientierter Entwicklungshilfe thematisiert (Rottenburg et al. 2012, S. 7). Im zweiten Gutachten werden in einem Bottom-up-Ansatz auch die Perspektiven von NGO in das Projekt eingebracht. In beiden Gutachten wird auch auf die Debatte zur (Un-)Geeignetheit der bestehenden Strukturen eingegangen.

Um die Thematik der internationalen innovations- und handelspolitischen Rahmenbedingungen zu erschließen, wurde ein drittes Gutachten vergeben:

- *Bittere Pillen oder faire Deals? Europäische Freihandelsabkommen zwischen Innovationsschutz und Medikamentenversorgung.* Dr. Thomas R. Eimer (unter Mitwirkung von Charlotte Schöne), Berlin

In der Vertiefungsphase des Projekts sollte ein weiteres Gutachten die spezifischen FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten Krankheiten deutscher FuE-Akteure umfassend erheben und analysieren:

- *Medikamente für Afrika. Potenziale des Standorts Deutschland zur Bekämpfung von vernachlässigten Krankheiten.* Suzanne Edwards, Dr. Thomas Mertenskötter, Finnja Glaue, Dr. Stefanie Meredith, Josephine Meister, Berlin/Hamburg/Genf

Die vier Gutachten bilden eine wichtige Informationsbasis für den vorliegenden Bericht. Das Fallbeispiel Malaria wurde aus dem Gutachten von Rottenburg et al. (2012) abgeleitet und von der Autorin ausgebaut und erweitert. Die Ausführungen zu den zusätzlichen Möglichkeiten, Forschung und Entwicklung (FuE) zu vernachlässigten Krankheiten anzuregen und die FuE-Kosten von den Arzneimittelpreisen zu entkoppeln, stützen sich auf Moldenhauer et al. (2012) und wurden durch Rottenburg et al. (2012) untermauert. Die Ausführungen zu relevanten Schutzrechten am geistigen Eigentum und deren internationaler Ausgestaltung basieren wesentlich auf dem Gutachten von Eimer (2012). Die Darstellung der medizinisch-technischen FuE-Aktivitäten deutscher Akteure beruhen auf den Arbeiten von Edwards et al. (2013).

Die Darstellungen und Ausführungen in den Gutachten wurden durch umfangreiche eigene Recherchen verifiziert und erweitert. Insbesondere die epidemiologische Problembeschreibung, die Erweiterung des Fallbeispiels Malaria, die Strukturierung vielfältiger Maßnahmen entlang der Innovationsprozesskette und die Veranschaulichung vielfältiger Initiativen anhand von Praxisbeispielen wurden in erheblichem Umfang von der TAB-Projektleiterin ergänzt oder zusätzlich erarbeitet. Die Ergebnisse der Gutachten und der eigenen Recherchen wurden im vorliegenden Endbericht zusammengeführt. Im laufenden Text sind jeweils Verweise darauf enthalten, welche Passagen sich schwerpunktmäßig auf welche Gutachten stützen. Die Verantwortung für die Auswahl, Strukturierung und Verdichtung des Materials, dessen Zusammenführung mit weiteren Quellen sowie eigenen Recherchen

und Analysen liegt selbstverständlich bei der Verfasserin dieses Berichts, Dr. Katrin Gerlinger.

Den Gutachterinnen und Gutachtern sei für ihre detailreichen Gutachten sowie ihre Kooperationsbereitschaft bei der mehrmaligen Überarbeitung ihrer Ausführungen sehr herzlich gedankt. Seitens des TAB geht ein besonderer Dank an Dr. Christoph Kehl und Dr. Arnold Sauter, die durch Gegenlesen und detailliertes Kommentieren zur Verbesserung des vorliegenden Berichts entscheidend beigetragen haben, sowie an Marion Birner und Brigitta-Ulrike Goelsdorf für die Erstellung der Grafiken, das Endlayout und für die gründliche Durchsicht des Manuskripts.

Herausforderungen bei der Berichtserstellung und Aufbau des Berichts

4.

Seit Jahren wird eine intensive Debatte geführt, mit welchen Maßnahmen Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten nicht nur besser, sondern inzwischen auch noch möglichst effizient befördert werden können, welche Ergänzungen und Begrenzungen des kommerzialisierten pharmakologischen Innovationssystems notwendig und zielführend sind und wie umfassend bisherige Marktmechanismen ergänzt oder gar ersetzt werden sollten. Viele Argumente werden in dieser Debatte aufgeworfen und diskutiert, längst nicht alle lassen sich empirisch fundieren – ein idealer Nährboden auch für überspitzte Formulierungen, verkürzte Darstellungen, Schwarz-weiß-Zeichnungen, Gut-böse-Zuweisungen bis hin zu David-gegen-Goliath-Positionierungen. Die Debatte wird stets – auch in Deutschland – mit persönlichem Engagement und mitunter sehr emotional geführt. Verständlich, schließlich geht es um ein wichtiges Menschenrecht. Auch die Gutachter weisen auf eine Vielzahl von Akteuren mit teilweise gegensätzlichen Positionen zu Möglichkeiten und Grenzen von Lösungsansätzen hin. Bei der genaueren Betrachtung und Hinterfragung einzelner Argumente eröffnet sich meist ein hochkomplexer Sachverhalt mit lokalen, nationalen und globalen Akteursgruppen und vielfältigen Ursachen- und Wirkungsverflechtungen.

Vor diesem Hintergrund wurden die in Auftrag gegebenen Gutachten intensiv gesichtet, Darstellungen und Argumente verifiziert sowie die Aussagen mit vielfältigen weiteren Studien und Publikationen zur Thematik abgeglichen. Der vorliegende Bericht basiert auf einer umfassenden Istzustandsbestimmung. Diese ermöglicht es, unterschiedliche Ideen und Initiativen, die in die Debatte zur Verbesserung der derzeitigen Situation eingebracht werden, anhand ihrer Praxisrelevanz einzuordnen. Was ist Theorie, was wird bereits ausprobiert, was schon umfangreich angewendet und realisiert? Mit diesem Vorgehen soll die Debatte über die Möglichkeiten und Verantwortlichkeiten zur Stärkung der Forschung und Entwicklung in Bezug auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten und der besseren Ausrichtung des Innovationssystems auf eben diese Krankheiten sachlich fundiert werden.

In *Kapitel II* wird zunächst ein Problemaufriss auf globaler Ebene vorgenommen. Relevante Definitionen von Gesundheit und deren Einschränkung durch Krankheiten werden vorgestellt sowie die diesbezügliche staatliche Verantwortung hervorgehoben, die sich aus

dem völkerrechtlich fixierten Menschenrecht auf Gesundheit ergibt. Anhand einer empirischen Istzustandsbeschreibung werden die Möglichkeiten der Erfassung und Messung von krankheitsbedingten Gesundheitsdefiziten sowie deren Grenzen insbesondere in Entwicklungsländern umrissen. Die derzeitigen globalen Ansätze zur Ableitung eines entsprechenden krankheits- und/oder entwicklungsländerspezifischen FuE-Bedarfs und deren Grenzen werden dargestellt. Aufgrund der besonderen staatlichen Verantwortung bei der Realisierung des Menschenrechts auf Gesundheit wird auch die Forschungsfinanzierung in Bezug auf vernachlässigte Krankheiten durch die öffentliche Hand angesprochen.

Kapitel III gibt anhand des Fallbeispiels Malaria einen tieferen Einblick in den aktuellen Stand des Wissens und der Technik sowie den Aktivitäten zur Verbesserung der derzeitigen Situation. Das in den vergangenen Jahren intensivierte FuE-Engagement und die dadurch hervorgebrachten Produkte zur Prävention, Diagnostik und Behandlung werden vorgestellt. Aus den existierenden Bekämpfungsmöglichkeiten und deren Lücken ergeben sich diverse FuE-Herausforderungen, um die malariabedingten globalen Krankheitslasten weiter zu senken. Die Fallstudie veranschaulicht die besonderen Herausforderungen, die sich ergeben, wenn eine Krankheit nicht *nur* individuell behandelt, sondern global bekämpft werden soll (Stichwort Resistenzentwicklungen). Dabei wird auch auf neuere Partnerschaften bei der Produktentwicklung eingegangen, sofern aus diesen bereits Produkte hervorgegangen sind. Ziel ist es, die Vielfalt und den Umfang der FuE-Herausforderungen zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten zu veranschaulichen und ein konkretes Beispiel für die sich anschließenden Ausführungen zum medizinisch-technischen Innovationssystem und zu den in FuE-Pipelines befindlichen Produktkandidaten für neue Bekämpfungsstrategien zu bieten.

Kapitel IV stellt das gegenwärtige medizinisch-technische Innovationssystem mit seinen unterschiedlichen Phasen und den jeweiligen FuE-Aufgaben und Akteuren vertiefend dar – das System, in dem während der letzten Jahrzehnten armutsassoziierte Krankheiten vernachlässigt wurden. Im Mittelpunkt stehen die Prozesse des pharmakologischen Innovationssystems, auf Besonderheiten und Abweichungen in Bezug auf andere Produktgruppen oder Prozessinnovationen wird flankierend eingegangen. Neben der Darstellung der aufeinanderfolgenden FuE-Schritte zur Produktbereitstellung werden insbesondere die Initiativen zur Öffnung der Forschungsinfrastrukturen und -ergebnisse (mitunter auch als Open Innovation bezeichnet) sowie zum Technologietransfer und zur Kapazitätsbildung vor allem in Afrika vorgestellt. Denn mit diesen wird derzeit die Hoffnung verbunden, die bestehende forschungsseitige Vernachlässigung schrittweise zu überwinden. Die Entwicklung eines nach wie vor fehlenden Malariaimpfstoffs wird als Fallbeispiel herangezogen, um einen kontinuierlichen Anwendungsbezug zu ermöglichen.

Kapitel V widmet sich im ersten Teil den derzeit vorherrschenden marktwirtschaftlichen Finanzierungsformen des medizinisch-technischen Innovationssystems. Diese auf dem Schutz geistigen Eigentums aufbauenden Verfahren werden von Kritikern als eine Ursache für die forschungsseitige Vernachlässigung von armutsassoziierten Krankheiten betrachtet. Die bestehenden Marktmechanismen stoßen jedoch nicht nur bei diesen Krankheiten an ihre Grenzen. Auch in den Industrieländern gibt es unterschiedliche Situationen, in denen Forschung und Entwicklung nicht in erforderlichem Maß angeregt werden. Die Instrumente, mit denen Industrieländer eigenem Marktversagen entgegenwirken, zeigen auch Optionen

für armutsassoziierte Krankheiten auf. Im zweiten Teil des Kapitels wird auf die internationalen Vereinbarungen zum Schutz von geistigem Eigentum und deren Begrenzung bei Gesundheitsgefährdungen eingegangen. Mögliche Folgen europäischer Freihandelsabkommen werden entsprechend dem Untersuchungsauftrag vor allem hinsichtlich möglicher Einschränkungen von TRIPS-Flexibilitäten analysiert. Auch in Bezug auf die Nutzung geistigen Eigentums gibt es inzwischen Initiativen zur Öffnung, gemeinsamen Nutzung und sozialverträglichen Anwendung, die abschließend ebenfalls vorgestellt werden.

Kapitel VI gibt einen Überblick über die bereits etablierten forschungspolitischen Instrumente zur Förderung entsprechenden Engagements. Im Mittelpunkt stehen die Aktivitäten in Deutschland und damit die Komponenten des spezifischen Förderkonzepts für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF): die nationale und europäische Forschungsförderung, die Beteiligung an EDCTP, die Unterstützung von PDP sowie die Stärkung afrikanischer FuE-Aktivitäten im Gesundheitsbereich. Das entsprechende forschungspolitische Engagement Deutschlands wird mit dem der USA und Großbritanniens verglichen – zwei Länder, die ähnlich wie Deutschland wichtige medizinisch-technische Innovationsstandorte sind, denen aber seit Jahren erheblich größeres Engagement bezüglich auf PRND-FuE attestiert wird. In der Debatte um die Intensivierung dieser FuE-Aktivitäten wird mitunter ein stärkeres international abgestimmtes Vorgehen gefordert. Ideen und Initiativen werden vorgestellt, durch die entsprechende Forschung und Entwicklung zusätzlich angeregt und/oder gemeinsam finanziert werden sollen (FuE-Fonds). Letztere werfen regelmäßig Fragen nach der Steuerung und den Vergabestrukturen auf. Die Möglichkeiten und Grenzen, dies gegenwärtig unter dem Dach der WHO zu verhandeln, werden kurz skizziert.

Kapitel VII liefert eine Momentaufnahme der Aktivitäten deutscher FuE-Einrichtungen zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten. Diverse FuE-Projekte wurden identifiziert, an denen öffentlich finanzierte wie auch privatwirtschaftlich agierende Einrichtungen teilnahmen. Ziel ist es hier, einen Einblick in die Vielfalt der deutschen Forschungs- und Akteurslandschaft zu geben, Tätigkeitsschwerpunkte aufzuzeigen und besondere Stärken des Forschungsstandorts Deutschland in Bezug auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten herauszuarbeiten. Eine Verbindung zu den in Kapitel VI vorgestellten Förderungen gibt Aufschluss über die Umsetzung und die Reichweite der einzelnen Komponenten.

In *Kapitel VIII* werden in einer kurzen Gesamtschau die bereits in den Kapiteln IV bis VI bereichsspezifisch angesprochenen Handlungsoptionen, die sich insbesondere an politische Entscheidungsträger in Deutschland richten, zusammengefasst. Sie zielen insgesamt darauf ab, wie die Beteiligung des deutschen medizinisch-technischen Innovationssystems zur Entwicklung und Bereitstellung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten nachhaltig verbessert werden kann.

In mehreren *Anhängen* wird ein strukturierter Überblick gegeben über die im Bericht thematisierten vernachlässigten, armutsassoziierten Krankheiten, die berücksichtigten EU-Handelsabkommen, die Geschäftsmodelle und die Tätigkeitsspektren der unterschiedlichen PDP, die im Zeitraum von 2010 bis 2013 relevanten deutsche FuE-Akteure sowie die durchgeführten klinischen Studien und Kooperationsprojekte im Rahmen der EDCTP.

Gesundheit und Krankheiten in Entwicklungsländern – Definitionen und globaler Problemaufriss **II.**

Vor der eingehenden Befassung mit dem medizinisch-technischen Innovationssystem und seinen Anreizmechanismen wird zunächst ein Überblick über relevante Begriffe, Kategorien und Klassifikationen sowie Divergenzen bei Definitionen der zu berücksichtigenden Krankheiten gegeben. Damit soll ein Rahmen für die thematische Fokussierung und die Verwendung von Begrifflichkeiten innerhalb des Berichts geschaffen werden. Auch soll der Versuch einer epidemiologischen Problembeschreibung unternommen und die derzeitigen Möglichkeiten und Grenzen von datenfundierten globalen Gesundheitsanalysen aufgezeigt werden.

Der im Titel mitgeführte Begriff Entwicklungsländer steht für eine armutsdifferenzierende globale Betrachtung der Produktentwicklung zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation. Es gibt vielfältige Ansätze, Armut mittels Kennziffern darzustellen und Länder danach zu klassifizieren. Im vorliegenden Bericht wird bei der globalen Darstellung der gesundheitlichen Situation die Länderklassifikation der Weltbank verwendet, die anhand des Bruttoinlandsprodukts pro Kopf (BIP) vier einkommensbezogene Ländergruppen bildet.¹ Sie ermöglicht eine eindeutige Zuordnung aller Länder und in der Folge einerseits eine Gegenüberstellung der ärmsten und wohlhabendsten Länder und andererseits – durch die zwei mittleren Gruppen – auch einen Blick auf mögliche Entwicklungspfade.

In Kapitel II.1 steht der Begriff Gesundheit im Fokus. Vorgestellt werden global relevante Definitionen, auf denen das entsprechende Menschenrecht aufbaut, denn darauf gründen sich vor allem staatliche Verantwortungsbereiche. Die Möglichkeiten und Grenzen, Gesundheit und gesundheitliche Defizite zu bestimmen, werden umrissen. Kapitel II.2 wechselt die Perspektive und betrachtet die Einschränkung der Gesundheit durch Krankheiten. In globalen Analysen häufig verwendete Gruppierungen und Indikatoren zur Quantifizierung von krankheitsspezifischen Gesundheitsdefiziten werden vorgestellt. In Kapitel II.3 wird ein Einblick in die empirische Befundlage zu Krankheiten gegeben, die im Kontext gesundheitsbezogener Entwicklungshilfe (Development Assistance for Health [DAH]) und forschungsseitiger Vernachlässigung vorrangig thematisiert werden. Im Rahmen der DAH wird seit etlichen Jahren daran gearbeitet, bereits zugelassene Arzneimittel

1 Die Weltbank definierte mit der sogenannten Atlasmethode bis 2014 insgesamt 36 LIC (BIP pro Kopf unter 1.035 US-Dollar), 48 LMIC (1.036 bis 4.085 US-Dollar), 55 UMIC (4.086 bis 12.615 US-Dollar) und 75 HIC; über 12.616 US-Dollar) (<http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD> [22.1.2015]). Die Liste der LIC ist nicht deckungsgleich mit der von den Vereinten Nationen verwendeten Liste der LDC, bei der neben ökonomischen auch soziale Entwicklungsdimensionen berücksichtigt werden. Derzeit umfasst die Liste knapp 50 Länder.

in großem Umfang in Entwicklungsländern verfügbar zu machen. Unterschiedliche Initiativen wie Gavi² oder der GFATM³ wurden dafür etabliert (Kap. IV.2.4). Doch längst nicht für alle Krankheiten gibt es adäquate Produkte, die den Bedürfnissen vor Ort entsprechen.

Kapitel II.4 thematisiert die Möglichkeiten und Grenzen der Feststellung eines spezifischen Forschungs- und Finanzierungsbedarfs. Es wird den Fragen nachgegangen, durch wen und wie ein spezifischer FuE-Bedarf zu vernachlässigten Krankheiten festgestellt wird und welche Dokumentationen seit einigen Jahren auf- und ausgebaut werden, um entsprechende Aktivitäten sowohl medizinisch-sachlich als auch finanziell zuzuordnen und abzubilden.

Gesundheit: Definition, Menschenrecht, Ungleichheit

1.

Gesundheit kann auf unterschiedlichen Ebenen betrachtet werden: einerseits auf der Ebene der Person (individualmedizinischer Fokus) und andererseits auf der überindividuellen Ebene (Public-Health-Fokus), wobei Bevölkerungsgruppen je nach Untersuchungsperspektive gebildet werden. Häufig werden Gruppierungen nach Geschlecht, Alter oder besonderen Risikofaktoren vorgenommen. Zusätzlich zum seit Langem verwendeten Public-Health-Begriff wird seit einigen Jahren auch von International Health oder Global Health gesprochen (Rottenburg et al. 2012, S. 19 ff.). Mit diesen Begriffen soll die schrittweise erweiterte Betrachtungsebene von internationalen Vergleichen bis hin zu globalen Systemanalysen auch begrifflich verankert und expliziter dargestellt werden. Gemein ist allen Ansätzen, dass sie den Gesundheitszustand von (Teil-)Populationen betrachten und auch soziale Zusammenhänge und Gerechtigkeitsfragen einbeziehen. Da auch bei globalen Gesundheitsanalysen in der Regel Bevölkerungsgruppen miteinander verglichen werden, gewinnen Definitionen und Klassifikationen an Bedeutung, um die empirische Datenbasis je nach Untersuchungsfrage aufzubereiten.

Die wohl bekannteste personenbezogene Definition, die Gesundheit als einen Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens (und nicht nur des Fehlens von Krankheit oder Gebrechen) auffasst, wurde 1946 international vereinbart und in der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) niedergelegt (WHO 1946, S. 1). Laut dieser Definition wird Gesundheit als qualitativer Idealzustand beschrieben, den ein-

2 Gavi bündelt die Impfstoffnachfrage der knapp 50 Least Developed Countries, subventioniert die jeweils national benötigten Impfstoffe und stellt diese den Ländern bereit. Deutschland beteiligt sich seit 2006 an der Finanzierung, für den Zeitraum von 2011 bis 2015 mit 177,4 Mio. US-Dollar (zum Vergleich: Großbritannien als größtes Geberland stellte mehr als das 12-Fache bereit [2.165,5 Mrd. US-Dollar]). Für die Jahre 2016 bis 2020 erhöhte Deutschland seinen Beitrag auf 600 Mio. US-Dollar (www.gavi.org/funding/donor-profiles/ [22.1.2015]).

3 GFATM hilft bisher in 140 Ländern bei der Bereitstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zur Bekämpfung der »großen Drei« über spezifische nationale Programme. Deutschland ist nach den USA, Frankreich und Großbritannien absolut das viertgrößte Geberland, belegt in Relation zur Wirtschaftskraft bisher jedoch nur Platz 9 (www.theglobalfund.org/documents/core/financial/Core_PledgesContributions_List_en/ [22.1.2015]).

zelne Individuen durchaus temporär erreichen können. Wegen der Existenz von Krankheiten und Gebrechen ist dieser Idealzustand auf überindividuellen Ebenen prinzipiell unerreichbar, woraus ein immerwährender gesellschaftlicher Gesundheitsbedarf (Unmet Health Need) abgeleitet werden kann.

Gesundheit als Menschenrecht

1.1

Von der Völkergemeinschaft wird Gesundheit als ein Grundrecht jedes Menschen bzw. als allgemeines Menschenrecht aufgefasst (Moldenhauer et al. 2012, S. 14 f.). Aufbauend auf der Charta der Vereinten Nationen und der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte wurde 1966 der Internationale Pakt über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte (International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights [ICESCR]), kurz UN-Sozialpakt, verabschiedet. Durch diesen erkennen die Vertragsstaaten u. a. das Recht eines jeden auf das für ihn erreichbare Höchstmaß an körperlicher und geistiger Gesundheit (Art. 12 Abs. 1 ICESCR) an und verpflichten sich u. a., erforderliche Maßnahmen zur Vorbeugung, Behandlung und Bekämpfung von Krankheiten und zum Zugang zu medizinischer Versorgung im Krankheitsfall zu ergreifen (Art. 12 Abs. 2 ICESCR).⁴ Der UN-Sozialpakt trat 1976 nach der Ratifizierung durch 35 Staaten, darunter auch Deutschland, in Kraft. Seit 1985 obliegt dem UN-Ausschuss für Wirtschaftliche, Soziale und Kulturelle Rechte (Committee on Economic, Social and Cultural Rights [CESCR]) die Umsetzungskontrolle.

Die dem Sozialpakt beigetretenen Staaten (bisher 164)⁵ verpflichten sich, die aufgeführten Menschenrechte zu schützen – wobei sie schrittweise vorgehen können –, Umsetzungspläne zu entwerfen, diese nach und nach zu realisieren, rechtsverletzende Maßnahmen zu unterlassen und im 5-Jahresrhythmus entsprechende nationale Fortschrittsberichte an den CESCR zu übermitteln. Dieser bewertet die Berichte und gibt einerseits detaillierte Rückmeldungen an die einzelnen Länder und kann andererseits zur Präzisierung einzelner Paktrechte auch »allgemeine Kommentare« ableiten. Ein solcher Kommentar zum Recht auf das »Höchstmaß an Gesundheit« wurde im Jahr 2000 veröffentlicht (CESCR 2000). Darin werden vier Kernelemente des Rechts auf Gesundheit definiert (BMZ 2009, S. 8):

- > *Verfügbarkeit* (Availability) u. a. von funktionierenden Gesundheitseinrichtungen und essenziellen Medikamenten;
- > diskriminierungsfreie und erschwingliche *Zugänglichkeit* (Accessibility) zu Gesundheitseinrichtungen einschließlich Medikamenten für alle;
- > *Annehmbarkeit* (Acceptability) von Gütern und Dienstleistungen unter Beachtung medizinischer Ethik und kultureller Werte der jeweiligen Bevölkerung, sofern diese nicht gegen Menschenrechte verstoßen;

4 www.institut-fuer-menschenrechte.de/fileadmin/user_upload/PDF-Dateien/Pakte_Konventionen/ICESCR/icescr_de.pdf (4.5.2015)

5 Der ICESCR wurde bis 2015 von 169 Staaten unterschrieben, 164 haben ihn ratifiziert (<http://indicators.ohchr.org/> [4.5.2015]).

- wissenschaftlich und medizinisch angemessene *Qualität* (Quality) aller relevanten Instrumente, einschließlich qualitätsgeprüfter Medikamente und medizinischer Ausstattung.

Laut Hestermeyer (2012) wurde der Sozialpakt als Rechtsgrundlage lange Zeit insbesondere in den westlichen Industrieländern nur wenig beachtet, vor allem weil er sehr vage Formulierungen und positive Pflichten des Staates enthält, die staatliches Tätigwerden verlangen. Der Sozialpakt wurde ursprünglich im Kontext des Kalten Krieges verortet, in dem die kommunistischen Länder positive Staatsverpflichtungen befürworteten, wohingegen die westliche Welt eher politische Rechte präferierte, durch die der Staat daran gehindert wurde, in zivile Rechte einzugreifen. Seitdem einige Entwicklungs- und Schwellenländer etliche Rechte des Sozialpakts in ihre Verfassungen aufgenommen haben, gewinnt dieser jedoch an Bedeutung.

Die Unbestimmtheit der Formulierungen wird, trotz des entsprechenden CESCR-Kommentars, nicht nur bezüglich der Ziele, sondern auch bei den Maßnahmen zur Zielerreichung deutlich, denn die teilnehmenden Staaten entscheiden selbst, wie sie den Sozialpakt in ihrem Hoheitsbereich konkret umsetzen. Die Etablierung von spezifischen Programmen und/oder das Unterlassen von zugangsbehindernden Aktivitäten kann bei der Arzneimittelversorgung z. B. Möglichkeiten zur Preis- und Wettbewerbsregulierung, Importzölle, aber auch patentrechtliche Maßnahmen betreffen. Einige Schwellenländer nutzen diese Möglichkeiten seit Jahren intensiv (Kap. V.2.1). Aufgrund der Unbestimmtheit der Formulierungen und des weiten Ermessensspielraums bei der nationalen Implementierung ist die Justiziabilität und damit jegliche Form der Sanktionierung bei Verstößen höchst eingeschränkt oder wird ganz infrage gestellt (ausführlicher in Hestermeyer 2007, S. 76 ff.).

Der UN-Sozialpakt ist grundsätzlich nur für Staaten mit Achtungs-, Schutz- und Gewährleistungspflichten bindend – nicht jedoch für Unternehmen oder zivilgesellschaftliche Akteure. Vor diesem Hintergrund haben die Regierungen der Industrieländer, in denen bisher wesentliche Teile der medizinischen Forschung und Entwicklung stattfinden, eine doppelte Verantwortung: Sie müssen einerseits ihre nationale Gesundheitsarchitektur, zu der auch das medizinisch-technische Innovationssystem gehört, schützen, um das Gesundheitshöchstmaß auf nationaler Ebene kontinuierlich anzustreben. Andererseits haben sie auch eine globale Verantwortung, weil sich die relevanten FuE-Ressourcen vorrangig in diesen Ländern befinden.

Aus der Begrenztheit einsetzbarer Mittel ergibt sich ein fortwährender Abwägungsprozess zur Ressourcenallokation. Eine Quantifizierung von gesundheitsbezogenen Parametern ist diesbezüglich hilfreich.

Erfassung von Gesundheitszuständen und –ungleichheiten

1.2

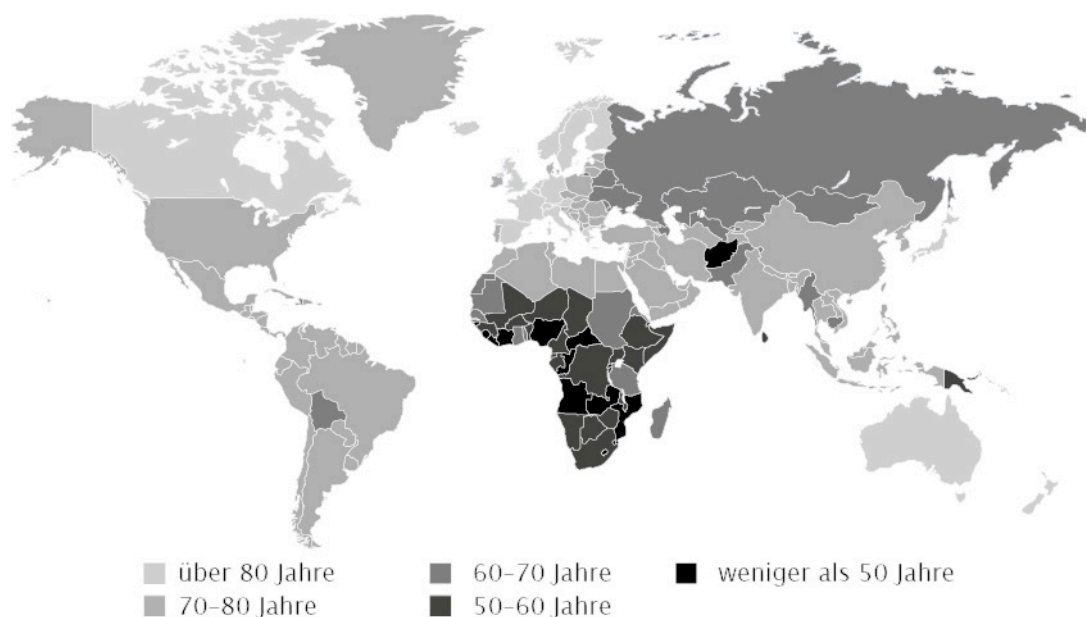
Ebenso wie Gesundheit kann auch der sogenannte Gesundheitsbedarf sehr weit gefasst werden. Dieser ergibt sich aus der Abweichung des tatsächlichen Zustands vom bestmöglich erreichbaren Zustand und impliziert eine konkretere Zustandsbeschreibung. Es gibt verschiedene quantitative Ansätze, um Gesundheit bzw. Gesundheitszustände zu bestimmen.

Meist werden letztere über mehr oder weniger aufwendig zu berechnende Indikatoren dargestellt. Diese Quantifizierung ist vielfach eine Voraussetzung, um sowohl medizinisch-technische als auch gesundheitspolitische Maßnahmen zur Verbesserung der Situation zu begründen und zu bewerten.

Weltweit erhobene Indikatoren, die den allgemeinen Gesundheitszustand abzubilden versuchen, sind z. B. die (gesunde) Lebenserwartung (bei globalen Vergleichen meist die zu erwartende Zeitspanne von der Geburt bis zum Tod) oder die Kindersterblichkeit bzw. -überlebensrate. Global steigt die (gesunde) Lebenserwartung im Zeitverlauf, vor allem aber mit zunehmendem Wohlstand. Trotz der Verbesserungen über die Zeit sind diese Indikatoren nach wie vor in Low-Income Countries (LIC) am niedrigsten (mittlere Lebenserwartung: 62 Jahre; mittlere gesunde Lebenserwartung: 53 Jahre; Kindersterblichkeit im ersten Lebensjahr pro 1.000 Lebendgeburten: 53), steigen mit zunehmendem Wohlstand und sind in High-Income Countries (HIC) am höchsten (mittlere Lebenserwartung: 79 Jahre; mittlere gesunde Lebenserwartung: 70 Jahre; Kindersterblichkeit im ersten Lebensjahr pro 1.000 Lebendgeburten: 5) (Abb. II.1).⁶

Abb. II.1

Prognostizierte Lebenserwartung weltweit (2010 bis 2015)



Quelle: UN 2006, S. 80 ff.

Diese Diskrepanz zwischen armen und reichen Ländern ist ein klarer Beleg für eine armutsassoziierte Gesundheitsungleichheit auf globaler Ebene und zugleich Anlass für vielfältiges Engagement. Diese Indikatoren können auch genutzt werden als mögliche *Endpunkte*, anhand derer die Wirksamkeit unterschiedlicher gesundheitsbezogener Maßnahmen bewertet wird, z. B. bei nationalen Fortschrittsberichten entsprechend dem UN-Sozialpakt oder den Millenniumszielen (sogenannte Health Impact Assessments).

⁶ apps.who.int/gho/data/view.main.700?lang=en; <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1300RWB?lang=en> (5.5.2014)

Um Effekte von einzelnen medizinisch-technischen Innovationen zu bewerten, müssen kleinskaligere und spezifischere Bezugsgrößen gewählt werden. Dafür wird Gesundheit als Abwesenheit von Krankheit bzw. Krankheit als Einschränkung von Gesundheit verstanden (zwei Pole einer stetigen Skala mit fließenden Übergängen).

Ein situationsbezogen festgelegter Zustand auf der Gesundheits-Krankheits-Skala bildet jeweils den Bezugswert oder Endpunkt, anhand dessen Veränderung die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Eindämmung von Krankheiten bzw. zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation bewertet wird (Health Technology Assessment). Auch in der medizinischen Forschung – insbesondere bei der Entwicklung neuer pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten – wird mittels Festlegung krankheitsspezifischer Endpunkte und deren Veränderung bzw. Verbesserung die therapeutische Wirksamkeit bzw. der gesundheitliche Nutzen dieser neuen Maßnahme belegt und bewertet (Kap. IV). Jede Feststellung eines Gesundheitsbedarfs (Unmet Health Need) legitimiert FuE-Anstrengungen, was aber nicht bedeutet, dass jedes Gesundheitsdefizit auch immer FuE-Anstrengungen erfordert oder mit einem FuE-Bedarf oder -defizit einhergeht. Gerade im Kontext der wohlstandsdifferenzierenden Betrachtung von Gesundheit muss hinterfragt werden, ob es tatsächlich einen FuE-Bedarf gibt, weil keine geeigneten Produkte verfügbar sind (Availability), oder ob vielmehr ein Zugangsproblem vorliegt (Accessability), weil neuentwickelte Produkte insbesondere in armen Ländern zu teuer sind und deshalb nicht in ausreichender Menge eingesetzt werden können (Kap. II.4.1).

Krankheiten: Einschränkung der Gesundheit

2.

Anders als für Gesundheit gibt es für Krankheiten seit Jahrzehnten dezidierte Beschreibungen mit spezifischen Symptomen sowie Kriterien und Merkmale zur genauen Bestimmung (z. B. klinische Malaria: Körpertemperatur über 37,5 °C und Erregerkonzentration im Blut über 2.500/µl; Kap. III). Auch werden Klassifikationen kontinuierlich weiterentwickelt, mittels derer Gesundheitsungleichheiten vor allem auf gesellschaftlicher Ebene dargestellt werden können.

Klassifikationen und Gruppierungen

2.1

Die international gebräuchlichste Beschreibung und Systematik von Krankheiten ist die von der WHO herausgegebene und regelmäßig überarbeitete International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). Als hochdifferenzierte Zustandsbeschreibung ist sie insbesondere in der Medizin für die Diagnostik und im medizinisch-technischen Innovationsprozess für die Quantifizierung des therapeutischen Nutzens einer Maßnahme hilfreich (Kap. IV).

Für globale Analysen zum Gesundheitszustand großer Bevölkerungsgruppen ist die ICD, die derzeit auf der höchsten Aggregationsebene immer noch 22 Kapitel umfasst,⁷ meist weniger gut geeignet. Dafür werden Krankheiten anhand unterschiedlicher Kriterien weiter aggregiert, z. B.:

> nach der Übertragungsform:

- *Übertragbare bzw. Infektionskrankheiten* werden durch parasitäre Krankheitserreger (u. a. Viren, Bakterien, Mikro-/Makroparasiten) verursacht, die entweder direkt von Mensch zu Mensch (M-M) oder durch spezifische Überträger (meist Tiere, auch als Vektoren bezeichnet) weitergegeben werden. Man bezeichnet diesen Überträger auch als Zwischenwirt, wenn ein Krankheitserreger diesen für seine Entwicklung oder Vermehrung zwingend braucht. Neben Tuberkulose, HIV/Aids und Malaria – auch als die »großen Drei« bezeichnet – sind viele Krankheiten, die insbesondere in Entwicklungsländern verbreitet sind, Infektionskrankheiten (Anhang 1).
- *Nichtübertragbare Krankheiten* werden durch diverse andere Faktoren verursacht (subjektive Faktoren, wie z. B. Bewegungsarmut, Ernährung, Drogenkonsum, oder umweltbedingte Faktoren, wie z. B. Luftverschmutzung). Nichtübertragbare Krankheiten sind z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes.

> nach der Häufigkeit des Auftretens:

- *Seltene Krankheiten* (Rare/Orphan Diseases) sind in etlichen Industrieländern genau definiert (EU: 0,05 % der Einwohner sind betroffen [unter 0,25 Mio. EU-Bürger]; Japan: unter 0,4 % [unter 0,05 Mio. Einwohner]; USA: unter 0,75 % [unter 0,2 Mio. Einwohner]).⁸ Aufgrund des geringen nationalen Behandlungsbedarfs gibt es in diesen Ländern spezifische Verfahrensregeln, um einer Vernachlässigung vor allem des pharmakologischen Innovationssystems aufgrund zu geringer Nachfrage und zu schwacher Marktmechanismen entgegenzuwirken (Kap. V.1.3). Nach dieser Definition gehören u. a. die »großen Drei« in den Industrieländern zu den seltenen Krankheiten, während sie in Entwicklungsländern alles andere als selten auftreten (Kap. II.3.2).
- *Häufiger auftretende Krankheiten* (nicht näher definiert): Aufgrund der größeren Verbreitung kann über den damit einhergehenden kontinuierlichen Behandlungsbedarf die notwendige FuE in Marktstrukturen refinanziert werden, es wird keine forschungsseitige Vernachlässigung angenommen.
- *Sehr häufig auftretende Krankheiten* (mitunter auch als Volks- oder Zivilisationskrankheiten bezeichnet): Trotz großer Nachfrage nach Behandlungsmöglichkeiten und vielfältigen medizinischen Forschungs- und Behandlungsaktivitäten verursachen sie nach wie vor erhebliche Krankheitslasten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ II, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen). Einige Industrieländer le-

7 In der 10. Version der ICD werden Krankheiten der ersten Hierarchieebene in 22 Kapiteln differenziert, die 261 Gruppen mit mehr als 2.000 Kategorien und mehr als 12.000 Subkategorien umfassen (www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-who/ [5.5.2014]).

8 EU: Verordnung (EG) Nr. 141/2000; USA: Orphan Drug Act (1983) und Rare Disease Act of 2002; Japan: Revised Orphan Drug Regulations (1993)

- gen zur Bekämpfung der vor allem dort sehr häufig auftretenden Krankheiten spezifische Förderprogramme auf, um FuE-Aktivitäten zusätzlich zu forcieren (z. B. Rahmenprogramm Gesundheitsforschung in Deutschland; Bundesregierung 2010).⁹
- > nach der Armutsassoziation und den Krankheitslasten (WHO-Typisierungskonzept, CEWG 2012b, S. 1 f.; Tab. II.1):
 - *Typ-I-Krankheiten* sind weit verbreitet und treten in reichen wie auch in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen ähnlich häufig auf. Außerdem ist die für die Krankheit ermittelte Last, gemessen als Verlust gesunder Lebensjahre (Kap. II.2.2), annähernd ähnlich bis maximal dreifach erhöht in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen im Vergleich zu Ländern mit hohem Einkommen (z. B. Krebserkrankungen; ausführlichere Liste in CEWG 2012b, S. 5 f.);
 - *TYP-II-Krankheiten* treten ebenfalls in reichen und Ländern mit *geringem* und mittlerem Einkommen auf, in letzteren jedoch deutlich häufiger; die Krankheitslast ist in diesen Ländern 3- bis 35-fach höher (z. B. Aids, Tuberkulose; ausführlichere Liste in CEWG 2012b, S. 4 f.);
 - *TYP-III-Krankheiten* treten fast ausschließlich in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen auf, die Krankheitslast ist gegenüber den reichen Ländern um mehr als den Faktor 35 erhöht (z. B. Malaria, afrikanische Schlafkrankheit; ausführlichere Liste in CEWG 2012b, S. 3 f.).
 - > nach der regionalen Verbreitung (z. B. Tropenkrankheiten, weltweit verbreitete Krankheiten) oder
 - > nach dem Engagement unterschiedlicher FuE-Akteure, diese Krankheiten zu bekämpfen; der Begriff der Vernachlässigung wird in diesem Kontext verwendet (Kasten II.1 u. Tab. II.1).

Die genannten Gruppierungen sind ad hoc plausibel, auch wenn manche Abgrenzungskriterien unscharf sind (z. B. anhand welcher Kriterien Armut festgestellt wird) und es auch zwischen den Gruppierungen mehr oder weniger starke Überschneidungen gibt. Malaria ist per Definition in den Ländern des Nordens eine seltene Krankheit, während sie in den tropischen Ländern durchaus als Volkskrankheit bezeichnet werden kann (Bundesregierung 2012, S. 5). Mit Blick auf das unterschiedlich stark ausgeprägte Engagement verschiedener FuE-Akteure sind in den vergangenen Jahren mehrere ähnliche, aber nicht deckungsgleiche Bezeichnungen zu *vernachlässigten Krankheiten* entstanden, die zwar oft die gleiche Intention haben, im Detail mitunter aber dennoch voneinander abweichen (Kasten II.1 u. Tab. II.1).

Diese Definitionen vernachlässigter Krankheiten werden für diverse Zwecke, ob zur Darstellung bestimmter Defizite oder des Engagements spezifischer Akteure, in unterschiedliche Listen von Krankheiten übersetzt (Tab. II.1). Diese oft ähnlichen im Detail, aber nicht immer deckungsgleichen Listen schränken die studienübergreifende Vergleichbarkeit von Datensätzen und den auf diesen aufbauenden Analyseergebnissen häufig ein (Kap. II.3.2).

9 Durch das Rahmenprogramm Gesundheitsforschung werden seit 2009 sechs Deutsche Zentren für Gesundheitsforschung aufgebaut, für neurodegenerative, Diabetes-, Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie für Infektions- und chronische Lungenkrankheiten.

Kasten II.1

Vernachlässigte Krankheiten – Definitionen

Vernachlässigte Krankheiten (Neglected Diseases [ND])

Benutzt wird der Begriff u. a. von zwei im Aufbau befindlichen Datenbanken:

- > Beim G-Finder (Global Funding of Innovation for Neglected Diseases)¹⁰ werden mittels eines dreistufigen Verfahrens unter diesem Begriff Krankheiten zusammengefasst, die Menschen in Entwicklungsländern überproportional betreffen und zu deren Bekämpfung neue Produkte erforderlich sind, die gegenwärtig nicht im Rahmen von Marktstrukturen entwickelt werden (Moran et al. 2014, S. 7). Alle gelisteten ND sind Infektionskrankheiten und Krankheiten des Typs II oder des Typs III. Je nach FuE-Finanzierung werden drei Vernachlässigungsstufen gebildet (Tab. II.1, Spalte G-Finder; Kap. II.3).
- > Beim Global Health Primer¹¹ werden 25 Infektionskrankheiten oder Krankheitsgruppen als vernachlässigt eingestuft (Tab. II.1, Spalte GH-Primer).

Vernachlässigte tropische Krankheiten (Neglected tropical diseases [NTD])

- > Die WHO definiert 17 Infektionskrankheiten explizit als NTD, die nahezu ausschließlich in den ärmsten Ländern verbreitet sind (Typ II oder Typ III; Tab. II.1), aber im Gegensatz zu den »großen Drei« kaum wahrgenommen werden. Die meisten Krankheiten entwickeln sich schleichend bis zu einem chronischen Zustand, ohne tödlich zu enden. Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 27) behindern sie die sozioökonomische Entwicklung. Die Auswahlkriterien bzw. -verfahren für eine Aufnahme auf die Liste werden seitens der WHO nicht näher definiert. Die Vernachlässigung scheint sich allgemein auf die (inter)nationale gesundheitspolitische Wahrnehmung und das Engagement zu beziehen, ohne dass spezifische FuE-Aktivitäten konzeptionell explizit berücksichtigt werden. Die WHO setzt inzwischen einen strategischen Schwerpunkt auf deren Bekämpfung, vorrangig mittels Prävention und Behandlung, bisher kaum mittels spezifischer FuE-Aktivitäten (WHO 2013a).
- > Auch Murray et al. (2012a; Kap. II.3) verwenden den Begriff NTD und definieren ihn ähnlich, aber nicht deckungsgleich zur WHO, z. B. wird auch Gelbfieber eingeschlossen (obwohl es seit Jahrzehnten eine Impfung gibt) (Tab. II.1, Spalte GBD).

10 Beim G-Finder wird versucht, FuE-Geldflüsse zu ND weltweit abzubilden. Betreiber ist Policy Cures (eine 2005 gegründete gemeinnützige Analyse- und Beratungseinrichtung zu forschungspolitischen Fragen im Global-Health-Bereich; Sitz: Sydney). Die Gates-Stiftung finanziert die Aktivitäten (http://g-finder.policycures.org/gfinder_report/ [9.1.2014]).

11 Beim Global Health Primer wird versucht, existierende und in Entwicklung befindliche medizinisch-technische Nachweis- und Bekämpfungsstrategien zu ND abzubilden. Betreiber ist BIO Venture for Global Health (eine 2004 von der US-amerikanischen Biotechnology Industry Organization [BIO] gegründete Nonprofitorganisation, Sitz: Seattle). Die Gates-Stiftung finanziert die Aktivitäten (www.bvgh.org/GlobalHealthPrimer.aspx [9.1.2014]).

Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten

Dieser Begriff soll die soziale Dimension der Verbreitung verschiedener Krankheiten betonen (und laut Edwards et al. 2013, S. 15 auch Armutsminderung als Bekämpfungsstrategie wieder stärker in den Fokus rücken), er wird u. a. genutzt

- > vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im speziellen Förderkonzept, durch das FuE-Aktivitäten zu überproportional in Entwicklungsländern verbreiteten Infektionskrankheiten finanziell unterstützt werden; genannt werden die »großen Drei«, die 17 NTD, Krankheiten, die zu einer hohen Kindersterblichkeit in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen führen (wie z.B. bestimmte Durchfallerkrankungen oder bakterielle Meningitis) sowie seit 2015 auch neue und vermehrt auftretende Infektionskrankheiten mit besonderer Bedeutung für Entwicklungsländer (BMBF 2011, S. 3, u. 2015, S. 7) (Tab. II.1, Spalte BMBF);
- > von der European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP; Kap. VI.2.2), die den Begriff der armutsassoziierten Krankheiten in ihrer zweiten Förderphase ab 2014 verwendet und im Wesentlichen die gleichen Krankheiten wie das BMBF darunter fasst (aufgrund der Aktualität schließt EDCTP auch Ebolafieber bereits explizit ein) (Tab. II.1, Spalte EDCTP).¹²

12 www.edctp.org/calls-and-grants/scope/ (5.11.2014)

Tab. II.1 Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten: Klassifikationen

	Krankheiten (ICD-10-Klassifizierung der WHO)	WHO ¹	GBD ²	G-Fin- der ³	GH- Primer ⁴	EDCTP ⁵	BMBF ⁶
Big 3	HIV/Aids (B20–24)	Typ II		(1)			
	Tuberkulose (A15–19)	Typ II		(1)			
	Malaria (B50–54)	Typ III		(1)			
NTD	Protozoenkrankheiten (außer Malaria) (B55–64)						
	Leishmaniose (B55)	Typ III	NTD	(2)			
	afrikanische Schlafkrankheit	Typ III	NTD	(2)			
	Chagaskrankheit (B57)	Typ III	NTD	(2)			
	multiple Infektionen (B64)			(2)			
	Helminthosen (B65–83)						
	Schistosomiasis (Bilharziose) (B65)	Typ III	NTD	(2)			
	sonstige Trematoden (B66)		NTD				
	Echinokokkose (B67)		NTD				
	Zystizerkose (B69)		NTD	(2)			
	Drakunkulose (B72)						
	Onchozerkose (Flussblindheit) (B73)	Typ III	NTD	(2)			
	lymphatische Filariose (Elephantiasis) (B74.0)	Typ III	NTD	(2)			
	bodenübertragene Helminthosen (STH) (B75–79)	Typ II/III	NTD	(2)			
	Denguefieber (A90–91)	Typ III	NTD	(2)			
	Lepra (A30)	Typ III		(3)			
	Buruli-Ulkus (A31.1)			(3)			
	Trachom (A71)	Typ III	NTD	(3)			
	Treponematosen (A66)						
	Tollwut (Rabies) (A82)		NTD				
	Gelbfieber (A95)		NTD				
Typ II	infektiöse Darmkrankheiten (A00–09)	Typ II		(2)			A
	bakterielle Pneumonien (J12–18; P23)	Typ II		(2)/B	B	C	A
	bakterielle Meningitis (G00)	Typ II		(2)/D			A
	Ebolaviruslast (A98.4)						
	akutes rheumatisches Fieber (I00–02)			(3)			A
	Hepatitis C (Genotyp 4) (B17.1; B18.2)			(2)			
	Leptospirose (A27), Kryptokokkose des Gehirns (B45.1)			(3)			

■ Starke Vernachlässigung wird angenommen/Krankheit ist im Programm voll berücksichtigt.
 ■ Vernachlässigung wird teilweise angenommen.

TYP II/III: WHO hat Krankheiten bislang nur beispielhaft, nicht vollständig zugeordnet.

GBD: keine Markierung, wenn Krankheiten nicht der Gruppe Malaria/NTD zugeordnet wurden.

G-Finder: drei FuE-Finanzierungssegmente: (1) über zwei Drittel aller FuE-Mittel; (2) über 20 %; (3) unter 1 % FuE-Mittel pro Krankheit

A: Krankheiten, die zu einer hohen Kindersterblichkeit in Entwicklungsländern führen; B: Streptokokkeninfektionen; C: Infektionen der unteren Atemwege; D: Meningokokkeninfektion

Quellen: 1: CEWG 2012b; 2: Murray et al. 2012a; 3: Moran et al. 2014, S. 9; 4: bvgh 2014; 5: EDCTP 2014; 6: BMBF 2015, S. 7 f.

In dem vorliegenden Bericht soll auf der Basis einer Istzustandsanalyse zu Krankheiten, die insbesondere in Entwicklungsländern verbreitet sind und dort erhebliche Lasten mit sich bringen, eine über einzelne Krankheiten hinausgehende Betrachtung des medizinisch-technischen Innovationssystems angesichts schwacher oder versagender Marktstrukturen erfolgen und Möglichkeiten der Stärkung und Unterstützung diskutiert werden. Der epidemiologische Teil der Untersuchung (Kap. II.3) baut auf Klassifikationen und Daten der WHO und GBD-Studien auf. Der Einblick in die Finanzierung entsprechender FuE-Aktivitäten basiert auf den G-Finder-Erhebungen (Kap. II.4). Bei sozioökonomischen Betrachtungen der Marktstrukturen und der FuE-Stärkung wird der vom BMBF und der EDCTP benutzte Begriff der vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten (PRND) verwendet (Kap. VI).

Krankheiten, die mehrere Quellen als vernachlässigt und/oder armutsassoziiert ansehen, werden im Anhang 1 mit ihren jeweiligen Krankheitsbildern, dem Wissensstand zu deren Verbreitung, den derzeit verfügbaren Bekämpfungsmöglichkeiten und dem attestierten FuE-Bedarf dargestellt. Durch die Übersetzung von Krankheitsgruppen in konkrete Listen werden viele, aber nicht alle forschungsseitig vernachlässigten und/oder armutsassoziierten Krankheiten erfasst und sichtbar gemacht. Krankheiten die dadurch nicht erfasst werden, können noch weiter in den Hintergrund treten. Beispiele dafür sind West-Nil-, Marburg- oder Ebolafieber. Das West-Nil-Fieber, das in Teilen Afrikas u. a. wegen der wenig ausgebauten Gesundheitssysteme selten diagnostiziert und erfasst wird, zählt nach saisonalen Ausbrüchen in den USA nicht mehr zu den armutsassoziierten Krankheiten (WHO Typ II oder III). Marburgfieber ist aufgrund der geringen Häufigkeit nach wie vor weitgehend außerhalb der Erfassung, ähnlich wie Ebolafieber, das vor dem Ausbruch im Jahr 2014 von keiner Liste vernachlässigter Krankheiten erfasst wurde. Diese Beispiele verdeutlichen die Grenzen globaler Ansätze zur Erfassung und darauf aufbauender Ressourcenallokation.

Indikatoren zu Verbreitung und Schwere von Krankheiten

2.2

Es gibt verschiedene Ansätze, um das Ausmaß von Krankheiten und ihren Folgen zu quantifizieren. Zu den »großen Drei« werden regelmäßig krankheitsspezifische epidemiologische Berichte veröffentlicht (z. B. UNAIDS 2014; WHO 2014a u. 2014b). Zu den NTD, PRND oder anderen Krankheitsgruppen gibt es bisher noch kein harmonisiertes Berichtswesen (Moldenhauer et al. 2012, S. 33; WHO 2013a). Da in der Debatte um vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten und deren gesellschaftliche Folgen mitunter unscharfe und teilweise divergierende Angaben gemacht werden, sollen die Indikatoren, die dazu herangezogen werden und auf die sich auch diese Untersuchung gelegentlich bezieht, kurz erläutert werden.

Bevölkerung in endemischen Gebieten

Der Verweis auf endemische Gebiete bzw. Länder oder Regionen und die dort lebende Bevölkerung ist ein sehr weit gefasster Ansatz, der Gebiete und/oder Personengruppen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko ausweist – gebräuchlich u. a. bei Infektionskrankheiten, die durch einen geografisch begrenzt vorkommenden Erreger und/oder Vektor übertragen

werden. Relevant ist die Bestimmung endemischer Gebiete vor allem bei flächendeckenden prophylaktischen Bekämpfungsprogrammen (z. B. Insektenbekämpfung, Impfungen, Wurmuren) und prognostischen Modellen zur Verbreitung von Krankheiten (z. B. die durch den Klimawandel verursachte Ausbreitung des Lebensraumes von bestimmten Mückenarten und damit die Ausweitung der Gebiete, in denen z. B. Malaria oder Denguefieber auftreten kann; Anhang 1). Zur Bewertung des tatsächlichen Ausmaßes einer Krankheit und ihrer Folgen sind diese Angaben nur bedingt aussagekräftig.

Morbidität und Mortalität

Die derzeit am häufigsten verwendeten krankheitsbezogenen Indikatoren sind Morbiditäts- und Mortalitätskennziffern. Die Morbidität drückt aus, wie häufig eine Krankheit auftritt. Sie ist der Oberbegriff für Inzidenz (Anzahl oder Rate von Neuerkrankungen innerhalb eines Zeitraums) und Prävalenz (Anzahl oder Rate aller Erkrankungen). Anhand dieser Kennziffern kann man erkennen, welche Erkrankungen sich häufen und welche zurückgehen. Häufig gibt es unterschiedliche nationale Auffassungen, an welchem Punkt man vom Auftreten einer Krankheit spricht (z. B. wird von HIV/Aids teilweise ab positivem Infektionsbefund, teilweise ab einer bestimmten Viruslast, dem Beginn von Behandlungen oder erst mit dem Auftreten spezifischer Symptome gesprochen). Die Dauer, Schwere und Folgen von Krankheiten bleiben bei Morbiditätskennziffern weitgehend unberücksichtigt.

Mortalität steht für die Sterblichkeit einer Personengruppe allgemein oder spezifisch aufgrund von Krankheiten. Sie ist ein Indikator für die Schwere von Krankheiten, ohne die Vielfalt von gesundheitseinschränkenden, aber nicht tödlichen Folgen abzubilden.

Das Konzept der globalen Krankheitslast

In Global-Health-Analysen gibt es seit vielen Jahren Bemühungen, neben Morbidität und Mortalität auch die Einschränkungen von Gesundheit bzw. Lebensqualität zu berücksichtigen und zu erfassen. Anfang der 1990er Jahre wurde von der Weltbank und der WHO in Zusammenarbeit mit der Harvard University das Konzept der globalen Krankheitslast (Global Burden of Disease [GBD]) entwickelt, um einerseits länder- und kulturübergreifende Vergleiche von Krankheitslasten oder Gesundheitsungleichheiten zu ermöglichen und andererseits gesundheitspolitische Maßnahmen als Investitionen darstellen und deren Effekte beziffern zu können (Weltbank 1993, S. 12).

Die globale Krankheitslast beruht auf zwei komplexen, miteinander verknüpften Indikatoren: Der eine quantifiziert die durch Krankheit vorzeitig verlorenen Lebensjahre (Years of Life Lost [YLL]), der andere krankheitsbedingte, temporäre Gesundheitseinschränkungen (Years Lived with Disability [YLD]) (Kasten II.2). Die Summe der beiden Indikatoren ergibt behinderungsbereinigte Lebensjahre (Disability-adjusted Life Years [DALYs]¹³) –

13 Umgekehrt wird mit dem Quality-adjusted-Life-Years-Konzept (QALY-Konzept) versucht, einen Gewinn an Lebenszeit zu quantifizieren (Produkt aus gewonnener Lebenszeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität). Diese Kennziffer kann zur Nutzenbewertung von medizinischen oder gesundheitspolitischen Maßnahmen verwendet werden.

die definierte Maßeinheit der globalen Krankheitslast. Hohe Werte repräsentieren einen erheblichen Verlust an gesunden Lebensjahren infolge von Krankheiten. Gesundheitsungleichheiten werden quantifiziert, indem die tatsächliche Situation (infolge von Krankheiten mit Beeinträchtigungen gelebte und durch vorzeitigen Tod verlorene Lebenszeit) mit einer Idealsituation (bei voller Gesundheit bis zu einer angenommenen Standardlebenserwartung) ins Verhältnis gesetzt wird.

Das Konzept der globalen Krankheitslast wird seit seiner Einführung kritisiert: Es sei insgesamt zu vereinfachend, die Annahmen zur Gewichtung und Bewertung seien willkürlich und je nach Art der Gewichtung würden bestimmte Altersgruppen auf- bzw. abgewertet. Auch könnten keine komplexen gesellschaftlichen Folgen abgebildet werden, wie z. B. die erheblichen Einschränkungen der allgemeinen medizinischen Versorgung oder die vielfältigen sozioökonomischen Folgen, die 2014 durch den Ausbruch des Ebolafiebers in einigen westafrikanischen Regionen verursacht wurden. Trotz dieser Kritik liegt der Wert dieses Konzepts in der Möglichkeit, erstmals auch nichttödliche Krankheitsfolgen zu quantifizieren und den Gesundheitszustand einer Population in makroökonomische Analysen integrieren zu können (Jamison et al. 2013, S. 1904 f.). Für die WHO-Typisierung von Krankheiten oder die Definition von vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten und die Etablierung spezieller Förderkonzepte zu deren Bekämpfung wird zunehmend auf die globale Krankheitslast als Bewertungsgrundlage zurückgegriffen.

Kasten II.2

Indikatoren der globalen Krankheitslast

Der YLL-Indikator wird aus krankheitsspezifischen, altersdifferenzierten Mortalitätsraten, der normalen Lebenserwartung einer Population und Gewichtungsfaktoren für unterschiedliche Lebensphasen sowie Diskontierungsraten ermittelt. Die Idee dieses Indikators ist es, die Bedeutung unterschiedlicher Krankheiten für eine Gesellschaft zu bestimmen, die Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen zu quantifizieren und die Ausgaben nicht nur als Kosten, sondern als volkswirtschaftliche Investitionen aufzufassen, die einen gesellschaftlichen »Gewinn« (Senkung verllorener Lebensjahre einer Population) mit sich bringen. Die Berechnung ist bis heute umstritten, denn durch die Gewichtung und Diskontierung werden Personen in bestimmten Lebensphasen auf- bzw. abgewertet – ein Vorgehen, das gegenwärtig nur aus singular volkswirtschaftlicher Perspektive legitimierbar ist. Es gibt u. a. unterschiedliche Auffassungen, ob NTD über- oder unterbewertet werden (ausführlicher z. B. in King/Bertion 2008; Murray et al. 2012c).

Der YLD-Indikator ist das Produkt aus krankheitsspezifischer Prävalenzrate, mittlerer Dauer der jeweiligen Gesundheitseinschränkungen und einem Gewichtungsfaktor für die Stärke der Einschränkungen. Er ermöglicht erstmals, auch nichttödliche Krankheitsfolgen abzubilden und in Global-Health-Analysen zu berücksichtigen. Auch bei diesem Indikator wird eine kontroverse Debatte um die Bewertung bzw. Gewichtung von gesundheitlichen Einschränkungen geführt. Beispielsweise wurde im GBD-Modell des Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) ein Lebensjahr eines HIV-Positiven unter antiretroviraler Behandlung zu 5,3 % als verloren und ein Jahr mit Tuberkulose zu 33,1 % als verloren bewertet (Moldenhauer et al. 2012, S. 30).

Epidemiologischer Istzustand

3.

Globale Datensätze

3.1

Am empirischen Fundament, auf dem die Berechnungen der gesundheits- und krankheitsbezogenen Indikatoren aufbauen, wird seit Jahrzehnten gearbeitet. Für einige Länder, die Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten seit Langem dezidiert erfassen, gibt es inzwischen eine umfangreiche Datenbasis, auf deren Grundlage für vielfältige Krankheiten alters- und geschlechtsdifferenzierte Fallzahlen erhoben und daraus Raten und Indikatoren nicht nur hochaggregiert, sondern auch differenziert ausgewiesen werden können. Vielfältige Entwicklungstrends können inzwischen aus immer längeren Zeiträumen abgeleitet werden, was die Schätzungen von Gewichtungsfaktoren oder Raten bzw. Indikatoren robuster macht. Fehlt diese Datenbasis, werden einzelne Werte modell- und damit annahmebasiert geschätzt. Für Länder ohne umfangreiche Gesundheitsberichterstattung und für die vorrangig nur dort verbreiteten Krankheiten sind Annahmen zur Krankheitsverbreitung teils mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.

Es gibt unterschiedliche Institutionen, die Datensätze zum Gesundheitszustand bzw. zur Verbreitung von Krankheiten und deren Folgen auf globaler Ebene zusammenstellen. Innerhalb der UNO sind dies vor allem die WHO, die Weltbank und das UN-Sonderprogramm UNAIDS. Die WHO ist seit jeher für die internationale Gesundheitsberichterstattung zuständig, die weitgehend auf den nationalen Gesundheitsdaten der Mitgliedstaaten aufbaut und diese harmonisiert, aber auch eigene Schätzungen vornimmt. Neben den nach wie vor jährlich publizierten World Health Statistics¹⁴ baut die WHO gegenwärtig ein interaktives Global Health Observatory (WHO GHO)¹⁵ auf, über das bereits umfangreiche Datenbestände frei verfügbar sind. In diesen regelmäßig aktualisierten Datenpublikationen werden nationale und regional aggregierte Indikatoren zu diversen Krankheiten bzw. Krankheitsklassen ausgewiesen, darunter HIV/Aids, Tuberkulose sowie teilweise Malaria. Vernachlässigte tropische Krankheiten werden jedoch höchstens bruchstückhaft thematisiert. Auch die Weltbank, die vielfältige Indikatoren zur gesellschaftlichen Entwicklung erhebt und berechnet, stellt über das eigene Datenrepositorium vielfältige Gesundheitsdaten benutzerfreundlich bereit.¹⁶

Zu beachten ist, dass alle UN-Organisationen als zwischenstaatliche Vereinigungen im Wesentlichen auf staatlich autorisierten nationalen Datensätzen aufbauen. Eine Garantie, dass diese nationale Gesundheitsberichterstattung frei von politischer Instrumentalisierung ist oder dass sie lokale oder temporäre Gegebenheiten und Entwicklungen zeitnah und genau abbilden kann, gibt es nicht – weder für Entwicklungs- noch für Industrieländer. Beispielsweise sind über UNAIDS keine Daten zur HIV/Aidsausbreitung in den USA, Russland, Japan oder in vielen europäischen Ländern verfügbar (UNAIDS 2014). Das jüngste Beispiel, das die Grenzen dieser Datenquelle vor Augen führt, ist der Ausbruch des Ebolafiebers in Westafrika im Sommer 2014. Die WHO hat die Situation im Gegensatz zur

14 www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ (5.5.2014)

15 www.who.int/gho/en/ (20.5.2014)

16 <http://data.worldbank.org> (12.12.2014)

NGO Ärzte ohne Grenzen, die in den Krisengebieten vor Ort im Einsatz war, anfangs erheblich unterschätzt, was u. a. zur Folge hatte, dass Hilfsprogramme von Geberländern ebenfalls verzögert anliefen (Harnrieder/Kreuder-Sonnen 2014). Mitunter werden durch rückwirkende Rekalkulationen und unterschiedliche Querverweise abweichende Datensätze zu gleichen Indikatoren bereitgestellt. So nennt die Weltbank zwar UNAIDS als Quelle, weist allerdings nicht immer die gleichen Werte zur HIV/Aidsausbreitung aus. Auch zwischen den klassischen Printausgaben (z. B. UNAIDS 2014; WHO 2014a u. 2014b) und Onlinedatenrepositorien gibt es teilweise abweichende Werte bei gleichen Indikatoren.

Um komplementär und unabhängig vom politischen Agieren einzelner Länder oder zwischenstaatlicher Organisationen den Gesundheitszustand der Bevölkerung länderübergreifend nach einheitlichen Verfahren zu ermitteln und um diesbezügliche Verbesserungsmaßnahmen bewerten zu können, finanzierte die Bill & Melinda Gates Foundation¹⁷ (nachfolgend als Gates-Stiftung bezeichnet), im Jahr 2007 den Aufbau des Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) an der University of Washington (Seattle).¹⁸ Unter der Leitung des IHME wurde eine grundlegende Überarbeitung des GBD-Modells und der zugrundeliegenden Datenbasis in Kooperation mit der WHO und mit fünf weiteren namhaften Public-Health-Institutionen in den USA, Großbritannien, Australien und Japan vorbereitet. Mit einer weiteren Finanzierung der Gates-Stiftung haben ca. 500 Wissenschaftler an 300 Institutionen in 50 Ländern über 2 Jahre an der Realisierung dieser Neuberechnung mitgewirkt (ausführlicher z. B. in Murray et al. 2012b; Salomon et al. 2012). Mit dem neuen höher auflösenden GBD-2010-Modell wurden neben Mortalitätszahlen auch die Indikatoren zur globalen Krankheitslast in der höchsten Auflösung für 187 Länder, bis zu 291 Krankheiten, 20 Altersgruppen und 67 Risikofaktoren berechnet. Alle Analyseergebnisse, die auf diesem neuen GBD-2010-Datensatz aufbauen, wurden bisher über die Fachzeitschrift *The Lancet* veröffentlicht.¹⁹ Zwar wird darauf hingewiesen, dass GBD-Daten frei verfügbar seien, in der Praxis gibt es jedoch noch erhebliche Hürden, die einen direkten Datenzugang und die Weiterverwendung der Daten behindern.²⁰

Da die Daten von WHO und IHME auf unterschiedlichen Quellen und Modellen aufbauen und keine einheitlichen Definitionen und Klassifikationen verwenden, sind die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar. Auch die Autoren der GBD-2010-Studie weisen ausdrücklich darauf hin, die ermittelten Daten nur innerhalb der Studie, nicht aber mit Daten aus anderen Quellen quantitativ zu vergleichen (Lozano et al. 2012). Abweichungen ergeben sich insbesondere bei HIV/Aids, Tuberkulose, Malaria und den NTDs. Trotz

17 Die Gates-Stiftung (Gründung: 1999 durch Bill Gates; Sitz: Seattle) setzt sich u. a. zum Ziel, Entwicklung und Gesundheit auf globaler Ebene zu verbessern. Es ist die größte gemeinnützige private Stiftung weltweit (gemessen an den Einlagen). Sie unterstützt sowohl die Impf- und Arzneimittelversorgung in Entwicklungsländern (vor allem durch die Gavi) als auch entsprechende FuE-Aktivitäten (www.gatesfoundation.org/de [30.4.2015]).

18 www.healthmetricsandevaluation.org (30.4.2015)

19 www.thelancet.com/themed/global-burden-of-disease (27.5.2014)

20 Neben dem GBD-Datensatz erfasst das IHME auch die weltweiten Finanzströme der gesundheitsbezogenen Entwicklungshilfe (Development Assistance for Health [DAH]). Dafür werden vielfältige gesundheitsbezogene Maßnahmen angerechnet, u. a. um den Zugang zu bereits entwickelten Arzneimitteln zu verbessern, z. B. die nationalen Beiträge zum GFATM oder zur Gavi (ausführlich in Rotenburg et al. 2012, S. 27 f.).

dieser Abweichungen und nach wie vor bestehenden Unsicherheiten bei etlichen Werten liegt der Mehrwert dieser Berechnungen in der Prüfung der verfügbaren Daten zur Verbreitung von Krankheiten und deren Folgen und der Zusammenführung zu einem flächendeckenden harmonisierten Datenmodell. Mit diesem können globale Analysen durchgeführt, Trends abgeleitet und Verbesserungsmaßnahmen bewertet werden. An ihre Grenzen kommen die Modelle und Berechnungsverfahren in Regionen mit sehr eingeschränkter Gesundheitsberichterstattung, insbesondere bei Krankheiten, die fast ausschließlich dort auftreten.

Befunde

3.2

Alle nachfolgend dargestellten Ländergruppenwerte wurden aus den nationalen Datensätzen der UN-Organisationen oder des IHME entsprechend der 2014 von der Weltbank definierten wohlstandsbezogenen Länderklassifikation berechnet.

Morbidität und Mortalität der »großen Drei«

Für HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria werden Erkrankungszahlen und Todesfälle in allen globalen Datensätzen ausgewiesen. Da Tuberkulose eine typische Folgeerkrankung einer HIV-Infektion ist, sind Doppelzählungen zu berücksichtigen. Die WHO schließt bei der Fallzahlermittlung von Tuberkuloseerkrankungen HIV-Infizierte ein, nicht jedoch bei der Zählung der Todesfälle (Tab. II.2).

Laut UNAIDS²¹ leben derzeit weltweit ca. 33 bis 37 Mio. Menschen mit einer HIV-Infektion, ganz überwiegend in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen, und benötigen antiretrovirale Medikamente, um eine Aids-erkrankung möglichst lange zu verhindern. Im Jahr 2013 infizierten sich 1,9 bis 2,4 Mio. Menschen neu. Trotz der bereits existierenden Behandlungsmöglichkeiten starben im Jahr 2013 ca. 1,5 Mio. Menschen an Aids bzw. aidsverursachten Folgeerkrankungen. Mehr als 11 Mio. Menschen erkrankten an Tuberkulose und waren behandlungsbedürftig, mehr als 1 Mio. Menschen starben weltweit an dieser Krankheit.

Sowohl WHO als auch IHME weisen darauf hin, dass ihre Schätzwerte für Malaria mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind, was u. a. auf häufige Fehldiagnostik (Anhang 1) und Abweichungen zwischen nationalen und globalen Schätzungen zurückzuführen ist. Die WHO schätzte für 2012 weltweit ca. 117 bis 311 Mio. Malariaerkrankungen (Morbidität um ein Vielfaches höher als bei HIV/Aids und Tuberkulose) und ca. 0,42 bis 0,86 Mio. Todesfälle (geringere Mortalität als bei HIV/Aids und Tuberkulose), wobei ca. 90% der Todesfälle in Subsahara-Afrika (SSA) und dort vorrangig bei Kindern unter 5 Jahren auftraten.

Bereits anhand der absoluten Fallzahlen ist ein Wohlstandsgefälle erkennbar, das noch deutlicher wird, wenn die Fallzahlen ins Verhältnis zur Einwohnerzahl gesetzt werden. Je wohlhabender die Länder sind, desto kleiner ist der erkrankte Bevölkerungsanteil und desto weniger Erkrankte sterben an HIV/Aids und/oder Tuberkulose – ein deutlicher Beleg für die

21 www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014/factsheet (18.12.2014)

Armutsassoziation dieser weltweit auftretenden Infektionskrankheiten, die in den ärmsten Ländern besonders viele Opfer fordern (Abb. II.2).

Tab. II.2 Die »großen Drei«: Morbidität und Mortalität (Mio. Menschen)
(Weltbank-Ländergruppen)

	LIC	LMC	UMC	HIC
HIV/Aids (2013)				
Inzidenz	0,7	0,7	0,5	0,03 ¹
Prävalenz	11,9	9,8	9,2	0,5 ¹
Mortalität	0,6	0,55	0,3	0,008 ¹
Tuberkulose (2013) ²				
Inzidenz (mit HIV)	2,1	4,6	2,0	0,3
Prävalenz (mit HIV)	2,8	5,8	2,4	0,4
Mortalität (ohne HIV)	0,3	0,7	0,1	0,03
Malaria (2012)				
Morbidität ³	48–143	66–161	3–7	0,1–0,3
Mortalität	0,2–0,4	0,2–0,4	0,01–0,3	300–600

- 1 Die UNAIDS-Länderdatenbank enthält nur von ca. einem Drittel der HIC Daten (vor allem große Länder mit einer nicht unerheblichen Krankheitsverbreitung, wie die USA und Russland, sind nicht enthalten). Eine Aufsummierung liefert deshalb Werte, die unterhalb globaler Schätzungen liegen.
- 2 HIV- und Tuberkulosekoinfektionen werden in globalen Datensätzen bei jeder Krankheit gezählt, bei den Todesfällen wird HIV/Aids als Ursache angenommen.
- 3 Bei Malaria wird in globalen Datensätzen nicht zwischen Inzidenz und Prävalenz differenziert.

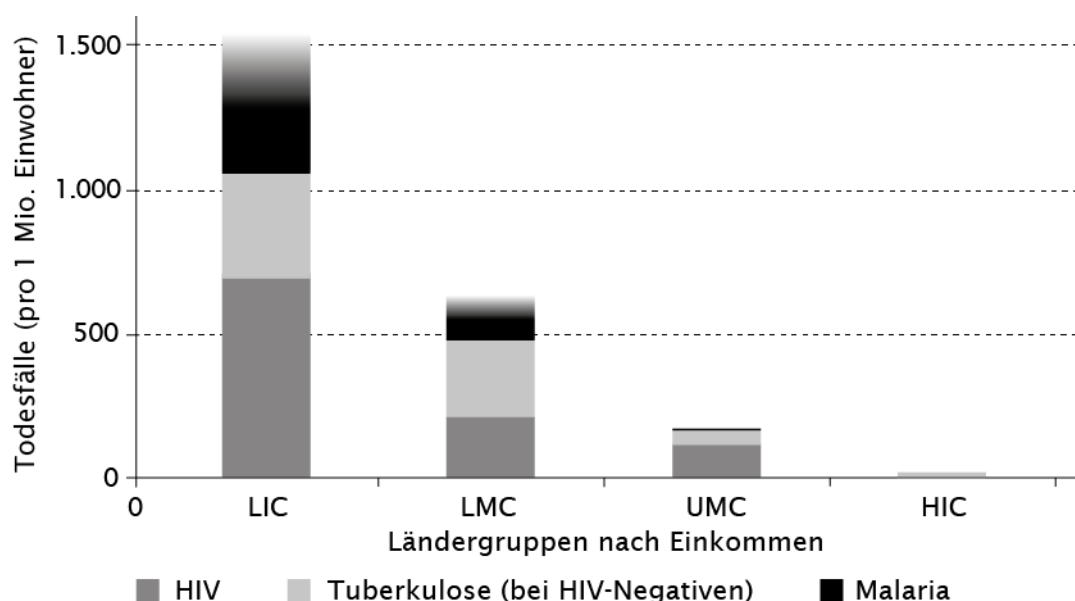
Quellen: HIV/Aids: www.unaids.org/sites/default/files/HIV2013Estimates1990-201322July2014.xlsx (17.12.2014); Tuberkulose: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.1316?lang=en> (17.12.2014) (Achtung! Daten stimmen nicht überein mit Global tuberculosis report 2014 der WHO); Malaria: apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=2971 (17.12.2014)

Aufgrund unterschiedlicher Zählungs- und/oder Schätzverfahren weichen bereits bei den vergleichsweise gut dokumentierten Krankheiten HIV/Aids und Tuberkulose die ermittelten Fallzahlen auf globaler Ebene je nach Datenquelle voneinander ab. Im Vergleich zu UNAIDS- bzw. WHO-Schätzungen werden mit dem GBD-2010-Modell des IHME ca. 15 % weniger Todesfälle weltweit bei HIV/Aids und ca. 15 % mehr infolge von Tuberkulose geschätzt (Lonzano et al. 2012, S. 2120). Wegen der großen Unsicherheiten bei der Malaradiagnostik und Erhebung der Fallzahlen geht man zunehmend zu Intervallschätzungen über (Tab. II.2). Unabhängig von unterschiedlichen Methoden und Modellen, mit denen die Morbiditäts- und Mortalitätszahlen ermittelt werden, weisen alle globalen Datensätze seit einigen Jahren eine weltweite Trendumkehr bei der Krankheitsverbreitung und den Todesfolgen aus (diese Trendumkehr ist auch als ein globales Millenniumsentwicklungsziel bis 2015 explizit definiert worden). Dennoch belegen die nach wie vor hohen Fallzahlen den großen Bedarf an medizinischen Produkten und Verfahren zur Prävention, Diagnostik und

Behandlung dieser Krankheiten. Auch die Notwendigkeit bzw. der Bedarf an Forschung und Entwicklung zur Verbesserung der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten wird regelmäßig mit diesen absoluten Fallzahlen begründet.

Abb. II.2

Die »großen Drei«: Mortalität pro 1 Mio. Einwohner
(Weltbank-Ländergruppen)



Quellen: Tab. II.2; <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL> (17.12.2014)

Zu den von der WHO als Neglected Tropical Diseases (NTD) definierten Krankheiten gibt es bisher nur bruchstückhafte Morbiditäts- und Mortalitätsangaben (Anhang 1).²² Einige Krankheiten sind weit verbreitet (z. B. Wurmerkrankungen, Denguefieber), zu anderen werden derzeit nur geringe Fallzahlen vermeldet (z. B. Buruli-Ulkus, Drakunkulose). Da sie teilweise zu erheblichen gesundheitlichen und/oder sozialen Einschränkungen führen können, ohne dass sie tödlich enden (z. B. Flussblindheit), gilt die globale Krankheitslast für krankheitsübergreifende Betrachtungen als der geeignetere Indikator im Vergleich zu Morbiditäts- und Mortalitätskennziffern.

Globale Krankheitslast

Auch mit der Kennziffer globale Krankheitslast können die 17 NTD bisher nur schwach abgebildet werden. Diese Krankheitslast wird in den globalen Datensätzen für alle definierten NTD zusammen geschätzt. Mit dem Hinweis, die ermittelten Werte zu den NTD auf-

22 Die WHO veröffentlicht unterschiedlich strukturierte Fact sheets zu den einzelnen NTD, ohne systematische epidemiologische Befunde (z. B. WHO 2013a), und auch im GHO werden nicht alle NTD einheitlich dokumentiert.

grund vielfältiger Erhebungs- und Schätzprobleme nur als groben Vergleichswert zu betrachten, wird in Tabelle II.2 der Anteil der »großen Drei« und der NTD am gesamten krankheitsbedingten Verlust gesunder Lebensjahre für die Jahre 2005 und 2010 dargestellt.

2010 verursachten in den ärmsten Ländern die »großen Drei« und die NTD zusammen ca. 19 % der krankheitsbedingt verlorenen gesunden Lebensjahre, wobei der Anteil der NTD um ein Vielfaches kleiner ausgewiesen wird. Im Zeit- und Ländergruppenvergleich wird deutlich, dass die größten Fortschritte bei der Bekämpfung der »großen Drei« in den ärmsten Ländern erzielt wurden, d. h. den Ländern, in denen die Krankheiten auch am stärksten verbreitet sind. Dies ist ein Beleg dafür, dass vielfältige internationale gesundheitspolitische Hilfsmaßnahmen greifen (die auch auf die LIC ausgerichtet und oft auf diese beschränkt sind, Rottenburg et al. 2012, S. 23 ff.).

Aus Tabelle II.2 wird auch ersichtlich, dass bereits in den ärmsten Ländern ca. 80 % der Krankheitslast nicht durch die »großen Drei« und NTD verursacht werden und dass dieser Anteil mit steigendem Wohlstand kontinuierlich zunimmt. Bezieht man alle Krankheiten in die Betrachtung ein (Abb. II.3), wird deutlich, dass neben den »großen Drei« und den NTD auch die anderen als vernachlässigt definierten Infektionskrankheiten des Typs II (infektiöse Darmkrankheiten, Atemwegserkrankungen, Meningitis) insbesondere in den ärmsten Ländern große Krankheitslasten verursachen.

Tab. II.3 Die »großen Drei« und NTD: Anteile an globaler Krankheitslast für 2005 u. 2010 (Weltbank-Ländergruppen)

	LIC	LMC	UMC	HIC
2005				
DALYs* (pro 100.000)	65.488	46.545	27.708	28.933
die »großen Drei« (%)	21,9	10,5	5,3	1,4
NTD** (%)	1,4	1,3	1,0	0,1
2010				
DALYs (pro 100.000)	57.830	42.442	26.272	27.699
die »großen Drei« (%)	17,9	9,4	4,0	1,4
NTD (%)	1,4	1,25	1,0	0,1

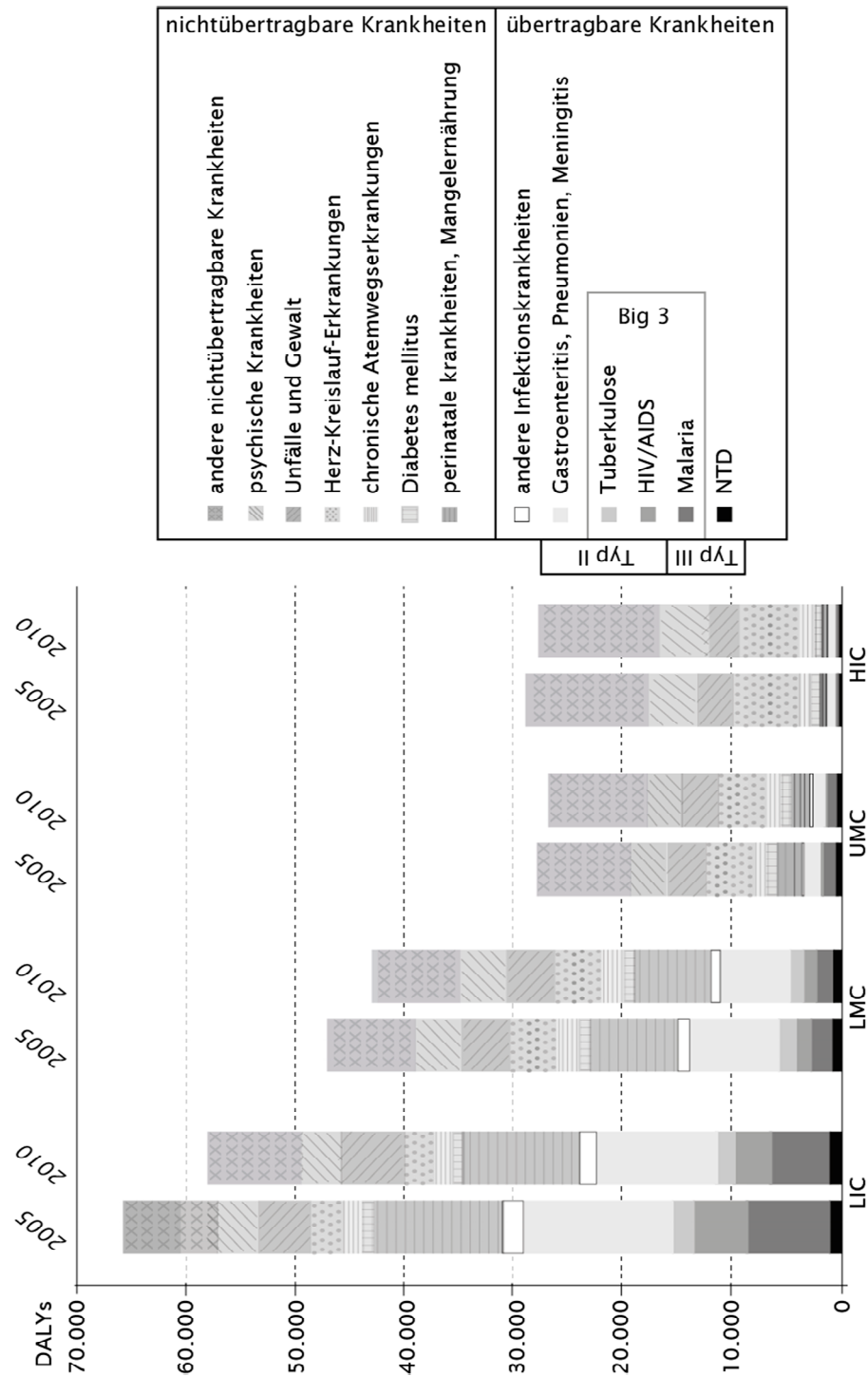
* Disability Adjusted Life Years durch alle Krankheiten (Maß für globale Krankheitslast)

** Neglected Tropical Diseases entsprechend GBD-Klassifikation (Tab. II.1)

Eigene Berechnungen auf Basis des IHME-Datensatzes

Da durch Krankheiten, die vor allem Kinder betreffen (Malaria, Durchfall-, Atemwegserkrankungen, perinatale Erkrankungen und Mangelernährung; Abb. II.3), besonders viele gesunde Lebensjahre verloren gehen, haben diese auch hohe Werte bei der globalen Krankheitslast.

Abb. II.3 Krankheitsbedingter Verlust gesunder Lebensjahre (DALYs pro 100.000 Personen)
Weltbank-Ländergruppen (2005, 2010)



DALYs: Disability Adjusted Life Years durch alle Krankheiten (Maß für globale Krankheitslast)
Eigene Darstellung auf Basis des IHME-Datensatzes

In allen Ländergruppen verursachen nichtübertragbare Krankheiten einschließlich Verletzungen noch weitaus größere Krankheitslasten. Laut Murray et al. (2012c, S. 2202 ff.) sind weltweit nichtübertragbaren Krankheiten ca. 54 % und Verletzungen ca. 11 % der globalen Krankheitslasten zuzurechnen – Tendenz steigend –, was sowohl durch Fortschritte bei der Behandlung von Infektionskrankheiten als auch durch Wachstum und Alterung der Weltbevölkerung erklärt wird. Auch die WHO weist vermehrt auf die große Bedeutung der nichtübertragbaren Krankheiten für die Bevölkerung insbesondere in den Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen hin (z. B. WHO 2014c). Eine tatsächliche globale Betrachtung sollte – auch wenn die vorrangig in den armen Ländern verbreiteten vernachlässigten Krankheiten in den Mittelpunkt gestellt werden – wenn möglich auch Folgedimensionen für den Umgang mit Krankheiten des Typs I mitbedenken.

Grenzen globaler Kennziffern und Analysen

Je nach Krankheit und analytischer Fragestellung sind unterschiedliche epidemiologische Kennziffern geeignet, den jeweiligen Bedarf an medizinischen Produkten zur Prävention, Diagnostik und Therapie quantitativ zu fundieren. Unabhängig von den unterschiedlichen Möglichkeiten zur Quantifizierung von Gesundheitsdefiziten durch Krankheiten (Morbiditäts- bzw. Mortalitätskennziffern oder Krankheitslast) und den Schwierigkeiten bei der Fallzahlbestimmung kann jede Erkrankung, ob vernachlässigt oder nicht, als gesellschaftlicher Gesundheitsbedarf interpretiert werden, der sowohl Behandlung als auch medizinisch-technische FuE legitimiert und erfordert. Inwiefern solche Gesundheitsdefizite insbesondere in armen Ländern durch einen verbesserten Zugang zu bereits existierenden präventiven, diagnostischen und therapeutischen Produkten verringert werden können, oder darüber hinaus FuE-Anstrengungen erfordern, die explizit auf die Bedürfnisse von Entwicklungsländern ausgerichtet sind, lässt sich anhand dieser Kennziffern nicht differenziert feststellen. Dazu sind krankheitsspezifische Fallanalysen nötig (Kap. II.4.1 u. III).

Globale Analysen zum Gesundheitszustand und zu Krankheitslasten kommen auch mit hochauflösenden Modellen und Schätzverfahren insbesondere dann an ihre Grenzen, wenn Krankheiten selten und nur lokal gehäuft auftreten. Akute Krisen können bisher damit kaum wahrgenommen oder adäquat abgebildet werden. Ebolafieber blieb viele Jahre weitgehend unterhalb der Wahrnehmungsgrenze von Global-Health-Analysen. Obwohl die Krankheit Eigenschaften hat, die auch für die NTD charakteristisch sind (Kasten II.1), wurde Ebolafieber vor 2014 weder auf einer Liste geführt noch von einem Programm zu vernachlässigten Krankheiten erfasst. Zwar werden seit dem Krankheitsausbruch in Westafrika im Rahmen des Global Outbreak Alert and Response Network²³ der WHO primäre Ebolaerkrankungs- und -todesfälle dezidiert erhoben, sekundäre gesellschaftliche Folgedimensionen, z. B. durch die erheblichen Einschränkungen der gesamten gesundheitlichen Versorgung in den betroffenen Gebieten, können jedoch auch durch komplexe Kennziffern wie die globale Krankheitslast bisher kaum adäquat abgebildet werden.

23 www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/ (15.1.2015)

Forschungsbedarf und Finanzierungslücken

4.

Die Debatte um das globale Ungleichgewicht von Krankheitslasten und Forschungsaktivitäten und die Ableitung von speziellen Forschungslücken zu armutsassoziierten Krankheiten entspann sich wesentlich mit dem Begriff 10/90 gap, der vor der Jahrtausendwende vom Global Forum for Health Research²⁴ geprägt wurde. Er sollte ausdrücken, dass nur 10 % der weltweiten Ausgaben für Gesundheitsforschung für gesundheitliche Probleme verwendet wurden, die die ärmsten 90 % der Weltbevölkerung betreffen (Moldenhauer et al. 2012; S. 30 f.; Rottenburg et al. 2012, S. 10). Die statistische Methodik, auf der diese Aussage basierte, hat etliche Schwächen (ausführlich z. B. Stevens 2004). Beispielsweise führen auch die forschungsseitig keinesfalls vernachlässigten nichtübertragbaren Krankheiten (u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Diabetes und chronische Atemwegserkrankungen) mehrheitlich in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen zu vorzeitigen Todesfällen (laut WHO [2014c, S. xi] treten 82 % der durch diese Krankheiten weltweit verursachten Todesfälle in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen auf). Auch wenn der Begriff 10/90 gap heute höchstens noch symbolisch verwendet wird und eher von vernachlässigten und/oder armutsassoziierten Krankheiten gesprochen wird, hob er vielfältige forschungspolitische Fragen auf die gesundheitspolitische Agenda und thematisierte globale Gesundheitsfolgen durch forschungspolitische Weichenstellungen.

Seitdem wurden Verfahren weiterentwickelt, neben der Erfassung spezifischer Gesundheitsdefizite von Entwicklungsländern (Kap. II.2) auch entsprechende Forschungs- und Finanzierungslücken fest- und darzustellen (Moldenhauer et al. 2012, S. 29 ff.). Nachfolgend sollen Möglichkeiten und Grenzen der medizinischen Zuordnung von FuE-Aktivitäten (Kap. II.4.1) und der Abbildung der FuE-Finanzierung (Kap. II.4.2) umrissen werden.

Medizinischer FuE-Bedarf

4.1

Ausgehend von den gegenwärtig verfügbaren Möglichkeiten, Krankheiten zu behandeln und zu bekämpfen, kann ein medizinischer FuE-Bedarf für einzelne Krankheiten allgemein, aber auch spezifisch für die Situation in Entwicklungsländern festgestellt werden. Ähnlich wie bei der epidemiologischen Erfassung und Darstellung der gesundheitlichen Situation bzw. deren krankheitsbedingter Einschränkungen gibt es auch bei der Ermittlung des FuE-Bedarfs zwei global relevante Akteursgruppen: Zum einen sind dies multilaterale Initiativen oder Programme unter dem Dach der Vereinten Nationen, die vor allem krankheitsbezogene globale Strategien und Programme verfolgen. Zum anderen engagiert sich auch die Gates-Stiftung in Bezug auf Forschung und Entwicklung und finanziert den Aufbau von Berichts- und Analysestrukturen.

24 1998 gegründete gemeinnützige NGO; 2010 Fusion mit dem Council on Health Research for Development (COHRED, Sitz: Genf); setzt sich für die Förderung der Gesundheitsforschung für gesellschaftliche Entwicklung ein; im 2-Jahresrhythmus wird das Global Forum for Health Research organisiert.

Krankheitsbezogene globale Bedarfsfeststellung

Zu etlichen Krankheiten des Typs II und III gibt es globale Bekämpfungsprogramme und -partnerschaften (von Rottenburg et al. [2012, S. 25 ff.] auch als vertikale Global-Health-Initiativen bezeichnet). In einigen wird die Stärkung von FuE als eine strategische Säule angesehen:

HIV/Aids: UNAIDS²⁵ thematisiert in der gegenwärtigen Bekämpfungsstrategie einen krankheitsspezifischen FuE-Bedarf nur am Rande, vorrangig wird er im Bereich operationeller Prozesse gesehen (u. a. Präventionsstrategien, Effizienzbewertungen, Investitionsanalysen). Hoffnungen werden mit mikrobizidhaltigen Verhütungsmitteln und Impfstoffen verbunden (UNAIDS 2010, S. 50). Im aktuellen Gap-Report werden Innovationen und Forschungsfinanzierung zur Verbesserung kurativer Medikamente und Impfungen als eines von acht Aktionsfeldern genannt. Forschungsbedarf wird auch bei flankierenden politischen Optionen gesehen, um zu gewährleisten, dass geistige Eigentumsrechte und Preise den Zugang zu neuen Produkten nicht beschränken (UNAIDS 2014, S. 302).

Tuberkulose und Malaria: Stop TB Partnership²⁶ und Roll Back Malaria Partnership (RBM)²⁷ haben, ausgehend von den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten (Istzustand; Anhang 1) und gesetzten Bekämpfungszielen, den jeweiligen FuE-Bedarf in den Bereichen Grundlagenforschung, Vektorkontrolle (nur Malaria), Diagnostik, Prävention, Medikamente und operationelle Prozesse global festgestellt und die nächsten FuE-Aktivitäten in den jeweiligen Bereichen genannt (RBM 2008, S. 83 ff.; Stop TB Partnership/WHO 2010, S. 56 ff.). Spezifische FuE-Bedürfnisse von Entwicklungsländern wurden nicht explizit thematisiert (ausführlicher in Kap. III).

NTD: In den globalen Kontroll- und Eliminierungsprogrammen (WHO 2012a) wird auf die bereits etablierten Arzneimittelspendenprogramme (ausführlich in Anhang 1) verwiesen, ein FuE-Bedarf aber nur zu Teilaspekten angesprochen (z. B. spezifischere Lepradiagnostik, um die Eliminierungsziele schneller zu erreichen). Insgesamt wird darauf hingewiesen, dass auch nach der Zielerreichung ein FuE-Bedarf bei der kontinuierlichen Krankheitsüberwachung besteht (u. a. Epidemiologie, Vektorkontrolle), um ein Wiederaufflammen der Krankheiten zu verhindern. Dengue ist die einzige NTD, für die ähnlich wie für die »großen Drei« eine krankheitsspezifische Strategie entwickelt wurde, die auch den FuE-

25 UNAIDS ist das gemeinsame Programm der Vereinten Nationen zur weltweiten Bekämpfung von HIV/Aids (Gründung: 1996 durch Erweiterung des entsprechenden WHO-Programms, Sitz: Genf). Mehr als zehn UN-Organisationen und Initiativen bündeln und koordinieren ihre Initiativen, um die Krankheit nicht nur medizinisch, sondern auch durch vielfältige gesundheits- und entwicklungspolitische Aktivitäten zu bekämpfen (www.unaids.org [30.4.2015]).

26 Die Stop TB Partnership wurde auf Initiative der Weltgesundheitsversammlung etabliert (Gründung: 2000; Sitz des Sekretariats: Genf; durch die WHO administriert), um die Krankheit global zu bekämpfen und die Vision einer tuberkulosefreien Welt zu realisieren. Ihr gehören mehr als 1.300 unterschiedliche Partner (des öffentlichen und privaten Sektors, Stiftungen, NGO, Patientenvereinigungen) an. 2006 wurde der erste Global Plan to Stop Tuberculosis verabschiedet (www.stoptb.org [30.4.2015]).

27 Die Roll Back Malaria Partnership wurde von unterschiedlichen UN-Organisationen etabliert (Gründung: 1998; Sitz des Sekretariats: Genf bei der WHO), um Aktivitäten zur Krankheitsbekämpfung und -ausrottung zu bündeln. Sie hat inzwischen mehr als 500 Partner und verabschiedete 2008 den ersten Global Malaria Action Plan (www.rollbackmalaria.org [30.4.2015]).

Bedarf in den Bereichen Grundlagenforschung, Vektorkontrolle, Diagnostik, Prävention, Therapie und Prozessabläufe beinhaltet (WHO 2012b).

Durchfallerkrankungen und Pneumonien: Bei der Behandlung bzw. Prävention sehen UNICEF, das Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen, und die WHO keinen großen medizinisch-technischen FuE-Bedarf (UNICEF/WHO 2013, S.5). Bei der Diagnostik von Durchfallerkrankungen wird vorrangig bei den medizinischen Grundlagen ein Forschungsbedarf gesehen. Da die Länderprogramme zur Bekämpfung dieser Krankheiten derzeit ausgeweitet werden, steigt jedoch der Druck, die Umsetzung vor Ort zu verbessern und bestehende Barrieren abzubauen. Ein umfangreicher Bedarf wird vor allem bei den operationellen Prozessen gesehen (einschließlich epidemiologischer und soziokultureller Begleitforschung) (UNICEF/WHO 2013, S.34).

Entwicklungsländerbezogene Bedarfsfeststellung

Auch die Gates-Stiftung beschäftigt sich seit etlichen Jahren mit der FuE-Bedarfsfeststellung bzw. der Innovationslücke bei vernachlässigten Krankheiten und finanziert u. a. den Aufbau von zwei unterschiedlichen Berichtsstrukturen, den G-Finder und den Global Health Primer (Kasten II.1).

Global Funding of Innovation for Neglected Diseases

Beim Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-Finder) werden ausschließlich medizinische FuE-Aktivitäten und deren Finanzierungsformen berücksichtigt, die auf spezifische Bedürfnisse von Entwicklungsländern ausgerichtet sind. Dazu werden Krankheiten anhand von drei Kriterien als vernachlässigt klassifiziert und es wird für unterschiedliche medizinisch-technische Teilbereiche differenziert festgestellt, ob ein besonderer FuE-Bedarf besteht, der durch Marktstrukturen nicht erfüllt wird (Moran et al. 2014, S. 7):

- > Die Krankheiten betreffen Menschen in Entwicklungsländern überproportional.
- > Es gibt einen Bedarf an neuen Produkten (zur Bekämpfung dieser Krankheit gibt es bisher gar keine Produkte oder bessere bzw. zusätzliche werden benötigt).
- > Es liegt Marktversagen vor (es gibt keinen ausreichend großen kommerziellen Markt, um FuE-Aktivitäten in der Privatwirtschaft anzureizen) (Kap. V).

Im Zweifelsfall sollen die Kriterien eng gefasst und FuE-Aktivitäten ausgeschlossen werden, die sowohl für kommerzielle als auch für Strukturen mit unzureichenden Marktmechanismen relevant sein können. Es lässt sich diskutieren, ob die einzelnen Kriterien zu vage formuliert sind (z. B.: Was heißt überproportionale Betroffenheit?) und ob Kriterium 1 und 3 tatsächlich unterschiedliche Dimensionen abdecken, oder nicht vielmehr zwei Seiten einer Medaille abbilden. Bisher dienen diese Kriterien jedoch ohnehin nur als Leitlinien für eine expertenbasierte Entscheidung. Ein Team, dem mehr als 20 Wissenschaftler und Produktentwickler angehören, bewertet die Situation fallweise und attestiert einen vollumfänglichen, teilweisen (z. B. nur bei pädiatrischen Therapeutika) oder keinen spezifischen Bedarf in den Bereichen Grundlagenforschung, Diagnostik, Prävention und Therapie (Tab. II.4).

Der FuE-Bedarf zur Verbesserung operationeller Abläufe – in der Gesundheitswirtschaft auch als Prozess- oder Strukturinnovationen bezeichnet (ausführlicher z.B. TAB 2013, S. 25 ff.) – wird beim G-Finder bisher nicht explizit berücksichtigt.

Für HIV/Aids wird beim G-Finder – anders als UNAIDS – durchaus ein FuE-Bedarf gesehen, mitunter nur in Teilbereichen (z. B. pädiatrische Medikamente). Bei Tuberkulose und Malaria wird – ähnlich wie in den globalen Bekämpfungsprogrammen – auch durch das G-Finder-Verfahren ein umfangreicher FuE-Bedarf festgestellt. Bei fünf Krankheiten, die die WHO als NTD definiert hat, erkennt der G-Finder keinen FuE-Bedarf, in der Regel weil bereits entsprechende Produkte zur Behandlung verfügbar sind (Tab. II.4 und Krankheitsübersichten in Anhang 1). Bei etlichen weit verbreiteten Typ-II-Krankheiten (vor allem Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Meningitis) wird ebenfalls ein entwicklungsländer-spezifischer FuE-Bedarf festgestellt.

Nach der Startphase der G-Finder-Erhebung 2007/2008 wurden 2014 die Krankheiten bezüglich ihrer Vernachlässigung neu bewertet. Einerseits wurden drei Krankheiten neu als forschungsseitig vernachlässigt definiert, andererseits wurden die FuE-Aktivitäten zur Impfstoffentwicklung gegen Denguefieber nicht mehr berücksichtigt.

In diesem Fall stellte das Expertenteam einen vergleichsweise großen kommerziellen Markt durch die Nachfrage von Touristen, das Militär und wohlhabendere Länder in Südostasien und Lateinamerika fest, in der Folge war Kriterium 3 nicht mehr erfüllt (Moran et al. 2014, S. 40). Ebolafieber wurde auch bei der Neubewertung nicht in die Liste aufgenommen.

Sicher gibt es unterschiedliche Auffassungen zur Spezifität der Aufnahmekriterien und zur Richtigkeit der Einzelfallentscheidungen. Dennoch gibt es bisher kein anderes vergleichbar detailliertes und einheitliches Verfahren, um den spezifischen entwicklungsländerbezogenen medizinischen FuE-Bedarf zu definieren und auf der Basis dieser Definition kontinuierlich den jährlichen Istzustand der entsprechenden Aktivitäten und deren Finanzierungsform zu erfassen (Moldenhauer et al. 2012, S. 42; Rottenburg et al. 2012, S. 31 f.).

Tab. II.4

Entwicklungsländerspezifischer FuE-Bedarf zu vernachlässigten Krankheiten (G-Finder)

	Krankheiten	FuE-Bedarf					
		Grundlagenforschung	Diagnostik	Impfungen	Prävention Vektorkontrolle/Microbicide (HIV)	Therapie Medikamente	Impfungen
Big 3	HIV/Aids	x				x	
	Tuberkulose						
	Malaria						
NTD	Protozoenkrankheiten (außer Malaria)						
	Leishmaniose						
	afrikanische Schlafkrankheit						
	Chagaskrankheit						
	Protozoenkrankheiten durch multiple Infektionen						
	Helminthosen						
	Schistosomiasis						
	Onchozerkose (Flussblindheit)						
	lymphatische Filariose (Elephantiasis)						
	bodenübertragene Helminthosen (STH)			x			
	Zystizerkose						
	nahrungsmittelassoziierte Trematoden						
	Echinokokkose						
	Drakunkulose						
	Denguefieber						
	Lepra						
	Buruli-Ulkus						
	Trachom						
	endemische Treponematosen						
	Tollwut						
Typ II	infektiöse Darmkrankheiten						
	Typhus und andere Salmonelleninfektionen						
	Cholera, Shigellose, Kryptosporidiose					x	
	E.-coli-Infektionen (nur ETEC, EAEC)						
	andere (Rotaviren, Protozoen)**		x	x			
	Darmkrankheiten durch multiple Infektionen**					x	
nur G-Finder	bakterielle Pneumonien und Meningitis**			x			
	Hepatitis C (Genotyp 4)						
	akutes rheumatisches Fieber						
	Kryptokokkenmeningitis						
	Leptospirose						
	nicht krankheitsspezifische Plattformtechnologien			x			

»top tier«: Mehr als 66 % aller FuE-Mittel für ND gehen an diese Krankheiten.

»second tier«: 22 % aller FuE-Mittel für ND

»third tier«: weniger als 1 % aller FuE-Mittel für ND

x: nur teilweise berücksichtigt (z. B. HIV-Medikamente für Kinder)

Quelle: Moran et al. 2014, S. 9

Global Health Primer

Global Health Primer und G-Finder sind teilweise miteinander verknüpft. Der Global Health Primer basiert weitgehend auf der gleichen Auswahl vernachlässigter Krankheiten (Tab. II.1). Er bildet den Wissensstand zu den genannten Krankheiten und den derzeitigen Bekämpfungsmöglichkeiten ab (analog zu den Fact sheets der WHO; Anhang 1) und schaffte damit den Ausgangspunkt für die Feststellung des jeweiligen FuE-Bedarfs. Darüber hinaus versucht er auch, den Entwicklungsstatus der unterschiedlichen in Entwicklung befindlichen Produktkandidaten (FuE-Phasen; Kap. IV) abzubilden. Ziel ist es, dringende Innovationslücken in Bezug auf vernachlässigte Krankheiten sichtbar zu machen und Möglichkeiten für eine Zusammenarbeit von Innovatoren aus Wissenschaft, Biotech- und Pharmaunternehmen, politischen Entscheidungsträgern und der Global-Health-Gemeinschaft aufzuzeigen. Der Global Health Primer basiert auf vielfältigen öffentlich zugänglichen Informationen, u. a. wissenschaftlichen Publikationen, Studienregistern (Sauter/Gerlinger 2012, S. 127 ff.) und der freiwilligen Beteiligung unterschiedlicher FuE-Akteure.²⁸ Wie beim G-Finder werden auch beim Global Health Primer keine Prozessinnovationen berücksichtigt.

Globaler Istzustand Forschung und Finanzierung

4.2

Für einen Gesamtüberblick über den derzeitigen Stand von FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten Krankheiten und deren Finanzierung wird auf die Publikationen beim Global Health Primer und G-Finder zurückgegriffen, in denen allerdings wegen der Freiwilligkeit und der genannten methodischen Einschränkungen keine vollständigen Angaben enthalten sind. Wegen des einheitlichen Vorgehens können sie am ehesten einen ersten strukturellen Einblick geben.

Medizinische FuE-Aktivitäten

Im Global Health Primer wurden 2012 insgesamt 487 Produktkandidaten erfasst (Tab. II.5), die als Impfstoff, Arzneimittel oder im Bereich der Diagnostik gegen vernachlässigte Krankheiten erforscht und weiterentwickelt wurden (bvgh 2012).

28 www.bvgh.org/GlobalHealthPrimer.aspx (4.2.2015)

Tab. II.5 Produktkandidaten gegen vernachlässigte Krankheiten (2012)

	Krankheiten	Diagnostik	Impfstoffe	Medika- mente	Kandidaten (gesamt)	
					N	%
Big 3	HIV/Aids	4	49	10*	63	13
	Tuberkulose	22	26	54	102	21
	Malaria	15	56	56	127	26
NTD	Protozoenkrankheiten (außer Malaria)	20	7	40	67	14
	Helminthosen	10	14	13	37	8
	Denguefieber	1	12	11	24	5
	Lepra, Buruli-Ulkus, Trachom	5	7	2	14	3
Typ II	infektiöse Darmkrankheiten	5	32	4**	41	8
	bakterielle Pneumonien und Meningitis	0	12	0**	12	2
	Kandidaten (gesamt)	N	82	215	190	487
		%	17	44	39	

* Ausschließlich Mikrobizide; für andere Therapeutika wird kein Marktversagen unterstellt.

** Antibiotika als wichtigste Wirkstoffgruppe werden nicht berücksichtigt (kein Marktversagen).

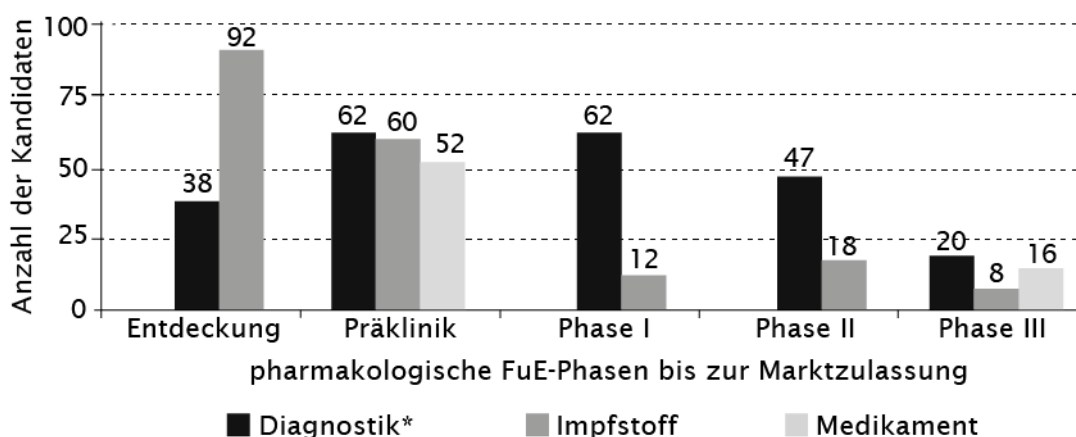
Quelle: bvgh 2012, S. 3

60% der erfassten Substanzkandidaten wurden auf ihre Wirksamkeit gegen die »großen Drei« untersucht, obwohl die gesamte HIV/Aidsmedikamentenentwicklung in dieser Erhebung nicht berücksichtigt wurde (kein Marktversagen). Bei 29% der Substanzkandidaten wurde die Wirksamkeit gegen die von der WHO als NTD definierten Krankheiten untersucht. Im Vergleich zu den »großen Drei« oder NTD wurden weniger Substanzen auf ihre Wirkung zur Bekämpfung infektiöser Darm- und Atemwegserkrankungen erfasst. Dies wird u. a. damit begründet, dass im Medikamentenbereich vor allem Antibiotika relevant sind, deren Erforschung gegenwärtig weltweit hochrelevant ist. Aufgrund der Ausschlusskriterien beim G-Finder werden diesbezügliche FuE-Aktivitäten nicht als entwicklungsländerspezifisch bewertet und folglich in der Untersuchung nicht berücksichtigt.

Die meisten Substanzkandidaten wurden in der Impfstoffforschung getestet (die Impfstoffentwicklung gegen Denguefieber war noch enthalten), überwiegend bereits in klinischen Entwicklungsphasen am Menschen (im Vergleich zur Medikamentenentwicklung können bei Impfstoffen weniger sicherheitsrelevante Fragen durch Tierversuche beantwortet werden; Kap. IV.2.2). Im Arzneimittelbereich befanden sich die Substanzkandidaten mehrheitlich noch in früheren Entwicklungsphasen (Abb. II.4).

Abb. II.4

Entwicklungspipeline der Substanzkandidaten (2012)



* Bei Diagnoseverfahren werden nur zwei FuE-Phasen unterschieden (Entdeckung und Entwicklung), alle in Entwicklung befindlichen Verfahren wurden der Phase III zugeordnet.

Quelle: bvgh 2012, S. 3

Etliche der Medikamentenkandidaten sind schon seit Langem verfügbar, derzeit werden sogenannte Anwendungserweiterungen untersucht (z. B. [Fixdosis-]Kombinationen mit anderen Substanzen, die Verwendung zur Behandlung weiterer Krankheiten), was mitunter als »picking of low hanging fruits« bezeichnet wird, weil etliche FuE-Fragen (insbesondere zur Substanzsicherheit) schon geklärt sind. Bei den Impfstoffen werden teilweise ganz neue Techniken ausprobiert, ca. 30 % der Kandidaten bauen auf Techniken auf, für die bis 2012 noch keine Anwendung am Menschen genehmigt wurde (DNA-Impfstoffe, virale Vektoren; bvgh 2012, S. 7).

Bei allen drei Produktbereichen (Diagnostik, Impfstoffe und Medikamente) füllt sich die Entwicklungspipeline. Auch wenn vermehrt FuE-Aktivitäten zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten beobachtet werden, wird anhand der Darstellung der Entwicklungspipeline (Abb. II.4) auch der nach wie vor bestehende erhebliche FuE-Bedarf deutlich. Denn erst nachdem die Sicherheit (alle Phasen) und Wirksamkeit einer Substanz zur Behandlung einer Krankheit (Phase III) nachgewiesen wurde, kann eine Marktzulassung und damit die Verwendung erfolgen (ausführlich in Kap. IV). Nur wenige Substanzen, in die zu Beginn oft große Hoffnungen gesetzt werden, durchlaufen diesen von Phase zu Phase aufwendiger werdenden Prozess erfolgreich. Laut bvgh (2012, S. 4) erreicht bisher nur jeder neunte Medikamentenkandidat, der klinisch gegen vernachlässigte Krankheiten getestet wird, die Zulassungsphase (dies entspricht 11 % Erfolgsrate).

Finanzierung von FuE-Aktivitäten

Seit 2007 bitten die Betreiber des G-Finders jährlich sowohl Forschungseinrichtungen als auch private und öffentliche Geldgeber, ihre jeweils projektbezogenen FuE-Aktivitäten (so genannte Drittmittel; Kap. VI.1)²⁹ zu melden. Bei der Erfassung gibt es zweifellos nach wie vor Schwierigkeiten, denn ein allgemein anerkanntes Berechnungs- und Berichtsverfahren zu FuE-Aufwendungen, das man auf diesen Spezialbereich anwenden könnte, existiert bisher nicht (Moldenhauer et al. 2012, S. 31 ff.).³⁰ Dennoch gewinnt die länder- und institutionenübergreifende Dokumentation der FuE-Aufwendungen zu vernachlässigten Krankheiten durch den G-Finder zunehmend an Bedeutung – auch politisch. In die Datenerhebung für 2013 flossen Angaben von 132 Geldgebern aus 30 Ländern ein (Moran et al. 2014, S. 11). Der Datensatz ermöglicht eine Analyse sowohl der Mittelverwendung als auch der Finanzierungsquellen über einen kontinuierlich größer werdenden Zeitraum. Für 2013 werden beim G-Finder FuE-Aufwendungen zu vernachlässigten Krankheiten in Höhe von 3,2 Mrd. US-Dollar ausgewiesen, eine ähnlich hohe Summe wie in den Vorjahren.

Etwa zwei Drittel der Mittel flossen in FuE-Aktivitäten zur Bekämpfung von HIV/Aids (34 %, dort vor allem in die Impfstoffentwicklung), Tuberkulose (18 %) und Malaria (17 %) (Tab. II.6). Dieser Anteil der »großen Drei« war in den Jahren davor sogar noch etwas höher. Zur Bekämpfung von Durchfallerkrankungen, Pneumonien und Meningitis wurden weit weniger Forschungsmittel eingesetzt (insgesamt 11 %). Auf einige Krankheiten entfielen besonders wenige FuE-Fördermittel (»third tier«), darunter drei von der WHO als NTD definierte (Lepra, Buruli-Ulkus und Trachom), zu denen es seit Jahrzehnten zahlreiche Resolutionen der World Health Assembly (WHA, oberstes Entscheidungsgremium der WHO) zur Bekämpfung gibt (Anhang 1) und für die auch ein FuE-Bedarf attestiert wurde.

In die besonders aufwendige Impfstoffentwicklung floss 2013 mehr als 1 Mrd. US-Dollar. In diesem Bereich haben etliche Prüfsubstanzen auch die immer umfangreicheren späteren Entwicklungsphasen erreicht (Fallstudie Malariaimpfstoffkandidat RTS,S; Kap. IV). Mehr als die Hälfte der Mittel ging in die Entwicklung von Impfungen gegen HIV. 24 % der gesamten FuE-Mittel flossen in die Grundlagenforschung, die generell fast ausschließlich öffentlich finanziert wird. Circa 18 % der FuE-Mittel wurden zur Entwicklung neuer Medikamente verwendet. In die vergleichsweise weniger aufwendige und dadurch kostengünstigere Diagnostikentwicklung flossen 4 % der FuE-Mittel (Kap. IV). Bei der Erfassung der krankheitsbezogenen FuE-Aktivitäten wurden neben den produktbezogenen auch nicht-produktbezogene anerkannt und berücksichtigt. Es ist zu vermuten, dass darin zumindest teilweise auch FuE-Aktivitäten zur Verbesserung operationeller Prozesse berücksichtigt wurden, auf die etliche krankheitsbezogene globale Bekämpfungsstrategien von UN-Organisationen in besonderem Maße verweisen. Detaillierte krankheitsspezifische Analysen können den Publikationen entnommen werden (Moran et al. 2014; Policy Cures 2013).

29 In Deutschland gehen FuE-Aktivitäten, die durch institutionelle Förderung (Erst- und Zweitmittel; Kap. VI.1) ermöglicht wurden, nicht in die Berechnung ein.

30 Wahrscheinlich lückenhaft ist die Abbildung der FuE-Finanzierung sowohl durch Entwicklungsländer als auch durch die private Wirtschaft (Rottenburg et al. 2012, S. 32).

Tab. II.6 Gesamte FuE-Aufwendungen für vernachlässigte Krankheiten
2013 (Mio. US-Dollar) (G-Finder)

	Krankheiten	Grundlagen- forschung	Diagnostik	Prävention		Therapie			Gesamt-för- derung	
				Impfungen	Vektorkontrolle/ Microbicide (HIV)	Impfungen	Medikamente	unspezifisch	Mio.US-Dollar	%
Big 3	HIV/Aids	195,6	21,7	641,7	179,8		19,1	30,8	1.089	34
	Tuberkulose	146,9	48,6	108,4		1,6	247,8	26,6	580	18
	Malaria	192,6	10,9	118,6	42,1		162,0	22,6	549	17
NTD	Protozoenkrankheiten (außer Malaria)	55,8	7,7	4,0	0,3	0,6	53,1	2,0	124	4
	Helminthosen	43,5	8,8	11,0	0,3		24,6	6,0	94	3
	Denguefieber	34,8	3,1		16,4		19,9	1,7	76	2
	Lepra, Buruli-Ulkus, Trachom	15,8	4,0	3,8			1,0	1,4	26	0,8
Typ II	infektiöse Darmkrankhei- ten	79,5	9,2	138,6			16,8	21,0	265	8
	bakterielle Pneumonien und Meningitis		2,5	81,4				21,0	105	3
	G-Finder-spezifische ND		1,7	5,1			47,4	1,0	55	2
	Plattformtechnologien							257,0	257	8
Gesamt-för- derung	Mio. US-Dollar	764	118	1.113	239	2	592	391	3.219	
	%	24	4	35	7	0,1	18	12		

»top tier«: Mehr als 66 % aller FuE-Mittel für ND gehen an diese Krankheiten.

»second tier«: 22 % aller FuE-Mittel für ND

»third tier«: weniger als 1 % aller FuE-Mittel für ND

Quelle: Moran et al. 2014, S. 59 f.

Bei Tuberkulose können die Daten des G-Finders, bei dem sich auf FuE-Aktivitäten bei Marktversagen beschränkt wird, verglichen werden mit denen der Stop TB Partnership, die alle krankheitsbezogenen FuE-Aktivitäten berücksichtigt. 2012 lagen die G-Finder-Daten 14% unter den gesamten global ermittelten FuE-Aufwendungen (Moran et al. 2013; TAG/Stop TB Partnership 2013, S. 10).

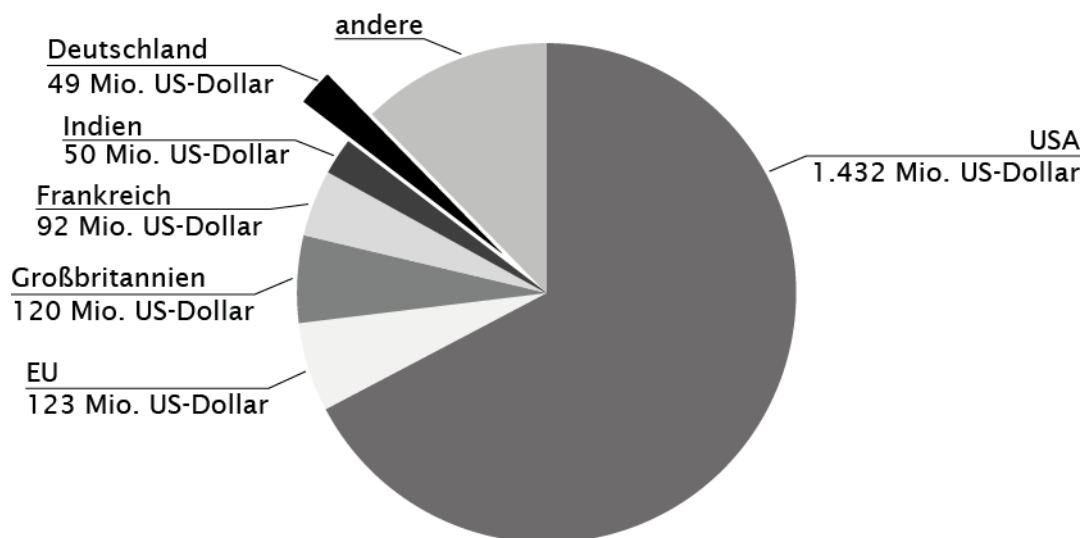
Wie in den Vorjahren stammte auch 2013 der größte Anteil der erfassten Gelder aus öffentlichen Haushalten (66 %), Stiftungen kamen auf einen Anteil von 21 %, der Industrie wurden 12 % zugerechnet (Moran et al. 2014, S. 61). Beim nationalen Vergleich der öffentlichen FuE-Förderungen ist in Bezug auf Deutschland zu bedenken, dass vor allem in den ersten Jahren die Erfassung der deutschen öffentlichen Forschungsförderung unvollständig war

(Moldenhauer 2012, S. 52 ff.; Kap. V.3.1).³¹ Im internationalen Vergleich ist bei den EU-Mitgliedsländern zu bedenken, dass die EU als eigenständiger Geldgeber ausgewiesen wird, obwohl deren Haushalt von den Mitgliedsländern entsprechend der jeweiligen Wirtschaftskraft finanziert wird.

2013 stellten die USA 67 % der erfassten öffentlichen Fördermittel für vernachlässigte Krankheiten bereit (Abb. II.5). Damit sind die USA sowohl absolut als auch relativ im Verhältnis zu ihrer Wirtschaftskraft das Land mit dem größten Anteil an der FuE-Finanzierung für vernachlässigte Krankheiten. 2013 steuerte Deutschland 49 Mio. US-Dollar öffentlicher Drittmittel bei.³² Circa 26 Mio. US-Dollar könnte man Deutschland zusätzlich über den EU-Haushalt zuschreiben (der deutsche Anteil liegt bei ca. 21 %). Von den EU-Ländern stellen Großbritannien und Frankreich einen noch erheblich größeren Betrag aus öffentlichen Mitteln bereit.

Abb. II.5

Öffentliche FuE-Aufwendungen ausgewählter Länder für vernachlässigte Krankheiten (absolut; 2013)



Quelle: Moran et al. 2014, S. 62

Setzt man die nationalen Beiträge der öffentlichen Drittmittelfinanzierung für vernachlässigte Krankheiten ins Verhältnis zur derzeitigen Wirtschaftskraft, kann Deutschland mit 0,0013 % des BIP bisher keinesfalls einen vorderen Listenplatz belegen (Abb. II.6). Jedoch sei noch einmal darauf hingewiesen, dass nur die projektbezogene öffentliche FuE-Förde-

31 2013 wurden die deutschen G-Finder-Daten separat und tiefer greifend als in der sonst üblichen Jahresbilanz ausgewertet (Policy Cures 2013). Inwieweit für diese Analyse die deutsche FuE-Förderung vollständiger erfasst und abgebildet werden konnte, ist dem TAB nicht bekannt. Es ist jedoch zu vermuten, dass diese Auswertung in enger Kooperation mit deutschen öffentlichen Forschungsförderern entstand und darauf abzielte, die nationalen Aktivitäten möglichst umfassend abzubilden.

32 Deutsche öffentliche FuE-Förderung für vernachlässigte Krankheiten: 41 Mio. US-Dollar (2010); 35 Mio. US-Dollar (2011); 61 Mio. US-Dollar (2012).

rung berücksichtigt wurde (Kap. VI.1). Der geringe Stellenwert, den FuE zu vernachlässigten Krankheiten in Deutschland hat, tritt noch deutlicher zutage, wenn man den FuE-Anteil zu vernachlässigten Krankheiten mit den gesamten FuE-Ausgaben pro BIP (FuE-Intensität) vergleicht. Bei der FuE-Intensität belegte Deutschland 2012 mit 2,9 % einen europäischen Spitzenplatz (Irland und Großbritannien kamen auf 1,7 %, die Niederlande auf 2,2 % und Frankreich auf 2,3 %).³³

Abb. II.6

Öffentliche FuE-Aufwendungen ausgewählter Länder
für vernachlässigte Krankheiten (relativ pro BIP, 2013)



Ein Wert von 10 entspricht 0,01% BIP

Quelle: Moran et al. 2014, S. 63

Schätzungen zum Finanzbedarf

4.3

Aus forschungspolitischer Sicht ist neben der Erfassung des FuE-Bedarfs und der gegenwärtigen FuE-Aktivitäten auch die Frage von Interesse, welcher finanzielle Aufwand nötig wäre, um bestimmte FuE-Lücken zu schließen sowie um dringend benötigte medizinische Produkte zu entwickeln und vor Ort zur Anwendung zu bringen, sodass gesundheitspolitisch gesetzte Ziele erreicht werden können.

Dieser Ansatz wirft verständlicherweise sofort die Frage auf: Was kostet es, ein Medikament, einen Impfstoff oder einen diagnostischen Test zu entwickeln? Beim Versuch, diese Frage auf der Basis von ermittelten Aufwandskomponenten bzw. Kosten zu beantworten, ist in den vergangenen Jahren zwischen Befürwortern und Gegnern kommerzialisierter pharmakologischer Innovationsprozesse ein heftiger Streit entbrannt (beispielhaft DiMasi et al. 2003; Light/Warburton 2011). Aufgrund geringer Kostentransparenz vor allem bei

33 http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/R_%26_D_expenditure/de (10.11.2015)

komplexen langwierigen FuE-Aktivitäten und unterschiedlicher Berechnungsverfahren lassen sich die unterschiedlichen Aussagen³⁴ zur Höhe der FuE-Kosten von Außenstehenden nur schlecht nachvollziehen und daher auch nicht bewerten. Das TAB ist der Ansicht, dass eine Durchschnittskostenermittlung in dieser Allgemeinheit wenig zielführend ist, denn es kommt im konkreten FuE-Fall immer darauf an, auf welches Wissen und welche Vorarbeiten aufgebaut werden kann bzw. welche Anteile des diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens neu hervorgebracht, entwickelt und getestet werden müssen. Insbesondere bei der Produktentwicklung zu vernachlässigten Krankheiten gibt es wegen des oft besonders komplexen Studiendesigns und des notwendigen Kapazitätsaufbaus vor Ort bisher nur wenige Vergleichswerte. In Kapitel IV wird beispielhaft der FuE-Aufwand für einen Malariaimpfstoff umrissen. Ganz grundsätzlich ist zu konstatieren, dass erhebliche finanzielle Mittel aufzubringen bzw. bereitzustellen sind.

Trotz der Schwierigkeiten bei der Bestimmung der FuE-Kosten schätzen einige globale Gesundheitsanalysen dennoch den nötigen Aufwand, um vom derzeitigen Istzustand ausgehend definierte Gesundheitsziele erreichen zu können. Die Stop TB Partnership schätzte 2006, dass für den Zeitraum von 2006 bis 2015 jährlich 1,8 Mrd. US-Dollar für Forschung und Entwicklung benötigt werden, um die festgestellten Defizite in den Bereichen Grundlagen, Prävention, Diagnostik, Therapie und operative Prozesse schrittweise abzubauen, so dass bis 2015 die Morbidität und Mortalität durch Tuberkulose global halbiert werden können (zum Basisjahr 1990) (Stop TB Partnership/WHO 2006, S. 57). Eine von der WHO eingesetzte Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination [CEWG]) schätzte, dass allein der öffentliche Sektor jährlich 6 Mrd. US-Dollar bereitstellen müsse, um Forschung und Entwicklung zu stimulieren, die nicht nur Krankheiten des Typs II und III, sondern auch spezifische Gesundheitsbedürfnisse der armen Länder in Bezug auf Krankheiten des Typs I abdecken. Diese 6 Mrd. US-Dollar seien weniger als 10 % der derzeitigen öffentlichen FuE-Förderung für Gesundheitsthemen weltweit und entsprechen 0,01 % des globalen Bruttoinlandsproduktes (CEWG 2012a, S. 84).

Eine Analyse der Berechnungsgrundlagen, um die Realitätsnähe der Schätzungen bewerten zu können, lag nicht im Aufgabenbereich des Projekts und hätte auch dessen Rahmen gesprengt. Die tatsächliche Situation ist derzeit weit von den geschätzten Beträgen entfernt (nicht einmal die USA erreichen diesen Wert; Abb. II.6). In der letzten Bestandsaufnahme der TB Stop Partnership wurde festgestellt, dass deren gesetztes Ziel nur zu 30 % realisiert wurde (TAG/Stop TB Partnership 2013, S. 2). Laut G-Finder-Bestandserhebung (die allerdings keine Typ-I-Krankheiten berücksichtigt) wurde das von der CEWG gesetzte Ziel der öffentlichen FuE-Finanzierung auch nur zu einem Drittel erfüllt. 2013 erreichte kein

34 Spendenfinanzierte, gemeinnützige Produktentwicklungspartnerschaften und kapitalmarktfinanzierte Unternehmen haben grundverschiedene Verfahren, um FuE-Kosten zu definieren, zu berechnen und einzelnen Projekten zuzuordnen (u. a. Berücksichtigung von Opportunitätskosten, Umlage von Kosten gescheiterter Projekte oder indirekter Aufwendungen wie z. B. Auf- und Ausbau von FuE-Kapazitäten vor Ort). In der Folge reicht die Spanne der geschätzten Gesamtkosten zur Entwicklung eines neuen Arzneimittels von 120 bis 150 Mio. US-Dollar (laut Moldenhauer et al. [2012, S. 23] gehen die PDP DNDi und die NGO Ärzte ohne Grenzen von dieser Größenordnung aus) über 800 Mio. US-Dollar (DiMasi et al. 2003; vfa 2005) bis zu 2.600 Mio. US-Dollar (PhRMA 2014, S. 43).

Land bei der öffentlichen FuE-Finanzierung zu vernachlässigten Krankheiten das von der CEWG vorgeschlagene 0,01%-Ziel (Abb. II.6).

Fazit

5.

Das Menschenrecht auf Gesundheit, für dessen Umsetzung eine nationalstaatliche Verantwortung völkerrechtlich vereinbart wurde, können insbesondere Entwicklungsländer nicht in gleichem Maße verwirklichen wie hochentwickelte Länder. Einerseits wird der Gesundheitszustand der Bevölkerung in armen Ländern durch Infektionskrankheiten, die vorrangig oder nur noch in diesen Ländern vorkommen, eingeschränkt, andererseits verursachen auch vielfältige andere Krankheiten erhebliche Lasten. Diese Ungleichheit in Bezug auf die gesundheitliche Situation stellt nach wie vor ein dringendes globales Problem dar, das durch die Maßnahmen zur Erreichung der Millenniumsentwicklungsziele zwar abgeschwächt, aber keinesfalls gelöst werden konnte (Rottenburg et al. 2012, S. 8). Diverse Sonderorganisationen und Programme sind entstanden, deren Engagement sich ursprünglich darauf konzentrierte, bereits verfügbare Arzneimittel und Medizinprodukte weltweit zugänglich zu machen. Doch nicht immer gibt es bereits auf die Situation in den Entwicklungsländern zugeschnittene und angepasste Produkte zur Diagnostik, Prävention und Therapie. Inzwischen werden auch Maßnahmen zur Stärkung der diesbezüglichen Forschung und Entwicklung vermehrt in den Blick genommen.

Aus der Begrenztheit einsetzbarer Mittel ergibt sich ein fortwährender Abwägungsprozess bei der Ressourcenallokation. Eine Quantifizierung von entscheidungsrelevanten Parametern wäre diesbezüglich hilfreich. Seit Jahrzehnten werden Kennziffern, Erhebungsverfahren und Kalkulationsmodelle weiterentwickelt, um krankheitsbedingte Folgen für die Gesellschaft darzustellen und zu quantifizieren. Gerade bei stark armutsassoziierten Krankheiten (z. B. den 17 von der WHO als NTD definierten Krankheiten) kommen diese Kennziffern an ihre Grenzen, da sie aufgrund von Erhebungsschwierigkeiten die tatsächliche Situation oft nur sehr ungenau abbilden können. Aus Morbidität, Mortalität und Krankheitslast kann zwar unmittelbar ein Public-Health-Defizit und auch ein Behandlungsbedarf abgeleitet werden, zur Bestimmung eines entwicklungsländerspezifischen FuE-Bedarfs sind diese Kennziffern jedoch höchstens ein Indikator.

In der Debatte zur Medikamentenentwicklung für die Bekämpfung von vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten wird mitunter argumentiert, dass sich das weitgehend kommerzialisierte medizinisch-technische Innovationssystem – weil in gewinnmaximierenden Geschäftsstrukturen verankert – zu wenig am gesundheitlichen Bedarf (z. B. Cullet 2003; t'Hoen/Passarelli 2013) bzw. an relevanten Gesundheitsdefiziten (z. B. Pogge 2011) orientiere (Rottenburg et al. 2012, S. 93 ff.). Und es wird die Forderung abgeleitet, dass dieses Innovationssystem stärker am gesundheitlichen Bedarf ausgerichtet werden müsse. Dieser Forderung mangelt es bisher jedoch an einer etablierten und akzeptierten Erfassungs- und Bewertungsgrundlage. Offen ist, auf welcher geo- bzw. entwicklungspolitischen Ebene und mit welchem epidemiologischen und medizinisch-technischen Konzept ein gesundheitlicher Bedarf festgestellt werden könnte, anhand dessen sowohl das medizinisch-technische

Innovationssystem ausgerichtet werden als auch eine bedarfsgebundene internationale Ressourcenallokation oder Priorisierung erfolgen könnte.

Beim Global Health Primer und G-Finder wird versucht, vielfältige krankheitsbezogene Initiativen zur Feststellung des entwicklungsländerspezifischen FuE-Bedarfs zu bündeln. Einerseits wird durch ein Expertenteam unter Zuhilfenahme von drei Ausschlusskriterien speziell der FuE-Bedarf ermittelt, der durch kommerzielle Geschäftsstrukturen gegenwärtig nicht ausreichend berücksichtigt wird und für den aufgrund des Menschenrechts auf Gesundheit eine besondere staatliche Zuständigkeit und Verantwortung besteht. Andererseits werden mit diesen Initiativen schrittweise internationale Berichts- und Dokumentationsstrukturen aufgebaut. Mit diesen können vor allem die FuE-Aktivitäten und deren Finanzierung regelmäßig abgebildet werden, die durch öffentliche und gemeinnützige Quellen erfolgen. Damit werden krankheitsspezifische Ansätze zur Feststellung eines entwicklungsländerspezifischen FuE-Bedarfs und zur Dokumentation der diesbezüglichen FuE-Aktivitäten auf eine Vielzahl vernachlässigter Krankheiten ausgedehnt und ein umfassenderes Bild gezeichnet.

Seit Beginn der Dokumentation kommt der mit Abstand größte Anteil der FuE-Finanzierung zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten aus den USA (sowohl öffentliche als auch private philanthropische Quellen). Weit hinter Großbritannien und Frankreich ist Deutschland zwar das drittwichtigste europäische Geberland, in Relation zur wirtschaftlichen Stärke kann Deutschland bisher allerdings keinesfalls brillieren (Abb. II.6). In Bezug auf die öffentliche Forschungsförderung zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten bewertete die Nichtregierungsorganisation (NGO) Ärzte ohne Grenzen Deutschland sogar als »Forschungszwerg« (MSF 2008, 2011). Auch wegen der zunehmend genaueren Dokumentation der FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten Krankheiten wächst der Druck, diesbezüglich der internationalen Verantwortung stärker gerecht zu werden und politische Weichen zur Stärkung von Forschung und Entwicklung zu stellen.

Fallbeispiel Malaria

III.

Nachdem in Kapitel II.4 der FuE-Bedarf zu vernachlässigten Krankheiten in seiner Gesamtheit vorgestellt wurde, soll anhand einer vernachlässigten Krankheit beispielhaft ein tieferer Einblick in die gegenwärtige Situation zur Bekämpfung gegeben werden: Malaria – eine Krankheit, die fast ausschließlich in Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen auftritt (WHO Typ III; Kap. II.2.1). Trotz zahlreicher Erfahrungen aus der ersten weltweiten Malaria-Eradikationskampagne der WHO seit den 1950er Jahren, trotz Neuauflage zur Jahrtausendwende und Gründung der globalen RBM, trotz expliziter Nennung als Millenniumsentwicklungsziel (MDG 6.C) und Konkretisierung durch zahlreiche Maßnahmen und Aktionsprogramme auf internationaler, nationaler und regionaler Ebene³⁵ ist Malaria nach wie vor eine der »großen Drei«. 2013 erkrankten zwischen 124 und 283 Mio. Menschen an Malaria, von denen zwischen 0,37 und 0,76 Mio. starben, vor allem in Afrika (geschätzt 90 % der Todesfälle) und vor allem Kinder unter 5 Jahren (geschätzt 78 %) (WHO 2014b, S. 16 ff.). Ein umfassender FuE-Bedarf zur Bekämpfung dieser Krankheit wird attestiert (Kap. II.4).

Nachfolgend werden sowohl die aus FuE-Aktivitäten bisher erreichten krankheitsspezifischen Ergebnisse als auch die sich daraus ergebenden FuE-Herausforderungen skizziert. Dazu werden der derzeitige Wissensstand (Kap. III.1) und die verfügbaren Möglichkeiten der Krankheitsbekämpfung (Kap. III.2) dargestellt. Es wird ein Einblick in die vielfältigen FuE-Aktivitäten, Kooperationen und Partnerschaften sowie die sich etablierenden Zulassungs- und Zertifizierungsverfahren gegeben, die in der Summe bereits dazu führten, Produkte zur Bekämpfung von Malaria bereitzustellen. Diese gegenwärtige Situation ist das Fundament für weiteres Engagement und die Bezugsgröße, anhand derer neue Möglichkeiten der Krankheitsbekämpfung gemessen werden. Aus diesem derzeitigen Stand des Wissens und der Technik ergeben sich vielfältige FuE-Herausforderungen in den Bereichen Prävention, Diagnostik, Behandlung sowie den ebenfalls in den Blick zu nehmenden operationellen Prozessen (Kap. III.3). Ziel ist es, Umfang und Diversität der FuE-Anstrengungen und deren Bedeutung für die Senkung globaler Krankheitslasten zu veranschaulichen. Die im Fallbeispiel bereits skizzierten Segmente des globalen Marktes für Produkte zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten werden abschließend noch einmal veranschaulicht (Kap. III.4). Im Kapitelfazit (Kap. III.5) wird auf die besonderen Herausforderungen hingewiesen, die sich ergeben, wenn eine Krankheit nicht *nur* individuell behandelt, sondern global bekämpft werden soll.

35 <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Attach/Indicators/OfficialList2008.pdf> (20.2.2015)

Krankheitsverlauf Malaria – Wissen aus der Grundlagenforschung

1.

Malaria wird durch Plasmodien verursacht – einzellige Parasiten. Sie zählen zu den Mikroorganismen, die weit größer und komplexer als Viren und Bakterien sind. Es gibt unterschiedliche Plasmodienstämme, fünf können beim Menschen Malaria auslösen. *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) ist am weitesten verbreitet, vor allem in Afrika, gefolgt von *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), meist außerhalb Afrikas (Hammes 2000; WHO 2014b, S. 17). Alle Plasmodien haben einen in mehreren Phasen verlaufenden Lebenszyklus, in dem sie ihre Form kontinuierlich verändern. Auch wechseln sie im Laufe ihrer Entwicklung den Wirt – zwischen nachtaktiven Anopheles-Mücken (ca. 40 Arten können Plasmodien übertragen) und Menschen. Sowohl Plasmodien als auch Anopheles-Mücken können sich relativ schnell ihrer Umgebung anpassen und Resistenzen gegenüber Bekämpfungsmitteln aufbauen.

Infizierte Stechmücken übertragen beim Blutsaugen mit dem gerinnungshemmenden Speichel sogenannte Sporozoiten des Erregers auf den Menschen (Abb. III.1). Diese gelangen über die Blutbahn in die Leber und reifen dort zu Schizonten. Innerhalb der Schizonten findet eine starke Zellteilung statt, viele Tausend neue Erreger entstehen, die in kleine Bläschen eingelagert werden. Die Schizonten lösen sich auf und geben die Erreger (Merozoiten) je nach Parasitenstamm vollständig (z. B. *P. falciparum*) oder teilweise (z. B. *P. vivax*) in die Blutbahn ab. Bei letzteren können sich die Merozoiten, die nicht ins Blut wandern, in der Leber einnisten und zur hepatischen Dauerform von Malaria führen (Schlitzer 2010).

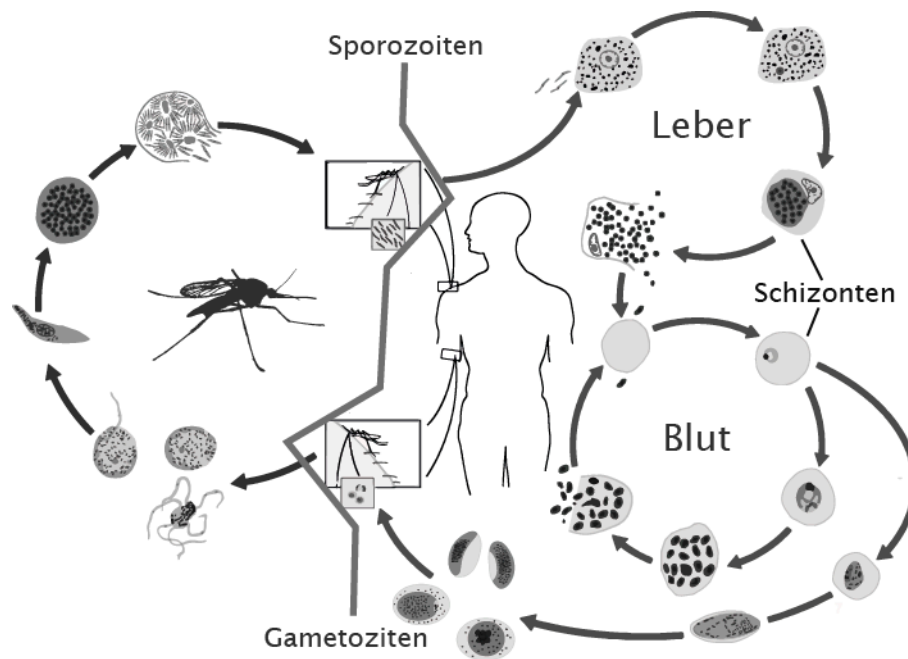
In der Blutbahn heften sich die Merozoiten an Rezeptormoleküle roter Blutkörperchen (Erythrozyten), dringen ein und reifen schrittweise wieder zu Schizonten, in denen wiederum eine Zellteilung stattfindet. Für diesen Reife- und Zellteilungsprozess verstoffwechseln die Erreger vorrangig Glukose und Hämoglobin. Je nach Erregerstamm entstehen unterschiedliche Proteine, bei *P. falciparum* eines, das dazu führt, dass infizierte Blutkörperchen an das Endothel der Blutgefäße binden, Kapillaren verengen sowie die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung stören, was wiederum andere Organe – insbesondere das zentrale Nervensystem – schädigen kann (neurologische Komplikationen wie Bewusstseinsstörungen oder Koma sind Symptome bei komplizierter Malaria). Der Reifeprozess der Schizonten führt zum Platzen der roten Blutkörperchen, die Erreger (Merozyten) werden ins Blutplasma freigesetzt. Ein neuer Zyklus des Befalls beginnt.

Je nach Erregerstamm laufen diese asexuellen Vermehrungszyklen mehr oder weniger synchronisiert in Intervallen von wenigen Tagen ab. Die zyklische Erythrozytenzerstörung führt zu Fieberschüben (bei *P. falciparum* unsynchronisiert, bei *P. vivax* im 3-Tageszyklus), im weiteren Verlauf bei starkem Plasmodienbefall auch zu Anämie. Der Körper reagiert auf den Plasmodienbefall. Einerseits beginnt das Immunsystem temporäre Antikörper zu bilden, die die Merozyten daran hindern, die roten Blutkörperchen zu befallen. Andererseits baut die Milz die freien Zelltrümmer der roten Blutkörperchen und daran haftende Erreger ab. Die bei *P.-falciparum*-Befall an Endothelzellen gebundenen Erythrozyten umgehen den Abbau durch die Milz. Der Befall kann in der Folge zu Gewebeschäden bis hin zu Organversagen führen. Eine durch *P. falciparum* verursachte unkomplizierte Malaria tropica (meist definiert bei einer Körpertemperatur über 37,5 °C und einer Parasitämie über 2.500/μl Blut)

kann bei Personen ohne ausreichende Antikörper (Kinder, Schwangere) unbehandelt schnell zur akut lebensbedrohlichen komplizierten Malaria werden (Schlitzer 2010).

Abb. III.1

Lebenszyklus der Plasmodien



Quelle: www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Malaria.htm (19.2.2015)

Ein kleiner Teil der Merozyten reift im Plasma zur geschlechtlichen Form der Erreger (Gametozyten) und überlebt dort je nach Erregerstamm bis zu 3 Wochen. Die mit dem Fieber einhergehenden Schweißausbrüche locken die Stechmücken in besonderem Maße an. Beim Stich wechseln die Gametozyten den Wirt, wandern in den Darm der Mücke und pflanzen sich dort geschlechtlich fort. Die neuen Erreger lagern sich in der Darmwand ein, reifen und bilden auch dort Schizonten, die neue Sporozoiten freisetzen, welche in die Speicheldrüsen der Mücke wandern und beim Blutsaugen wieder auf den Menschen übertragen werden. Dieser Zyklus in der Mücke dauert je nach Außentemperatur 1 bis 2 Wochen, wird jedoch unterbrochen, wenn die Außentemperatur unter 15 °C fällt. Deshalb ist Malaria in kühleren Regionen nicht verbreitet. Durch die derzeitige Klimaerwärmung wächst die Gefahr, dass sich Malaria und andere von Mücken übertragene Krankheiten wieder in nördlichere Regionen ausbreiten.

Wenn sich Plasmodien im Blutkreislauf befinden, bildet das menschliche Immunsystem temporäre Antikörper (diese werden in Schnelltests nachgewiesen). Klingt die Infektion ab, sinkt auch der Antikörperspiegel rasch, bis nach einigen Monaten zwar kein Nachweis, gleichwohl aber eine neue Infektion möglich ist. Das menschliche Immunsystem wird bei immer wiederkehrenden Infektionen kontinuierlich trainiert, deshalb erkranken erwachsene Menschen in endemischen Gebieten seltener (Semiimmunität). Lässt dieses kontinuierliche Training nach (weil die Menschen endemische Gebiete verlassen, oder weil die Plasmodien

zurückgedrängt werden und die Morbidität sinkt), sinkt auch diese Semiimmunität (Hammes 2000, S. 17 f.). Kinder müssen diese Immunität erst aufbauen, deshalb sind in endemischen Gebieten Morbidität und Mortalität bei kleinen Kindern am höchsten.

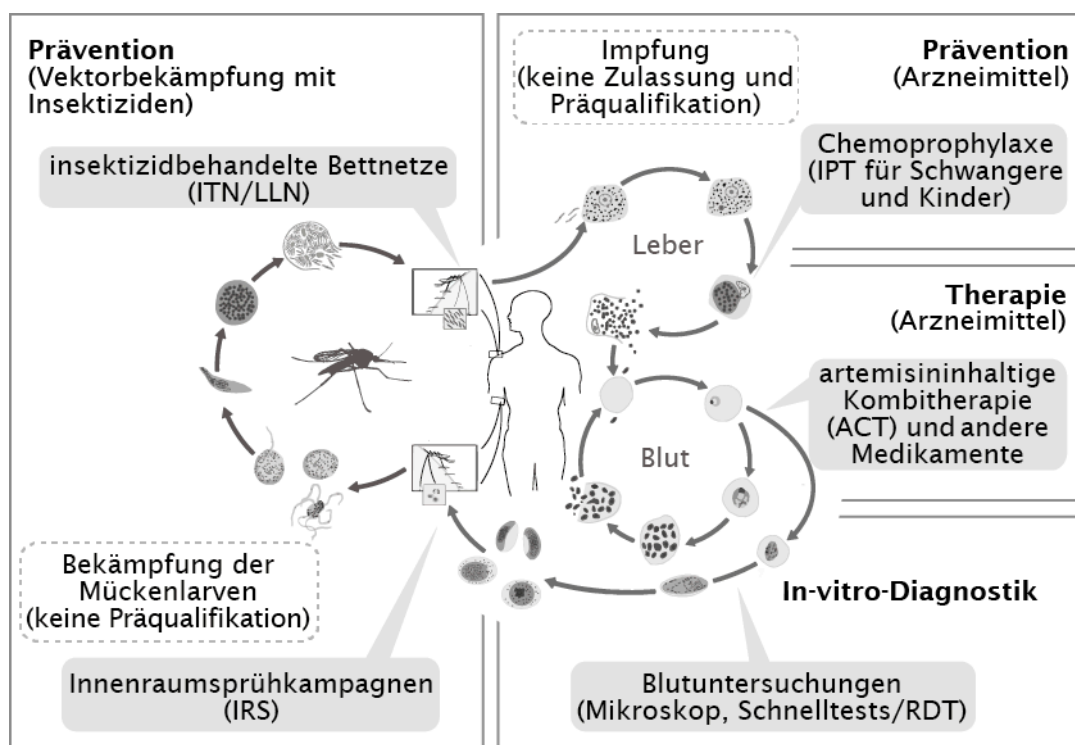
Ansatzpunkte zur Bekämpfung

2.

Aufgrund des komplexen Lebenszyklus der Malariaerreger gibt es unterschiedliche Ansatzpunkte (Targets) für Prävention, Diagnostik und Behandlung. Die Definition solcher Targets kann sich auf einen ganzen Organismus (Vektor/Erreger/Mensch), aber auch auf spezifische Prozesse auf molekularer Ebene beziehen. Gegenwärtig verfügbare Maßnahmen zielen auf die Bekämpfung der Mücken (Vektoren), die Verhinderung der Plasmodienübertragung auf den Menschen, eine schnelle und spezifische Diagnostik, die möglichst frühzeitige Vernichtung der Parasiten im Menschen und die Behandlung der Krankheitssymptome (Abb. III.2).

Im derzeitigen globalen Abb. III.2

Globale Malariaprogramme:
Ansatzpunkte zur Krankheitsbekämpfung



Eigene Darstellung

Malariakontrollprogramme werden diese verschiedenen Maßnahmen regelmäßig bewertet, empfohlen und dokumentiert (RBM 2008; WHO 2014b). Endemische Länder setzen in ihren jeweiligen nationalen Programmen die Maßnahmen entsprechend ihren Möglichkeiten und Präferenzen in unterschiedlichem Umfang ein. Einige Maßnahmen können über den

Globalen Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria (GFATM) kofinanziert werden. Der GFATM unterstützt Malariaprogramme in 97 Ländern, seit 2002 mit insgesamt 8,8 Mrd. US-Dollar, 70 % der Gelder flossen in Länder Subsahara-Afrikas.³⁶

Für die unterschiedlichen Maßnahmen sind teilweise seit Jahrzehnten Insektizide (Vektorbekämpfung), Diagnoseverfahren, aber auch Arzneimittel (Erregerbekämpfung) verfügbar. Der breite Einsatz dieser Mittel hat die globale Krankheitslast durch Malaria immer wieder in erheblichem Maße begrenzen können. Er hat jedoch ebenfalls gleichzeitig wieder dazu beigetragen, dass sowohl Mücken als auch Plasmodien ihre Stoffwechselprozesse anpassten und widerstandsfähiger oder gar resistent gegen die eingesetzten Mittel wurden. Dadurch büßten nicht nur Insektizide und Medikamente, sondern auch Diagnoseverfahren ihre Effizienz ein – eine große Herausforderung, die kontinuierliche Forschung und Entwicklung für medizinisch-technische Innovationen erfordert.

Prävention

2.1

Im derzeitigen globalen Malariakontrollprogramm wird präventiven Maßnahmen eine große Bedeutung beigemessen (RBM 2008; WHO 2014b). Verfügbare Maßnahmen zielen einerseits auf die Bekämpfung der Mücken im menschlichen Umfeld (Vektorbekämpfung, Expositionsprophylaxe). Andererseits soll bei stark gefährdeten Personengruppen die Plasmodienausbreitung im Körper präventiv verhindert werden (Chemoprophylaxe). Durch diese Dispositionsprophylaxe soll die Plasmodienempfindlichkeit insbesondere bei besonders gefährdeten Personengruppen gesenkt werden. An Schutzimpfungen wird intensiv geforscht (Kap. IV).

Vektorbekämpfung

2.1.1

Seit Jahrzehnten werden malariaübertragende Anopheles-Mücken mit Insektiziden bekämpft. Gegenwärtig gelten zwei Maßnahmen als Säulen des globalen Malariakontrollprogramms (RBM 2008; WHO 2014b). Zum einen werden Wohnrauminnenwände mit Insektiziden besprüht, da sich die Mücken nach dem Blutsaugen vor allem an den nahegelegenen Innenwänden niederlassen und ausruhen. Zum anderen werden insektizidbehandelte Netze über Betten gehängt, um zu verhindern, dass die nachtaktiven Mücken Menschen im Schlaf stechen. Durch beide Maßnahmen sollen möglichst viele Mücken abgetötet werden.

Sprühkampagnen mit Insektiziden

Das erste im Rahmen globaler und nationaler Malaria-Eradikationskampagnen (1955–1969) massenhaft eingesetzte Insektizid war Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT). DDT ist eine chemische Substanz, dessen insektizide Wirksamkeit Ende der 1930er Jahre beim Schweizer Chemieunternehmen Geigy (heute Novartis AG) entdeckt wurde (1948 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert). Wegen seiner damals bekannten lang anhaltenden toxischen

36 www.theglobalfund.org/en/about/diseases/malaria/ (20.2.2015)

Wirksamkeit (Bewertung: hoch in Bezug auf Insekten, gering gegenüber Säugetieren), der Unkenntnis über mögliche langfristige Gefährdungen von Mensch und Umwelt sowie der einfachen Produktion wurde DDT zum weltweit am häufigsten eingesetzten Insektizid. Es half u. a. Malaria erheblich zurückzudrängen (insbesondere in gemäßigten Klimazonen konnte die Krankheit ganz eliminiert werden). Während der massenhaften und langanhaltenden Verwendung wurden nachlassende insektizide Wirksamkeit (beginnende Resistenzen) und unterschiedliche ökosystemische Gefährdungen (Anreicherung insbesondere in höherentwickelten Lebewesen aufgrund der schlechten biologischen Abbaubarkeit; aufkommender Krebsverdacht) sichtbar. Die Verwendung von DDT als Insektizid wurde zunehmend kritisch gesehen und öffnete den Markt für die nächste Generation synthetischer Insektizide, sogenannte Pyrethroide. Sie wurden intensiv erforscht, großtechnisch entwickelt und konnten sich wegen etlicher positiv bewerteter Eigenschaften (schnell wirksam, geringe Toxizität für Warmblütler, langlebig, fotostabil, einfach in großen Mengen herstellbar) in den Industrieländern zunehmend durchsetzen, auch wenn sie teurer waren als DDT. Diese neue Wirkstoffklasse ermöglichte den meisten Industrieländern eine Abkehr von DDT, sodass diese Länder den DDT-Einsatz in ihrem Hoheitsbereich in den 1970er Jahren mehrheitlich verboten.³⁷ Auch die WHO revidierte ihre Nutzenbewertung von DDT zur Malariabekämpfung. Für großflächige Innenraumsprühkampagnen bedeutete dies das Ende, denn Pyrethroide eigneten sich ursprünglich nicht dafür (an den Wänden setzten sich weniger Mücken ab [Repellentwirkung], oft fielen sie nach kurzem Kontakt nur betäubt zu Boden, bevor sie eine tödliche Dosis aufgenommen hatten). Parallel dazu verlor auch Chloroquine, das damals wichtigste Arzneimittel gegen Malaria, seine Wirksamkeit (Kap. III.2.3). Letztendlich kollabierte die gesamte Eradikationskampagne und wurde Anfang der 1970er Jahre wegen nichterreichter Ziele abgebrochen. In der Folgezeit stiegen die globalen Krankheitslasten durch Malaria wieder an.

Mit der Neuauflage der globalen Malaria-Eradikationskampagne seit der Jahrtausendwende sehen die entsprechenden globalen Partnerschaften (Roll Back Malaria Partnership und WHO) Wohnraumsprühkampagnen wieder als eine Säule der Primärprävention. Aus diesem Grund intensivierten Insektizidhersteller ihr Engagement (Kasten III.1). Auch wurden Verfahren zur Produktzertifizierung ausgebaut. Bei der WHO wurde das Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)³⁸ etabliert, in dessen Rahmen Sicherheit und Wirksamkeit von Insektiziden für die Verwendung in Public-Health-Maßnahmen geprüft und zertifiziert werden (Kap. IV.2.5). Neben der Einzelfallprüfung hat die WHO 2006 mehrere Insektizide aus vier Wirkstoffklassen (Organochlorine [DDT], Pyrethroide, Organophosphate/Phosphorsäureester, Carbamate³⁹) auch miteinander verglichen. Unter der Annahme, dass bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zur Insektenbekämpfung die Sicherheit für Mensch und Umwelt

37 Nationale DDT-Produktions- und Anwendungsverbote wurden 2004 mit der Stockholmer Konvention auch völkerrechtlich verankert – einzige Ausnahme dieses Verbots ist die Bekämpfung von krankheitsübertragenden Insekten, insbesondere Malaria.

38 www.who.int/whopes/en/ (6.3.2015)

39 Organophosphate und Carbamate können aufgrund ihrer neurotoxischen Eigenschaften sowohl als chemische Kampfstoffe als auch zur Insektenbekämpfung verwendet werden. Die Wirksamkeit von Organophosphaten wurde seit den 1930er Jahren durch Bayer erforscht. Heute sind sie die umfangreichste Substanzgruppe zur Insektenbekämpfung.

gewährleistet ist, wurden Wirksamkeit und Kosteneffizienz abgewogen. In diesem Bewertungsschema waren Organophosphate und Carbamate klar unterlegen. DDT bewertete die WHO – ähnlich wie Pyrethroide – als kosteneffizienteste Substanz für Innenraumsprühkampagnen (Indoor Residual Spraying [IRS]) (WHO 2006a, S. 6). Mögliche unterschiedliche Risiken für Mensch und Umwelt sind bei dieser Art Kosten-Nutzen-Bewertung weitgehend externalisiert. Auf das Risiko der Resistenzentstehung wurde separat verwiesen und empfohlen, mehrere Substanzen abwechselnd zu verwenden, um Resistenzen entgegenzuwirken. Das Umweltprogramm der Vereinten Nationen wies in diesem Zusammenhang auch auf die Entstehung von Kreuzresistenzen (DDT und Pyrethroide) insbesondere in Westafrika und Indien hin und forderte eine Harmonisierung der Pestizidpolitik zwischen dem Gesundheits- und Landwirtschaftssektor (UNEP 2007, S. 5).

Kasten III.1

PDP-Kooperation (Beispiel: Insektizidsprühsystem)

Eine seit Langem zugelassene Substanz ist Deltamethrin (Substanzklasse Pyrethroide, seit den 1990er Jahren erste Sicherheitsbewertungen durch die Gesundheits- und Wirtschaftsorganisationen der Vereinten Nationen [WHO und FAO]). Nach der Etablierung der WHOPES-Verfahren erhielt Deltamethrin (Hersteller: Bayer) als eine der ersten Substanzen eine Zertifizierung für die Verwendung im Rahmen von Innenraumsprühkampagnen (WHO 2002), auch wenn die Substanz zu dieser Zeit nicht so lange und effektiv Mücken abtötete wie DDT. Bayer setzte seine FuE-Aktivitäten fort, ab 2007 in Kooperation mit der gemeinnützigen PDP (Kap. VI.3) Innovative Vector Control Consortium (IVCC; Anhang 3). Die gemeinsam entwickelte polymerverstärkte Formulierung der Substanz mit verbesserten Eigenschaften (geringere Repellentwirkung, verlängerte Wirksamkeitsdauer) wurde 2012 als K-Othrine® WG 250⁴⁰ im Rahmen des WHOPES-Verfahrens für Innenraumsprühkampagnen zertifiziert (Edwards et al. 2013, S. 22; WHO 2013e, S. 64 ff.). Nach Aussagen der Entwickler wird damit erstmals eine mit DDT vergleichbare Wirksamkeit erreicht. Die Substanz kann in Subsahara-Afrika und anderen malariaendemischen Gebieten eingesetzt werden, sofern die jeweiligen Länder eine Produktzulassung erteilt haben.⁴¹

Jenseits von laborgestützten Wirksamkeitsnachweisen, auf deren Basis die Zertifizierung erfolgt, sind Wirksamkeitsprüfungen von IRS insgesamt schwierig. Um abzusichern, dass die richtige Dosis auf die Wände ausgebracht wird, sollte nur geschultes Personal mit Schutzbekleidung die Sprühmaßnahmen durchführen. Dennoch ist die Wirksamkeitsprüfung schwierig. Zwar wurde 2013 ein erstes Testkit zur Qualitätskontrolle vorgestellt,⁴² inwiefern sich dieses als praktikabel erweist, bleibt jedoch abzuwarten.

40 www.vectorcontrol.bayer.com/bayer/cropscience/bes_vectorcontrol.nsf/id/EN_K-Othrine_WG250 (6.3.2015)

41 www.bayer.at/de/medien/presenews/bayer-cropscience-und-ivcc-bieten-neues-mittel-gegen-malaria-an.php (6.3.2015)

42 www.ivcc.com/creating-solutions/our-work/achievements/insecticide-quantification-kit-iqk (6.3.2015)

2013 wurden Innenraumsprühkampagnen in 88 Ländern durchgeführt, vor allem in Afrika. Dort wurden sie bis 2010 kontinuierlich ausgeweitet (bei der Maximalanwendung wurden 11 % der Bevölkerung in Risikogebieten in Afrika durch IRS-Maßnahmen geschützt). Danach wurde diese Maßnahme zurückgefahren. 2013 wurden 7 % der Menschen in afrikanischen Risikogebieten mittels Innenraumsprühkampagnen geschützt, in anderen malariaendemischen Regionen war der Anteil noch geringer. Pyrethroide wurden am häufigsten eingesetzt (in 85 % der Länder), Organophosphate und Carbamate weniger (in 20 % der Länder), DDT noch in 11 % der Länder (WHO 2014b, S. 14).

Zur Gesamtbewertung von Innenraumsprühkampagnen weisen Rottenburg et al. (2012, S. 63) auf einen insgesamt hohen Ressourcenaufwand, eine begrenzte Nachhaltigkeit (ohne regelmäßige Auffrischung steigt die Mückenpopulation schnell wieder auf das Ausgangsniveau) und das Problem der Resistenzbildung hin. In einer vergleichenden Studie zu Kosten und Kosteneffizienz unterschiedlicher Malariabekämpfungsmaßnahmen waren IRS anderen präventiven Maßnahmen unterlegen (White et al. 2011).

Insektizidbehandelte Bettnetze

Die Versorgung mit insektizidbehandelten Bettnetzen (Insecticide-treated Nets [ITN], Long-lasting Insecticidal Nets [LLIN]) ist eine weitere Säule der Primärprävention vor Malaria, die nicht nur im derzeitigen globalen Malariakontrollprogramm, sondern auch im Maßnahmenkatalog der Millenniumsentwicklungsziele⁴³ verankert wurde. Nachdem Studien ergeben haben, dass bei flächendeckendem Einsatz die Morbidität von Malaria in Subsahara-Afrika im Mittel um 50 % und die Mortalität im Mittel um 18 % gesenkt werden kann, wird diese Maßnahme prioritär verfolgt (WHO 2007, S. 3). Mit unterschiedlichen bi- und multilaterale Programmen und Fonds wird die Bereitstellung der Netze kofinanziert und unterstützt.

Die einzige im Rahmen des WHOPES-Verfahren bisher zugelassene Insektizidklasse für die Imprägnierung von Bettnetzen ist die der Pyrethroide. Das ursprünglich bis 2010 gesetzte Ziel der flächendeckenden Bereitstellung (ein Netz pro Kind) wurde nicht erreicht. Die Gründe dafür sind vielfältig, u. a. weil eine einmalige Verteilung nicht ausreicht. Die Netze der ersten Generation waren *nur* getränkt und eine regelmäßige Auffrischung der Insektizidbehandlung (mindestens einmal pro Jahr bzw. nach drei Wäschen) oder der Austausch der Netze war insbesondere in ländlichen Gebieten ressourcenschwacher Länder logistisch schwierig. Durch kontinuierliche Weiterentwicklungen können die Insektizide inzwischen immer tiefer in die Gewebefasern eingebunden werden, was die Wirkamskeitsdauer erheblich verlängert. LLIN wirken mindestens 3 Jahre bzw. 20 Wäschen. Die neuesten Generationen sind 5 bis 7 Jahre wirksam (WHO 2007, S. 3 f.), vorausgesetzt, die Netze selbst verschleißten nicht vorzeitig. Um die Haltbarkeit zu erhöhen, werden sie aus Kunststofffasern gefertigt (Polyester, Polyethylene, Polypropylen). Die verlängerte Wirkamskeitsdauer reduziert den Material- und Logistikaufwand erheblich, dennoch sinkt irgendwann die Wirkamskeit und die Netze müssen ausgetauscht oder die Insektizidbehandlung aufgefrischt

43 www.un.org/depts/german/millennium/MDG-Indikatoren.pdf (9.3.2015)

werden. LLIN werden auf Produktebene mittels der WHOPES-Verfahren qualitätsgeprüft und zertifiziert.⁴⁴

Kasten III.2

Entwicklung eines langwirksamen Bettnetzes und Joint-Venture-Produktion

Auf Anfrage der WHO hat auch BASF ein LLIN entwickelt. Das seit Langem im Produktportfolio enthaltene Pyrethroid Alpha-Cypermethrin (erste WHOPES-Zertifizierungen bereits vor der Jahrtausendwende, WHO 1998) wurde polymerverstärkt. Anschließend wurde damit ein Polyestergewebe imprägniert. Die aus dem imprägnierten Gewebe gefertigten LLIN geben den Wirkstoff kontinuierlich, langsam und kontrolliert ab. Die Substanzpatente sind seit Langem abgelaufen, der textile Verarbeitungsprozess wurde jedoch erneut patentiert. 2004 wurde das LLIN auf den Markt gebracht (Handelsname Interceptor®). WHOPES-Zertifizierungen wurden 2006 erst vorläufig (auf der Basis kleinerer Wirksamkeitsanalysen) und 2012 auf der Basis umfangreicher Wirksamkeitsnachweise unter Anwendungsbedingungen vollständig erteilt (WHO 2006b, S. 54 ff.; 2012d, S. 29 ff.). Nach der ersten Zertifizierung wurde es in bi- und multilaterale Bereitstellungsprogramme aufgenommen, zu ähnlichen Preisen wie von anderen LLIN-Herstellern. Neben der Wirksamkeit wirbt der Hersteller vor allem mit der Kosteneffektivität sowie der Geruchsfreiheit, der Weichheit des Gewebes und einem angenehmen Schlafklima, was die Benutzerakzeptanz verbessern soll.⁴⁵

2009 gründeten BASF und der Grameen Healthcare Trust das Social Business Joint Venture BASF Grameen Ltd., das in Bangladesch als Tochterunternehmen von Grameen Fabrics & Fashions Limited geführt wird. Seit 2012 wird das LLIN dort als Markenprodukt für den nationalen Markt hergestellt. BASF ordnet das diesbezügliche Engagement als Maßnahme ihrer Corporate Social Responsibility (CSR) ein und bilanziert entsprechende Aktivitäten in der firmeneigenen Nachhaltigkeitsstrategie.

Eine 2010 durchgeführte Marktanalyse ergab, dass seit 2007 die weltweit verfügbaren LLIN-Produktionskapazitäten immer stärker ausgelastet, aber kaum erweitert wurden. Als Gründe wurden u. a. hohe Anfangsinvestitionen (2 bis 2,5 Mio. US-Dollar für den Bau einer Produktionsanlage) und unklare Perspektiven (z. B. könnte eine einsatzfähige Schutzimpfung die derzeitige Bedeutung der anderen Präventionsmaßnahmen zur Disposition stellen) genannt (USAID 2010, S. 7). Entwicklungsanstrengungen führten bisher zu kontinuierlichen Produktverbesserungen, jedoch kaum zur Senkung der Produktionskosten. Auch bei Großaufträgen blieben die Stückkosten relativ konstant (4 bis 7,4 US-Dollar je nach Größe und Form), Preisunterschiede zwischen europäischen und asiatischen oder zwischen großen und kleinen Herstellern gab es kaum (UNICEF 2011; USAID 2010, S. 8).

Produziert werden gegenwärtig vor allem LLIN in einfacher Standardform für eine sehr große öffentliche Nachfrage. Von 2012 bis 2014 wurden 427 Mio. LLIN allein für Subsahara-

44 www.who.int/whopes/Long_lasting_insecticidal_nets_06_Feb_2014.pdf (9.3.2015)

45 www.publichealth.basf.com/agr/ms/public-health/en_GB/content/public-health/our-solutions/INTERCEPTOR/INTERCEPTOR (9.3.2015)

Afrika bereitgestellt, von denen 73 % über nationale Programme verteilt wurden, die der GFATM unterstützte. Damit sollte dort mehr als die Hälfte der besonders gefährdeten Personen (Kleinkinder und Schwangere) durch Bettnetze geschützt werden (WHO 2014b, S. 12 ff.). Unterschiedliche Auffassungen gibt es, ob diese Netze kostenlos verteilt oder lediglich subventioniert werden sollten. Neben der derzeit sehr großen öffentlichen Nachfrage entsteht auch eine private Nachfrage, für die eine zunehmend größere Produktvielfalt (größere Form- und Farbauswahl und verbesserte Eigenschaften) angeboten wird. Die Bedienung der öffentlichen Nachfrage wird auch als eine Art Türöffner für eine Platzierung auf den jeweiligen privaten Märkten gesehen.

In vergleichenden Kosten- und Kosteneffizienzstudien sind LLIN vor allem den Innenraumsprühkampagnen überlegen (White et al. 2011). Der Effekt dieser derzeit wichtigsten und langfristigen Präventionsmaßnahme hängt hochgradig vom Wirksamkeitserhalt des eingesetzten Insektizids ab. Wenn Anopheles-Mücken gegen Pyrethroide resistent werden, sinken die präventiven Effekte dieser Maßnahme. Die Herausforderungen bei dieser Präventionsmaßnahme sind laut Rottenburg et al. (2012, S. 62 f.) die beginnende Resistenzbildung gegenüber den eingesetzten Insektiziden und gelegentliche Akzeptanzprobleme der Netze. RBM (2008, S. 83) weisen darüber hinaus auf die fehlenden Alternativen körpfernah einsetzbarer Insektizide und Installationsprobleme unter sehr armen Bedingungen hin. Eine weitere zunehmende Herausforderung ist der Verbleib der Netze nach Ablauf der zertifizierten Wirksamkeitsdauer (Reimprägnierung und/oder Entsorgung). Bayer beteiligt sich auch bei der Entwicklung von einfachen manuellen oder großtechnischen Verfahren zur Reimprägnierung.⁴⁶ Für diese Verfahren gibt es bisher noch keine Zertifizierungen.

Bekämpfung der Mückenlarven

Einige endemische Länder versuchen mit unterschiedlichen Maßnahmen, Mücken bereits im Larvenstadium zu bekämpfen. Dazu werden die Brutstätten der Mücken und der Lebensraum der Larven (stehende Gewässer, aber auch häusliche [Trink-]Wasserreservoirs) temporär oder dauerhaft verändert und/oder mit natürlich vorkommenden (z. B. Bt-Toxine) oder synthetischen Larviziden (z. B. Organophosphate) behandelt. Larvizidverwendungen gehören teilweise auch zu anderen NTD-Eradikationsprogrammen (z. B. Drakunkulose, Onchozerkose; Anhang 1) und werden dafür auch durch WHOPES-Verfahren zertifiziert.⁴⁷ Die Wirksamkeit bei der Bekämpfung von Malaria konnte bisher nicht nachgewiesen und belegt werden. Deshalb sind Larvizidanwendungen derzeit keine Maßnahme, die durch das globale Malariakontrollprogramm empfohlen wird. Die WHO empfiehlt Larvizide wenn überhaupt, dann nur dort einzusetzen, wo Mückenbrutgebiete leicht identifiziert und abgegrenzt werden können (WHO 2014b, S. 14).

46 www.vectorcontrol.bayer.com/bayer/cropscience/bes_vectorcontrol.nsf/id/EN_K-O_TAB?open&ccm=400, http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/pnadh044.pdf, www.agro.basf.com/agr/AP-Internet/en/content/news_room/news/launch_of_bangladeshes_first_long_lasting_impregnated_net_plant# (5.3.2015)

47 www.who.int/whopes/Mosquito_Larvicides_sep_2011.pdf (5.3.2015)

FuE–Herausforderungen bei der Vektorbekämpfung

Ausgehend von den derzeitigen Möglichkeiten leitet RBM (2008, S. 84) krankheitsspezifische FuE-Herausforderungen ab: Neue Ansatzpunkte und neue Substanzen zur Vektorbekämpfung werden dringend benötigt, um die derzeitige hochgradige Abhängigkeit von Pyrethroiden angesichts der beginnenden Resistenzentwicklung zu senken. Wenn durch die breite Verwendung von Pyrethroiden in der Landwirtschaft und bei Innenraumsprühkampagnen die Resistenz der Anopheles-Mücken steigt, verlieren auch die inzwischen umfangreich etablierten Bettnetze ihre Wirksamkeit. FuE-Anstrengungen sollten darauf abzielen, sichere, langanhaltend wirksame und kostengünstige Insektizide sowohl für Innenraumsprühkampagnen als auch für Bettnetze bereitzustellen. Insbesondere sind natürlich vorkommende Substanzen (z. B. Bt-Toxine) bisher noch zu teuer. Bezüglich des Einsatzes von Larviziden sind FuE-Anstrengungen im Bereich operationeller Prozesse nötig (u. a. um die Brutgebiete möglichst genau zu erfassen). Bisher gibt es keine relevanten Ansatzpunkte, um Mückenstiche außerhalb von Wohnungen zu vermeiden. Sprays, imprägnierte Kleidung und andere mückenabwehrende oder -tötende Gebrauchsprodukte würden die Maßnahmenpalette zur Vektorbekämpfung erweitern.

Schutzimpfungen

2.1.2

Impfungen, die das körpereigene Immunsystem gegen Krankheitserreger aktivieren, gelten grundsätzlich als eine hocheffiziente Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten. Alle bisher verfügbaren Impfstoffe bestehen aus abgeschwächten oder abgetöteten Erregern bzw. aus Protein- oder Erbgutbruchstücken – insgesamt auch als Antigene⁴⁸ bezeichnet. Sie müssen soweit abgeschwächt sein, dass sie die Krankheit nicht mehr auslösen können, aber noch so beschaffen sein, dass sie das menschliche Immunsystem anregen, passende Abwehrstoffe zu bilden – Antikörper. Bei einer späteren tatsächlichen Infektion ist das Immunsystem schon trainiert und kann die passenden Antikörper schnell in großer Menge ausschütten, um die Erreger zu bekämpfen. Bei der Impfstoffentwicklung gilt tendenziell, je kleiner das infrage kommende Antigen ist, desto eher wird ein Wirkverstärker (sogenannter Adjuvans) benötigt, um einen relevanten Immunisierungseffekt zu erzielen. Bisher gelang es, Impfstoffe zu entwickeln, die das Immunsystem gegen einzelne Viren (z. B. Flaviviren [Gelbfieber], Lyssaviren [Tollwut]) oder Bakterien (z. B. Meningokokken, Pneumokokken) aktivieren. Gegen komplexere Krankheitserreger wie Plasmodien konnten noch keine wirksamen Impfungen entwickelt werden. Auch das menschliche Immunsystem kann nur bei ständigem Training eine temporäre Immunisierung gegen Plasmodien aufbauen (Rottenburg et al. 2012, S. 64).

Seit Jahrzehnten wird an Malariaimpfstoffen geforscht (historischer Abriss z. B. in Vanderberg 2009). Seit etlichen Jahren werden diesbezügliche FuE-Anstrengungen intensiviert, abgestimmt und mit erheblichen finanziellen Mitteln gefördert (Tab. II.6). Der derzeit aus-

48 Der Begriff Antigen wurde abgeleitet von antikörpergenerierenden Substanzen, er steht nicht für genetisches Material o. Ä.

sichtsreichste Impfstoffkandidat ist Mosquirix®. Auf ihn wird bei der Darstellung der einzelnen FuE-Phasen des pharmakologischen Innovationssystems in Kapitel IV detailliert eingegangen.

FuE–Herausforderungen bei der Impfstoffentwicklung

RBM (2008, S. 89 f.) sieht FuE-Herausforderungen in allen Teilbereichen der Impfstoffforschung (bei der Suche nach wirksamen Antigenen, dem Einsatz von Wirkverstärkern und den jeweiligen Transportmedien bzw. Plattformtechnologien) sowie der Weiterentwicklung von Evaluationsverfahren. Bisher konnte nur eine begrenzte Menge an Antigenen in unterschiedlichen humanen Krankheitsstadien identifiziert werden. Auch für den Transport der Wirksubstanzen gibt es bisher nur wenige Plattformen (vor allem Viren). Obwohl bisher nur ein einziger Impfstoffkandidat das Zulassungsverfahren erreicht hat, besteht bereits weitgehende Einigkeit, dass eine nächste Impfstoffgeneration erforderlich sein wird, welche die derzeit in Entwicklung befindlichen Komponenten und Ansätze kombiniert (ausführlich im Fallbeispiel; Kap. IV). Verbesserte Möglichkeiten zur Beurteilung von Impfstoffkandidaten würden auch, aber nicht nur die Malariaimpfstoffentwicklung voranbringen. Neue Ansätze wie z. B. In-vitro-Assays, Referenzmodelle oder spezifische Biobanken und Datenkataloge mit räumlichem Bezug hätten einen erheblichen Wert für die Impfstoffforschung (Genomic Epidemiology Network, Plasmodium Diversity Network; Kap. IV.2.1). RBM (2008, S. 90) verweist auch auf einen Entwicklungsbedarf in Bezug auf operationelle Prozesse, wenn eine Impfstoffzulassung in Aussicht steht (Ausweitung bestehender Immunisierungsprogramme, alternative Versorgungskonzepte und Überwachungsprogramme; Kap. IV.2.5).

Chemoprophylaxe

2.1.3

Bei der Chemoprophylaxe (Intermittent Preventive Treatment [IPT]) werden Arzneimittel, die normalerweise zur Behandlung von Malariaerkrankungen eingesetzt werden, prophylaktisch verabreicht. Solange das Arzneimittel im menschlichen Körper wirksam ist, soll nach einer Infektion die Verbreitung des Erregers im Körper und der Ausbruch der Infektionskrankheit verhindert werden. Eine breite prophylaktische Verwendung von therapeutischen Arzneimitteln wird heute überwiegend abgelehnt, weil damit Resistenzen Vorschub geleistet wird und Personen, die trotz IPT erkranken, schlechter behandelt werden können. Im Rahmen der globalen Malariakontrollprogramme werden IPT-Maßnahmen gegenwärtig für Personengruppen diskutiert, die ein hohes Erkrankungsrisiko haben und die im Krankheitsfall nur eingeschränkt behandelt werden können – und bei denen Malaria deshalb besonders schwerwiegende Krankheitslasten verursacht. In endemischen Gebieten sind das vor allem:

- Schwangere: Malaria gefährdet die Gesundheit der Mutter (u. a. Anämien), des Embryos, da Plasmodien in die Plazenta eindringen können (u. a. geringes Geburtsgewicht), und des Neugeborenen (schlechtere Überlebensrate) (WHO 2013d).

- Babys, Kleinkinder: Da sich deren Immunsystem noch aufbauen muss, erkranken sie einerseits häufiger an Malaria, andererseits kann eine Erkrankung schnell zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (die meisten malariabedingten Todesfälle treten bei Kindern bis 5 Jahren auf).

Als Chemoprophylaxe wird vor allem eine Kombination der Substanzen Sulfadoxin und Pyrimethamin (SP) verwendet für Schwangere nach dem ersten Drittel der Schwangerschaft (IPTp), Neugeborene bis 1 Jahr (IPTi) und Kinder bis 5 Jahre (IPTc). Beide Substanzen blockieren synergetisch den Nukleinsäureaufbau der Plasmodien (Leimer 1979). Sie eignen sich vor allem aufgrund der langanhaltenden Wirksamkeit, weil sie nicht mehr als primäre Wirkstoffkombination therapeutisch empfohlen werden (und damit einer Resistenzbildung der derzeit wichtigsten therapeutischen Substanzen keinen Vorschub leisten) und wegen des geringen Preises (Schlitzer 2010; WHO 2010a, S. 14). Die Rücknahme von Sulfadoxin und Pyrimethamin als Therapeutikum und der geringe Preis haben jedoch einen Grund: Plasmodien haben bereits Resistenzen aufgebaut, sodass die Substanzkombination auch nur eine begrenzte präventive Wirksamkeit im Kampf gegen Malaria hat (Kap. III.2.3). Vor diesem Hintergrund wurde die Effizienz dieser Maßnahme immer wieder infrage gestellt, geprüft und ist bis heute umstritten.⁴⁹

- IPTp: Nach der derzeitigen Studienlage senken drei und mehr verabreichte Dosen IPTp-SP nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel das Risiko für plazenterale Malaria und Anämien bei der Mutter und das Risiko für Untergewichtigkeit bei Neugeborenen, obwohl eine SP-Resistenz bei den Erregern vermutet wird (Kayentao et al. 2013). Die WHO spricht sich explizit für IPTp-Maßnahmen aus (WHO 2013d). Sie wurden 2013 als Präventionsmaßnahme in 37 Ländern angeboten, 34 befanden sich in Afrika. Das empfohlene Behandlungsregime von drei Anwendungen pro Schwangerschaft nach dem ersten Drittel, das im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge verabreicht werden sollte, ist insbesondere in Ländern mit geringer gesundheitsmedizinischer Infrastruktur bisher kaum realisierbar. Nur bei 17% der Schwangeren wird vermutet, dass sie die geforderten drei Behandlungen erhielten, 57% erhielten zumindest einmal während der Schwangerschaft diese Prophylaxe (WHO 2014b, S. 18).
- IPTi: Studienergebnisse zur Wirksamkeit von IPTi-SP sind widersprüchlicher. Zwar konnte mit dieser Maßnahme die Morbidität, nicht aber die Mortalität gesenkt werden (Armstrong Schellenberg et al. 2011). Vermutet wird, dass Kinder, die trotz IPTi erkranken, schlechter behandelbar sind. Bei SP-Resistenz sind IPTi-Maßnahmen nicht effizient. Die WHO hat IPTi zwar in ihren Katalog der empfohlenen Maßnahmen aufgenommen (das Behandlungsregime sieht drei IPTi-Gaben im ersten Lebensjahr vor), weist jedoch auf erhebliche Wissenslücken und fehlende Verfahren zur Erkennung von SP-Resistenzen hin (WHO 2010a). Durchgesetzt hat sich die Maßnahme bisher nicht.

⁴⁹ Aufgrund der schlechter werdenden Wirkungsbilanz sind in den Industrieländern Sulfadoxine und Medikamente, die diese Substanz verwenden, in den letzten Jahren zunehmend vom Markt genommen worden (Schlitzer 2010). Chemoprophylaxen werden in diesen Ländern jedoch auch kaum für Schwangere und Kinder benötigt, sondern vielmehr für Erwachsene (Dienstreisende und Touristen), für die ohnehin ein größeres Substanzspektrum zur Verfügung steht.

Bis 2013 wurde IPTi nur in einem Land (Burkina Faso) ins nationale Kontrollprogramm übernommen, ohne dass es bisher auch eingesetzt wurde (WHO 2014b, S. 18 f.).

Andere Chemoprophylaxen gegen Malaria, die auf den Substanzen Mefloquin (Erstzulassung 1983; Kap. III.1.5) oder Atovaquon-Proguanil (Erstzulassung 2000) basieren, müssen wöchentlich oder täglich eingenommen werden. Für einen temporären Aufenthalt in endemischen Gebieten werden sie eingeschränkt empfohlen, für die saisonale oder längerfristige Massenimmunisierung ganzer Bevölkerungsgruppen sind sie ungeeignet.

FuE–Herausforderungen

Da nach wie vor offen ist, ob es gelingt, eine Schutzimpfung gegen Malaria zu entwickeln, sind IPT-Maßnahmen eine Komponente der globalen Bekämpfungsstrategie, vor allem bei Personen, die im Erkrankungsfall nur eingeschränkt behandelt werden können. RBM (2008, S. 86) spricht sich dafür aus, neben Schwangeren und Kindern zukünftig auch Personen mit anderen Erkrankungen (z. B. HIV/Aids, Tuberkulose) in den Blick zu nehmen. Um der Entwicklung von Erregerresistenzen keinen Vorschub zu leisten, sollten für IPT andere Wirkstoffe verwendet werden als die in Standardtherapien eingesetzten. FuE im Bereich IPT sollte in zwei Richtungen gehen: Kurzfristig sollte die präventive Wirksamkeit von bereits etablierten Substanzkombinationen untersucht werden, vor allem von solchen, die für die Standardtherapie zurückgestellt wurden (verfügbare IPTs für Kinder sind nach wie vor umstritten). Längerfristig sollten für IPT-Strategien neue Substanzen mit möglichst langer Halbwertszeit im Körper entwickelt werden.

Diagnostik

2.2

Krankheitsdiagnosen basieren sowohl auf der Beurteilung von krankheitsspezifischen Symptomen als auch auf Ergebnissen von speziellen (labor)diagnostischen Untersuchungen. Die Symptome insbesondere bei unkomplizierter Malaria (vor allem Fieberschübe) sind wenig spezifisch und decken sich häufig mit denen anderer Erkrankungen (z. B. Pneumonien oder andere bakterielle Infektionen). Vor allem in ressourcenschwachen Ländern kam es bei Malariaverdachtsfällen in der Vergangenheit häufig zu Fehldiagnosen, weil diese lediglich anhand der Symptome, nicht aber mittels parasitologischer Verfahren erfolgte. Im Einzelfall kann dies den Erfolg der Therapie verzögern – insbesondere für kleine Kinder kann dies schwerwiegende oder gar tödliche Folgen haben. Auf Public-Health- bzw. Global-Health-Ebene kann dies vermeidbare Krankheitslasten nach sich ziehen, zu Arzneimittelfehlallokationen führen (die wiederum auch Resistenzentwicklungen Vorschub leisten können) und mit erheblichen Unsicherheiten bei der Schätzung von Fallzahlen einhergehen (Kap. II.3.2).

Seit 2010 empfiehlt die WHO in malariaendemischen Gebieten jeden fiebrigen Zustand mittels parasitologischer Verfahren auf eine Plasmodieninfektion zu überprüfen. 2012 hat sie dieses Vorgehen mit ihrer neuen Malariainitiative T3: Test, Treat, Track unterstrichen (WHO 2012c). Alle gegenwärtig standardmäßig verfügbaren Nachweisverfahren basieren auf Analysen des Blutes, entweder werden Plasmodien in Blutaussstrichen mikroskopisch

detektiert oder im Blut befindliche Antigene mittels Schnelltests nachgewiesen (Rapid Diagnostic Tests [RDT]).⁵⁰ Da Plasmodien viel größer als Viren und Bakterien sind, können sie seit Jahrzehnten mikroskopisch erkannt und untersucht werden. Geschultes Personal kann unterschiedliche Plasmodienstämme auch in geringen Konzentrationen erkennen sowie anhand der Erregerzahl die Schwere der Infektion abschätzen. Mikroskopische Untersuchungen sind aufwendiger (bezüglich der Laborausstattung, der Fähigkeiten und der Kenntnisse des Personals und der Zeit vor allem bei Massentests) als Schnelltests. Letztere sind vergleichsweise einfach anzuwenden, besondere Kenntnisse oder labortechnische Fähigkeiten sind nicht erforderlich. Bisher sind Einzel- oder Kombitests für *P. falciparum* und *P. vivax* verfügbar. Bei hohem Parasitenbefall haben sie eine hohe Detektionsrate; bei beginnenden Infektionen, wenn die Plasmodienkonzentration in der Nähe des klinischen Grenzwerts liegen, sind sie jedoch weit weniger zuverlässig als mikroskopische Untersuchungen (ausführlicher in WHO 2014d, S. 4). RDT liefern keine Hinweise zur Stärke des Befalls (RBM 2008, S. 88). Erregerresistenzen lassen sich weder mit den bisher verfügbaren mikroskopischen Untersuchungen noch mit Schnelltests erkennen. Die Zahl der verfügbaren Schnelltests stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an, inzwischen gibt es mehr als 200 Produkte. Sie werden im Rahmen eines spezifischen Programms, das die WHO mit der Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND; Anhang 3) und den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gemeinsam durchführen, auf Sensitivität, thermische Stabilität und Einfachheit bei der Anwendung geprüft. FuE-Aktivitäten versuchen, in einfacher Handhabung die Genauigkeit und Spezifik des Nachweisverfahrens zu verbessern (Kasten III.3).

Kasten III.3**PDP-Kooperation (Beispiel: Diagnosekit)**

Eine neue molekulare Diagnosetechnik ist das seit 2012 kommerziell verfügbare LAMP kit (Loop-mediated isothermal DNA amplification).⁵¹ Das Verfahren zum sehr genauen Nachweis aller malariarelevanten Plasmodien wurde im Rahmen einer Produktentwicklungspartnerschaft (FIND zusammen mit anderen Partnern aus Europa, Japan, Australien und Sambia) zur Marktreife gebracht und auch in Europa zugelassen (CE-Kennzeichnung 2012, WHO-Empfehlung 2014; Kap. IV.2.4). Das Verfahren ist ähnlich spezifisch und sensitiv wie PCR-Verfahren, jedoch erheblich schneller (Ergebnisse können nach 40 Minuten mit bloßem Auge oder automatisch abgelesen werden) und einfacher in der Handhabung (geringere technische Ausstattung). Im großflächigen Einsatz ist dieses Testverfahren bisher nicht.

50 Plasmodien können auch molekularbiologisch nachgewiesen werden (sogenannte PCR-Verfahren). Diese Verfahren sind zwar höchstsensitiv und spezifisch, wegen des hohen Material- und Zeitaufwandes für die routinemäßige Diagnostik jedoch ungeeignet (RKI 2012). In der Forschung sind sie jedoch u. a. zur Ermittlung von Erregerresistenzen (Aufbau von Resistenzkatalogen und -atlanten; Kap. IV.1.2.1) und als Maßstab für den Nachweis der technischen Leistungsfähigkeit bzw. der Testgenauigkeit anderer Diagnoseverfahren hochrelevant.

51 www.finddiagnostics.org/programs/malaria-afs/malaria/product_development/lamp/lamp_kit.html (6.3.2015)

Die Diagnostikaktivitäten stiegen in den vergangenen Jahren kontinuierlich an, sowohl mit den seit Jahrzehnten verfügbaren mikroskopischen Untersuchungen (2013 wurden weltweit ca. 200 Mio. Untersuchungen durchgeführt, ca. 60 % in Indien, 25 % in Afrika) als auch mit den seit 2007 erstmals verfügbaren Schnelltests (2013 wurden weltweit ca. 319 Mio. verkauft, ca. 83 % gingen nach Afrika, 11 % nach Südostasien). 2013 lag die Zahl der durchgeführten Tests erstmals über der Zahl verabreichter artemisininhaltiger Kombitherapien (Kap. II.2.3) (WHO 2014b, S. 22 f.). Damit wird insgesamt ein immer größerer Anteil an Malariaverdachtsfällen geprüft, dennoch nimmt die WHO an, dass viele Verdachtsfälle nach wie vor nicht parasitologisch diagnostiziert werden, u. a. weil bei einer beginnenden Erkrankung insbesondere Schnelltests nicht sehr zuverlässig sind und weil eine Diagnose nach wie vor die Behandlungskosten fast verdoppelt. Laut White et al. (2011) kostet eine Diagnose zwischen 0,34 und 9,34 US-Dollar (Median 4,32 US-Dollar), die Behandlung einer unkomplizierten Malaria im Mittel nur 35 % mehr.

FuE–Herausforderungen

Im Bereich Diagnostik sollte bei den Schnelltests die Entwicklung hin zu noch kostengünstigeren sowie konstant zuverlässigen und genauen Tests für alle relevanten Erregerstämme gehen. Weiterer Entwicklungsbedarf wird bezüglich eines Qualitätssicherungssystems sowohl für mikroskopische Untersuchungen als auch für Schnelltests gesehen (RBM 2008, S. 88). Das schnelle Erkennen von Arzneimittelresistenzen wäre ein großer Entwicklungsschritt.

Therapie

2.3

Das erste synthetisch hergestellte Medikament gegen Malaria war Chloroquin (1934 von Bayer entwickelt). Es ist dem in Chinarindenbäumen enthaltenen Chinin sehr ähnlich, das in Asien seit Jahrhunderten zur Behandlung von Malaria eingesetzt wird. Beide Substanzen stören die Bildung der Blutschizonten (Schlitzer 2010). Da Chloroquin einfach in ausreichender Menge hergestellt und verwendet werden konnte (wenige orale Dosen reichen aus, eine Behandlung kostet ca. 0,1 US-Dollar, White 2006), es schnell und relativ lange wirkte (die Halbwertszeit im Körper beträgt mehr als einen Monat) und als nebenwirkungsarm galt, avancierte es in der Mitte des letzten Jahrhunderts zum weltweit am häufigsten eingesetzten Malariamedikament und setzte Standards – bis heute.

Die Kombination aus DDT zur Mückenbekämpfung und Chloroquin zur Plasmodienbekämpfung war jahrelang hocheffektiv, wurde massenhaft eingesetzt und konnte in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts die Krankheitslasten durch Malaria erheblich begrenzen (in Südeuropa konnte Malaria damit ausgerottet werden). Chloroquin wurde so breit eingesetzt, dass es in malariaendemischen Gebieten bei einem Großteil der Bevölkerung ständig im Blut nachweisbar war (White 2006) – ein erheblicher Anpassungs- und Selektionsdruck für die Erreger. Mehrere kleine Mutationen nur eines Gens führten dazu, dass Plasmodien Chloroquin zunehmend widerstehen konnten (Fidock et al. 2000). Damit verlor die Substanz nach 30 bis 40 Jahren ihre Wirksamkeit im Kampf gegen Malaria. Seit

den 1970er Jahren gilt *P. falciparum* als vollständig resistent (andere Stämme, vor allem *P. virax*, teilweise).

Andere pharmakologische Substanzen, die ursprünglich neben Chloroquin nicht bestehen konnten, gewannen an Bedeutung, wie z. B. (Schlitzer 2010):

- > Amodiaquin (seit den 1950er Jahren verfügbar): chloroquinähnliche Substanz, Halbwertszeit 7 bis 21 Tage, jedoch nur kurzfristig verwendbar, Langzeiteinnahme kann zu lebensbedrohlichen Schäden an Leber und blutbildendem System führen.
- > Piperaquine (seit den 1960er Jahren verfügbar): lange Halbwertszeit und Wirksamkeit, in China und Südostasien extensiv zur Behandlung und Prophylaxe eingesetzt, in den 1980er Jahren wurden Resistenzen sichtbar.
- > Sulfadoxin/Pyrimethamin (seit den 1970er Jahren verfügbar): Halbwertszeiten 5 bis 8 bzw. 3 bis 4 Tage, jedoch darüber hinausgehende Wirksamkeit; die Kombitherapie verlor bereits nach 5 Jahren intensiver Verwendung wegen zunehmender Erregerresistenz ihre Wirksamkeit; wird gegenwärtig als Chemoprophylaxe bei besonderen Risikogruppen angeboten (Kap. III.2.1), bei Langzeiteinnahme sind schwerwiegende Nebenwirkungen möglich (allergische Reaktionen, Knochenmarksdepression).
- > Mefloquin (seit den 1980er Jahren verfügbar): eine der ersten Produktentwicklungspartnerschaften zwischen dem Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR; Entdeckung) und dem Pharmaunternehmen F. Hoffmann-La Roche (Entwicklung, Handelsname: Lariam)⁵²; Halbwertszeit 14 bis 22 Tage, zur temporären Malariaprophylaxe entwickelt, bei Langzeiteinnahme sind schwerwiegende neuropsychiatrische Nebenwirkungen möglich (Schlafstörungen, Depression, Angst- und Panikattacken) (ausführlich z. B. in Croft 2007).

Wegen der sinkenden Wirksamkeit von Chloroquin wurden die neuen Substanzen eingesetzt, auch wenn deren Nutzen-Risiko-Kosten-Bilanz nie an die von Chloroquin anknüpfen konnte. In Bezug auf einen Nutzen-Risiko-Vergleich gelang dies erst dem in geringen Mengen in den Blättern und Blüten des einjährigen Beifußes enthaltenen Artemisinin bzw. seinen Derivaten. Wie Chloroquin greift Artemisinin in die Stoffwechselprozesse bei der Bildung der Blutschizonten ein, zerstört diese schnell und umfassend, sodass Krankheitssymptome sehr schnell abklingen (ausführlich z. B. in Kappe et al. 2010). Ende der 1960er Jahre gelang es einem Wissenschaftlerteam der chinesischen Akademie der Wissenschaften, Artemisinin aus der Pflanze zu extrahieren und damit das Fundament für eine neue Behandlungsmöglichkeit gegen Malaria zu legen (2015 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert). Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, wurden partialsynthetische Derivate von Artemisinin entwickelt.⁵³ Die neue Wirksubstanz wurde nicht nach den FuE-Standards der Industrieländer (Kap. IV) und außerhalb des Patentregimes der Industrieländer generiert

52 Die US-amerikanische Armee suchte insbesondere während des Vietnamkrieges ein Mittel zur Malariaprophylaxe, durfte jedoch selbst keine Arzneimittel entwickeln. In den 1980er Jahren gab es weitere Kooperationen mit unterschiedlichen UN-Organisationen (WHO, Weltbank, UNDP, UNICEF) und Industriepartnern (Fallbeispiel in Kap. IV).

53 Artemether (Halbwertszeit ca. 2 Stunden, fettlöslich), Artesunat (Halbwertszeit ca. 2 Stunden, wasserlöslich) Artemotil (auch als Arteether bezeichnet, Halbwertszeit ca. 20 Stunden, wasserlöslich). Alle Derivate werden in der Leber zu Dihydroartemisinin metabolisiert.

(Kap. V). Bis zur Öffnung des Landes war es für auswärtige FuE-Akteure nicht leicht, Informationen zu diesen Substanzen zu bekommen oder FuE- oder Anwendungskooperationen aufzubauen. Insbesondere in Afrika wurden weiter wenig wirksame Medikamente eingesetzt.

Mit der Öffnung Chinas und der dadurch möglichen breiteren Verfügbarkeit der neuen Wirkstoffklasse begann einerseits die Diskussion, ob, und wenn ja, wie, Arzneimittel, die nicht nach westlichen Standards entwickelt wurden (für die keine studienbasierten Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise oder Zulassungen vorlagen), in globale Gesundheitsprogramme integriert werden können. In die dafür beispielsweise von der WHO etablierte Essential Medicines List (EML; Kap. IV.2.5) wurden die ersten Monopräparate 1997 und 2002 aufgenommen. Andererseits begannen FuE-Aktivitäten, um Sicherheit und Wirksamkeit von Artemisinin und seinen Derivaten durch Studien zu belegen, die Darreichung zu vereinfachen sowie die Herstellungsprozesse zu verbessern, auszubauen und die Produktionskosten zu senken. Behandlungsempfehlungen stellten auf Artemisinin und seine Derivate um.

Da in den Industrieländern nicht nur für Substanzen an sich, sondern u. a. auch für Herstellungsverfahren und Rezepturen Patente gewährt werden (Kap. V.1.1), eröffnete sich auch für die Pharmaindustrie ein strukturell vertrautes Geschäftsfeld. Deren FuE-Engagement nahm wieder zu, auch innerhalb der sich etablierenden Produktentwicklungspartner-schaften (Kasten III.4).

Kasten III.4

PDP-Kooperation (Beispiel: Arzneimittel)

Die WHO empfiehlt u. a. folgende ACT (WHO 2010b, S. ix ff.):

- > Arthemether+Lumefantrine (AL): Kooperation Novartis und chinesisches Institut; 2001 Erstzulassung (einfache Malaria durch *P. falciparum*); Handelsnamen: Riamet[®] (privater Sektor [Industrie, Schwellen- und Entwicklungsländer] mit differenzierten Preisen) und Coartem[®] (Nonprofitbereitstellung für öffentliche Sektoren in mehr als 60 endemischen Entwicklungsländern, deshalb 2002 Aufnahme in EML trotz Patentschutz), erste WHO-Präqualifikation einer Malariatherapie 2004;⁵⁴ Herstellung in China durch Novartis⁵⁵; Weiterentwicklung seit 2003 in Kooperation mit der PDP MMV (Anhang 3) für kindgerechte ACT (Coartem Dispersible[®]);⁵⁶ WHO-Präqualifikation 2009 (inzwischen auch für indische Generikahersteller); Bereitstellung bis 2014 zum Einheitspreis (0,38 US-Dollar pro Behandlung): mehr als 600 Mio. Behandlungen für Erwachsene und 250 Mio. für Kinder (Novartis 2012, S. 68, u. 2013, S. 7)
- > Artesunate+Amodiaquin (ASAQ): ab 2002 Entwicklung durch die PDP DNDi (Anhang 3) und weitere öffentliche und private FuE-Akteure,⁵⁷ ab 2004 mit Sanofi als

54 apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx?list=ma (13.3.2015)

55 www.presseportal.de/pm/36502/351772/aufnahme-des-lebensrettenden-malariamedikaments-riamet-r-von-novartis-in-die-who-liste-der (13.3.2015)

56 www.mmv.org/about-us/malaria-and-medicines/coartem%C2%AE-dispersible-facts (13.3.2015)

57 www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/asaq.html (13.3.2015)

Industriepartner; Finanzierung nicht patentbasiert, sondern über diverse nationale/öffentliche, gemeinnützige u. private europäische Quellen; 2007 Erstzulassung in Marokko (einfache Malaria durch *P. falciparum*); 2008: WHO Präqualifikation; 2011: WHO EML; Handelsnamen: Coarsucam[®] (privater Sektor: »normaler Preis den lokalen Märkten angepasst«) und ASAQ Winthrop[®] (öffentlicher Sektor, »no profit – no loss« 0,5 US-Dollar pro Kinderbehandlung, Erwachsene das Doppelte, DNDi 2007, S. 7; Lacaze et al. 2011); Produktion durch Sanofi in Marokko; FuE-Kontinuität nach der Zulassung mittels erstmalig in Afrika etabliertem Risk Management Plan (Phase IV; Kap. III.3); inzwischen WHO-Präqualifikationen auch für mehrere indische und chinesische Generikahersteller⁵⁸

Aufgrund der erneuten Abhängigkeit von einer Hauptsubstanz und mit den Erfahrungen der zurückliegenden Jahre wird inzwischen auf die Problematik der Erregerresistenzen besonderes Augenmerk gelegt (erste asiatische Länder berichten bereits über beginnende Resistenzentwicklungen). Das derzeit grundsätzlich präferierte Vorgehen bei der Behandlung unkomplizierter Malaria sind Kombinationspräparate aus mehreren Wirkstoffen, die zuverlässig in einer solchen Menge verabreicht werden, dass sie die Erreger vollständig eliminieren und ihnen keine Möglichkeit der Anpassung geben. In den globalen Malariakontrollprogrammen von RBM und WHO wurden insbesondere zur Behandlung unkomplizierter Malaria artemisininhaltige Kombitherapien (ACT) mit feststehender ausreichend hoher Wirkstoffdosierung empfohlen. Die schnell wirksamen Artemisinininderivate sollen dafür mit bereits etablierten langwirksamen Malariamedikamenten kombiniert werden. Das 2001 aufgelegte WHO-Programm zur Präqualifikation von Arzneimitteln für globale Bekämpfungsprogramme (Kap. IV.2.5) hat bislang ausschließlich ACT zur Malariabehandlung zertifiziert (WHO 2013c). 2006 bekräftigte die WHO dieses Vorgehen und rief zur weltweiten Abkehr von Monopräparaten in der Behandlung unkomplizierter Malaria auf, um Resistenzentstehungen keinen Vorschub zu leisten.⁵⁹

Die gesamte Behandlungsstrategie des globalen Malariakontrollprogramms baut gegenwärtig in hohem Maße auf ACT auf (RBM 2008, S. 48 f.). Nur zur Behandlung unkomplizierter Malaria durch *P. vivax* werden nach wie vor Chloroquin und Primaquin (die einzige ebenfalls seit den 1930er Jahren verfügbare Substanz, die Plasmodien in der Leber bekämpft) empfohlen (WHO 2010b, S. ix ff.). Bei kompliziertem Krankheitsverlauf und geschwächten Patienten werden die Wirkstoffe nicht oral verabreicht, sondern injiziert. Laut White et al. (2011) kostet die Therapie eines komplizierten Krankheitsverlaufs zwischen 16 und 138 US-Dollar (Median 30 US-Dollar), etwa das 6-Fache einer Normalbehandlung bei unkompliziertem Verlauf.

58 weitere WHO-Empfehlungen (WHO 2010b, S. ix ff.): Artesunate+Mefloquine (seit 2002 Koop. DNDi/Partner in Brasilien u. Südostasien [DNDi 2008]); Dihydroartemisinin+Piperaquine (seit 2004 Kooperation MMV/sigma-tau [italienischer forschender Arzneimittelhersteller]/englische Universität); Artesunate Sulfadoxin/Pyrimethamin (chinesische Entwicklung); Artesunate+Pyronaridine (seit 2002 Koop. MMV/Shin Poong [südkoreanischer Hersteller], 2012 europäische Zulassung)

59 www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr02/en/ (13.3.2015)

In der Gesamtbewertung von ACT-Maßnahmen werden nach wie vor hohe Herstellungskosten und mangelhafte Qualitätskontrollen bei der Arzneimittelproduktion und -verteilung als problematisch bezeichnet. Noch immer dienen die Chloroquinpreise als eine Art Referenzwert, den das aufwendige Herstellungsverfahren von Artemisinin nicht erreicht. Nur wenige malariaendemische Länder verfügen über Strukturen zur Qualitätskontrolle der in ihrem Hoheitsbereich gehandelten Medikamente. Die WHO stellte bereits 2003 erhebliche Qualitätsmängel (Nichteinhaltung von Rezepturen, mangelhafte Wirkstoffkonzentrationen, überlagerte Vorräte) bei Malariamedikamenten fest (WHO 2003), die durch neuere Untersuchungen bestätigt wurden (Karunamoorthi 2014; Taberner et al. 2014). Unwirksame Arzneimittel verursachen eine erhebliche globale Krankheitslast und leisten Resistenzentwicklungen Vorschub.

FuE-Herausforderungen

FuE-Bedarf wird vor allem in der Senkung der Herstellungskosten, bei therapeutischen Verbesserungen verfügbarer Wirkstoffe und der Suche nach alternativen Wirkstoffen gesehen (RBM 2008, S. 85 ff.). Die Herstellung von Artemisinin und seinen Derivaten ist nach wie vor aufwendig. FuE-Aktivitäten zur Senkung der Herstellungskosten setzen an bei der Steigerung des Artemisiningehalts im Beifuß (Pflanzenzüchtung), der Verbesserung der Rohstoffextraktion aus der Pflanze (Verfahrensoptimierung) und/oder der biosynthetischen Herstellung von Artemisinin und seinen Derivaten (gentechnische Veränderung von Bakterien und Hefen). Die therapeutischen Möglichkeiten sollten prioritär für die derzeit am stärksten von Malaria betroffenen Personengruppen (Kinder, Schwangere) verbessert werden. FuE-Aufgaben werden in Bezug auf kindgerechte Dosierungen, mutagene Nebenwirkungen, Applikationsvereinfachungen, therapietreue Verwendung (keine Unterversorgung durch minderwertige Medikamente und ausschließlich therapeutisch notwendige Verwendung, um Resistenzen keinen Vorschub zu leisten) sowie die Verlängerung der Lagerfähigkeit gesehen. Wie in der Vergangenheit besteht auch gegenwärtig eine hochgradige Abhängigkeit des gesamten Therapieschemas von einer Wirksubstanz: Artemisinin und seinen Derivaten. Aufgrund der schnellen Anpassungsfähigkeit und Resistenzbildung der Plasmodien sollten in regelmäßigen Abständen neue Wirkstoffe entwickelt werden bzw. bei Resistenzbildung die eingesetzten Substanzen verändert und weiterentwickelt werden. Auch die Transmissionskette sollte in den Blick genommen werden. Bei der Neuentwicklung von Wirkstoffen sollte auch die Übertragung der Plasmodien vom Menschen auf die Mücke unterbunden und Erregerreservoirs (vor allem in der Leber) kontinuierlich berücksichtigt werden (RBM 2008, S. 91).

Operationelle Prozesse und Versorgung

3.

Neben vielfältigen Fragen zur Sicherheit und Wirksamkeit neuer medizinisch-technischer Produkte für Prävention, Diagnostik und Therapie stellen sich auch Fragen, wie die zur optimalen Implementierung dieser Produkte notwendigen Prozesse zu gestalten sind bzw. wie die Qualität der Programme, deren Effizienz und Effektivität verbessert werden können.

Rottenburg et al. (2012, S. 129) betonen, dass sich die Wirksamkeitspotenziale neuer Produkte nur dann realisieren lassen, wenn sie auch tatsächlich die Menschen erreichen, für die sie entwickelt wurden. Gesundheitssysteme bzw. die jeweiligen Versorgungsstrukturen sind das entscheidende Bindeglied zwischen FuE und Bevölkerung. WHO und GFATM bezeichnen Operational Research auch als »the science of better« (WHO/GFATM 2008).⁶⁰

Die derzeitige Herausforderung besteht darin, Verfahren und Programme zur Malaria-bekämpfung mit quantitativen Methoden und systematischen Analysetechniken zu bewerten und gesundheitswirtschaftlichen und -politischen Entscheidungsträgern eine Wissensbasis bereitzustellen, auf deren Grundlage sie bestehende Routinen auf lokaler, regionaler oder gar globaler Ebene verbessern können (RBM 2008, S. 98). Angesprochen werden sehr heterogene gesundheitswirtschaftliche und -politische Fragen, wie z. B.:

- Kann ein größerer Gesundheitseffekt erzielt werden, wenn Bettnetze kostenlos abgegeben oder wenn sie nur subventioniert werden?
- Gibt es lokale Wirksamkeitsunterschiede (z. B. Innenraumsprühmaßnahmen in urbanen oder ruralen Settings)?
- Beeinflusst der Einsatz von Chemoprophylaxen die Aussagekraft von Schnelltests?
- Wie können Erkrankungen trotz Chemoprophylaxe behandelt werden?

Seit Jahren werden globale Programme und Strategien aufgelegt, um auch, aber nicht nur vernachlässigte Krankheiten wie Malaria zu bekämpfen und vor allem Entwicklungsländer in ihrem Engagement bei der Krankheitseindämmung zu unterstützen. Damit gewinnen außer zu den im Rahmen von Produktzulassungen etablierten Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen (Kap. IV.2.4) auch (Zusatz-)Nutzen- oder Kosten-Nutzen-Analysen an Bedeutung (Health Tech-

nology Assessments). Die daraus resultierenden Bewertungs- und Anwendungsempfehlungen von Maßnahmen (z. B. insektizidbehandelte Bettnetze als wichtigste Säule der Prävention zu verankern oder Fiebererkrankungen stets als Malariaverdachtsfälle aufzufassen und das Vorliegen einer Plasmodieninfektion

standardmäßig zu prüfen) wie auch die Aufnahme von unterschiedlichen Substanzen und Produkten in Referenzlisten (z. B. WHO-Liste essenzieller Medikamente) sind richtungsweisend. Sie dienen sowohl einzelnen Ländern als auch multilateralen bis hin zu globalen Kampagnen als Referenz- und Bezugspunkt, auf deren Grundlage Produkte millionenfach verbreitet und verwendet werden.

Es eröffnet sich ein weiteres Forschungsfeld, dass sich ansatzweise zu strukturieren beginnt (RBM 2008, S. 95 ff.; Rottenburg et al. 2012, S. 130 ff.). Eine strukturierte Vorgehensweise zur Entwicklung und Bewertung solcher Versorgungsprozesse gibt es im Gegensatz zum medizinisch-technischen Innovationssystem bisher nicht.

⁶⁰ In Deutschland werden diese FuE-Aktivitäten auch als Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie bezeichnet (z. B. Bundesregierung 2010, S. 4).

Globale Marktsegmente

4.

Wie in den einzelnen Kapiteln bereits umrissen, sind die jeweiligen Märkte für Produkte zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierter Krankheiten inzwischen komplex reguliert und fragmentiert. Einerseits gibt es sogenannte nichtkommerzielle Teilbereiche der (Basis-)Versorgung in Entwicklungsländern, die durch nationale Gesundheitssysteme strukturiert und durch bi- und multilaterale Programme, durch UN-Organisationen, NGO und/oder Stiftungen unterstützt werden (Tab. III.1).⁶¹

Für diesen Teilbereich werden durch unterschiedliche Verfahren möglichst niedrige Produktpreise angestrebt auch bei neuen Produktentwicklungen (u. a. bezeichnet als No-profit-no-loss-Produktion, Fixpreisvereinbarungen, Joint Ventures zur schnellen und kostengünstigen Generikaproduktion). Für 11 der 17 NTD stellen multinationale Pharmaunternehmen unterschiedliche, seit Langem verfügbare Arzneimittel mitunter sogar kostenlos bereit, wenn die WHO die Verantwortung für die kontrollierte Anwendung übernimmt (Anhang 1).

Andererseits gibt es auch in Entwicklungs- und Schwellenländern private Teilbereiche, die insbesondere bei schwachen öffentlichen Versorgungsstrukturen eine erhebliche Relevanz haben können. Sie werden bei vernachlässigten armutsassozierten Krankheiten zusammen mit der begrenzten Nachfrage der Industrieländer mitunter auch als kommerzieller Teilbereich des globalen Absatzmarktes aufgefasst (Tab. III.1).

Tab. III.1

Differenzierung des globalen PRND-Marktes

nichtkommerzieller Bereich	kommerzieller Bereich
<i>öffentliche Gesundheitssysteme der Entwicklungsländer:</i> Nachfrage, die in Entwicklungsländern über deren nationale Gesundheitssysteme kanalisiert wird, einschließlich bi- und multilaterale Initiativen zur Unterstützung der Produktbereitstellung	<i>in Entwicklungs- und Schwellenländern (private Nachfrage):</i> wenn aufgrund lückenhafter Basisgesundheitsversorgung Arzneimittel und Medizinprodukte privat bezahlt werden <i>in Industrieländern (gesamte Nachfrage):</i> egal, ob die Kanalisierung durch den 1. oder 2. Gesundheitsmarkt erfolgt
<i>Initiativen für möglichst kostengünstigen Zugang:</i> Entkopplung der FuE-Kosten von Preisen, Festpreisvereinbarungen, Non-profitengagement der Wirtschaft etc.	<i>Gewährleistung von Returns on Investment:</i> Bereich wird marktwirtschaftlichen Mechanismen überlassen, MNU nutzen meist gestaffelte Preismodelle.

Eigene Zusammenstellung

Der Anteil dieses kommerziellen Teilbereichs am Gesamtmarkt ist von Krankheit zu Krankheit und von Produkt zu Produkt verschieden. Er ist bei Typ-III-Krankheiten tendenziell kleiner als bei Typ-II- und Typ-I-Krankheiten. Er ist auch bei vernachlässigten armutsassozierten Krankheiten, für die es globale Bekämpfungsprogramme gibt, kleiner als bei solchen, die nicht im Fokus dieser Programme stehen.

⁶¹ Eine Darstellung der komplexen Versorgungsstruktur ist z. B. in Rottenburg et al. (2012, S. 50 ff.) enthalten.

Dennoch werden auch bei Krankheiten wie Malaria, für die es durch die globalen Programme und multilateralen Finanzierungsstrukturen eine erhebliche Stärkung des nichtkommerziellen Marktbereichs gibt, Produkte parallel auch für kommerzielle Marktbereiche sowohl der Entwicklungsländer als auch der Industrieländer bereitgestellt (Kasten III.4). Eine Platzierung von Produkten im nichtkommerziellen Bereich der Entwicklungsländer wird auch als Wegbereiter für eine potenziell größere Nachfrage nach sicherheits-, wirksamkeits- und qualitätsgeprüften Gesundheitsprodukten insgesamt gesehen, die dann auch jenseits dieser nichtöffentlichen Marktsegmente bedient werden können (Lezaun/Montgomery 2015, S.20).

Das attestierte Marktversagen (G-Finder; Kap. II.4.1) impliziert laut Definition, dass diese Marktbereiche in ihrer Gesamtheit ohne zusätzliche flankierende finanzielle Unterstützung keinen ausreichend hohen Return on Investment gewährleisten und FuE-Aktivitäten nicht in ausreichendem Maße anreizen können (ausführlicher in Kap. V).

Fazit

5.

Auch wenn eine Krankheit als stark armutsassoziiert definiert (WHO Typ III) und ein spezifischer FuE-Bedarf attestiert wird, weil die vorhandenen Möglichkeiten zur Bekämpfung nicht ausreichen, gibt es zumindest Wissensbestände und FuE-Aktivitäten, an die angeknüpft werden kann. Bei Malaria als eine der »großen Drei« ist diese Basis zweifellos umfangreicher als bei den forschungsseitig ganz stark vernachlässigten Krankheiten (Tab. II.5).

Zur Bekämpfung von Malaria sind in den vergangenen Jahren bereits einige dringend benötigte neue Produkte für den Einsatz in Entwicklungsländern hervorgebracht und in großem Umfang bereitgestellt worden. Die meisten Produkte bauten auf bereits verfügbaren Maßnahmen oder Substanzen auf, deren Eigenschaften zur Malariabekämpfung angepasst und erweitert oder die neu zusammengesetzt und kombiniert wurden (mitunter auch als Anwendungserweiterungen oder Schrittinnovationen bezeichnet und als »low hanging fruits« bewertet). Da der dafür erforderliche FuE-Aufwand geringer ist als für vollständige Substanzneuentwicklungen, konnten solche Anwendungserweiterungen in den vergangenen Jahren bereits bis zur Zulassung gebracht werden. So, wie Techniken aus anderen Anwendungsbereichen auf Malaria angepasst wurden, können diese ebenfalls Anknüpfungspunkte für andere forschungsseitig vernachlässigte Krankheiten bilden, z. B.

- > können insektizidhaltige Präventionsmaßnahmen auch bei anderen vektorübertragenen Krankheiten zum Einsatz kommen (u. a. etliche NTD wie Protozoeninfektionen, Onchozerkose, lymphatische Filariose, Denguefieber, aber auch andere Infektionskrankheiten wie z. B. West-Nil-Fieber, Borreliose);
- > können Verfahren der mikroskopischen Diagnostik auch bei anderen, durch Mikroorganismen verursachten Krankheiten eingesetzt werden (Protozoeninfektionen, Helminthosen);
- > können antikörpernachweisende Schnelltestverfahren an andere Infektionskrankheiten adaptiert werden, sofern es gelingt, erregerspezifische Antikörper zu identifizieren und zu detektieren;

- sind auf die Bedingungen in Entwicklungsländern angepasste Fixdosiskombitherapien und kindgerechte Applikationen für viele Krankheiten relevant, egal, ob diese als vernachlässigt definiert werden oder nicht;
- sind Erkenntnisse zur Entstehung und Verminderung bzw. Verhinderung von Vektor- oder Erregerresistenzen gegenüber einzelnen Wirkstoffen ein hochrelevantes Problem bei vielen Infektionskrankheiten, auch, aber nicht nur in Entwicklungsländern.

Da die großen FuE-Herausforderungen jedoch in unterschiedlichen Substanzneuentwicklungen gesehen werden (Insektizide, Impfstoffe, Therapeutika), sind auch zukünftig erhebliche FuE-Anstrengungen nötig (ausführlicher in Kap. IV). Das betrifft bei Weitem nicht nur Malaria, sondern viele Infektionskrankheiten, deren Erreger Resistenzen entwickeln (z. B. Tuberkulose, Sepsis).

Das Marktversagen bei armutsassoziierten Krankheiten (beim G-Finder bereits ein Aufnahmekriterium; Kap. II.4.1) bedeutet nicht, dass es kein privatwirtschaftliches Engagement gibt. Das Beispiel Malaria zeigt, dass privatwirtschaftliche Unternehmen auch an den jüngeren Zulassungen insektizidhaltiger Produkte und Arzneimittel beteiligt waren. Ihr Engagement wurde durch die seit einigen Jahren erstarkenden PDP in allen Teilbereichen verstärkt. Etliche, aber nicht alle Entwicklungen waren patentgeschützt (Schutzmechanismen ausführlicher in Kap. V). Durch diese neuen Kooperationsformen werden neue Wege beschritten und Erfahrungen gesammelt, die als Referenz für weitere öffentlich-private Kooperationen zur Produktentwicklung dienen können – auch, aber nicht nur für vernachlässigte Krankheiten. Marktversagen bedeutet auch nicht, dass es keine Marktstrukturen gibt. Die jeweiligen Produktmärkte sind unterteilt in nichtkommerzielle und kommerzielle Bereiche.

Mit der (Neu-)Auflage globaler Bekämpfungsprogramme gegen die »großen Drei« sind für die benötigten Produkte Qualitätsanforderungen definiert sowie Prüf- und Zertifizierungsverfahren etabliert und ausgebaut worden, die Sicherheits- und Wirksamkeitsbelege verlangen und damit spezifische FuE-Aktivitäten erfordern und strukturieren. Bei insektizidhaltigen Gesundheitsprodukten sind es z. B. die WHOPES-Verfahren (Kap. III.2.1), bei Schnelltests entstehende kooperative Testprogramme von WHO, FIND und CDC (Kap. III.2.2) sowie bei Arzneimitteln WHO-Präqualifikationen und deren Liste essenzieller Medikamente (Kap. III.2.3). Damit werden die in den Industrieländern seit Jahren etablierten bereichsspezifischen FuE-Strukturen zur Produktentwicklung, die Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise in unterschiedlicher Ausprägung voraussetzen und Nutzenbewertungen zunehmend Bedeutung beimessen, auch auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten ausgedehnt und stärker durchgesetzt. Diese FuE-Strukturen und Innovationsprozesse werden im nachfolgenden Kapitel IV detaillierter thematisiert. Die Ausdehnung der FuE-Strukturen, um Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen sowie die für Entwicklungsländer in besonderem Maße relevanten Kostenaspekte ebenfalls zu berücksichtigen, erfordert einen erheblichen Anstieg der FuE-Aktivitäten, der einen wachsenden Finanzbedarf mit sich bringt.

Trotz des zunehmenden FuE-Engagements sind die nach wie vor bestehenden Herausforderungen groß, insbesondere wenn eine Krankheit nicht nur individuell behandelt, sondern global bekämpft werden soll. Anhand des Fallbeispiels sollte verdeutlicht werden, dass

eine Abhängigkeit von wenigen Substanzen ein erhebliches Risiko für bestehende großräumige Bekämpfungsprogramme bedeutet. Dies ist wesentlich mit der Problematik der Resistenzentwicklung verbunden. Sie wird bei vektorübertragenen Infektionskrankheiten wie Malaria gleich an zwei Stellen sichtbar, bei der Bekämpfung der Mücken mit Insektiziden und bei der Eliminierung der Plasmodien mit Arzneimitteln.

Je globaler eine Krankheitsbekämpfung organisiert wird, desto wichtiger erscheint es, sowohl die Wirksamkeit einzelner Produkte und damit deren Nutzenbewertung regelmäßig zu prüfen als auch unterschiedliche Produkte und Maßnahmen gegeneinander abzuwägen und die Versorgung wissenschaftsbasiert zu organisieren. Auch dazu sind umfangreiche FuE-Aktivitäten erforderlich. Begrenzte finanzielle Ressourcen der Entwicklungsländer, aber auch der globalen Unterstützungsprogramme beeinflussen gesundheitspolitische Entscheidungen in erheblichem Maße. In ressourcenschwachen Settings sind deshalb Kosten-, Kosteneffizienz- oder Kosteneffektivitätsschätzungen besonders relevant. Sie werden kontrovers diskutiert (z. B. die Entscheidung der WHO, DDT als kosteneffizienteste IRS-Maßnahme zu bewerten) und bedürfen generell noch erheblicher methodischer Weiterentwicklung – auch, aber nicht nur bei vernachlässigten Krankheiten.

Wenn die anvisierten Meilensteine der globalen Bekämpfungsprogramme nicht erreicht werden, sollten (FuE-)Anstrengungen intensiviert und an der Verbesserung der Versorgung (Stärkung der Gesundheitssysteme) gearbeitet werden.

Das medizinisch–technische Innovationssystem

IV.

In Kapitel II.4.1 wurde im Überblick und in Kapitel III anhand von Malaria vertiefend gezeigt, welche FuE-seitigen Herausforderungen sowohl bei der Weiterentwicklung verfügbarer Substanzen als auch bei der Neuentwicklung von Substanzen und Produkten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten (PRND) gegenwärtig bestehen. Anhand der in den letzten Jahren zur Malariabekämpfung neu bereitgestellten Produkte wurde auch gezeigt, dass das Verfahren der evidenzbasierten Medizin, das Sicherheits- und Wirksamkeitsbelege für die zu verwendenden Substanzen und Produkte verlangt, zunehmend auch auf die PRND-Bekämpfung im Rahmen von globalen Programmen ausgedehnt wird. Deshalb wird nachfolgend das bestehende medizinisch-technische Innovationssystem genauer betrachtet. Denn Produkte zur Bekämpfung von Krankheiten, die unter Beteiligung der Industrieländer hervorgebracht werden können, entspringen den Vorgehensweisen und Strukturen dieses Systems.⁶²

Kapitel IV.1 greift die Struktur der vorangegangenen Ausführungen auf (Vektorkontrolle, Diagnostik, pharmakologische Prävention und Behandlung) und ordnet die unterschiedlichen Substanzen und Produkte zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten normativ ein. Bezugspunkte sind die in Deutschland wie in allen Industrieländern gültigen Verfahrensvorschriften, die umfangreiche FuE-Aktivitäten für eine Marktzulassung voraussetzen.

Kapitel IV.2 geht auf die unterschiedlichen, aufeinander aufbauenden FuE-Phasen ein, die in ihrer Gesamtheit auch als medizinisch-technisches Innovationssystem bezeichnet werden. Vorgestellt werden die inhaltlichen Schwerpunkte und die relevanten Akteure der einzelnen Phasen. Das pharmakologische Innovationssystem, das Arzneimittel (sowohl Therapeutika als auch Impfstoffe) bereitstellen soll, wird ins Zentrum der Betrachtung gestellt, denn an diesem hat sich die Debatte der forschungsseitigen Vernachlässigung armutsassoziierten Krankheiten wesentlich entfacht. Verwiesen wird zudem auf Besonderheiten und Abweichungen der FuE-Prozesse zur Bereitstellung von anderen präventiven und diagnostischen Produkten. Vielfältige Initiativen und Maßnahmen zur Stärkung der FuE zu vernachlässigten Krankheiten, die an den medizinisch-technischen Verfahrensschritten ansetzen, werden vorgestellt. Der Aufwand für die unterschiedlichen Verfahrensschritte in den einzelnen FuE-Phasen wird anhand des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S veranschaulicht.

Kommentatoren beschreiben diese Initiativen und Maßnahmen zur Stärkung der FuE zu vernachlässigten Krankheiten mitunter als fragmentiert und nicht übersichtlich, Kritiker auch als nicht effektiv genug (Rottenburg et al. 2012, S.95). Kapitel IV.3 zeigt in einem

62 Die Überlegung, bei vernachlässigten Krankheiten und Public-Health-Herausforderungen auf Alternativen zur evidenzbasierten Medizin zu setzen (z. B. traditionelle Heilverfahren), ist zwar grundsätzlich möglich, wird innerhalb dieses Berichts jedoch nicht verfolgt, denn das medizinisch-technische Innovationssystem der Industrieländer kann diesbezüglich kaum etwas dazu beitragen (der Untersuchungsauftrag bezieht sich auf den Beitrag des Forschungsstandorts Deutschland zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten).

zusammenfassenden Überblick, an welcher Stelle des Innovationsprozesses die unterschiedlichen verfahrenstechnischen Initiativen zur Verbesserung der Situation ansetzen. Damit soll der Versuch unternommen werden, die Initiativen anhand des Untersuchungsobjektes zu strukturieren. Aufgrund der Vielfalt der Aktivitäten werden im Kapitel IV.3 neben dem zusammenfassenden Fazit bereits erste Handlungsoptionen vorgestellt, die sich aus der bisherigen fachlich-inhaltlichen Betrachtung ergeben.

Normative Einordnung der Produktgruppen

1.

Die Bekämpfung von Krankheiten beruht in erheblichem Maße auf chemischen oder biologischen Substanzen, die im menschlichen Körper und/oder der belebten Umwelt eine besondere Wirksamkeit haben. Sie greifen in Steuerungs- und Regelungsprozesse von Organismen ein und können bereits in sehr kleinen Mengen Funktionsveränderungen nach sich ziehen. Aufgrund der Wirkmächtigkeit und der damit verbundenen potenziellen Gesundheits- und Umweltgefährdungen wird der Umgang mit diesen Substanzen insbesondere in Industrieländern seit vielen Jahren auf nationaler Ebene reguliert. Dabei sind die Verfahren zwischen den Industrieländern bereits in erheblichem Maße harmonisiert worden und gewinnen zunehmend auch darüber hinaus an Bedeutung (globale Krankheitsbekämpfungsprogramme setzen zunehmend auf Präqualifikationen und zertifizierte Produkte; Kap. III). Die infrage kommenden Substanzen sind normativ in erster Linie als (Human-)Arzneimittel klassifiziert, wenn sie in Bezug auf eine Krankheit im (menschlichen) Körper eine präventive und/oder kurative Wirkung entfalten, also eine pharmakologische Eigenschaft besitzen (Sauter/Gerlinger 2012, S. 108 ff.).

Wird die Krankheit durch Parasiten verursacht, die auch außerhalb des menschlichen Körpers vorkommen (mit oder ohne Zwischenwirt), können auch Insektizide zur Bekämpfung der Krankheitserreger und/oder deren Überträger zum Einsatz kommen. Sie werden in Deutschland und Europa normativ als Pflanzenschutzmittel aufgefasst, da mit ihnen bisher vorrangig spezifische Schädlinge in landwirtschaftlichen Produktionsprozessen bekämpft werden.

Beide Substanzklassen unterliegen aufgrund ihres Wirkungsspektrums (zu dem neben dem beabsichtigten Nutzen auch potenzielle Risiken für Mensch und Umwelt gehören) in den Industrieländern inzwischen grundsätzlich dem Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt. Sie dürfen nur nach erteilter Zulassung in den Verkehr gebracht und eingesetzt werden.

Für die zur Diagnose von Krankheiten eingesetzten Geräte (normativ In-vitro-Diagnostika und/oder Medizinprodukte) muss ebenfalls die Eignung für einen bestimmten Verwendungszweck und die Zuverlässigkeit anhand von Leistungsparametern (wie Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit) mittels diagnostischer Erprobung nachgewiesen werden.

Auch wenn sich die Vorschriften für die jeweiligen Nachweisverfahren der Produktkategorien (Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel, In-vitro-Diagnostika) im Detail teilweise erheblich unterscheiden, sind sie dennoch für alle umfangreichen FuE-Aktivitäten zwingend erforderlich, bevor sie in den Industrieländern eingesetzt werden dürfen. In unterschiedlichen FuE-Phasen müssen Sicherheit (potenzielle Risiken für Mensch und Umwelt) und

Wirksamkeit bzw. Zuverlässigkeit (in Bezug auf krankheitsspezifische Zustände) der Produktkandidaten für spezifische präventive, diagnostische und therapeutische Anwendungen nachgewiesen werden. Der Hersteller trägt dafür die Beweislast, seine Belege der Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität werden in Zulassungsverfahren geprüft und in der sich anschließenden Anwendung kontinuierlich überwacht. Denn wie in Kapitel III anhand unterschiedlicher Substanzen zur Bekämpfung von Malaria gezeigt wurde, sind Sicherheit und Wirksamkeit dynamische Größen, deren Bewertung im Zeitverlauf geprüft und gegebenenfalls auch revidiert werden muss.

Wie einleitend erwähnt, werden die FuE-Phasen zur Bereitstellung von Arzneimitteln ins Zentrum der Betrachtung gestellt und auf Besonderheiten bei anderen präventiven und diagnostischen Produkten und nichtproduktbezogenen Prozessen verwiesen.

Die Forschungs- und Entwicklungsphasen des Innovationsprozesses

2.

Bevor eine pharmakologisch wirksame Substanz für einen nationalen bzw. regionalen Markt zugelassen wird, müssen in den Industrieländern Sicherheit und Wirksamkeit Schritt für Schritt mit unterschiedlichen Verfahren experimentell geprüft werden. Dazu sind im Laufe von Jahrzehnten spezifische Methoden und Studiendesigns entwickelt worden, deren Kern klinische Studien, d. h. Studien am Menschen, bilden. Um die Gesundheit der Studienteilnehmer möglichst wenig zu gefährden, gibt es in den Industrieländern ein weitgehend harmonisiertes Vorgehen. Es bildet den Rahmen und das Fundament der evidenzbasierten Medizin und wird durch unterschiedliche nationale und/oder regionale Regularien normiert.⁶³ Wichtige Grundsätze sind:

- > Klinische Studien sind genehmigungspflichtig.
- > Im Studienantrag werden erkennbare Risiken und der zu erwartende Nutzen dargestellt. Eine Ethikkommission und eine zuständige Behörde prüfen und genehmigen die Studie, wenn auch sie zu der Einschätzung kommen, dass der erwartete Nutzen die erkennbaren Risiken überwiegt.
- > Die Versuchsteilnehmer stimmen freiwillig und informiert zu (Informed Consent).
- > Bevor eine Substanz am Menschen getestet wird, müssen grundlegende Risiko- bzw. Sicherheitsfragen (Toxizität) durch Prüfungen an Zellkulturen und mittels Tierversuchen beantwortet werden (Präklinik).
- > Anträge und Ergebnisse klinischer Studien werden über Register allgemein zugänglich gemacht; unter Wahrung des Datenschutzes werden auch medizinische Studiendaten zukünftig zunehmend offengelegt.

Unter Wahrung dieser Grundsätze haben sich unterschiedliche aufeinanderfolgende FuE-Phasen mit mehreren Arbeitsschritten herausgebildet, durch die neue Substanzen gesucht

⁶³ Im deutschen Rechtssystem durch das Arzneimittelgesetz und dessen Durchführungsverordnung zur guten klinischen Praxis (ausführlicher hierzu z. B. Sauter/Gerlinger 2012, S. 122 ff.; www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/, www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/ [7.4.2014])

oder das Anwendungsspektrum verfügbarer Substanzen erweitert wird (Abb. IV.1). In die einzelnen Phasen sind unterschiedliche FuE-Akteure mit unterschiedlichen Denkansätzen, Verfahren, Methoden sowie Wissens- und Technologiezugängen eingebunden. Der personelle, zeitliche und finanzielle Aufwand für den Nachweis der Sicherheit und Qualität der Produkte sowie der zur Wirksamkeit (zuerst unter klinischen Studienbedingungen [Efficacy], dann unter Alltagsbedingungen [Effectiveness]) steigt, seitdem die Medizin zunehmend auf Evidenzbasierung baut.

Zur Strukturierung des Prozesses wird oft auf die schematische Darstellung der FuE-Phasen als Glieder einer Innovationsprozesskette zurückgegriffen (Abb. IV.1). In der Praxis sind die Übergänge zwischen den Phasen fließend, Aktivitäten können parallel laufen und miteinander kombiniert werden. Auch sind etliche der verwendeten Begriffe (wie z. B. Nachweis von Mechanismus/Prinzip/Konzept, Wirksamkeit/Nutzen) keine festgefügt Terminen, sondern werden teilweise synonym oder in Variationen verwendet.

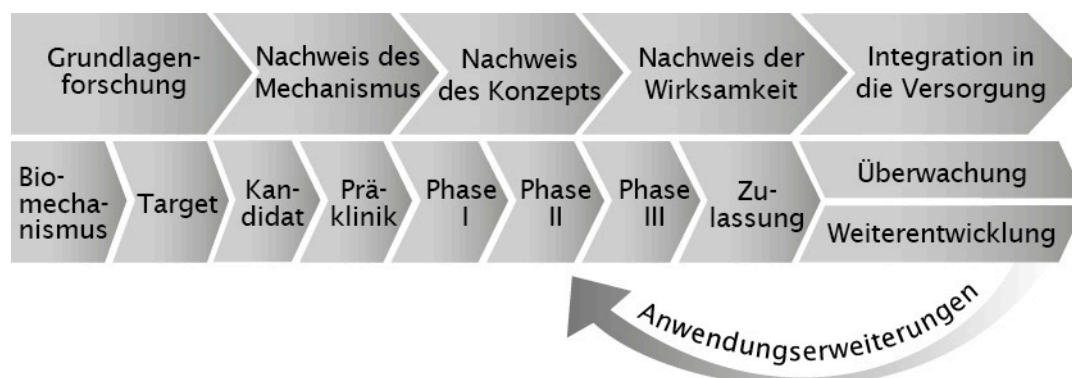
Es besteht weitgehende Einigkeit, dass das methodische Vorgehen der FuE-Phasen als Basis evidenzbasierter Medizin grundsätzlich auch bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten angewendet werden soll, auch wenn die Einhaltung der Grundsätze und der Standards mitunter schwierig ist.⁶⁴ Inwiefern allgemeine Schätzungen zum durchschnittlichen zeitlichen und finanziellen Aufwand der entsprechenden FuE-Aktivitäten bei ausreichenden Marktmechanismen übertragbar sind auf FuE-Prozesse bei Marktversagen, ist jedoch fraglich.⁶⁵ Statt hochgradig verallgemeinernde Schätzungen zum FuE-Aufwand zu zitieren, soll nachfolgend der FuE-Aufwand zur Produktentwicklung für vernachlässigte Krankheiten anhand des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S veranschaulicht werden (Rotenburg et al. 2012, S. 65 ff.).

64 Genehmigungsinstanzen (staatliche und medizinethische) zur Durchführung klinischer Studien und Register zur Dokumentation sind bisher nicht in ausreichendem Maße etabliert. Die Freiwilligkeit und Informiertheit der Studienteilnehmer wird mitunter infrage gestellt, vor allem wenn die Studienteilnahme für Betroffene die einzige Möglichkeit der medizinischen Behandlung ist.

65 Die Industrie geht von einer durchschnittlichen Entwicklungszeit von 12 bis 15 Jahren und von Kosten in Höhe von 1,5 Mrd. US-Dollar aus (IFPMA 2014, S. 8 f.). Kritiker kommerzialisierter pharmakologischer Innovationsprozesse stellen insbesondere die Schätzungen zum Finanzbedarf infrage (ausführlicher in Kap. II.4.3).

Abb. IV.1

FuE-Phasen des pharmakologischen Innovationssystems



Eigene Darstellung

Grundlagenforschung

2.1

Die krankheitsbezogene biomedizinische Grundlagenforschung dient dem besseren Verständnis einer Krankheit, hat u. a. pathogenetische und therapeutische Wirkungszusammenhänge im Blick und klärt die Verbreitungswege von Krankheiten. Bei Infektionskrankheiten gehören z. B. die Erforschung der Biomechanismen der jeweiligen Erreger und deren Wirkungsweise im Wirt, aber auch deren Veränderungs- und Anpassungsfähigkeiten dazu (Kap. III.1). Die Erforschung dieser Prozesse findet zunehmend auf molekularer Ebene statt.

Kasten IV.1

Kooperationen in der Grundlagenforschung zu Malaria

Die ersten Genomsequenzierungen der relevantesten Erreger- und Mückenstämme gelten als Meilensteine (Gardner et al. 2002; Holt et al. 2002), auch wenn sich die damaligen Hoffnungen auf schnelle neue Therapieentwicklungen als zu optimistisch erwiesen. Die seitdem z. B. auf Initiative des britischen Centre for Genomics and Global Health (EMBL-Partnereinrichtung) im Rahmen des Malariaprogramms⁶⁶ entstehenden weltweiten Forschungsnetzwerke und offenen Datenaustauschplattformen gelten als richtungsweisend für die Grundlagenforschung.

Genomic Epidemiology Network (MalariaGEN)⁶⁷ zielt darauf ab, einen Atlas der Genomvarianz von *P. falciparum* zu erstellen und online frei zugänglich zu machen. Erste Ergebnisse wurden 2012 in namhaften Zeitschriften publiziert, seither wächst die Probenzahl von unterschiedlichen Orten weltweit, Sequenzieretechniken und Analysemethoden werden kontinuierlich verbessert. Am Netzwerk beteiligen sich inzwischen mehr als 100 Forscher in über 20 Ländern, darunter auch das BNITM in Hamburg.

66 www.sanger.ac.uk/research/initiatives/globalhealth/partnerships/malariagen.html, www.malariagen.net/ (10.3.2015)

67 www.cggh.org/collaborations/malariagen/an-atlas-of-genetic-variation (1.3.2015)

Plasmodium Diversity Network Africa (PDNA)⁶⁸ zielt darauf ab, die genetische Plasmodiendiversität und die Resistenzentstehung insbesondere in Subsahara-Afrika zu erforschen und gesundheitspolitische Entscheidungsträger zu informieren. Gegenwärtig werden u. a. genetische Biomarker für die beginnende Artemisininresistenz des Parasiten erforscht (Ghansah et al. 2014). Die beteiligten afrikanischen Institute sammelten lokale Blutproben, die Genomsequenzierung wird bisher beim Wellcome Trust Sanger Institute in Großbritannien durchgeführt, die Ergebnisse sind im Atlas der Genomvarianz verfügbar.

Benötigt werden einerseits biologische Materialien (bei Infektionskrankheiten von Wirtsorganismen und Erregern), die zunehmend in Biobanken zusammengeführt werden (ausführlich z. B. Revermann/Sauter 2007), und andererseits technologisch und analytisch kontinuierlich weiterentwickelte modernste Laborausstattungen (u. a. DNA-Sequenzierungsautomaten, höchstauflösende Mikroskopiertechnik). Entsprechende molekularbiologische und gentechnische Labore gibt es gegenwärtig vorrangig in spezialisierten Forschungszentren der Industrieländer. In Europa werden deren Aktivitäten kooperativ zusammengeführt zu sogenannten Forschungsinfrastrukturen (z. B. European Molecular Biology Laboratory [EMBL], Hauptsitz: Heidelberg). Die Berücksichtigung von vernachlässigten Krankheiten bei den Forschungsaktivitäten dieser Forschungsstandorte, der Zugang zu den Ergebnissen für FuE-Akteure, die zu vernachlässigten Krankheiten forschen, sowie Nord-Süd-Kooperationen fördern den Wissenszuwachs (Kasten IV.1).

Grundlegende systembiologische Erkenntnisse können ein Ausgangspunkt für die Identifizierung potenzieller Angriffspunkte zur Krankheitsbekämpfung sein (sogenannte Targets; Abb. IV.1), wie z. B.

- > spezifische Stoffwechselprozesse der Erreger, die innerhalb oder außerhalb des menschlichen Körpers gestört und unterbrochen werden;
- > Bestandteile der Erregerhülle oder Antigene, mit denen das Immunsystem angeregt und trainiert wird oder
- > Biomarker für spezifischere diagnostische Verfahren.

Entsprechende zelluläre Komponenten werden zu biologischen Testsystemen (Assays) aufbereitet und vervielfältigt.

Die Grundlagenforschung ist das Fundament für viele weitere Untersuchungen. Sie findet wesentlich in den Industrieländern statt, auch einige Schwellenländer bauen inzwischen die dazu erforderlichen Kapazitäten und Technologien auf. In der medizinischen Grundlagenforschung wie auch bei der Auswertung der kontinuierlich größer werdenden Datenbestände sind neue Denkmuster und Ideen sowie Kreativität bei der Neuzusammensetzung von Wissensbeständen gefordert. In den Industrieländern werden mehrheitlich öffentlich finanzierte Forschungseinrichtungen als die dafür am ehesten geeigneten Strukturen angesehen (Darstellung der deutschen Forschungslandschaft ausführlich in Kap. VI.1.1 u. VII.).

68 www.cggh.org/collaborations/plasmodium-diversity-network-africa (1.3.2015)

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

Wissenschaftliche Bemühungen zur Entwicklung einer Malariaimpfung gibt es seit dem frühen 20. Jahrhundert (Rottenburg et al. 2012, S. 64). Die Nachfrage war jedoch begrenzt, solange preiswerte Medikamente in ausreichender Menge wirksam und verfügbar waren. Mit der Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen änderte sich die Situation. Nach der Jahrtausendwende wurden die Forschungsanstrengungen erheblich intensiviert.

Derzeit befinden sich mehr als 30 Malariaimpfstoffkandidaten in der Entwicklung, die mit unterschiedlichen Verfahren versuchen, eine Immunantwort zu erzeugen (Rottenburg et al. 2012, S. 65). Der präerythrozytische Impfstoffkandidat RTS,S ist gegenwärtig in der Entwicklung am weitesten fortgeschritten. Teile der Grundlagenforschung wurden beim WRAIR (USA) in den 1980er Jahren erbracht. Im Rahmen des damaligen institutsinternen Malariaprogramms wurde ein Oberflächenprotein der Sporozoiten von *P. falciparum* extrahiert, von dem man annahm, dass mit dessen Hilfe die Erreger in der initialen präerythrozytischen Phase in humane Leberzellen eindringen können. Es gelang auch die entsprechenden kodierenden Genabschnitte zu finden und zu extrahieren – lange bevor erstmals das gesamte Genom von *P. falciparum* sequenziert wurde.

Nachweis des Mechanismus

2.2

Je detaillierter das krankheitsspezifische Wissen ist, desto zielgerichteter kann nach passenden Molekülen bzw. Substanzen zur Bekämpfung gesucht werden. Beispielsweise kann geprüft werden, welche kleinen organischen Moleküle sich mit den auf den Assays befindlichen Targets verbinden (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Die pharmazeutische Industrie schätzt allgemein, dass für einen neuen Wirkstoff 5.000 bis 10.000 Moleküle untersucht werden (IFPMA 2014, S. 11). Jedoch sagt diese Zahl wenig aus, da mit zunehmender Laborautomatisierung immer mehr Substanzen geprüft werden können. Moldenhauer et al. (2012, S. 17) weisen darauf hin, dass einige Unternehmen inzwischen in der Lage sind, 1 bis 3 Mio. Substanzen pro Woche auf ihre Bindungsfähigkeit zu prüfen. In den vergangenen Jahren sind an öffentlichen Forschungseinrichtungen und in privatwirtschaftlichen Unternehmen, sowohl bei spezialisierten kleinen und mittleren Unternehmen (KMU)⁶⁹ als auch bei großen multinationalen Unternehmen (MNU) diverse Substanzbibliotheken entstanden, deren Zugang im Regelfall streng limitiert ist. Einige dieser MNU beginnen, ihre Substanzbibliotheken für FuE-Aktivitäten zu einzelnen vernachlässigten Krankheiten oder für ausgewählte FuE-Akteure zu öffnen. Moldenhauer et al. (2012, S. 125 ff.) verweisen beispielhaft auf folgende Initiativen:

69 KMU werden in den Industrieländern anhand der Beschäftigtenzahlen und Umsatzerlöse ähnlich aber nicht gleich definiert (in Deutschland sind es Firmen mit weniger als 250 Beschäftigten). Sie werden im Rahmen von nationalen bzw. europäischen Beihilfepolitiken speziell unterstützt, vor allem bei FuE-Aktivitäten und Investitionen (ausführlicher z. B. in TAB 2010).

2007 startete Eli Lilly (USA) die Lilly TB Drug Discovery Initiative⁷⁰, durch die die firmeneigene Bibliothek mit ca. 500.000 Substanzen einschließlich Hochdurchsatzscreeningtechnologie für die Tuberkuloseforschung geöffnet wird (weitere Partner der Non-profitpartnerschaft sind das US-amerikanische Infectious Disease Research Institute [IDRI] und die National Institutes of Health [NIH] sowie seit 2009 auch die nationale Akademie der Wissenschaften Taiwans). Mit der gemeinnützigen PDP MMV (Anhang 3) können diese Substanzen inzwischen auch auf ihre Bindungsfähigkeit zu Malariatargets gescreent werden.

2009 öffnete Pfizer (USA) die firmeneigene Substanzbibliothek für Wissenschaftler, die im Rahmen der PDP DNDi (Anhang 3) an Möglichkeiten zur Bekämpfung von Protozoenkrankheiten (eigenständige NTD-Krankheitsgruppe; Tab. II.1) forschen.⁷¹

GlaxoSmithKline (GSK, Großbritannien) scannte über einige Jahre ca. 2 Mio. Substanzen auf ihre Bindungsfähigkeit an malariaspezifische Targets, filterte 13.500 bindungsfähige Moleküle heraus (Hits) und macht diese seit 2010 der Forschungswelt frei zugänglich (Guth 2010). Außerdem richtete GSK einen Pool for Open Innovation against NTD mit Daten und geistigen Eigentumsrechten an diesen Substanzen ein, die für FuE-Aktivitäten zu 21 vernachlässigten Krankheiten⁷² zur Verfügung stehen (Boseley 2010). 2011 floss dieser Pool ein in WIPO Re:Search (Kap. V.2.4). An seinem spanischen FuE-Standort wurde ein Open Lab unter Nonprofitkonditionen eingerichtet (stiftungsfinanziert), das auch von externen Forschern (u. a. in Kooperation mit den PDP MMV und DNDi; Anhang 3) genutzt werden kann, sofern sie den WIPO-Re:Search-Bedingungen zustimmen.⁷³ Das europäische Programm zur personellen Forschungsförderung (sogenannte Marie-Skłodowska-Curie-Maßnahmen; Kap. VI.2.1) kofinanziert seit 2015 mehrjährige Forschungstätigkeiten zu Tuberkulose, Malaria u. a. Protozoenkrankheiten am Open Lab für erfahrene Wissenschaftler.⁷⁴ Das MNU sieht dies als Experiment zur Prüfung, inwiefern sich das Geschäftsmodell der Open-Source-Softwareentwicklung (die Zusammenarbeit Freiwilliger bringt Produkte hervor, die keiner Firma alleinig gehören) auf die Arzneimittelentwicklung übertragen lässt. Befürworter sehen darin einen möglichen potenziellen Wegbereiter für neue Ansätze in der Pharmaforschung. Kritiker bezweifeln, dass privatwirtschaftliche FuE-Akteure sich beteiligen (Moldenhauer et al. 2012, S. 128 f.).

2012 startete der TB Drug Accelerator (TBDA),⁷⁵ an dem sich acht MNU (darunter Bayer), drei US-amerikanische akademische Forschungsinstitute, zwei PDP (TB Alliance, IDRI; Anhang 3) und die Gates-Stiftung finanziell beteiligen. Für bekannte und neue Targets werden in den Substanzbibliotheken gemeinsam neue Kandidaten gesucht. Ziel ist es, die Krankheit durch eine einmonatige Behandlung zu heilen. Dafür soll in den nächsten 5 Jahren bei fünf neuen Substanzkandidaten der Nachweis des Mechanismus und bei einem der Nachweis des Konzepts erbracht werden.

70 www.tbdrugdiscovery.org/faqs.html (20.5.2015)

71 www.dndi.org/media-centre/press-releases/press-releases-2009/354-media-centre/press-releases/565-pfizer-and-dndi-advancing-international-research-efforts-in-the-fight-against-neglected-tropical-diseases.html (20.5.2015)

72 www.wipo.int/research/en/details.jsp?id=1408 (20.5.2015)

73 www.gsk.com/en-gb/partnerships/neglected-tropical-diseases/ (20.5.2015)

74 <http://openlabfoundation.org/collaborate/cofundProposal.html> (20.8.2015)

75 partnerships.ifpma.org/partnership/tb-drug-accelerator-program (20.5.2015)

Kasten IV.2

Gemeinsame Nutzung von Substanzbibliotheken

EU-Openscreen: Nach nationalen akademischen Kooperationen zur chemischen Substanzsuche (z.B. deutsches ChemBioNet) werden auch auf EU-Ebene akademische Hochtechnologielabore stärker vernetzt. 2010 begannen die Vorbereitungen, 2016 soll der operative Betrieb erreicht werden. Ziele sind die Abstimmung von Screeningverfahren von bis zu 100.000 Substanzen zur Aufklärung biochemischer Vorgänge, die Wissenszusammenführung zu Nutzungsmöglichkeiten und Risiken sowie die Bereitstellung neuer Leitstrukturen als Ausgangspunkt für Produktentwicklungen. Informationen zu den chemischen Molekülen, Assayprotokolle und Screeningergebnisse zu deren Bioaktivität werden standardisiert über zentrale Datenbanken öffentlich zugänglich (bei Publikations- und Patentierungsabsichten mit zeitlicher Verzögerung). EU-Openscreen soll eine der führenden offenen Screeningeinrichtungen der Welt werden, deren Koordination bei drei deutschen Forschungseinrichtungen liegt,⁷⁶ darunter das im Kontext vernachlässigter Krankheiten relevante Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI). Das BMBF (2013) räumt dieser europäischen Initiative derzeit die höchste Priorität ein.

European Lead Factory: Komplementär werden in der European Lead Factory (ELF)⁷⁷ vor allem Substanzbibliotheken einiger forschender Pharmafirmen zusammengeführt und für akademische Einrichtungen und KMU zugänglich gemacht und ergänzt. ELF ist eine Aktivität im Rahmen der IMI (Kap. VI.2.1), einer PPP zwischen der Europäischen Kommission und Mitgliedsunternehmen der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Die sieben teilnehmenden MNU steuern 300.000 Moleküle zur Joint European Compound Collection bei, akademische Einrichtungen und KMU sollen bestehende Lücken bis auf insgesamt 500.000 Moleküle füllen, die dann im Hochdurchsatzverfahren gezielt für einzelne Targets gescannt werden können. Geplant werden derzeit je 24 Scankampagnen für öffentliche und private FuE-Projekte pro Jahr. Die ELF zielt darauf ab, die Entdeckung neuer (patentierbarer) Leitsubstanzen für die Arzneimittelentwicklung zu beschleunigen. Laut eigenen Aussagen sollen u. a. auch vernachlässigte Krankheiten einschließlich bakterieller Infektionen besser adressiert werden können. Wie EU-Openscreen wird auch die ELF unter starker Beteiligung deutscher FuE-Akteure aufgebaut (Bayer ist koordinierendes MNU, das Projektbüro wird von einem deutschen KMU betrieben).

Die jeweiligen Firmen bezeichnen diese Öffnung ihrer Bibliotheken als Teil ihrer Open-Innovation-Aktivitäten. Für die WHO spielt dieses Instrument eine wichtige Rolle. Im Global Strategy and Plan of Action on Public Health, Innovation and Intellectual Property (GSPA) werden Staaten und private Unternehmen ermuntert, den Zugang zu Substanzbibliotheken zu stärken und Entwicklungsländer bei deren Nutzung zu unterstützen (WHA 2008, S. 10).

76 Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

77 www.europeanleadfactory.eu (31.3.2015)

Damit stellt sich die Frage, wie die deutsche Politik die Öffnung dieser Bibliotheken, die vor allem bei der privaten Wirtschaft entstanden sind, effektiv unterstützen könnte. Neben klassischen wirtschaftspolitischen Anreizmechanismen, die auf einzelne Unternehmen abzielen (z. B. steuerliche Begünstigung entsprechender Aktivitäten), ergeben sich neue Möglichkeiten im europäischen Kontext. Etliche dieser Bibliotheken, die vor allem kleine chemische Moleküle sammeln, werden gegenwärtig in Europa in öffentlich-privaten Partnerschaften (Public Private Partnership [PPP]) unter starker deutscher Beteiligung zusammengelegt, erweitert und geöffnet (Kasten IV.2). Hier kann politisches Engagement ansetzen und darauf hinwirken, dass bei diesen entstehenden FuE-Infrastrukturen spezifische Programme und Verfahrensweisen für vernachlässigte Krankheiten etabliert werden. Die Initiativen US-amerikanischer und britischer MNU könnten richtungsweisend sein.

Bei Proteinbibliotheken mit komplexeren biologischen Molekülen (u. a. Enzyme, Hormone, Antikörper, Wachstumsfaktoren), die zunehmend rekombinant hergestellt werden können, ist diese Entwicklung zur Zentralisierung und Öffnung bisher nicht in dem Maße zu beobachten. Einige befinden sich noch in sehr frühen Aufbauphasen.⁷⁸ Inwiefern für die derzeit entstehenden Proteinbibliotheken ähnliche kooperative Nutzungen geplant sind, ist dem TAB nicht bekannt. Verfahren, um diese für vernachlässigte Krankheiten zu öffnen, sollten geprüft werden.

Durch den Ausbau von bioaktiven Substanzbibliotheken sowie eine zunehmende Labo-automatisierung können im Hochdurchsatzverfahren Substanzen immer schneller auf ihre Bindungsfähigkeit an krankheitsspezifischen Targets getestet werden. Ein automatisiertes Screening kann so die wissensbasiert-zielgerichtete Suche beschleunigen, bisher jedoch keinesfalls ersetzen. Auch mit biomolekularen Computersimulationen können biochemische Prozesse zunehmend besser nachvollzogen und verstanden werden, z. B. wo Krankheitserreger mögliche Angriffspunkte haben und wie Medikamente ihre Wirkung entfalten. Für diese zunehmend digitalisierten Forschungsprozesse sind extrem hohe Speicherkapazitäten und Rechenleistungen erforderlich (Rudack et al. 2014). In Europa werden gegenwärtig für den Aufbau der dazu nötigen FuE-Infrastrukturen, die Automatisierung der Analyseprozesse und die Digitalisierung der Ergebnisse erhebliche Ressourcen bereitgestellt.

Im nächsten Schritt werden aus targetbindungs-fähigen Molekülen (Hits) Leitstrukturen (Leads) abgeleitet. Auch hier können immer mehr Entwicklungsschritte zunächst digital simuliert werden, bevor unterschiedliche Varianten einer Leitstruktur tatsächlich hergestellt werden. Sie dienen dazu, Möglichkeiten und Grenzen der Verabreichung, der Löslichkeit, der Bindungsdauer, der Stabilität, aber auch der Synthetisierung und der Herstellung zu untersuchen. Dadurch werden Leitsubstanzen zu Substanzkandidaten weiterentwickelt, von denen die vielversprechendsten in die nächste präklinische FuE-Phase überführt werden.

78 Das Leibniz Research Cluster will die biologischen und chemischen Ansätze der Suche nach neuen bioaktiven Komponenten erweitern mit Verfahren der Nano- und Membrantechnologie sowie der Mikrofluidik. Biologische Wirkstoffe sollen mit biotechnologischen Verfahren nachgebaut und vorbereitet werden für einen möglichen Einsatz in der Pharma-, Lebensmittel- oder Agrarindustrie (Start 2015; erste 5-Jahresförderung durch das BMBF in Höhe von 5,5 Mio. Euro) (www.leibniz-research-cluster.de [31.3.2015]).

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln, die direkt auf Stoffwechselprozesse des Organismus einwirken, können vor allem Sicherheitsfragen, aber auch erste Wirksamkeitshinweise durch Tierversuche mehrheitlich besser untersucht werden, als bei der Entwicklung von Impfstoffen, die darauf abzielen, das menschliche Immunsystem zu trainieren. Denn von tierischen Immunreaktionen kann nur in geringem Maße auf Prozesse des menschlichen Immunsystems geschlossen werden.

Bei der Entwicklung von Diagnoseverfahren sind die Suche nach Veränderungen bestimmter Stoffwechselprozesse und die Bestimmung von spezifischen Biomarkern hochrelevant. Da viele Nachweisverfahren ebenfalls auf Schlüssel-Schloss-Prinzipien aufbauen, bezeichnet man auch in der Diagnostik die auf die Grundlagenforschung aufbauenden FuE-Schritte als Nachweis des Mechanismus. Auch hier entstehen Biobanken (Kasten IV.3). Die sich daran anschließenden Entwicklungsphasen verlaufen jedoch erheblich anders (bzw. einfacher), da keine (prä)klinischen Tests für den Nachweis der Wirksamkeit des Diagnoseverfahrens erforderlich sind.

Bei der Entwicklung von Insektiziden zur Vektorbekämpfung sind Öko-Toxizitätsuntersuchungen besonders relevant, um eine Gefährdung der Umwelt (einschließlich des Menschen) möglichst auszuschließen. Sie sind näherungsweise mit den präklinischen Tests des pharmakologischen FuE-Prozesses vergleichbar. Von ökosystemischen Sicherheitstests und Untersuchungen zur Toxikologie bei Tieren wird auf den Menschen geschlossen.⁷⁹

Im pharmakologischen Innovationsprozess gewinnen in der Phase des Nachweises des Mechanismus private FuE-Akteure (KMU und MNU) stark an Bedeutung. Sie verfügen wesentlich über das wissenschaftliche und technische Know-how für die Weiterentwicklung von Leitsubstanzen zu applizierbaren und produzierbaren Substanzkandidaten und die Herstellung sogenannter Prüfmuster (bereits in dieser Phase müssen in den Industrieländern die Vorgaben guter Herstellungspraxis eingehalten werden, um eine möglichst hohe Qualität der Substanzkandidaten sicherzustellen)⁸⁰. Die entsprechende Fachexpertise befindet sich in erheblichem Maße bei der privaten Wirtschaft (vor allem bei den MNU, auch bei den KMU). Mehrheitlich werden die FuE-Aktivitäten in private Strukturen überführt. Bei ungenügenden Marktanreizen für FuE im Kontext vernachlässigter Krankheiten ist zunehmend ein kooperatives Vorgehen von öffentlichen und privaten FuE-Akteuren zu beobachten (Kap. III.2.3).

79 Verfahren und Vorgehen sind in Europa durch die Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH-Verordnung) geregelt und entsprechend der Standards der guten Laborpraxis (GLP) durchzuführen (<http://echa.europa.eu/de/regulations/reach> [10.4.2015]).

80 Im deutschen Rechtssystem durch das Arzneimittelgesetz und die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung geregelt (www.gesetze-im-internet.de/amwhv/index.html [7.6.2015])

Kasten IV.3

Erreger-Biobank für die Testentwicklung (Beispiel)

Die PDP FIND (Anhang 3) hat in den vergangenen Jahren eine umfangreiche Probenbank diverser Erregerstämme von vernachlässigten Krankheiten aufgebaut.⁸¹ Die Erregerstämme aus unterschiedlichen geografischen Regionen sind gut charakterisiert (verschiedene Genotypen und deren Eigenschaften in Bezug auf Medikamentenempfindlichkeiten). Als Dienstleister stellt FIND Testserien kostengünstig bereit. Dies erleichtert die Validierung neuer Tests sowie den Leistungsvergleich unterschiedlicher Diagnoseverfahren. Die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren wird dadurch erheblich unterstützt und verbessert (Boulton et al. 2014, S. 27).

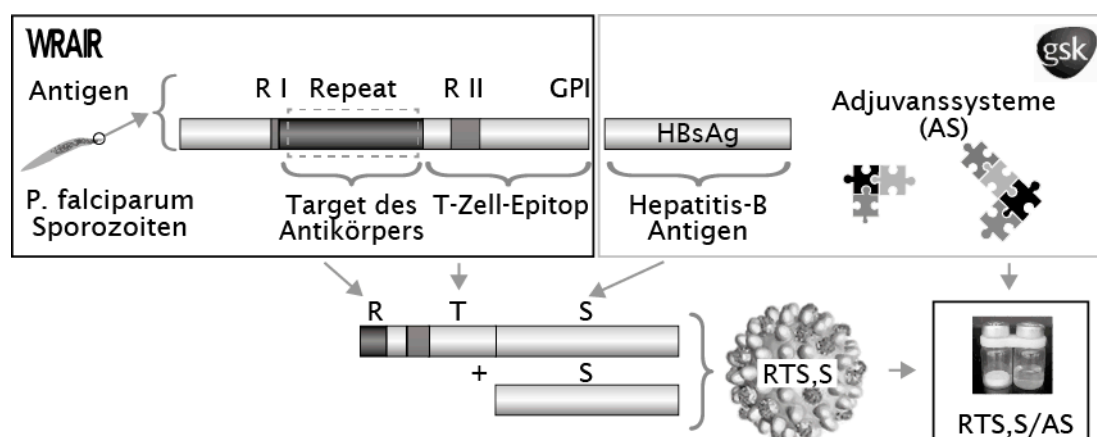
Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) in Hamburg ist das nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger und ein WHO-Kooperationszentrum für seltene und gefährliche tropische Viruserkrankungen. Das Institut beherbergt die diesbezüglich größte Erreger-Biobank Deutschlands. Zum Leistungsspektrum des Instituts gehört ebenfalls die Abgabe von Referenzmaterial zur Testvalidierung.

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

Nach der erfolgreichen Extraktion eines *P. falciparum*-Sporozoitenantigens und dessen kodierenden Genabschnitten begann ab 1984 eine FuE-Kooperation zwischen dem US-amerikanischen WRAIR und dem belgischen MNU SmithKline Beecham Biologicals (ab 2000 GlaxoSmithKline [GSK]). Erste präklinische Aktivitäten mündeten 1987 in die Entwicklung des Impfstoffkandidaten RTS,S.

Abb. IV.2

Bestandteile des Impfstoffkandidaten RTS,S



Quelle: Loucq 2009, S. 4

81 www.finddiagnostics.org/programs/tb/find_activities/tb_specimen_bank.html (15.7.2015)

Dafür wurden die am WRAIR extrahierten Genabschnitte gentechnisch rekombiniert mit denen eines Oberflächenproteins des Hepatitis-B-Virus (HBsAg; Abb. IV.2). Das damit erzeugte Partikel (RTS,S) trägt sowohl das Sporozoitenantigen als auch Hepatitis-B-Antigene. Um die Immunantwort auf dieses Partikel zu verstärken, wurden unterschiedliche Varianten des Adjuvanssystems (AS) dem Impfstoff beigemischt. HBsAg und AS wurden im Rahmen der Impfstoffforschung des Industriepartners entwickelt. Präklinische Untersuchungen mit dem Impfstoffkandidaten schlossen sich an.

Nachweis des Konzepts

2.3

Wenn für neue Substanzkandidaten mit Tests in Zellkulturen und mit Versuchstieren grundlegende Fragen zur Toxizität und zu biologischen Mechanismen untersucht wurden und angenommen werden kann, dass der angestrebte therapeutische Nutzen größer ist als die zu erwartenden Risiken und Belastungen, kann mit dem Nachweis des pharmakologischen Konzepts begonnen werden, d. h. mit Prüfungen am Menschen (klinische Studien). In den Industrieländern dürfen diese nur von Ärzten mit spezifischer Erfahrung durchgeführt werden und sind genehmigungspflichtig. Je nach Prüfungsfrage wurden im Laufe von Jahrzehnten unterschiedliche klinische Studiendesigns entwickelt und als Nachweisverfahren verankert.

In klinischen Studien der Phase I wird die Eignung des Substanzkandidaten für eine Anwendung am Menschen (Erstanwendung am Menschen) geprüft. An einer kleinen Gruppe von Studienteilnehmern (meist 20 bis 50 gesunde volljährige männliche Freiwillige)⁸² wird vor allem die Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz für den menschlichen Organismus geprüft und anhand vielfältiger Vitalwerte belegt. Bei der Erstanwendung beim Menschen wird besonders vorsichtig vorgegangen, da Daten aus der Präklinik zwar teilweise, aber nicht vollständig auf den menschlichen Organismus übertragen werden können. Dazu werden die Studienteilnehmer meist in spezialisierten medizinischen Einrichtungen kontinuierlich medizinisch überwacht und anfangs nur sehr geringe Dosen einer neuen Substanz verabreicht. Untersucht wird, wie der menschliche Organismus die Substanz aufnimmt, verteilt, umwandelt, abbaut und ausscheidet (Pharmakokinetik und -dynamik). Im Studienverlauf kann die Dosis schrittweise erhöht werden, um die Stärke der organischen Reaktion zu prüfen. Damit können sich erste Hinweise zu Nebenwirkungen ergeben. Aufgrund der engmaschigen umfangreichen medizinischen Überwachung und Erfassung vielfältiger Vitalwerte dauern diese Studien gewöhnlich nicht lange (einige Wochen bis höchstens wenige Monate) (Sauter/Gerlinger 2012, S. 127). In den Industrieländern wird die Versuchsteilnahme entsprechend dem zeitlichen Aufwand und den mit der Teilnahme verbundenen Unannehmlichkeiten finanziell honoriert.

Bei der menschlichen Erstanwendung von Impfstoffkandidaten ergeben sich einige besondere Herausforderungen, insbesondere bei der Festlegung der Startdosis. Anders als bei

82 Die Erstanwendung einer neuen Substanz erfolgt sofort an Patienten, wenn aufgrund von toxischen Eigenschaften ein Test an Gesunden ethisch nicht vertretbar ist (z. B. zur Behandlung der Endphasen von Krebs oder Aids).

therapeutischen Arzneimitteln steigt die Wirkung des Impfstoffs nicht parallel zur Dosissteigerung. Eine Immunantwort wird erst ab einer bestimmten Dosis ausgelöst (Grundsatz der kleinen Startdosis ist eingeschränkt). Bei herkömmlichen Impfstoffen (abgetötete Erreger) kann aus vorhergehenden Studien geschätzt werden, ab welcher Minimaldosis eine Immunantwort erwartet wird. Werden neue Impfkonzeppte geprüft, die z. B. nur Oberflächenfragmente von Erregern verwenden und Adjuvans zusetzen, um die Immunantwort gezielt zu verstärken, kann nur begrenzt auf Studien aufgebaut werden. Mit solchen Konzepton können Schutzimpfungen für Infektionskrankheiten möglich werden, für die klassische Konzepton nicht funktionieren (z. B. Malaria, HIV, Hepatitis C) (ausführlicher z. B. in Seeberger 2015). Jedoch kann das Risiko einer systematisch fehlgeleiteten oder überschießenden Immunantwort oft weniger gut ausgeschlossen werden. Um diese Risiken zu minimieren, ist ein zunehmend kooperatives Vorgehen von Impfstoffentwicklern und Prüfinstanzen zu beobachten, die gemeinsam Risiken abwägen und Prüfpläne erarbeiten (Pfleiderer/Wichmann 2015).

Mit klinischen Studien der Phase II wird erstmals das therapeutische Konzept auf seine Wirksamkeit geprüft. Dazu wird der Substanzkandidat der tatsächlichen Zielgruppe verabreicht. Bei therapeutischen Anwendungen sind es erkrankte Personen, bei Impfstoffen bleiben es gesunde Versuchsteilnehmer. Da Impfungen in erheblichem Maße Kindern verabreicht werden sollen, müssen auch sie in den Tests berücksichtigt werden. Konzeptionell werden die Studien unterschieden in die Phase IIa zur Prüfung der Wirksamkeit und die Phase IIb zur Dosisoptimierung (u. a. Verabreichungsschema, Wirkstoffmenge in einzelnen Dosen). Dazu wird auch an der Verbesserung der Darreichungsform der Substanzkandidaten gearbeitet (z. B. Tabletten, Injektionen, Implantate, Wirkstoffpflaster, Sprays) (Edwards et al. 2013, S. 11). Bei Arzneimittelentwicklungen zu Typ-III-Krankheiten, die nahezu ausschließlich in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen auftreten (Kap. II.2.1), ist spätestens für klinische Studien der Phase II ein Wechsel in die endemischen Regionen erforderlich.

Zur Prüfung der Wirksamkeit wird ein messbarer patientenrelevanter Endpunkt festgelegt (abgeleitet aus Morbiditäts-, Mortalitäts- und/oder Lebensqualitätskennziffern). Anhand dieses Endpunkts wird die Wirksamkeit der Substanz festgestellt, entweder singular oder im Vergleich zu einer Kontrollsubstanz bzw. -gruppe, die ein anderes Arzneimittel oder ein Scheinpräparat ohne Wirkstoff (Placebo) erhält (kontrollierte Studie). Werden die Probanden den jeweiligen Gruppen zufällig zugeordnet (d. h. ohne mögliche Einflussnahme von Teilnehmern und betreuenden Ärzten), spricht man von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]). Dieses Studiendesign gilt heute als das analytisch aussagekräftigste.

Im Vergleich zu Phase-I-Studien werden die der Phase II mit einer größeren Probandengruppe durchgeführt, bei einem einfachen Studiendesign mit ca. 50 bis 200 Patienten (Sauter/Gerlinger 2012, S. 127). Sollen mehrere Substanzvarianten miteinander verglichen werden, steigt die Zahl der notwendigen Studienteilnehmer, um möglichst verlässliche Ergebnisse erzielen zu können. Bei Wirkstoffkombinationen werden Sicherheit und Wirksamkeit sowohl der einzelnen Komponenten als auch der Kombination geprüft (Kombitherapien; Kap. III.2.3). In der Praxis werden oft mehrere Studien zu den einzelnen Phasen durchgeführt. Diese Studien dauern einzeln in der Regel einige Monate, da jedoch meist mehrere

gestaffelte Studien durchgeführt werden, dauert dieser Entwicklungsschritt insgesamt einige Jahre.

Jede klinische Studie, vor allem die mit Patientenkollektiven, läuft in den Industrieländern nach einem hochgradig formalisierten Genehmigungs- und Durchführungsverfahren ab.⁸³ Antragsdossiers enthalten u. a. folgende Angaben:

- > Angaben zum Prüfpräparat (Substanz und Dosierung);
- > Ergebnisse aus notwendigen Voruntersuchungen;
- > Ziel bzw. Hypothese und die dafür zu prüfenden Parameter (Endpunkte);
- > Studiendesign, Anzahl der Probanden (sowie Ein- und Ausschlusskriterien), statistische Auswertemethoden;
- > medizinische Verantwortung innerhalb der Studie (verantwortlicher Arzt, auch als *Prüfer* oder als *Leiter der klinischen Prüfung* bezeichnet);
- > Gesamtverantwortung für die Studie (natürliche oder juristische Person, auch als *Sponsor* bezeichnet).

Klinische Studien an Patienten müssen in den Industrieländern seit vielen Jahren genehmigt und seit einigen Jahren auch registriert werden. Für die Genehmigung sind positive Voten von Ethikkommissionen (prüfen vor allem den Schutz der Studienteilnehmer) und von staatlichen Zulassungsbehörden (prüfen vor allem Sicherheit und Qualität des Substanzkandidaten) erforderlich. Die Studien werden in nationalen bzw. europäischen Registern (USA: [www.clinical](http://www.clinicaltrials.gov)

[trials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) [öffentlich zugänglich], Europa: EudraCT [nicht öffentlich zugänglich]) eingetragen (ausführlicher z. B. in Sauter/Gerlinger 2012, S. 128 f.). Werden Studien an mehreren Standorten durchgeführt (multizentrische Studien) und befinden sich diese in unterschiedlichen Ländern, wird das Genehmigungsverfahren komplexer (siehe Impfstoffkandidat RTS,S). Nach der Genehmigung kann mit der Studiendurchführung begonnen werden, wobei alle Studiendaten formalisiert erfasst, gemanagt und ausgewertet werden.

Für diese Verwaltungsverfahren der Industrieländer fehlen in vielen Entwicklungsländern teilweise die erforderlichen Strukturen (Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Studienregister). Mitunter wird insgesamt infrage gestellt, inwiefern vor allem der Grundsatz der freiwilligen informierten Teilnahme an klinischen Studien in Regionen bzw. Umgebungen gewährleistet ist, in denen die Studienteilnahme nahezu die einzige Möglichkeit des Zugangs zu einer Behandlung bedeutet. Wenn für Arzneimittel gegen Krankheiten des Typs III ein Wirksamkeitsnachweis erforderlich ist, muss dieses Problem jedoch in Kauf genommen werden, bei weltweit auftretenden Krankheiten (Typ I u. II) können die Studien auch in anderen Ländern durchgeführt werden.

Teilweise wird begonnen, die Strukturen der Industrieländer für Studien in Entwicklungsländern zu nutzen, teilweise werden sie für oder in Entwicklungsländern etabliert. Beispielsweise können Studien, die in Entwicklungsländern durchgeführt werden sollen, über

83 international: Leitlinie der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (CPMP/ICH/135/95); EU: Richtlinien 2001/20/EG u. 2005/28/EG über Anwendung, Grundsätze und Leitlinien der guten klinischen Praxis; Deutschland: Arzneimittelgesetz, Durchführungsverordnung zur guten klinischen Praxis

entstehende internationale Register (Kasten IV.4) oder über die der Industrieländer angezeigt werden. Bisher gibt es jedoch weder Verpflichtungen noch harmonisierte Verfahren, was zu einer gewissen Fragmentierung und Unübersichtlichkeit führt.

Kasten IV.4**Internationale klinische Studienregister**

Parallel zur Entwicklung der Registrierungspflicht in den Industrieländern und dem Anstieg klinischer Studien zu vernachlässigten Krankheiten an Patientenkollektiven in endemischen Gebieten wurden auch Forderungen nach internationalen Studienregistern lauter. Inzwischen gibt es mehrere freiwillige, aber keine verpflichtenden Register, darunter z. B.:

- > *International Clinical Trials Registry Platform*⁸⁴: Ziel bei der Etablierung 2005 war, einen vollständigen Blick auf FuE-Aktivitäten zu ermöglichen. Die Plattform wurde bei der WHO parallel zu den Registern der Industrieländer angelegt. Bisher beteiligen sich jedoch nur wenige Industrieländer an dieser Initiative (darunter Deutschland).
- > *Pan African Clinical Trials Registry*⁸⁵: im Jahr 2007 eingeführtes Registrierungssystem für klinische Studien im Rahmen der europäisch-afrikanischen European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP; Kap. VI.2.2). Im Register wird die Situation afrikanischer FuE-Akteure berücksichtigt (Möglichkeit zur kostenlosen analogen Registrierung). Es wird beim südafrikanischen Cochrane Centre geführt.

Zwar sind internationale Registrierungen nur bedingt verpflichtend (z. B. bei unterschiedlichen Förderungen), einen gewissen Nachdruck bekommen sie jedoch durch die Selbstverpflichtung des International Committee of Medical Journal Editors aus den Jahren 2005 und 2007, nur Ergebnisse von registrierten Studien zu veröffentlichen.

Die FuE-Aktivitäten zum Nachweis des Konzepts erfordern einerseits hohes medizinisches und methodisches Fachwissen sowie klinische Einrichtungen mit einer der jeweiligen FuE-Aufgabe entsprechenden Ausstattung und andererseits dezidierte Verfahrenskennntnisse für die Studienorganisation und -durchführung, um alle Formalitäten sowie Nachweis- und Transparenzkriterien bei der Datenanalyse einzuhalten. In den Industrieländern werden die dafür erforderlichen Ressourcen und Kompetenzen seit Jahrzehnten kontinuierlich auf- und ausgebaut sowie die einzelnen Arbeitsschritte formalisiert und standardisiert. Es entstehen sowohl spezialisierte Einrichtungen an den Universitätskliniken (in Deutschland sogenannte Koordinierungszentren für klinische Studien) als auch spezialisierte, privatwirtschaftlich organisierte Dienstleister (Clinical Research Organisations [CRO]), die die Studienorganisation als Auftragsarbeit durchführen und bei der Durchführung je nach Studienphase und

84 www.who.int/ictrp/en/ (1.3.2015)

85 www.pactr.org/ (10.4.2015)

Untersuchungsauftrag mit unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen kooperieren. Sie verfügen inzwischen über ein umfangreiches Netz an Niederlassungen und Kooperationspartnern, vor allem in Industrie- und einzelnen Schwellenländern, kaum jedoch in Entwicklungsländern. Medizinische Forschungseinrichtungen können klinische Studien entweder autonom finanzieren und durchführen (nicht kommerziell) oder für privatwirtschaftliche Unternehmen mit oder ohne CRO realisieren (kommerziell).

Insbesondere zu Typ-III-Krankheiten müssen mit Eintritt in die klinische Studienphase II die FuE-Aktivitäten zumindest teilweise in endemische Länder verlagert werden. Das vor Ort verfügbare Netz medizinischer Einrichtungen, deren Größe, technische Ausstattung und die Zahl der Fachkräfte sind eine große Herausforderung für die Studiendurchführung. Denn die medizinischen Einrichtungen behandeln die Bevölkerung einerseits im Rahmen der etablierten Regelversorgung und andererseits experimentell im Rahmen von klinischen Studien. In den Industrieländern können beide Aktivitäten meist parallel abgedeckt werden. In Entwicklungsländern kommt es aufgrund der insgesamt begrenzten medizinischen Ressourcen häufig zu konkurrierenden Situationen, wenn klinische Einrichtungen aufgrund von FuE-Beteiligungen ausgestattet werden und dies die Regelversorgung beschränkt oder abwertet.⁸⁶ Der Auf- und Ausbau von medizinischen Einrichtungen in Entwicklungsländern, an denen klinische Studien durchgeführt werden können, ist eine hochrelevante Aufgabe, die von öffentlichen und/oder privaten FuE-Akteuren zwar fachlich begleitet, aber kaum finanziell übernommen werden kann.⁸⁷

Seitdem die FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten Krankheiten wieder intensiviert werden, entstehen einerseits Nord-Süd-Partnerschaften und Programme (Kap. VI), um die erforderliche FuE sowohl fachlich durchzuführen als auch finanzieren zu können, und andererseits Netzwerke von FuE-Akteuren in endemischen Ländern (Kasten IV.5), um Kapazitäten zur Studiendurchführung auszubauen und Erfahrungen auszutauschen.

Auch bei In-vitro-Diagnoseverfahren und Insektiziden gibt es die FuE-Phase, in der das jeweilige Konzept entwickelt sowie Sicherheit und Wirksamkeit des jeweiligen Produkts geprüft und nachgewiesen werden. Da die Produkte per Definition nicht im menschlichen Körper angewendet werden sollen, sind jedoch andere Studiendesigns und Nachweisverfahren erforderlich. Auf eine dezidierte Beschreibung des Vorgehens wird an dieser Stelle verzichtet, um den Rahmen des Berichts nicht zu sprengen. Im Überblick über die derzeitigen

86 Zum Beispiel werden im Albert-Schweitzer-Spital (Gabun) bis heute jährlich mehrere Zehntausend Menschen ambulant und stationär behandelt. Das Spital wurde in den 1970er Jahren erweitert und erhielt auch ein FuE-Zentrum (Centre de Recherches Médicales de Lambaréné). Die nationale Regierung übernahm einen Teil der Kosten für die Erweiterung und den Betrieb. Das FuE-Zentrum gehört heute zu den weltweit führenden Einrichtungen auf dem Gebiet der Malariaforschung und finanziert sich vollständig über vielfältige internationale Projektbeteiligungen. Das eigentliche Krankenhaus ist jedoch seit Jahren anhaltend unterfinanziert. Die nationale Unterstützung reichte nie für den Betrieb des Spitals, das immer auch auf Spenden und Gelder der bilateralen Entwicklungszusammenarbeit angewiesen war. 2015 zog sich die nationale Regierung erneut zurück und senkte die Beteiligung an den Betriebskosten um fast 50 % (Wolf 2015).

87 Wenn die forschungsseitige Vernachlässigung insbesondere von Typ-III-Krankheiten und die geringe Zahl an neuen Wirkstoffzulassungen seit den 1970er Jahren diskutiert wird, sollte mitbedacht werden, dass die dafür inzwischen nötigen FuE-Standorte, die klinische Studien nach den heute gültigen medizinischen Standards durchführen können, in endemischen Gebieten mehrheitlich noch auf- und ausgebaut werden müssen (Chirac/Toreele 2006; Moldenhauer et al. 2012, S. 29 ff.).

FuE-Projekte mit deutscher Beteiligung sind die Aktivitäten zur Entwicklung von Diagnoseverfahren enthalten (Kap. VII).

Fallbeispiel: Malariainpfstoffkandidat RTS,S

1992 wurde der Impfstoffkandidat erstmalig gesunden Erwachsenen in den USA und in Belgien verabreicht und dessen pharmakokinetischen Eigenschaften am Menschen untersucht (Phase I) (GSK/MVI PATH 2011; Rottenburg et al. 2012, S. 66). Nach dem erfolgreichen Abschluss überließ WRAIR, das keine Produktentwicklung durchführen darf, die weiteren Aktivitäten dem Industriepartner. 1997 folgte die erste klinische Studie zur Prüfung des Therapiekonzepts (Sicherheit und Immunantwort; Phase IIa) an 46 gesunden Freiwilligen, die nie eine Malariainfektion hatten (Stoute et al. 1997). 22 Probanden durchliefen den gesamten Versuch mit unterschiedlicher Substanzzusammensetzung und Dosierung ohne gravierende gesundheitliche Komplikationen. Um erste Indizien für die Wirksamkeit zu erheben, wurden im Anschluss die 22 Probanden sowie sechs nichtimmunisierte Personen plasmodieninfizierten Mücken ausgesetzt. Alle nichtimmunisierten Versuchsteilnehmer entwickelten Malaria-symptome, bei den geimpften Probanden war es nur ein Teil. Am besten schnitt die wirkverstärkte Formulierung ab.

Kasten IV.5

Vernetzung der FuE-Akteure in Afrika

*African Malaria Network Trust*⁸⁸: Das Netzwerk wurde zuerst als African Malaria Vaccine Testing Network (Hauptsitz: Dar es Salaam, Tansania) gegründet, um afrikanische Institutionen auf die Malariainpfstudien vorzubereiten. 2002 erweiterte es seinen Fokus auf das gesamte Spektrum der Malariabekämpfung (Rottenburg et al. 2012 S. 87). Es entwickelt u. a. vielfältige Ausbildungsmodule zur Durchführung klinischer Studien entsprechend den internationalen Standards (Good Clinical Praxis [GCP]; Ethik, Biometrie usw.) von Präsenzkursen bis E-Learning-Modulen an Zentren in Burkina Faso, Sambia, Tansania und Uganda. Neben der Gates-Stiftung wird das Netzwerk durch unterschiedliche bi- und multilaterale Programme unterstützt (u. a. EDCTP; Kap. VI.2.2).

*INDEPTH Network*⁸⁹ und *Malaria Clinical Trials Alliance*: Das Netzwerk wurde 1998 gegründet (Hauptsitz: Accra, Ghana), um in Low-and-Middle-Income Countries (LMIC) die Bevölkerungs- bzw. Gesundheitsdatensituation insgesamt zu verbessern und politische Entscheidungsträger mit datengestützten Informationen zu versorgen. Neben dem Engagement im Bereich der amtlichen Statistik beteiligt und unterstützt das Netzwerk auch wissenschaftliche Datenerhebungen (u. a. zu Risiko-, Wirkungs-, Nutzenbewertungen). Derzeit beteiligen sich am Netzwerk mehr als 50 Datenerhebungszentren in 20 Ländern Afrikas und Asiens. Unterstützt wird das Netzwerk u. a. von der WHO und der UNESCO sowie einigen akademischen Einrichtungen aus den USA und Europa (darunter die Universität Heidelberg).

88 www3.amanet-trust.org/ (10.4.2015)

89 <http://indepth-network.org> (10.4.2015)

Das Netzwerk hat unterschiedliche Arbeitsbereiche, einer ist der Auf- und Ausbau der Malaria Clinical Trials Alliance⁹⁰. Diese seit Anfang des Jahrtausends gebildete Allianz, an deren Etablierung sich zwei PDP (MVI, MMV; Anhang 3) maßgeblich beteiligen, unterstützt und vernetzt gegenwärtig 17 klinische Zentren in zehn LMIC bei der Durchführung von klinischen Studien zur Arzneimittel- und Impfstoffentwicklung.

Ab 1998 begann die klinische Prüfung der wirksamsten Substanzformulierung in Afrika. Eine erste klinische Studie (Phase I) wurde in Gambia an 20 semiimmunen gesunden Erwachsenen durchgeführt, von denen 18 bis zum Ende teilnahmen und in 6 Monaten insgesamt drei Impfungen erhielten (Doherty et al. 1999). Gesundheitsgefährdende Indizien zum Impfstoff wurden nicht beobachtet und berichtet. Nach den Impfungen wurden u. a. Antikörperkonzentrationen im Blut gemessen (Wirksamkeitsindikator). Sowohl die zu den Plasmodien als auch die zu den Hepatitisviren waren nach der dritten Impfung signifikant höher.

Die nächstgrößere klinische Studie (Phase IIa) startete im Jahr 2000 wieder in Gambia. Sie wurde als RCT konzipiert mit 306 erwachsenen männlichen Teilnehmern, von denen 250 bis zum Ende teilnahmen und drei Impfdosen erhielten (131 den Substanzkandidaten RTS,S mit AS02 [Adjuvanssystem], 119 einen zugelassenen Tollwutimpfstoff [Kontrollgruppe]) (Bojang et al. 2001). Im sich anschließenden 15-wöchigen Analysezeitraum nach der dritten Impfung wurde die Infektionssituation anhand der Sporozoitenkonzentration im Blut überwacht. Als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit wurde die Zeit bis zur ersten spontanen Infektion definiert (Wirksamkeitsindikator). Die geimpften Probanden infizierten sich signifikant später als die Kontrollgruppe, vor allem in den ersten Wochen nach der dritten Impfung. Die errechnete Impfwirksamkeit innerhalb der ersten 9 Wochen nach der dritten Impfdosis wurde mit 71 % ausgewiesen, und sank auf 0 % in den nächsten 6 Wochen. Daraus wurde geschlossen, dass der Impfstoff eine Infektion nur kurzzeitig verzögern kann. Offen blieb jedoch die eigentlich relevante Frage, ob die Infektion auch zu einer Malariaerkrankung führt. Diese Fragestellung kann mittels erwachsener Personen, die im Laufe der Zeit in endemischen Gebieten eine temporäre Immunisierung aufgebaut haben, nicht beantwortet werden.

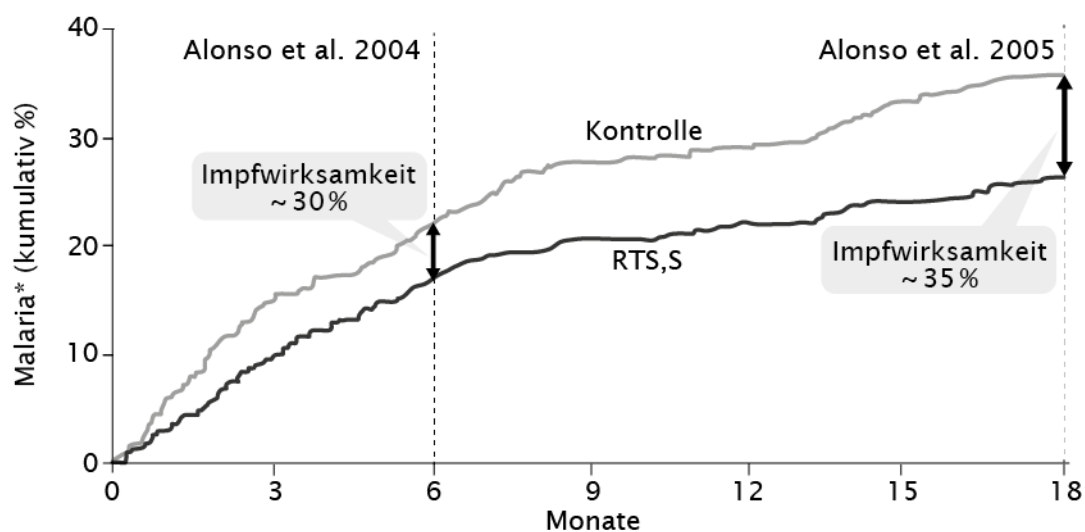
Deshalb waren im nächsten Entwicklungsschritt umfangreichere klinische Studien in malariaendemischen Ländern an der Zielpopulation (Babys und Kleinkinder) erforderlich. Wegen der fehlenden Strukturen vor Ort war zur Jahrtausendwende die selbstständige Organisation solcher Studien für private Unternehmen allein nicht realisierbar. Der inzwischen zu GlaxoSmithKline (GSK) fusionierte Impfstoffentwickler kooperiert dafür seit 2001 mit der Nonprofit-Global-Health-Organization PATH (Anhang 3). Gemeinsam wurde die Produktentwicklungspartnerschaft Malaria Vaccine Initiative (MVI PATH) gebildet. MVI PATH engagiert sich beim Aufbau und der Betreuung der erforderlichen klinischen Studienzentren in afrikanischen Ländern (Finanzierung durch die Gates-Stiftung). Die dazu etablierte Malaria Clinical Trials Alliance (Kasten IV.5) unterstützt die afrikanischen Studienzentren auch infrastrukturell, um klinische Studien nach GCP-Standards durchzuführen.

90 www.indepth-network.org/index.php?option=com_content&task=view&id=80&
(10.4.2015)

2003 startete die erste doppelblinde RCT (Phase IIa) mit ca. 2.000 Kindern (1 bis 4 Jahre) in Mosambik (Alonso et al. 2004). Die Kinder erhielten im Monatsabstand drei Dosen entweder des Impfstoffkandidaten RTS,S (mit AS02A als Wirkverstärker) oder einer anderen zugelassenen Impfung (altersabhängig entweder gegen Hepatitis B oder Pneumokokken) zur Kontrolle. Dann wurden die Kinder zunächst über 6 Monate regelmäßig bezüglich einer Malariaerkrankung medizinisch beobachtet. Bei der Mehrzahl der Kinder wurde Malaria symptomatisch überwacht und nur beim Auftreten von Fieber die Infektion mittels Bluttest geprüft. Bei ca. 400 Kindern wurden auch ohne Malariasymptome im 2-Wochenrhythmus Blutproben genommen, um die Infektionssituation genauer zu untersuchen. Die Blutproben wurden zuerst vor Ort analysiert und im Anschluss in der kooperierenden Uniklinik in Barcelona validiert. Sie belegten, dass sich ein Großteil aller Kinder (sowohl die mit RTS,S geimpften, als auch die Kontrollgruppe, letztere jedoch etwas häufiger) in der Beobachtungszeit mit Plasmodien infizierte. In beiden Gruppen erkrankte ein Teil der Kinder innerhalb des Beobachtungszeitraums an Malaria (Abb. IV.3).

Abb. IV.3

Verlauf der klinischen Studie (Phase II)
Malariaerkrankungen nach RTS,S- bzw. Kontrollimpfung



* klinische Malaria: Körpertemperatur über 37,5 °C; Parasitämie über 2.500/µl Blut

Quelle: Loucq 2009, S. 9

Im ersten 6-monatigen Analysezeitraum lag die auf 1 Jahr hochgerechnete Rate der Erkrankungen in der mit RTS,S geimpften Gruppe bei 38 %, in der Kontrollgruppe bei 52 %. Dies entspricht einer Impfwirksamkeit von 30 % (Abb. IV.3). Die Kinder wurden auch in der Folgezeit weiter beobachtet. Im Laufe der nächsten 12 Monate verbesserte sich die ermittelte Wirksamkeitsrate in Bezug auf mehrere patientenrelevante Endpunkte (35 % in Bezug auf klinische Malaria [Abb. IV.3], 49 % in Bezug auf schwere Malaria) (Loucq 2009, S. 9). GSK und MVI werteten dies als Beleg, dass ein teilweiser Immunisierungsschutz bei Kindern in malariaendemischen Gebieten in SSA grundsätzlich möglich ist und setzten die FuE-Aktivitäten fort (GSK/MVI PATH 2011).

Weitere Studien zum Nachweis des Konzepts folgten in Mosambik mit mehr als 200 Kindern (Aponte et al. 2007), in Tansania mit mehr als 300 Kindern (Abdulla et al. 2008), in Kenia und Tansania mit knapp 900 Kindern (Bejon et al. 2008) sowie in Gabun, Ghana und Tansania mit mehr als 500 Kindern (Asante et al. 2011). Neben Sicherheitsparametern wurden u. a. auch die Länge des Impfschutzes, unterschiedliche Impfzyklen, mögliche Effekte auf andere Impfungen des WHO-empfohlenen Expanded Programme on Immunization⁹¹ sowie Effekte unterschiedlicher Adjuvanssysteme untersucht. Alle Studien lieferten Belege für eine hohe Verträglichkeit, ein akzeptables Sicherheitsprofil, keine Wirksamkeitseinschränkungen anderer Impfungen und für einen partiellen Impfschutz (Impfwirksamkeit ca. 50 bis 60 %) (Rottenburg et al. 2012, S. 67). Langzeitüberprüfungen lieferten Indizien, dass die Impfwirksamkeit mehrere Jahre anhielt (Sacarlal et al. 2009; Olotu et al. 2011). Die Erwartungen in den Impfstoffkandidaten stiegen, da sich abzeichnete, dass der Impfstoffkandidat RTS,S Morbidität und Mortalität insgesamt senkt (wobei vor allem schwere Verlaufsformen reduziert werden können), der Impfschutz mit abnehmendem Alter steigt und dass das Adjuvanssystem AS01 die Wirkung besser verstärkt als AS02 (Loucq 2009, S. 13). Aufgrund dieser positiven Hinweise begannen parallel zu den noch laufenden Studien zum Konzeptnachweis die Vorbereitungen zum signifikanten klinischen Wirksamkeitsnachweis.

Nachweis der Wirksamkeit

2.4

FuE–Phase III

Mit klinischen Studien der Phase III werden die zulassungsentscheidenden Daten erhoben, um die Wirksamkeit in Bezug auf eine bestimmte Krankheit bzw. auf spezifische Krankheitssymptome statistisch signifikant nachzuweisen (Sauter/Gerlinger 2012, S. 127). Auch sicherheitsrelevante Aspekte werden durchgängig kontrolliert und erfasst. Die FuE-Phase III gilt als Breitenerprobung einer Substanz unter Laborbedingungen (Wirksamkeit unter idealen Bedingungen). Störvariablen sollen möglichst ausgeschlossen werden, um den tatsächlichen Effekt einer Intervention beurteilen zu können. Bei Impfstoffen spricht man vom Wirksamkeitsnachweis einer sicheren und immunogenen Dosis.

Das Studiendesign ist dem der Phase-II-Studien ähnlich. Es sind in der Regel doppelblinde RCT, die Kontrollsubstanz ist entweder ein Placebo (Überlegenheit muss nachgewiesen werden) oder ein alternatives bereits zugelassenes Arzneimittel (Nachweis einer vergleichbaren Wirkung ist für die Zulassung hinreichend). Um die Wirksamkeit statistisch signifikant belegen zu können, müssen meist viele Tausend Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studiendauer erstreckt sich meist über mehrere Jahre (vor allem bei Impfstoffen). Aufgrund des insgesamt vergleichsweise großen Patientenkollektivs und der

91 www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/ (10.4.2015)

langen Studiendauer werden sie meist als multizentrische Studien organisiert. Seltener Nebenwirkungen und Gesundheitsrisiken können frühestens in diesen umfangreichen Studien erkannt werden.

Die klinischen Studien der Phase III sind die aufwendigsten. In den Industrieländern werden sie fast ausschließlich von multinationalen Unternehmen verantwortet. Sie können CRO mit der klinischen Durchführung beauftragen, die Verantwortung jedoch nicht delegieren. Je nach Untersuchungsauftrag kooperieren CRO bei der Studiendurchführung mit unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen.

Um abzusichern, dass die geplanten Studien der Phase III auch die von den Zulassungsbehörden geforderten Belege erbringen, setzen sich in den Industrieländern zunehmend gemeinsame Konsultationen von Studienverantwortlichen (Sponsoren) und Zulassungsbehörden durch. Für Entwicklungsländer ist der Aufbau entsprechender Governancestrukturen oft eine besondere Herausforderung. Regulative wie auch ethische Entscheidungen zur Durchführung klinischer Studien sollten diese Länder unter der Prämisse der autonomen Verantwortlichkeit jedoch perspektivisch selbst fällen und nicht Dritten überlassen. Um dies zu erreichen, starteten in den vergangenen Jahren Initiativen, diese nationalen Einrichtungen zur Studiengenehmigung zu unterstützen und deren Verfahren zu beschleunigen. Neben der WHO (Kasten IV.6) engagiert sich auch die Europäische Partnerschaft EDCTP in diesem Bereich (Kap. VI.2.2).

Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise sind auch bei Produkten zur Vektorkontrolle erforderlich. Bisher wurden alle Chemikalien ursprünglich für den Einsatz als Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft entwickelt und zugelassen. Dafür ist einerseits die Unbedenklichkeit der Substanz für die menschliche Gesundheit und die Umwelt und andererseits die Wirksamkeit gegen einen bestimmten Zielorganismus und für den Einsatz in einem bestimmten Anwendungsgebiet zu belegen. Auch sollen Fragen zur Resistenzbildung geklärt werden (Edwards et al. 2013, S. 12). MNU veranschlagen dafür in einer groben Näherung ca. 10 Jahre Entwicklungszeit.⁹²

Die Verwendung dieser in der Landwirtschaft bereits eingesetzten Insektizide im Public-Health-Bereich bedeutet bisher immer eine Erweiterung der Anwendung. Sicherheitsrelevante Nachweise (Verträglichkeitsprüfungen in Bezug auf den menschlichen Organismus und auf die Umwelt) können in erheblichem Umfang aus den bereits abgeschlossenen Zulassungsverfahren für die landwirtschaftliche Anwendung übernommen werden. Dennoch erfordert ein solcher Transfer zusätzliche FuE-Aktivitäten, vor allem Fragen zur Wirksamkeit im Gesundheitskontext müssen spezifisch beantwortet werden. Die dafür notwendigen Verfahren werden gegenwärtig vor allem im Kontext vektorübertragener tropischer Krankheiten aufgebaut und können mehrheitlich auch nur in endemischen Regionen getestet werden (Kap. III.2.1; Innenraumsprühkampagnen, Bettnetze). Auf etablierte Verfahren der Industrieländer kann nur bedingt zurückgegriffen werden.

92 http://presseservice.pressrelations.de/standard/result_main.cfm?aktion=jour_pm&r=407756&quelle=0&pfach=1&n_firmanr_=101307&sektor=pm&detail=1 (16.4.2015)

Kasten IV.6

Vernetzung der Fachaufsicht in Afrika

*Developing Country Vaccine Regulators' Network (DCVRN)*⁹³: DCVRN wurde 2004 von der WHO gegründet (das Sekretariat befindet sich bei der WHO) und richtet sich an Entwicklungsländer, die über nationale Kapazitäten zur Impfstoffproduktion verfügen. Mitglieder sind Brasilien, Kuba, Indien, Indonesien, Iran, China, Südkorea, Südafrika und Thailand. Es gibt Jahrestreffen, um den Austausch zwischen den Regulierungsbehörden zu befördern und diese zu unterstützen. Ziel ist es, insbesondere die eigenständige Durchführung klinischer Studien im Bereich der Impfstoffentwicklung zu stärken und zur Harmonisierung der unterschiedlichen nationalen Verfahren beizutragen.

African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF): AVAREF wurde 2006 von der WHO mit Unterstützung von PATH sowie europäischen und nordamerikanischen Zulassungsbehörden gegründet (der Sitz befindet sich seit 2010 beim afrikanischen WHO-Regionalbüro in Brazzaville, Kongo). Das Forum richtet sich vor allem an Entwicklungsländer, die an klinischen Studien zur Impfstoffentwicklung teilnehmen (auch ohne eigene Produktionskapazitäten). Ziel ist es, nationale regulatorische Einrichtungen zu unterstützen. 2011 beteiligten sich Einrichtungen aus 21 afrikanischen Ländern. Zunächst werden Zulassungs- und Überwachungsabläufe für klinische Studien zur Bekämpfung der »großen Drei« und NTD prioritär verfolgt. Eine Ausweitung auf Therapeutika und Diagnostika ist geplant. Finanziell wird AVAREF vor allem von der WHO, europäischen Einrichtungen (Europäische Kommission und EDCTP; Kap. VI.2.2) und MVI PATH unterstützt.

Für In-vitro-Diagnostika ist bisher kein Nachweis der Therapie bzw. der Wirksamkeit erforderlich, denn die Wirkung in Bezug auf eine Krankheit ergibt sich nicht durch den Test selbst, sondern durch die sich anschließende medizinische Therapieentscheidung. Aufgrund dieses analytischen Dilemmas werden zwar seit etlichen Jahren spezifische RCT auch für Diagnostika gefordert, bisher sind die methodischen Ansätze jedoch nicht praxisrelevant. In der EU muss bisher lediglich nachgewiesen werden, dass grundlegende Anforderungen in Bezug auf die Produktsicherheit und technische Leistungsfähigkeit im Rahmen der Zweckbestimmung erfüllt sind. Dazu muss die Testgenauigkeit belegt werden.

Aufgrund dieses im Vergleich zu Arzneimitteln relativ einfachen Marktzugangsverfahrens sind die dafür notwendigen FuE-Aktivitäten bisher ebenfalls mit erheblich weniger Aufwand verbunden. Die Verfahren können schneller und leichter durchlaufen werden. Sie sind bisher weniger transparent und nachvollziehbar als klinische Studien. In Deutschland sind beispielsweise erst seit 2010 auch für alle klinischen Prüfungen zu In-vitro-Diagnostika positive Voten von Ethikkommissionen und staatlichen Kontrollgremien erforderlich (vor allem bei Hochrisiko-in-vitro-Diagnostika wie z. B. HIV, Ebolafieber). Die Antragstellung erfolgt zentralisiert, die entsprechenden Datenbanken oder Register sind bisher nicht öffentlich zugänglich (ausführlicher z. B. in Vach/Gerke 2015).

93 www.who.int/immunization_standards/vaccine_regulation/dcvrn_members/en/, www.who.int/immunization_standards/vaccine_regulation/africa_network/en/ (16.4.2015)

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

2008 begann die Konzeption zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit des endgültigen Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S mit dem Adjuvanssystem AS01. Vielfältige Akteure innerhalb und außerhalb der PDP wurden in die Konzipierung des Studiendesigns eingebunden, darunter mehrere Regulierungseinrichtungen (die Zulassungsbehörden der USA [FDA], der EU [EMA], das African Vaccine Regulatory Forum [AVAREF] sowie nationale Regulierungsbehörden teilnehmender Länder). Für den Wirksamkeitsnachweis wurde eine multizentrische, mehrarmige doppelblinde RCT vereinbart (je zwei Untersuchungs- und Kontrollgruppen [Babys und Kleinkinder], alle bekamen drei Impfungen, ein Teil zusätzlich 1,5 Jahre später eine vierte Impfung [Booster]). Neben der Wirksamkeitsprüfung sollten auch Sicherheit und Immunogenität bei HIV-infizierten Kindern weiter überwacht werden (Loucq 2009; The RTS,S Clinical Trials Partnership 2014). 15.460 Babys und Kleinkinder wurden in elf Forschungszentren in sieben afrikanischen Ländern geimpft und dann über mehrere Jahre beobachtet, um die Stärke und die Dauer der Wirksamkeit zu ermitteln. Die Studienorte wurden so gewählt, dass sowohl ost- als auch westafrikanische Gebiete mit unterschiedlich starker Malariaverbreitung repräsentiert waren (Abb. IV.4). Es war bis dahin die umfangreichste in Afrika durchgeführte klinische Studie der Phase III.

Die meisten der teilnehmenden afrikanischen Forschungszentren wurden fachlich durch akademische Partnerinstitutionen in Europa und den USA unterstützt (darunter das Albert-Schweitzer-Spital in Lambarene mit der Universität Tübingen als akademischem Partner). Die RTS,S Clinical Trials Partnership und dessen Komitee, dem Repräsentanten der afrikanischen Zentren und der akademischen Partner sowie MVI und GSK angehören, koordinieren die Aktivitäten und den Informationsaustausch zur Weiterentwicklung des Impfstoffkandidaten (Rottenburg et al. 2012, S. 66 ff.). GSK ist verantwortlich für Datensammlung, -analyse und -interpretation sowie den darauf aufbauenden Ergebnisbericht. MVI PATH beteiligte sich an der Studienkonzipierung und der Dateninterpretation (The RTS,S Clinical Trials Partnership 2015, S. 7).

Zwischen März 2009 und Januar 2011 wurden die Babys und Kinder geimpft. Von allen Geimpften, bei denen in den Folgemonaten klinische Malaria nachweisbar war, wurde eine Blutprobe zur weiteren Untersuchung genommen und eine Behandlung eingeleitet. Nach 12 und 18 Monaten wurden die ersten Ergebnisse ermittelt und publiziert (The RTS,S Clinical Trials Partnership 2011, 2012 u. 2014). Die Langzeitüberwachung dauerte bis 2015 an. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wurde erwartungsgemäß bis dato als akzeptabel eingeschätzt. Die Wirksamkeitserwartungen wurden nur bedingt erfüllt.

Die Wirksamkeit blieb vor allem bei den geimpften Babys hinter den Erwartungen zurück, aber auch bei den Kleinkindern konnte nur ein partieller Impfschutz erreicht werden. Eine umfangreiche Fachdiskussion zu den möglichen Ursachen dieser Situation schloss sich an (Rottenburg et al. 2012, S. 70). In einer weiteren Forschungsk Kooperation zwischen der RTS,S Clinical Trials Partnership und mehreren großen US-amerikanischen akademischen Einrichtungen, die über umfangreiche DNA-Sequenzierungstechniken der neuesten Generation verfügen, begann man, aus allen Blutproben der Erkrankten (ca. 5.000) die Erreger-DNA zu extrahieren, zu sequenzieren und zu analysieren. Das ursprüngliche Ziel, bereits 2012 die

Zulassung zu beantragen, wurde verschoben, um die Ergebnisse der detaillierteren 18-monatigen Follow-up-Auswertung abzuwarten. Sie lieferte eine zeitlich und räumlich differenziertere Analyse (The RTS,S Clinical Trials Partnership 2014). In beiden RTS,S-Populationsgruppen erkrankten im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen weniger an Malaria und in beiden Gruppen nahm die Impfwirksamkeit über die Zeit erheblich ab (Tab. IV.1).

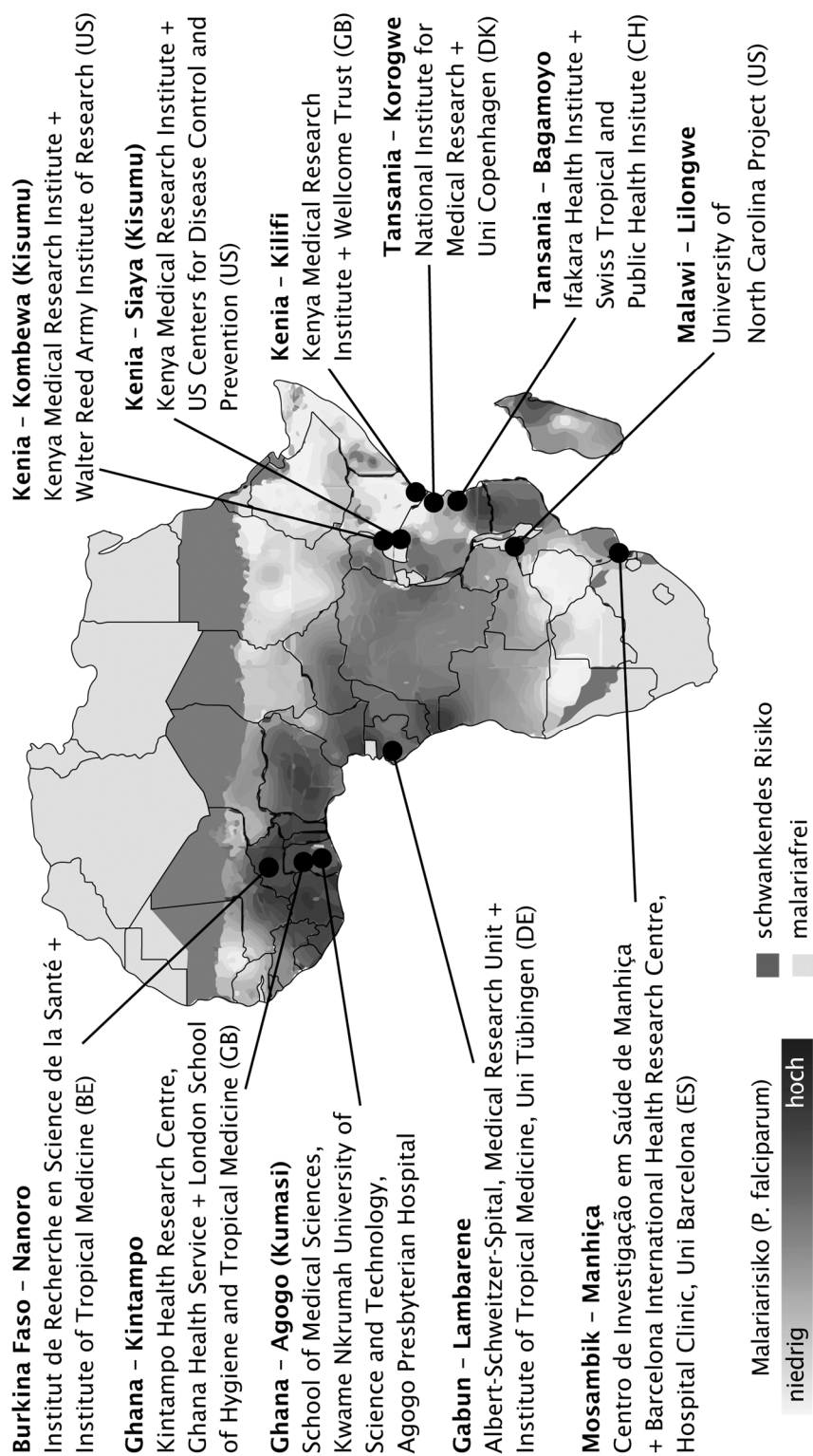
In Bezug auf schwere Malariaerkrankungen war eine signifikante Wirksamkeit nur bei Kleinkindern, aber nicht bei Babys nachweisbar. Geografische Besonderheiten bzw. die regional unterschiedlich starke Malariaverbreitung hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfung.

Damit bestätigt sich, dass der Impfstoffkandidat RTS,S nur einen partiellen Schutz gegen Malaria ermöglichen wird und weitere FuE-Aktivitäten erforderlich sind, um die Ursachen für diesen nur partiellen Schutz zu ergründen, das Absinken der Wirksamkeit zu verzögern und den Impfschutz auch in frühen Lebensphasen zu erhöhen. Parallel zur Veröffentlichung der Ergebnisse beantragte GSK im Juli 2014 die Zulassung des Impfstoffkandidaten (zukünftiger Handelsname: Mosquirix®) – 30 Jahre nach Beginn der Kooperation mit WRAIR zur Impfstoffentwicklung.

Im April 2015 wurden die Ergebnisse über die Gesamtlaufzeit (März 2009 bis Januar 2014) einschließlich der Effekte durch die Boosterimpfung nach 18 Monaten veröffentlicht (The RTS,S Clinical Trials Partnership 2015). Bei den Babys wurde die Impfwirksamkeit in Bezug auf klinische Malaria über den Gesamtzeitraum mit 18 % ohne und 26 % mit Booster berechnet. Gegenüber schweren Malariafällen konnte keine signifikante Wirksamkeit belegt werden. Bei Kleinkindern war die Impfwirksamkeit erwartungsgemäß etwas höher, sie betrug über den gesamten Beobachtungszeitraum 28 % ohne und 36 % mit Booster. Auch die Fälle schwerer Malaria konnten im Gesamtzeitraum mit Booster um 32 % gesenkt werden. Die 36%ige Impfwirksamkeit bedeutet, dass in der Gruppe der viermal geimpften Kleinkinder im Gesamtzeitraum von 4 Jahren knapp 1.800 klinische Malariaepisoden pro 1.000 Kinder weniger beobachtet wurden als in der Kontrollgruppe, die nicht mit RTS,S geimpft wurde. Die Impfung reduzierte die Hospitalisierungsrate der Kinder insgesamt, nicht nur wegen schwerer Anämien und Bluttransfusionen. Innerhalb der Studie konnten durch die Impfung allerdings keine signifikanten Effekte in Bezug auf die Mortalität, weder die malariaspezifische noch die allgemeine, nachgewiesen werden. Damit bestätigt sich die partielle, aber nicht vollständige Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten RTS,S.

Dem stehen zwei gesundheitliche Risiken gegenüber: Einerseits die allgemein mit Impfungen einhergehenden Nebenwirkungen (erhöhte Temperatur und Krämpfe einige Tage nach der Impfung). Diese waren bei der RTS,S- und der Kontrollgruppe ähnlich. Andererseits traten in der Gruppe der RTS,S-geimpften Kinder einige Fälle von Meningitis auf, zu denen wissenschaftlicher Erklärungsbedarf besteht, falls die Impfung zugelassen werden sollte. Die Studienverantwortlichen wiesen darauf hin, dass im Falle der Zulassung weitere Begleitstudien (Phase IV) erforderlich sind, um den Sachverhalt der Meningitisfälle genauer zu untersuchen (The RTS,S Clinical Trials Partnership 2015, S. 13).

Abb. IV.4
Klinische Studie Phase III des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S:
afrikanische Studienzentren und deren akademische Partner



Die afrikanischen Studienzentren und deren akademische Partner bilden zusammen mit GlaxoSmithKline und MVI PATH die RTS,S Clinical Trials Partnership.

Quelle: The RTS,S Clinical Trials Partnership 2015, S. 14

Tab. IV.1 Wirksamkeit von RTS,S bis 18 Monate nach Impfschema
(berechnet für Intention-to-treat-Population*)

Studienpopulation (Alter bei Studienbeginn)	Impfwirksamkeit von RTS,S (Zeitraum nach der 3. Impfung)		
	1 bis 6 Monate	7 bis 12 Monate	13 bis 18 Monate
Babys (6 bis 12 Wochen)	44 %	23 %	13 %
Kleinkinder (5 bis 17 Monate)	60 %	41 %	28 %

* Intention-to-treat-Population: alle Teilnehmer, die ursprünglich in die Studie eingeschlossen wurden und mindestens eine Impfung erhielten

Quelle: The RTS,S Clinical Trials Partnership 2014, S. 7 f.

Zulassung

Anders als in wissenschaftlichen Publikationen, in denen nur ausgewählte Ergebnisse vorgestellt und diskutiert werden, sind für die Beantragung einer Marktzulassung für Arzneimittel in den Industrieländern umfangreiche Dossiers zusammenzustellen und den jeweiligen nationalen bzw. europäischen Zulassungsbehörden vorzulegen. Zulassungsdossiers enthalten u. a. folgende Angaben (in Deutschland im § 22 AMG definiert):

- Arzneimittel: Bezeichnung, Bestandteile, Darreichungsform, Dosierung;
- Ergebnisse physikalischer, chemischer, (mikro)biologischer Prüfungen;
- Ergebnisse der pharmakologischen/toxischen Versuche;
- Anwendungsgebiete (Indikation) und Ergebnisse der klinischen Erprobungen;
- Herstellerangaben, darunter die Berechtigung zur Arzneimittelproduktion;
- Risikomanagementpläne (Maßnahmenplan zur Risikoüberwachung und Beschreibung des vorgesehenen Pharmakovigilanzsystems).

Mit den Angaben der Zulassungsdossiers soll die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des neuen Arzneimittels belegt werden (Sauter/Gerlinger 2012, S. 129 f.). Den Zulassungsbehörden wird bei Bedarf Einblick in die vollständigen wissenschaftlichen Datensätze gewährt. Die Behörde prüft die eingereichten Unterlagen und geht der Frage nach, ob das jeweilige Präparat sicher, wirksam und qualitativ hochwertig ist. Im dazu gehörenden Bewertungsverfahren wird der therapeutische Wirksamkeitsnachweis gegen erkennbare gesundheitliche Risiken abgewogen (Nutzen-Risiko-Bewertung). Bei positiver Bewertung wird eine Zulassung für den jeweiligen nationalen bzw. europäischen Binnenmarkt gewährt, wenn auch die Herstellung entsprechend den vorgegebenen Sicherheits- und Qualitätsstandards und einer kontinuierlichen Risikoüberwachung gewährleistet werden kann.

Nach erfolgreicher Marktzulassung werden in den Industrieländern für die jeweiligen Arzneimittel vielfältige Informationen veröffentlicht. Hersteller müssen u. a. die genauen Rezepturen der Wirkstoffzusammensetzungen, die (Neben-/Wechsel-)Wirkungsspektren, zugelassene Anwendungsbereiche usw. offenlegen (ausführlicher in Sauter/Gerlinger 2012,

S. 139 ff.). Auch die Ergebnisse aus den Zulassungsverfahren werden auf unterschiedliche Weise publiziert (Sauter/Gerlinger 2012, S. 130):

- European Public Assessment Reports (EPAR) sind zusammengefasste Studienergebnisse von EMA-Zulassungen, über das EudraCT-Register öffentlich zugänglich;
- Bei FDA-Zulassungen werden relevante Ergebnisse klinischer Studien eigenständig veröffentlicht (clinicaltrialsresults.com).

Firmenbetriebene Register zu Studienergebnissen befinden sich im Aufbau.⁹⁴ Über die Art und Weise des Zugangs zu eigentlichen Primärdaten, die im Rahmen klinischer Studien erhoben werden, wird gegenwärtig diskutiert.

Entwicklungsländer haben zumeist nur sehr begrenzte Kapazitäten für eigenständige nationale Prüf- und Zulassungsverfahren. Mehrheitlich folgen sie den Bewertungen der Zulassungsbehörden der führenden Industrieländer. Für Entwicklungsländer relevant sind vor allem europäische Zulassungsverfahren durch die European Medicines Agency (EMA), aber auch nationale Verfahren, allen voran die der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Sie haben spezifische Verfahren entwickelt, um die Zulassung von Arzneimitteln für vernachlässigte Krankheiten zu unterstützen (Kasten IV.7).

Für Insektizide gibt es in Europa ein gestuftes Zulassungsverfahren.⁹⁵ Im ersten Schritt (Wirkstoffzulassung) werden die vom Hersteller zu erbringenden Nachweise der Sicherheit (Mensch/Umwelt), Wirksamkeit und Qualität geprüft (Deutschland: Gesamtzuständigkeit Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Umweltrisikobewertung durch das Umweltbundesamt).⁹⁶ Alle genehmigten Wirkstoffe werden in eine Positivliste aufgenommen, wobei im 10-Jahresrhythmus die Genehmigungen überprüft werden. Auf der Grundlage dieser Wirkstoffgenehmigung kann eine sogenannte Indikationszulassung für spezifische Anwendungen erteilt werden – sowohl in der Landwirtschaft (z. B. im Weinbau zur Bekämpfung von Mehltau) als auch für Public-Health-Anwendungen (z. B. zur Verwendung als Innenraumspray oder Imprägnierung von Bettnetzen bei der Malariabekämpfung).

Kasten IV.7

Maßnahmen der Zulassungsbehörden in Industrieländern zur Unterstützung von PRND-FuE

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA kann in Kooperation mit der WHO und Einrichtungen in Entwicklungsländern Stellungnahmen zu Humanarzneimitteln abgeben, die ausschließlich für Märkte außerhalb der EU bestimmt sind (Verfahren nach Art. 58 der Regulation [EC] No 726/2004⁹⁷). Das Verfahren zielt auf Krankheiten mit sogenanntem Major Public Health Interest. Genannt werden die »großen Drei« und die meisten NTD. Offen ist, inwiefern andere Typ-II-Krankheiten wie z. B. infektiöse Darm- und Atemwegserkrankungen (Tab. II.4) in diesem Verfahren

⁹⁴ wie z. B. www.clinicalstudyresults.org

⁹⁵ Rechtsgrundlagen: Verordnung [EG] Nr. 1107/2009; Pflanzenschutzgesetz [PflSchG]

⁹⁶ www.umweltbundesamt.de/themen/chemikalien/pflanzenschutzmittel/zulassung-von-pflanzenschutzmitteln (20.4.2015)

⁹⁷ eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF

berücksichtigt werden.⁹⁸ Geprüft und bewertet werden die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität der Produkte nach europäischen Standards. Bei positiver Nutzen-Risiko-Bewertung wird ein EPAR erstellt und veröffentlicht, der die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen der Evaluation widerspiegelt. Die Berücksichtigung von Risikomanagementplänen der Antragsteller und Pharmakovigilanzsystemen vor Ort ist schwierig. Normalerweise wird das Verfahren von der EMA zu gleichen finanziellen Konditionen wie EU-Zulassungsanträge angeboten, auf Antrag und in Ausnahmefällen können die Gebühren reduziert oder erlassen werden. Bisher wurden durch dieses Verfahren RTS,S, sowie zwei weitere Kombiimpfstoffe und fünf Arzneimittel positiv bewertet, darunter eines zur Behandlung von Malaria (Pyramax[®]) 2012; Kap. III.2.3). EMA-Stellungnahmen sind keine Zulassung.

Die FDA unterstützt Arzneimittelentwicklungen zur Bekämpfung von Krankheiten des Typs III u. a. mit (CDER 2014, S. 9 f.) beschleunigten Zulassungsverfahren, Orphan-Drug-Verfahren (NTD-relevant sind Steuervorteile für die Durchführung klinischer Studien; Kap.V.1.3) oder einem Priority Review Voucher. Erfolgreiche Arzneimittelentwicklungen gegen Typ-III-Krankheiten werden mit einem übertragbaren Gutschein für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren eines beliebigen anderen Arzneimittels belohnt (Kap.V.4.1; Moldenhauer et al. 2012, S. 116). Der erste Gutschein wurde 2009 an Novartis für die Entwicklung von Coartem Dispersible[®], einer kindgerechten Malariatherapie, vergeben (Kap. III.2.3), ein weiterer an Knight Therapeutics für Miltefosine, eine ursprünglich in Deutschland entdeckte Substanz, die in Indien zu einem kindgerechten Therapeutikum gegen Leishmaniose weiterentwickelt wurde (Anhang 1).

Ähnlich wie für Arzneimittel können die Instanzen der Industrieländer Indikationszulassungen für vielfältige Anwendungen prüfen, sie jedoch nur national bzw. europaweit erteilen. Für Anwendungen, die es in diesen Ländern nicht gibt (z. B. weil die krankheitsübertragenden Insekten dort gar nicht verbreitet sind), müssen Studien aus den Verbreitungsgebieten vorgelegt werden, mitunter ist das spezifische Fachwissen in den Zulassungsstellen der Industrieländer in diesem Fall begrenzt. Über das von WHO und FAO gemeinsam aufgelegte Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES; Kap. III.2.1) wird gemeinsam an entsprechenden Prüfverfahren gearbeitet, um Sicherheit, Wirksamkeit und operationelle Eignung von Insektiziden für Public-Health-Verwendungen zu testen und zu bewerten. Staatliche Kontrolleinrichtungen, Hersteller von Insektiziden und Applikationszubehör, unterschiedliche FuE-Einrichtungen, darunter Collaborating Centre der WHO⁹⁹ sowie Mitglieder globaler Krankheitsbekämpfungsprogramme arbeiten zusammen. Sie führen einerseits die Studien zum Wirkungsnachweis gemeinsam durch und entwickeln andererseits Guidelines zum sicheren Insektizidmanagement für Public-Health-Anwendungen. Nach erfolgreichem Abschluss einer Prüfung werden die Ergebnisse veröffentlicht und Empfehlungen ausgesprochen (WHO 2013g).

98 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000048.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9c (20.4.2015)

99 Die WHO verfügt über keine eigenen FuE-Kapazitäten. Sie kann jedoch über ein Netz wissenschaftlicher Institutionen einzelne FuE-Aktivitäten entsprechend ihres Arbeitsprogramms delegieren (www.who.int/collaboratingcentres/en/ [20.4.2015]).

Für In-vitro-Diagnostika ist bisher in Europa keine behördliche Zulassung, sondern lediglich eine Zertifizierung (CE-Kennzeichnung) ausreichend.¹⁰⁰ Diese Zertifizierung wird durch eine beauftragte Stelle (in Deutschland z. B. durch den TÜV) erteilt, nachdem auf der Grundlage eines Konformitätsbewertungsverfahrens Produktsicherheit und technische Leistungsfähigkeit bzw. Testgenauigkeit im Rahmen der Zweckbestimmung geprüft wurden (TAB 2013, S. 43 ff.). Dieses Verfahren wird auf EU-Ebene seit 2012 überarbeitet, Möglichkeiten für spezifische Wirksamkeitsnachweise werden diskutiert, sind bisher in Europa aber nicht praxisrelevant (Vach/Gerke 2015).

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

Im Rahmen der Partnerschaft zwischen GSK und MVI PATH wurde vereinbart, dass GSK die Zulassungsaktivitäten für den Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S (Handelsname: Mosquirix®) übernimmt. Im Juli 2014 wurden bei der EMA die Zulassungsunterlagen eingereicht und im April 2015 die Ergebnisse der Langzeitüberwachung nachgereicht. Der Zulassungsantrag umfasste insgesamt 250.000 Seiten. Nach dem Verfahren des Artikels 58 prüft die EMA anhand des Zulassungsantrags Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des Impfstoffkandidaten und wägt Risiken und Nutzen ab. Im Juli 2015 wurde die erhoffte positive Nutzen-Risiko-Bewertung für Mosquirix® zur aktiven Immunisierung von Babys und Kleinkindern vor Malaria erteilt. In der Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass Anwendungsempfehlungen erstellt werden sollen, die regionale Erkrankungsrisiken und den Einsatz anderer Malariakontrollmaßnahmen berücksichtigen. Für diese Empfehlungen wird verwiesen auf die WHO und die nationalen Regulierungsbehörden, in denen der Impfstoff eingesetzt werden soll.¹⁰¹ Die nächsten Schritte sind die WHO-Präqualifikation und Marktzulassungen in den Ländern südlich der Sahara. Erst danach ist der Einsatz des Impfstoffs in nationalen Immunisierungskampagnen vor Ort tatsächlich möglich (GSK 2014).

Integration neuer Produkte in die Versorgung

2.5

Nach nationaler bzw. europäischer Zulassung dürfen die entsprechenden Arzneimittel (bzw. bei Medizinprodukten nach Zertifizierung) auf den jeweiligen Binnenmärkten angeboten und verkauft werden. Sollen sie im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsversorgung einzelner Länder oder in noch größerem Maßstab, z. B. durch internationale Programme zur Unterstützung der Produktbereitstellung (Kasten IV.8), zugänglich gemacht werden, spielen neben den zulassungsentscheidenden Kategorien Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität auch Wirtschaftlichkeitsaspekte eine wichtige Rolle. Dazu wird einerseits der Wirksamkeitsaspekt (Efficacy) schrittweise erweitert auf einen Nutzen unter Alltagsbedingungen (Effectiveness), andererseits werden Kostenaspekte dazu ins Verhältnis gesetzt und abgewogen.

100 Rechtsgrundlagen: Richtlinie 98/79/EG, Medizinproduktegesetz (MPG)

101 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (25.7.2015)

Bis zur Marktzulassung konnte die Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels nur unter klinischen Studienbedingungen getestet werden. Ein grundsätzliches Analyseproblem bei klinischen Studien jedoch liegt darin, dass dabei einerseits versucht wird, den Einfluss von Störgrößen möglichst gering zu halten (um die Wirksamkeit der Substanz möglichst frei von Verzerrungen zu belegen). Andererseits werden meist nur kurzfristige Surrogatendpunkte benutzt (nicht aber längerfristige Endpunkte, wie z. B. Mortalitätsveränderungen). Sehr seltene und/oder erst mit hoher zeitlicher Verzögerung auftretende Nebenwirkungen können ebenfalls nicht sicher erkannt werden. Deshalb wird in den Industrieländern nach der Marktzulassung einerseits eine kontinuierliche Erfassung von Nebenwirkungen und Verdachtsfällen für Komplikationen aufgebaut (Pharmakovigilanzsystem), um eine weitergehende Risikobewertung unter Anwendungsbedingungen zu ermöglichen. Andererseits kann der therapeutische Nutzen unter Alltagsbedingungen ermittelt werden. Dazu werden noch größere Patientenkollektive in Studien oft über Jahre beobachtet (Phase IV). Wie bei der Wirksamkeitsbestimmung kann auch der Nutzen unter Alltagsbedingungen sowohl singular auf das Produkt bezogen werden (wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt) als auch gegenüber anderen auf dem Markt angebotenen Vergleichsprodukten erfolgen (Zusatznutzen). In diese Bewertung können auch längerfristige Risiko- und Nutzenaspekte (Endpunkte mit Bezug zu Morbidität, Mortalität und Lebensqualität) einfließen. Parallel dazu gewinnen gesundheitsökonomische Analysen an Bedeutung, auch wenn es methodisch noch viele offene Fragen gibt.¹⁰² Werden neben Risiken- und Nutzen- auch finanzielle Aspekte berücksichtigt, steigt die Komplexität der Bewertung (Kosten-Nutzen-Abwägungen). Unter Berücksichtigung dieser Abwägungen werden neu zugelassene Arzneimittel in die jeweiligen nationalen Gesundheitssysteme in unterschiedlichem Maße integriert (z. B. Konkretisierungen zum Einsatz [Indikation] und zur Kostenübernahme durch soziale Sicherungssysteme).

Für die Verwendung von Arzneimitteln in Entwicklungsländern gibt es einige besondere Herausforderungen, denn deren Gesundheitssysteme haben oft erhebliche Lücken, sowohl bei der Bewertung und Kontrolle der einzusetzenden Produkte als auch bei der Bereitstellung bzw. Versorgung. Die WHO hat unterschiedliche Bewertungsverfahren aufgebaut, um einzelne Länder oder multilaterale Organisationen bei der Auswahl der zu verwendenden Produkte zu unterstützen. Im Arzneimittelbereich relevant sind:

List of Essential Medicines (EML): Seit den 1970er Jahren wägt ein WHO-Expertenteam im 2-Jahresrhythmus Risiken-, Nutzen- und Kostenaspekte für die wichtigsten pharmakologischen Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen ab und filtert die zur Deckung relevanter Gesundheitsbedürfnisse wichtigsten Substanzen heraus (WHO 2013f). Die Liste ist als Empfehlung vor allem für Entwicklungsländer gedacht und berücksichtigt alle Krankheiten, ohne nach Verbreitungsform (Typ I bis III) oder Vernachlässigungsgrad zu differenzieren (Rottenburg et al. 2012, S. 42 ff.). Da Kostenaspekte in die Bewertung einfließen, werden in der Regel keine hochpreisigen Originalsubstanzen aufgenommen, es sei denn, die

¹⁰² Im Kapitel III.2.1 wurde bereits auf eine vergleichende Kosten- und Kosteneffizienzstudie unterschiedlicher Maßnahmen zur Malariaprävention hingewiesen. Die Verfasser kamen zu dem Schluss, dass Chemoprophylaxen (IPT) bei Kleinkindern und Schwangeren die kosteneffizientesten Präventionsmaßnahmen seien (White et al. 2011, S. 9) – die Maßnahme, deren Wirksamkeit nach wie vor hochkontrovers diskutiert wird (z. B. McGready 2009).

jeweiligen Produzenten stellen in Situationen mit Marktversagen einen Teil ihrer Produktion im Rahmen von nationalen oder globalen Krankheitsbekämpfungsprogrammen zumindest zu Nonprofitkonditionen bereit (Kap. III.4).¹⁰³ Laut Greene (2011, S. 17) bevorzugt das EML-Verfahren verbreitete gegenüber seltenen Krankheiten und ältere preiswerte Arzneistoffe, sofern sie sicher und wirksam sind, gegenüber neueren hochpreisigen Substanzen. Die EML ist jedoch keine Liste auf Produktebene. Die Qualität einzelner Produkte wird nicht bewertet.

Prequalification of Medicine Programme: Nach der Jahrtausendwende startete die WHO das Programm zur Qualitätsbewertung auf Produktebene. Es schließt an nationale bzw. europäische Zulassungsverfahren an und soll absichern, dass sowohl die nationalen Gesundheitssysteme der Entwicklungsländer als auch vielfältige bi- und multilaterale Fonds und Allianzen möglichst qualitätsgeprüfte Produkte bereitstellen. Zunächst wurden nur Arzneimittel unterschiedlicher Hersteller gegen die »großen Drei« bewertet, seit einigen Jahren wird das Spektrum jedoch erweitert. Das Verfahren ist offen, sowohl für Neuzulassungen (Originalpräparate) als auch für deren Nachahmungen (Generika). Zur Präqualifikation infrage kommen Arzneimittel, die in krankheitsspezifischen WHO-Behandlungsrichtlinien empfohlen werden, sowie Produkte, von denen angenommen werden kann, dass sie die Einschlusskriterien (relevanter Gesundheitsbedarf, Sicherheit, Zusatznutzen [Comparative Effectiveness] und Kosteneffizienz) erfüllen (WHO 2013c). Bei solchen Arzneimitteln fordert die WHO einzelne oder mehrere Hersteller gezielt auf, eine Interessensbekundung für eine Produktbewertung abzugeben. Diese Qualitätsbewertung ist inzwischen eine zunehmend wichtige Voraussetzung, um Arzneimittel in multilaterale Produktbereitstellungsprogramme einspeisen zu können (Kasten IV.8).

Ähnlich ist die Situation bei insektizidhaltigen Produkten zur Bekämpfung vektorübertragener Krankheiten wie z. B. Malaria. Das bereits in den 1960er Jahren aufgelegte WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) bewertet ähnlich dem EML-Verfahren Risiken-, Nutzen- und Kostenaspekte verfügbarer Pestizide und gibt Empfehlungen für den Einsatz im Rahmen von Public-Health-Maßnahmen. Nach der Jahrtausendwende hat die WHO dieses Schema erweitert und führt auch Qualitätsbewertungen auf Produktebene durch (ausführlich in Kap. III.2.1.1).

Auch bei In-vitro-Diagnostika wird aufgrund zunehmender Menge verfügbarer Schnelltests mit Qualitätsbewertungen auf Produktebene begonnen (ausführlich in Kap. III.2.2). Die Bewertungsergebnisse helfen bei der Qualitätssicherung der im Rahmen der Bekämpfungsprogramme eingesetzten Produkte (WHO 2014d).

Kasten IV.8

Globale Programme zur Produktbereitstellung

WHO-MNU-Arzneimittelspendenprogramme: Seit einigen Jahren handelt die WHO mit MNU Spendenprogramme für einzelne, seit Langem verfügbare Arzneimittel zur Behandlung von insgesamt 11 der 17 definierten NTD aus. Die MNU stellen die jeweiligen Substanzen mehrheitlich kostenlos bereit, sofern die WHO deren bestimmungsgemäße Verwendung verantwortet. Auch wenn die Patente zu diesen Substanzen meist seit vielen

103 [www.who.int/selection_medicines/list/en/\(20.4.2015\)](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/(20.4.2015))

Jahren abgelaufen sind und die Substanzen auch von Generikaproduzenten bereitgestellt werden könnten, ist unter den Spendern bisher kein einziger. Deutsche MNU beteiligen sich intensiv (Anhang 1).

Global Alliance for Vaccines and Immunisation (Gavi): Gavi (Gründung: 2000 auf Initiative der Gates-Stiftung; Sitz: Genf) zielt darauf ab, nationale Impfraten aller impfpräventablen Erkrankungen in den ärmsten Ländern zu verbessern (keine Krankheitsbeschränkung). Regierungen von Industrie- und Entwicklungsländern (Deutschland seit 2006; Kap. II), UN-Organisationen (WHO, UNICEF, Weltbank), NGO sowie FuE-Einrichtungen und Impfstoffhersteller beteiligen sich. Empfängerländer (54 im Jahr 2016) können ihren selbstdefinierten Bedarf (laut nationaler Impfpläne) über die Allianz bündeln.¹⁰⁴ Gavi kauft gebündelt ein und subventioniert die Impfstoffe z. T. zusätzlich (die 20 ärmsten Ländern erhalten die Impfstoffe kostenlos). Seit der Gründung konnten die Aktivitäten kontinuierlich ausgebaut werden. Für 2016 bis 2020 beträgt das jährliche Budget 1,9 Mrd. US-Dollar. Durch die Nachfragebündelung sollen maximale Mengenrabatte ausgehandelt und der Wettbewerb zwischen unterschiedlichen Herstellern gestärkt werden. Über langfristige Abnahmegarantien zu vereinbarten Preisen sollen auch die zukünftige Produktion und der Ausbau der Produktionskapazitäten abgesichert und gestärkt werden (Rottenburg et al. 2012, S. 84 f.). Gavi experimentiert mit der Erweiterung dieser Abnahmegarantien zu festen Preisen (Advanced Market Commitments [AMC]) auf Impfstoffkandidaten und will über einen speziellen AMC-Fonds auch FuE-Prozesse anreizen (Kap. VI.5.1).

Globaler Fonds zur Bekämpfung von Aids, Tuberkulose und Malaria (GFATM): Der GFATM (Gründung: 2002; Sitz: Genf) wurde auf Initiative der UN und der G8-Länder gegründet, um notwendige Arzneimittel und Medizinprodukte zur Bekämpfung der »großen Drei« in endemischen Ländern besser zugänglich zu machen. Als Geber beteiligen sich vor allem die Regierungen der Industrieländer und Stiftungen (u. a. die Gates-Stiftung), aber auch NGO oder Industriepartner. Diese Beteiligung ist über traditionelle oder neue Finanzierungsmechanismen (genannt werden u. a. UNITAID und Debt2Health¹⁰⁵) möglich. GFATM hat derzeit ein jährliches Budget von 4 Mrd. US-Dollar (im Zeitraum von 2014 bis 2016). Die Mittel fließen in nationale Krankheitsbekämpfungsprogramme (Prävention, Diagnostik und Behandlung) sowie in Maßnahmen zur Gesundheitssystemstärkung (bisher in mehr als 140 Länder). In Bezug auf Malaria werden vor allem Bettnetze und artemisininhaltige Kombitherapien in großem Umfang finanziert (Kap. III.2).

UNITAID (Gründung: 2006; Sitz: Genf) wurde auf Initiative von Brasilien, Chile, Frankreich, Norwegen und Großbritannien als innovativer Finanzierungsmechanismus etabliert, ebenfalls um verfügbare Arzneimittel gegen die

104 Länder mit einem durchschnittlichen BIP pro Kopf unter 1.850 US-Dollar in den letzten 3 Jahren (www.gavi.org/Support/Apply/Countries-eligible-for-support/ [30.4.2015])

105 Ein 2007 mit deutscher Beteiligung etablierter Finanzierungsmechanismus, bei dem einem Entwicklungs- bzw. Schwellenland bilateral Schulden zur Hälfte erlassen werden, wenn die andere Hälfte in den GFATM gezahlt wird. Jenseits von Pilotprojekten hat sich dieser Finanzierungsmechanismus bisher nicht durchgesetzt.

»großen Drei« umfangreich und preisgünstig bereitzustellen.¹⁰⁶ Finanziert wird UNITAID durch Länderbeiträge, die durch einen Solidaritätszuschlag auf Flugtickets (von 1 US-Dollar [Economy-Class] bis zu 40 US-Dollar [First-Class]) generiert und/oder klassisch aus den jeweiligen Staatshaushalten finanziert werden. Abgaben auf Finanztransaktionen wurden in europäischen Ländern diskutiert, konnten bisher jedoch nicht realisiert werden.¹⁰⁷ Das Jahresbudget lag 2013 bei 280 Mio. US-Dollar (UNITAID 2014). Über Direktverhandlungen mit Pharmaunternehmen werden Arzneimittel zu Niedrigpreisen erworben und zur Verteilung an Partnerorganisationen (u. a. WHO, GFATM) weitergegeben. 2010 hat UNITAID den Medicines Patent Pool (MPP) eingerichtet (Kap. V.3.2).

Mit den etablierten internationalen Programmen zur Unterstützung des Produktzugangs (Kasten IV.8) können etliche wichtige Arzneimittel und Medizinprodukte in großen Mengen eingekauft und vor allem für die ärmsten Länder zusätzlich subventioniert werden, so dass diese über nationale Gesundheitssysteme, Impfkampagnen und/oder krankheitsbezogene Bekämpfungsprogramme für die Bevölkerung preisgünstig, teilweise sogar kostenlos bereitgestellt werden können. Diese Programme sind jedoch bisher auf einzelne vernachlässigte Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen und/oder einzelne Produkte bzw. Produktgruppen beschränkt (Tab. IV.2).

Tab. IV.2 Reichweite globaler Programme zur Unterstützung des Produktzugangs

	Impfstoff (so weit verfügbar)	Diagnostik	Vektorkontrolle	Medikamente
die »großen Drei«	Gavi (54 Länder)	GFATM (über 100 Länder)		
NTD				+ UNITAID
Typ II				WHO + MNU
Typ I				

die »großen Drei«: HIV/Aids, Tuberkulose, Malaria; NTD: 17 tropische Infektionskrankheiten; Typ II: in Entwicklungsländern häufig verbreitete Infektionskrankheiten; Typ I: in Entwicklungs- und Industrieländern häufig verbreitete Krankheiten

Eigene Zusammenstellung

¹⁰⁶ Ursprünglich gehörten Deutschland und Spanien auch zu den Befürwortern dieser Finanzierungsform, im Bundestag konnte 2006 jedoch keine politische Mehrheit für eine Beteiligung gefunden werden (Gerlinger 2014, S. 33). Nach der Gründung traten nur wenige zusätzliche Länder der Institution bei, Brasiliens Mitgliedschaft ruht derzeit.

¹⁰⁷ www.unitaid.eu/en/resources-2/events/9-uncategorised/401-innovation-levy, www.unitaid.eu/en/resources/press-centre/statements/1115-unitaid-urges-european-ftt-revenues-to-be-put-to-poverty-eradication (30.4.2015)

Die globalen Programme decken den Bedarf an Arzneimitteln und Medizinprodukten von Entwicklungsländern keinesfalls umfassend ab. Mit steigender Wirtschaftskraft (Schwellenländer) sinkt die Unterstützung durch die Gavi und den GFATM. Bereits für die Bereitstellung der von der WHO als essenziell klassifizierten Arzneimittel (EML) fehlen einheitliche Programme, die den Zugang absichern. Eine große Vielfalt von weiteren bi- und multilateralen Initiativen der gesundheitsbezogenen Entwicklungshilfe sowie diverse NGO unterstützen zusätzlich den Zugang zu Arzneimitteln und Medizinprodukten und ergänzen die nationalen Gesundheitssysteme in Entwicklungs- und Schwellenländern. Multinationale Pharmaunternehmen (MNU) legen gestaffelte Preise (Tiered Pricing) für Entwicklungs- und Schwellenländer fest, sofern sie ihre Produkte dort auf den Markt bringen. Dies hat in den vergangenen Jahren zu einer starken Fragmentierung und Diversifizierung von Vorgängen und Verfahren geführt, die mit einer gesteigerten Unübersichtlichkeit der gesundheitlichen Versorgungssituation in Entwicklungs- und Schwellenländern einhergehen (Rottenburg et al. 2012, S. 49 f.). Alle Ansätze zielen auf einen möglichst sozialverträglichen Produktzugang oder reklamieren faire Preise. Es gibt unterschiedliche Auffassungen, wie gut dies gelingt, denn die Realisierung ist bisher variantenreich und oft wenig transparent (vor allem bei den gestaffelten Preisen der MNU).

Mit und nach der Entscheidung der Integration unterschiedlicher Produkte in Versorgungsprozesse stellen sich etliche Fragen zur Operationalisierung des indikationsbezogenen Einsatzes (Kap. III.3) und der Überwachung unter Anwendungsbedingungen, darunter u. a. auch die Einhaltung der Produktqualität.

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

Da RTS,S eine völlig neuartige Gesundheitsintervention ist (erstmalige Immunisierung gegen eine durch Parasiten verursachte Krankheit), prüfte nach der EMA-Bewertung die Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) und das Malaria Policy Advisory Committee (MPAC) der WHO alle Ergebnisse der klinischen Studien noch einmal. Eine generelle Impfempfehlung wurde nicht erteilt. Vielmehr sprachen sich die Experten im Oktober 2015 dafür aus, zunächst in drei bis fünf afrikanischen Pilotprojekten bis zu 1 Mio. Kleinkinder (keine Babys) viermal zu impfen und Wirkungen und Nebenwirkungen unter Anwendungsbedingungen über 3 bis 5 Jahre weiter zu beobachten (auch als Phase-IV-Studie bezeichnet). Laut SAGE ist eine generelle gesundheitspolitische Empfehlung nur dann vorstellbar, wenn die Pilotprojekte zeigen, dass die erforderliche viermalige Impfung von Kleinkindern, die sich nicht vollständig in die derzeit existierenden Impfprogramme einfügen lässt und zusätzliche Impfkonsultationen erfordert, außerhalb von klinischen Studien in ressourcenschwachen Umgebungen tatsächlich flächendeckend realisierbar ist und dass das Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil reproduziert werden kann. Damit verzögert sich die mögliche Aufnahme in nationale Impfpläne von Entwicklungsländern und das globale Bereitstellungsprogramm der Gavi weiter. Im nächsten Schritt ist zu klären, wie die Pilotprojekte organisiert, durchgeführt und finanziert werden.

GSK hat in einer ersten Kalkulation einen Preis von 5 US-Dollar pro Impfdosis bzw. 20 US-Dollar pro Immunisierung genannt.¹⁰⁸ Laut eigenen Angaben hat GSK damit keine Gewinnerzielungsabsichten, jedoch sollten 5 % der generierbaren Einkünfte in FuE zu tropischen Krankheiten reinvestiert werden. Inwiefern die FuE-Kosten in die Preiskalkulation einfließen, bleibt vage. Der finanzielle Aufwand für die FuE-Aktivitäten zu RTS,S lässt sich ohnehin nur bedingt quantifizieren. Neben den Investitionen des Impfstoffentwicklers GSK und der Gates-Stiftung, die laut eigenen Aussagen bis zum EMA-Votum 565 Mio. US-Dollar in die Entwicklung des Impfstoffs investiert haben und mit weiteren 200 bis 250 Mio. US-Dollar bis zum Ende der Produktentwicklung rechnen, beteiligten sich auch etliche öffentliche Einrichtungen, ohne dass ihr Engagement kostenrelevant wurde. Beispielsweise finanzierte das BMBF die wissenschaftliche Unterstützung des Albert-Schweitzer-Spitals in Lambarene durch die Universität Tübingen oder die Europäische Kommission die EMA für die Prüfung der Zulassungsunterlagen.

Zur Finanzierung des ersten Teils der Pilotprojekte von 2017 bis 2020 sagten 2016 Gavi 27,5 Mio., UNITAID 13,2 Mio. und GFATM 15 Mio. US-Dollar zu. Die WHO beteiligt sich mit Sachmitteln (in-kind contribution) in Höhe von 17 Mio. US-Dollar. GSK und PATH arbeiten zur Bereitstellung der erforderlichen Impfstoffdosen zusammen, Zahlen wurden nicht genannt. Damit können die Pilotprojekte in drei afrikanischen Ländern beginnen. Über die Finanzierung des zweiten Teils der Pilotprojekte bis 2022 soll zu einem späteren Zeitpunkt entschieden werden (Moorthy/Bosman 2016).

Weiterentwicklung

Die Produktentwicklung in der Medizin ist mit der Erstzulassung selten abgeschlossen. Die Verbesserung der Produkteigenschaften, Verfahrensoptimierungen und/oder Indikationserweiterungen schließen sich regelmäßig an und sind im pharmakologischen Innovationsprozess viel häufiger zu beobachten als völlige Neuentwicklungen. Der Hersteller kann es den Anwendern im Gesundheitssystem überlassen, seine Produkte auch außerhalb der Indikation zu verwenden, für die er Sicherheit und Wirksamkeit belegt hat (Off-Label-Verwendung), oder er kann die breitere Verwendung selbst vorantreiben, z. B. durch Kombination mit anderen Wirkstoffen und/oder die Behandlung weiterer Krankheiten. Auch dafür muss der Hersteller Sicherheit und Wirksamkeit im neuen Anwendungsgebiet durch klinische Studien belegen und Zulassungserweiterungen beantragen. Der FuE-Aufwand ist dann meist erheblich kleiner, denn auf den Ergebnissen früherer Studien kann vielfach aufgebaut werden, sofern sie zugänglich sind und deren Verwendung akzeptiert wird. Die seit der Jahrtausendwende zur Behandlung von Malaria zugelassenen und von der WHO empfohlenen ACT sind nahezu ausnahmslos Neukombinationen von bereits etablierten Wirkstoffen. Auch die unterschiedlichen PDP, die zweifellos globale FuE-Anstrengungen zu vernachlässigten Krankheiten in den letzten Jahren erheblich stärkten, konnten bisher nur Weiterentwicklungen erfolgreich zur Anwendungsreife bringen (z. B. kindgerechte Dosierungen oder Fixdosiskombinationen mit langer Haltbarkeit) (Kap. III.2.3). Wie anhand des Fallbeispiels

108 <http://in.reuters.com/article/2015/10/23/glaxosmithkline-malaria-idINKCN0SH1LF20151023> (25.10.2015)

Malaria dargestellt, werden die gegenwärtigen FuE-Herausforderungen sowohl in der Entwicklung neuer Wirkstoffe als auch in der Weiterentwicklung verfügbarer Bekämpfungsstrategien gesehen (Kap. III).

Fallbeispiel: Malariaimpfstoffkandidat RTS,S

Nahezu zeitgleich zur WHO-Stellungnahme wurden erste Analyseergebnisse zur Erreger-DNA veröffentlicht, die aus den 5.000 Blutproben der Kleinkinder extrahiert wurden, die in der Phase-III-Studie trotz Impfung an Malaria erkrankten. Mithilfe der inzwischen verfügbaren Hochdurchsatzsequenziertechnologie fand man heraus, dass es unterschiedliche Varianten (Allele) des Sporozoitenantigens gibt, auf den der Impfstoff RTS,S aufbaut. Die Variante, auf die der RTS,S-Impfstoff das Immunsystem trainiert, kam jedoch nur bei 10 % der Parasiten vor, die aus den Blutproben der erkrankten Kinder extrahiert wurden (Neafsey et al. 2015). Dies könnte ein Grund sein, warum mit dem Impfstoff bisher nur eine partielle Wirksamkeit erreicht wird. Sporozoiten, die eine andere Variante des Antigens haben, werden vom Immunsystem nach wie vor nicht erkannt, sodass ein Teil der Kinder trotz Impfung an Malaria erkrankt. Wenn es in der Weiterentwicklung des Impfstoffs gelänge, mehrere Varianten des Antigens im Wirkstoff zu verankern, könnte die Wirksamkeit vielleicht verbessert werden. Weitere klinische Studien zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit wären dafür nötig.

Kopien der Originalprodukte/Generika

Sind Arzneimittel zugelassen und marktverfügbar, ist mit den veröffentlichten (Pflicht-)Informationen von Zulassungsbehörden und Herstellern eine Reproduktion der jeweiligen Produkte insbesondere dann vergleichsweise einfach, wenn es sich bei den Wirkstoffen um chemische Substanzen handelt, die synthetisch hergestellt werden können.

In den Industrieländern können andere Arzneimittelhersteller nach dem Ablauf von Innovationsschutzfristen (Kap. V.1) für baugleiche Produkte (Generika) eine Marktzulassung beantragen. Sie müssen nachweisen, dass ihre generischen Produkte bioäquivalent zu den Originalpräparaten sind und dass Qualitätsstandards bei der Arzneimittelproduktion eingehalten werden. Zum Nachweis der Bioäquivalenz ist eine Pharmakokinetikstudie an einer kleinen Probandengruppe erforderlich, von denen ein Teil das Testarzneimittel und der andere Teil die gleiche Dosis des Originalprodukts erhält. In bestimmten Zeitabständen werden Blutproben entnommen und auf die Arzneistoffkonzentration hin analysiert. Die Bioverfügbarkeit des generischen Produkts muss im Intervall von 80 % bis 125 % des Originalpräparats liegen. Klinische Studien zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht mehr erforderlich. Generikahersteller können auf die Ergebnisse der klinischen Studien mit den Originalprodukten verweisen. Dadurch wird auch das Zulassungsverfahren erheblich vereinfacht. Etliche Pharmafirmen haben sich auf die generische Arzneimittelproduktion spezialisiert. Da sie keine eigene Wirkstoffforschung betreiben, fallen kaum FuE-

Kosten an, ihre Produktpreise liegen normalerweise erheblich unter denen der Originalpräparate forschender Pharmafirmen, was bei Marktstrukturen regelmäßig preissenkende Effekte hat.

Fazit und Schlussfolgerungen

3.

Produkte zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten benötigen Zertifizierungen bzw. Zulassungen und zunehmend auch Präqualifikationen, bevor unterschiedliche bi- oder multilaterale Programme Entwicklungs- und Schwellenländern bei deren Bereitstellung unterstützen. Für die Zulassung sind in den Industrieländern über Jahrzehnte strukturierte und zunehmend formalisierte Verfahren entstanden, durch die Hersteller Sicherheits-, Wirksamkeits- und Qualitätsnachweise erbringen müssen. Diese Verfahren setzen sich zunehmend weltweit durch und sind wichtige Elemente des medizinisch-technischen Innovationsprozesses.

In frühen Forschungsphasen dieses Innovationsprozesses (von der Grundlagenforschung bis zur Präklinik) werden aufwendige Hochtechnologien, wie z. B. höchstauflösende Mikroskope, bildgebende Verfahren, DNA-Sequenzierung, umfangreiche Substanzrepositorien und Hochdurchsatzscreeningautomaten einschließlich der damit verbundenen leistungsstarken IT genutzt. Solche Forschungsinfrastrukturen werden gegenwärtig vor allem in den Industrie- und einigen Schwellenländern mit erheblichem Ressourceneinsatz auf- und ausgebaut. In Europa werden sie zunehmend vernetzt, zusammengeführt und kooperativ genutzt. Unter den gegebenen Umständen erscheint es nahezu ausgeschlossen, dass vergleichbare Infrastrukturen in Entwicklungsländern etabliert werden können. Deshalb ist die Öffnung und Nutzung dieser Einrichtungen auch für Aktivitäten zur Erforschung vernachlässigter Krankheiten ein Schlüsselement für die Verbesserung der derzeitigen Situation. Die im Rahmen der Malariagenomforschung entstehenden Forschungsnetzwerke und offenen Datenaustauschplattformen (Kasten IV.1) können richtungsweisend auch für die Öffnung anderer Forschungsaktivitäten sein.

Die Öffnung von Forschungsinfrastrukturen ist nicht nur in der akademischen Grundlagenforschung, sondern auch am Übergang zur produktbezogenen Entwicklung relevant. Auch MNU beginnen, ihre Substanzbibliotheken für die Produktentwicklung zu vernachlässigten Krankheiten zu öffnen. Dabei gibt es unterschiedliche Formen der Öffnung und damit vielfältige Interpretationen dessen, was unter Open Innovation verstanden und subsumiert wird. Das am weitesten reichende Open Experiment verfolgt derzeit GSK, indem nicht nur alle ermittelten Substanzhits zur Bekämpfung von Malaria freigegeben wurden und weiterentwickelt werden können, sondern parallel die Forschungslabore an einem Standort für externe Wissenschaftler geöffnet wurden und diese eingeladen werden, sich an der Weiterentwicklung zu beteiligen. Inwiefern ein solches Vorgehen FuE-Aktivitäten in relevantem Umfang nach sich zieht, bleibt abzuwarten.

Welche Formen der Open Initiativen FuE zu vernachlässigten Krankheiten tatsächlich in nennenswertem Umfang nachhaltig stärkt, kann derzeit noch nicht verlässlich abgeschätzt werden. Denn auch wenn offene Infrastrukturen die derzeitigen Hürden in Bezug auf FuE

zu vernachlässigten Krankheiten senken und gute Möglichkeiten der Beteiligung und Nutzung eröffnen, sind sie nicht automatisch kostenlos. Die erforderlichen (prä)klinischen Studien bis zur Produktzulassung werden von Stufe zu Stufe umfangreicher und aufwendiger, und nur wenn es gelingt, die erforderlichen Mittel für den gesamten Innovationsprozess bereitzustellen, kann ein Beitrag zur Bekämpfung der Krankheiten daraus erwachsen.

Die FuE-Aktivitäten bis einschließlich der klinischen Phase I können überall dort durchgeführt werden, wo die jeweiligen Forschungsinfrastrukturen verfügbar sind, es Kliniken und Labore mit dem notwendigen Fachpersonal gibt und in Bezug auf Arzneimittel auch gesunde Probanden für die ersten Tests gefunden werden. Spätestens zum Wirksamkeitsnachweis müssen wichtige FuE-Aktivitäten in die Regionen verlagert werden, in denen die jeweiligen Krankheiten auftreten. Wie anhand des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S gezeigt wurde, gehen mit klinischen Studien besondere Herausforderungen einher, die für alle vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten spezifisch sind (Moldenhauer et al. 2012, S. 37 f.):

Das Studiendesign ist oft hochkomplex (mehrarmige multizentrische klinische Studien sind erforderlich, weil mehrere Untersuchungsfragen gleichzeitig beantwortet werden sollen) und muss mit begrenzten klinischen Kapazitäten durchgeführt werden: Überproportional häufig erforscht werden Impfstoffe, an deren Studien besonders viele Probanden eingeschlossen und lange nachverfolgt werden müssen (Fallbeispiel RTS,S), sowie Kombinationstherapien, bei denen Sicherheit und Wirksamkeit sowohl für die einzelnen Komponenten als auch für deren Kombination nachgewiesen werden müssen. Die Komplexität steigt weiter, weil zusätzlich zu den Zulassungsanforderungen auch diejenigen für WHO-Empfehlungen erfüllt werden müssen. Für die Durchführung von Studien und die Zulassungsverfahren gibt es in den betroffenen Ländern nur begrenzte Kapazitäten, denn per Definition treten vernachlässigte Krankheiten ja vor allem in ärmeren und damit auch oft sehr strukturschwachen Ländern auf. Kapazitäten, um Arzneimittel nach GCP-Standards zu testen, müssen in vielen Fällen erst aufgebaut werden (CGD 2011, S. 10 f.).

Bisher gibt es in den jeweils betroffenen Ländern begrenzte regulatorische und medizinische Kapazitäten, die Studienanträge prüfen, genehmigen und deren regelkonforme Umsetzung kontrollieren können: Deshalb werden stärkere studieninterne Kontrollinstanzen und/oder parallele US-amerikanische bzw. europäische Studienzulassungen vorgesehen, obwohl diese Studien gar nicht in den USA bzw. Europa durchgeführt werden. Langsame Verfahren und unvorhersehbare Entscheidungen erschweren die Durchführung zusätzlich. Während Anträge für Studien in den USA und Europa typischerweise innerhalb von 1 bis 2 Monaten entschieden werden, dauert eine Studienzulassung in vielen Hochprävalenzländern von vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten 6 bis 24 Monate (CGD 2011, S. 12).

Eine besondere ethische Herausforderung ist damit verbunden, dass Therapeutika für besonders marginalisierte und/oder vulnerable Bevölkerungsgruppen gesucht und erforscht werden (Kinder, Schwangere, ärmste Menschen). Die Freiwilligkeit und die Informiertheit bei der Zustimmung zu Arzneimittelstudien muss in Regionen mit besonders geringer medizinischer Infrastruktur und bei Bevölkerungsgruppen mit geringem wirtschaftlichem und sozialem Status anders bewertet werden als in Industrieländern. Das Verständnis für die

Durchführung der aussagekräftigsten doppelblinden Fallkontrollstudien ist besonders schwer zu vermitteln (CGD 2011, S. 14).

Der zeitliche, finanzielle und organisatorische Aufwand ist höher: Klinische Studien werden häufiger in unterschiedlichen geografischen Regionen und Ländern durchgeführt, weil die Wirksamkeit oft in Bezug auf unterschiedliche Erregerstämme untersucht werden muss (Abb. IV.4). Die Notwendigkeit, Zulassungen zur Studiendurchführung in unterschiedlichen regulativen Settings zu erreichen, ist mit erhöhtem Zeitaufwand, Kosten und Unsicherheiten im ohnehin aufwendigen Prozess der klinischen Entwicklung verbunden (CGD 2011, S. 15). Da gesundheitsökonomische Aspekte in ressourcenschwachen Regionen eine besonders wichtige Rolle spielen, werden frühzeitig Public-Health-Institutionen konsultiert und deren Anforderungen ebenfalls bereits vor der Zulassung berücksichtigt, um diese auf eine mögliche Nutzung vorzubereiten und weitere Verzögerungen bei der Implementierung zu verhindern (Pfleiderer/Wichmann 2015, S. 273).

Diese besonderen Herausforderungen führen einerseits dazu, dass FuE-Aktivitäten zu PRND einen spezifischen Ressourcenbedarf haben, was sie benachteiligen kann, wenn sie mit FuE-Aktivitäten zu Typ-I-Krankheiten direkt verglichen werden und wenn sie bei der Finanzierung direkt konkurrieren müssen (Kap. V u. VI). Andererseits bewirken diese Herausforderungen auch ein verstärktes kooperatives Vorgehen. Planung, Organisation und Durchführung der klinischen Prüfung neuer Produkte zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten werden von überregionalen Überlegungen bestimmt. Die großen Zulassungsbehörden (FDA, EMA) arbeiten zusammen mit der WHO, öffentlichen und privaten FuE-Akteuren, mit Produzenten sowie internationalen Fonds und Allianzen, die den Zugang unterstützen. Weltweite Standards können sich so tendenziell schnell durchsetzen. Jedoch sind die Abstimmungsprozesse aufwendig und komplex. Es fallen erhebliche Kosten während der Produktentwicklung an, selbst wenn einzelne öffentliche Einrichtungen ihre Kosten nicht in Rechnung stellen. Auch die Nutzen-Risiko-Abwägung oder gar die Abschätzung der Effizienz unter Anwendungsbedingungen bleibt im Einzelfall komplex.

Anhand des Fallbeispiels Malaria wurde gezeigt, welch großer Aufwand für die Durchführung der erforderlichen klinischen Studien zum Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis eines einzigen Impfstoffkandidaten erforderlich ist. Durch die Einbindung der PDP und erhebliche philanthropische und öffentliche Unterstützung konnten notwendige klinische Kapazitäten an unterschiedlichen afrikanischen Standorten aufgebaut und die Durchführung klinischer Studien vor Ort finanziert werden. Nach Studienabschluss endet definitionsgemäß der Finanzierungsauftrag der PDP. Für den dauerhaften Betrieb dieser FuE-Standorte müssen andere Finanzierungsformen gefunden werden.

Mit vielfältigen Maßnahmen, die u. a. darauf abzielen, Forschungsinfrastrukturen und -ergebnisse für PRND-FuE zu öffnen (Open-Initiativen) sowie FuE-Know-how und erforderliche Kapazitäten und Strukturen in den Ländern des globalen Südens auf- und auszubauen, wird seit einigen Jahren versucht, die forschungsseitige Vernachlässigung armutsassoziierter Krankheiten zu verringern (Überwindung des FuE-Problems).

Weitere Initiativen, u. a. von Gavi und GFATM, setzen an der nicht ausreichend zahlungsstarken Nachfrage an und versuchen, diese vor allem in Entwicklungsländern zu bündeln und zusätzlich zu subventionieren (Kasten IV.8). Diese Initiativen tragen gegenwärtig

erheblich dazu bei, das Zugangsproblem zu Arzneimitteln für Entwicklungs- und Schwellenländer zumindest für einzelne Krankheiten und Produktgruppen zu verringern (Tab. IV.2) und möglichst sozialverträglich auszugestalten. Das etablierte patentbasierte Innovationssystem wird durch diese Initiativen zum sozialverträglichen Produktzugang nicht grundsätzlich infrage gestellt oder gar überwunden. Rottenburg et al. (2012, S. 122) weisen darauf hin, dass diese Initiativen wesentlich auf externer Finanzierung basieren (gesundheitsbezogene Entwicklungshilfe der Industrieländer, Unterstützung durch die Gates-Stiftung, Arzneimittelspenden einzelner Pharmafirmen) und damit der Markt für erschwingliche Arzneimittel weiterhin ein »künstliches« Arrangement bleibe.

In Abbildung IV.5 werden die in diesem Kapitel vorgestellten Instrumente zur Stärkung der PRND-FuE, die direkt am medizinisch-technischen Entwicklungsverfahren ansetzen, im Überblick dargestellt. Aus diesen können erste Handlungsoptionen für politische Entscheidungsträger abgeleitet werden.

Abb. IV.5 Instrumente zur Stärkung von PRND-FuE (Teil 1)



Eigene Darstellung

Öffnung und Nutzung der vorhandenen Infrastrukturen in Industrieländern (A)

Bei den in Europa zunehmend gemeinsam genutzten Hightech-Forschungsinfrastrukturen (Substanzbibliotheken und Biobanken, Laborausstattungen), die vor allem für frühe FuE-Phasen mit erheblicher öffentlicher Beteiligung aufgebaut werden, sollten spezifische Strukturen absichern, dass PRND-Aktivitäten berücksichtigt werden können (z. B. kostenreduzierte bzw. kostenlose Zugangs- und Nutzungsbereiche, spezifische Ansprechpartner). Das betrifft nicht nur die Grundlagenforschung, sondern auch spezialisierte FuE-Einrichtungen für die Präklinik und Optimierung der Substanzkandidaten sowie medizinische Zentren, die

eine besonders intensive Betreuung während der Erstanwendungen am Menschen gewährleisten können. Open-Access-Initiativen (Ergebnisse und Daten) gilt es nicht nur normativ abzusichern, sondern auch technisch über Repositorien und Zugangsportale zu realisieren. Bei den anhand des Fallbeispiels Malaria vorgestellten Datenaustauschplattformen und Netzwerken sollte geprüft werden, inwiefern diese sich auf weitere vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten ausdehnen und/oder übertragen lassen.

Stärkung von Nord-Süd-Kooperationen (B)

In den letzten Jahren sind auch, aber nicht nur in der Grundlagenforschung vielfältige FuE-Kooperationen und -Netzwerke entstanden. Für Malaria als eine der »großen Drei« wurden bereits einige vorgestellt, die durchaus als Best-Practice-Beispiele bezeichnet werden können (u. a. Kasten IV.1, RTS,S Clinical Trials Partnership). In den Kapiteln VI und VII werden weitere Beispiele für andere PRND vorgestellt. Diese Nord-Süd-Kooperationen sind ein wichtiges Element zum Know-how-Transfer für vielfältige FuE-Aktivitäten entlang der gesamten Prozesskette der Produktentwicklung. Diese Kooperationen gilt es zu stärken und auszubauen. Eine begleitende Analyse der Stärken und Schwächen dieser Kooperationen könnte Hinweise liefern, wie die etablierten Verfahren kontinuierlich verbessert werden können.

Verzahnung von wissenschaftlicher Kooperation und technischer Zusammenarbeit bei der Studiendurchführung (C)

Spätestens in der Konzeptnachweisphase müssen erhebliche FuE-Aktivitäten in den jeweils krankheitsendemischen Ländern durchgeführt werden. Beim Auf- und Ausbau der dafür nötigen klinischen Zentren sollte darauf geachtet werden, dass diese sowohl FuE- als auch Versorgungsaufgaben wahrnehmen können und nicht die ohnehin begrenzte medizinische Regelversorgung durch FuE-Aktivitäten zusätzlich einschränkt wird. Neben der medizinisch-fachlichen Unterstützung bei der Durchführung klinischer Studien und Auswertung der erhobenen Daten sollte parallel im Rahmen der technischen Zusammenarbeit die Regelversorgung unterstützt und abgesichert werden.

Die Überführung in dauerhafte Geschäftsstrukturen und die Absicherung der notwendigen Finanzierung ist eine sich anschließende erneute Herausforderung, sowohl für wissenschaftliche Projektkooperationen als auch für die Entwicklungszusammenarbeit. Bei medizinisch-technischen FuE-Akteuren ist für einen dauerhaften Betrieb der Aufbau und Zugang zu Forschungsförderprogrammen (öffentliche/philanthropische Finanzierung) und/oder die Anbindung an das zunehmend globaler werdende Netz kommerziell agierender FuE-Dienstleister (CRO), die für privatwirtschaftliche Unternehmen klinische Studien weltweit durchführen (privatwirtschaftliche Finanzierung), relevant.

Aufbau von Governancestrukturen im globalen Süden – national und länderübergreifend (D)

Diese Studiendurchführung nach internationalen Standards (GCP) erfordert Prüfungen von Dritten, sowohl aus national-regulativer als auch aus medizinethischer Perspektive. Entwicklungs- und Schwellenländer müssen entsprechende Governancestrukturen (zur Überwachung der Studiendurchführung, Produktzulassung, Überführung in die nationale Versorgung sowie zur Überwachung unter Anwendungsbedingungen) auf- und ausbauen. Neben nationalen wären auch länderübergreifende Einrichtungen hilfreich, um bei oftmals geplanten multizentrischen Studien den Genehmigungsaufwand zeitlich und organisatorisch zu senken und um Register (für Studiengenehmigungen, Daten, Ergebnisse und Bewertungen) länderübergreifend aufzubauen. Wie anhand des Fallbeispiels Malaria dargestellt, gibt es bereits etliche Institutionen und regionale Initiativen, bei denen mögliche parallele Aktivitäten und Doppelungen gegeneinander abgewogen und die erfolgversprechendsten dauerhaft etabliert werden sollten (z. B. klinische Studienregister; Kasten IV.4). Erfolgversprechende regionale Allianzen und Netzwerke, die im Rahmen einzelner Produktentwicklungen entstanden sind, sollten ihr Aktivitätsspektrum erweitern (z. B. Netzwerke und Allianzen zur Studiendurchführung; Kasten IV.5).

Unterstützung bei der Produktzulassung (E)

Die europäische und die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA, FDA) haben Verfahren etabliert, um neben Produktzulassungen in ihrem eigenen Zuständigkeitsbereich auch Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen für Arzneimittel gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten schnell und kostengünstig durchführen zu können. Die Verfahren der WHO zur zentralen Produktpräqualifikation sind das nächste Element, um die entsprechenden Produkte über globale Hilfsprogramme in den jeweils empfangsberechtigten Ländern bereitstellen zu können. Diese Verfahren gilt es einerseits auch zukünftig abzusichern. Sollten vermehrt Produktentwicklungen bis zur Zulassung gebracht werden können, ginge das mit einem erhöhten Aufwand für die genannten Zulassungseinrichtungen einher. Andererseits ist eine Stärkung von nationalen und regionalen Regulierungsbehörden im globalen Süden wichtig, um perspektivisch die Abhängigkeit von Institutionen des globalen Nordens zu senken und selbstbestimmte Nutzenbewertungen durchführen zu können.

Stärkung von Süd–Süd–Kooperationen (F)

Durch den Ausbau der FuE-Förderung der Industrieländer konnten in den vergangenen Jahren insbesondere Nord-Süd-Kooperationen auf- und ausgebaut werden, denn regelmäßig ist eine Beteiligung nationaler bzw. europäischer FuE-Akteure für eine Förderung erforderlich. Bei spezifischen Herausforderungen, die vor allem Entwicklungsländer, nicht aber Industrieländer betreffen (z. B. Studiendurchführung in hoher Eigenverantwortung aufgrund fehlender oder nur weitmaschiger Genehmigungs- und Überwachungsinstanzen, Betreuung von Studienteilnehmern in ländlichen Gebieten mit ebenfalls weitmaschigen medizinischen

Versorgungseinrichtungen), können Süd-Süd-Kooperationen gemeinsame Lösungsansätze fördern. Für die Vernetzung und Kooperation von FuE-Akteuren in den Ländern des globalen Südens müssen eigenständige Finanzierungsformen gefunden werden (siehe hierzu Kap. VI, BMBF-Förderkonzept vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten).

Unterstützung beim Produktzugang – sozialverträglich ausgestalten (G)

Auch wenn es gelingt, die FuE-Kosten zumindest für die am wenigsten entwickelten Länder von den Produktpreisen zu entkoppeln, fallen Produktions- und Distributionskosten an, die bei mangelhaften sozialen Sicherungssystemen die Möglichkeiten der Betroffenen überschreiten. In den vergangenen Jahren wurden deshalb unterschiedliche Initiativen gestartet, um den Zugang zu einigen Arzneimitteln und Medizinprodukten vor allem in Entwicklungsländern zu verbessern (Kasten IV.8). Die erhebliche Nachfrage der Entwicklungs- und Schwellenländer nach Impfstoffen einerseits sowie nach Arzneimitteln und Medizinprodukten zur Bekämpfung von HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria andererseits konnte durch Gavi und GFATM gebündelt und finanziell unterstützt werden. Beide Initiativen unterstützen Entwicklungs- und Schwellenländer beim Zugang zu qualitätsgeprüften Produkten – auch zu neuen patentgeschützten Originalen. Gavi bereitet sich gegenwärtig auf die Aufnahme des ersten Malariaimpfstoffs ins Programm vor. Sollen diese multilateralen Programme in Zukunft den Zugang zu weiteren Neuentwicklungen in einem größeren Indikationsgebiet abdecken, müssen ihre Mandate und Budgets ausgebaut werden.

FuE–Finanzierung mit geistigem Eigentumsschutz: die nationale und internationale Situation

V.

Die in den Industrieländern über Jahrzehnte etablierten medizinisch-technischen FuE-Prozesse bilden heute das wesentliche Fundament für sicherheits-, wirksamkeits- und qualitätsgeprüfte Produkte zur Krankheitsbekämpfung. Wie in den Kapiteln III und IV am Fallbeispiel Malaria dargelegt, wird seit etlichen Jahren mit erheblichem Engagement versucht, diese FuE-Prozesse und -Verfahren auch auf den Bereich der vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten (PRND) zu übertragen. Unabhängig vom Entwicklungsumfang im Einzelfall liegt es auf der Hand, dass erhebliche Mittel erforderlich sind, um die notwendigen FuE-Aktivitäten zur Bekämpfung von Krankheiten zu finanzieren. Bei PRND u. a. weil die notwendigen FuE-Strukturen in Entwicklungsländern, in denen diese Krankheiten endemisch sind, noch auf- und ausgebaut werden müssen.

In diesem Kapitel sollen die Finanzierungsmechanismen des medizinisch-technischen Innovationssystems detaillierter dargestellt werden. Dazu wird von den gegenwärtig in den Industrieländern vorherrschenden Verfahren ausgegangen, wohlwissend, dass auch diese keinesfalls reibungslos funktionieren und erheblich reguliert werden. Dennoch haben sie über Jahrzehnte dazu beigetragen, dass komplexe Gesundheitssysteme entstanden, die einerseits das Angebot (Produzenten) über Zulassungs- und Erstattungsverfahren regulieren und kanalisieren sowie andererseits die Nachfrage (Patienten) über solidarische Versicherungssysteme (z. B. Deutschland) oder öffentliche Gesundheitssysteme (z. B. Großbritannien) bündeln. Durch die Bündelung der Nachfrage können auch kostenintensive Innovationen und hohe Monopolpreise solidarisch finanziert werden. Im Kontext vernachlässigter Krankheiten werden diese mitunter als kommerzielle Gesundheitsmärkte bezeichnet (Kap. III.4 u. Abb. III.3), da deren Nachfrage ausreicht, um FuE-Aktivitäten der Privatwirtschaft anzureizen (G-Finder-Definition; Kap. II.4.1). In Entwicklungs- und Schwellenländern fehlen vergleichbare Marktstrukturen weitgehend. Deren öffentliche Gesundheitssysteme können bereits die Basisversorgung oft nur lückenhaft gewährleisten (Rottenburg et al. 2012, S. 13). Zwar gibt es einzelne Initiativen zur Einführung von Krankenversicherungen, jedoch scheinen diese vor allem einkommensstarke Haushalte anzusprechen, wohingegen der Großteil der Bevölkerung vor allem Arzneimittel nach wie vor selbst bezahlt (WHO/hai global 2008, S. 116). Auch wegen der fehlenden solidarischen Finanzierungsstrukturen können in diesen Ländern bereits Gesundheitsleistungen nur bedingt aus eigener Kraft finanziert werden, eine Beteiligung an der (Re-)Finanzierung von FuE-Aktivitäten stellt eine noch größere Hürde dar.

Kapitel V.1 skizziert zunächst die grundlegenden marktwirtschaftlichen Finanzierungsmechanismen der Industrieländer und stellt die relevanten geistigen Eigentumsrechte und deren derzeitige Ausgestaltung vor. Sie sind eine wichtige Basis für die Internalisierung wesentlicher FuE-Kosten in privatwirtschaftliche Strukturen und führen zu Marktdynamiken, die einen Anteil daran haben, dass die Gesundheitsmärkte in den Industrieländern inzwischen insgesamt als hochgradig reguliert gelten. Trotz dieser Regulierung stoßen diese Marktme-

chanismen an Grenzen und versagen in unterschiedlichen Situationen – auch in den Industrieländern. Die Instrumente, mit denen diesem Marktversagen entgegengewirkt wird bzw. werden soll, zeigen Optionen auch für PRND auf.

Kapitel V.2 erweitert den Fokus und nimmt die internationale Situation zur Durchsetzung dieser geistigen Eigentumsrechte in den Blick. Dazu werden international relevante Vereinbarungen zum Schutz geistigen Eigentums und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten und Strategien unterschiedlicher Ländergruppen¹⁰⁹ vorgestellt. Auch mögliche Folgen europäischer Freihandelsabkommen werden in Bezug auf Innovationsschutz und Medikamentenversorgung untersucht. Exemplarisch wird auf die Entwicklungen und Marktdynamiken bei HIV/Aidsarzneimitteln verwiesen, denn an diesen wird der Zielkonflikt zwischen dem Schutz von FuE-Investitionen und dem Arzneimittelzugang in Entwicklungs- und Schwellenländern besonders deutlich.

Kapitel V.3 stellt unterschiedliche Initiativen vor, die an die derzeitigen Verfahren zu geistigen Eigentumsrechten anknüpfen und diese erweitern, anpassen, gemeinschaftlich nutzen oder überwinden wollen, um sowohl den Zugang zu verfügbaren Arzneimitteln zu verbessern als auch FuE zu vernachlässigten Krankheiten zu stärken. Kapitel V.4 fasst die wesentlichen Aussagen und die im Kapitel vorgestellten Instrumente zur Stärkung von PRND-FuE zusammen.

FuE–Finanzierung in kommerzialisierten, regulierten Gesundheitsmärkten

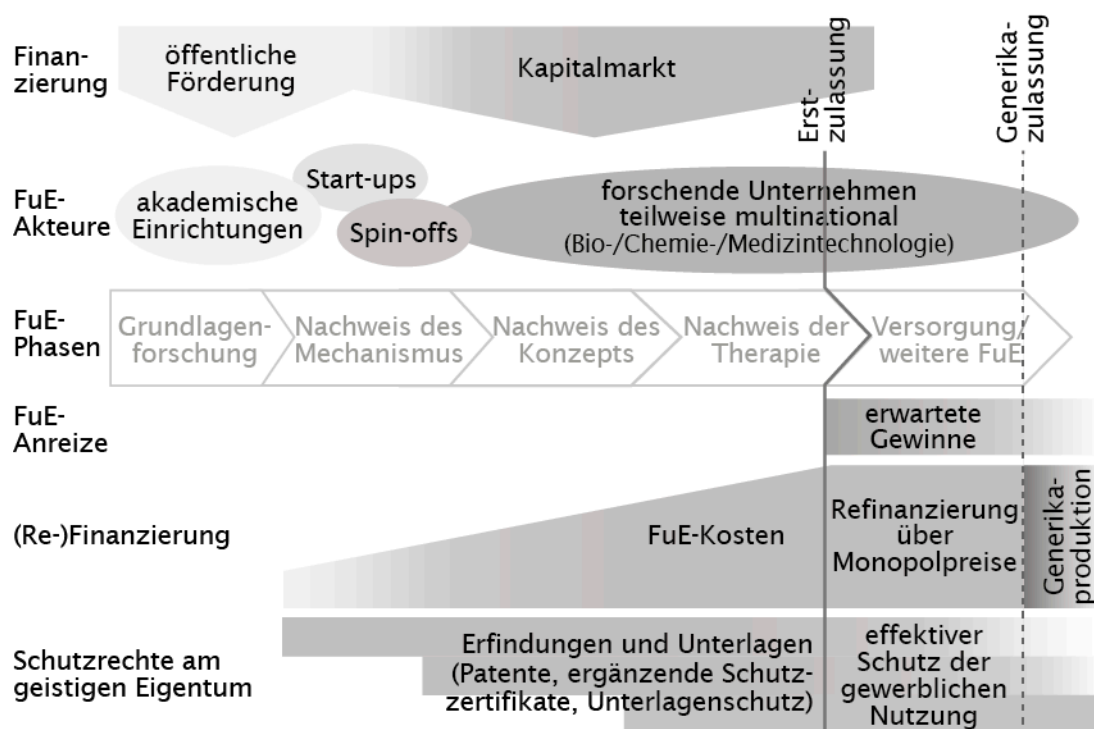
1.

Gesundheitsbezogene FuE wird in Deutschland wie in allen anderen Industrieländern sowohl durch öffentliche als auch private Quellen finanziert. Dabei hat sich über Jahrzehnte eine gewisse Aufgabenteilung durchgesetzt. Die öffentlichen Haushalte finanzieren nur die Bereiche, die die Wirtschaft nicht abdecken kann (Subsidiaritätsprinzip) – im medizinischen Bereich vor allem die (Grundlagen-)Forschung in akademischen Einrichtungen (Abb. V.1). In Deutschland strukturiert das Rahmenprogramm Gesundheitsforschung die diesbezüglichen öffentlich finanzierten Aktivitäten (Bundesregierung 2010).

¹⁰⁹ Die Länderklassifikation der Weltbank (Kap. II) ist für eine Betrachtung der unterschiedlichen nationalen Handlungsspielräume bei der Arzneimittelversorgung nur bedingt geeignet. Nachfolgend wird aus der Perspektive der Arzneimittelversorgung unterschieden zwischen: Entwicklungsländern (haben kaum eigene Produktionskapazitäten für Arzneimittel und Medizinprodukte und sind folglich auf Exporte angewiesen, unterschiedliche bi- und multilaterale Hilfsprogramme [GFATM, Gavi] unterstützen sie jedoch bei der Beschaffung); Schwellenländern (nicht aus wohlstandsbezogener, sondern aus Versorgungsperspektive solche Länder, die eigene pharmakologische Produktionskapazitäten aufgebaut haben und sich teilweise selbst versorgen können); Industrieländern (haben umfangreiche Produktionskapazitäten und hohe FuE-Investitionen).

Abb. V.1

FuE-Akteure und Finanzierungsmechanismen



Eigene Darstellung

Entspringen aus diesen Forschungserkenntnissen potenziell gewerblich nutzbare Produktideen, geht die Finanzierung meist in privatwirtschaftliche Strukturen über. Dies geschieht umso schneller, je deutlicher sich ein positiver Return on Investment¹¹⁰ abzeichnet. Dieser Übergang geschieht entweder unmittelbar und vollständig (sofortige Übernahme der Produktentwicklung durch MNU) oder schrittweise über Firmenausgründungen (z. B. Start-ups, Spin-offs). Letzteres vor allem, wenn die Risiken in der Produktentwicklung groß und positive Investmentreturns noch mit Unsicherheiten behaftet sind. Diese Firmenausgründungen können als kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) insbesondere bei FuE-Aktivitäten und Investitionen mit öffentlichen Geldern unterstützt werden, sodass Investitionsrisiken z. T. gesenkt werden können. Dennoch gewinnt die Kredit- bzw. Kapitalmarktfinanzierung und damit die Refinanzierung von FuE-Kosten erheblich an Bedeutung. Biotechnologische KMU spielen gegenwärtig insbesondere bei nicht so aufwendigen Produktentwicklungen (Diagnostika) und in den ebenfalls noch nicht so aufwendigen aber risikoreicheren frühen Produktentwicklungsphasen (Arzneimittel) eine Rolle. Die aufwendige finale Produktentwicklung im Arzneimittelbereich (teilweise Phase II, vor allem aber Phase III) können meist nur finanzstarke MNU realisieren. Pharma- und Biotechnologieunternehmen sind eine der profitabelsten Industriesparten (Hansell et al. 2015) und können erhebliche finanzielle Mittel auch über den Kapitalmarkt akquirieren. Hohe Gewinnerwartungen

¹¹⁰ Positiver Return on Investment heißt, dass zusätzlich zur Refinanzierung des eingesetzten Kapitals (Amortisation) auch Gewinne erwartet werden (auch als Kapitalrendite bezeichnet).

entwickeln eine kapitalsaugende Wirkung. Bereiche, in denen diese Erwartungen kleiner sind oder ganz fehlen, werden investitionsseitig vernachlässigt.

Die öffentliche Forschungsförderung hat sich inzwischen aus den finalen, aufwendigen Produktentwicklungsphasen nahezu vollständig zurückgezogen. In Deutschland verfügt sie nach eigenen Angaben derzeit nicht über das nötige Finanzvolumen dafür (Moldenhauer et al. 2012, S. 78; Kap. VII.). Das erforderliche Know-how für diese zulassungsrelevanten Aktivitäten ist dadurch wesentlich bei den MNU konzentriert. Auch bei den neueren Arzneimittelzulassungen zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten waren MNU insbesondere bei den zulassungsrelevanten späten FuE-Aktivitäten in erheblichem Maße beteiligt (Kap. III, IV u. Anhang 1). Ein wesentliches Element für die Übertragung des Wissens in kommerzielle Strukturen der Produktentwicklung war in den vergangenen Jahrzehnten in allen Industrieländern die Gewährung spezieller eigentumsähnlicher Schutzrechte auf dieses Wissen (Kap. V.1.1). Auf dieser Grundlage sind in den Industrieländern spezifische inzwischen hochregulierte Gesundheitsmärkte entstanden (Kap. V.1.2), die auch dort an Grenzen stoßen und Situationen mit Marktversagen mit sich bringen (Kap. V.1.3).

Relevante Schutzrechte am geistigen Eigentum

1.1

Der eigentumsähnliche Schutz von Ideen dominiert bisher die Finanzierungskonzepte der medizinisch-technischen Forschung und Entwicklung. Auch wenn dieser seit Jahren für Teilbereiche (vor allem zu vernachlässigten Krankheiten) kontrovers diskutiert wird (Eimer 2012, S. 4), spricht sich die Bundesregierung generell nach wie vor klar für einen wirksamen Schutz geistigen Eigentums aus (z. B. Bundesregierung 2014).¹¹¹ Im medizinisch-technischen Kontext relevant sind vor allem Schutzrechte zur gewerblichen Nutzung von Erfindungen (Patente und ergänzende Schutzzertifikate). Darüber hinaus spielen in den Industrieländern auch spezifische Verfahren eine Rolle, die Daten und Ergebnisse aus klinischen Studien und Zulassungsunterlagen schützen (Datenexklusivität und Unterlagenschutz). Diese geistigen Eigentumsrechte werden grundsätzlich auf nationalstaatlicher Ebene gewährt, deren Einhaltung kann folglich auch nur gegenüber nationalen Instanzen verhandelt werden.

Patente und Lizenzen

Patente sind befristete, staatlich garantierte, alleinige gewerbliche Nutzungsrechte an einer Erfindung. In Deutschland ist dafür das Deutsche Patent- und Markenamt zuständig. Patente gelten grundsätzlich nur im Binnenmarkt des jeweiligen hoheitlichen Raumes. Prinzipiell entscheiden Nationalstaaten eigenständig, in welchen Technologiesektoren, unter welchen Bedingungen und für welchen Zeitraum sie Patente gewähren (Eimer 2012, S. 11). Über zwischenstaatliche Verträge und Abkommen wird dieser nationale Entscheidungsspielraum jedoch zunehmend beschränkt (Kap. V.2). Deutsche Rechtsgrundlage ist das Patentgesetz (PatG).

111 www.bmwi.de/DE/Themen/Technologie/Rahmenbedingungen/patente.html (20.5.2015)

Konform zu internationalen Vereinbarungen wird ein Patent über einen Zeitraum von 20 Jahren gewährt, für Erfindungen auf allen Gebieten der Technik sofern sie

- neu sind (d. h. nicht zum Stand der Technik gehören bzw. nicht auf bereits veröffentlichtem Wissen basieren [§ 3 PatG]),
- auf erfinderischer Tätigkeit beruhen (wenn sie sich für den Fachmann nicht in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt [§ 4 PatG]),
- gewerblich anwendbar sind (wenn ihr Gegenstand hergestellt und benutzt werden kann [§ 5 PatG]) und
- nicht gegen öffentliche Ordnung oder gute Sitten verstoßen (z. B. Embryonenschutzgesetz [§ 2 PatG]).

Nicht patentierbar sind u. a. wissenschaftliche Theorien und Methoden, Programme für Datenverarbeitungsanlagen,¹¹² Wiedergabe von Informationen, der menschliche Körper (einschließlich Keimzellen), (Teil-)Sequenzen eines Gens, Pflanzensorten und Tierrassen sowie biologische Verfahren zur Züchtung (§§ 1, 1a u. 2a PatG). Vor diesem Hintergrund können Ideen für nichtproduktgebundene Innovationen (bzw. operationelle Prozesse; Kap. III.3) nicht patentrechtlich geschützt werden.

Die Ausweitung der Patentierbarkeit auf »Erfindungen auf allen Gebieten der Technik« und damit der Einschluss von Arzneimitteln wurden auch in vielen Industrieländern erst relativ spät eingeführt. Sie erfolgte meist zeitnah zur Ausweitung der zulassungsrelevanten FuE-Anforderungen im Arzneimittelbereich (Kap. IV) zuerst an den Hauptstandorten der forschenden Pharmahersteller und diffundierte von dort in andere Industrieländer.¹¹³ Die Erfindungen auf allen Gebieten der Technik betreffen in Bezug auf Arzneimittel folgende Patentformen (Eimer 2012, S. 12; Zusammenstellung nach UNCTAD 2005):

- Substanzpatente: Sie sichern die gesamte Nutzung eines Wirkstoffs ab. Allerdings werden sie regelmäßig bereits in sehr frühen FuE-Phasen abgeschlossen. Je länger die Produktentwicklung dauert, desto kürzer ist die Zeit, in der die garantierte Monopolstellung bei der Vermarktung die Refinanzierung der FuE-Kosten absichert. Beim Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S wurden die ersten Patente durch Smitkhline Beecham Biologicals 1986 auf die Substanz RTS,S und 1991 auf das Adjuvans angemeldet. Diese Patente erloschen, bevor eine Substanzzulassung erfolgte.
- Indikationspatente: Sie beziehen sich auf die spezifische medizinische Indikation, für die die Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen wird. Bei RTS,S wurden Indikationspatente durch GSK von 2006 bis 2009 für die prophylaktische Malariaimmunsierung sowohl von Babys und Kleinkindern als auch von Erwachsenen, die sich nur temporär in endemischen Gebieten aufhalten, angemeldet.

¹¹² Werke aus dem Computerbereich u. a. fallen unter das Urheberrecht, das in Europa normalerweise einen 70-jährigen Schutz des geistigen Eigentums nach dem Tod des Verfassers gewährt (Urheberrechtsgesetz). In der Diskussion bezüglich der Übertragbarkeit von Open-Source-Prinzipien auf die Arzneimittelentwicklung ist zu bedenken, dass unterschiedliche gesetzliche Grundlagen die Basis für mögliche Verfahren sind (Kap. V.2.4).

¹¹³ Deutschland (1968), Schweiz (1977), Italien (1978), Spanien, Portugal, Norwegen (1992) (Liebig 2006, S. 10)

- Formulierungspatente: Sie beziehen sich auf die genaue Zusammensetzung unterschiedlicher Wirkstoffe in einem Arzneimittel. Bei RTS,S wurde das Formulierungspatent durch GSK auf die Rezeptur 2010 angemeldet.
- Verfahrenspatente: Sie beziehen sich auf Herstellungs- und Produktionsprozesse von Wirkstoffen oder Arzneimitteln. In direkter Beziehung zu RTS,S sind dem TAB keine Verfahrenspatente bekannt.¹¹⁴

Die Neuheitsregel hat zur Folge, dass Erfinder und Unternehmer sehr früh über den Umgang mit neuen Erkenntnissen und Ideen entscheiden müssen – diese entweder frei zu veröffentlichen oder die gewerbliche Nutzung abzusichern und zu patentieren. Nach der Publikation einer Erfindung kann deren gewerbliche Nutzung in der Regel nicht mehr durch ein Patent geschützt werden (da es ja dann bereits veröffentlichtes Wissen ist). In den USA erlauben sogenannte Neuheitsschonfristen zeitnahe Patentanmeldungen von publizierten Entdeckungen, in den europäischen Ländern gibt es diese Schonfristen gegenwärtig nicht.

Die erfinderische Tätigkeit wird mit den nächstliegenden Erfindungen (Stand der Technik) verglichen und bewertet. Nur wenn sich für einen mit der Materie vertrauten Fachmann der neue Lösungsvorschlag des Patentantrags nicht aus den bereits gewährten Patenten ergibt (Nichtoffensichtlichkeit), wird dem neuen Patentantrag stattgegeben. Die jeweiligen nationalen Patentämter haben diesbezüglich einen weiten Ermessensspielraum. Sie können dadurch das jeweilige nationale Schutzniveau für Neuerungen steuern. In den Industrieländern gibt es seit Jahren eine Tendenz, auch kleinteilige Neuerungen unter Patentschutz zu stellen (Eimer 2012, S. 24).

Nach vorrangig angloamerikanischen Vorbildern wurde ab den 1990er Jahren auch in Deutschland mit dem Aufbau einer professionellen Patent- und Verwertungsinfrastruktur für akademische Forschungseinrichtungen begonnen. Deren Patentverwertungsagenturen (PVA) sollen Forschungsergebnisse auf eine potenzielle gewerbliche Nutzbarkeit systematisch prüfen und patent- bzw. verwertungsfähige Ergebnisse sichern. PVA helfen Erfindern bzw. Autoren und Antragstellern bzw. FuE-Organisationen u. a. dabei, in Patentschriften ein bestehendes Problem – im medizinischen Kontext einen Gesundheitsbedarf (Kap. II.1) –

¹¹⁴ In Bezug auf den nach wie vor aufwendigen Herstellungsprozess von Artemisinin als derzeit wichtigstem Wirkstoff zur Malariabehandlung (Kap. III.2.3) hat z. B. die Max-Planck-Gesellschaft 2011 ein Verfahrenspatent auf einen Mikroreaktor angemeldet, der Artemisinin effizienter synthetisieren soll, wodurch die Herstellungskosten gesenkt werden könnten. Anwendungsreife erlangte der Reaktor bis 2015 nicht.

sowie Art und Weise der technischen Lösung durch die Erfindung darzustellen und bei einem Patentamt einzureichen. Sie sind in Deutschland stark auf eine marktwirtschaftliche Verwertung von Erfindungen ausgerichtet.¹¹⁵

Das Patentamt prüft die im Patentantrag beschriebene Erfindung und gewährt geistige Eigentumsschutzrechte, wenn entsprechend den nationalen bzw. europäischen Regularien die erfinderische Tätigkeit oder Erfindungshöhe ausreicht. Unabhängig von der Entscheidung über die Gewährung eines Patents werden alle Patentanmeldungen spätestens nach 18 Monaten allgemein offengelegt, sofern sie nicht nationalen Geheimhaltungsregeln unterliegen (wie z. B. militärische Erfindungen). Patentschriften werden nur für erteilte Patente verfasst und enthalten u. a. eine Liste der national bzw. nahezu europaweit gewährten Patentansprüche.

Wie bei der Publikation in Zeitschriften, Büchern oder übers Internet werden auch in Patentanträgen Erfindungen der allgemeinen Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Vielfach wird darauf hingewiesen, dass der Informationsgehalt bezüglich des jeweiligen Problemlösungswegs in Patentschriften höher sei als in wissenschaftlichen Artikeln. Für nichtgewerbliche Zwecke (z. B. in der Wissenschaft) können die Informationen vollständig genutzt werden (Gerlinger 2013, S. 21 f.). Der Erfinder bzw. Autor trägt die Verfahrenskosten (Prüfungsgebühren etc.) und hat progressiv steigende Jahresgebühren zu bezahlen. Letztere sollen einem Patenthalten ohne Verwertungsabsichten entgegenwirken.¹¹⁶

Aufgrund des hohen Entwicklungsaufwands im medizinisch-technischen Bereich (Kap. IV) sind Erfinder an akademischen Einrichtungen kaum in der Lage, ihre Erfindung mit den jeweiligen Einrichtungen selbstständig und effizient zu einem zulassungsfähigen Produkt weiterzuentwickeln. Sie können ihre durch Patente geschützten Nutzungsrechte jedoch mittels Lizenzen an andere übertragen. Diese Lizenzen machen patentierte Ideen zu handelbaren Gütern.

PVA, die in Deutschland Forschungsergebnisse aus akademischen Einrichtungen möglichst effektiv in die Wirtschaft transferieren sollen, bündeln zunehmend die Kompetenz akademischer Forschungseinrichtungen für die Lizenzgestaltung. Diese Lizenzen werden fallspezifisch ausgehandelt. Ziel von Lizenzverträgen ist es, potenzielle Einnahmen entsprechend dem jeweiligen FuE-Aufwand der Beteiligten aufzuteilen. Üblich ist eine prozentuale Umsatzbeteiligung. Da insbesondere im Pharmabereich bis zu einer möglichen Zulassung

115 PVA und deren Netzwerk werden durch landes- und bundesseitige Wirtschaftsförderung (u. a. Förderinitiative Schutz von Ideen für die gewerbliche Nutzung [SIGNO] des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie [BMWi]) unterstützt, sollen sich jedoch perspektivisch selbst über Lizezeinnahmen finanzieren können. Die Förderung im Rahmen der SIGNO-Initiative verstärkt die wirtschaftliche Ausrichtung der PVA. Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 140) erfolgt sie bisher ausschließlich anhand marktwirtschaftlicher Kriterien (Anzahl der abgeschlossenen Verträge und Patente, Höhe der erzielten Lizezeinnahmen), soziale Kriterien werden bei der Förderung nicht berücksichtigt. Berlin ist derzeit das einzige Bundesland, dessen Universitäten und Hochschulen nicht mehr durch PVA begleitet werden, nachdem das Land seine Unterstützung 2013 für die entsprechende PVA beendet hat und diese ohne die Unterstützung nicht weiterbetrieben werden konnte.

116 Insbesondere bei Innovationen, die wie im Arzneimittelbereich mit hohen Entwicklungskosten verbunden sind, wird diese Wirksamkeit mitunter infrage gestellt, da die progressiven Jahresgebühren zu gering sind, um das durch ein Patenthalten ohne Verwertungsabsicht beabsichtigte Unterdrücken potenzieller Konkurrenzprodukte tatsächlich zu verhindern. Hinweise, dass ein solches Verhalten im Kontext von vernachlässigten Krankheiten relevant ist, sind dem TAB nicht bekannt.

und Vermarktung einerseits erhebliche Risiken des Scheiterns und lange Entwicklungsphasen bestehen, oft nicht die ursprünglichen Substanzpatente, sondern erst die Anschlusspatente auf Indikationen und Formulierungen Umsätze erwirtschaften sowie andererseits die Lizenzgeber zunehmend Einnahmen generieren müssen, um sich selbst finanzieren zu können, gewinnen sogenannte Meilensteinprämien an Bedeutung, die bei erfolgreichem Abschluss bestimmter FuE-Phasen bereits vor einer Produktzulassung an den Lizenzgeber gezahlt werden (ausführlich z. B. für die Max-Planck-Gesellschaft in Berninger 2013). Auch bei Industriekooperationen zwischen biotechnologischen KMU und MNU, wenn erstere die risikoreichen frühen FuE-Phasen übernehmen, die perspektivisch durch letztere zur Zulassung und Vermarktung gebracht werden sollen, werden häufig Meilensteinprämien vereinbart. Diese lizenzrechtlichen Elemente (u. a. Aufwand für Vertragsverhandlungen, Meilensteinprämien) werden Bestandteile von FuE-Kosten.

In Bereichen wie dem Pharmasektor, in denen beim Lizenznehmer weitere, beträchtliche FuE-Kosten bis zu einer möglichen Marktzulassung anfallen und FuE-Aktivitäten risikoreich sind, werden meist exklusive Nutzungslizenzen abgeschlossen (d. h., sämtliche Nutzungsrechte werden einem einzigen Lizenznehmer übertragen).¹¹⁷ Für den Lizenznehmer werden damit die Investitionen kalkulierbarer, denn neben den ohnehin bestehenden FuE-Risiken müssen keine zusätzlichen Risiken durch konkurrierende Unternehmen berücksichtigt werden. Auch der Lizenzgeber kann dann keinen Einfluss mehr auf die weiteren Entwicklungs- und Nutzungskonzepte nehmen. Möglich sind auch Lizenzvereinbarungen, die bei einer späteren gewerblichen Nutzung differenzieren und gewinnorientierte Vertriebskonzepte auf kommerzielle Marktbereiche (vor allem Industrieländer und/oder private Nachfrage in Entwicklungs- und Schwellenländern; Abb. III.3) beschränken und für nicht-kommerzielle Marktbereiche (öffentliche Gesundheitssysteme vor allem der Entwicklungsländer, mitunter auch der Schwellenländer) Nonprofit- oder sogar kostenlose Produktionslizenzen gewähren. Bei letzteren werden alle bis zur Zulassung anfallenden FuE-Kosten von den Produktpreisen entkoppelt. Dies wird mitunter auch als sozialverträgliche Lizenzierung bezeichnet. Es gibt unterschiedliche Konzepte, mit denen man gegenwärtig versucht, diese zu realisieren (ausführlich in Kap. V.3).

Nach 20 Jahren endet das patentrechtlich abgesicherte alleinige gewerbliche Nutzungsrecht an einer Erfindung auf nationalstaatlicher Ebene. Auch andere Hersteller können Produkte auf den Markt bringen, die auf dieser Erfindung beruhen. Marktmechanismen entfachen einen Wettbewerb um die kostengünstigste Herstellung unter Einhaltung von Qualitätsstandards.

Ergänzende Schutzzertifikate

In den USA und in der EU werden für Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel bzw. Insektizide wegen der langwierigen und aufwendigen Entwicklungs- und Zulassungsprozeduren zusätzlich zu den Patenten sogenannte ergänzende Schutzzertifikate gewährt (europäische Rechtsgrundlage für Arzneimittel: Verordnung [EG] Nr. 469/2009). Sie beziehen sich auf

¹¹⁷ Alternativ erhalten bei nichtexklusiven Lizenzen mehrere Lizenznehmer die Nutzungsrechte an einer Erfindung.

ein jeweils laufendes nationales Patent (alle Patentformen) und verlängern im jeweiligen Hoheitsgebiet die damit verbundene Monopolstellung der gewerblichen Nutzung. Die Zertifikatslaufzeit beginnt nach Ablauf des Grundpatents, ist auf max. 5 Jahre begrenzt und darf die alleinigen Nutzungsrechte maximal auf 15 Jahre nach der Zulassung verlängern. In Europa sind die Patentämter, die bereits die jeweiligen Patente erteilt haben, auch für die Prüfung und Genehmigung der ergänzenden Schutzzertifikate zuständig. In der Begründung wird darauf hingewiesen, dass der zusätzliche Schutz marktwirtschaftliche FuE-Anreize setzen, die Amortisation von FuE-Investitionen gewährleisten und eine Abwanderung von FuE-Einrichtungen in Länder mit größerem Schutzniveau verhindern soll, wobei unklar bleibt, welche Länder damit gemeint sind.

Datenexklusivität und Unterlagenschutz

Daten, die für die Zulassung eines Arzneimittels erhoben wurden und auf deren Grundlage Sicherheit und Wirksamkeit seiner Substanz nachgewiesen wurden, fließen in umfangreiche Zulassungsunterlagen (Dossiers) ein. In den Industrieländern werden denjenigen, die klinische Studien verantworten, durchführen und dabei Daten zum Wirkungsspektrum von Arzneimitteln erheben, exklusive Nutzungsrechte an diesen Daten und den Zulassungsunterlagen gewährt. Im Zulassungsverfahren werden Daten und Dossiers den jeweiligen Behörden zur Einsicht und Prüfung übergeben. Im Falle einer Zulassung werden wesentliche aus den Daten gewonnene und im Dossier dargestellte Ergebnisse und Informationen offengelegt, u. a. zur genauen Rezeptur, zum Wirkungsspektrum und zur Anwendung (Fach- und Gebrauchsinformationen, ausführlicher in Sauter/Gerlinger 2012, S. 137 ff.). Mit den Patentschriften und Fachinformationen sowie den dann verfügbaren Produkten ist für andere Hersteller ein Nachbau der Originalprodukte oft ohne größere Schwierigkeiten möglich (sogenanntes Reverse Engineering).

Nach dem Ablauf von Patenten und ergänzenden Schutzzertifikaten ist die gewerbliche Nutzung (Produktion und Verkauf) solcher nachgebauten Originalprodukte (Generika) durch andere Hersteller zulässig. In den Industrieländern benötigen Hersteller auch für Generika grundsätzlich eine eigene Marktzulassung. Die von den Originalherstellern im Rahmen von klinischen Studien erhobenen Daten und Unterlagen können sie in den Industrieländern jedoch nur zeitlich verzögert gewerblich nutzen. Die Daten und Unterlagen sind in den USA und Australien für 5 Jahre, in Kanada und Japan für 8 Jahre und in der EU für 10 Jahre vor einer gewerblichen Nutzung durch Dritte geschützt, wobei Generikaherstellern bereits nach 8 Jahren das Recht auf Akteneinsicht gewährt wird (Eimer 2012, S. 23 f.). Innerhalb dieser Zeiträume dürfen weder Generikahersteller noch Zulassungsbehörden die Daten und Dossiers zum Referenzarzneimittel für eine Generikazulassung verwenden (in dieser Zeit müsste der Generikahersteller eigenständige Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise mittels klinischer Studien erbringen). Erst nach dem Ablauf dieser exklusiven Nutzungsrechte kann ein Generikahersteller auf die Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweise des Referenzarzneimittels verweisen und mittels Bioäquivalenznachweis ein vereinfachtes Zulassungsverfahren passieren (§ 24b AMG; Kap. IV.2.5). Daten, die öffentlich zugänglich sind, bzw. solche, für die kein erheblicher FuE-Aufwand erforderlich war, haben keinen Exklusivitätsanspruch (Eimer 2012, S. 23).

Auch die zeitlich begrenzten exklusiven Datennutzungsrechte sollen eine kontinuierliche Produktverbesserung anreizen, indem sie die Refinanzierung von FuE-Kosten absichern. Relevant sind sie vor allem bei klinischen Studien zu Anwendungserweiterungen bereits verfügbarer Substanzen, deren Patentschutz erloschen ist. Die beschriebenen Regeln zum Unterlagenschutz beziehen sich nur auf Zulassungsverfahren zu den jeweiligen Binnenmärkten der Industrieländer (für die Märkte anderer Länder können sie ohnehin keine Produkte zulassen; Kap. IV.2.5).

Grundprinzipien, Geschäftsstrategien und Marktdynamiken

1.2

Das staatlich garantierte alleinige gewerbliche Nutzungsrecht bzw. die entsprechende Lizenz dafür sichert dem Inhaber eine zeitlich begrenzte Monopolstellung auf dem jeweiligen hoheitlichen Binnenmarkt. Solange Konkurrenten der Marktzugang verwehrt wird, können einseitig festgelegte Monopolpreise an der Zahlungsobergrenze der potenziellen Nachfrage festgelegt werden, die neben der Refinanzierung der FuE-Investitionen auch Gewinne in Aussicht stellen. In kommerzialisierten Strukturen sind es vor allem die über die Refinanzierung hinausgehenden Gewinnaussichten, die FuE-Anreize setzen.

Auf diesem Grundmechanismus wurde der in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich aufwendiger werdende pharmakologische Produktentwicklungsprozess in den Industrieländern hochgradig kommerzialisiert. Immer mehr Entwicklungsaktivitäten und Arbeitsschritte wurden als Dienstleistung in die FuE-Kosten internalisiert. Akademische FuE-Einrichtungen, die sich an der Durchführung klinischer Studien beteiligen, fungieren als Dienstleister, die ihre Aktivitäten vollständig in Rechnung stellen. Selbst Antragsprüfungen für klinische Studien durch Ethikkommissionen, Registereintragungen oder Konsultationen mit Prüfbehörden usw. werden in Rechnung gestellt und können in den Industrieländern inzwischen weitgehend ohne den Einsatz öffentlicher Mittel abgewickelt werden (kommerzielle Studien). Alle Kosten für FuE, für die Zulassung, aber auch für die Sicherung des geistigen Eigentums sind Bestandteile der Monopolpreise von Originalpräparaten. Entsprechend teuer sind neue Originalprodukte – im Bedarfsfall für Betroffene kaum bezahlbar. Da Industrieländer jedoch umfassende soziale Sicherungssysteme aufgebaut haben, können die hohen Preise für neue Arzneimittel dort in hohem Umfang solidarisch gegenfinanziert werden.¹¹⁸

Die Refinanzierung der FuE-Kosten ist solange gewährleistet, wie anderen möglichen Herstellern die gewerbliche Nutzung vergleichbarer Produkte (Generika) verwehrt wird, d. h., bis zum Ende der Schutzfristen der alleinigen gewerblichen Nutzung muss die FuE-Refinanzierung im Wesentlichen abgeschlossen sein. Danach können generische Äquivalenzprodukte auf den Markt kommen, für die im Vergleich zu den Originalen nur ein Bruch-

¹¹⁸ Dennoch wird auch in den Industrieländern dieses Grundprinzip der freien Monopolpreisbildung bei neuen Arzneimitteln zunehmend infrage gestellt und durch zusätzliche gesundheitspolitische Regularien begrenzt, die darauf abzielen, die Arzneimittelpreise möglichst früh an einen gesundheitlichen Zusatznutzen zu koppeln (in Deutschland z. B. durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes [AMNOG]).

teil der Entwicklungs- und Zulassungskosten anfallen und preiswirksam werden (das Zulassungsverfahren ist erheblich einfacher, auch bei der weiteren Überwachung unter Anwendungsbedingungen kann auf das jeweilige Referenzarzneimittel verwiesen werden; Kap. IV.2.5). Die herstellerseitige Wettbewerbssituation führt insgesamt zu erheblichen Preissenkungen, die maßgeblich durch den Aufwand für die generische Produktion bestimmt werden.

Dieser Grundstruktur entspringen unterschiedliche Strategien und Marktdynamiken. Vor allem die großen, forschenden MNU bauen entsprechende Produktportfolios auf, die möglichst diverse Substanzkandidaten in allen FuE-Phasen wie auch zugelassene Originalpräparate enthalten. FuE-Aktivitäten, -Risiken und -Aufwendungen werden unternehmensintern gepoolt und aus den Erlösen zugelassener Produkte umlagefinanziert. Einnahmen durch sogenannte Blockbuster (Arzneimittel mit Jahresumsätzen über 1 Mrd. US-Dollar) erhöhen die Gewinne, können als Kapitalerträge abfließen, aber auch den Handlungsspielraum für andere Aktivitäten erweitern, die kommerziell nicht lukrativ sind. Eine Verpflichtung, auch kommerziell wenig attraktive Marktsegmente in den Blick zu nehmen, gibt es nicht. Da viele pharmazeutische MNU als Kapitalgesellschaften organisiert sind, die auf einem besonders ausgeprägten Wirtschaftskonzept der Vermögensvermehrung aufbauen (Bemessung des Unternehmenswerts anhand der Eigenkapitalrendite [Shareholder Value]), ist eine Fokussierung auf die umsatzstärksten Marktbereiche naheliegend.

Die zeitliche Befristung der Möglichkeiten zur FuE-Refinanzierung liefert den Herstellern ein Argument, um immer höhere Markteinstiegspreise neuer Arzneimittel zu begründen. Ein aktuelles Beispiel sind die Neuzulassungen für Arzneimittel, mit denen erstmals chronische Hepatitis-C weitgehend geheilt werden kann. Markteinstiegspreise lagen bei ca. 60.000 Euro pro Therapie und Person. Sogar die finanzstarken Krankenkassen der Industrieländer sahen sich überfordert. Eine kontroverse Debatte zur Preisgestaltung und zum Zugang zu Arzneimitteln auch in den Industrieländern schloss sich an. Die Frage, was ein Arzneimittel kosten darf bzw. was ein fairer Preis ist, stellt sich heute sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungsländern – eine Antwort wurde bisher nicht gefunden.

Mit den in den Industrieländern etablierten Schutzrechten an geistigem Eigentum können Innovationen vor allem in den FuE-intensiven Pharma- und Pflanzenschutzmittelbereichen umfangreich geschützt werden. FuE-Akteure nutzen die Möglichkeiten intensiv und ketten z. B. Patente und andere Schutzrechte kontinuierlich aneinander, wie z. B. beim Malariaimpfstoff RTS,S, bei dem Indikations- und Formulierungspatente an das Ende des Substanzpatents anknüpften und die Monopolstellung bei der bereits sehr früh anvisierten Immunisierung von Babys und Kleinkindern für weitere 20 Jahre abgesichert wird. Um einzelne Substanzen werden mitunter sogenannte Patentdickichte bzw. -wälder aufgebaut. Je kleiner der Neuheitsgehalt einer Erfindung sein muss, um einen neuen Schutz zu erwirken, desto umfangreicher lässt sich das Nutzungsmonopol ausbauen. Bei Produkten, für die es auch in den Industrieländern eine Nachfrage gibt, wird diese Strategie besonders deutlich.

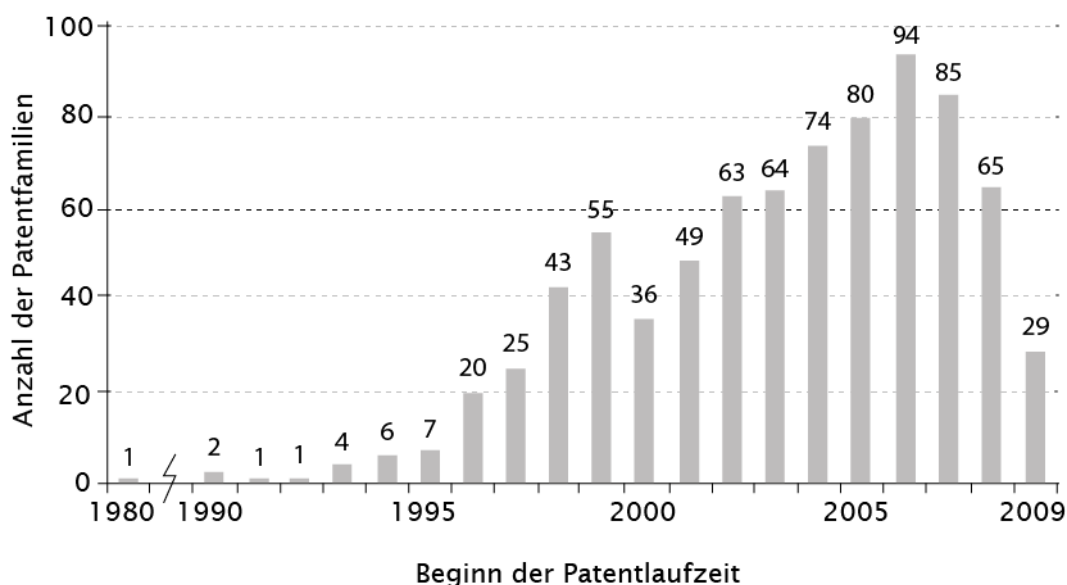
Die Substanz Ritonavir (das erste Substanzpatent wurde 1980 erteilt) ist ein Bestandteil der 1996 erstmals zugelassenen HIV/Aidskombitherapie mit dem Handelsnamen Kaletra® und heute eine von mehr als 20 Substanzen, die in der HIV/Aidstherapie kombiniert werden und zum Einsatz kommen (Rottenburg et al. 2012, S. 35 ff.). Für diese Substanz hat die WIPO die Patentsituation genauer untersucht. Bis 2009 kam sie auf 9.570 Einzelpatente,

die mehr als 800 Patentfamilien¹¹⁹ bilden (Abb. V.2). Die vom Gesetzgeber ursprünglich anvisierte auf 20 Jahre befristete Monopolstellung bei der gewerblichen Nutzung einer Innovation wird dadurch kontinuierlich verlängert (auch als Evergreening bezeichnet). Durch die Ausdehnung des Patentschutzes werden die Mechanismen zur Preisbegrenzung ausgehebelt und die Originalhersteller können lange auf hohen Monopolpreisen beharren. Kaletra® ist nach derzeitigem Stand bis 2015 patentgeschützt.

Abbott Laboratories, Patenthalter und Originalhersteller von Kaletra®, hat für das Medikament eine unternehmenseigene Preisstaffelung (Tiered Pricing) etabliert. Allen Least Developed Countries (LDC) wurde das patentgeschützte HIV/Aids-therapeutikum Kaletra® ab 2002 zum hauseigenen Produktionskostenpreis von 500 US-Dollar pro Patientenjahr abgegeben. Dieser ist jedoch nicht unbedingt der günstigste Preis, da es aufgrund des Herstellungsmonopols keinen preissenkenden Wettbewerb zwischen unterschiedlichen Produzenten gibt. 2009 senkte der Hersteller auf Druck der Clinton Health Access Initiative diesen Preis um 6 % (Rottenburg et al. 2012, S. 54). Mit Ländern, die nicht als LDC klassifiziert sind, werden die Preise bilateral und meist wenig transparent vereinbart.

Abb. V.2

Ritonavir: Anzahl der Patentfamilien



Quelle: WIPO 2011, S. 16 f.

Vernachlässigte Marktbereiche und gesundheits- bzw. wirtschaftspolitische Maßnahmen zur Gegensteuerung in Industrieländern

1.3

Die multinationalen Pharmafirmen konzentrieren ihr FuE-Engagement hochgradig auf Produkte, mit denen sie vor allem in den Industrieländern große Umsätze erzielen können. FuE-

¹¹⁹ Patentfamilien sind Gruppen von Einzelpatentanmeldungen, die inhaltlich miteinander verbunden sind.

Investitionen in Marktbereiche, die keine hohen Umsätze erwarten lassen, werden vernachlässigt. Auch in den Industrieländern gab und gibt es diverse medizinische Bereiche, in denen es trotz der sozialen Sicherungssysteme und eines gesundheitlichen Bedarfs keine ausreichenden FuE-Aktivitäten gibt. Nachfolgend werden beispielhaft drei Bereiche mit Marktversagen und die derzeit diskutierten und/oder bereits etablierten gesundheitspolitischen Maßnahmen zur Gegensteuerung umrissen. Sie liefern wertvolle Hinweise für FuE-Anreizmechanismen auch für vernachlässigte Krankheiten, die vor allem in Entwicklungsländern verbreitet sind.

Seltene Krankheiten

Wenn nur wenige Menschen von einer Krankheit betroffen sind und eine entsprechende Therapie benötigen (Kap. II.2.1), ist eine Refinanzierung der erforderlichen FuE-Aktivitäten selbst mit hohen Monopolpreisen unter den Standardregularien der Industrieländer nicht gewährleistet. Viele Industrieländer setzen deshalb seit etlichen Jahren unterschiedliche gesundheitspolitische Regulierungsmaßnahmen ein, um einem Marktversagen bei seltenen Krankheiten entgegenzusteuern. Erklärtes Ziel dieser Maßnahmen ist es, Anreize für pharmazeutische Unternehmen zu schaffen, sodass diese verstärkt entsprechende Arzneimittel entwickeln (Orphan Drugs).¹²⁰ Innerhalb der EU kann für ein in Entwicklung befindliches Arzneimittel ein Orphan-Drug-Status bei der EMA beantragt werden, wenn damit eine seltene (EU: 0,05 % der Bevölkerung) und schwere (zur Invalidität oder zum Tod führende) Krankheit behandelt werden kann und das Mittel einen erheblichen Zusatznutzen zur bisherigen Situation bringt. Unterschiedliche forschungs-, industrie- bzw. marktpolitische Steuerungsmaßnahmen werden dann parallel nicht nur innerhalb der EU eingesetzt, um einen ausreichenden Return on Investment abzusichern und notwendige FuE-Aktivitäten anzureizen.¹²¹

- > öffentliche Forschungsförderung (Bundesregierung 2010);
- > Vereinbarung spezieller reduzierter Studiendesigns zum Wirksamkeitsnachweis (keine Randomisierung, kleinere Probandenzahl, Surrogatparameter anstelle von patientenrelevanten Endpunkten, kürzere Nachbeobachtung);
- > vorgezogene Zulassung (teilweise bereits nach Phase II, mit der Verpflichtung weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten unter Anwendung zu sammeln sowie Register über Behandlungsergebnisse anzulegen);
- > Steuergutschriften bzw. FuE-Beihilfen (EU: FuE-Beihilfen für KMU, Steuergutschriften in den USA [bis zu 50 % für klinische Studien] und Japan [bis zu 50 % aller FuE-Kosten]);
- > beschleunigte Zulassungsverfahren mit Er- bzw. Nachlass von Gebühren;
- > verlängerte Marktexklusivität (EU und Japan: 10 Jahre; USA: 7 Jahre).

¹²⁰ www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html (20.5.2015)

¹²¹ EU: Verordnung (EG) Nr. 141/2000; US: Orphan Drug Act (1983) und Rare Disease Act of 2002; Japan: Revised orphan drug regulations (Amendment of the Pharmaceutical Affairs Act and Drug Fund for Adverse Reaction Relief and Research Promotion Act – 1993)

Tab. V.1 Maßnahmen zur Abwendung von Marktversagen in Industrieländern, Übertragbarkeit auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten

Maßnahmen	Möglichkeiten und Grenzen der Übertragung auf PRND
öffentliche FuE-Förderung/Beihilfen	für akademische FuE-Akteure umfassend möglich, bei Industrie Beihilfepolitik beachten, bereits etabliert (ausführlich Kap. VI.1); Grenzen: finanzpolitisch krisenanfällig
Steuergutschriften	Instrument zur Wirtschaftsförderung; in einigen Industrieländern etabliert, bisher nicht in Deutschland (Kap. VI.1.4); Grenzen: Marktversagen kann nur begrenzt ausgeglichen werden
international abgestimmte und koordinierte FuE-Agenden (Antibiotikastrategie)	für einzelne Krankheiten in globalen Bekämpfungsstrategien angesprochen (Kap. II.4.1), durch EDCTP regional und durch PDP-Produktportfolios krankheits- und/oder produktbezogen angestrebt (ausführlich Kap. VI.2 u. VI.3); Grenzen: unterschiedliche nationale Schwerpunktsetzungen (z. B. zu NTD) und innovationspolitische Interessen
Innovationsfonds	Diskutiert werden insbesondere Steuerungs- und Vergabemechanismen bereits national, stärker international, bisher realisierte gemeinsame FuE-Mittelverwaltungen gibt es im Rahmen von EDCTP und PDP (Kap. VI.2. u. VI.3.); Grenzen: nationale innovationspolitische Eigeninteressen
spezielle Studiendesigns, vorgezogene Zulassung (Orphan-Drug-Verfahren)	bei seltenen und gravierenden PRND (z. B. wird der Ebola-impfstoffkandidat statt im RCT-Design mittels Ringimpfung getestet)*; Grenzen: Zulassung basiert teilweise auf Studien mit geringerer statistische Aussagekraft (vor allem zu gesundheitlichen Risiken), deshalb ist die Sicherheits- und Wirksamkeitsüberwachung unter Anwendung besonders wichtig, diese ist in Ländern mit lückenhaften Gesundheitssystemen z. T. schwierig
Gebührenerlass bei Prüfung und Zulassung	durch spezielle EMA- und FDA-Verfahren vorgesehen (Kap. IV.2.4); Grenzen: keine autonome Marktzulassung vor Ort
verlängerte Marktexklusivität	wird nicht als praktikable Option bewertet, da hierdurch der Zeitraum mit hohen Arzneimittelpreisen ausgedehnt und die Arzneimittelzugänglichkeit (accessability) zusätzlich erschwert werden (Verletzung eines Kernelements des Menschenrechts auf Gesundheit; Kap. II.1.1).

* www.pharma-fakten.de/news/details/206-ebola-impfstoff-bei-ringimpfung-erfolgreich-erprobt/ (5.8.2015)

Eigene Zusammenstellung

Diese spezifischen Anreizmechanismen sind nicht unumstritten. Auf der einen Seite haben sie entsprechende FuE-Aktivitäten befördert. Seit ihrer Einführung wurden in den USA (seit 1983) mehr als 400 und in Europa (seit 2000) mehr als 100 Orphan Drugs zugelassen. Auf der anderen Seite sehen Kritiker Tendenzen zur Orphanisierung (im Rahmen der individualisierten Medizin würden solange Untergruppen gebildet, bis alle Krankheiten selten werden).¹²²

¹²² www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/873237/orphan-drugs-wir-wissen-verdammt-diese-arzneimittel.html (20.5.2015)

Für einige von seltenen Krankheiten betroffenen Personen hat sich durch diese Maßnahmen die Situation inzwischen verbessert, auch wenn es noch längst nicht für alle seltenen Krankheiten ausreichende Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten gibt und viele Fragen offen sind. Auch wenn nicht jede der Maßnahmen auf die Situation vernachlässigter arbeitsassoziiierter Krankheiten übertragbar ist, gilt als unumstritten, dass ein abgestimmtes Paket aus forschungs-, wirtschafts-, und gesundheitspolitischen Maßnahmen in der Summe erfolversprechender ist als diverse Einzelaktivitäten (Tab. V.1).

Antibiotika

Die über Jahre leer gelaufenen Forschungspipelines zur Bekämpfung bakterieller Krankheitserreger werden derzeit nicht einzelnen FuE-Akteuren angelastet, sondern ebenfalls als Versagen von bestehenden Marktmechanismen diskutiert. Bis in die 1990er Jahre gab es kontinuierliche Weiterentwicklungen und Anwendungserweiterungen verschiedener Antibiotika, mit denen sich Resistenzentwicklungen der Bakterien in Schach halten ließen. Die Nachfrage nach neuen Substanzen war gering, denn die verfügbaren hatten ein gutes Nutzen-Risiko-Profil. Da sich für aufwendige FuE-Investitionen in völlige Neuentwicklungen kein ausreichender Return on Investment abzeichnete, ließen sich aus wirtschaftlicher Perspektive keine entsprechenden Investitionen rechtfertigen. Die Folgen sind bekannt. Die alten Substanzen sind zunehmend ausgereizt, Resistenzen nehmen zu, neue Entwicklungen bleiben aus, da die Produktentwicklungspipelines weitgehend leer gelaufen sind.

Inzwischen werden auf höchsten politischen Ebenen Maßnahmen diskutiert, um die Folgen des Marktversagens zu kompensieren.¹²³ Die Bundesregierung erarbeitete eine neue Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020), durch die auch Forschung und Entwicklung gestärkt werden sollen, u. a. durch (Bundesregierung 2015, S. 22 ff.):

- > Prioritätensetzung in der Forschungsagenda (Schließen von Wissenslücken in der Grundlagenforschung, Entwicklung neuer Wirkstoffe, Impfstoffe und Diagnostika);
- > verbesserte Koordination der Zusammenarbeit zwischen der akademischen Forschung und der Pharmaindustrie (FuE-Hindernisse identifizieren und durch abgestimmtes Vorgehen überwinden);
- > Koordinierung der Aktivitäten unterschiedlicher Ressorts;
- > EU-weit gebündelte Ressourcenteilung und Schaffung des gegenseitigen Zugangs zu Technologien.

Der gegenwärtige Stand der Diskussion um Herausforderungen und Schwerpunktaktivitäten zur Überwindung des Marktversagens gleicht dem Diskussionsstand zu vernachlässigten arbeitsassoziierten Krankheiten zur Jahrtausendwende. Von den dort bereits gemachten Erfahrungen zur Überwindung des Marktversagens könnte möglicherweise auch die Antibiotikaentwicklung profitieren. Die dort inzwischen diskutierten und etablierten Maßnahmen (z. B.

123 Der globale Aktionsplan der WHO soll 2015 auf der WHA verabschiedet werden. Auf dem Weltwirtschaftsforum und dem G7-Gipfeltreffen von 2015 wurde die Antibiotikaresistenz als globales Gesundheitsrisiko bewertet.

kooperative Produktentwicklung, Öffnung und gemeinsame Nutzung von Substanzen, Wissen, Daten und Patenten sowie Finanzierungsprogramme; Kap. VI.3) gehen weit über die der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie hinaus.

Versorgungsforschung

Verfahren zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung (z.B. Erarbeitung von Behandlungsleitlinien, mitunter auch als operationelle Prozesse bezeichnet; Kap. III.3), sind als nichtproduktgebundene Prozess- und Strukturinnovationen nicht patentierbar. Folglich können Patente FuE-Aktivitäten weder anreizen noch ausbremsen. Dennoch gilt dieser Gesundheitsmarktbereich in Deutschland seit vielen Jahren als forschungsseitig vernachlässigt und es gibt erhebliche Wissens- und Innovationslücken. Privatwirtschaftliche FuE-Akteure können keinen exklusiven Nutzen aus diesen Erfindungen generieren. Die sozialen Sicherungssysteme in Deutschland tragen zwar die Versorgung (Leistungsträger), verfügten bisher jedoch weder über die erforderlichen Ressourcen noch über die Strukturen, um entsprechende FuE-Aktivitäten in erheblichem Umfang zu finanzieren. Um die fehlenden FuE-Anreiz- und (Re-)Finanzierungsmechanismen auszugleichen, wird gegenwärtig ein nationaler Innovationsfonds zur Stärkung der Versorgungsforschung¹²⁴ eingerichtet. Er wird durch die gesetzlichen Krankenkassen gespeist und soll im Zeitraum von 2016 bis 2019 ein Jahresvolumen von 300 Mio. Euro haben. Kontrovers diskutiert werden Fragen zur Verantwortung für die Mittelallokation, Folgen möglicher Monopolstellungen einzelner Gremien wie auch deren (Un-)Abhängigkeit. Durch diese Initiative werden zukünftig in Deutschland vermehrt Erfahrungen zur fondsfinanzierten FuE im Gesundheitsbereich gesammelt – eine Finanzierungsform, die seit Jahren auch zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten kontrovers diskutiert wird (Kap. VI.5.2).

Die vorgestellten Maßnahmen zur Überwindung von Marktversagen könnten auch bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten greifen. Möglichkeiten und Grenzen bei der Übertragung dieser Maßnahmen auf PRND-Marktbereiche werden in Tabelle V.1 stichpunktartig genannt. Die forschungspolitischen Instrumente werden in Kapitel VI detaillierter behandelt.

Pro-und-Kontra-Debatte zum geistigen Eigentumsschutz

1.4

Laut Eimer (2012, S.6 ff.) kann die flächendeckende Einführung eines eigentumsähnlichen Schutzes technologischer Innovationen seit der Industrialisierung im 19. Jahrhundert beobachtet werden. Und seitdem wird eine Kontroverse um Vor- und Nachteile des Patentschutzes als wirtschaftspolitisches Steuerungsinstrument geführt, die sich in ihren argumentativen Grundzügen bis heute hält.

Grundsätzlich gelten Ideen, Wissen und Erfindungen als immaterielle Güter. Einmal in Umlauf gebracht, können sie von jedermann aufgegriffen und weiterentwickelt werden,

124 Das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz soll ihn rechtlich absichern und strukturieren.

ohne dass sie sich abnutzen. Befürworter von Schutzrechten an geistigem Eigentum leiten aus der mangelnden Verknappung ein potenzielles Marktversagen ab (Gontijo 2005, S. 79 f.; Le Bas 2002; Schumpeter 1950, S. 138 ff.). Eben weil jeder eine Idee ohne Umstände nutzen könne (Trittbrettfahrer), bestünde für niemanden ein Anreiz, in die Entwicklung von Ideen zu investieren, da die Gewinne automatisch kollektiviert werden würden. Insbesondere aufwendige Entwicklungen wie im Pharmabereich würden ausbleiben, wenn Investoren ihre FuE-Aufwendungen nicht amortisieren könnten. In diesem Bereich ist die Trittbrettfahrerproblematik besonders virulent, da Entwicklungskosten relativ zu den Produktionskosten sehr hoch ausfallen (Moldenhauer et al. 2012, S. 10). Die zeitlich begrenzte alleinige gewerbliche Nutzbarkeit von Innovationen durch die Monopolstellung sollte daher einen Anreiz schaffen, auch aufwendige Investitionen wie im Pharmabereich zu tätigen (North/Thomas 1973, S. 152 ff.).

Kritiker betonen, dass durch die in Industrieländern garantierten hohen Monopolpreise und die damit verbundenen Gewinnaussichten FuE-Aktivitäten auf Krankheiten gelenkt würden, die dort einen höchsten Return on Investment versprechen – auch in Schwellenländern wie Indien. In diesem Zusammenhang wird nach wie vor auf den 90/10 gap verwiesen (Kap. II.4). Dadurch würden für Krankheiten, die Entwicklungsländer besonders betreffen, zum einen keine neuen Arzneimittel entwickelt (*FuE-Problem*) und zum anderen die bereits verfügbaren Mittel in Entwicklungsländern unerschwinglich sein (*Zugangsproblem*), wodurch zwei Kernelemente des Menschenrechts auf Gesundheit (Verfügbarkeit und Zugänglichkeit) verletzt werden (Kap. II.1.1).

Beide Positionen lassen sich durch die vorangegangenen Ausführungen beispielhaft belegen. Patentbefürworter können auf das unzureichende FuE-Engagement in der Versorgungsforschung hinweisen, Kritiker auf das unzureichende FuE-Engagement bei schwacher Nachfrage und Marktversagen. Diese gesellschaftliche Debatte spiegelt sich laut Eimer (2012, S. 9) in der rechts-, wirtschafts- und entwicklungspolitischen Forschung wider, ohne dass sich derzeit ein Konsens abzeichnet.

Einig sind sich Befürworter und Gegner darin, dass es international einen Zielkonflikt zwischen der Sicherung von FuE-Investitionen und dem Zugang zu Arzneimitteln in Entwicklungs- und Schwellenländern gibt (Dilemma). Folglich hat die spezielle Ausgestaltung des nationalen Patentrechts und dessen internationale Harmonisierung erheblichen Einfluss darauf, welche Konsequenzen sich konkret in Bezug auf Innovations- und Investitionssicherheit einerseits und auf den Zugang breiterer Bevölkerungsschichten zu Medikamenten andererseits ergeben (Abbott et al. 2012; Correa 2006; Laforgia et al. 2009, S. 294). Dazu im nächsten Kapitel mehr.

Internationale Vereinbarungen zum Schutz des geistigen Eigentums – Verstärker des Dilemmas?

2.

Die Gewährung und Durchsetzung von geistigen Schutzrechten ist traditionell eine nationalstaatliche Angelegenheit, der Schutz gilt grundsätzlich nur in dem Land, in dem er gewährt worden ist. Jedoch gibt es bereits seit dem 19. Jahrhundert Bestrebungen, die Verfah-

ren international anzupassen und zu harmonisieren, um Erfindern den Zugang zum weltweiten Markt zu erleichtern und deren zeitlich begrenzte Monopolstellung bei der Verwertung ihrer Ideen auszubauen. Im Zuge der Globalisierung von Handel und Produktion hat sich diese Entwicklung in den letzten Jahren verstärkt (Eimer 2012, S. 10).

Auf dem Weg zu einem internationalen Patentregime war ursprünglich das bereits 1883 gegründete Büro zum Schutz des geistigen Eigentums (Sitz: Bern) relevant, das 1967 in die zunächst eigenständige WIPO überführt wurde. 1974 wurde die WIPO eine Spezialorganisation der Vereinten Nationen (Hauptsitz: Genf). Seit den 1990er Jahren gewinnt darüber hinaus auch die WTO diesbezüglich an Bedeutung. Auch in Europa gab und gibt es Initiativen, das Patentrecht zu vereinheitlichen. Da der Fokus des Berichts jedoch auf der Arzneimittelentwicklung für Entwicklungsländer liegt, werden diese innereuropäischen Aktivitäten nicht näher betrachtet.

Nachfolgend werden zunächst die patentrechtlich relevanten Aktivitäten der WIPO (Kap. V.2.1) und im Anschluss der WTO (Kap. V.2.2) vorgestellt. In jedem Kapitel wird auf den bereits erwähnten Zielkonflikt zwischen der Sicherung von FuE-Investitionen anhand des Schutzes des geistigen Eigentums einerseits und dem Zugang zu Arzneimitteln in Entwicklungs- und Schwellenländern andererseits verwiesen. Die Frage, inwieweit derzeitige bilaterale Handelsverträge die bestehenden Flexibilitätäten weiter einschränken, wird in Kapitel V.2.3 diskutiert. Abschließend werden einige weitere Initiativen im Kontext von Patentverfahren erwähnt, die darauf abzielen, im Zielkonflikt zwischen dem Schutz von FuE-Investitionen und dem Zugang zu Arzneimitteln zu vermitteln (Kap. V.2.4).

Aktivitäten unter dem Dach der WIPO

2.1

Die WIPO verwaltet gegenwärtig über 20 völkerrechtliche Verträge zum geistigen Eigentum, die deren Mitgliedsländer annehmen können, aber nicht müssen. In Bezug auf Patentfragen sind laut Eimer (2012, S. 10 ff.) zwei völkerrechtliche Verträge von besonderer Bedeutung.

Patentrechtliche Verträge

Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums (PVÜ)

Die Pariser Verbandsübereinkunft (PVÜ) ist ein 1883 vereinbarter völkerrechtlicher Vertrag, der inzwischen von der WIPO verwaltet wird und dem bisher 176 Staaten beigetreten sind.¹²⁵ Die Übereinkunft zielte auf die Vereinfachung des internationalen Warenverkehrs, u. a. durch die Gewährleistung gleicher Verfahrensregeln für Erfinder aus dem In- und Ausland ab (Charnovitz 1998; Usrey 1999). Für den internationalen Schutz geistigen Eigentums sind folgende Bestimmungen nach wie vor relevant (Eimer 2012, S. 10 f.):

¹²⁵ www.wipo.int/edocs/pubdocs/de/intproperty/201/wipo_pub_201.pdf (15.6.2015)
www.wipo.int/treaties/en/ShowResults.jsp?lang=en&treaty_id=2 (15.6.2015)

- > Grundsatz der Inländerbehandlung (Art. 2 PVÜ): untersagt die rechtliche Bevorzugung von Erfindern aus dem eigenen Land (Verbot der Ausländerdiskriminierung);
- > Unionspriorität (Art. 4 PVÜ): gewährt einem Erfinder im Heimatland und allen anderen PVÜ-Mitgliedstaaten einen vorläufigen einjährigen Schutz für seine Innovation, innerhalb derer er sein Patent im Ausland anmelden kann;
- > Mitgliedstaaten verpflichten sich, eigenständige Behörden zur Sicherung der Rechte von Erfindern einzurichten (Art. 12 PVÜ).

Bereits in der PVÜ wurden erste Verfahren vorgesehen, mögliche Zielkonflikte zwischen dem maximalen Nutzen für Erfinder und dem für die Gesellschaft auszugleichen. So wurden bereits erste Flexibilitäten für patentierte Technologien vorgesehen, wenn trotz des gesellschaftlichen Nutzens Erfinder diese nicht zur Anwendungsreife entwickelten (Art. 5 PVÜ). Diese sogenannte unterlassene Ausübung wurde jedoch noch nicht spezifisch definiert und lässt weiten Interpretationsspielraum (Eimer 2012, S. 19 f.).

Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT)

Der Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (Patent Cooperation Treaty [PCT]) wurde 1970 abgeschlossen. Bisher sind ihm 148 Staaten beigetreten.¹²⁶ Die wesentliche Erweiterung zur PVÜ ist die zentralisierte WIPO-Patentvoranmeldung. Erfinder können dadurch ihre Innovation bei der WIPO zentral anmelden, die dann in Kooperation mit zuständigen nationalen Patentämtern einen vorläufigen Prüfbericht erarbeitet. Wenn darin die prinzipielle Patentierbarkeit der Erfindung bestätigt wird (ungeachtet etwaiger Einschränkungen aufgrund nationalstaatlicher Bestimmungen), hat der Antragsteller 30 Monate Zeit, seine Erfindung bei den jeweiligen nationalen Patentämtern anzumelden (van Benthem 1990). Das PCT-Verfahren begünstigt die weltweite Anmeldung von Patentansprüchen, auch wenn einige Entwicklungs- und Schwellenländer noch nicht beigetreten sind (Eimer 2012, S. 11).

Mit den WIPO-Verträgen (PVÜ, PCT) wurden zwar Patentanmeldeverfahren international standardisiert, allerdings konnten die einzelnen Länder weiterhin selbst entscheiden, in welchen Technologiesektoren, unter welchen Bedingungen und für welchen Zeitraum sie Exklusivrechte gewährten. In diesem Kontext bezeichnet man eine weite Auslegung des Technikbegriffs, die Patentierfähigkeit bereits kleinerer Neuerungen und lange Schutzfristen als *hohes Schutzniveau* (in den Industrieländern vorherrschend) und die Beschränkung auf einzelne Sektoren, ein erforderlicher hoher Neuheitsgehalt und kurze Schutzfristen entsprechend als *niedriges Schutzniveau* (tendenziell eher in Schwellenländern).

Eine im Rahmen des zentralisierten Patentvoranmeldeverfahrens zwischen der WIPO und einer Patentagentur in Industrieländern bestätigte prinzipielle Patentierbarkeit konnte auf der Basis national abweichender Bestimmungen in einzelnen Schwellenländern dennoch abgelehnt werden. Dieser relativ weite nationale Ermessensspielraum einzelner Länder

126 www.wipo.int/pct/en/pct_contracting_states.html (15.6.2015)

wurde lange kontrovers diskutiert. Die Industrieländer, allen voran die USA, wollten ihn einschränken – vor allem einige Schwellenländer stemmten sich gegen Beschränkungen. Eine weitere Harmonisierung des internationalen Patentrechts konnte innerhalb der WIPO auch wegen unterschiedlicher Positionen der USA und der EU in Bezug auf Auslegungsfragen der Patentierungskriterien (u. a. Neuheitsschonfrist, Veröffentlichungsfristen) bisher nicht erreicht werden. Verhandlungen zum nächsten internationalen Substantive Patent Law Treaty, wurden auch wegen der ablehnenden Haltung etlicher Schwellenländer 2006 gestoppt (Eimer/Philipps 2011).

Strategien der Entwicklungs- und Schwellenländer am Beispiel Indiens

Entwicklungs- und Schwellenländer hatten in der Vergangenheit jenseits eigener traditioneller Medizin und Heilverfahren kaum Zugang zur zunehmend evidenzbasierten Medizintechnologie. Weder verfügten sie über ausreichende Produktionskapazitäten, um die in den Industrieländern entwickelten Produkte für den Eigenbedarf herstellen zu können, noch konnten sie Produkte entwickeln, die auf ihre Bedürfnisse und ihre Situation angepasst waren. Eine hochgradige technologische Abhängigkeit mit einer sehr schlechten Verhandlungsposition insbesondere gegenüber multinationalen Pharmaunternehmen war die Folge. Die Regierungen konnten gegenüber privaten Wirtschaftsunternehmen weder auf eine ihren Bedürfnissen entsprechende Produktentwicklung noch auf eine ausreichende Belieferung ihrer Märkte hinwirken, auch hatten sie bei der Preisgestaltung eine schwache Verhandlungsposition. Mit der Unterzeichnung des UN-Sozialpakts verpflichteten sich die Regierungen jedoch auch, das Menschenrecht auf Gesundheit in ihrem Hoheitsgebiet zu achten und u. a. notwendige Arzneimittel verfügbar und erschwinglich zu machen (Kap. II.1.1).

Um die bei der Versorgung der eigenen Bevölkerung mit Arzneimitteln bestehende weitgehende Abhängigkeit von der pharmazeutischen Industrie der führenden Industrieländer schrittweise zu reduzieren, begann beispielsweise die indische Regierung seit den 1970er Jahren strukturelle Voraussetzungen für eine nationale Generikaproduktion zu schaffen (Gerlinger 2013, S. 23). Zu den rechtlichen Voraussetzungen gehörten die Überarbeitung des nationalen Patentrechts und die Absenkung des Schutzniveaus. Patente wurden nur noch für kurze Zeiträume auf technologische Verfahren gewährt, einige Bereiche (u. a. Landwirtschaft, Arzneimittel) wurden ganz ausgeschlossen (Wamser 2005, S. 78). Diese geringen nationalen Schutzstandards in Kombination mit vereinfachten nationalen Arzneimittelzulassungsverfahren und marktprotektionistischen Maßnahmen (wie z. B. erhebliche Zollschränken) führten in den folgenden Jahrzehnten dazu, dass in Indien eine nationale pharmazeutische Industrie entstand, die sich darauf spezialisierte, Verfahrenspatente zu umgehen und bereits entwickelte Arzneimittel generisch herzustellen, ohne aufwendige eigene pharmakologische FuE betreiben zu müssen. Aus der Sicht Indiens und vieler weiterer Entwicklungs- und Schwellenländer ist das Menschenrecht auf Gesundheit, das u. a. einen erschwinglichen Zugang zu Arzneimitteln auch in Entwicklungs- und Schwellenländern erfordert, höher zu bewerten, als der immer umfassendere Schutz geistigen Eigentums und die Refinanzierung von FuE-Investitionen ausländischer Unternehmen. Zumal die Produkte gar nicht für die

Märkte der Entwicklungs- und Schwellenländer entwickelt worden seien, und deren Beteiligung an der FuE-Refinanzierung reine Mitnahmeeffekte für die Patenthalter darstellen würden.

Mit der skizzierten Strategie avancierte die indische pharmazeutische Industrie mit geschätzten 20.000 Unternehmen zum weltweit viertgrößten Produzenten von pharmazeutischen Wirkstoffen und Generika im Jahr 2005 (Cygnus 2005). Längst bedienen indische Firmen nicht nur den indischen Markt, sondern drängen auch auf die Märkte anderer Industrie- und Schwellenländer und beliefern unterschiedliche bi- und multinationale Hilfsprogramme (z. B. GFATM, Gavi) und NGO (z. B. Ärzte ohne Grenzen).

Aufgrund dieses aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller zunehmend relevanter werdenden Trittbrettfahrerverhaltens Indiens – das auch in anderen Wirtschaftsbereichen von weiteren Schwellenländern praktiziert wurde und wird – sahen sie ihre Anreizmechanismen, in die Entwicklung neuer Arzneimittel zu investieren, gefährdet (Kasten V.1). Sie drängten die Regierungen der Industrieländer dazu, den Schutz geistigen Eigentums im Rahmen von internationalen Vereinbarungen zu verschärfen.

Da eine Einigung innerhalb der WIPO aufgrund der vergleichsweise starken Position der Entwicklungs- und Schwellenländer kaum zu erwarten war, suchten die Industrieländer ein Gremium außerhalb der WIPO, um ihre Interessen bezüglich des Innovationsschutzes durchzusetzen. Sie fanden dieses Gremium in den Welthandelsrunden. Dort gelang es ihnen, das Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights [TRIPS]) an die Handelsverträge zu koppeln. Die WIPO, in der Entwicklungs- und Schwellenländer eine tendenziell stärkere Position hatten, bekam Konkurrenz durch die WTO, verlor in Bezug auf internationale Harmonisierung von Patentverfahren an Einfluss und versucht seitdem, diesen zurückzugewinnen.

Kasten V.1

Preisentwicklung nach Patentablehnung (Beispiel HIV/Aids)

Das bekannteste Beispiel, um den Zielkonflikt zwischen dem von den Industrieländern gewährten FuE-Investitionsschutz und dem von den Entwicklungs- und Schwellenländern geforderten Zugang zu Arzneimitteln zu veranschaulichen, ist zweifellos die Preisentwicklung einer der ersten antiretroviralen Kombitherapien zur Behandlung von HIV/Aids nach der Jahrtausendwende (Rottenburg et al. 2012, S. 40 ff.). Unter Patentschutz kostete die Jahrestherapie mit einem Originalpräparat mehr als 10.000 US-Dollar pro Person – unerschwinglich für Betroffene in armen Ländern. Da Schwellenländer wie Brasilien und Indien damals Arzneimittelpatente noch weitgehend ablehnen konnten und über entsprechende Produktionskapazitäten verfügten, führte die vor Ort etablierte generische Produktion zu massiven Preissenkungen. 2001 kostete die generische Jahrestherapie aus Indien noch 350 US-Dollar, worauf der Preis für das Originalprodukt unhaltbar war und auf ca. 700 US-Dollar gesenkt wurde. Mittlerweile werden etwa 80 % aller antiretroviralen Medikamente weltweit als Generika in Indien produziert (t'Hoen 2009). Die erste verfügbare Kombitherapie wurde längst durch nebenwirkungsärmere ersetzt. 2014 kostete die zuerst einzusetzende Standardtherapie im Minimalfall nur noch 100 US-

Dollar pro Patientenjahr (MSF 2014, S. 6). Es steht außer Frage, dass durch die massiven Preissenkungen eine erheblich größere Anzahl HIV-Positiver mit diesen Arzneimitteln versorgt und die durch HIV/Aids verursachte globale Krankheitslast gesenkt werden konnte.

Die langfristigen Folgedimensionen für das medizinisch-technische Innovationssystem (Sanken FuE-Investitionen in relevantem Umfang bzw. wurden entsprechende FuE-Aktivitäten ganz eingestellt?) ließen sich durch das Gutachten von Rottenburg et al. (2012) nicht dezidiert klären. Wahrscheinlich ist dies aufgrund der hohen Komplexität der national und international miteinander verwobenen Steuerungsprozesse und der sich kontinuierlich weiterentwickelnden Regularien auch kaum möglich. In der Gesamteinschätzung wurde angemerkt, dass auch mit der Patentumgehung bei HIV/Aidsmedikamenten das grundlegende Finanzierungsprinzip des pharmakologischen Innovationsprozesses mittels geistiger Eigentumsrechte nicht überwunden wurde. Vielmehr wird das Patentregime nach jahrelanger starker Attackierung wegen der Beschränkung des Arzneimittelzugangs in Entwicklungs- und Schwellenländern wieder vermehrt legitimiert (Rottenburg et al. 2012, S. 53 f.; Williams 2012, S. 3). Indische Pharmafirmen melden inzwischen selbst zunehmend Patente an (von 2005 bis 2012 zehn für Zweit- und Drittlinientherapien zur Behandlung von HIV/Aids).

Aktivitäten unter dem Dach der WTO

2.2

Nachdem sich innerhalb der WIPO keine Einigung bezüglich einer weiteren Angleichung der Schutzrechte am geistigen Eigentum an das Niveau der Industrieländer abzeichnete, übernahm die US-Regierung mit massivem Engagement seiner Hochtechnologiekonzerne die Initiative der Industrieländer, Regelungen außerhalb der WIPO zu verankern. Sie entwarfen das Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums (TRIPS), das im Zuge der Verhandlungen zur Uruguay-Runde (1986–1993) dem Allgemeinen Zoll- und Handelsabkommen (GATT) hinzugefügt wurde (Eimer 2012, S. 11 f.). In der Uruguay-Runde wurde auch die Gründung der WTO beschlossen, die 1995 ihre Arbeit als eigenständige internationale Organisation aufnahm und u. a. die Umsetzung der Abkommen kontrolliert (Sitz: Genf).

Während die Mitgliedsländer bei den WIPO-Verträgen frei über eine Mitgliedschaft entscheiden konnten, sahen sich die meisten Entwicklungs- und Schwellenländer durch die Anbindung an das Welthandelsregime dazu verpflichtet, das TRIPS-Abkommen zu ratifizieren und in die nationalstaatliche Gesetzgebung zu implementieren (Charnovitz 1998).¹²⁷ Laut Eimer (2012, S. 11 f.) markierte diese Situation einen grundlegenden Wendepunkt in der Ausbildung des internationalen Patentregimes. Der WTO sind inzwischen 161 Länder beigetreten, die damit auch TRIPS akzeptieren.¹²⁸

¹²⁷ Die Industrieländer hatten im Gegenzug versprochen, ihre Agrarmärkte zu öffnen (Drahos/Braithwaite 2002, S. 11), was laut Eimer (2012, S. 12) bisher jedoch nur unvollständig geschehen ist.

¹²⁸ www.wto.org/english/thewto_e/whatis_e/tif_e/org6_e.htm (20.6.2015)

Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums (TRIPS)

Das TRIPS-Abkommen zielt einerseits darauf ab, den Patentschutz weltweit dem Niveau der Industrieländer anzupassen (Eimer 2012, S. 12 ff.). Da offensichtlich war, dass die Ausweitung des Innovationsschutzes insbesondere im Gesundheitsbereich für Entwicklungs- und Schwellenländer ein besonderes Spannungsfeld generierte, wurden andererseits für diese Länder lange Implementierungszeiten und besondere Flexibilitäten verankert. Die Schutzrechte am geistigen Eigentum wurden im TRIPS-Abkommen explizit damit begründet, dass diese dem beiderseitigen Vorteil der Erzeuger und Nutzer technischen Wissens zu dienen, in einer dem gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Wohl zuträglichen Weise zu erfolgen und einen Ausgleich zwischen Rechten und Pflichten herzustellen hätten (Art. 7).

Zentrale Bestimmungen in TRIPS zur zeitlichen und sachlichen Ausweitung des Schutzes von Investitionen in FuE einschließlich entsprechender Verfahrensregeln sind (Eimer 2012, S. 12 f.):

- > Patentschutz für Erfindungen auf allen Gebieten der Technik, sofern sie neu und gewerblich anwendbar sind sowie auf erfinderischen Tätigkeiten beruhen (Ausschlüsse wie z. B. wissenschaftliche Theorien und Methoden bzw. Verstöße gegen gute Sitten sind möglich) (Art. 27); die Formulierungen sind dem deutschen Patentgesetz sehr ähnlich (Kap. V.1.1). Für Entwicklungs- und Schwellenländer bedeutete dies, dass sie nationale Ausschlüsse von Patenten auf Arzneimittel aufgeben mussten (Drahos/Braithwaite 2002; Sampath 2005).
- > Der Patentschutz auf Erfindungen dauert mindestens 20 Jahre ab Antragstellung (Art. 33). Für Entwicklungs- und Schwellenländer bedeutete dies, dass sie ihre ursprünglich kürzeren Zeiträume ausweiten mussten.
- > Fragen zu geistigen Eigentumsrechten unterliegen den Streitschlichtungsregeln des WTO-Handelsregimes (Yu 2004, S. 25 ff.). Dadurch können Staaten vor dem Dispute Settlement Body der WTO verklagt werden, wenn sie ihren Verpflichtungen nicht nachkommen, gegebenenfalls können durch die WTO weitreichende Sanktionsmöglichkeiten verhängt werden (z. B. können Länder, die Patentschutzvorgaben nicht einhalten, mit Handelssanktionen im Bereich von Agrarexporten bestraft werden; Hoekman/Kostecki 2001, S. 34 ff.).¹²⁹
- > Entwicklungs- und Schwellenländern erhalten technische Unterstützung bezüglich der Umsetzung von TRIPS (Art. 67). Laut Eimer (2012, S. 13) wird diese meist von der WIPO organisierte Unterstützung von vielen Industriestaaten dazu genutzt, um eine Ausdehnung des Patentschutzes auf untervertraglicher Ebene voranzutreiben.

Um das offensichtliche Spannungsfeld insbesondere im Gesundheitsbereich für Entwicklungs- und Schwellenländer abzumildern wurden (Eimer 2012, S. 13)

¹²⁹ Wegen dieser umfassenden Sanktionsmechanismen gilt die WTO-Streitschlichtung als ein insgesamt höchst effektives internationales Durchsetzungsinstrument (May 2000, S. 68).

- längere Implementierungsspielräume im Bereich der Patentierung von Medikamenten eingeräumt (Schwellenländer bis 2005, Entwicklungsländer bis 2016 mit der Option auf eine weitere Verlängerung¹³⁰; deshalb konnten Anfang des Jahrtausends Indien und Brasilien die Patente der HIV-Medikamente noch umgehen; Kasten V.1) sowie
- Ausnahmebestimmungen (Flexibilitäten) verankert, um die Monopolwirkungen bei wettbewerbsschädigendem Verhalten seitens der Patentinhaber oder bei schwerwiegenden gesundheitspolitischen Verwerfungen einschränken oder aufheben zu können (Art. 8 u. 30).

Nach Verabschiedung des Abkommens war weitgehend unklar, welche konkreten gesundheits- und entwicklungspolitischen Konsequenzen durch TRIPS auf die Entwicklungsländer zukommen würden. Um öffentliche Gesundheitsinteressen zu schützen und den Zugang zu Arzneimitteln zu fördern, wurden deshalb 2001 im Rahmen der Doha-Runde der WTO die in TRIPS definierten Flexibilitäten in der Doha-Erklärung¹³¹ noch einmal explizit bekräftigt und teilweise konkretisiert.

Möglichkeiten für Entwicklungs- und Schwellenländer zum Schutz öffentlicher Gesundheitsinteressen (Flexibilitäten)

Mit den in TRIPS verankerten und durch die Doha-Erklärung konkretisierten Flexibilitäten eröffnet sich Entwicklungs- und Schwellenländern unter jeweils bestimmten Voraussetzungen ein Spektrum an Handlungsmöglichkeiten zum nationalen Gesundheitsschutz.

Festsetzung des Schutzniveaus – Spielräume bei der innerstaatlichen Rechtsumsetzung

Auch wenn sich durch TRIPS Patente auf Arzneimittel nicht mehr per se unterbinden lassen, sind die Patentkriterien (Neuigkeit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit) noch immer breit formuliert, sodass es einen nationalen Ermessensspielraum bei der Prüfung von Patentanträgen und deren gerichtlicher Überprüfung gibt (Eimer 2012, S. 24 f.). Insbesondere an die Neuigkeit und erfinderische Tätigkeit können hohe Maßstäbe angelegt werden, um sogenannte Routineerfindungen von der Patentierung auszuschließen (UNCTAD 2005, S. 360).

Anwendung: Diese nationale Strategie eines geringen Schutzniveaus kann realistisch nur mit hochqualifizierten Patentprüfern verfolgt werden, deren Entscheidungen den zu erwartenden Anfechtungen durch patentbeantragende multinationale Unternehmen standhalten. Brasilien hat z. B. eine eigenständige Behörde eingerichtet, um Patentanträge im Arzneimittelbereich separat zu prüfen (Eimer 2012, S. 25). Zu bedenken ist, dass für ein solches

130 Ende 2015 wurde dieser Implementierungsspielraum für LDC verlängert bis zum 1. Januar 2033 bzw. bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweiligen Länder diesen Status ablegen (WTO 2015).

131 Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health (www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm [15.6.2015])

Vorgehen erhebliche finanzielle, aber auch personelle Kapazitäten gebunden werden – Kapazitäten, die gegebenenfalls nicht zum Aufbau eigener pharmakologischer FuE- und/oder Produktionseinrichtungen eingesetzt werden können (Correa 2006, S. 400 f.).

Begrenzung von Patenten auf Zweitindikationen

Zwar müssen laut TRIPS-Abkommen Patente auf pharmazeutische Innovationen gewährt werden, jedoch bleibt unklar, ob Erkenntnisse bezüglich einer Zweit- und Nebenindikation (Anwendungserweiterungen) erneut patentierbar sind (Eimer 2012, S. 21; UNCTAD 2005, S. 356 ff.). Damit sollen die sogenannten Patentwälder bzw. Evergreeningstrategien eingegrenzt werden (z. B. HIV/Aidsarzneimittel; Kap. V.1.2)

Anwendung: Erste Entwicklungs- und Schwellenländer haben entsprechende Regelungen in ihrem jeweiligen nationalen Recht verankert. Das indische Recht verlangt, dass bei einer Patentanmeldung für eine Zweitindikation eines Arzneimittels dessen nachgewiesene Wirksamkeit deutlich über der anderer marktverfügbarer Arzneimittel liegen muss. Einige südamerikanische Schwellenländer verfahren ähnlich. Während eine Verhinderung von Patenten auf Zweitindikationen in der entwicklungs- und gesundheitspolitischen Literatur als Vorteil für Generikahersteller begrüßt wird (Adusei 2011, S. 12; UNCTAD 2005, S. 356 f.), versuchten forschende MNU diesbezügliche Beschränkungen gerichtlich anzufechten, insbesondere in Indien (George et al. 2009, S. 130).

Vorbereitung von Generikazulassungen während der Patentlaufzeit (Bolar-Ausnahme/Versuchsprivileg)

Nach TRIPS (Art. 30) dürfen Generikahersteller bereits vor Ablauf der Patentlaufzeiten und ohne Zustimmung des Patentinhabers die patentgeschützten Arzneimittel verwenden, um Bioäquivalenztests durchzuführen, Generikazulassungen vorzubereiten und diese Generika bereits zu produzieren und zu lagern, sodass sie nach Ablauf der Patentlaufzeiten sofort in Verkehr gebracht werden können (Eimer 2012, S. 22 f.). Diese Bestimmung ist als Versuchsprivileg oder Bolar-Ausnahme bekannt.

Anwendung: Bisher haben sehr viele lateinamerikanische und asiatische Schwellenländer, aber nur wenige Entwicklungsländer dies in ihrer Gesetzgebung verankert (CIPR 2002, S. 50; Oliveira et al. 2004, S. 817 f.). In Indien ist die Bolar-Ausnahme besonders weit gefasst und erlaubt auch den Import geschützter Technologien für FuE-Aktivitäten einschließlich der Generikazulassungsvorbereitung (Basheer 2005, S. 30). Diverse globale Gesundheitsorganisationen empfehlen Entwicklungs- und Schwellenländern die Einführung entsprechender Regelungen explizit, um nach Ablauf von Schutzfristen schnell mittels konkurrierender Generika die Arzneimittelpreise zu senken (UNAIDS et al. 2011, S. 3 ff.).

Vergabe von Zwangslizenzen auf laufende Patente

In der Doha-Erklärung wurde explizit auf das Recht der Mitgliedstaaten hingewiesen, unter bestimmten Umständen Zwangslizenzen (ohne Zustimmung des Patentinhabers) ausstellen

zu können, um damit die verbilligte Produktion einzelner Arzneimittel zu ermöglichen. Das Instrument der Zwangslizenz ist die in TRIPS (Art. 31) und in der Doha-Erklärung am ausführlichsten behandelte Flexibilität. Sie gilt in der Literatur als das effektivste, aber auch rechtlich und technisch anspruchsvollste Instrument, den Patentschutz zu beschränken (t'Hoen 2009, S. 39 ff.; Schmiedchen/Spennemann 2007). Die Vergabe einer Zwangslizenz ist laut TRIPS und Doha-Erklärung unter folgenden Umständen möglich (Eimer 2012, S. 16 ff.):

Für die inländische Produktion aufgrund von gesundheitspolitischen Risiken

Bei einem gesundheitspolitischem Notstand oder bei erheblicher Gefährdung der Arzneimittelversorgung kann eine Zwangslizenz erteilt werden, wenn ein überwiegendes öffentliches Interesse festgestellt wird (Art. 31b TRIPS). Die Doha-Erklärung nennt beispielhaft Epidemien der »großen Drei« und weist darauf hin, dass Nationalstaaten frei darin seien, auch bei anderen Krankheiten einen Notstand zu erklären (Art. 4 u. 5 Doha-Erklärung; vgl. auch Grosse Ruse-Khan et al. 2011, S. 7).

Anwendung: Entsprechende Zwangslizenzen wurden bisher vereinzelt in Entwicklungs- und Schwellenländern (Brasilien, Mosambik, Sambia, Simbabwe u. Thailand) in Bezug auf Aidsmedikamente vergeben und einmal von den USA¹³² temporär in Betracht gezogen (Eimer 2013, S. 17).

Für Medikamentenimporte

Entwicklungsländer können bei erheblicher gesundheitlicher Gefährdung und fehlenden eigenen Produktionskapazitäten Zwangslizenzen erteilen (Eimer 2012, S. 17 f.). Dafür muss das Importland die WTO über die beabsichtigte Zwangslizenzierung detailliert informieren und die fehlenden eigenen Produktionskapazitäten belegen. Als Exportländer kommen nur solche infrage, die einen Export unter Zwangslizenz in ihrer jeweiligen nationalen Gesetzgebung verankert haben. Da dies bisher nur wenige Industrieländer (Kanada, Norwegen) und Schwellenländer (Indien) getan haben, ist diese Maßnahme bisher kaum praxisrelevant (Eimer/Lütz 2010; UNCTAD 2005, S. 483 ff.).

Anwendung: Laut Eimer (2012, S. 17 f.) haben einzig 2007 Uganda und Kanada auf dieses Rechtsinstrument zurückgegriffen, um zwangslizenzierte Medikamente nach Uganda liefern zu können.¹³³ Für die Generikaindustrie in Schwellenländern wie Indien sind die Profitmargen in Entwicklungsländern wohl zu gering, als dass sich die Anstrengungen zur Beantragung einer Zwangslizenz zu Exportzwecken lohnen würden (Sampath 2006). Experten sind sich weitgehend einig, dass die diesbezüglichen Bestimmungen der Doha-Erklärung derzeit kaum umgesetzt werden (Morin/Gold 2010, S. 564).

Für inländische Produktion aus Wettbewerbsgründen

¹³² Im Zusammenhang mit der Anthraxbedrohung erwog die USA zeitweilig, das Medikament CIPRO[®] von Bayer unter Zwangslizenz herzustellen (Carruthers/Ariovich 2004, S. 39).

¹³³ www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/public_health_notif_export_e.htm (22.8.2012)

Ein Generikahersteller kann entsprechend der nationalen Rechtslage eine Zwangslizenz beantragen, wenn sich ein Patentinhaber wettbewerbsschädigend verhält oder sich weigert, einem Hersteller eine Lizenz zur Generikaproduktion zu angemessenen Konditionen anzubieten, vorausgesetzt zwischen den beteiligten Unternehmen haben Verhandlungen stattgefunden, die Zwangslizenz bleibt nicht exklusiv auf einen einzelnen Generikahersteller beschränkt und dem Patentinhaber wird eine angemessene Entschädigung gezahlt (UNCTAD 2005, S.460 ff.).

Anwendung: Diese Form der Zwangslizenz ist insbesondere für Schwellenländer mit eigenen Produktionskapazitäten relevant, wurde bisher jedoch kaum auf vernachlässigte Krankheiten angewendet.¹³⁴ Mitunter reicht die Androhung der Beantragung aus, um Originalhersteller zu günstigeren Lizenzbedingungen zu bringen (Kasten V.2). Auch viele Industrieländer haben diese Flexibilität in ihrer nationalen Gesetzgebung verankert (insbesondere die USA nutzen dieses Instrument).

Aufgrund unterlassener Ausübung (wenn das patentierte Produkt in einem Land nicht angeboten wird)

Da diese Formulierung aus der PVÜ (Art. 5) übernommen wurde, wird teilweise angezweifelt, dass sie insgesamt TRIPS-konform ist. Außerdem ist fraglich, ob sich die Unterlassung nur auf den Verkauf (Minimalforderung) oder auf die tatsächliche Produktion (Maximalforderung) im jeweiligen Land bezieht.

Anwendung: Bisher versuchte einzig Brasilien die Bestimmung anzuwenden, woraufhin die USA Brasilien zunächst vor der WTO verklagte, beide Staaten sich anschließend außergerichtlich einigten und Brasilien mehrere Aidsmedikamente zur lokalen Generikaproduktion zulassen konnte (UNCTAD 2005, S.481; Wasunna 2007, S.111; Wogart et al. 2008, S.23).¹³⁵ Inwiefern diese Bestimmung einen Anreiz für Pharmaunternehmen setzt, ihre Produktion zumindest teilweise in Schwellenländer zu verlagern, ist umstritten (Eimer 2012, S.20).

Kasten V.2

Preisentwicklung durch Zwangslizenzen (Beispiel HIV/Aids)

Die bis 2015 patentgeschützte HIV/Aidskombitherapie Kaletra® (Kap. V.1.2) wird derzeit von der WHO bei Erwachsenen nach Wirksamkeitsverlust von Erstlinientherapien¹³⁶ und bei Kindern als Standardtherapie empfohlen. Durch die kontinuierlich bessere Patientenversorgung stieg auch der Bedarf an Zweitlinientherapien (in Brasilien hat er sich von 2002 bis 2005 fast verdreifacht [ICTSD 2005]). Mit dem Argument, dass

¹³⁴ In Indien hat der Hersteller Natco eine Zwangslizenz auf das Krebsmedikament Nexavar® (Patentinhaber Bayer) erhalten (www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/patent-in-indien-generika-lizenz-fuer-bayer-krebsmittel-/7877394.html [26.1.2015]).

¹³⁵ Indien hat im Zuge der TRIPS-Implementierung entsprechende Bestimmungen ganz aus der nationalen Gesetzgebung gestrichen (Chakraborty/Singhvi 2009, S. 129).

¹³⁶ HIV-Infektionen müssen lebenslang behandelt werden. Da Erreger mit der Zeit gegen einzelne Therapeutika resistent werden, empfiehlt die WHO eine Standard- oder Erstlinientherapie und bei Unverträglichkeit und/oder nachlassender Wirksamkeit den Wechsel auf Zweit-, Dritt- und weiterer Linientherapien.

Brasilien bereits den niedrigsten Preis außerhalb Afrikas bzw. der LDC bekäme, bot der Hersteller Abbott Laboratories einen Preisnachlass von 26 % an, woraufhin der brasilianische Gesundheitsminister im März 2005 Abbott die Produktion unter Zwangslizenz für den Eigenbedarf im Rahmen des nationalen AIDS-Programms androhte (die innerhalb von 10 Monaten preislich um 42 % günstiger gewesen wäre, wobei der Patentinhaber 3 % Lizenzgebühren erhalten hätte). Beide Seiten einigten sich auf einen signifikanten Preisnachlass (brasilianische Interpretation), der über 6 Jahre die Gesamtkosten um 259 Mio. US-Dollar senkte, bzw. einen Mengenrabatt (Herstellerinterpretation), der die finanzierbare Arzneimittelmenge nahezu verdreifachte.

In Thailand fand eine solche Einigung nicht statt. Nachdem Abbott 2006 einen Preisnachlass von ca. 23 % angeboten hatte, verhängte die thailändische Regierung 2007 eine Zwangslizenz, durch die eine Preisreduktion von ca. 55 % erzielt wurde. Die konfrontative Situation weitete sich aus. Abbott zog daraufhin die Markteinführung von sieben anderen Arzneimitteln in Thailand zurück. Dort begannen die Konsumenten, alle Produkte des Herstellers zu boykottieren (Gurel 2007). Das Beispiel zeigt, dass eine Bewertung der Gesamtsituation komplex ist und viele Facetten berücksichtigen sollte, nicht nur die erreichte Preisreduktion des Einzelprodukts.

Beall/Kuhn (2012) analysierten für den Zeitraum von 1995 bis 2011 alle publizierten Aktivitäten zu Zwangslizenzen und stellten fest, dass

- > diese kaum von Ländern mit geringem Einkommen (LIC/LDC) genutzt wurden – die Länder, für die die gesundheitspolitischen Verwerfungen durch die Patentierungspraxis infolge von TRIPS am ehesten ausgeglichen werden sollten;
- > stattdessen die meisten Zwangslizenzen von Schwellenländern (UMIC) erteilt wurden – Länder deren Wirtschafts- und Gesundheitssysteme erstarken und die über Produktions- und Distributionskapazitäten für Arzneimittel zunehmend besser verfügen;
- > diese ganz überwiegend für Arzneimittel gegen HIV/Aids oder andere Typ-I-Krankheiten ausgestellt wurden – aber bisher keine einzige für Arzneimittel gegen Tuberkulose, Malaria oder andere Typ-III-Krankheiten.

Die Gründe dafür sind vielfältig. Eimer (2012, S. 18 f.) weist darauf hin, dass die Anwendung einer Zwangslizenz im Rahmen der TRIPS-Flexibilitäten überaus voraussetzungsvoll ist. Sie setzt meist nationale Produktionskapazitäten sowie Hersteller voraus, die willens sind, sich in einen Konflikt mit der internationalen Pharmaindustrie zu begeben und eine Zwangslizenz zu beantragen bzw. unter diesen Bedingungen zu produzieren (was in der Regel nur auf Schwellenländer zutrifft). Selbst wenn die technologischen, ökonomischen und rechtlichen Bedingungen für eine Zwangslizenz gegeben sind, wirkt der administrative Aufwand oft prohibitiv. Auf politischer Ebene entsteht ein erheblicher Koordinationsaufwand, da zur Verhängung einer Zwangslizenz verschiedene Ministerien (Justiz-, Gesundheits- und Industrie-, ggf. Außenministerium), das nationale Patentamt und im Falle wahrscheinlicher Klagen auch die Gerichte zusammenarbeiten müssen. Dass Schwellenländer das Instrument der Zwangslizenz dennoch schätzen, liegt laut Sampath (2006) hauptsächlich

am damit verbundenen Drohpotenzial. Bei Verhandlungen des öffentlichen Gesundheitswesens mit Pharmaherstellern kann der Hinweis auf die mögliche Zwangslizenzierung zu erheblichen Preisnachlässen führen.¹³⁷

Für die forschenden Arzneimittelhersteller erhöht das Instrument der Zwangslizenz die unternehmerischen Risiken. Ihre zwar unwahrscheinliche, doch mögliche Anwendung beschneidet ihre Einkünfte und bringt Rechts- und Investitionsunsicherheiten mit sich (Kasten V.2). Dementsprechend zeigt sich die pharmazeutische Industrie höchst skeptisch gegenüber der Zwangslizenzierung (vfa 2005, S. 25) und verweist auf ihre bereits rabattierten Preise für Entwicklungs- und Schwellenländer (vfa 2011).

Förderung von Parallelimporten (Erschöpfungsgrundsatz)

In TRIPS wurde ein internationaler Erschöpfungsgrundsatz vereinbart und in der Doha-Erklärung bekräftigt (Barton et al. 2002, S. 40; Eimer 2012, S. 20 f.). Er besagt, dass sich das alleinige gewerbliche Nutzungsrecht eines Patenthalters nur auf den ersten Verkauf bezieht, danach erschöpft ist und der Käufer frei über einen Weiterverkauf auch international bestimmen kann. Entwicklungs- und Schwellenländer können dies nutzen, um Parallelimporte zu begünstigen und über die Erhöhung der Konkurrenz auf dem nationalen Binnenmarkt eine Preissenkung anzustreben (Drahos/Maher 2004, S. 7 f.; Grosse Ruse-Khan et al. 2011). Im Gegenzug sinken für Hersteller die Anreize für eine differenzierte Preisgestaltung, da sie damit rechnen müssen, dass ihre landesspezifisch kostengünstiger angebotenen Medikamente ins Ausland exportiert werden. Empirische Belege für diesen Zusammenhang gibt es bisher nicht (Liebig 2006, S. 36; Musungu/Oh 2006, S. 46 ff.).

Spielräume bei der innerstaatlichen Rechtsdurchsetzung

Nationalstaatliche Spielräume gibt es auch bei der Durchsetzung von TRIPS (Eimer 2012, S. 25 f.). Zwar ist die internationale Durchsetzbarkeit der aus TRIPS resultierenden Patentrechte aufgrund des WTO-Streitschlichtungsmechanismus relativ hoch, dennoch bleiben die Forderungen bezüglich der nationalstaatlichen, gerichtlichen, polizeilichen und zolltechnischen Durchsetzung vage. So sind beispielsweise strafrechtliche Sanktionen und Beschlagnahmen bis hin zur Zerstörung der Produkte im Bereich gewerblicher Fälschungen bei Urheber- und Markenrechtsdelikten vorgesehen, patentgeschützte Güter werden aber in den entsprechenden Passagen des Abkommens nicht erwähnt (TRIPS Art. 61, 51). Explizit verneint das Abkommen, dass die Staaten der Durchsetzung geistiger Eigentumsrechte eine privilegierte Stellung einräumen müssten. Gemäß Artikel 41(5) besteht keine Verpflichtung, ein spezifisches gerichtliches System einzurichten. Bedingungen für die Realisierung: Im entwicklungspolitischen Diskurs wird teilweise argumentiert,

¹³⁷ Laut UNAIDS et al. (2011, S. 6) hat die brasilianische Regierung von 2001 bis 2005 auf diese Weise rund 1,2 Mrd. US-Dollar beim Kauf von Aidsmedikamenten einsparen können. Laut Adusei (2011, S. 6) konnte die südafrikanische Regierung 2003 mit Zwangslizenzandrohung zwei MNU zu erheblichen Konzessionen bewegen.

- > dass angesichts der ohnedies schon schwachen staatlichen Ressourcen zumindest in Entwicklungsländern auf die Durchsetzung von TRIPS weitgehend verzichtet werden sollte (Adusei 2011, S. 13);
- > dass Kapazitäten zur Durchsetzung geistiger Eigentumsrechte mit anderen Erfordernissen der öffentlichen Fürsorge abgewogen werden müssten (UNCTAD 2005, S. 635 ff.);
- > dass zu rigide Durchsetzungsstandards beispielsweise bei der Beschlagnahmung von eventuell gefälschten Medikamenten auf Generikaproduzenten abschreckend wirken könnten (t'Hoen 2009, S. 74 ff.).

Aus Sicht der Europäischen Kommission und der pharmazeutischen Industrie sollte hingegen der Durchsetzung geistiger Eigentumsrechte eine hohe Priorität eingeräumt werden, um Gesundheitsrisiken durch gefälschte Medikamente zu senken und um den Reimport von Fälschungen in die Industriestaaten und die damit verbundene organisierte Kriminalität einzudämmen (EC 2012; EFPIA 2010).

Ergänzende Schutzzertifikate, Datenexklusivität und Unterlagenschutz – TRIPS-Bestandteile?

Zusätzlich zu den Patenten werden in den Industrieländern durch das Arzneimittelrecht ergänzende Schutzzertifikate sowie Datenexklusivität und Unterlagenschutz gewährt und damit für einen begrenzten Zeitraum vor der Nutzung durch Dritte geschützt (Kap. V.1.1). Dadurch wird neben der patentrechtlichen Absicherung der Innovationsschutz bei Arzneimitteln noch einmal ausgeweitet. Entwicklungs- und Schwellenländer haben diesen zusätzlichen Schutz bisher nicht vorgesehen und TRIPS ist diesbezüglich unklar formuliert (Eimer 2012, S. 23). Ergänzende Schutzzertifikate werden nicht angesprochen. Das Abkommen verweist aber auf unveröffentlichte Testdaten, die gegen unlautere Geschäftspraktiken zu schützen seien (Art. 39[2] u. [3]). Ein Verbot der Datennutzung lässt sich nicht unmittelbar ableiten.¹³⁸

Entwicklungs- und Schwellenländer, die ein möglichst niedriges Schutzniveau anstreben, können sich auf § 4 der Doha-Erklärung berufen (Musungu/Oh 2006, S. 63 ff.). Zivilgesellschaftliche Gruppierungen und internationale Organisationen raten zu einem möglichst niedrigen nationalen Schutzniveau, da dies die nationale Einführung von Generika beschleunigt (Centad 2009; t'Hoen 2009, S. 70 ff.; UNAIDS et al. 2011). Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller argumentiert hingegen für ein hohes Schutzniveau und die internationale Ausdehnung des entsprechenden Schutzrechtes (IFPMA 2011, S. 5) und begründet die Forderung mit den hohen Kosten für klinische Studien und der Trittbrettfahrerproblematik durch Generikahersteller. Ohne Unterlagenschutz wären die Investitionsanreize in diesem Bereich zu gering. Die Regierungen der Industrieländer schließen sich dieser Argumentation an und üben laut Dixit (2008) und Sampath (2006) Druck auf Entwicklungs- und Schwellenländern aus, Klauseln zur Datenexklusivität und zum Unterlagenschutz einzuführen.

¹³⁸ Eine entsprechende Anfrage beim WTO Dispute Settlement Body brachte keine Klärung, weil sich die beteiligten Parteien (Argentinien und die USA) außerhalb der Schiedsgerichtsbarkeit einigten (Cartagena/Attaran 2009, S. 276 f.; UNCTAD 2005, S. 520 ff.).

Zwischenfazit TRIPS–Flexibilitäten

Durch TRIPS wird das Schutzniveau für Innovationen global erheblich ausgeweitet und an das der Industrieländer angeglichen. Das betrifft die in der Patentgesetzgebung verankerten Verfahren, die dadurch international stärker harmonisiert werden. Der in den Industrieländern zusätzlich gewährte Innovationsschutz für Arzneimittelentwicklungen (ergänzende Schutzzertifikate, Datenexklusivität, Unterlagenschutz, in Deutschland Teil des Arzneimittelrechts, nicht der Patentgesetzgebung) wird durch TRIPS nicht explizit angesprochen. Dennoch werden die Möglichkeiten der FuE-Refinanzierung im Arzneimittelbereich international ausgeweitet. Relevant ist dies vor allem für Schwellenländer, die über eigene pharmazeutische Produktionskapazitäten verfügen. Da sie durch das TRIPS-Abkommen in erheblichem Maße zur Patenteinhaltung gezwungen werden, können sie mit der generischen Produktion nicht mehr so schnell beginnen und sich folglich einer FuE-Refinanzierungsbeileilug weniger leicht entziehen. Damit stellt sich u. a. auch die Frage, in welchem Umfang ihnen eine solche Beteiligung abverlangt werden kann und es stellt sich die Frage, wer mit welcher Verhandlungsposition darüber entscheiden kann und soll.

Dennoch haben Schwellenländer mit eigenen pharmazeutischen Produktionskapazitäten auch mit der Implementierung von TRIPS durchaus Entscheidungsspielräume. Deren praktische Nutzbarkeit hängt jedoch von zwei Faktoren ab. Zum einen müssen Entscheidungsträger über die notwendige Expertise verfügen, um die nationale Gesetzgebung entsprechend den eigenen Prioritäten gestalten zu können (Dreyfuss 2009, S. 6 f.; Matthews/Munoz-Tellez 2006). Zum anderen hängt sie von den jeweiligen technologischen Möglichkeiten und Kapazitäten ab, die entweder in privatwirtschaftlichen oder öffentlichen Strukturen vorgehalten werden müssen (Liebig 2006). Bei gesundheitspolitischen Notständen und erheblicher Gesundheitsgefährdung kann der Arzneimittelversorgung über das Instrument der Zwangslizenzierung nach wie vor Vorrang vor Innovationsschutz gewährt werden.

Länder ohne eigene Produktionskapazitäten profitieren von den Flexibilitäten weniger. Insbesondere das für sie entwickelte Instrument der Zwangslizenz für den Medikamentenimport wird bisher de facto kaum umgesetzt. Für sie sind die bi- und multilateralen Arzneimittelbereitstellungsinitiativen viel relevanter, um notwendige Arzneimittel möglichst preiswert national bereitstellen zu können. Diese decken den Bedarf an Arzneimitteln und Medizinprodukten in Entwicklungs- und Schwellenländern aber nur fragmentiert ab (Kap. IV.3).

Die in TRIPS verankerten Flexibilitäten und deren entwicklungs- und industriepolitischen Bewertungen werden in Tabelle V.2 zusammengefasst.

Tab. V.2

TRIPS-Flexibilitäten: zusammenfassende Bewertung

TRIPS-Flexibilität	Entwicklungs- und gesundheitspolitische Bewertung	Innovations- und industriepolitische Bewertung
Beschränkung des Schutzniveaus, gesonderte Prüfverfahren für Arzneimittel	Beschränkung zu weiter Ansprüche in Patentanträgen; erhebliches Know-how ist erforderlich und wird gebunden.	Verfahrensverzögerungen
Patentbegrenzung, Zweitindikation	Einschränkung von Patentwäldern und Evergreening	fehlende FuE-Anreize für Anwendungserweiterungen
Bolar-Ausnahme	schnelle Generikazulassung, Preissenkungen durch Konkurrenz	keine Einwendungen
Zwangslizenzen	hoher administrativer Aufwand, jedoch bessere Verhandlungsposition gegenüber MNU	Rechtsunsicherheit hat abschreckende Wirkung für FuE-Investitionen.
Erschöpfungsgrundsatz	Parallelimporte können über stärkere Konkurrenz preisdrückend wirken.	Bereitschaft zu nationaler Preisdifferenzierung (Nachlässe für ärmste) sinkt.

Quelle: nach Eimer 2012, S. 27

Weitere Initiativen

Auf Initiative der Friends of Development¹³⁹ wurde 2004 innerhalb der WIPO die Development Agenda angestoßen und 2007 verabschiedet. Ihr Ziel ist es, gesundheits- und entwicklungspolitische Aspekte als Querschnittsfrage in alle Verhandlungen zum geistigen Eigentumsrecht sowie in die von der WIPO organisierten technischen Unterstützungsmaßnahmen zu implementieren. Obwohl TRIPS kein Vertrag unter dem Dach der WIPO ist, wird die Einhaltung der dort verankerten Flexibilitäten in der Development Agenda prioritär behandelt. Laut Eimer (2012, S. 37 f.) ist derzeit nicht abzusehen, inwieweit diese Zielsetzungen in die technischen Unterstützungsprogramme einfließen, die von der WIPO in Entwicklungs- und Schwellenländern durchgeführt werden. Kritiker werfen der WIPO in Bezug auf ihre technischen Unterstützungsprogramme vor, einseitig auf die Erhöhung des Schutzniveaus abzielen und die Maßnahmen auch zur Propagierung stärkerer Schutzrechte zu nutzen (Deere-Birkbeck/Marchant 2010; Matthews/Munoz-Tellez 2006). Auf der anderen Seite weisen einige Entwicklungsländer auch auf einen großen Gestaltungsspielraum der WIPO hin, insbesondere bei den technischen Unterstützungsmaßnahmen. Eine Gesamteinschätzung wird auch dadurch erschwert, dass die WIPO in Bezug auf die Inhalte der Initiativen relativ intransparent ist (Eimer 2012, S. 38).

¹³⁹ Zu den Friends of Development gehören neben Brasilien und Argentinien Bolivien, Kuba, die Dominikanische Republik, Ecuador, Ägypten, Iran, Kenia, Peru, Sierra Leone, Südafrika, Tansania, Uruguay und Venezuela. Indien ist zwar nicht offiziell beteiligt, steht aber in engem Kontakt zu der Gruppe (Eimer/Schüren 2013).

Europäische Freihandelsabkommen**2.3**

Trotz der erheblichen Ausweitung des Schutzniveaus für Erfindungen und Innovationen durch TRIPS werden die ebenfalls darin enthaltenen Flexibilitäten und ihre Bekräftigung durch die Doha-Erklärung seitens der Technologieführer (sowohl industrie- als auch regierungsseitig) mitunter als eine übermäßige Aufweichung des Abkommens eingestuft (Eimer 2012, S. 13 f.). Da eine Erhöhung der Standards im Rahmen internationaler Verhandlungsrunden jedoch am Widerstand der Entwicklungs- und Schwellenländer scheitern dürfte (Eimer/Schüren 2013), versuchen seither vor allem die USA diese Standards im Rahmen bilateraler Verhandlungsrunden anzuheben, z. B. indem international vereinbarte Flexibilitäten bilateral eingeschränkt werden oder die bisher nicht vertraglich verankerte Datenexklusivität bilateral vereinbart wird (Abbott et al. 2012; Correa 2006). Doch wie positioniert sich diesbezüglich die EU? Nachfolgend soll der Frage nachgegangen werden, wie entsprechende handelspolitische Strategien und Abkommen auf geistige Eigentumsrechte Bezug nehmen und dabei eventuell TRIPS-Flexibilitäten einschränken – eine Befürchtung, die von zivilgesellschaftlicher Seite immer wieder geäußert wird.

Die gemeinsame Handelspolitik gehört seit jeher zu den Kernaufgaben der Europäischen Union. Durch den Lissabon-Vertrag wird diese Zuständigkeit weiter gestärkt. Auf dieser Grundlage legt die Europäische Kommission (EC) die Leitlinien der europäischen Handelspolitik zusammen mit dem Europäischen Parlament maßgeblich fest. In einem Strategiepapier von 2006 hat sie die Durchsetzung strikterer Schutzrechte als Kernelement der europäischen Wettbewerbspolitik bezeichnet (EC 2006, S. 7 f.) und fordert ein hohes Schutz- und Durchsetzungsniveau für geistige Eigentumsrechte (EC 2012, S. 67). Das bedeutet jedoch nicht, dass sie gesundheitspolitischen Fragen keine Bedeutung beimisst. 2010 hat die EC ebenfalls verkündet, dass gesundheitspolitische Anliegen in Freihandelsabkommen bedacht werden sollen (EC 2010, S. 18). Eimer (2012) hat untersucht, inwiefern sich diese Akzentsetzung einerseits in hohen Schutzstandards und andererseits in gesundheitspolitischen Anliegen von Entwicklungs- und Schwellenländern in den relevanten Handelsabkommen widerspiegelt.¹⁴⁰ Folgende Typen von Handelsabkommen, mit denen die EU jeweils unterschiedliche Schwerpunktsetzungen und Ziele verfolgt, wurden eingehender untersucht (Eimer 2012, S. 28 f. u. 38):

Freihandelsabkommen werden meist bi- oder multilateral mit anderen Industrie- und Schwellenländern angestrebt. Die Liberalisierung der Handelsbeziehungen steht im Vordergrund, darüber hinaus können auch andere Aspekte enthalten sein. Gegenwärtig steht der Abbau nichttarifärer Handelshindernisse wie beispielsweise unterschiedlicher Produkt- und Prozessstandards im Vordergrund (Woll/Artigas 2007).

¹⁴⁰ Die Einschätzungen beziehen sich auf die im Anhang 2 gelisteten Abkommen, zu denen die Europäische Kommission im Untersuchungszeitraum Entwürfe veröffentlicht hat. Während der Gutachtererstellung (Eimer 2012) waren keine Fassungen des europäisch-kanadischen (Comprehensive Economic and Trade Agreement [CETA]) oder des transatlantischen Freihandelsabkommens (Transatlantic Trade and Investment Partnership [TTIP]) öffentlich zugänglich. Einschätzungen des Wissenschaftlichen Dienstes des Deutschen Bundestags (WD 2014) und der Europäischen Kommission (EC 2015) wurden berücksichtigt.

Assoziationsabkommen gehen über die handelspolitische Liberalisierung hinaus. Sie enthalten stärkere politische Kooperationselemente, wobei die EU die Angleichung an die eigenen regulativen Standards anstrebt. Vielfach sind auch entwicklungspolitische Komponenten wie z. B. der Aufbau von legitimierten und funktionstüchtigen Governancestrukturen enthalten. Abgeschlossen werden sie vornehmlich mit Schwellenländern.

Partnerschaftsabkommen regeln die politische Kooperation, Entwicklungszusammenarbeit und Handelspolitik vorrangig mit Entwicklungsländern (vorrangig mit den AKP-Staaten¹⁴¹). Während die Länder der karibischen Region (CARIFORUM) bereits 2008 ein Partnerschaftsabkommen mit der EU unterzeichneten, sträubten sich viele afrikanische Länder lange gegen Verhandlungen und bewegten sich erst auf massiven Druck der EU (Robinson/Gibson 2011).

Investitionsabkommen sind zwar keine Handelsabkommen im eigentlichen Sinn, aber dennoch relevant, da sie Direktinvestitionen aus Industriestaaten auch in Entwicklungs- und Schwellenländern absichern sollen (insbesondere vor der Enteignung). Im Lissabon-Vertrag wurde vereinbart, dass neue bilaterale Investitionsabkommen von der Europäischen Kommission verhandelt und im Namen der EU abgeschlossen werden (Frenz 2011, S. 1472; Pollet-Fort/

Alksnis 2010, S. 16).¹⁴²

Eimer (2012, S. 28 ff.) weist auf zwei analytische Beschränkungen seines Gutachtens hin: Zum einen profitieren EU-Länder aufgrund des Meistbegünstigungsprinzips der WTO auch von US-amerikanischen Handelsverträgen, die jedoch außerhalb des Untersuchungsauftrags lagen. Zum anderen enthalten die europäischen Handelsabkommen zahlreiche unpräzise Begrifflichkeiten, die bisher weder in den Abkommen noch im internationalen Handelsrecht näher bestimmt werden (Eimer 2012, S. 33). Die Folgedimensionen einzelner Vereinbarungen können deshalb oft nur vage umrissen werden, da die Formulierungen im Streitfall auslegungsbedürftig sind, sodass sich die gültige Interpretation der Abkommen erst aus ihrer Umsetzung bzw. bei etwaigen gerichtlichen Auseinandersetzungen ergibt. Eimer (2012, S. 30 ff.) untersuchte Formulierungen mit Bezug zu

Internationalen Vereinbarungen und Schutzstandards: Alle EU-Abkommen verpflichten zur Ratifizierung des PCT. Ohne nähere Bestimmung der Begrifflichkeiten verlangen viele die Anpassung von Schutzniveaus an international *höchste* oder *übliche* Standards, mitunter wird ein *adäquater und effektiver Schutz* gefordert. In einzelnen Abkommen mit mittel- und südamerikanischen Ländern gesteht die EU zu, die Einhaltung internationaler Standards an entwicklungspolitische Zielsetzungen zu koppeln oder Patentrechte und Allgemeinwohl auszugleichen (Eimer 2012, S. 33).

141 AKP-Staaten (afrikanische, karibische und pazifische Staaten) haben vielfach durch die koloniale Vergangenheit eine enge Verbindung mit einzelnen europäischen Staaten. Bis 2000 wurden die bilateralen Beziehungen der EU mit den AKP-Staaten durch das Lomé-Abkommen von 1976 geregelt, das jedoch als nicht WTO-rechtskonform beurteilt und deshalb nicht novelliert wurde. Deshalb wurde EU-seitig beschlossen, mit diesen Staaten neue Partnerschaftsabkommen zu schließen.

142 Insbesondere die USA nutzen Investitionsabkommen auch dazu, das Schutzniveau für geistige Eigentumsrechte in Entwicklungs- und Schwellenländern zu erhöhen (Drahos 2001, S. 795; UNCTAD 2005, S. 4). Inwieweit die Europäische Kommission zukünftig dieser Verhandlungsstrategie folgt, ist offen.

TRIPS-Flexibilitäten: In den im Rahmen des Gutachtens untersuchten Abkommen (Anhang 2) gibt es kaum explizite Referenzen zu TRIPS-Flexibilitäten. Bezüge sind kaum relevant, da sie sich auf teilweise abgelaufene Übergangsfristen beziehen oder auf die Auslegung von Erschöpfungsgrundsätzen, die jedoch über die Meistbegünstigungsklausel in TRIPS durch Handelsverträge mit den USA teilweise infrage gestellt werden könnten (Eimer 2012, S. 30). Spätere Bewertungen insbesondere zum europäisch-kanadischen Freihandelsabkommen CETA weisen explizit darauf hin, dass der Vertrag in den Artikeln 2 und 3 die Rechte und Pflichten aus der DOHA-Erklärung über das TRIPS-Übereinkommen und die öffentliche Gesundheit betreffend den Zugang zu Arzneimitteln für Entwicklungsländer bekräftigt (EC 2016, S. 16; WD 2014, S. 8 f.).

Gesundheitspolitische Prioritäten: Bezüge gibt es teilweise über indirekte Formulierungen (durch einen Verweis auf die Allgemeine Erklärung der Menschenrechte [Kap. II.1.1] oder die Doha-Erklärung), teilweise verklausuliert (z. B. über den Verweis von Ausnahmeregeln zur Sicherstellung gesundheitspolitischer Anliegen vorbehaltlich der Nichtdiskriminierung von Handelspartnern [Kamerun, Zentralafrika]), aber teilweise auch direkt (indem ein Ausgleich zwischen Immaterialgüterrecht und Gesundheitspolitiken als explizites Ziel aufgeführt wird, z. B. in Peru oder Kolumbien) (Eimer 2012, S. 31 f.).

Entwicklungspolitische Prioritäten: In den meisten Freihandelsabkommen (vorrangig mit Schwellenländern) finden sich Vereinbarungen zum Technologietransfer und zur Kooperation in Forschung und Wissenschaft. Mitunter gibt es einen direkten Bezug zum Patentrecht, dabei wird Wert gelegt auf die Einhaltung geistiger Eigentumsrechte, Überprüfung von Lizenzvereinbarungen sowie der Verhinderung von Rechtstitelmissbrauch. In den Abkommen mit afrikanischen Staaten sind entsprechende Aussagen deutlich schwächer oder gar nicht ausgeprägt.¹⁴³

Kooperation und technische Unterstützung bei der Rechtsdurchsetzung: Laut Eimer (2012, S. 34) engagieren sich die EU-Unterhändler, um Rechtsberatung bei der Gesetzesformulierung (im Bereich geistiger Eigentumsrechte), Ausbildung (spezialisierte Fachkräfte wie Patentprüfer oder Richter) und den Behördenaufbau zu stärken. Eimer weist in diesem Kontext auch darauf hin, dass die Fokussierung auf eine hohe Rechtsdurchsetzung in der entwicklungspolitischen Literatur sehr kritisch beurteilt wird, da parallel dazu gesamtgesellschaftliche Interessen z. B. auf einen verbesserten Zugang zu Arzneimitteln außen vor blieben (Deere-Birbeck/Marchant 2010; Drahos 2007; Matthews/Munoz-Tellez 2006; Robinson/Gibson 2011, S. 1894).

Datenexklusivität und Unterlagenschutz: Laut Eimer (2012, S. 30 f.) werden derartige Schutzmechanismen EU-seitig vor allem mit anderen zunehmend industrialisierten Ländern verhandelt. Setzt die Europäische Kommission ihre im Vergleich zu TRIPS definierten höheren Schutzniveaus durch, bezeichnet man diese auch als TRIPS-Plus-Abkommen. Mit Südkorea ist ein entsprechender Unterlagenschutz über 5 Jahre im Abkommen explizit verankert worden. Auch im europäisch-kanadischen Handelsabkommen CETA ist das höhere europäische Schutzniveau (längere Datenexklusivität und ergänzende Schutzzertifikate) ga-

143 Laut Eimer (2012, S. 32) könnte an die Formulierungen zu entwicklungspolitischen Prioritäten zumindest perspektivisch der Aufbau von Arzneimittelproduktionsanlagen vor Ort anknüpfen.

rantiert. Kanada wird sich dem in Europa geltenden Niveau annähern (allerdings mit kürzeren Schutzfristen). Beide Seiten können Ausnahmen zur Ausfuhr an Drittstaaten gewähren (EC 2015, S. 16). Mit der Türkei, den AKP-Staaten und asiatischen Staaten wie z. B. Indien wird über Datenexklusivität und Unterlagenschutz verhandelt, gegenüber anderen Ländern, insbesondere lateinamerikanischen Staaten, wurden zumindest offiziell keine diesbezüglichen Forderungen erhoben.

Entwicklungstendenzen und Gesamteinschätzung

Der Blick auf die von der Europäischen Kommission verhandelten und angestrebten Freihandels-, Assoziations- und Partnerschaftsabkommen sowie die entsprechenden Strategiepapiere zeigt, dass geistige Eigentumsrechte in der EU-Freihandelspolitik in den letzten Jahren zweifellos an Bedeutung gewonnen haben (Eimer 2012, S. 35 f.; Jaeger 2010). Anhand der Analyse in Eimer (2012, S. 36) lässt sich jedoch auch erkennen, dass sich zur Frage, wie sich die EU in den Freihandelsabkommen mit Entwicklungs- und Schwellenländern im Spannungsfeld von industrie- und gesundheitspolitischen Interessen verortet, kein eindeutiges Bild ergibt:

Zum einen lässt sich zwischen den einzelnen Abkommen eine erhebliche Differenzierung ausmachen. Dies entspricht der von der Kommission auch offiziell propagierten Linie, auf einen einheitlichen Ansatz zu verzichten (EC 2012). Ein höheres Schutzniveau wird vor allem mit Industrieländern (Südkorea, Kanada, USA) aber auch einzelnen Schwellenländern ausgehandelt (Südafrika) oder angestrebt (Indien), wohingegen die Forderungen gegenüber Entwicklungsländern deutlich niedriger ausfallen. Geografisch ist auffällig, dass die Abkommen mit südamerikanischen Ländern zumeist weniger rigorose Standards enthalten als Vereinbarungen mit asiatischen, aber auch afrikanischen Staaten.

Zum anderen enthalten die Verträge etliche inhaltliche Ambivalenzen. Auf der einen Seite ist festzustellen, dass es bislang kaum zu expliziten oder gar systematischen Einschränkungen der TRIPS-Flexibilitäten gekommen ist. Tatsächlich sind in einigen Abkommen sogar Passagen zu finden, in denen entwicklungs- und gesundheitspolitische Anliegen bekräftigt werden (z. B. CETA). Gleichzeitig enthalten viele der Abkommen auf der anderen Seite aber Klauseln, die zur Anpassung des Schutzniveaus an europäische oder gar international höchste Standards verpflichten – was je nach Auslegung sehr wohl dazu genutzt werden könnte, die Spielräume des TRIPS-Abkommens einzugrenzen.

Bisher gibt es keine Belege, dass EU-Handelsverträge nationale Freiräume, die durch das TRIPS-Abkommen und die Doha-Erklärung eröffnet werden, systematisch beschneiden. Auch weil die Verträge in aller Regel so offen, teilweise auch ambivalent formuliert sind, dass sie einen weiten Implementierungsspielraum bieten, der sowohl im Interesse der Patentinhaber als auch im Sinne gesundheits- und entwicklungspolitischer Anliegen genutzt werden kann (Eimer 2012, S. 34 ff.).

Festzuhalten ist allerdings auch, dass die EU zunehmend Wert legt auf eine innerstaatliche Rechtsdurchsetzung (u. a. behördliche Kooperationen, technische Unterstützung) mitunter auch auf ergänzende Schutzzertifikate bzw. Unterlagenschutz. Die konkrete Ausrichtung der technischen Assistenz bei der verbesserten Rechtsdurchsetzung – zum Großteil von der WIPO organisiert – wird in der entwicklungspolitischen Literatur meist kritisch beurteilt

(Deere-Birbeck/Marchant 2010; Drahos 2007; Matthews/Munoz-Tellez 2006; Robinson/Gibson 2011, S. 1894). Angesichts der Ambivalenz vieler vertraglicher Formulierungen lassen sich diese Befürchtungen nicht von der Hand weisen. Gleichwohl können sie auch dahingehend interpretiert werden, TRIPS-Flexibilitäten umfassend zu nutzen (z. B. Know-how zur kritischen Beurteilung von Patentanträgen, Beschränkung von Evergreeningtendenzen, effiziente Beantragung von Zwangslizenzen; Tab. V.1).

Initiativen zur gemeinsamen Nutzung von Patenten sowie Open-Source-Ansätze

3.

Die Debatte um das Für und Wider von Patenten, die seit der Jahrtausendwende maßgeblich anhand von Arzneimitteln zur Behandlung von HIV/Aids geführt worden ist, wurde nicht nur konfrontativ ausgefochten. Sie brachte neben den TRIPS-Flexibilitäten auch weitere Ideen und Initiativen hervor. WHO, WIPO und WTO kooperieren auf Arbeitsebene, um Fragen zu Public Health, geistigem Eigentum und Handel zu diskutieren und an einem verbesserten Interessenausgleich zu arbeiten.¹⁴⁴ Es gibt Versuche, Patente sozialverträglich auszulizenzieren (Kap. V.3.1), gemeinsam zu nutzen (Kap. V.3.2) oder eine alleinige kommerzielle Verwertung gemeinsam geschaffenen Wissens zu verhindern (Kap. V.3.3).

Sozialverträgliche Lizenzen

3.1

Sozialverträgliche Lizenzen (Equitable Licencing) stehen für eine faire Verwertung von Erfindungen, die aus öffentlicher Förderung hervorgehen – insbesondere aus der Grundlagenforschung in akademischen FuE-Einrichtungen (Moldenhauer et al. 2012, S. 137 ff.). Demnach soll eine Auslizenzierung von Patenten an die Bedingung geknüpft werden, dass bei einer späteren Produktzulassung bezahlbare Preise in Entwicklungsländern zugesichert werden. Deutsche zivilgesellschaftliche Organisationen haben dieses Vorgehen, das bisher eher bei Produkten mit begrenztem Entwicklungsaufwand ausprobiert wurde, auf den Arzneimittel- und Medizinproduktebereich übertragen und der WHO als ein neues FuE-Instrument vorgeschlagen (Wagner-Alfs 2009). 2010 wurden eine Sammlung von Vertragsbausteinen und ein Leitfaden für Juristen und Experten aus Patentverwertung, Technologietransfer und Industrie zusammengestellt, die eine Handreichung für die Ausarbeitung von entsprechenden Lizenzverträgen bilden sollen (Godt 2010).

Umfassende Untersuchungen zur Implementierung sozialverträglicher Lizenzen gibt es laut Moldenhauer et al. (2012, S. 138) bisher nicht. Als erste deutsche Institution hat die Berliner Charité eine Klausel in ihre Drittmittelsatzung aufgenommen, die besagt, dass alle Optionen geprüft werden, von der Freigabe geistigen Eigentums bis zu positiven Handlungsverpflichtungen der Industrie, um FuE-Ergebnisse aus Drittmittelprojekten auch für Menschen in Ländern mit geringer Wirtschaftsleistung zugänglich zu machen (Charité

144 www.wipo.int/policy/en/global_health/trilateral_cooperation.html (25.6.2015)

2012, S. 665). Da in Deutschland die Verwertung von Forschungsergebnissen aus akademischen Einrichtungen zunehmend über PVA abgewickelt wird, müssten entsprechende Aktivitäten dort verankert werden. Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 140) würde sich deren Arbeitsauftrag bisher jedoch ausschließlich auf die wirtschaftliche, nicht aber die sozialverträgliche Verwertung von Forschungsergebnissen beziehen. Sozialverträgliches Handeln von akademischen Forschungseinrichtungen ist bisher kein Kriterium zur Leistungsbewertung (Kap. VI.1.7).

Befürworter betonen die besondere Verantwortung der öffentlichen Forschung, da sie prinzipiell von der Gemeinschaft finanziert wird und ihr daher verpflichtet sei. Deshalb müssten neue Modelle für den FuE-Transfer in die Produktentwicklung gefunden werden, mit denen die akademische Forschung in den Dienst eines globalen Nutzens gestellt werden könne. In den öffentlich finanzierten FuE-Einrichtungen in den USA gebe es inzwischen ein viel stärkeres Bewusstsein für diese Problematik (Moldenhauer et al. 2012, S. 138).

Kritiker weisen darauf hin, dass Sozialverträglichkeitsklauseln in Lizenzverträgen Wirtschaftsunternehmen abhalten könnten, die noch notwendigen erheblichen FuE-Aktivitäten bis zur Zulassung zu übernehmen, da die Refinanzierungsrisiken weiter steigen würden. Durch die Verzögerung von FuE-Aktivitäten würde ein globaler Nutzen verhindert.

Patentpools

3.2

Auf der internationalen AIDS-Konferenz 2002 schlug die NGO Knowledge Ecology International vor, Patente in sogenannten Pools gemeinsam zu verwalten und zu nutzen, um den Zielkonflikt aus FuE-Investitionsschutz (von hoher Relevanz für die Industrieländer, in denen die medizinische FuE bisher maßgeblich stattfand) und Arzneimittelzugang (von hoher Relevanz für Entwicklungs- und Schwellenländer, in denen HIV/Aids am weitesten verbreitet ist und die größten Krankheitslasten verursacht; Kap. II.3.2) zumindest abzumildern. Die Idee wurde weiterentwickelt, u. a. auf der Weltgesundheitskonferenz 2008 diskutiert und als machbares Instrument zur Verbesserung der Verfügbarkeit neuerer Arzneimittel in Entwicklungsländern bewertet.

Initiativen zur Zusammenführung und gemeinsamen Nutzung von Patenten wurden mit unterschiedlichen Schwerpunktsetzungen weiterentwickelt: einerseits als Downstreampools, wenn sie vorrangig darauf abzielen, bereits verfügbare Arzneimittel möglichst kostengünstig zugänglich zu machen (z. B. MPP), und andererseits als Upstreampools, wenn sie insbesondere der blockierenden Wirkung von Patenten in FuE-Aktivitäten entgegenwirken sollen (z. B. WIPO Re:Search) (Moldenhauer et al. 2012, S. 127 ff.).

Medicines Patent Pool

Der von Knowledge Ecology International 2002 initiierte Plan für einen Downstreampool, der als Vermittler zwischen Patentinhabern und potenziellen Generikaproduzenten fungiert, wurde zunächst mit der NGO Ärzte ohne Grenzen (Médecins Sans Frontières) und dann mit UNITAID weiterentwickelt und im Jahr 2010 mit dem Medicines Patent Pool (MPP) für HIV/Aidsmedikamente realisiert (Goulding/Palriwala 2012, S. 2). UNITAID beteiligt sich

an den Betriebskosten des MPP über eine eigenständige Stiftung (Medicines Patent Pool Foundation).

Der Patentpool soll einerseits den Zugang zu wichtigen antiretroviralen Therapien in armen Ländern sicherstellen und andererseits Weiterentwicklungen der Substanzen vereinfachen (Moldenhauer et al. 2012, S. 133 ff.; Rottenburg et al. 2012, S. 53). Für die Verbesserung des Arzneimittelzugangs werden zunächst einzelne medizinisch wichtige Substanzen identifiziert, die aufgrund von bestehenden Patenten nicht weitläufig verfügbar sind. Dann wird das Gespräch mit den Patentinhabern der entsprechenden Substanzen gesucht, um auf freiwilliger Basis über eine mögliche Lizenzierung dieser Patente für den Pool zu verhandeln. Bis Ende 2016 wurden mit neun Patenthaltern, darunter sechs MNU, Lizenzvereinbarungen zu diversen Arzneistoffen vereinbart (Beispiele im Kasten V.3). Mit zwei weiteren laufen gegenwärtig Verhandlungen (darunter ist erstmalig ein deutsches MNU).¹⁴⁵ Auch die öffentlich finanzierten US-amerikanischen NIH und erste Universitäten haben 2012 begonnen, HIV/aidsrelevante Patente durch den MPP verwalten zu lassen.

MPP nutzt diese Lizenz und vergibt im nächsten Schritt strukturiert mehrere Sublizenzen an Generikahersteller, die Produktion und Verkauf entsprechender Generika noch während der Patentlaufzeit mit vereinbarten Qualitätsstandards ermöglichen. Bis Juli 2015 wurden nahezu alle Sublizenzen an indische und chinesische Generikahersteller vergeben (insgesamt kooperierte MPP mit 14 Generikaherstellern). Deren Lizenzgebühren fließen teilweise an die Patentinhaber zurück (Kasten V.3). Die in diesem Verfahren hergestellten Generika fließen über UNITAID ausschließlich in bi- und multilaterale Programme zur Arzneimittelbereitstellung. Bis Mitte 2015 wurden Therapeutika im Umfang von 2,2 Mrd. Tabletten bzw. 6 Mio. Patientenjahre über den MPP bereitgestellt. MPP schätzt, dass die internationale Gebergemeinschaft durch dieses Verfahren ca. 1,2 bis 1,4 Mrd. US-Dollar weniger für die Abnahmemenge bezahlte und Programme entsprechend ausdehnen konnte.

Kasten V.3

Kooperation im Rahmen des MPP (Beispiel)

Abbott Laboratories hat 2013 einen Teil seiner Aktivitäten, darunter die zu HIV/Aids, vom Unternehmen abgespalten und an das neugegründete MNU AbbVie übertragen, das mit MPP eine Lizenzvereinbarung für die generische Herstellung von Kaletra[®] ausschließlich zur pädiatrischen Verwendung abgeschlossen hat (Nov. 2014). Diese Vereinbarung erlaubt die generische Versorgung von 99 % aller HIV-infizierten Kinder weltweit (insgesamt 102 Länder). Damit verzichtet AbbVie nicht nur in den ärmsten Ländern, sondern mehrheitlich auch in sogenannten Middle-Income Countries (MIC) auf eine Beteiligung der FuE-Refinanzierung. Durch die Vereinbarung soll auch die Paediatric HIV Treatment Initiative (Kooperation zwischen UNITAID, MPP, DNDi und der Clinton Health Access Initiative) unterstützt werden, die FuE zu weiteren kindgerechten HIV-Therapeutika forciert.¹⁴⁶

¹⁴⁵ www.medicinespatentpool.org/licensing/company-engagement/ (15.6.2015)

¹⁴⁶ www.medicinespatentpool.org/mpp-signs-licensing-agreement-with-abbvie-for-hiv-paediatric-formulations-of-lopinavir-and-ritonavir/ (3.8.2015)

Auch die Unternehmen GSK und Pfizer bündeln ihre HIV/Aidsaktivitäten seit 2009 im Joint Venture ViiV Healthcare (ein weiteres japanisches Unternehmen kam 2012 dazu). ViiV kooperiert seit 2013 mit dem MPP. 2014 hat der MPP erstmals bereits unmittelbar nach der Zulassung durch die FDA und EMA eine umfassende Nutzungslizenz sowohl zur Generikaproduktion als auch zur Weiterentwicklung erhalten. ViiV verzichtet auf Lizenzgebühren für die pädiatrische Verwendung (in derzeit 121 Ländern), aber auch für die Versorgung Erwachsener über öffentliche oder Nonprofit-HIV-Programme in allen LDC, LIC und/oder SSA. Für weitere sechs MIC (Ägypten, Indien, Indonesien, Philippinen, Turkmenistan, Vietnam) wurden gestaffelte Lizenzgebühren auf der Basis der jeweiligen Pro-Kopf-Einkommen vereinbart.¹⁴⁷

Moldenhauer et al. (2012, S. 135) weisen auf eine hochgradige Transparenz der MPP-Vereinbarungen hin, was bei Lizenz- und Preisverhandlungen im Arzneimittelbereich sehr ungewöhnlich sei und Verhandlungsstrategien argumentativ besser unterfüttere. Der MPP zeige, dass ein Patenthandling zum Vorteil von Entwicklungs- und Schwellenländern möglich sei. Unklar sei, inwiefern das zweite Ziel, die Weiterentwicklung der Substanzen z. B. zu neuen Wirkstoffkombinationen, durch den MPP tatsächlich befördert werden könne. Rottenburg et al. (2012, S. 53) weisen darauf hin, dass regionale Beschränkungen möglich seien und aufgrund der Freiwilligkeit Hersteller sich auch weigern könnten.

Patentpool WIPO Re:Search

Relativ zeitgleich zum MPP startete der Pharmakonzern GSK 2010 seinen Pool for Open Innovation against NTD (Kap. IV.2.2). Er wurde Ende 2011 unter dem Dach der WIPO mit weiteren Initiativen privater und öffentlicher Akteure zur gegenseitigen Patentnutzung zu WIPO Re:Search zusammengeführt und ausgedehnt (Moldenhauer et al. 2012, S. 129 ff.). Daten, Unterlagen und Patente können zur Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zur Bekämpfung von 21 definierten Krankheiten (Tuberkulose, Malaria, NTD) gemeinsam genutzt werden (Goulding/Palriwala 2012, S. 2). Der Patentpool wird von der US-amerikanischen Nonprofitinstitution BIO Ventures for Global Health verwaltet, die auch den Global Health Primer betreibt (Kap. II.4.1). Über ein zentrales Portal werden Daten und Unterlagen für FuE-Aktivitäten in den genannten Bereichen kostenlos bereitgestellt, können genutzt und weiterentwickelt werden. Im Falle einer Produktzulassung werden entsprechende Produktionslizenzen für LDC kostenlos vergeben. Wenn diese über keine ausreichenden eigenen Produktionskapazitäten verfügen (was häufig der Fall sein wird), müssen die Arzneimittel importiert werden. Für andere Entwicklungs- und Schwellenländer werden die Lizenzbedingungen fallweise verhandelt (Marusak Hermann 2011), was durch Hilfsorganisationen teilweise kritisiert wird (Moldenhauer et al. 2012, S. 130).

Bis Ende 2016 beteiligten sich mehr als 100 akademische Forschungseinrichtungen, PDP und MNU aus 6 Kontinenten (vor allem aus den USA, Großbritannien, Australien,

¹⁴⁷ www.medicinespatentpool.org/medicines-patent-pool-viiv-healthcare-sign-licence-for-the-most-recent-hiv-medicine-to-have-received-regulatory-approval/ (3.8.2015)

Kanada, der Schweiz und afrikanischen Ländern; inzwischen ist auch ein deutsches MNU darunter).¹⁴⁸

Eine Reihe von Experten bezweifelt, dass insbesondere bei den 17 von der WHO als NTD definierten Krankheiten die innovationssteigernde Wirkung tatsächlich sehr groß ist, da aufgrund der viel zu geringen Nachfrage und des Marktversagens Patente ohnehin kaum relevant sind. Interessanter dürfte eher die Beobachtung möglicher Effekte in Bezug auf Malaria und Tuberkulose sein – Krankheiten der »großen Drei« mit größerer Nachfrage. Vorteile würden sich insgesamt jedoch durch verbesserte Koordination und Vernetzung der beteiligten Forschungsakteure ergeben (Goulding/Palriwala 2012, S. 4). Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 130) ist einer der größten Vorteile solcher Patentpools, dass damit Patentblockaden begegnet werden könne und dass im Sinne eines »one stop shops« mehrere wichtige Lizenzen zentral zugänglich werden. Dies gelingt umso besser, je mehr FuE-Akteure sich beteiligen. Ebenso wie offene Wirkstoffbibliotheken können Upstreampatentpools vor allem den Zugang zu FuE-Aktivitäten und deren Forschungsdaten und -ergebnissen verbessern. Für LDC werden die FuE-Kosten vollständig von den Produktpreisen entkoppelt.

Medikamentenentwicklung durch Open Source oder Crowdsourcing?

3.3

Während Patentpools wesentlich auf eine bessere Zugänglichkeit von wissenschaftlichen Ergebnissen und verfügbaren Arzneimitteln und Medizinprodukten abzielen und die bessere Koordination und Vernetzung von Forschungsakteuren eher ein Nebeneffekt ist, steht bei Open-Source-Initiativen diese Zusammenarbeit unterschiedlicher Forschungsakteure im Mittelpunkt (Moldenhauer et al. 2012, S. 140 ff.), bisher ausschließlich in Bereichen der Grundlagenforschung. Erste Ideen der Open-Source-Medikamentenentwicklung sind vor ca. 10 Jahren entstanden (z. B. Boettiger/Burk 2004; Cukier 2003; Maurer et al. 2004; Munos 2006). Der Begriff Open Source ist der Softwareentwicklung entlehnt. Dort steht er für die freie Verfügbarkeit des Quellcodes eines Computerprogramms und eine dadurch mögliche kollaborative (Weiter-)Entwicklung, die gewährleistet, dass ursprüngliche Nutzungsbedingungen erhalten bleiben (Freies muss frei bleiben). Für diesen Ansatz wurden im Rahmen der entsprechenden Rechtsgrundlage (Urheberrecht) Lizenzierungsmodelle mit sogenannten Copyleftklauseln entwickelt. Anders als bei einer generellen Freigabe, bei der ein Ergebnis bzw. Produkt ungeschützt ist und von anderen weiterentwickelt und dann kommerziell genutzt werden kann, verbietet eine Open-Source-Lizenz eine nachgelagerte Kommerzialisierung von ehemals frei nutzbaren Ergebnissen bzw. Produkten. Laut Masum/Harris (2011, S. 8) umfasst Open Source in der Medikamentenentwicklung

- freies und unbeschränktes Teilen von Daten, Ergebnissen und Wissen (Open Data und Open Access),
- Zusammenarbeit unterschiedlicher FuE-Akteure (Open Collaboration) sowie

148 www.wipo.int/research/en/about/members.html (20.3.2017)

- Verfahrensregeln (z. B. Lizenzen), die einen offenen Zugang zu möglichen Produkten sicherstellen (Open Rules).

Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 140 ff.) hat dieser Ansatz einige Gemeinsamkeiten mit dem von der Pharmaindustrie selbst vorangetriebenen Konzept der Open Innovation (Kap. IV.2.2), geht jedoch darüber hinaus. Beide Ansätze beziehen sich auf die Öffnung von vormals unternehmensinternen FuE-Aktivitäten und wollen durch kollaboratives Vorgehen die Erfolgsaussichten von Forschungsprozessen maximieren. Bei den Open-Innovation-Initiativen der Industrie wird das Patentprinzip, das auf temporären exklusiven gewerblichen Nutzungsrechten basiert, nicht generell infrage gestellt, sondern meist nur für einige Bereiche eingeschränkt (einzelne Krankheiten, ausgewählte Länder, in denen eine gewerbliche Nutzung ohnehin nicht funktioniert). Die Ideen der Open-Source-Medikamentenentwicklung gehen mit einer weitgehenden Abkehr von exklusiven gewerblichen Nutzungsrechten einher.

Moldenhauer et al. (2012, S. 140 ff.) nennen zwei Anwendungsbeispiele: einerseits die von der Tropical Disease Initiative seit 2006 betriebene Plattform Synaptic Leap und andererseits das von der indischen Regierung 2008 initiierte Open Source Drug Discovery Projekt.¹⁴⁹ Beide Initiativen stellen Crowdsourcingprojekte dar, die auf der unentgeltlichen Mitarbeit von Freiwilligen beruhen. Beide nennen Malaria und Tuberkulose (die erste auch Schistosomiasis und Toxoplasmose) als Aktivitätsfelder. Auf der Homepage von Synaptic Leap wird an die Open-Innovation-Initiative des Pharmaunternehmens GSK angeknüpft (Kap. IV.2.2). Beide Projekte sind bisher auf die Grundlagenforschung beschränkt – die Phase, die ohnehin von der größten Offenheit und Kooperation geprägt ist (Kap. IV.2.1). Weitgehend unklar bleibt das genaue Aktivitätsspektrum der genannten Initiativen. Moldenhauer et al. (2012, S. 141 ff.) berichten u. a., dass beim indischen Open-Source-Drug-Discovery-Projekt bereits veröffentlichte genetische Informationen des Tuberkuloseerregers vor allem von Studierenden gesammelt, in einer kollaborativen Datenbank abgelegt und kommentiert würden. Außerdem würden Projektteilnehmer mögliche Funktionen einiger Gene durch computergestützte Modelle in interaktiver Zusammenarbeit zu ergründen versuchen. Insbesondere für die wissenschaftliche Ausbildung dürften diese Aktivitäten hilfreich sein.

Inwiefern aus diesen Aktivitäten bereits nennenswerte FuE-Fortschritte hervorgebracht werden konnten, ist dem TAB nicht bekannt. Inwiefern jenseits der Grundlagenforschung solche Initiativen klinische Studien nach den derzeit gültigen GCP-Standards durchführen könnten, ist ebenfalls unklar. Offen sind insbesondere Verantwortung- und Haftungsfragen.

Fazit und Schlussfolgerungen

4.

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich in allen Industrieländern ein medizinisch-technisches Innovationssystem herausgebildet, das von Herstellern neuartiger Arzneimittel und Medizin-

149 http://sgt.cnag.cat/TDI/?page_id=2, www.thesynapticleap.org, www.osdd.net (25.6.2015)

produkte erhebliche FuE-Leistungen fordert. Im Gegenzug werden ihnen auf nationalstaatlicher Ebene Schutzrechte am geistigen Eigentum gewährt, die ihnen eine zeitlich befristete, alleinige gewerbliche Nutzung der FuE-Ergebnisse zusichern. Dadurch konnten vielfältige FuE-Aktivitäten kommerzialisiert und entsprechende Kosten über spätere Produktpreise refinanziert werden. Dabei werden öffentliche Haushalte, die je nach Land in unterschiedlicher Art und Weise das nationale Gesundheitssystem mitfinanzieren (entweder direkt oder über Krankenkassen), nicht durch die Finanzierung der Produktentwicklung belastet, sondern durch die Erstattung des Einsatzes resultierender Arzneimittel, für die der zunächst alleinige Hersteller den Preis selbst festsetzen kann. Marktsegmente mit großer Nachfrage und umfangreichen Schutzrechten, die neben der Refinanzierung der FuE-Investitionen auch Gewinne erwarten lassen, stellen einen erheblichen FuE-Anreiz dar und ziehen Investitionen an. Marktbereiche ohne umfangreiche Nachfrage und/oder mit geringem Innovationsschutz werden forschungsseitig vernachlässigt, auch in Industrieländern (FuE-Problem bei Marktversagen). Instrumente, die versagenden Marktmechanismen innerhalb der Industrieländer entgegenwirken sollen, bieten Ansatzpunkte, um auch FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu stärken. Einige sind bereits etabliert (u. a. öffentliche Förderung, Gebührennachlässe bei Prüfungs- und Zulassungsverfahren), andere werden kontrovers diskutiert (u. a. Steuergutschriften, FuE-Fonds) (Tab. V.1; ausführlich in Kap. VI). Sie tragen dazu bei, dass ein Teil der FuE-Kosten nicht über Produktpreise refinanziert werden muss und/oder dass zusätzliche FuE-Anreize gesetzt werden.

Wegen des erheblichen FuE-Aufwands (Kap. IV) zur Bereitstellung neuer Arzneimittel und des in den Industrieländern kontinuierlich ausgeweiteten Schutzes entsprechender Innovationen (durch Patente, ergänzende Schutzzertifikate, Datenexklusivität, Unterlagen-schutz; Kap. V.1), den Arzneimittelentwickler mitunter exzessiv nutzen (Abb. V.2), dürfen Originalpräparate lange Zeit nicht kopiert werden und bleiben trotz grundsätzlicher Verfügbarkeit vor allem für Entwicklungs- und Schwellenländer vielfach zu teuer (Zugangsproblem). Die völkerrechtlichen Patentabkommen schlossen Umgehungsstrategien einzelner Schwellenländer zunehmend aus. Sie stärken den FuE-Investitionsschutz weltweit. Jedoch sollen sie im Zielkonflikt zwischen diesem Investitionsschutz und der Arzneimittelversorgung bei gesundheitspolitischen Risiken auf nationalstaatlicher Ebene auch vermitteln. Insbesondere sollen die Flexibilitäten des TRIPS-Abkommens das Zugangsproblem für arme Länder begrenzen.

TRIPS ist darauf ausgerichtet, handelsbezogene Aspekte der Rechte geistigen Eigentums zu regeln. Das setzt jedoch voraus, dass Produkte bzw. Arzneimittel entwickelt, zugelassen und damit handelbar sind. Entwickelt wurden diese Arzneimittel in den vergangenen Jahren jedoch nahezu ausschließlich zu Krankheiten, bei denen funktionierende Marktmechanismen unterstellt wurden. Die bisher im Rahmen der TRIPS-Flexibilitäten verhandelten Fälle des Interessenausgleichs bezogen sich ausschließlich auf Arzneimittel zur Behandlung von HIV/Aids oder Typ-I-Krankheiten (ausführlicher in Beal/Kuhn 2012). Damit kann durch die TRIPS-Flexibilitäten und möglicherweise weitere bilaterale Handelsabkommen das Zugangsproblem für Entwicklungs- und Schwellenländer beeinflusst werden. Es gibt unterschiedliche Einschätzungen zu der Frage, ob das Zugangsproblem verstärkt oder verringert wird.

Um den Arzneimittelzugang für Entwicklungs- und Schwellenländer zu verbessern, wird der tendenziell konfrontative Lösungsansatz über die Ausreizung der Flexibilitäten des TRIPS-Abkommens seit einigen Jahren durch eher kooperative Ansätze der gemeinschaftlichen Patentnutzung (z. B. Patentpools) ergänzt. Diese neuen kooperativen Ansätze, auch wenn sie sich bisher nur auf wenige Krankheiten erstrecken und eine Teilnahme freiwillig ist, ergänzen und stärken die globalen Initiativen zur sozialverträglichen Arzneimittelbereitstellung (Kasten IV.8).

Die Flexibilitäten des TRIPS-Abkommens, Downstreampatentpools und Arzneimittelbereitstellungsprogramme sind darauf ausgelegt, den Zugang zu Arzneimitteln abzusichern und gegebenenfalls zu vereinfachen. Ungenügende Forschungsanreize vor allem zu Krankheiten, die fast ausschließlich in Entwicklungs- und Schwellenländern auftreten, können vor allem Handelsverträge nicht kompensieren (FuE-Problem).¹⁵⁰ Denn Handelsverträge strukturieren Marktmechanismen, die ja per Definition bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten versagen (Kap. II.2.1). Bei zahlungsschwacher Nachfrage (d. h., wenn über die Produktpreise die FuE-Kosten nicht in ausreichendem Maße refinanziert und keine Gewinne erwartet werden können) funktioniert das Finanzierungsprinzip mittels geistiger Eigentumsrechte zumindest nicht vollständig. Je ungünstiger das Verhältnis zwischen notwendigem FuE-Aufwand und (Re-)Finanzierungsmöglichkeiten über den Verkauf der Produkte ist, desto wichtiger werden ergänzende und/oder alternative Finanzierungsmechanismen für die notwendigen FuE-Aktivitäten, die deren Kosten bzw. deren Refinanzierung von den Produktpreisen entkoppeln.

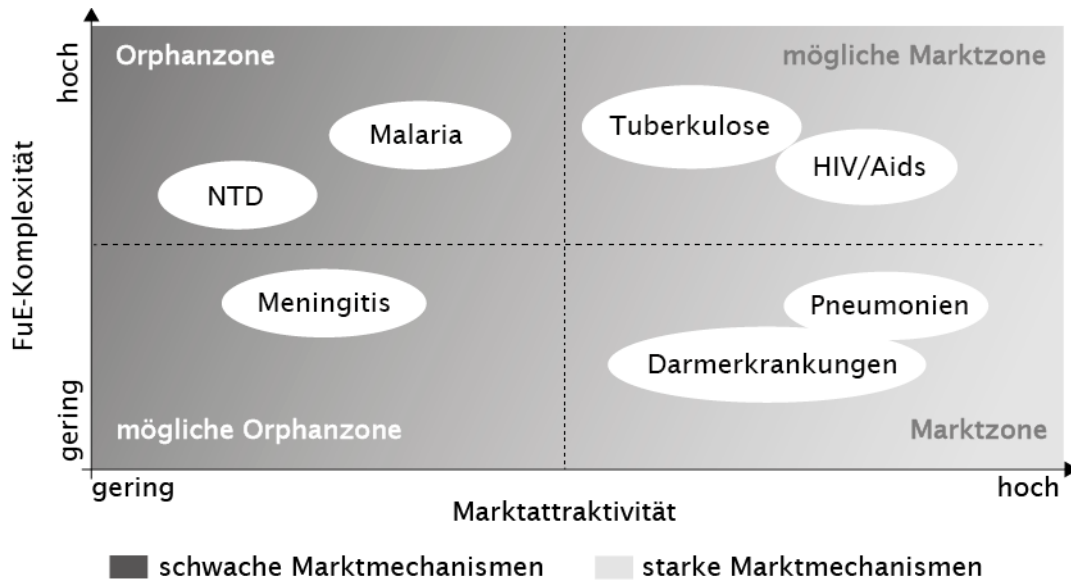
Für Überlegungen zur Passgenauigkeit unterschiedlicher Ansätze hat Roberts (2004, S.4) den Sachverhalt der versagenden Marktmechanismen anhand einer Feldeinteilung strukturiert und Typ-II- und Typ-III-Krankheiten zugeordnet (Abb. V.3). Die Abbildung dient einer groben schematischen Darstellung, nicht aber der konkreten Positionierung einzelner Krankheiten innerhalb des Schemas.

Marktversagen als bestimmendes Kriterium für vernachlässigte Krankheiten (Kap. II.2.1) ist in der Darstellung links oben (graue Bereiche) am stärksten und rechts unten am schwächsten ausgeprägt. Je höher der FuE-Aufwand und je kleiner bzw. zahlungsschwächer die Nachfrage, desto wichtiger werden Ergänzungen oder Alternativen zu marktwirtschaftlichen FuE-Finanzierungsmechanismen, weil über den Absatz der FuE-Aufwand nicht refinanziert werden kann.

150 Das Argument, dass privates FuE-Engagement durch TRIPS-Flexibilitäten abgeschreckt werden könnte, hält dem Praxistest kaum stand, denn diese wurden für vernachlässigte Krankheiten bisher nicht aktiviert (Beal/Kuhn 2012). Einzig anhand von HIV/Aids könnte dies geprüft werden.

Abb. V.3

FuE-Aufwand und Marktschwächen bei vernachlässigten Krankheiten



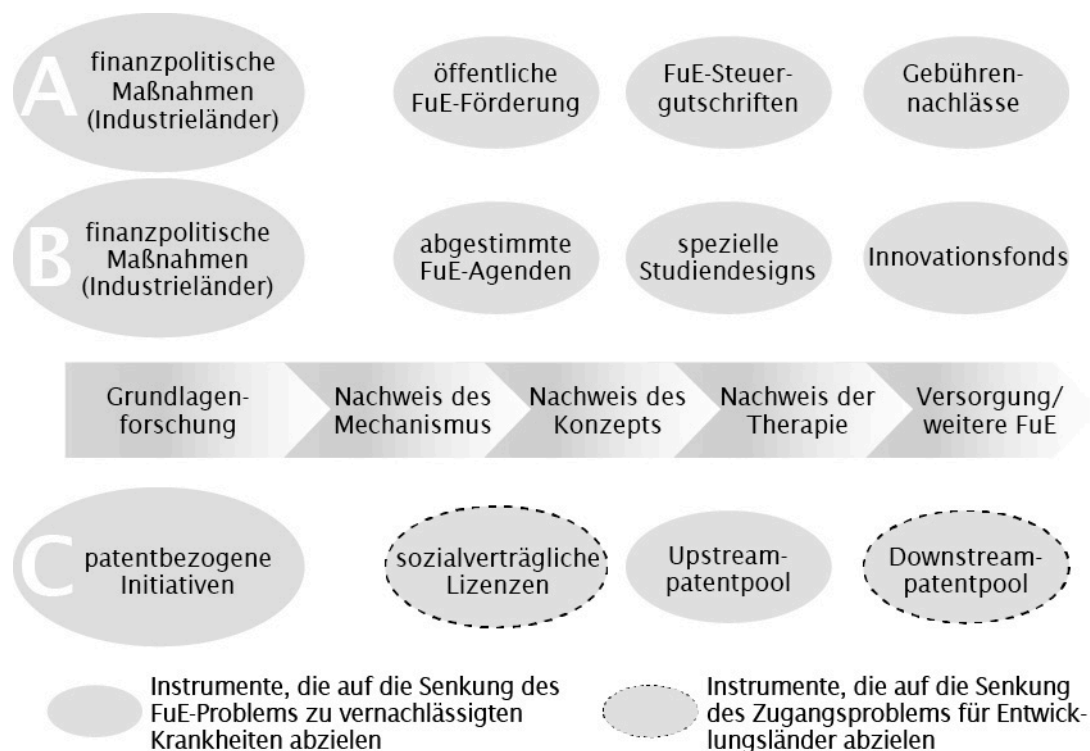
Quelle: nach Roberts 2004, S. 4

Je schwächer die Marktmechanismen, desto weniger Bedeutung wird auch den Schutzrechten am geistigen Eigentum beigemessen, was durch das Verhalten der MNU belegt werden kann. Sie sind bei nahezu vollständigem Marktversagen am ehesten bereit, diese Schutzrechte bereits in FuE-Phasen zu teilen (z. B. durch Patentpools wie WIPO Re:Search) und gemeinsam zu nutzen (Open-Innovation-Aktivitäten; Kap. IV.2.2). Gemeinsame Nutzungskonzepte für Patente sind bisher auf die »großen Drei« und NTD beschränkt. Andere Typ-II-Krankheiten liegen bisher nicht im Fokus. Initiativen zur gemeinsamen Nutzung von Arzneimittelpatenten auch bei Typ-I-Krankheiten für Entwicklungs- und Schwellenländer sind lediglich im Verfahren der sozialverträglichen Lizenzen verankert, jedoch ist bei diesen bisher keine tatsächliche Praxisrelevanz erkennbar. MNU kämpfen um die Einhaltung dieser Patente in Schwellenländern (vor allem Indien) seit Jahren vehement.

Die in Abbildung V.3 vorgeschlagene Struktur bietet ein grobes Raster, um die Passfähigkeit unterschiedlicher zusätzlicher FuE-Finanzierungsmaßnahmen verorten zu können. Bei häufig auftretenden Erkrankungen wie z. B. Darm- und Atemwegserkrankungen (die auch in den Industrieländern eine gewisse Verbreitung haben), könnten Maßnahmen zur Stärkung von Marktmechanismen eine Möglichkeit sein, FuE-Aktivitäten anzureizen (Steuergutschriften, Gebührenerlässe; Kap. V.1.3). Bei nur geringer und/oder zahlungsschwacher Nachfrage (vor allem NTD) wird auch eine erhebliche Stärkung von Marktmechanismen nicht ausreichen, um die erforderlichen FuE-Aktivitäten anzureizen. Hier sind andere Finanzierungsformen, die nicht auf einer Refinanzierung von FuE-Kosten aufbauen, erheblich wichtiger (z. B. öffentliche Finanzierung). In Abbildung V.4. werden die in diesem Kapitel vorgestellten Instrumente (Kap. V.1.3 u. V.3) noch einmal grafisch zusammengefasst.

Abb. V.4

Instrumente zur Stärkung von PRDN-FuE (Teil 2)



Eigene Darstellung

Nationale forschungspolitische Maßnahmen (A)

In allen Industrieländern werden bei national versagenden Marktmechanismen FuE-Aktivitäten stärker öffentlich gefördert, in erster Linie durch staatliche Forschungsprogramme. Einige Industrieländer reduzieren zusätzlich die Steuern auf spezifische FuE-Aktivitäten und geben Gebührennachlässe bei staatlichen Prüf- und Kontrollaufgaben, um explizit privatwirtschaftliches Engagement zu befördern (z. B. Orphan-Drug-Verfahren). Die nationalen forschungspolitischen Lösungsansätze, mit denen explizit das PRND-Forschungsproblem verringert werden soll, werden im nachfolgenden Kapitel VI vertiefend behandelt.

Internationale forschungspolitische Maßnahmen (B)

Spezielle Studiendesigns sind insbesondere bei sehr seltenen und gravierenden Krankheiten erforderlich. Die derzeitigen Prüfverfahren für die Entwicklung eines Ebolaimpfstoffs zeigen, dass diese Maßnahme nicht nur theoretisch möglich ist, sondern auch praktisch angewendet wird. Dadurch kann der FuE-Aufwand bis zur Zulassung gesenkt werden. In den Industrieländern geht diese Maßnahme jedoch mit der weiteren Überprüfung von Sicherheit und Wirksamkeit unter Anwendungsbedingungen einher – eine Herausforderung für Entwicklungsländer, die keine umfangreichen Gesundheitssysteme haben. Sie müssen eine für ihre Situation praktikable Form der Sicherheitsüberwachung etablieren (z. B. mittels mobiler und/oder digitaler Services).

Eine weitere Herausforderung ist die internationale Abstimmung von FuE-Aktivitäten – nicht nur für Entwicklungsländer. Für einzelne Krankheiten ist es inzwischen gelungen, einen FuE-Bedarf und die dafür erforderlichen Aufgaben und Aktivitäten zu definieren. Zu den Vorreitern dieser globalen FuE-Bedarfsfeststellung gehören die krankheitsbezogenen globalen Initiativen Stop TB Partnership und Roll Back Malaria Partnership (Kap. II.4.1). Ausgehend von diesem FuE-Bedarf schätzen die Initiativen auch die erforderlichen Finanzierungsmittel ab.

Als nächster Schritt werden bei versagenden Marktmechanismen mitunter spezielle internationale Forschungs- oder Innovationsfonds gefordert, um die FuE-Aktivitäten in einem zentralisierten Verfahren finanzieren zu können. Das nachfolgende Kapitel VI versucht auch zu dieser Maßnahme, den Stand der Diskussion und der Realisierung abzubilden.

Patentbezogene Initiativen (C)

Von den in diesem Kapitel vorgestellten patentbezogenen Initiativen dürfte der Upstream-patentpool WIPO Re:Search am ehesten einen Beitrag zur Verringerung des Forschungsproblems bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten leisten. Mitglieder dieses Pools, sowohl akademische als auch privatwirtschaftliche, bezeichnen dies mitunter als Open-Innovation-Maßnahme, da Patente, Unterlagen und Daten für PRND-FuE gemeinsam genutzt werden. Da die am wenigsten entwickelten Länder kostenlose Produktionslizenzen erhalten, falls die FuE-Aktivitäten in eine Produktzulassung münden, wird mit diesem Verfahren auch das Zugangsproblem adressiert. Eine vertiefte Analyse der Folgedimensionen für öffentliche und private FuE-Einrichtungen sollte den Entscheidungsprozess für oder gegen eine Beteiligung fundieren.

Sozialverträgliche Lizenzen und Downstreampatentpools sind darauf ausgerichtet, das Zugangsproblem für Entwicklungsländer zu verringern. FuE-Anreize sind damit nicht direkt verbunden. Kritiker unterstellen ihnen vielmehr negative FuE-Anreize. Praxisbelege gibt es dafür bisher nicht.

Staatliche Maßnahmen zur Unterstützung von FuE zu vernachlässigten Krankheiten

VI.

Seit der zunehmenden Thematisierung der zu geringen FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten (PRND) um die Jahrtausendwende werden unterschiedliche Ansätze diskutiert, um FuE-Aktivitäten zu finanzieren und zusätzliche Anreize zu schaffen. Diese Anreize knüpfen teilweise an die bereits etablierten Instrumente zum Ausgleich von Marktversagen in anderen medizinisch-technischen Bereichen an (Kap. V.1.3) und entwickeln diese unter Berücksichtigung der PRND-Spezifika weiter.

Wie in allen Industrieländern wird auch in Deutschland die marktwirtschaftliche FuE-Finanzierung im Gesundheitsbereich in erheblichem Maße durch die direkte öffentliche Forschungsförderung¹⁵¹ ergänzt. Seit 2010 strukturiert das Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung diese Aktivitäten auf Bundesebene, für die das BMBF und das BMG maßgeblich zuständig sind. Eines von sechs Aktivitätsfeldern wird in der globalen Herausforderung durch Krankheiten und der internationalen Kooperation zu deren Lösung gesehen, PRND werden diesbezüglich bereits genannt (Bundesregierung 2010, S.47 ff.). Noch spezifischer strukturiert das BMBF im erstmalig 2011 aufgelegten und 2015 fortgesetzten Förderkonzept für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten und in der ressorteigenen Afrika-Strategie ab 2014 seine entsprechenden Aktivitäten (BMBF 2011, 2014a u. 2015).

Das nationale Förderkonzept hat vier Komponenten, die in den Kapiteln VI.1 bis VI.3 vorgestellt werden. Kapitel VI.1 widmet sich den nationalen Förderangeboten, die laut PRND-Förderkonzept ausgebaut werden sollen (Komponente 1), und der Unterstützung afrikanischer Forschungsnetzwerke (Komponente 4). Kapitel VI.2 stellt die relevanten europäischen FuE-Förderungen, insbesondere die EDCTP, vor (Komponente 2). Kapitel VI.3 thematisiert das Vorgehen der PDP, für die ein spezifisches Förderangebot aufgebaut wurde (Komponente 3). In Kapitel VI.4 wird zum Vergleich das Engagement der US-amerikanischen und britischen Regierungen kurz skizziert. Beide Länder gelten als Vorreiter der Unterstützung von PRND-FuE und beim Test neuer Verfahren und Finanzierungsmechanismen.

Kapitel VI.5 stellt weitere Ideen und Initiativen vor, um FuE zu vernachlässigten Krankheiten anzuregen und/oder zu finanzieren. Manche existieren bisher nur als Idee, zu anderen werden derzeit erste Praxiserfahrungen gesammelt. Bei einer stärkeren Bündelung und Abstimmung des Einsatzes von FuE-Mitteln, was vor allem durch die WHO seit Jahren gefordert wird, stellen sich etliche Fragen nach der Steuerung und nach den Vergabestrukturen. Kapitel VI.6 beleuchtet kurz die Möglichkeiten und Grenzen, dies unter dem Dach der WHO zu verhandeln. Kapitel VI.7 fasst die wesentlichen Aussagen und Initiativen zur Stärkung der PRND-FuE zusammen.

¹⁵¹ Stiftungen werden nicht differenziert betrachtet. Die einzige maßgeblich relevante ist die Deutsche Volkswagenstiftung. Da sie mit öffentlichen Mitteln eingerichtet wurde und Vertreter aus Bundes- und Landesregierung das leitende Kuratorium bilden, wird sie nachfolgend als ein öffentlicher Förderer aufgefasst. Von der Vielzahl kleinerer philanthropischer Stiftungen in Deutschland ist keine explizit auf die Forschungsförderung zu PRND ausgerichtet (www.stiftungen.org [2.7.2015]).

Nationale FuE-Förderinstrumente in Deutschland

1.

Der Maßnahmenkatalog zur wissenschaftlichen Förderung ist in Deutschland komplex strukturiert, mit einer historisch gewachsenen Aufgabenteilung zwischen Bund und Ländern sowie zwischen institutioneller, projektbezogener und personeller Förderung, die unterschiedliche FuE-Akteure adressieren. Für unterschiedliche Berichtslegungen werden diese Fördermaßnahmen jeweils eigenständig strukturiert, zusammengefasst und ausgewiesen (z. B. Berichte zu Forschung und Innovation, u. a. Bundesregierung 2014; EFI 2015).

Institutionelle FuE-Förderung

1.1

Ziele der institutionellen Forschungsförderung sind die Sicherung und der Ausbau der gesamten öffentlichen Forschungsinfrastruktur in Deutschland, sowohl materiell als auch personell. Mit öffentlichen Mitteln (Erst- und Zweitmittel) werden in Deutschland gefördert (Moldenhauer et al. 2012, S. 52 ff.)

- > Hochschulen und Universitäten (relevante Einrichtungen werden in Kap. VII vorgestellt),
- > außeruniversitäre Forschungseinrichtungen¹⁵² der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren (HGF), Leibniz-Gemeinschaft (LG) und der Fraunhofer-Gesellschaft (FhG) sowie
- > seit 2011 das DZIF (Kasten VI.1).

Im Rahmen dieses Berichts werden alle FuE-Einrichtungen, die institutionell öffentlich gefördert werden, als akademische FuE-Akteure bezeichnet.

Kasten VI.1

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Das DZIF vereint seit 2011 über 150 Wissenschaftler in 32 Forschungseinrichtungen an sieben Standorten, um komplementär zu den bestehenden Aktivitäten die existierende Lücke zwischen Grundlagenforschung und Klinik zu schließen (DZIF 2013; Edwards et al. 2013, S. 42 f.). Nach der Aufbauphase soll das DZIF ab 2015 mit bis zu 40 Mio. Euro jährlich gefördert werden. Als Krankheitsschwerpunkte sind auch – aber nicht nur – PRND definiert (die »großen Drei«, Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, Zoonosen [u. a. Denguefieber, SARS und Schweinegrippe], Virushepatitis, Krankenhauskeime/antibiotikaresistente Bakterien, Infektionen bei immungeschwächten Menschen, neuartige Antiinfektiva). Moldenhauer et al. (2012, S. 63) weisen darauf hin, dass damit versucht werde, die Infektionsforschung sehr umfassend abzubilden, und dass FuE-Aktivitäten zu PRND bei der Verteilung der institutionellen Förderung mit gesundheitlichen Herausforderungen

¹⁵² Bundesforschungseinrichtungen übernehmen kontinuierlich spezifische Aufgaben der Ressortforschung. Sie werden über die Haushalte der jeweiligen Ministerien finanziert (nicht institutionell gefördert). Sogenannte unabhängige und/oder gemeinnützige FuE-Einrichtungen erhalten keine institutionelle Förderung (Anhang 4).

»konkurrieren«, die eine hohe Relevanz in den Industrieländern haben. Dies sei ein zusätzliches Problem zu den ohnehin schon bestehenden besonderen Herausforderungen bei PRND-Aktivitäten (Kap. IV.3). Das DZIF baut eine eigene Infrastruktur mit folgenden Elementen aus, die sich über die der Grundlagenforschung anschließenden FuE-Phasen bis zur Zulassung erstrecken soll:

- > Substanzbibliothek (Screening neuer potenzieller Wirkstoffe)
- > Biobanken mit Blut- und Gewebeproben
- > Bioinformatik und Datenmanagement
- > Klinische Studienzentren (Aufbau einer koordinierenden Zentrale in Deutschland mit Partnern in Afrika und Osteuropa)
- > Management zur Produktentwicklung (Hilfe bei regulatorischen und kommerziellen Fragen durch das Office for Science and Regulatory Advice [PEI] und das Translational Project Management Office [HZI])

Die Befassung mit operationellen Prozessen und Versorgungsforschung ist bei keinem der sieben DZIF-Standorte ein Forschungsschwerpunkt. Das DZIF nennt vier afrikanische Partnerinstitutionen,¹⁵³ die teilweise auch an den klinischen Studien des Malariaimpfstoffs RTS,S (Kap. IV) beteiligt waren. Eine eigene DZIF-Academy wird aufgebaut, die neben spezifischen Ausbildungsmodulen auch ein Programm zur personellen Förderung hat (mit unterschiedlichen Stipendienmodellen einschließlich Mentoringprogramm).

Aus der Sicht der Geldgeber wird der wissenschaftlichen Selbstverwaltung von Universitäten und Wissenschaftsorganisationen ein erheblicher Freiraum bei der internen Mittelverwendung und thematischen Ausrichtung gewährt, da diese nicht an die Abwicklung konkreter Projekte gebunden ist. Die starke Fokussierung des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie (MPI-IB) auf Tuberkulose ist ein Beispiel dafür: Aufgrund des hohen Engagements des Institutsdirektors Prof. S. Kaufmann ist die Grundlagenforschung an diesem Institut erheblich auf Tuberkulose ausgerichtet und mit der Einrichtung zweier MPG-Forschungsgruppen in Südafrika werden neue Wege beschritten, um die spezifischen Erfordernisse in Afrika stärker in den Blick nehmen zu können (Moldenhauer et al. 2012, S. 78 u. 153; ausführlicher in Kap. VII).

Die durch institutionelle Förderung finanzierten FuE-Aktivitäten werden im mehrjährigen Abstand extern evaluiert, um abzusichern, dass die eingesetzten Mittel in qualitativ hochwertige FuE-Aktivitäten münden, und um zukünftige Weichenstellungen vorzubereiten. Eine Spezifizierung des Finanzierungsanteils, der explizit für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten aufgewendet wird, ist nicht leicht, denn es gibt bis auf das BNITM (Kap. VII.2.1 u. Anhang 4) keine akademischen Einrichtungen, die ausschließlich diesbezügliche Forschung betreiben und das Wesen der institutionellen Förderung liegt ja gerade in der Projektungebundenheit.

153 Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (Kumasi/Ghana), Albert-Schweitzer-Spital (Lambarene/Gabun), Centre de Recherche en Santé (Nouna/Burkina Faso), NIMR Medical Research Center (Mbeya/Tansania) (www.dzif.de/infrastruktur/afrikanische_partner_institutionen/; www.dzif.de/ausbildung_karriere/dzif_academy/ [12.7.2015])

Projektförderung

1.2

Die Projektförderung (Drittmittel) wird in Deutschland teilweise durch das BMBF selbst, teilweise über sogenannte Projektträger, teilweise durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gelenkt. Projektträger werden vom BMBF mit der Übernahme bestimmter Forschungsmanagementaufgaben betraut. Für Forschungsvorhaben zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten ist das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt ein relevanter Projektträger.¹⁵⁴ Er realisiert z. B. die Kofinanzierung der EDCTP-Projekte und seit 2011 die Förderung von PDP. Die DFG ist eine Selbstverwaltungsorganisation der deutschen Wissenschaft, die ebenfalls durch Bund (BMBF) und Länder gespeist wird und ausschließlich deutsche FuE-Institutionen fördert. FuE-Aktivitäten zu PRND fördert sie in unterschiedlichen Formaten (Moldenhauer et al. 2012, S. 60):

- > im Rahmen gesundheitsbezogener Fachprogramme als Einzelprojekte;
- > über langfristig angelegte Sonderforschungsbereiche, durch die unterschiedliche Einzelprojekte finanziert werden (relevant sind vor allem SFB 544 Kontrolle tropischer Infektionskrankheiten von 1999 bis 2011; SFB 630 Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten seit 2003) (BMBF 2011, S. 17);
- > seit 2010 über das eigenständige Programm Deutsch-Afrikanische Kooperationsprojekte in der Infektiologie (DFG-Afrika-Initiative), durch die Kooperationsprojekte zu drängenden infektionsbiologischen Fragestellungen unterstützt und möglichst auch Forschungsstrukturen in Afrika gestärkt werden sollen.¹⁵⁵

Ziel der Projektförderung ist es, spezifische Forschungsfragen und -aufgaben schnell und flexibel bearbeiten zu können. Dadurch kann kurzfristiger auf neue wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen reagiert werden. Neben der Grundlagenforschung und präklinischen Studien werden mittels projektbezogener Förderung auch wissenschaftsgetriebene klinische Studien finanziert. Zwar gibt es keine offizielle Einschränkung auf bestimmte Studienphasen, jedoch lässt das verfügbare Finanzvolumen de facto keine alleinige Realisierung zulassungsrelevanter Studien (Phase II u. III) zu, lediglich eine Beteiligung in größeren gemeinschaftlichen Programmen ist gegenwärtig möglich (Moldenhauer et al. 2012, S. 78). Mittels Projektförderung können FuE-Aktivitäten von akademischen Forschungseinrichtungen und unabhängigen FuE-Einrichtungen (Anhang 4) vollständig sowie von KMU teilweise finanziert werden, normalerweise jedoch keine Ressortforschungseinrichtungen und MNU.

Die jeweiligen FuE-Aktivitäten werden vor allem im Rahmen der Förderbewilligung begutachtet. In den normalen gesundheitsbezogenen Fachprogrammen konkurrieren PRND-Förderanträge mit Anträgen zur Erforschung von anderen in den Industrieländern weit verbreiteten Krankheiten, obwohl es bei ersteren besondere Herausforderungen gibt (Kap. IV.3), die unterschiedliche Teilaufgaben und einen spezifischen Ressourcenaufwand

154 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/projekttraeger-im-dlr-gesundheitsforschung.php (2.7.2015)

155 www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/2014/info_wissenschaft_14_46/index.html (2.7.2015)

mit sich bringen. Mitunter wird darauf hingewiesen, dass PRND-Anträge wegen des erhöhten Aufwands in allgemeinen Programmen benachteiligt würden und folglich gesonderte Förderprogramme geeigneter wären (Moldenhauer et al. 2012, S. 78 f.).

Personelle Förderung

1.3

Die ergänzende dritte Säule der deutschen Forschungsförderung jenseits von Institutionen und Projekten ist die personelle Förderung. Einerseits können ähnlich der Projektförderung vor allem junge Wissenschaftler für ihre Forschungstätigkeiten über einen mehrjährigen Zeitraum gefördert werden (z. B. mittels Juniorprofessuren oder Nachwuchsgruppenförderung), andererseits können insbesondere internationale Aktivitäten gesondert finanziert werden u. a. durch:

- den Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD),¹⁵⁶ ebenfalls eine Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft in Deutschland, die überwiegend durch den Bund finanziert wird. Nach eigenen Angaben ist es die weltweit größte Förderorganisation für den internationalen Austausch von sowohl deutschen als auch ausländischen Studierenden und Wissenschaftlern. Das DAAD-Programm Partnerships for the Health Sector in Developing Countries bietet jedoch ausschließlich Wissenschaftlern deutscher Einrichtungen Möglichkeiten der internationalen Kooperation im Gesundheitsbereich in Entwicklungsländern;
- die Volkswagenstiftung, die 2003 die Förderinitiative Wissen für morgen – Kooperative Forschungsvorhaben im subsaharischen Afrika¹⁵⁷ startete, mit der ein Beitrag zum Aufbau und zur Stärkung der Wissenschaft vor Ort geleistet werden soll. Das Programm ist offen für alle Disziplinen, neben Teilnahmen an Workshops, Symposien und Sommerschulen in Afrika werden auch Forschungsstipendien (Postdoc-Position, über 3 Jahre) vergeben, durch die neben den Forschungs- auch Netzwerk-, Reise- und Mentoringaktivitäten finanziert werden. Die personelle Förderung im Bereich vernachlässigter Krankheiten versucht die Volkswagenstiftung seit 2008 mit vier weiteren europäischen Stiftungen durch die European Foundations Initiative for African Research into Neglected Tropical Diseases zu bündeln. Neben biomedizinischer soll auch die Forschung zu operationellen Prozessen und zur Versorgung vor Ort gestärkt werden (Kap. III.3). Was 2008 hoffnungsvoll begann, konnte bisher nicht gefestigt und ausgebaut werden (nachdem 2008 erstmals 15 Stipendien vergeben wurden, waren es 2010 sieben und in der letzten dokumentierten Förderrunde 2012 nur noch fünf)¹⁵⁸;
- Nachwuchsgruppenförderung und Juniorprofessuren.

156 www.daad.de/der-daad/zahlen-und-fakten/de/30736-budget-und-geldgeber/;
www.daad.de/entwicklung/hochschulen/zusammenarbeit/aerzteprogramm/08102.en.html
(3.7.2015)

157 www.volkswagenstiftung.de/foerderung/internationales/afrika.html (3.7.2015)

158 www.ntd-africa.net/ (3.7.2015)

Wirtschaftsförderung**1.4**

Trotz der Begrenzung der direkten Wirtschaftsförderung durch die europäische Beihilfepolitik gibt es insbesondere zur Stärkung privatwirtschaftlicher FuE unterschiedliche Möglichkeiten, die mitunter kontrovers diskutiert werden. Direkte nationale Fördermaßnahmen unterstützen derzeit

- > KMU allgemein, z. B. das 2008 aufgelegte Zentrale Innovationsprogramm für den Mittelstand in der Verantwortung des BMWi, oder
- > spezifischer die biotechnologische Wirtschaft (seit 1999 mit mehreren aufeinanderfolgenden Programmen, derzeit die nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030).

Diese Förderung wird mehrheitlich begrüßt. Auch wurden im Rahmen des 2007 aufgelegten Spitzenclusterwettbewerbs in einigen Bereichen neben KMU auch einzelne große Unternehmen direkt gefördert.¹⁵⁹ Programme zur FuE-Förderung der privaten Wirtschaft, die explizit PRND-FuE in den Blick nehmen, sind dem TAB nicht bekannt.

Trotz der Erweiterung öffentlicher FuE-Förderung gewinnt im medizinisch-technischen Innovationsprozess in späteren Entwicklungsphasen die Kapitalmarktfinanzierung an Bedeutung, weil die öffentlichen Fördermittel in der Regel nicht ausreichen, um die kontinuierlich aufwendiger werdenden klinischen Studien zu finanzieren. Die Branche beklagt regelmäßig, dass der Kapitalzufluss über Wagniskapitalinvestitionen oder über Börsengänge für Unternehmensausgründungen in Deutschland allgemein schwieriger sei als beispielsweise in den USA. Wobei sich die Situation aufgrund der Wirtschaftslage derzeit verbessert und insbesondere institutionelle Anleger hochwertige Investitionsmöglichkeiten suchen (Kaltwasser 2015). Auch wenn es vielfältige biotechnologische Investmentfonds und Börsenindizes gibt, sind spezifische Fonds, die explizit PRND-Aktivitäten in den Blick nehmen, selten. Hier wird das Versagen von Marktmechanismen unmittelbar sichtbar. Der Global Health Investment Fund (Kap. VI.5) ist eine der wenigen Initiativen, die versuchen, diese Lücke zu füllen. Deutschland beteiligt sich an dieser neuen international ausgerichteten Wirtschaftsfördermaßnahme. Eine gezielte nationale Förderung von FuE-Aktivitäten der privaten Wirtschaft (z. B. durch Steuerermäßigungen, -befreiungen oder -gutschriften) wird seit Jahren kontrovers diskutiert, einerseits gefordert (z. B. EFI 2014; Spengel/Wiegard 2011) und andererseits als zu wenig zielgerichtet abgelehnt (z. B. Belitz 2013). Realisiert wurde sie bisher nicht.¹⁶⁰

¹⁵⁹ Die Expertenkommission Forschung und Innovation spricht sich in ihrem jüngsten Gutachten gegen eine Fortsetzung des Spitzenclusterwettbewerbs in der derzeitigen Form aus (EFI 2015, S. 38 ff.).

¹⁶⁰ Steuergutschriften sind in den USA und Japan ein Element zur Förderung von FuE zu seltenen Krankheiten, nicht jedoch in Europa (Kap. V.1.3). Großbritannien probiert diese Maßnahme aus, um die Impfstoffentwicklung zu unterstützen (Kap. VI.4.2).

Förderung von Institutionen in Entwicklungs- und Schwellenländern 1.5

Die institutionelle Förderung von Einrichtungen in Entwicklungs- und Schwellenländern fällt vorrangig in den Zuständigkeitsbereich des Ministeriums für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ), das seine Arbeitsschwerpunkte seit der Verabschiedung der Millenniumsentwicklungsziele erheblich an diesen ausrichtet. Als vordringlich wurden der Auf- und Ausbau von Gesundheitssystemen und die Bereitstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten angesehen, nicht jedoch der Auf- und Ausbau von Einrichtungen zur Forschung, Entwicklung oder gar zur Produktion von Arzneimitteln, auch wenn das Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) der WHO und seit 2007 einige PDP mit Jahresbeträgen von 0,5 bis 1 Mio. Euro unterstützt wurden (Moldenhauer et al. 2012, S. 58). Durch das Förderkonzept PRND und die Afrika-Strategie des BMBF soll die Unterstützung von afrikanischen FuE-Einrichtungen stärker in den Blick des Forschungsressorts genommen werden (BMBF 2011, S. 2, u. 2014a). Dafür müssen teilweise neue Förderstrukturen etabliert und getestet werden.

Um den jahrelang vor allem im Gesundheitsbereich ausgeprägten Brain Drain in Entwicklungsländern zu durchbrechen, wird derzeit empfohlen, den Aufbau von FuE-Kapazitäten als Mehrebenenaufgabe aufzufassen, für die neben der personellen Förderung vor allem der Aufbau und die Stärkung von FuE-Einrichtungen, Netzwerken und Organisationen auf lokaler, nationaler und regionaler Ebene in den Blick genommen werden sollte (ausführlich in Ghaffar et al. 2008, S. 22 ff.; Moldenhauer et al. 2012, S. 149 ff.). Folgende unterschiedliche Formen des Kapazitätsaufbaus entfalten laut Lansang/Dennis (2004, S. 765 ff.) ihre Wirkung vor allem, wenn sie schrittweise etabliert, erweitert und in Kombination eingesetzt werden:

- umfassende personelle Förderung sowohl durch Ausbildung als auch durch »learning by doing«,
- Maßnahmen zur Systemstärkung durch Nord-Süd-, aber auch durch Süd-Süd-Partnerschaften, bis hin zur
- Bildung von herausragenden Forschungsgruppen oder Exzellenzzentren auf nationalem und internationalem Niveau.

Damit Aktivitäten zu dauerhaften FuE-Strukturen führen und den Brain Drain nachhaltig durchbrechen können, ist erhebliches finanzielles Engagement erforderlich. Solange Länder des globalen Nordens diese Aktivitäten wesentlich initiieren, werden Nord-Süd-Kooperationen in besonderem Maße gefördert, denn für den Zugang zu den jeweiligen Förderprogrammen müssen regelmäßig auch Kooperationspartner des Nordens eingebunden werden (beispielsweise EDCTP; Kap. VI.2.2). Zur Stärkung von Süd-Süd-Partnerschaften müssten einerseits die Förderprogramme der Industrieländer geöffnet und/oder andererseits neue Initiativen etabliert werden. Das BMBF hat diesen Ansatz aufgegriffen und fördert von 2015 bis 2020 im Rahmen seiner Afrika-Strategie und der neu entwickelten Initiative Forschungsnetze für Gesundheitsinnovationen in Subsahara-Afrika¹⁶¹ folgende fünf Forschungsnetze mit insgesamt ca. 50 Mio. Euro:

161 www.bmbf.de/press/3805.php (28.7.2015)

- > Netzwerk für verbesserte Diagnostik, Epidemiologie und Management häufig vorkommender Infektionskrankheiten (ANDEMIA); beteiligte afrikanische Länder: Elfenbeinküste, Burkina-Faso, Kongo, Südafrika; deutscher Ansprechpartner: Robert Koch-Institut, Berlin
- > Netzwerk für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung und Public Health in Afrika (CEBHA+); beteiligte afrikanische Länder: Südafrika, Uganda, Ruanda, Malawi, Äthiopien; deutscher Ansprechpartner: Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München
- > Zystizerkose-Netzwerk Subsahara-Afrika (CYSTINET); beteiligte afrikanische Länder: Tansania, Mosambik, Sambia; deutscher Ansprechpartner: Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- > Netzwerk zur Überwindung der Schwierigkeiten bei der Bekämpfung von Filariose (TAKeOFF); beteiligte afrikanische Länder: Ghana, Kamerun, Tansania; deutscher Ansprechpartner: Universität Bonn
- > TB-Sequel (Tuberkulosebegleiterkrankungen, Risikofaktoren und Langzeitkomplikationen); beteiligte afrikanische Länder: Tansania, Mosambik, Gambia, Südafrika; deutscher Ansprechpartner: DZIF (Standort: LMU München)

Alle Netze werden von afrikanischen Wissenschaftlern vor Ort koordiniert. Die Forschungsnetze sollen eng mit dortigen Universitäten und Versorgungseinrichtungen zusammenarbeiten und damit sowohl die Bildungs- als auch die Gesundheitssysteme der afrikanischen Partner nachhaltig stärken.

Neben dem von 2012 bis 2016 mit bis zu 100 Mio. Euro geförderten Aufbau von zwei regionalen Klimakompetenzzentren im westlichen und südlichen Afrika hat das BMBF auch bei der Unterstützung der Netzwerke für Gesundheitsinnovationen in SSA den Anspruch, diese zu Leuchtturmprojekten in der Kooperation im Rahmen der BMBF-Afrika-Strategie zu entwickeln.¹⁶² Dieser vom BMBF als radikal neu bezeichnete Ansatz der Kooperation, bei dem deutsche FuE-Akteure keine zentrale Position einnehmen, sollte aufmerksam beobachtet werden, um zu verfolgen, inwiefern er nachhaltig zum Kapazitätsaufbau und Technologietransfer beitragen kann.

FuE-Einrichtungen in Entwicklungs- und Schwellenländern, die nicht über Nord-Süd-Kooperationen Zugang zu Daten, Wissen und Infrastrukturen erhalten, könnten von unterschiedlichen Open-Initiativen (Open Access, Open Data etc.) in besonderem Maße profitieren.

Zusammenfassende Bewertung hinsichtlich PRND–FuE

1.6

Die öffentliche Forschungsförderung ist zweifellos die wichtigste staatliche Möglichkeit zur Unterstützung der Wissensgenerierung – nicht automatisch auch zur Produktentwicklung. Inwiefern die unterschiedlichen Instrumente PRND-FuE zielgerichtet stärken, ist programm- und verfahrensabhängig. Je spezifischer Institutionen und Förderangebote auf

162 www.bmbf.de/de/11541.php (28.7.2015)

PRND-FuE und deren besondere Anforderungen ausgerichtet sind, desto leichter lassen sich die Aktivitäten erfassen, verfolgen, bewerten und verbessern.

Bislang ist es jedoch äußerst schwierig, PRND-spezifische Aktivitäten aus den verzweigten und komplex strukturierten nationalen Instrumenten herauszufiltern, u. a. weil durch verschiedene Strategien und Förderverfahren unterschiedlicher Ressorts und Träger jeweils unterschiedliche Teilaspekte finanziert werden, eine eindeutige Abgrenzung des Krankheitsspektrums fehlt und weil bei global auftretenden Krankheiten (vor allem Typ-II-Krankheiten) kaum ermittelt werden kann, ob die FuE-Aktivitäten die Bedürfnisse von Entwicklungsländern tatsächlich in den Blick nehmen.

Seit 2008 wird versucht, beim G-Finder ausschließlich die projektbezogene Forschungsförderung zu PRND abzubilden, 2013 mit einer Sonderanalyse zu deutscher FuE-Förderung (Kap. II.4.2). Die anderen vorgestellten Förderbereiche bleiben unberücksichtigt. Eine Bewertung erfolgt dort allein über Rangfolgen. Deutschland belegt in den G-Finder-Erhebungen bisher keinesfalls vordere Plätze.

Seit Jahren wird an besseren Monitoringkonzepten gearbeitet, um Effekte der Forschungsförderung sowohl allgemein als auch fachspezifisch zu erfassen, abzubilden und möglicherweise auch zu bewerten. Diese Beschreibungen und Bewertungen geförderter Institutionen, Programme und Projekte bauen zunehmend auf Indikatoren auf, wie z. B. die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen und Patente, Drittmittelwerbung sowie FuE-Kooperationen (z. B. BMBF 2014b; Bundesregierung 2014; EFI 2015). Für langwierige und aufwendige Produktentwicklungen sind solche eher kurzfristigen Indikatoren jedoch kaum aussagekräftig. Weder lassen sich mit den bisher verwendeten Indikatoren Aktivitäten zur Produktentwicklung adäquat abbilden noch gesundheitsbezogene Wirkungen indizieren. Aspekte sozialer Verantwortung (u. a. Beteiligungen an Patentpools und Öffnung von Substanzbibliotheken, sozialverträgliche Lizenzen) werden konzeptionell verbunden mit Begriffen wie Corporate Social Responsibility (tendenziell eher mit unternehmerischem Handeln assoziiert) oder Responsible Research and Innovation (neue europäische Initiative insbesondere für öffentlich geförderte FuE-Aktivitäten; TAB 2015).

Für die pharmazeutische Industrie wurde mit dem Access to Medicine Index ein erstes Konzept zur Erfassung und Bewertung sozialverträglichen Handelns im Kontext vernachlässigter Krankheiten entwickelt (Kasten VI.2).

Kasten VI.2

Access to Medicine Index

Der Index quantifiziert und bewertet das Engagement der weltweit 20 größten forschenden Pharmaunternehmen bezüglich Arzneimittelentwicklung und -bereitstellung für schwache oder versagende Marktsegmente. Er wird seit 2008 alle 2 Jahre von der niederländischen Access to Medicine Foundation¹⁶³ ermittelt. Der Untersuchungsrahmen ist breit angelegt und berücksichtigt

- > die jeweils zehn gravierendsten Infektionskrankheiten und nichtübertragbaren Krankheiten (Grundlage: DALY-Konzept; Kap. II.2.2), 14 NTD sowie erstmals 2012 Beeinträchtigungen der Mütter- und Neugeborengesundheit,
- > das Unternehmensengagement in mehr als 100 Ländern sowie
- > vielfältige Unternehmensbemühungen entlang der gesamten pharmakologischen Prozesskette (von FuE-Aktivitäten über Patent- und Lizenzverhalten, sozialverträgliche Preispolitik bis hin zu Arzneimittelspenden und philanthropischem Engagement).

Die Berechnungsgrundlage bilden mehr als 100 Einzelvariablen, die schrittweise erst zu sieben zentralen Fokusbereichen (darunter FuE) und vier Querschnittaktivitäten verdichtet werden und anschließend in einen Gesamtindex münden (ausführlich AMF 2013). Der Index macht unternehmenseigene CSR-Strategien sichtbar und vergleichbar. Laut Industrievertretern baut er erheblichen Druck auf, Position und Aktivitäten der einzelnen Unternehmen zu legitimieren (neueste Berechnungen und Ranking unter AMF 2014).

Dem TAB ist nicht bekannt, dass Aspekte der sozialen Verantwortung bei der Beschreibung öffentlicher Forschungsförderung und/oder des entsprechenden Engagements öffentlicher FuE-Einrichtungen berücksichtigt werden (z. B. BMBF 2014b; Bundesregierung 2014; EFI 2015).¹⁶⁴ Bereits die monetäre Erfassung der fragmentierten Aktivitäten ist in Deutschland eine Herausforderung (Kap. II.4.2).

¹⁶³ Die Foundation selbst wird durch die Gates-Stiftung, das niederländische Außenministerium, das britische Department for International Development (DFID) sowie einigen im Entwicklungsbereich tätigen NGO finanziert, nimmt jedoch keine Mittel von pharmazeutischen Unternehmen an (www.accesstomedicineindex.org [13.8.2013]).

¹⁶⁴ Studentische Initiativen haben 2017 erstmals ein Global-Health-Hochschulranking deutscher Universitäten mit Medizinfakultäten vorgestellt (<http://globale-gesundheit.de/> [28.4.2017])

Tab. VI.1 Zusammenfassende Bewertung der öffentlichen FuE-Förderung durch/in Deutschland

Leitfragen	öffentliche FuE-Förderung
Zielgenauigkeit (PRND-FuE)	Diese wird vor allem bei Instituten und Programmen angenommen, die explizit auf FuE-zu PRND ausgerichtet sind (z. B. BNIT oder spezifische Förderprogramme), bei allgemeinerer Förderung eher weniger (z. B. institutionelle Förderung von Universitäten kann, muss aber nicht in die PRND-FuE fließen, ebenso bei personeller Förderung).
Zugang zu Daten und FuE-Ergebnissen (Open Access, Open Data)	Lange gab es lediglich Ermutigungen zu Open Access. Seit Ende 2016 gibt es auch Verpflichtungen in den Förderregularien und eine entsprechende Strategie des BMBF. ¹⁶⁵
Zugang zu FuE-Infrastrukturen (Open Innovation)	Es gibt keine Vorgaben oder Verfahren, die mit institutioneller Förderung etablierten Forschungsinfrastrukturen (z. B. Substanzbibliotheken, Technologien zum Hochdurchsatzscreening) gezielt für PRND-Aktivitäten zu nutzen.
Zugang zu Produkten (sozialverträgliche Verwertungsabsichten)	Es gibt keine Vorgaben, die mit öffentlichen Mitteln erzielten Forschungsergebnisse sozialverträglich zu verwerten (z. B. durch eine entsprechende Lizenzpolitik oder die Teilnahme am Patentpool WIPO Re:Search). Die Verantwortung liegt bei akademischen FuE-Einrichtungen. Maßnahmen, wie z. B. sozialgerechte Lizenzierung oder Patentpools, werden bislang kaum oder gar nicht genutzt.
Kapazitätsaufbau/ Technologietransfer	Vor allem der Wissenstransfer und die Aus- und Weiterbildung von Fachkräften ist in spezifischen Programmen, Kooperationsprojekten wie auch der neuen BMBF-Initiative Forschungsnetze für Gesundheitsinnovationen in Subsahara-Afrika explizit vorgesehen, indirekter Transfer über Open-Initiativen eher weniger. Für den Auf- und Ausbau von Infrastrukturen vor Ort reichen Einzelinitiativen des BMBF finanziell kaum aus.

Quelle: nach Moldenhauer et al. 2012, S. 77 ff.

Die von der WHO eingesetzte CEWG (Kap. VI.6) hat zwar unterschiedliche innovative Maßnahmen zur Stimulierung, Finanzierung und Koordinierung von FuE bezüglich Typ-II- und Typ-III-Krankheiten erfasst und anhand unterschiedlicher Indikatoren bewertet (Rottenburg et al. 2012, S. 93 ff.), die nationale öffentliche Forschungsförderung gehörte jedoch nicht dazu. Moldenhauer et al. (2012, S. 73 ff.) haben versucht, auch nationale Fördermaßnahmen zur Stärkung der FuE-Aktivitäten zu PRND anhand von Kriterien bzw. Leitfragen zu bewerten (Tab. VI.1).

Das BMBF wendet sich durch sein PRND-Förderkonzept und seine Afrika-Strategie dem Kapazitätsaufbau und Technologietransfer in Entwicklungsländern stärker zu – ein Aktivitätsfeld, das seit jeher auch im Verantwortungsbereich des BMZ liegt. Einerseits ist zu erwarten, dass abgestimmtes und gemeinsames Engagement der Ressorts eine größere

¹⁶⁵ www.bmbf.de/de/freier-zugang-schafft-mehr-wissen-3340.html (28.4.2017)

Wirksamkeit entfalten kann (Verbindung von technischer und wissenschaftlicher Entwicklungszusammenarbeit). Andererseits dürften bei einer Bündelung von Maßnahmen die Bewertung und Evaluation sowohl komplexer als auch relevanter werden. Seit Jahren gewinnen diese Evaluationen im Rahmen der Entwicklungszusammenarbeit an Bedeutung, sowohl national (Großbritannien gilt als ein Vorreiter [z. B. DFID/UK aid 2011]) als auch international (u. a. durch die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung [OECD] vorangetrieben).¹⁶⁶ Neben dem BMZ ist zukünftig auch das BMBF in stärkerer Verantwortung, Kooperationsprojekte im Rahmen dieser Zusammenarbeit zu bewerten.

Europäische FuE-Förderinstrumente

2.

Auch in der EU gewinnt die gemeinsame Forschungs- und Innovationsförderung seit Jahren kontinuierlich an Bedeutung. Von Relevanz sind (Edwards et al. 2013, S. 33 ff.)

- > Forschungsrahmenprogramme (jeweils 6-jährige Laufzeit; das Forschungsrahmenprogramm 7 [FP7] lief von 2007 bis 2013 und hatte ein Budget von 50 Mrd. Euro; Horizon 2020 begann 2014 mit einem geplanten Budget von 70 Mrd. Euro),
- > Public Private Partnerships zur Arzneimittelentwicklung (neben der ELF [Kap. IV.2.2] auch die IMI) sowie
- > European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP).

Forschungsrahmenprogramme

2.1

Die Forschungsrahmenprogramme (FP) sind das wichtigste FuE-Förderinstrument der EU. Sie unterstützen ähnlich wie die Förderinstrumente in Deutschland (Moldenhauer et al. 2012, S. 67 ff.; Edwards et al. 2013, S. 33 ff.)¹⁶⁷

- > Institutionen (einzelne Forschungsinstitute, die direkt der Europäischen Kommission unterstellt sind, z. B. das Europäische Institut für Innovation und Technologie),
- > Projekte (in denen regelmäßig mehrere europäische FuE-Akteure miteinander kooperieren) und

¹⁶⁶ In Deutschland wurde nach jahrelanger interner Bewertung von Projekten der Entwicklungszusammenarbeit 2012 das Deutsche Evaluierungsinstitut der Entwicklungszusammenarbeit (DEval) als externe Einrichtung gegründet. DEval setzt sich u. a. auch zum Ziel, dem Deutschen Bundestag zu helfen, seine Kontrollfunktion gegenüber der Exekutive wahrzunehmen und politische Initiativen für die Ausgestaltung der internationalen Zusammenarbeit der Bundesrepublik mit Evidenz zu unterlegen. Die Startphase des Instituts verlief keinesfalls reibungslos und die Situation ist nach wie vor schwierig (www.swr.de/report/langeweile-auf-staatskosten-ein-bundesinstitut-kostet-millions-darf-aber-nichts-machen/-/id=233454/did=14853660/nid=233454/ah69ur/index.html [10.7.2015]).

¹⁶⁷ www.horizont2020.de/einstieg-kurzueberblick.htm (2.7.2015)

- Personen (individuelle Förderung mittels Marie-Sklodowska-Curie-Maßnahmen oder durch den European Research Council¹⁶⁸).

Im Rahmen der Marie-Sklodowska-Curie-Maßnahmen werden seit 2015 u. a. mehrjährige Forschungstätigkeiten zu Tuberkulose, Malaria u. a. Protozoenkrankheiten am Open Lab des Pharmaunternehmens GSK für erfahrene Wissenschaftler kofinanziert (Kap. IV.2.2), sofern sie im FP7-Forschungsraum tätig sind und ihre Entsendeinstitution möglichst auch einen Teil der Kosten des Forschungsaufenthalts trägt. Die bisher registrierten 13 Entsendeinstitutionen sind überwiegend in Großbritannien beheimatet, deutsche sind nicht darunter.¹⁶⁹ Eine weitere Marie-Sklodowska-Curie-Maßnahme ist das Innovative Training Network zu Leishmaniose,¹⁷⁰ durch das zunächst 15 Doktoranden an öffentlichen und privaten Einrichtungen in Europa ausgebildet werden und krankheitsbezogene Forschungsaufgaben übernehmen. Die meisten der mehr als 20 sowohl öffentlichen als auch privaten Partnerinstitutionen sind in Großbritannien beheimatet, jedoch beteiligt sich auch ein deutsches KMU an dieser neuen Initiative.

Im Rahmen der Projektförderung sind unterschiedliche Aktivitäten dokumentiert. Einerseits werden in thematischen Schwerpunkten einzelne Kooperationsprojekte gefördert, andererseits werden umfangreichere stärker selbstverwaltete Programme bzw. Initiativen (z. B. ERA-Net, aber auch IMI, EDCTP) finanziert. Die jeweils über mehrere Jahre laufenden Programme haben unterschiedliche Förderkapitel, in denen nach spezifischen Aufrufen Förderanträge sowohl von akademischen FuE-Konsortien als auch von PPP-Konsortien (vor allem mit KMU-Beteiligung) gestellt werden können. Geprüft und bewertet werden die Anträge durch unabhängige Expertengremien, die aus der eigens dafür angelegten Experten-datenbank fachbezogen ausgewählt werden. Edwards et al. (2013) filterten mehr als 30 europäische Kooperationsprojekte zu PRND mit deutscher Beteiligung für den Zeitraum von 2010 bis 2013 heraus (Kap. VII.2). Für Horizon 2020 sind insgesamt sieben Förderkapitel vorgesehen, darunter Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen mit ca. 8,5 Mrd. Euro, in dem auch PRND-Projekte gefördert werden. Der Schwerpunkt der Ausschreibungen wird sich vom bisherigen Krankheitsfokus im FP7 auf sogenannte horizontale Entwicklungslinien (Diagnostika, Impfstoffe und Medikamente) verlagern.¹⁷¹ Projekte sollen explizit zur Lösung von Major Bottlenecks in der Grundlagenforschung beitragen und Aktivitäten der frühen FuE-Phasen umfassen sowie bei Erfolg perspektivisch durch EDCTP weiterentwickelt werden.

In den Förderrichtlinien von Horizon 2020¹⁷² ist der Umgang mit Forschungsergebnissen neu geregelt worden, um deren größtmögliche Nutzung sicherzustellen. Open Access von Forschungsergebnissen ist als verbindliches Grundprinzip verankert worden. Für die Veröffentlichung von Forschungsdaten gibt es Pilotvorhaben (Open Research Data),

168 <http://erc.europa.eu/funding-and-grants/funding-schemes> (20.8.2015)

169 <http://openlabfoundation.org/collaborate/cofundProposal.html> (20.8.2015)

170 www.euroleish.net/ (20.8.2015)

171 ghadvocates.eu/wp-content/uploads/2013/09/20130114_PRNDs-in-Horizon-2020-Gaps-and-Challenges-.pdf (14.7.2015)

172 http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/legal_basis/rules_participation/h2020-rules-participation_en.pdf (14.7.2015)

aber keine Verpflichtung. Von der Veröffentlichung ausgenommen werden Daten, die aufgrund kommerzieller Verwertungsabsichten oder aus ethischen und sicherheitstechnischen Gründen geschützt sind (KoWi 2014, S. 8 f.). Laut Wagner-Ahlf (2014a) sollen bei Verwertungsabsichten nichtexklusive Nutzungslizenzen (Kap. V.1.1) an Bedeutung gewinnen, wenn die Forschung größere soziale Herausforderungen betrifft, könnten diese Lizenzen sogar verpflichtend werden. Mit dieser Vorgabe folgt die EU der US-amerikanischen Gesundheitsforschungspolitik. Das Office of Technology Transfer der NIH hat inzwischen nichtexklusive Lizenzen als Standard festgelegt und vergibt exklusive Nutzungslizenzen nur noch nach Prüfung.¹⁷³

ERA-Net-Aktivitäten waren im FP7 das Hauptinstrument für die Koordination von Forschungsaktivitäten zwischen der EC, teilnehmenden europäischen Ländern und Drittstaaten bzw. -regionen (Edwards et al. 2013, S. 34 f.). Sie sollen die Fragmentierung des europäischen Forschungsraumes mit seinen vielfältigen Programmen, Strukturen und Strategien abbauen, die unterschiedlichen Aktivitäten der Forschungsförderung synchronisieren, vernetzen, gegenseitig öffnen sowie gemeinsame Programme entwickeln und Aktivitäten aus-schreiben. ERAfrica¹⁷⁴ soll diesen Ansatz mit ausgewählten afrikanischen Ländern reali-sieren und brachte ab 2013 zwölf Organisationen aus neun europäischen (darunter Deutsch-land) und drei afrikanischen Ländern (Südafrika, Kenia, Ägypten) zusammen. Nach der er-sten gemeinsamen Ausschreibung 2013 starteten 17 Projekte, davon hatten drei einen Ge-sundheitsbezug, keines jedoch einen zu PRND. Die Aktivitäten können unter Horizon 2020 als ERA-NET Cofund fortgesetzt und weiterentwickelt werden.

Innovative Medicines Initiative

Die Innovative Medicines Initiative (IMI) startete 2008 als eine PPP zwischen der EC und der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Gespeist wird sie durch beide Partner paritätisch (für den Zeitraum von 2008 bis 2013 mit insgesamt 2 Mrd. Euro, für den Zeitraum von 2014 bis 2024 mit 3,3 Mrd. Euro). Die EC finanziert ihren Anteil über die jeweiligen Forschungsrahmenprogramme, die Mitgliedsfirmen der EFPIA steuern vor allem Personal- und Sachbeiträge bei. Ziel der Partnerschaft ist die Be-schleunigung des FuE-Prozesses zur Arzneimittelentwicklung und eine FuE-Unterstützung der europäischen pharmazeutischen Industrie. Arbeitsprogramm und Ausschreibungen wer-den maßgeblich durch die EFPIA entwickelt. Antragsberechtigt sind akademische Einrich-tungen und KMU. Geprüft und bewertet werden die Anträge weitgehend analog zum Ver-fahren in Horizon 2020 durch ein unabhängiges Expertengremium. Durch die EFPIA-Steue-rung ist IMI wesentlich auf gesundheitliche Herausforderungen der Industrieländer ausge-richtet, was teilweise kritisiert wird. In dieser Konstruktion ist es nicht verwunderlich, dass Edwards et al. (2013, S. 34) für den Zeitraum von 2010 bis 2013 lediglich zwei Projekte mit PRND-Relevanz und deutscher Beteiligung identifiziert haben (Kap. VII.2).

¹⁷³ www.ott.nih.gov/licensing (14.7.2015)

¹⁷⁴ www.erafrica.eu, <http://ec.europa.eu/research/era/era-net-cofund-h2020-infoday2014.htm> (14.7.2015)

Prize for Innovation

2013 hat die Europäische Kommission im Rahmen des FP7 erstmals einen mit einem Preisgeld verbundenen Ideenwettbewerb zu einem bestehenden globalen Gesundheitsproblem getestet. Als offenes Problem wurde die eingeschränkte Wirksamkeit von Impfungen in Entwicklungs- und Schwellenländern definiert. Denn die bisher notwendige Kühlung der Impfstoffe ist während des Transports und der Lagerung in diesen Ländern nicht immer in ausreichendem Maße abgesichert. Das Preisgeld in Höhe von 2 Mio. Euro wurde Anfang 2013 ausgesetzt für ein Verfahren, mit dem auf die bisher notwendige Kühlung von Impfstoffen verzichtet werden kann. Antragsberechtigt waren juristische Personen innerhalb der EU – nicht nur öffentliche FuE-Einrichtungen. 49 Akteure haben sich für das Verfahren registriert und ihre Idee einer Jury vorgestellt. Diese wählte die zwölf vielversprechendsten Ideen aus, die dann innerhalb eines Jahres methodisch detaillierter ausgearbeitet und eingereicht werden konnten. Der Preis ging 2014 an die CureVac GmbH, eine Firmenausgründung der Universität Tübingen, für ihren Vorschlag, eine vollständig neue Impfstofftechnologie (auf mRNA-Basis) zu verwenden.¹⁷⁵ Ob dieses Verfahren zu einem dauerhaften Instrument der europäischen Forschungsförderung ausgebaut wird, war zum Zeitpunkt der TAB-Berichtslage offen.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership

2.2

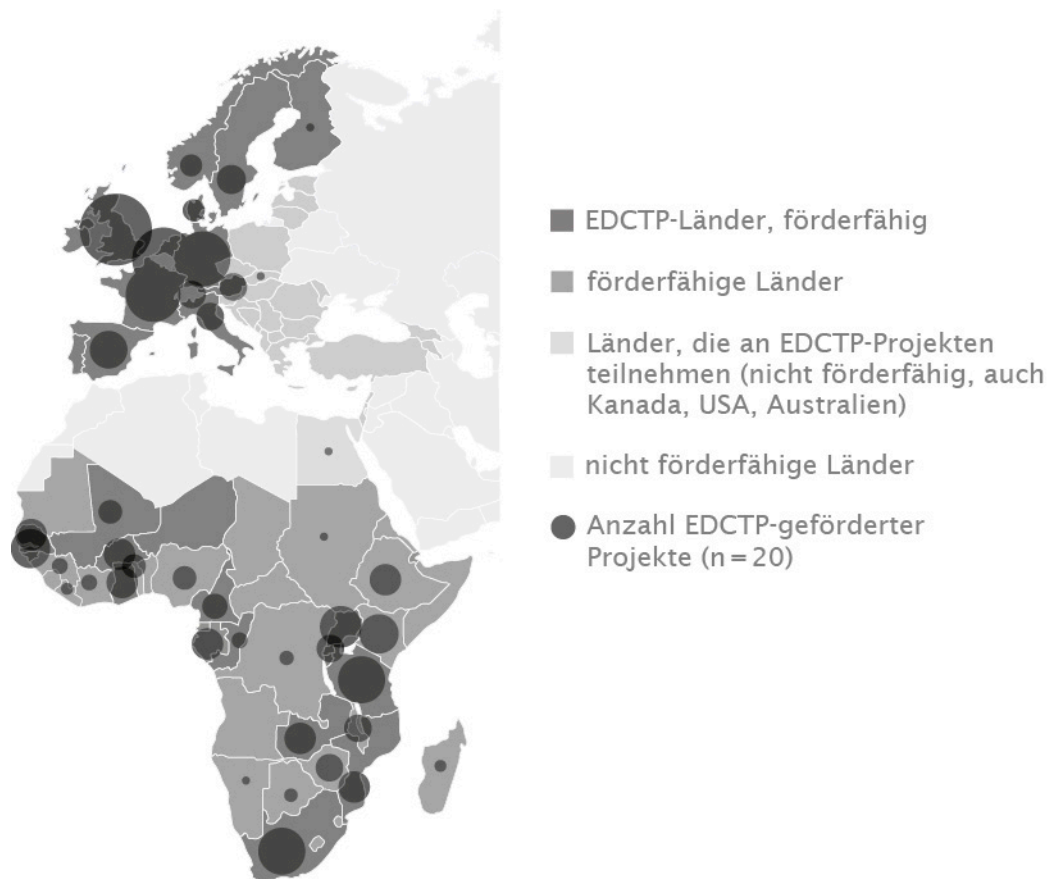
EDCTP ist ein Anfang des Jahrtausends von der Europäischen Kommission und etlichen europäischen Ländern (einschließlich Norwegen und der Schweiz) initiiertes gemeinschaftliches öffentlich finanziertes FuE-Förderprogramm, um die zur Produktentwicklung notwendigen klinischen Studien der Phasen II und III in afrikanischen Ländern gemeinschaftlich durchführen und finanzieren zu können. Ein wesentliches Element ist der Kapazitätsaufbau vor Ort zur Studiendurchführung. Das Programm soll dort ansetzen, wo die bisher beschriebene nationale und europäische FuE-Förderung an ihre Grenzen stößt – sowohl administrativ und organisatorisch als auch finanziell. In der ersten Dekade erstreckte EDCTP sich ausschließlich auf die Entwicklung von Medikamenten, Impfstoffen und Diagnostika zu den »großen Drei« und schloss damit auch die Medikamentenentwicklung zur Behandlung von HIV/Aids ein, obwohl eine forschungsseitige Vernachlässigung aufgrund von

¹⁷⁵ 2015 gab die Gates-Stiftung bekannt, 46 Mio. Euro bei CureVac zu investieren, um die Technologie weiterzuentwickeln und eine Produktionsanlage im industriellen Maßstab nach GMP-Standards aufzubauen. CureVac sichert im Gegenzug zu, jedes Produkt, das mit finanziellen Mitteln der Stiftung entwickelt wurde, zu einem für Entwicklungsländer angemessenen Preis zu produzieren und eine bestimmte Kapazität der Produktionsanlage für Produkte aus den Programmen der Gates-Stiftung bereitzustellen. Über die Vermarktung in anderen Ländern entscheidet CureVac frei (www.curevac.com/file-admin/curevac.de/media/Content/Newsroom/20150305_Pressemeldung_BMGF_-_CureVac.pdf [14.7.2015]).

Marktversagen zumindest umstritten ist.¹⁷⁶ An EDCTP beteiligen sich neben den europäischen auch afrikanische Staaten – aktiv (mit Sitz in der Generalversammlung)¹⁷⁷ oder lediglich durch die Teilnahme an klinischen Studien (Abb. VI.1).

Abb. VI.1

EDCTP-Mitgliedsländer und Projektteilnahme (Stand 2015)



Quelle: www.edctp.org/web/app/uploads/2015/05/EDCTP-corporate-folder-2015.pdf
(2.7.2015)

Das EDCTP-Kooperationsmodell zielt auf die Schaffung einer kohärenten und einheitlichen Stimme auf internationaler Ebene und die Entwicklung einer gemeinsamen Strategie zur PRND-Bekämpfung. Vernetzung und Koordination sollen in dreifacher Hinsicht verbessert werden (Edwards et al. 2013, S. 38):

- > auf Nord-Nord-Ebene z. B. durch eine abgestimmte FuE-Förderstruktur, um administrativen Aufwand und Doppelungen möglichst gering zu halten;
- > auf Nord-Süd-Ebene z. B. durch die Bildung von Allianzen zwischen europäischen und afrikanischen FuE-Akteuren;

¹⁷⁶ Beim G-Finder und Global Health Primer wird diesbezüglich keine FuE-seitige Vernachlässigung aufgrund von Marktversagen attestiert und werden diesbezügliche Aktivitäten aus den Betrachtungen ausgeschlossen (Kap. II.4).

¹⁷⁷ Eine Vollmitgliedschaft (mit Sitz und Stimmrecht in der Generalversammlung) erfordert eine finanzielle Beteiligung von mindestens 0,2 Mio. Euro jährlich (DSW 2014, S. 2).

- auf Süd-Süd-Ebene z. B. durch den Aufbau eines Netzwerks afrikanischer Wissenschaftler, Institutionen und Referenzlaboren, sodass deren Bedürfnisse und Prioritäten in die Planung von FuE-Aktivitäten möglichst gut einfließen.

Institutionalisiert wurde die Partnerschaft 2003 als europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung, 2014 wurde sie in eine Vereinigung unter niederländischem Recht überführt. Es gibt ein lenkendes und ein geschäftsführendes Organ. Ersteres ist die Generalversammlung (mit Sekretariat und Aufsichtsrat), in der alle teilnehmenden europäischen und afrikanischen Mitgliedstaaten vertreten sind. Für die Geschäftsführung ist ein weiteres Sekretariat verantwortlich. Das Strategic Advisory Committee unterstützt beide Gremien in strategischen und forschungsbezogenen Belangen. In Abstimmung mit den FuE-Akteuren wird eine gemeinschaftliche Forschungsagenda erstellt, die in Aufforderungen zur Einreichung von Projektvorschlägen mündet. Die eingehenden Förderanträge werden analog zum Horizon-2020-Verfahren geprüft. Positiv bewertete Anträge konkretisieren den EDCTP-Arbeitsplan, der formell von der Generalversammlung und der EC verabschiedet und ab 2016 einmal jährlich aktualisiert wird (ausführlicher z. B. in DSW 2014).

Gefördert werden vor allem in sogenannten integrierten Projekten sowohl die Durchführung multizentrischer klinischer Studien als auch Kapazitätsaufbau bei und die Vernetzung von FuE-Akteuren in Europa und Afrika. Dafür sind auch personelle (z. B. Senior Fellowships) oder institutionelle (z. B. Networks of Excellence) Förderungen möglich (EDCTP 2014b). In der ersten Dekade wurden durch EDCTP insgesamt 100 klinische Studien in 30 afrikanischen Ländern unterstützt, die zunehmend von afrikanischen Forschern geleitet und koordiniert werden sollen. Im Rahmen der individuellen Förderung wurden mehr als 600 Aus- und Weiterbildungen zur Durchführung klinischer Studien sowie für ethische und regulatorische Angelegenheiten durchgeführt. Mit dem Auf- und Ausbau nationaler Ethikkommissionen und Regulierungsbehörden sowie eines panafrikanischen klinischen Studienregisters wurde begonnen (Pan-African Clinical Trials Registry; Kap. IV.2.3). Aus den Projektaktivitäten sind mehr als 600 wissenschaftliche Publikationen hervorgegangen, etliche Produktkandidaten konnten weiterentwickelt werden, über die Zulassungsreife wurde bisher jedoch nicht berichtet (EDCTP 2015). Für den Zeitraum von 2010 bis 2013 konnten aus dem Projektportfolio 38 EDCTP-Projekte mit deutscher Beteiligung herausgefiltert werden (EDCTP 2014b). An einem Drittel waren auch PDP beteiligt (Kap. VII.2).

Wie die Forschungsrahmenprogramme ist auch EDCTP ein reines Finanzierungsprogramm für klinische Studien unter vollständiger Einhaltung europäischer Verfahrensvorschriften. In dieser Konstellation werden die geistigen Eigentumsrechte stets bei der juristischen Person belassen, die laut GCP-Standards die Gesamtverantwortung für die jeweilige Studie trägt (Kap. IV.2.3). Jedoch verpflichten sich die Rechteinhaber durch den Fördervertrag unwiderruflich, Daten, Know-how und Ergebnisse innerhalb der EDCTP-Community kostenlos zugänglich zu machen (ähnlich WIPO Re:Search; Kap. V.2.4). Und sie verpflichten sich im Falle einer Zulassung, einen erschwinglichen Produktzugang in Entwicklungsländern, insbesondere in SSA, zu gewähren (EDCTP 2003).

Die EDCTP-Finanzierung ist nicht leicht nachzuvollziehen, denn laut Edwards et al. (2013, S. 40) gibt es keine öffentlich zugänglichen, vergleichbaren Daten zum direkten Beitrag der partizipierenden Länder. Insgesamt gab es für die erste Dekade Budgetzusagen in

Höhe von 400 Mio. Euro, zur einen Hälfte durch die Europäische Kommission (aus den Forschungsrahmenprogrammen) und zur anderen Hälfte durch die europäischen Mitgliedsländer (Deutschland finanziert seinen Anteil aus der nationalen Projektförderung). Bis 2013 wurden über EDCTP 383 Mio. Euro eingesetzt, die zu 40 % von der Europäischen Kommission, zu 37 % von den europäischen Mitgliedstaaten und zu 23 % von sogenannten dritten Parteien (darunter Beteiligungen von PDP [mehr als die Hälfte], Stiftungen [ca. 30 %], der Wirtschaft [ca. 10 %] sowie in geringem Maße von afrikanischen Ländern) kamen. Die europäischen Mitgliedsländer wiesen zusätzlich ihre gesamten nationalen FuE-Aktivitäten im Tätigkeitsfeld des EDCTP aus. Wenn diese Angaben stimmen, würden die Mitgliedsländer inzwischen insgesamt ca. 17 % ihrer nationalen FuE-Förderung zur Bekämpfung der »großen Drei« mit EDCTP verknüpfen (EDCTP 2013, S. 52 f.).

Bislang ist es nicht gelungen, die europäischen und nationalen Beteiligungen in einem gemeinsamen EDCTP-Fonds zu verwalten, durch den sowohl europäische als auch nationale Mittel gemeinsam vergeben werden können.¹⁷⁸ Stattdessen wird nach wie vor paritätisch über europäische und nationale Förderprogramme finanziert. In der Folge sind Projektantragsverfahren komplex und aufwendig. Je mehr Einrichtungen in europäischen Ländern beteiligt sind, desto mehr Anträge müssen gestellt und Bewilligungsbescheide eingeholt werden. Bei den vorrangig geförderten integrierten Projekten müssen mindestens drei unabhängige juristische Personen (zwei aus unterschiedlichen europäischen Mitgliedstaaten und eine aus SSA) beteiligt sein (ausführlicher z. B. in DSW 2014).

Im Laufe der ersten Dekade wurden mehrere interne und externe Evaluationen sowie eine öffentliche Konsultation¹⁷⁹ zur Zukunft von EDCTP durch die Europäische Kommission durchgeführt (Edwards et al. 2013, S. 39). Damit konnten Stärken und Schwächen der Partnerschaft erkannt und gegebenenfalls an strukturellen Anpassungen gearbeitet werden. Insbesondere durch die öffentliche Konsultation konnten Verbesserungsvorschläge zur weiteren strategischen Ausrichtung eingebracht und bewertet werden. Mehr als 200 Akteure beteiligten sich (mehrheitlich Einzelpersonen, aber auch Institutionen, Unternehmen, NGO/PDP, öffentliche Einrichtungen). Die Durchführung von klinischen Studien, der Kapazitätsaufbau und die Vernetzung der Aktivitäten und Akteure sollen auch zukünftig im Zentrum der Förderung stehen. Breite Zustimmung fand u. a. die Erweiterung der Förderbereiche, die Vereinfachung der Förderprozeduren und der operationellen Prozesse, die Verbesserung der Guidelines für Kofinanzierungen, eine anzustrebende Überführung nationaler Kofinanzierungen in einen gemeinsamen Fonds sowie die Kooperation mit anderen internationalen FuE-Förderern. Mehr als 90 % der Teilnehmer sprachen sich für eine ausbalancierte IPR-Politik aus, die sowohl das Engagement der Industrie stärkt als auch einen erschwinglichen Zugang für Patienten in Entwicklungsländern absichert (EC 2012, S. 23). Ergebnisse der Konsultationen, Voten der Geberparteien und Diskussionen mit den EDCTP-Gremien mündeten in den Ausbau der Aktivitäten für die zweite EDCTP-Dekade bis 2024: Das Tätigkeitsspektrum wird einerseits auf alle klinischen Studienphasen (I–IV) und andererseits auf

178 Laut DSW (2014, S. 3) stellt bisher nur Schweden einen Teil seiner Fördermittel ungebunden dem EDCTP zur Verfügung.

179 https://ec.europa.eu/research/consultations/edctp/edctp_public_consultation_results.pdf (2.7.2015)

weitere PRND ausgebaut (Tab. II.1). Das Budget der Partnerschaft soll durch EC und die europäischen Mitgliedsländer auf insgesamt 1,36 Mrd. Euro mehr als verdreifacht werden. Laut Edwards et al. (2013, S. 36 f.) werden für die zweite Dekade folgende Ziele angestrebt:

- > Unterstützung von 150 klinischen Studien (insbesondere größere und teurere Studien der Phase III sofern Substanzkandidaten dieses Stadium erreichen);
- > der Anteil klinischer Studien unter afrikanischer Führung soll gehalten oder erhöht werden;
- > mindestens 50% der nationalen FuE-Förderung, die bisher von den europäischen Länder autonom verwaltet und vergeben werden, sollen durch EDCTP integriert, geordnet oder koordiniert werden;
- > mindestens 500 Mio. Euro sollen von Dritten eingeworben werden (öffentliche/private Geber), mindestens 30 Mio. Euro von Entwicklungsländern;
- > stärkere Kooperation mit Initiativen zur Entwicklungszusammenarbeit;
- > Partizipation der afrikanischen Länder soll zumindest gehalten, besser ausgebaut werden (u. a. durch Ausbau der Stipendien für afrikanische Forscher).

Die Ziele werden anhand unterschiedlicher Leistungsindikatoren konkretisiert. Deren Umsetzung soll engmaschig überwacht und auch zukünftig regelmäßig evaluiert werden (erst-mals 2017).

Zusammenfassende Bewertung hinsichtlich PRND–FuE

2.3

Auch die europäische FuE-Förderung ist verzweigt und vielfältig. Da die wesentliche Förderung im Rahmen von Projekten und speziellen Programmen kanalisiert wird, können Projekte mit PRND-Bezug aus den jeweiligen Programmübersichten herausgefiltert werden.

Tab. VI.2 Zusammenfassende Bewertung der europäischen FuE-Förderung

Leitfragen	öffentliche FuE-Förderung
Zielgenauigkeit (PRND-FuE)	Horizon 2020 sieht PRND-spezifische Ausschreibungen vor (2016 ist z. B. eine zur Impfstoffentwicklung geplant). [*] EDCTP fördert ausschließlich PRND-FuE.
Zugang zu Daten und FuE-Ergebnissen (Open Access)	Horizon 2020 schreibt Open Access bei FuE-Ergebnissen verbindlich vor, bei Forschungsdaten läuft eine Pilotphase (Ausnahme bei kommerziellen Verwertungsabsichten). EDCTP verpflichtet Daten und Ergebnisse in der EDCTP-Gemeinschaft kostenlos zugänglich zu machen.
Zugang zu FuE-Infrastrukturen (Open Innovation)	Durch die Partnerschaft mit der Industrie werden im Rahmen der Innovative Medicine Initiative (IMI) biomedizinische Forschungsinfrastrukturen (z. B. Substanzbibliotheken, Technologien zum Hochdurchsatzscreening) zusammengeführt und gemeinsam genutzt. Vorgaben oder Verfahren, diese gezielt für PRND-Aktivitäten zu öffnen und zu nutzen, sind dem TAB nicht bekannt.

Zugang zu Produkten (sozialverträgliche Verwertungsabsichten)	Horizon 2020 macht keine diesbezüglichen Vorgaben. EDCTP verpflichtet im Zulassungsfall zu einem erschwinglichen Produktzugang in Entwicklungsländern insbesondere in SSA.
Kapazitätsaufbau/ Technologietransfer	Dieser wird über Forschungsrahmenprogramme teilweise realisiert, wenn an geförderten Projekten auch FuE-Akteure in Entwicklungsländern beteiligt werden. In EDCTP ist beides durch unterschiedliche Maßnahmen programmatisch verankert.

* www.eurida-research.com/downloads/draft_wp-sc1_health_2016-2017.pdf (3.8.2015)

Eigene Zusammenstellung

In EDCTP ist es bisher nicht gelungen, die europäischen und nationalen Mittel der einzelnen Teilnehmerländer in einem Fonds gemeinsam zu verwalten, wohlwissend, dass dies einen erheblichen Aufwand für die Projektbeantragung seitens der FuE-Akteure bedeutet. Insbesondere Horizon 2020 (vorrangig frühe FuE-Phasen) und EDCTP (spätere FuE-Phasen) ergänzen sich. Open-Access-Verfahren werden im Vergleich zum Vorgehen in Deutschland stringenter verfolgt (Tab. VI.2). Insbesondere die personelle Förderung erreicht im Rahmen von EDCTP zielorientiert eine größere Zielgruppe als die nationalen Aktivitäten in Deutschland. EDCTP ermöglicht eine Beteiligung vielfältiger FuE-Akteure und kann auch PDP in die Kooperationsprojekte einbinden. Unterschiedliche PDP machen davon Gebrauch.

Produktentwicklungspartnerschaften

3.

Wie in den Kapiteln III und IV am Fallbeispiel Malaria dargestellt, sind um die Jahrtausendwende etliche institutionalisierte Partnerschaften entstanden,¹⁸⁰ deren explizites Ziel die schnelle Produktentwicklung in einem definierten PRND-Aktivitätsbereich ist (z. B. bei MVI PATH die Impfstoffentwicklung gegen Malaria, bei IVCC die Produktentwicklung zur Vektorkontrolle).

In Tabelle VI.3 werden die derzeit relevanten PDP den unterschiedlichen PRND und den jeweiligen Produktgruppen zugeordnet. In Anhang 3 werden alle PDP vorgestellt, die derzeit mit deutschen FuE-Akteuren kooperieren und/oder durch das BMBF unterstützt werden (Edwards et al. 2013, S. 18 ff.; Moldenhauer et al. 2012, S. 63 ff.).

Die Grundidee für die Etablierung von PDP war und ist, dass in Situationen mit versagenden Marktmechanismen Nonprofitorganisation mit eigener Finanzierung Aufgaben übernehmen, die bei funktionierenden Marktmechanismen von der Privatwirtschaft übernommen werden. PDP finanzieren sich bisher im Wesentlichen aus Spenden und Fördermitteln öffentlicher Haushalte.

¹⁸⁰ PDP-Vorläufer gab es mit der US-amerikanischen NGO PATH und dem WHO-Spezialprogramm Research and Training in Tropical Diseases (TDR) bereits seit den 1970er Jahren. PATH engagiert sich sowohl beim Auf- und Ausbau von Gesundheitssystemen in Entwicklungsländern und der Bereitstellung verfügbarer Produkte als auch bei FuE-Aktivitäten, unter ihrem Dach gibt es inzwischen mehrere PDP. WHO TDR unterstützte die Bildung mehrerer PDP (MMV, TBA, DNDi, FIND) und zog sich selbst 2005 aus der direkten Beteiligung an der Arzneimittelentwicklung zurück (Edwards et al. 2013, S. 18).

Aufgrund des Nonprofitstatus sind PDP in den meisten Industrieländern im Vergleich zu normalen Wirtschaftsunternehmen steuerlich begünstigt. Da sie

Tab. VI.3

PDP: spezifische Aktivitätsbereiche zu vernachlässigten Krankheiten

	Krankheiten	Diagnostik	präventive Impfungen	Vektorkontrolle ¹	Medikamente
Big 3	HIV/AIDS	CD4, FIND, PATH	IAVI, SAAVI	IPM, MDP, PATH	DNDi
	Tuberkulose	FIND, PATH	Aeras, IDRI, SATVI, TBVI		IDRI, TBA
	Malaria	FIND, PATH	EVI ³ , MVI PATH	IVCC	DNDi, MMV, PATH
NTD	Protozoen-krankheiten (außer Malaria)	IDRI ² , FIND ² , PATH	IDRI ² , Sabin ²	IVCC	DNDi
	Helminthosen	PATH ²	Sabin ²	IVCC ²	DNDi ²
	Denguefieber		DVI ³	IVCC	
	Lepra, Buruli-Ulkus, Trachom	FIND ² , PATH ²	IDRI ²		
Typ II	infektiöse Darmkrankheiten		IVI ² , PATH ²		PATH
	bakterielle Pneumonien und Meningitis		PATH ² , PVADIP ²		

1 einschließlich mikrobizidhaltige Verhütungsmittel zur HIV-Prävention

2 nicht alle Krankheiten der Kategorie

3 BMBF-Förderung ab 2011

Unterschiedliche Quellen nutzen teilweise unterschiedliche PDP-Definitionen und nennen folglich unterschiedliche Partnerschaften. In der Tabelle wurde die Übersicht der vor einigen Jahren gebildeten zwischenstaatlichen PDP Funders Group genutzt.

Aeras: Global TB Vaccine Foundation; CD4: CD4-Initiative/HIV-Schnelltest; DNDi: Drugs for neglected Diseases Initiative; DVI: Dengue Vaccine Initiative; EVI: European Vaccine Initiative; FIND: Foundation for Innovative New Diagnostics; IAVI: International Aids Vaccine Initiative; IDRI: Infectious Disease Research Institute; IPM: International Partnership for Microbicides; IVCC: Innovative Vector Control; IVI: International Vaccine Institute; MDP: Microbicides Development Programm; MMV: Medicines für Malaria Venture; MVI: Malaria Vaccine Initiative; PATH: Program for Appropriate Technology in Health; PVADIP: Pneumococcal vaccines Accelerated Development and Introduction Plan; SAAVI: South African AIDS Vaccine Initiative; Sabin-PDP: ; SATVI: South African Tuberculosis Vaccine Initiative; TBA: Global Alliance for TB Drug Development; TBVI: Tuberculosis Vaccine Initiative

Quelle: <http://pdpfundersgroup.org/pdps.html> (14.7.2015)

nicht auf einen Return on Investment achten müssen, können sie ihre Aktivitäten explizit auf Bedürfnisse in Entwicklungs- und Schwellenländern ausrichten (u. a. einfache Anwendung, Klimastabilität, niedrige Herstellungskosten) und ermöglichen damit eine Verschiebung vom profitorientierten zum bedarfsgesteuerten Produktentwicklungsmodell.

Diese Grundkonstruktion – spendenfinanziertes und steuerlich begünstigtes Bindeglied, das öffentliche und private Akteure einbinden und die Finanzierung notwendiger Aktivitäten eigenständig organisieren kann und damit die FuE-Kosten von den Produktpreisen entkoppelt – wurde nach der Jahrtausendwende vielerorts als höchst erfolgversprechend angesehen. Etliche PDP entstanden (Tab. VI.3; ausführlicher im Anhang 3), von denen die meisten Impfstoffe entwickeln. Die größte Aktivität gibt es zur Bekämpfung der »großen Drei«. In einigen Bereichen gibt es mehrere PDP (z. B. Entwicklung von Tuberkuloseimpfstoffen oder Malaria-medikamenten). Weit weniger PDP entwickeln Produkte gegen NTD, obwohl bei diesen Krankheiten Marktmechanismen am schwächsten sind (Abb. V.3). Bei NTD gibt es selten mehrere PDP, die im gleichen Teilbereich aktiv sind. Bei den sehr häufig vorkommenden Typ-II-Krankheiten sind PDP fast nur in der Impfstoffentwicklung aktiv. Das sind jedoch die Krankheiten, bei denen wegen der vergleichsweise starken Verbreitung Marktmechanismen noch am ehesten greifen können. Grundlagenforschung und nichtproduktgebundene Innovationen gehören kaum zu den Aktivitätsfeldern der PDP. Ihre strategischen Ziele liegen, wie der Name schon sagt, in der Entwicklung von Produkten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten. Mehrheitlich setzen sie sich auch für eine entsprechende gesellschaftliche Bewusstseinsstärkung ein.

Eine eindeutige PDP-Definition oder Organisationsliste gibt es bisher nicht, auch weil sich unterschiedliche Geschäftsmodelle herauskristallisiert haben. Einige stärken vorrangig die Kooperation akademischer Forschungseinrichtungen (z. B. EVI, TBVI), andere unterstützen vor allem Industriepartner (z. B. MVI PATH, MMV). Einige, vor allem US-amerikanische, verfügen über eigene FuE-Kapazitäten und können Teilaufgaben selbst erledigen (z. B. Aeras, IAVI), andere konzentrieren sich auf das Projektmanagement und die Absicherung der Finanzierung und beauftragen Dritte mit der Realisierung vielfältiger FuE-Arbeiten (z. B. DNDi, TB Alliance) (ausführlich in Anhang 3).

Beim geistigen Eigentumsschutz wird den PDP mehrheitlich ein pragmatischer Ansatz attestiert, was sicher auch mit ihrer Rolle als Koordinator unterschiedlicher FuE-Akteure zu tun hat und damit, dass sie bisher meist in laufende Produktentwicklungen eingestiegen sind und die bereits etablierte Schutzrechtsstruktur übernommen haben (z. B. Malariaimpfstoffkandidat RTS,S; Kap. IV). Situationsbezogen und abhängig von den eigenen finanziellen Möglichkeiten belassen sie entweder die IP-Rechte bei Kooperationspartnern oder sie versuchen, diese einzulizenzieren. Mitunter weisen sie darauf hin, dass Patente ähnlich wie wissenschaftlich-technisches Know-how relevante Verhandlungsparameter sind, durch die Inhaber größere Mitgestaltungskraft haben als bloße FuE-Dienstleister (Lezaun/Montgomery 2015). Anhang 3 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Nuancen der Ausgestaltung der jeweiligen IPR-Politik der einzelnen PDP.

Besonderes Augenmerk legen nahezu alle PDP auf Absprachen, die im Erfolgsfall einen erschwinglichen Zugang für Entwicklungs- und Schwellenländer absichern (u. a. differenzierte Preise, Vereinbarungen zu Nonprofitmarktsegmenten; Kap. III.2.3). Verhandlungen

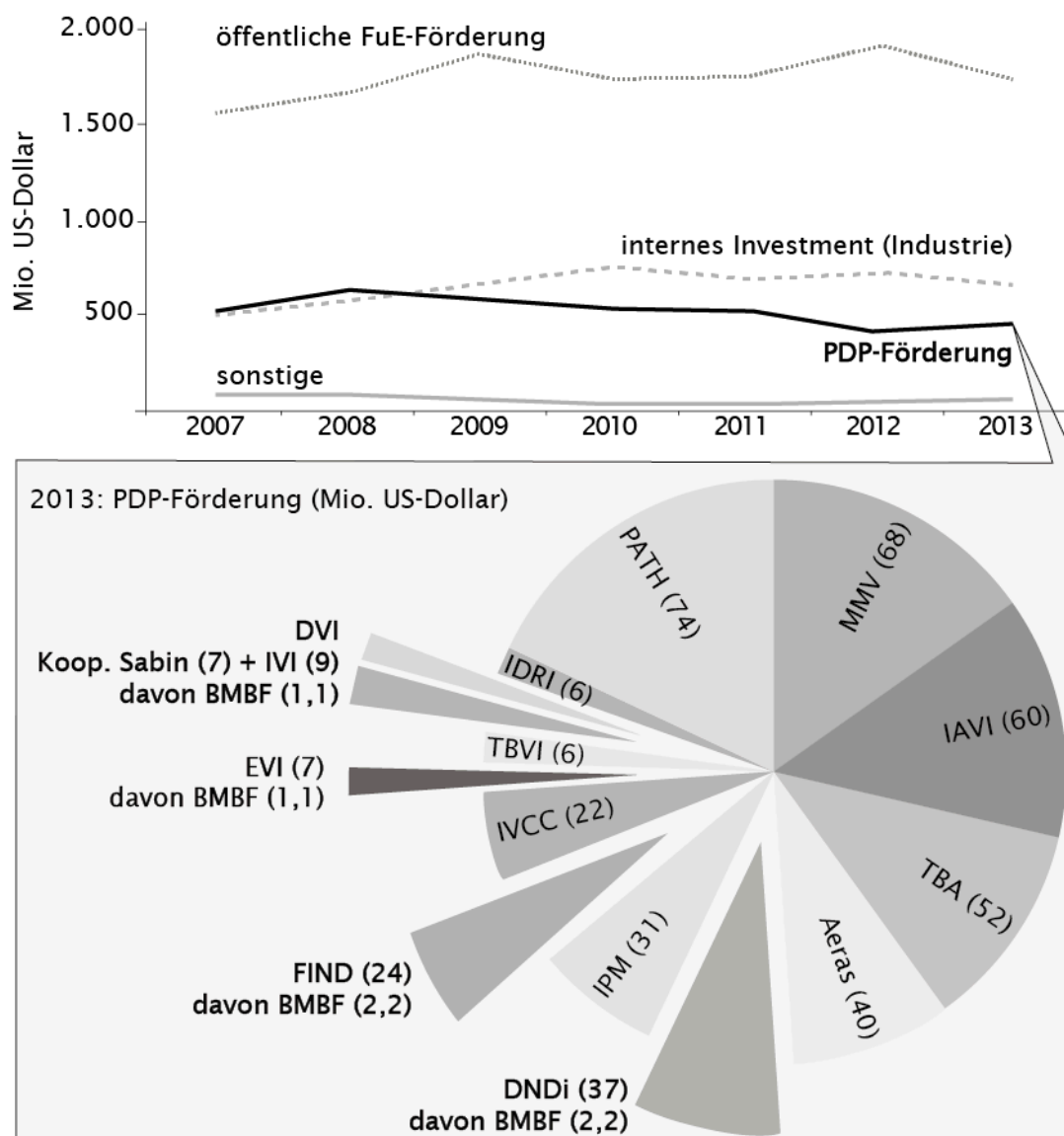
mit unterschiedlichen Vertragspartnern insbesondere der privaten Wirtschaft sind mitunter aufwendig und dauern lange.

PDP haben einen Anteil daran, dass es in den unterschiedlichen PRND-Aktivitätsfeldern inzwischen nicht nur einzelne Substanzkandidaten gibt, sondern auch größere Produktpipelines mit mehreren Kandidaten in unterschiedlichen FuE-Stadien entstanden sind. Marktzulassungen konnten bisher vor allem für »low hanging fruits« (Neukombinationen bereits zugelassener Wirkstoffe, pädiatrische Formulierungen, Verbesserungen von Produkteigenschaften; Kap. III) erreicht werden. Etliche vollständig neuentwickelte Substanzen befinden sich in frühen FuE-Phasen, erste kommen in Zulassungsnähe (z. B. der Malariaimpfstoff Mosquirix®; Kap. IV). PDP evaluieren FuE-Aktivitäten in ihrem Zuständigkeitsbereich in gewissen Zeitabständen intern, mehrheitlich durch neutrale wissenschaftliche Beiräte, die dem jeweiligen Leitungsgremium Empfehlungen aussprechen, das wiederum die strategischen Entscheidungen trifft. Auch wenn ein Return on Investment kein Entscheidungskriterium ist, müssen PDP wie private Unternehmen bei ihren Aktivitäten früher oder später Ergebnisse bzw. Erfolge verbuchen, um die kontinuierlich benötigten finanziellen Mittel akquirieren zu können.

Einheitliche Konzepte, wie oder woran Ergebnisse bzw. Erfolge definiert werden, gibt es bisher nicht. Aufgrund der Vielfältigkeit der Geschäftsmodelle dürfte dies auch keine leichte Aufgabe sein. Nach der Jahrtausendwende gab es erste Analysen, die behaupteten, dass PDP ähnlich schnell wie die Industrie, aber weit kostengünstiger Arzneimittel entwickeln können (z. B. Moran et al. 2005). Etliche Ansätze wurden unternommen, um die Leistung von PDP zu definieren und die Kosten für die Produktentwicklung zu bestimmen und sowohl untereinander als auch mit der der Industrie zu vergleichen. Solche Vergleiche führten bisher stets zu kontroversen Debatten, die sich aufgrund weitgehend intransparenter interner Geschäftsabläufe, aber auch unterschiedlicher Aufgabenbereiche, Arbeitsweisen und Berechnungsformen kaum auflösen lassen (Edwards et al. 2013, S. 19 f.; Moldenhauer et al. 2012, S. 20 ff.). Nach wie vor gibt es neben einer gewissen Euphorie auch Bedenken bezüglich des Erfolgspotenzials und der Nachhaltigkeit des PDP-Geschäftsmodells, die immer durch Gelder Dritter finanziert werden.

Abb. VI.2

PDP: Förderungen im Vergleich



Quelle: Moran et al. 2014, S. 73 ff.

Diese Dritten waren ursprünglich vor allem philanthropische Stiftungen, allen voran die Gates-Stiftung, die massiv auf das PDP-Konzept setzt und stets ca. die Hälfte der gesamten PDP-Förderung beisteuerte (Moran et al. 2012, S. 99 f.). Auch Industrieländer begannen, PDP mit öffentlichen Mitteln zu fördern. Vorreiter waren die USA, Großbritannien, die Niederlande und Irland. Die Finanzkrise 2008 zeigte, dass auch ein auf Spenden und öffentlicher Förderung basierendes Finanzierungsmodell der Produktentwicklung Schwächen hat – die PDP-Förderung sackte stärker ab als die akademische FuE-Förderung oder die privatwirtschaftlichen Investitionen in die Produktentwicklung (Abb. VI.2 oben).

Deutschland war bei der PDP-Förderung lange Zeit zurückhaltend. Erst als das BMBF diese zu einer Säule seines spezifischen Förderkonzepts erklärte, zeichnete sich eine größere politische Bereitschaft für eine stärkere Beteiligung an der PDP-Finanzierung ab. Mit der Begründung, zunächst Erfahrungen mit dieser neuen Förderungsform sammeln zu wollen,

wurden für den ersten 4-Jahreszeitraum von 2011 bis 2015 20 Mio. Euro veranschlagt, mit denen Einzelprojekte von drei PDP zu jeweils 50 % gefördert wurden, durch eine nachträgliche Aufstockung wurde eine vierte PDP 2014 unterstützt (in Tab. VI.3 und Abb. VI.2 hervorgehoben). Damit betrug der deutsche Anteil an der weltweiten PDP-Förderung ca. 1 % (Moran et al. 2014, S. 75). Ende 2015 kündigte das BMBF an, die PDP-Förderung für die nächsten 5 Jahre zu verdoppeln (auf 10 Mio. Euro pro Jahr) (BMBF 2015, S. 19).

PDP müssen inzwischen erheblichen Fundraisingaufwand betreiben, denn einerseits steigt deren Finanzbedarf, da die klinischen Studien mit fortschreitender Substanzentwicklung aufwendiger werden. Andererseits sind die Finanzierungsquellen begrenzt, die die erforderlichen Summen als Spenden ohne Rückzahlung bereitstellen (Rottenburg et al. 2012, S. 26). Lassen sich nicht ausreichend Mittel akquirieren, müssen Studien verschoben werden, was den FuE-Prozess verlängert, oder es können ganze Organisationen in ihrer Existenz gefährdet werden, mitunter beendeten sie ihre Aktivitäten auch nach dem Scheitern klinischer Studien.¹⁸¹ Teilweise werden inzwischen neue Finanzierungsformen gesucht, z. B. die Beteiligung an Forschungsprogrammen oder Kreditbürgschaften.¹⁸²

Auch Geldgeber müssen entscheiden und rechtfertigen, welche Förderungsform sie präferieren und welche PDP sie gegebenenfalls bei welchen Aktivitäten unterstützen. Unsicherheiten bestehen nach wie vor, auf welche Weise Fördermittel am zweckmäßigsten eingesetzt werden können. Relevante Förderer haben sich 2004 zur PDP Funders Group¹⁸³ zusammengeschlossen, um ihre Aktivitäten sowohl zur Förderung als auch zur Bewertung von PDP-Engagement abzustimmen (Grace/Druce 2009, S. 2). Auch das BMBF ist inzwischen Mitglied dieser Gruppe. In deren Auftrag hat die Gates-Stiftung bereits vor einigen Jahren die Initiative ergriffen, um ähnlich zum G-Finder (für die öffentliche FuE-Förderung; Kap. II.4.2) und zum Access to Medicine Index (für die Aktivitäten der Industrie; Kasten VI.2) auch für PDP-Aktivitäten ein Bewertungsverfahren zu etablieren. Vielfältige Analysen und Bewertungsskalen zur Quantifizierung von Forschungs-, Wirtschafts- und Sozialengagement und -leistung wurden gescannt und zu einem komplexen Bewertungsrahmen mit unterschiedlichen Dimensionen und Indikatoren zusammengefasst, der jedoch bis heute nicht praxiswirksam ist (Peterson et al. 2007). In Ermangelung eines einheitlichen

181 2011 fusionierte One World Health, die sich als erste US-amerikanische NonprofitPharmafirma bezeichnete, mit PATH zur weltweit größten PDP (www.path.org/news/press-room/203/ [15.7.2015]); die DVI wird inzwischen von zwei anderen PDP getragen (www.denguevaccines.org/ [15.7.2015]), und FIND drohte die Insolvenz aufgrund erheblicher wirtschaftlicher Probleme. Das europäisch-afrikanische Microbicides Development Programme brach 2012 seine Produktentwicklung ab (www.mdp.mrc.ac.uk/ [15.7.2015]).

182 Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 83 f.) testet TBVI Kreditbürgschaften als neues zusätzliches Finanzierungsinstrument. Diese werden bei europäischen Staaten beantragt, um zinsgünstige Kredite bei der Europäischen Entwicklungsbank für die FuE-Aktivitäten aufnehmen zu können. Dadurch werden öffentliche Haushalte nicht direkt belastet, was für einige Länder seit der Finanzkrise 2008 ohnehin kaum noch möglich ist. In der Folge werden aufgrund der Kreditfinanzierung FuE-Kosten künftige Preisbestandteile – de facto eine teilweise Rückkehr zum privatwirtschaftlichen Finanzierungsmodell, wobei die öffentliche Hand die Risiken von Fehlschlägen und Verzögerungen übernimmt. Dem TAB ist nicht bekannt, inwiefern dieses Finanzierungsinstrument bereits praxisrelevant ist.

183 <http://pdpfundersgroup.org> (20.7.2015)

Verfahrens evaluieren Geber PDP in ihrer Gesamtheit und/oder allein (Anhang 3). Die jüngsten Evaluationen wurden 2014 vom niederländischen Directorate-General for International Cooperation (DGIS) allein (technopolis 2014) sowie vom britischen Department für International Development (DFID) und dem BMBF gemeinsam in Auftrag gegeben (Boulton et al. 2014).

In diesen Evaluationen wird unisono anerkannt, dass PDP in den vergangenen Jahren dazu beigetragen haben, dass sich die jeweiligen Entwicklungspipelines füllen und wichtige Forschungsinfrastruktur für klinische Studien in endemischen Gebieten und Hochprävalenzländern entsteht. Damit haben sie dazu beigetragen, Kapazitätsaufbau und Technologietransfer – zwei immer wieder genannte Aufgaben der Entwicklungszusammenarbeit – voranzubringen. Als Instrument zur FuE-Stärkung für vernachlässigte Krankheiten werden sie sowohl von akademischen als auch privaten FuE-Akteuren angenommen und respektiert sowie von NGO und politischen Entscheidungsträgern als ein relevantes FuE-Instrument angesehen (BMBF 2011; Boulton et al. 2014; Moldenhauer 2012, S. 86; technopolis 2014).

Inwiefern diese Form der Zusammenarbeit effizient ist, lässt sich bisher nur schwer abschätzen, da es wenige empirische Studien, Evaluationen oder gar Impact-Analysen gibt (Moldenhauer et al. 2012, S. 83 f.). Auch die Frage, ob diese Form der Zusammenarbeit kosteneffizienter arbeitet als akademische Forschungseinrichtungen und/oder private Pharmafirmen, lässt sich nach Meinung des TAB bisher nicht seriös beantworten (Kap. II.4.3). Sie erscheint dem TAB auch nur bedingt zielführend, denn in Bezug auf die Bereitstellung von Produkten zur Bekämpfung von PRND geht es nicht um Entweder-oder-Entscheidungen (akademische Forschung oder PDP oder privatwirtschaftliche Entwicklungen), sondern vielmehr um Sowohl-als-auch-Engagement.

Sowohl Moldenhauer et al. (2012, S. 83 f.) als auch Rottenburg et al. (2012, S. 125) weisen darauf hin, dass Monopolisierungen von FuE-Aktivitäten und -Geldern generell – also auch durch PDP in bestimmten Teilbereichen – negative Effekte haben können, denn Fehlentscheidungen können in monopolähnlichen Strukturen kaum durch andere Akteure ausgeglichen werden. Vor diesem Hintergrund plädieren sie dafür, dass die Förderung von PDP stets Teil eines Gesamtkonzepts mit mehreren Komponenten sein solle, wie beim derzeitigen Förderkonzept des BMBF. Durch die starke Produktorientierung können PDP zwar beitragen, Infrastrukturen aufzubauen, jedoch können sie keine Langfristfinanzierungen für umfassende wissenschaftliche Forschungseinheiten gewährleisten. Dafür müssen andere Verfahren und Programme gefunden und etabliert werden. Diese Verstärkung von Aufbauinitiativen ist nach wie vor eine große Herausforderung in der gesamten Entwicklungszusammenarbeit.

Maßnahmen der USA und Großbritanniens

4.

Moldenhauer et al. (2012, S. 170 ff.) haben das Engagement der Bundesregierung zur Förderung von PRND-FuE mit dem der US-amerikanischen und britischen Regierung verglichen. Diese beiden Staaten bieten sich an, da sie wie Deutschland bedeutende medizinisch-technische FuE-Standorte sind, aber seit Jahren als Vorreiter der staatlichen Unterstützung

von PRND-FuE gelten und erheblich mehr Engagement zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten zeigen (Abb. II.6).

USA

4.1

Öffentliche FuE-Förderung

Die USA sind gegenwärtig sowohl absolut als auch relativ zur Wirtschaftskraft der weltweit größte Geldgeber für PRND-FuE. Als einziges Land erreichen sie fast das von der CEWG vorgeschlagene 0,01%-BIP-Ziel (Kap. II.4). FuE-Förderung zu vernachlässigten Krankheiten ist auch in den USA komplex strukturiert und wird vorrangig gefördert durch

- > das Gesundheitsministerium (dem die NIH, die CDC und die FDA angehören),
- > das Verteidigungsministerium über das Military Infectious Disease Research Program (dem u. a. das WRAIR angehört) und
- > die United States Agency for International Development (USAID) (Moldenhauer et al. 2012, S. 170 f.; Moran et al. 2014, S. 71).

Der wesentliche Anteil der direkten öffentlichen Förderung wird über die NIH kanalisiert. 2013 wurden 1.247 Mio. US-Dollar ganz überwiegend in Forschungsprojekte akademischer FuE-Einrichtungen gegeben. Das Verteidigungsministerium stellte im selben Jahr 93 Mio. und USAID 80 Mio. US-Dollar für PRND-FuE bereit. Damit stammten ca. 44 % der gesamten im G-Finder erfassten FuE-Gelder für PRND aus den öffentlichen Haushalten der USA. Von diesen gingen 72 Mio. US-Dollar an PDP (5 % der nationalen PRND-FuF-Förderung, überwiegend durch USAID). Damit sind die USA auch einer der größten staatlichen Unterstützer von PDP (Moran et al. 2014, S. 71 ff.).

Die NIH unterstützen seit Jahren über bilaterale Kooperationen FuE-Aktivitäten in einzelnen Entwicklungs- und Schwellenländern. Im Interview mit Moldenhauer et al. (2012, S. 175) wies der Direktor des südafrikanischen Medical Research Council darauf hin, dass aufgrund des langjährigen Engagements FuE-Strukturen und Kooperationen aufgebaut und vielfältige Erfahrungen auf beiden Seiten gemacht wurden. Die heutigen NIH-Programme würden nicht in neue Abhängigkeiten führen können, da die Überführung in eigenständige Finanzierungsstrukturen von Beginn an mitgedacht wird und Voraussetzung für die Durchführung ist.

Philanthropische Stiftungen

Die Ansicht, dass insbesondere wirtschaftlicher Erfolg auch Verantwortung und Engagement für das Gemeinwohl bedeutet, ist wohl in keinem anderen Land so stark verwurzelt wie in den USA. Etliche philanthropische Stiftungen sind dort beheimatet, die sich auch für die Verbesserung der gesundheitlichen Situation in Entwicklungs- und Schwellenländern stark engagieren. An erster Stelle ist zweifelsfrei die Gates-Stiftung zu nennen, auf deren Engagement bereits mehrfach im Bericht verwiesen wurde. Laut G-Finder hat sie die

PRND-FuE allein im Jahr 2013 mit mehr als 500 Mio. US-Dollar unterstützt (ca. 16 % der insgesamt erfassten FuE-Gelder). Aber auch die Rockefeller- und die Clinton-Foundation engagieren sich, um die gesundheitliche Situation in Entwicklungs- und Schwellenländern zu verbessern. Staatliche Akteure haben bei diesen privaten Stiftungen keinen unmittelbaren Einfluss.

Umgang mit geistigem Eigentum und Forschungsergebnissen

Die Rechte am geistigen Eigentum von Erfindungen, die an öffentlichen Einrichtungen entstanden, fielen bis in die 1970er Jahre grundsätzlich an die US-amerikanische Regierung. Eine Verwertung bzw. Lizenzierung war umständlich und fand nur in geringem Maße statt (laut GAO [1998, S. 3] wurden von den damals in staatlicher Hand befindlichen 28.000 Patenten nur ca. 5 % auslizenziert). Durch den 1980 verabschiedeten Bayh-Dole-Act verblieben diese Rechte bei den akademischen FuE-Einrichtungen und konnten von diesen selbst zusammen mit den Erfindern verwertet werden. Daraufhin vervielfachten sich in den folgenden Jahren die jährlichen Patentanmeldungen durch Universitäten. Technologietransfereinrichtungen entstanden und zahlreiche Start-ups konnten ausgegründet werden. Über exklusive Nutzungslizenzen wurden FuE-Aktivitäten hochgradig kommerzialisiert. Befürworter dieses Verfahrens verbuchten auf diese Regelung bis zur Jahrtausendwende mehr als 2.200 Firmengründungen, 250.000 Arbeitsplätze und einen BIP-Beitrag von jährlich 40 Mrd. US-Dollar. Am stärksten profitierte der Biotech-Bereich.¹⁸⁴ Die Aufhebung exklusiver Nutzungslizenzen, u. a. wenn die Gesundheit der Bevölkerung gefährdet ist (March-in-Regel), war möglich, kam jedoch nie zur Anwendung. Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 175) werden ähnliche Gesetze mittlerweile auch in Europa und Schwellenländern eingesetzt. Kritik wird insbesondere am Verfahren der exklusiven kommerziellen Verwertung von Erfindungen geübt, die mit öffentlichen Geldern zustande kamen (So et al. 2008).

Doch dieses Verfahren, das dafür kritisiert wird, dass es das Zugangsproblem für arme Länder verschärft (weil über die patentgesicherten Monopolpreise neue Arzneimittel für sie unerschwinglich sind), ist nur eine Seite der Medaille. US-amerikanische akademische Forschungseinrichtungen gehören inzwischen auch zu den Vorreitern bei der Teilnahme an Patentpools, die einen sozialverträglichen Produktzugang für arme Länder ermöglichen wollen. 2010 übergaben z. B. die NIH alle ihre HIV/aidsrelevanten Nutzungsrechte dem MMP und wurde dafür umgehend von der nordamerikanischen Licensing Executives Society mit dem Deals of Distinction Award honoriert. Danach ist noch ein weiterer öffentlich finanzierter US-amerikanischer FuE-Akteur diesem Pool beigetreten. Wobei einschränkend gesagt werden muss, dass andere akademische Einrichtungen wahrscheinlich kaum über relevante Patente für diesen Downstreampatentpool verfügen (Kap. V.3.1). Auch beim FuE-relevanten Patentpool WIPO Re:Search beteiligen sich US-amerikanische FuE-Akteure

184 www.economist.com/node/1476653?Story_id=1476653 (7.8.2015)

bisher am stärksten, sowohl akademische Einrichtungen¹⁸⁵ als auch private Wirtschaftsunternehmen. Durch diese Pools wird eine sozialverträgliche Auslizenzierung im jeweiligen Aktivitätsspektrum gemeinschaftlich organisiert. Die Teilnahme an den Patentpools und/oder die Etablierung einer eigenen sozialverträglichen Lizenzpolitik sind bisher freiwillig. Staatliche Förderregularien verlangen dies im Gegensatz zur Gates-Stiftung bisher nicht.

Studenten US-amerikanischer Universitäten gründeten nach der Jahrtausendwende das Netzwerk Universities Allied for Essential Medicines¹⁸⁶, um speziell auf die durch exklusive Lizenzvergabe von Universitäten entstehenden Zugangsprobleme für Arzneimittel aufmerksam zu machen und dagegen anzugehen. Das Netzwerk agiert inzwischen weit über die Landesgrenzen hinaus und hat auch Teilnehmer in Europa und Deutschland, die sich für sozialverträgliche Lizenzen einsetzen.

Die USA sind auch eine der weltweit führenden Nationen, wenn es darum geht, öffentlich geförderte Forschungsergebnisse auch öffentlich zugänglich zu machen (Moldenhauer et al. 2012, S. 174). Open-Access-Verfahren wurden bereits 2000 für NIH-finanzierte Forschung normativ verankert. Parallel dazu haben die NIH selbst ein entsprechendes Open-Access-Repository eingerichtet und tragen die Kosten – den Bibliotheksdienst PubMed (freier Zugriff auf die Bibliografie) und PubMed Central[®] (freier Zugriff auf Volltexte). Seit 2008 ist die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen innerhalb von 12 Monaten original oder als Kopie in PubMed Central eine NIH-Förderbedingung. 2013 wurde die Regelung noch einmal verschärft, indem auch bereits erfolgte Bewilligungen nicht mehr ausbezahlt und FuE-Akteure für künftige Förderungen nicht mehr berücksichtigt werden, wenn sie Ergebnisse nicht in PubMed Central einstellen (Moldenhauer et al. 2012, S. 174). Dieses Archiv für biomedizinische und lebenswissenschaftliche Literatur ist inzwischen das weltweit größte seiner Art. Es bietet einen Volltextzugriff auf ca. 3,5 Mio. Artikel aus fast 3.500 Zeitschriften (Stand 2015).¹⁸⁷

Neue FuE–Anreizmechanismen

In den vergangenen Jahren wurden zusätzliche Förderinstrumente für PRND-FuE eingeführt, sofern sie ohne mehrjährige Finanzierungsverpflichtungen möglich waren und keine großen Modifizierungen der Steuerordnung erforderten. Damit werden die etablierten Förderungen durch neue FuE-Anreizinstrumente ergänzt – vor allem durch unterschiedliche Formen von Prioritätsgutscheinen, einerseits für Arzneimittelzulassungen und andererseits für Patentanmeldungen.

Die FDA belohnt die Entwicklung eines PRND-Arzneimittels mit einem Gutschein für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren bei einem anderen frei wählbaren Produkt (Kap. IV.2.4). Dieser Priority-Review-Voucher soll das Engagement jeglicher FuE-Akteure anreizen und belohnen – auch das der MNU, die normalerweise nicht gefördert werden, um

185 Akademische Teilnehmer sind NIH, WRAIR, California Institute of Technology (Caltech), Massachusetts Institute of Technology (MIT), Northeastern University, Stanford University, University of California Berkeley, University of Kansas, University of Washington, Seattle (www.wipo.int/research/en/search/index.jsp [8.8.2015]).

186 <http://uaem.org> (7.8.2015)

187 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> (10.11.2015)

Wettbewerbsverzerrungen zu vermeiden. Geschätzt wird, dass ein solcher Gutschein die Zeitdauer bis zur Entscheidung über die Marktzulassung eines Arzneimittels um 4 bis 8 Monate verkürzen kann und bei positivem Votum ein Umsatzplus von 50 bis 300 Mio. US-Dollar erzielt werden könne (Robertson et al. 2012, S. 1). Da diese Gutscheine handelbar sind, können sie auch für FuE-Akteure interessant sein, die keine umfangreiche Produktpipeline haben. Ob sich diese Schätzungen tatsächlich realisieren lassen, ist weitgehend unklar, denn bisher wurden nur sehr wenige vergeben und nicht immer konnten sie erfolgreich eingesetzt werden. Der Nutzen dieses Instruments wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Moldenhauer et al. 2012, S. 116 ff.).

Das US-Patent- und Markenamt (USPTO) startete 2012 sein Programm Patents for Humanity¹⁸⁸, durch das Innovatoren ebenfalls mit übertragbaren Gutscheinen für eine prioritäre Bearbeitung belohnt werden, sofern ihre Erfindung für humanitäre Zwecke (einschließlich medizinischer Innovationen zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten) patentrechtlich akzeptiert wurde (Kap. V.1.1). Die Gutscheinvergabe ist an einen Ideenwettbewerb gekoppelt, Erfinder können ihre Idee einreichen, eine Expertenjury ermittelt aus der Gesamtheit der Bewerbungen 50 Gewinner, die mit besagtem Gutschein belohnt werden.

Um weitere Ideenwettbewerbe mit Preisgeldern als neues Finanzierungsinstrument für akademische und öffentliche Einrichtungen einsetzen zu können, waren zunächst einige regulative Anpassungen erforderlich (Moldenhauer et al. 2012, S. 173). Inzwischen gibt es erste behördliche Anwendungen,¹⁸⁹ durch die auch Lösungsvorschläge zu nationalen gesundheitlichen Herausforderungen gesucht werden können, bisher jedoch keine zu PRND. Als jüngste Finanzierungsinitiative ist der von USAID mitinitiierte GFF Trust Fund zu nennen, durch den öffentliche und private Finanzierungsmechanismen zur Lösung globaler Gesundheitsaufgaben gegenseitig verstärkt werden sollen (Kap. VI.5.2).

Großbritannien

4.2

Öffentliche FuE-Förderung

Laut G-Finder wurden 2013 durch öffentliche Haushalte Großbritanniens 116 Mio. US-Dollar für PRND-FuE aufgewendet (Moran et al. 2014, S. 71 ff.). Das Land ist damit absolut der zweitgrößte öffentliche Geldgeber und erreicht das von der CEWG vorgeschlagene BIP-Ziel knapp zur Hälfte (Abb. II.6). Die Gelder werden einerseits durch den dem Ministerium für Gewerbe, Innovation und Qualifikation unterstellten Medical Research Council (MRC) und andererseits durch das Department for International Development (DFID) kanalisiert. Die FuE-Mittel des MRC fließen vor allem in die dem Gesundheitsministerium angehörenden National Institutes for Medical Research und in die MRC-Forschungseinheiten in Gambia und Uganda¹⁹⁰ – zum Großteil in die Grundlagenforschung (Head et al. 2012). Ein Teil der Gelder wird über EDCTP kanalisiert. Großbritannien ist mit Abstand das wichtigste

188 www.uspto.gov/patent/initiatives/patents-humanity (7.8.2015)

189 www.challenge.gov (7.8.2015)

190 www.mrc.ac.uk/about/institutes-units-centres/list-of-institutes-units-centres/ (7.8.2015)

EDCTP-Teilnehmerland. In der ersten Dekade (2003–2013) hat sich das Land an 82 EDCTP-Projekten beteiligt (die Niederlande an 48, Deutschland als drittstärkstes Teilnehmerland an 41). Kein anderes europäisches EDCTP-Teilnehmerland hat so viel Geld in FuE-Aktivitäten zur Bekämpfung der »großen Drei« investiert wie Großbritannien (EDCTP 2013, S. 52 ff.).

Das DFID unterstützt PDP, in den letzten 5 Jahren im Durchschnitt jährlich mit 64 Mio. Euro (zum Vergleich: Deutschland unterstützte PDP seit 2011 mit jährlich 5 Mio. Euro). Damit sind die britische und die US-amerikanische Regierung die beiden wichtigsten staatlichen PDP-Förderer. Großbritannien ist ein Gründungsmitglied von UNITAID (Kap. IV.2.5), finanziert die Initiative jedoch aus dem DFID-Haushalt (von 2011 bis 2013 mit 64 Mio. Euro jährlich) und nicht über die ursprünglich geplante Flugticketbesteuerung (Moldenhauer et al. 2012, S. 176 ff.).

Philanthropische Stiftungen

Neben den öffentlichen Haushalten wird PRND-FuE in erheblichem Umfang durch den Wellcome Trust (Sitz: London) gefördert. Der Wellcome Trust ist nach der Gates-Stiftung weltweit die zweitreichste Stiftung. 2013 flossen aus dem Wellcome Trust 128 Mio. US-Dollar in PRND-FuE-Projekte. Der Wellcome Trust finanziert vorrangig translationale FuE, klinische Studien und Public-Health-Analysen (Head et al. 2012).

Umgang mit geistigem Eigentum und Forschungsergebnissen

Etliche öffentlich finanzierte FuE-Einrichtungen beteiligen sich am FuE-fokussierten Patentpool WIPO Re:Search. Sowohl über WIPO Re:Search als auch über die Beteiligungen an EDCTP und die Förderung von PDP werden sozialverträgliche Auslizenzierungen zukünftiger Produkte Schritt für Schritt abgesichert (d. h. kostenlose Produktionslizenzen für LDC und individuelle Vereinbarungen mit anderen Entwicklungs- und Schwellenländern).

Großbritannien griff die US-amerikanische Open-Access-Initiative auf und startete vor einigen Jahren seine eigene nationale PubMed Central Datenbank (UKPMC), um abzusichern, dass Ergebnisse aus öffentlich finanzierter Forschung auch dauerhaft öffentlich zugänglich sind (Moldenhauer et al. 2012, S. 179). 2010 wurden die Dienste um Abstracts und biologische Patente erweitert. 2012 wurde mit der Beteiligung des European Research Council, Telethon Italy und der Austrian Research Fund die britische Datenbank erweitert zu Europe PubMed Central. Auch in Großbritannien wurde das ursprünglich freiwillige Open-Access-Verfahren nach einigen Jahren verpflichtend für alle Fördermittelempfänger des MRC. Die unabhängige Evaluation im Jahr 2014 brachte eine sehr positive Gesamtrückmeldung sowie Verbesserungsvorschläge für eine noch schnellere Durchsetzung des Open-Access-Verfahrens.¹⁹¹

191 www.rcuk.ac.uk/research/openaccess/ (7.8.2015)

Neue FuE–Anreizmechanismen

Neben der klassischen FuE-Förderung hat die britische Regierung begonnen, folgende weitere Instrumente zur FuE-Stimulierung zu testen:

- 2003 wurden im Rahmen des Vaccine Research Relief Programme Steuergutschriften für Unternehmen auf Investitionen zur Impfstoffentwicklung eingeführt. Die Erwartung, dass in den ersten 5 Jahren 10 bis 50 Firmen davon profitieren würden, wurde mit zehn tatsächlichen Anträgen gerade noch erreicht. Dies wird als Indiz dafür gewertet, dass Steuergutschriften in Investitionsrechnungen zwar positive Wirkung entfalten, sie aber alleinig kaum ausreichen, um unzureichende Marktmechanismen auszugleichen (ausführlich in Rao 2011).
- Die britische Regierung beteiligt sich maßgeblich am Advanced Market Commitment, einem Pilotprojekt der Gavi, durch das die Abnahme für einen Pneumokokkenimpfstoff bereits vor der Zulassung so umfangreich garantiert wird, dass ausreichend privatwirtschaftliches FuE-Engagement angereizt wird (Kap. VI.5.2). Die britische Regierung übernimmt ein Drittel der Gesamtsumme von 1,5 Mrd. US-Dollar, die die umfangreiche Abnahme von zwei parallel entwickelten Impfstoffen garantiert (einen hat der britische Pharmakonzern GSK entwickelt).
- Großbritannien ist Gründungsmitglied bei UNITAID, einer Organisation, die über die Stärkung der Nachfrage Marktmechanismen sowohl für FuE-Investitionen als auch für Preisverhandlungen stärken will (Kasten IV.8).

Neue Wege der Wirtschaft

Seit der Etablierung des Access-to-Medicine-Index im Jahr 2008, durch den das privatwirtschaftliche Engagement in Bezug auf die Arzneimittelforschung, -entwicklung und -bereitstellung bewertet wird, führt das britische Pharmaunternehmen GSK das Ranking der führenden, weltweit agierenden Pharmaunternehmen an. Das Unternehmen testet unterschiedliche neue Wege der Wissensgenerierung, die es als Open Innovation bezeichnet. Und es versucht besonders intensiv, diese mit bereits etablierten Verfahren und Forschungsnetzwerken zu verknüpfen, z. B.:

- Das teils durch die firmeneigene Stiftung getragene Open Lab am spanischen Forschungsstandort Tres Cantos nutzt WIPO Re:Search und die Möglichkeiten der personellen Förderung der EU (Kap. VI.2.1), um Forschungsaufenthalte von Wissenschaftlern zu kofinanzieren. Britische akademische Einrichtungen griffen diese Option der Kooperation und Kofinanzierung bisher am aktivsten auf.
- Zusammen mit der NGO Save the Children werden Ideenwettbewerbe und Preisgelder (s. u.) getestet, um Lösungsvorschläge zu bestehenden Gesundheitsproblemen zu generieren.¹⁹²

192 www.innocentive.com/innocentive-globalgiving-and-rockefeller-foundation-advance-open-innovation-solutions-world%E2%80%99s-water; www.innocentive.com/ar/challenge/9933768 (26.7.2015)

Zusammenfassender Ländervergleich**4.3**

Sowohl in den USA als auch in Großbritannien hat PRND-FuE seit Jahren einen hohen Stellenwert. Nicht nur bei den jeweiligen Regierungen, auch bei den in diesen Ländern beheimateten philanthropischen Stiftungen und den pharmazeutischen Unternehmen ist das entsprechende Engagement hoch und scheint sich gegenseitig positiv zu verstärken.

Die Regierungen beider Länder finanzieren entsprechende FuE-Programme in erheblich größerem Umfang mit öffentlichen Mitteln als die deutsche. Laut G-Finder beträgt die britische öffentliche PRND-FuE-Förderung fast das 2,5-Fache der deutschen, obwohl die nationale Wirtschaftskraft ca. 30 % unter der deutschen liegt. Die britische Regierung setzt wie die deutsche auf eine dreigliedrige Förderstrategie (nationale Forschungsförderung, EDCTP-Teilnahme, PDP-Unterstützung), testet jedoch auch zusätzliche FuE-Anreizinstrumente und sammelt Erfahrungen damit. Diese Instrumente sollen zum Teil gezielt privatwirtschaftliches Engagement anreizen und belohnen. Die britische Regierung setzt dafür auf Steuergutschriften und umfangreiche Abnahmegarantien für neue Produktentwicklungen (AMC-Teilnahme), die US-amerikanische auf Prioritätsgutscheine staatlicher Behörden und die Unterstützung des GFF Trust Funds.

Sogenannte Open-Initiativen werden in beiden Ländern mit Nachdruck verfolgt. Das betrifft nicht nur Open Access für öffentlich geförderte Forschungsprojekte, sondern auch unterschiedliche Initiativen der Industrie, die diese unter dem Begriff Open-Innovation verorten. Die Öffnung von Substanzbibliotheken für PRND-FuE, die gemeinsame Nutzung von Patenten oder auch die Suche nach Problemlösungen mittels Ideenwettbewerben wurden bisher ausschließlich von US-amerikanischen und britischen Pharmafirmen initiiert. Entsprechende Verfahren werden am stärksten von dort beheimateten öffentlichen und privaten FuE-Akteuren angenommen. Alle Instrumente bauen auf dem patentbasierten medizinisch-technischen Innovationssystem auf und versuchen, den späteren Produktzugang explizit nur für Nonprofitprogramme und öffentliche Gesundheitssysteme von Entwicklungsländern zu erleichtern. Nur dort setzen sie auf die Entkopplung der FuE-Kosten von den Produktpreisen.

Auch wenn in Deutschland dieses sich gegenseitig positiv verstärkende Engagement in Bezug auf PRND-FuE zwischen öffentlichen und privaten FuE-Akteuren sowie deren Experimentierfreude beim Beschreiten neuer Wege nicht so offensichtlich ist, heißt dies keinesfalls, dass es kein Engagement gibt. Dieses Engagement der deutschen Forschungslandschaft wird in Kapitel VII ausführlicher dargestellt.

Weitere Ideen und Initiativen zur FuE-Finanzierung**5.**

Neben bereits vorgestellten Initiativen zur Stärkung der PRND-FuE werden weitere Verfahren diskutiert und teilweise bereits getestet, um entsprechende Aktivitäten anzureizen, zu lenken oder zu belohnen. Und es gibt Ideen, finanzielle Mittel für FuE zu poolen, gemeinsam zu verwalten und mit unterschiedlichen Vergabeverfahren einzusetzen.

Prämierungen von Forschungsergebnissen und Ideen

5.1

Anders als bei der öffentlichen FuE-Finanzierung, die die Durchführung definierter Projekte und Tätigkeiten unabhängig vom tatsächlichen Ergebnis finanziert (mitunter auch als Push-Instrument bezeichnet; Moldenhauer et al. 2012; Rottenburg et al. 2012), belohnen Prämien oder Geldpreise rückwirkend FuE-Leistungen, die bereits erbracht wurden. Moldenhauer et al. (2012, S. 92) nennen Anerkennungspreise und Preisgelder.

Anerkennungspreise

Mit ihnen werden erbrachte Leistungen rückwirkend vor allem über das damit verbundene Renommee honoriert. Einen direkten monetären FuE-Anreiz bilden sie nicht, auch wenn mitunter deren Preisgelder wieder in FuE-Aktivitäten münden. Die für die Wissenschaft bedeutendsten sind zweifellos die Nobelpreise; der für Medizin wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts etliche Male für bahnbrechende Erkenntnisse zur Bekämpfung solcher Infektionskrankheiten verliehen, die heute als forschungsseitig vernachlässigt gelten. Auch 2015 wurden Forschungsarbeiten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierter Krankheiten mit dem Nobelpreis gewürdigt.¹⁹³ In Deutschland wird vor allem die Grundlagenforschung durch Wissenschaftspreise gewürdigt. Neben den Preisen der außeruniversitären Forschungsgemeinschaften werden vor allem der Robert-Koch-Preis im Bereich der Infektionskrankheiten und der Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis für seltene Erkrankungen vergeben. Seit 2014 würdigt der von unterschiedlichen NGO initiierte Memento-Preis besonderes politisches und FuE-seitiges Engagement gegen vernachlässigte Krankheiten. Effekte werden eher indirekt erzielt, durch öffentliche Aufmerksamkeit für politisches Engagement und/oder fachliche Exzellenz sowie die Stärkung der jeweiligen Wissenschaftsgemeinschaft und deren Austausch (Moldenhauer et al. 2012, S. 93 ff.).

Mit Anerkennungspreisen werden bisher vor allem besondere Erkenntnisse und Leistungen in der Grundlagenforschung honoriert, nicht jedoch solche, die aus der formalisierten Durchführung klinischer Studien entspringen, mit denen die Sicherheit und Wirksamkeit von potenziellen Produkten belegt werden muss. Unklar ist, inwiefern – zusätzlich zu den existierenden – neue, explizit auf PRND-Engagement und/oder entwicklungsländerspezifische Bedürfnisse ausgerichtete Wissenschaftspreise diesbezügliche FuE-Aktivitäten gezielter oder gar effizienter anreizen würden.

Ideenwettbewerbe und Preisgelder für Problemlösungen

Ideenwettbewerbe und Preisgelder für die Lösung bestimmter Aufgaben gibt es seit Langem. Moldenhauer et al. (2012, S. 97 u. 168) verweisen auf mit Preisgeldern verbundene Ideenwettbewerbe aus dem 18. und frühen 20. Jahrhundert zur Positionsbestimmung auf See bzw. für den ersten erfolgreichen Nonstopflug über den Atlantik. Heute sind solche

193 für die Entdeckungen von Artemisinin zur Malariabehandlung (Kap. III.2.3) sowie neuer Behandlungsmethoden von fadenwurmverursachten NTD (Drakunkulose, Flussblindheit, lymphatische Filariose; Anhang 1)

Ideenwettbewerbe z. B. in der Anfangsphase großer Investitionsvorhaben im Baubereich ein etabliertes Finanzierungselement. Auch im Bereich der medizinisch-technischen Forschung wird mit diesem Verfahren seit einigen Jahren experimentiert. Etliche Jahre vor der ersten Ausschreibung des Innovationspreises der Europäischen Kommission (Kap. VI.2.1) startete der US-amerikanische Pharmakonzern Eli Lilly die Initiative InnoCentive und setzt seit 2001 Preisgelder aus, um mittels Crowdsourcing Lösungen zu bestehenden Forschungsfragen zu generieren. Bei InnoCentive wird der jeweils beste Lösungsvorschlag durch das Preisgeld honoriert bzw. gekauft. Erfinder verzichten im Gegenzug auf eine eigene Patentierung ihrer Lösungsvorschläge, verweigern jedoch keine spätere Patentierung und gewerbliche Nutzung durch den Initiator – im Gegensatz zur Idee der Open-Source-Medikamentenentwicklung (Kap. V.3.2). Aus der Initiative wurde eine wirtschaftlich selbstständige Erfinderbörse, die Dienstleistungen des Plattformbetreibers InnoCentive (Management des Ideenfindungsprozesses) werden den Problemstellern (inzwischen nicht nur Pharmafirmen) in Rechnung gesetzt. Die Betreiber von InnoCentive bezeichnen ihr Vorgehen als Beitrag zu Open Innovation. Während der Aktivitätsfortschritt bei den von Moldenhauer et al. (2012, S. 140 ff.) genannten Open-Source-Beispielen weitgehend unklar ist, können über InnoCentive vielfältige Aktivitäten nachverfolgt werden.

Ende 2006 hat InnoCentive mit der Rockefeller Foundation eine Nonprofitsparte vereinbart, um wissenschaftliche und technische Lösungen für Probleme in Entwicklungsländern zu suchen. NGO können ihre diesbezüglichen Herausforderungen der Stiftung mitteilen, die diese bei InnoCentive platziert und im Erfolgsfall das Preisgeld zahlt. Bis 2009 wurden zu den zehn veröffentlichten Aufgaben Lösungsvorschläge für acht Aufgaben eingereicht und das Preisgeld ausgeschüttet. Die Kooperation wurde verlängert und ausgebaut. Bis 2012 wurden weitere technische Lösungen gefunden, bisher jedoch keine im Gesundheitsbereich. Das ist nicht verwunderlich, denn NGO verfügen regelmäßig nicht über die Ressourcen, die im medizinisch-technischen Innovationsprozess nötig sind, um Lösungsvorschläge bis zu zulassungsfähigen Produkten weiterzuentwickeln (Kap. IV). Vor diesem Hintergrund ist die erstmalige Kooperation der NGO Save the Children mit dem GSK interessant, die seit 2013 jährlich gemeinsam Preisgelder in Höhe von insgesamt 1 Mio. US-Dollar ausschreiben, um über InnoCentive Lösungsvorschläge zu generieren, mit denen die Überlebensrate von Kindern unter 5 Jahren in Entwicklungsländern verbessert werden kann. Nur Personen oder Organisationen aus LMIC sind teilnahmeberechtigt. Jedes Jahr werden aus mehreren Hundert Ideen bis zu fünf Gewinner ausgewählt, die sich das Preisgeld teilen und anschließend bei der Verbreitung ihrer innovativen Lösung in LMIC unterstützt werden.¹⁹⁴

Es gibt diverse weitere Initiativen, die auf dem gleichen Prinzip aufbauen, z. B. sucht die Siemens Stiftung mittels ihres empowering people. Awards einfache technische Lösungen für die Armutsbekämpfung u. a. auch im Gesundheitsbereich.¹⁹⁵ Moldenhauer et al. (2012, S. 167 ff.) nennen weitere Vorschläge für Preisgelder im Gesundheitsbereich, bei denen jedoch offen ist, ob sie jemals realisiert werden. Durch die etablierten Ideenwettbewerbe wurde vielfach Engagement für die jeweiligen Aufgaben aktiviert. Moldenhauer et al.

¹⁹⁴ www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-save-the-children-offer-1-million-award-for-healthcare-innovations-in-developing-countries-that-reduce-child-deaths/ (26.7.2015)

¹⁹⁵ www.empowering-people-network.siemens-stiftung.org (26.7.2015)

(2012, S. 96 ff. u. 168 ff.) sind der Meinung, dass Preisgelder im Vergleich zu Anerkennungspreisen FuE-Aktivitäten erheblich anreizen können. Durch solche Wettbewerbe können vor allem ungewöhnliche und kreative Ideen aus unterschiedlichen Disziplinen generiert und in die Problemlösung eingebunden werden. Sie können insbesondere dann eingesetzt werden, wenn der Lösungsweg zu einem bestehenden Problem unklar ist und mehrere potenzielle Problemlöser existieren, die sich zunächst aus anderen Quellen finanzieren. Da Preisgelder vor allem für den Geldgeber effizient sind (nur im Erfolgsfall werden die besten Ideen honoriert), nehmen Moldenhauer et al. (2012, S. 96 ff. u. 168 ff.) an, dass Preisgelder zukünftig an Bedeutung gewinnen. In der Betrachtung solcher, gern als innovativ bezeichneter Lösungsansätze bleibt die Situation der eigentlichen Erfinder oft weitgehend unberücksichtigt.

Für die medizinisch-technische Umsetzung nach etablierten Standards, insbesondere die Durchführung klinischer Studien, um Sicherheit und Wirksamkeit potenzieller Produkte zu belegen, müssen jedoch nach wie vor andere Finanzierungsformen genutzt werden.

Fonds zur Finanzierung von FuE im Gesundheitsbereich

5.2

Seit Jahrzehnten gibt es diverse Fonds zur Finanzierung von Entwicklungsprojekten in unterschiedlichen Bereichen. Alle bauen auf die Idee, Gelder für die Entwicklung meist umfangreicher Aufgaben einheitlich zu verwalten und kontinuierlich einzusetzen.¹⁹⁶ In der Zielsetzung, Art und Weise der Ausschüttung und auch in Bezug auf die Form der Refinanzierung unterscheiden sich bereits etablierte oder neue Ideen für mögliche zukünftige Fonds jedoch erheblich. Einige gleichen eher klassischen Investmentfonds des Kapitalmarkts (z. B. Global Health Investment Funds), andere sollen über große Produktabnahmemengen die FuE-Refinanzierung absichern (AMC) oder bauen auf eigenständigen Verfahren auf und prämiieren erreichte Entwicklungsleistungen (z. B. Funds for Research in Neglected Diseases) und Verbesserungen des Gesundheitszustands (z. B. Global Health Impact Fund) oder stellen das auf begrenzten Monopolpreisen basierende Patentsystem gänzlich infrage (z. B. Medical Innovation Prize Fund). Ohne Anspruch auf Vollständigkeit sollen nachfolgend einige Fonds mit Relevanz für FuE im Gesundheitsbereich kurz vorgestellt werden.

Advanced Market Commitment

Die Gates-Stiftung hat 2004 zusammen mit M. Kremer (Harvard University) die Idee entwickelt (Moldenhauer et al. 2012, S. 111 ff.), dass finanzstarke Geldgeber bereits während des Entwicklungsprozesses die Abnahme eines neuen Arzneimittels für einen bestimmten Zeitraum zu einem vorab festgelegten Preis und damit die erforderliche Nachfrage garantieren, die auch die Refinanzierung von FuE-Kosten absichert. Sie sollen damit direkte An-

¹⁹⁶ Auch die öffentliche und private Forschungsförderung, philanthropische Stiftungen oder PDP könnten als FuE-Fonds aufgefasst werden. Nachfolgend werden nur Finanzierungsmechanismen skizziert, die in den bisherigen Ausführungen nicht genannt wurden.

reize für die Wirtschaft setzen, in FuE und den Aufbau von Produktionskapazitäten zu investieren. Zusammen mit der ebenfalls von der Gates-Stiftung initiierten Gavi (Kasten IV.8) wurde die Idee weiterentwickelt, jedoch wurde der ursprünglich anvisierte Plan, eine Impfstoffentwicklung gegen Malaria damit zu forcieren, aufgegeben. Stattdessen wurde als Praxistest ein zulassungsbereiter Pneumokokkenimpfstoff, der u. a. weltweit häufig verbreitete Pneumonien reduzieren soll (Typ-II-Krankheit), gewählt. Die heute verfügbaren Impfstoffe (Handelsname: Prevenar®), die gegen unterschiedlich viele Serotypen immunisieren, sind in klassischer patentbasierter FuE-Finanzierung in über 20 Jahren von zwei MNU entwickelt worden (GSK und Pfizer halten die jeweiligen Verfahrenspatente, ausführlicher z. B. in Seeberger 2015). Um die normalerweise auftretenden zeitlichen Verzögerungen der Impfeinführung in Entwicklungsländern zu verkürzen, wurde der Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PADIP) als eine besondere Form einer PDP wesentlich mit Geldern der Gavi etabliert. Das AMC-Pilotprojekt startete 2007, wird von der Gavi verwaltet und sichert die Abnahme von 200 Mio. Dosen zum Maximalpreis von 3,5 US-Dollar pro Dosis über 10 Jahre ab.¹⁹⁷ Den dafür nötigen Etat in Höhe von 1,5 Mrd. US-Dollar sichern Italien (42 %), Großbritannien (32 %), Kanada (13 %), Russland (5 %) sowie Norwegen und die Gates-Stiftung (je 0,5 %). Bis März 2015 haben 70 % der für eine Gavi-Unterstützung infrage kommenden Entwicklungsländer diese patentgeschützte Impfung mit Fixpreis eingeführt. Die beiden MNU beteiligen sich mit weiteren 1,1 Mrd. US-Dollar am AMC und stocken die abgesicherte Impfstoffmenge auf. Dadurch konnten die ursprünglich anvisierten Mengen erheblich erweitert werden: 2014 wurden 100 Mio. Impfdosen durch die zwei MNU bereitgestellt. Damit soll die Zahl gegen Pneumokokken immunisierter Kinder in Entwicklungsländern bis Ende 2015 auf 80 Mio. steigen (Gavi 2015).

Zweifellos hat das Verfahren einen schnellen und massenhaften Zugang zu einem neuen Impfstoff vor allem für Entwicklungsländer befördert. Der finanzielle und organisatorische Aufwand für die Etablierung des AMC und die Realisierung der Pilotphase war erheblich. Auch in dieser Pilotphase konnten Unklarheiten in Bezug auf die Preisfindung, die Kostenübernahme bei FuE-Schwierigkeiten oder die langfristige Bereitstellung zu Nonprofitbedingungen nicht gelöst werden. Inwiefern mit einem solchen Fonds die Forschung und Entwicklung zu Impfstoffen angereizt werden kann, ist jedoch bis heute höchst umstritten (Moldenhauer et al. 2012, S. 111 ff.; Rottenburg et al. 2012, S. 112 ff.; CEWG 2012, S. 198 ff.).

Global Health Investment Fund

Die Gates-Stiftung hat Ende 2012 zusammen mit einer der weltweit größten Investmentbanken einen speziellen Fonds aufgelegt, über den private und öffentliche Geldgeber gezielt

¹⁹⁷ Zum Vergleich: Die Preise für eine pädiatrische Impfung des gleichen Herstellers betrug 2015 in den USA 117 US-Dollar im ersten Gesundheitsmarkt bzw. 152 US-Dollar im zweiten (www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/ [7.8.2015]).

in die finale Entwicklung von solchen PRND-Produkten investieren können, die das Potenzial haben, positive Renditen für die Investoren abzuwerfen. Befürworter werben damit, dass mit dem Global Health Investment Fund (GHIF) erstmals im Gesundheitssektor ein klassisches Kapitalmarktinstrument und ein Finanzierungsmechanismus eingeführt wird, der sowohl für den Privatsektor attraktiv sei als auch eine gesundheitsverbessernde Wirkung in Entwicklungsländern habe (Impact Fund).¹⁹⁸ Empfangsberechtigt sind explizit auch Arzneimittelfirmen. Mit den Geldern sollen späte klinische Studien ermöglicht werden, für die Firmen ohne Zuschuss keinen ausreichenden Investitionsanreiz hätten.¹⁹⁹

Der Fonds verfügt derzeit über knapp 100 Mio. Euro, die von philanthropischen Stiftungen, privaten und öffentlichen Investmentbanken sowie Institutionen der Entwicklungszusammenarbeit (neben Deutschland [10%] auch Norwegen und Schweden) eingebracht wurden. Die Gates-Stiftung und die schwedische Agentur für Entwicklungszusammenarbeit (SIDA) sichern Fondsrisiken über eine 40%ige Ausfallgarantie ab. Der Fonds ist als US-amerikanische Nonprofitkörperschaft konstituiert, die durch einen unabhängigen Vorstand geleitet wird. Laut KfW Entwicklungsbank wird der Fonds seine Mittel weltweit in acht bis zehn Projekte investieren, davon mindestens ein Drittel in Gesundheitsprojekte für Kinder. Welche das sind, war zum Zeitpunkt der TAB-Berichtslegung nicht bekannt. Eine Bewertung dieses Finanzierungsinstruments kann höchstens auf wirtschaftstheoretischer Ebene erfolgen. Die deutsche Beteiligung kann als Signal gedeutet werden, Marktmechanismen im Bereich PRND eher zu unterstützen als zu überwinden.

Global Innovation Fund

Der 2014 gegründete Fonds²⁰⁰ basiert auf einer Idee von Omidar Network, einer Investitionsinitiative, die mittels marktbasierter Verfahren Innovationen mit nachweisbarer sozialer Wirksamkeit befördern will. Die Initiative wird unterstützt von den staatlichen Einrichtungen für Entwicklungszusammenarbeit der USA, Großbritanniens, Schwedens und Australiens. Grundsätzlich erfüllen medizinisch-technische Innovationen die Förderungsanforderung der sozialen Wirksamkeit, jedoch liegen große Investitionsprojekte, wie die Durchführung klinischer Studien bisher nicht im Fokus des Fonds (Investitionssummen belaufen sich auf 0,05 bis 15 Mio. US-Dollar). Gesundheit ist bisher kein expliziter Arbeitsschwerpunkt des Fonds.

Global Financing Facility Trust Fund

Die Stärkung der Mütter- und Kindergesundheit ist bereits seit der Jahrtausendwende eines von sechs Millenniumsentwicklungszielen, mit eigenem Sekretariat bei den Vereinten Na-

198 Die Investmentbank verbucht das Engagement als Beitrag seiner social corporate responsibility (www.jpmorganchase.com/corporate/Corporate-Responsibility/global-health-investment-fund [26.7.2015]).

199 www.kfw-entwicklungsbank.de/Internationale-Finanzierung/KfW-Entwicklungsbank/KfW-Entwicklungsbank_alt/Wer-wir-sind/Pressemitteilungen/Pressemitteilungen-Details_162496.html (27.7.2015)

200 www.globalinnovation.fund/ (3.8.2015)

tionen zur Koordinierung vielfältiger Aktivitäten. 2015 startete die neue Finanzierungsinitiative, um die geschätzte Lücke von mehr als 33 Mrd. US-Dollar zu verringern und entsprechende Aktivitäten bis 2030 langfristig absichern zu können. Der GFF Trust Fund wird von der Weltbank verwaltet. Bisher gibt es Finanzierungszusagen der Gates-Stiftung sowie nationalstaatliche Beteiligungen (Norwegen [600 Mio. US-Dollar], Kanada [200 Mio.], Japan, USA) über mehr als 1 Mrd. US-Dollar. Ziel ist es, über eine Kooperation mit der International Bank for Reconstruction and Development (Teil der Weltbankgruppe) die 3- bis 5-fache Summe zusätzlich vom privaten Kapitalmarkt zu mobilisieren. Neben der Verbesserung des Zugangs zu Arzneimitteln und medizinischer Versorgung werden mit dem GFF Trust Fund auch Forschung und Entwicklung finanziert, insbesondere bei kindgerechten Anwendungen, aber auch im Bereich operationeller Prozesse, um Schwachstellen der Versorgung zu verringern. Insgesamt soll auch die Weiterentwicklung evidenzbasierter Bewertungsverfahren unterstützt werden. Pilotländer sind Äthiopien, die Demokratische Republik Kongo, Kenia und Tansania. Aktivitäten sollen insbesondere mit Gavi abgestimmt werden.²⁰¹

Funds for Research in Neglected Diseases

Die 2008 durch P. L. Herrling (Novartis) erstmals vorgestellte Fondsidee soll von Stiftungen, internationalen Organisationen und Regierungen gespeist werden und zunächst Forschung und Entwicklung zu zehn vernachlässigten tropischen Krankheiten ex ante je nach realisierten Entwicklungsfortschritten durch sogenannte Meilensteinprämien vergüten. Damit sollen öffentliche oder philanthropische Gelder mit der Expertise der Industrie beim Portfoliomanagement verbunden werden. Im Gegenzug soll der Fonds exklusive Nutzungslizenzen für PRND-Indikationen der geförderten Substanzen bekommen, sodass der Fonds entsprechende Arzneimittel zu Nonprofitpreisen in Entwicklungsländern bereitstellen kann (ausführlich Herrling 2008).

Der Vorschlag wurde mehrmals evaluiert (CEWG 2012, S. 180 ff.; Grace et al. 2011). Vorteile werden in der Möglichkeit einer besseren Koordination fortgeschrittener Forschungsprojekte sowie einer besseren Kommunikation zwischen den beteiligten Forschungsakteuren gesehen. Zweifel bestehen, ob mit diesem Fonds tatsächlich neue Geber angesprochen und durch eine zentrale Steuerung tatsächlich bessere Ergebnisse erzielt werden können. Fraglich ist auch, ob der Mehraufwand durch die zusätzliche Instanz nicht zu hoch ist und ob exklusive Nutzungslizenzen tatsächlich zu niedrigsten Produktpreisen führen werden. Nach Ansicht von Moldenhauer et al. (2012, S. 88 f.) scheine der Vorschlag noch nicht ausgereift zu sein und habe in den letzten Jahren nur wenige konzeptionelle Fortschritte gemacht.

Health Impact Fund

Die 2008 von T. Pogge (Yale University) und weiteren Wissenschaftlern vorgestellte Idee sieht einen von Nationalstaaten freiwillig finanzierten Fonds in Höhe von ca. 6 Mrd. US-

²⁰¹ www.worldbank.org/en/news/press-release/2015/07/13/global-financing-facility-launched-with-billions-already-mobilized-to-end-maternal-and-child-mortality-by-2030 (3.8.2015)

Dollar vor, der für die Bereitstellung von neuen Arzneimitteln Prämien entsprechend der jeweiligen Senkung der globalen Krankheitslast (gemessen in DALYs; Kap. II.2.2) zahlt (Moldenhauer et al. 2012, S. 106 ff.; Pogge 2011). Mit der Summe soll die Entwicklung von ca. zwei bis drei Arzneimitteln pro Jahr bzw. ein konstantes Portfolio von ca. 20 Substanzkandidaten finanziert werden können. Die Grundidee des Health Impact Fund (HIF) besteht darin, gezielt solche Produktentwicklungen anzureizen, die große Gesundheitsgewinne erwarten lassen. Firmen, die ihre Produkte im HIF anmelden, verpflichten sich, das Arzneimittel überall zu einem Preis anzubieten, der die geringstmöglichen Produktions- und Vertriebskosten nicht übersteigt. Im Gegenzug bekommen sie 10 Jahre lang einen Anteil regelmäßiger HIF-Ausschüttungen, der genau dem Anteil ihres Arzneimittels an den Gesundheitsauswirkungen (Health Impact) aller HIF-gemeldeten Medikamente entspricht.

Zustimmung erfährt die Idee insbesondere für den Versuch, finanzielle Anreize mit globalen Gesundheitsgewinnen zu koppeln. Jedoch gibt es nach wie vor erhebliche Skepsis nicht nur wegen der unzureichenden Bestimmbarkeit des Health Impacts durch den Einsatz einzelner Arzneimittel zur Bekämpfung einzelner adressierter Krankheiten in Entwicklungsländern (Kap. II.3), sondern auch bezüglich der finanziellen Machbarkeit (Moldenhauer et al. 2012, S. 108). Eine seit Jahren angekündigte Pilotphase wurde bisher nicht realisiert. Auch die Bundesregierung bewertet die Realisierungschancen als gering, weil der anvisierte Health Impact auch mit neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten aufgrund der lückenhaften Versorgungsstrukturen in Entwicklungsländern kaum realisierbar erscheine und weil die erforderlichen zusätzlichen Mittel kaum zu mobilisieren seien (Widmann-Mauz 2015).

Medical Innovation Prize Fund

2011 brachte ein US-amerikanischer Senator zwei Gesetzesinitiativen in den Senat ein, um einen verpflichtenden Fonds einerseits für die Bekämpfung von HIV/Aids und andererseits für die gesamte nationale Gesundheitsforschung (Gesamtvolumen ca. 80 Mrd. US-Dollar jährlich, ca. 0,6 % des BIP) zu etablieren. Die Fonds sollen durch öffentliche Haushalte und Krankenkassen gespeist werden, entsprechende medizinisch-technische FuE finanzieren und dadurch das patentbasierte Finanzierungsmodell vollständig ersetzen. Ein Verwaltungsrat würde für die Mittelverteilung nach bestimmten Kriterien zuständig sein.²⁰²

Befürworter dieser Idee sind der Meinung, dass die Gesamtkosten durch den Wegfall der Patentverfahren und Monopolstrukturen für die öffentliche Hand und die Gesundheitssysteme sinken würden, sich die FuE-Anstrengungen auf medizinisch wichtige Innovationen lenken und beschränken ließen sowie zusätzliche Effizienzgewinne durch Open-Innovation-Mechanismen zu erwarten seien. Kritiker verweisen auf mangelnde empirische Beweise für die erhöhte Wirksamkeit und Unklarheiten in Bezug auf eine effektive Administration, die

202 In einigen Punkten gleicht die Fondsidee dem Innovationsfonds zur Stärkung der Versorgungsforschung, der derzeit in Deutschland eingerichtet wird (Kap. V.1.3). Beide werden wesentlich durch die Krankenkassen und/oder öffentlichen Haushalte gespeist und durch ein mehr oder weniger eigenständiges Gremium verwaltet. Während die US-amerikanische Idee jedoch das patentbasierte Finanzierungsmodell vollständig ersetzen will, versucht man in Deutschland, die FuE-Lücken infolge des fehlenden patentbasierten Finanzierungsmodells zu schließen.

gewährleistet, dass die genannten Vorteile tatsächlich eintreten. Eine Realisierung zeichnet sich derzeit nicht ab (Moldenhauer et al. 2012, S. 106 ff.).

Tabelle VI.4 fasst die unterschiedlichen Fondsideen zusammen. Von denen, die sich zumindest in einer Testphase befinden, sind zwei so konzipiert, dass sie medizinisch-technische FuE-Aktivitäten direkt unterstützen können. Eine Fondsidee soll explizit privatwirtschaftliches Engagement im vorherrschenden patentbasierten Innovationssystem finanzieren. Von den Fondsideen, die darauf abzielen das patentbasierte Verfahren im Gesundheitsbereich zu überwinden, wurde bisher keine getestet oder realisiert.

Tab. VI.4

Zusammenfassung der Fonds-Initiativen

Initiative	Start	Umfang (US-Dollar)	Ausrichtung/Ziel
Advanced Market Commitment	2007	1.500 Mio. (für 10 Jahre)	keine direkte FuE-Förderung, sondern umfangreiche Abnahmegarantie (Nachfrageabsicherung um Marktversagen abzuwenden)
Global Health Investment Fund	2012	108 Mio.	Kapitalmarktfinanzierung zur Global-Health-FuE für die Industrie (für Grenzbereiche funktionierender Marktmechanismen)
Global Innovation Fund	2014	? (Kreditrahmen einzelner Projekte 0,05-15 Mio.)	Kapitalmarktfinanzierung sozialer Innovationen; für medizinische FuE nicht ausreichend
Global Financing Facility Trust Fund	2015	über 1.000 Mio.	Mütter- und Kindergesundheit: spezifische FuE sowie Produktzugang
Funds for Research in ND	–	?	FuE-Finanzierung zu 10 NTD
Global Health Impact Fund	–	ca. 6.000 Mio.	FuE-Finanzierung für 2 bis 3 Arzneimittel pro Jahr, Portfolio mit 20 Kandidaten
Medical Innovation Prize Fund	–	ca. 80.000 Mio. (0,6 % BIP USA)	Finanzierung der gesamten US-amerikanischen Gesundheits-FuE

Eigene Zusammenstellung

WHO: Analysen unterschiedlicher Instrumente

6.

Die vielfältigen Möglichkeiten zur FuE-Stärkung werden auch im Rahmen der WHO seit Jahren thematisiert und debattiert, von wechselnden Expertengremien untersucht, bewertet und begleitet (Moldenhauer et al. 2012, S. 47 ff.; Rottenburg et al. 2012, S. 95 f.):

Die Commission on Macroeconomics and Health (CMH, 2000 etabliert) sollte Gesundheit mit makroökonomischen Fragestellungen verknüpfen. Sie schlug die Kategorisierung der Krankheiten in drei Typen vor (Kap. II.2.1) und empfahl u. a. Zugangsverbesserungen zu FuE-Ressourcen, PDP-Unterstützung, Ausdehnung von Orphan-Drug-Verfahren auf

PRND und umfängliche Abnahmegarantien für neue Produkte sowie die Einrichtungen eines Global Health Research Funds zur Finanzierung von FuE-Aktivitäten in armen Ländern (CMH 2001). Wie in den Kapiteln III bis VI gezeigt wurde, griffen die führenden Industrieländer viele Vorschläge auf und begannen mit der Umsetzung. Eine politische Mehrheit sowohl für umfassende gemeinsame Aktionen als auch für die Einrichtung des gemeinsamen Forschungsfonds fand sich jedoch nicht.

Die Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health (CIPRH; 2003 etabliert) sollte u. a. das empirische Fundament zur Situationsbeschreibung stärken. Auch sie kam zum Ergebnis, dass allein durch die Stärkung von Marktmechanismen die gesundheitsbezogenen Probleme der armen Länder nicht gelöst werden können, formulierte zurückhaltender und votierte nicht für einen globalen FuE-Fonds, sondern für den Ausbau öffentlicher FuE-Finanzierung (HIC sollten die Belange von LMIC stärker in den Blick nehmen, LIC/MIC ihre FuE-Kapazitäten ausbauen), die Unterstützung von PDP und die Beschreibung innovativer Wege, um den Zugang zu Wissen und Patenten zu verbessern (Patentpools und Open-Source-Aktivitäten wurden genannt). Dazu wurde vorgeschlagen einen Global Plan of Action zu entwickeln, der dies konkretisieren soll (CIPRH 2006, S. 175 ff.).

Für die Entwicklung eines solchen Plans wurde 2006 die *Intergovernmental Working Group on Public Health, Innovation and Intellectual Property* (IGWG) gebildet, eine Arbeitsgruppe mit internationaler Regierungsbeteiligung von über 100 Mitgliedstaaten und anderen wichtigen Stakeholdern. Sie erarbeitete die Global Strategy and Plan of Action (WHA 2008), die eine verstärkte und nachhaltige Basis für anwendungsbezogene, essenzielle FuE im Gesundheitssektor bei Krankheiten, die Entwicklungsländer überproportional betreffen, fördern soll. Hervorgehoben wird u. a. die Bedeutung neuer FuE-Anreiz- und Finanzierungsmechanismen (u. a. PDP, Forschungsprämien). Ohne sich auf bestimmte Anreizmechanismen festzulegen, solle eine WHO-Forschungskonvention und andere Vorschläge weiter untersucht werden. Dazu wurde eine neue Expertengruppe zur Vorschlagsprüfung von der WHO berufen.

Die *Expert Working Group on R&D financing and coordination* (EWG; 2008 etabliert) legte 2010 ihren Bericht vor (EWG 2010). Nach Unstimmigkeiten über die Zusammensetzung und Arbeitsweise der EWG (bemängelt wurde u. a., dass einige Vorschläge, darunter eine WHO-Forschungskonvention, von vornherein als unzulänglich abgewiesen und nicht untersucht worden waren, sowie Intransparenzen bei der Berücksichtigung unterschiedlicher Positionen [MSF et al. 2011, S. 26]) wurde eine neue Expertenrunde mit der Aufgabe betraut.

Die *Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination* (CEWG; 2010 etabliert) hat erneut zum Einreichen von Vorschlägen aufgerufen. Die wesentlichen innovativen Maßnahmen zur Stimulierung, Finanzierung und Koordinierung von FuE bezüglich Typ-II- und Typ-III-Krankheiten (von sozialverträglichen Lizenzen, Open-Initiativen, beschleunigten Zulassungsverfahren bis zu Preisgeldern) wurden in den vorangegangenen Ausführungen dieses Berichts bereits vorgestellt. CEWG hat sie analysiert und anhand von mehreren Kriterien bewertet. Rottenburg et al. (2012, S. 109 ff.) haben das methodische Vorgehen detailliert untersucht, Grundannahmen kritisch

hinterfragt und auf etliche definitorischen Unklarheiten bei den Bewertungskriterien hingewiesen. Wie im vorliegenden Bericht bereits mehrfach angemerkt, gibt es bisher keine allgemein anerkannten Evaluationsmethoden, weder zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit einzelner FuE-Initiativen noch zur Bewertung eines potenziellen Lösungsbeitrags zu globalen Gesundheitsproblemen.²⁰³ Die wohl wichtigste CEWG-Empfehlung war, mit vorbereitenden Verhandlungen für eine international verbindliche Konvention zur Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten Krankheiten (WHO-Forschungskonvention) zu beginnen, mit der sich WHO-Mitgliedsländer verpflichten, mindestens 0,01 % ihres BIP in die FuE zu medizinisch-technischen Produkten für Entwicklungsländer zu investieren. Ein Teil dieser Finanzmittel soll in einen neuen multilateralen Fonds eingezahlt und verwaltet werden (CEWG 2012, S. 12). Bericht und Empfehlungen wurden intensiv diskutiert. Die Befürworter sehen in dem Vertrag den dringend benötigten »großen Wurf« und einen enormen Schritt hin zur Verwirklichung des Menschenrechts auf Gesundheit sowohl bezüglich des FuE-Problems als auch des Zugangsproblems (Erschwinglichkeit neuer Arzneimittel und Medizinprodukte). Für die Kritiker stellt der Vertrag eine wenig realistische, zu teure oder gänzlich falsche Option dar, an die zum jetzigen Zeitpunkt – angesichts der drängenden gesundheitsbezogenen Probleme in Entwicklungsländern – keine Zeit verschwendet werden sollte (Moldenhauer et al. 2012, S. 51). Laut Bundesregierung waren weder Industrie- noch Entwicklungsländer von der Notwendigkeit einer verbindlichen Konvention überzeugt, noch wurde ein neuer starrer Finanzierungsmechanismus für sinnvoll erachtet (Widmann-Mauz 2013). Im Anschluss an diese jüngste Berichtslegung wurde im Rahmen von informellen Treffen interessierter WHO-Mitgliedstaaten das weitere Vorgehen besprochen. Die Befassung mit einer WHO-Forschungskonvention wurde auf 2016 vertagt.

Nachdem die CEWG-Empfehlungen keine Mehrheit fanden, wurden auf der Basis des bereits 2008 beschlossenen Aktionsplans (WHA 2008) konkrete Maßnahmen durch ein weiteres Expertenteam erarbeitet und durch die WHA Resolution 66.22 im Jahr 2013 fixiert. Folgende Aktivitäten zeichnen sich gegenwärtig ab:

- Einrichtung eines *Global Health Research and Development Observatory*: Dieses soll für einen Überblick über Finanzströme, FuE-Akteure und deren Resultate sorgen (bis 2015 wurde ein Call for Publication ausgeschrieben und eine Website²⁰⁴ eingerichtet). Unklar ist, inwiefern sich die Inhalte mit denen des seit Jahren existierenden Global-Health-Primers und des G-Finders überschneiden (Kap. II.4).
- Auswahl von *Pilotprojekten*: Sie sollen FuE-Lücken schließen, über ein innovatives und nachhaltiges Finanzierungskonzept verfügen, kooperative FuE-Ansätze nutzen und FuE-Kosten von Preisen entkoppeln. 22 Projektvorschläge wurden eingereicht.²⁰⁵ Die erste Projektauswahl führte wieder zu einem gesundheits- bzw. innovationspolitischen Schlagabtausch. Kritiker halten die Vorschläge nicht für innovativ

203 Rottenburg et al. (2012, S. 118 ff.) weisen darauf hin, dass einzelne Bewertungen und darauf aufbauende Empfehlungen in einem recht offensichtlichen interessengesteuerten Spannungsverhältnis stehen. Auf eine detailliertere Auseinandersetzung mit den Bewertungsmaßstäben und den Ergebnissen wird deshalb verzichtet und auf die Gutachten verwiesen (Moldenhauer et al. 2012, S. 48 ff.; Rottenburg et al. 2012, S. 93 ff.).

204 www.who.int/research-observatory/about/en/ (30.7.2015)

205 www.who.int/phi/implementation/phi_ceilg_meeting/en/index2.html (30.7.2015)

genug und bemängeln den Fokus auf NTD, für die inzwischen kooperative Strukturen zur Finanzierung und Durchführung von FuE aufgebaut wurden. Die wirkliche Herausforderung läge jedoch darin, Modelle zu entwickeln, die Unternehmen einbinden und kommerziell entwickelte Produkte für alle Krankheiten (auch des Typs I) bereitstellen können (Moran 2014; Wagner-Ahlf 2014b).

- Projektmanagement beim *WHO TDR*: Laut Wagner-Ahlf (2014b) prüft die WHO die Ansiedlung von Management-, Finanzierungs- und Verwaltungsoptionen beim Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Für 2017 ist eine Evaluation geplant. Unabhängig davon organisieren die eigentlichen Projektträger die tatsächlichen FuE-Aktivitäten selbst. Unklar ist bisher der Zusatznutzen dieser neuen Verwaltungsebene.

Fazit und Schlussfolgerungen

7.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Initiativen und Programme diskutiert und teilweise auch etabliert worden, mit denen das FuE-Problem bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten und die bestehenden Finanzierungslücken zumindest reduziert werden sollen. Viele Industrieländer weiteten ihre öffentliche Forschungsförderung aus, was sich zuerst im Ausbau der Grundlagenforschung niederschlug, schrittweise in die Etablierung spezifischer Programme mündete und mittlerweile zunehmend Förderstrukturen benötigt, die die erheblich aufwendigeren klinischen Studien in endemischen Ländern finanzieren. Auch wenn Deutschland mit seinem vom BMBF 2011 erstmals aufgelegten und 2015 fortgeschriebenen PRND-Förderkonzept keinesfalls zu Vorreitern unter den Industrieländern gehört, wurden etliche Maßnahmen gebündelt, die auch andere Industrieländer seit Jahren schwerpunktmäßig realisieren (direkte öffentliche FuE-Förderung, EDCTP-Beteiligung, PDP-Förderung und möglichst nachhaltige Unterstützung von FuE-Strukturen in Ländern des globalen Südens). Laut Moldenhauer et al. (2012, S. 83 f.) ergänzen sich öffentliche nationale und europäische Forschungsförderung sowie PDP-Förderung, da

- öffentliche Forschungseinrichtungen vorrangig auf die Grundlagenforschung spezialisiert sind, aber kaum herausragende Expertisen in der Produktentwicklung haben und PDP ein Passstück ist, das ohne Publikationszwang standardisierte klinische Studien durchführen und die jeweils passenden Entwicklungspartner suchen kann;
- mit der öffentlichen Projektförderung regelmäßig nur ein Wirkstoff pro Projekt gefördert wird, was den Aufbau von Produktpipelines erschwert, EDCTP und PDP jedoch umfangreicher und teilweise auch flexibler sind, da sie die Entwicklung mehrerer Kandidaten managen und Gelder schneller in die erfolgversprechendsten lenken können;
- aufgrund der unterschiedlichen Finanzierungsquellen und des internationalen Fundraisings nicht einzelne Geber die gesamte FuE-Finanzierung gewährleisten müssen;
- durch öffentliche nationale und europäische Förderung ein breites Netzwerk an medizinisch-technischen FuE-Akteuren und Standorten für die Durchführung klinischer

Studien entstanden ist und durch die PDP-Strukturen auch eine Industrie einbindung ermöglicht wird sowie fachliche und finanzielle Ressourcen gepoolt und gemeinsam genutzt werden können.

Damit sind weitgehend spendenfinanzierte PDP ein inzwischen breit akzeptiertes Bindeglied zwischen öffentlich finanzierter akademischer Forschung (teils durch nationale, teils durch europäische Programme gefördert) und marktfinanzierter Wirtschaftsforschung – jedoch kein Allheilmittel. Denn weder decken sie alle Bereiche ab, noch können sie alle Lücken füllen. Wenn etliche Produktkandidaten in die aufwendigen finalen Prüfungsphasen kommen, reichen die derzeitigen Budgets der PDP nicht mehr aus, zumal deren Finanzierung seit dem Beginn der Finanzkrise rückläufig und eine Trendwende bei der momentan angespannten finanziellen Lage vieler öffentlicher Haushalte kaum zu erwarten ist. Zwar können PDP über die Teilnahme am EDCTP einzelne Produktkandidaten weiterentwickeln, jedoch wird auch dieses Finanzierungsprogramm vollständig aus öffentlichen Mitteln gespeist und ist somit keine grundsätzlich neue und zusätzliche Finanzierungsquelle.

Der Ausbau öffentlicher Förderinstrumente und das erhebliche Engagement philanthropischer Stiftungen haben in den vergangenen Jahren erheblich dazu beigetragen, das bestehende FuE-Problem im Bereich vernachlässigter armutsassoziierter Krankheiten zu senken. Der Ausbau der Grundlagenforschung ist eine notwendige Grundlage zum besseren Verständnis der krankheitsbezogenen Prozesse und der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten.

Mit der Förderung von EDCTP und PDP als zwei Säulen des vom BMBF aufgelegten PRND-Förderkonzepts wird sowohl die Kapazitätsbildung in Subsahara-Afrika bei der Durchführung klinischer Studien als auch die Produktentwicklung mit öffentlichen Mitteln unterstützt. Auch wenn mit diesen Elementen das patentbasierte Innovationssystem nicht grundsätzlich überwunden wird, ist die gemeinsame Nutzung von Forschungsdaten und -ergebnissen und deren sozialverträgliche Nutzung für nichtkommerzielle Bereiche globaler Arzneimittelmärkte in den Verfahren verankert.

Versuche, über neue Verfahren (Besteuerung von Flugtickets, Finanztransaktionen) zusätzliche Finanzierungsquellen zu generieren, werden zwar international diskutiert, aber bisher nur über UNITAID und nur von wenigen Ländern getestet. UNITAID setzt jedoch nicht am FuE-Prozess und dessen Finanzierung an, sondern versucht ähnlich wie Gavi, über den kreativen Umgang mit den etablierten Verfahren und die Kooperation mit der Industrie (z. B. mittels umfangreicher Produktabnahmegarantien) in erster Linie das Zugangsproblem zu verringern und damit höchstens indirekt entsprechendes FuE-Engagement im Rahmen des patentbasierten Innovationssystems anzureizen. Auch diesbezüglich gehen die Meinungen auseinander, wie gut dies gelingt.

Ein international abgestimmtes Vorgehen zeichnet sich gegenwärtig weder bei der Generierung neuer Finanzquellen noch beim Umgang und der Verwaltung bestehender FuE-Förderstrukturen ab. Internationale Forschungsfonds, um explizit medizinisch-technische PRND-FuE in relevantem Umfang zu finanzieren, existieren bisher nicht – trotz entsprechender, seit der Jahrtausendwende kontinuierlich wiederholter Forderungen, die vor allem

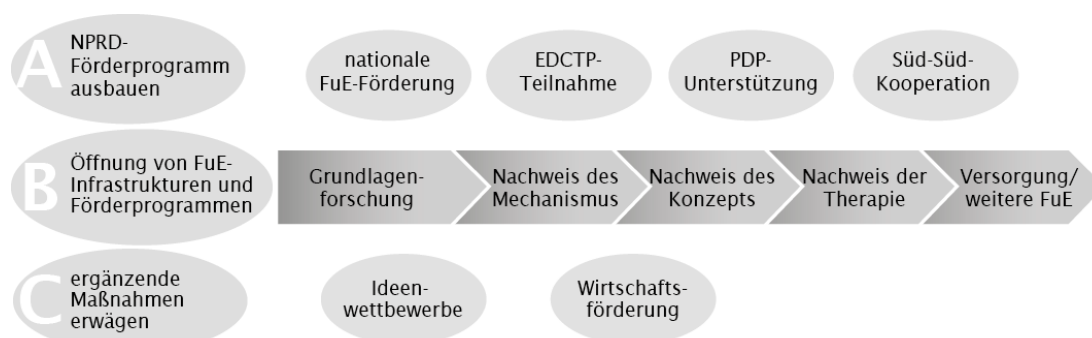
durch die WHO kanalisiert werden. Nicht einmal innerhalb des EDCTP ist es bisher gelungen, die nationalen Beiträge der europäischen Teilnehmerländer mit den Beiträgen der Europäischen Kommission gemeinsam zu verwalten.

Gänzlich alternative Finanzierungskonzepte, die FuE-Kosten von den Produktpreisen entkoppeln und mit denen das in der Kritik stehende patentbasierte Innovationssystem im Gesundheitsbereich überwunden werden könnte, werden zwar nach wie vor gefordert, aber bisher höchstens konzeptionell diskutiert (z. B. GHIF, Medical Innovation Prize Fund). Eine Realisierung braucht noch erhebliche methodische Weiterentwicklungen und finanzstarke Unterstützer. Etliche Stimmen, vor allem aus dem den PDP nahestehenden Lager, plädieren massiv dafür, die etablierten Finanzierungsstrukturen beizubehalten und auszubauen, sodass die seit einigen Jahren intensiviert Produktentwicklung zielgerichtet bis zur Zulassung geführt werden kann, ohne dass neuartige Experimente mit ungewisser Schlagkraft und unklaren Auswirkungen bezüglich der Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten ausprobiert werden (Moran 2014).

Vor diesem Hintergrund sind Maßnahmen, die zusätzlich privatwirtschaftliches FuE-Engagement befördern, ebenfalls eine mögliche Option – insbesondere in Bereichen, in denen Marktmechanismen nur teilweise versagen (Abb. V.3).

Abb. VI.3

Instrumente zur Stärkung von PRND-FuE (Teil 3)



Eigene Darstellung

Flankierend zur starken öffentlichen PRND-FuE-Förderung testen die USA mit Zulassungsgutscheinen und Großbritannien mit Steuergutschriften unterschiedliche Maßnahmen, die sich direkt an die Industrie richten und deren PRND-FuE-Engagement anreizen sollen. Da damit das bestehende patentbasierte Innovationssystem nicht überwunden wird, könnte das FuE-Problem zwar gesenkt werden, das damit einhergehende Zugangsproblem (neue Produkte sind zu teuer) bleibt für Entwicklungs- und Schwellenländer jedoch bestehen. Die neuentwickelten Produkte müssten durch sozialverträglich ausgestaltete Produktionslizenzen und/oder Bereitstellungsprogramme kanalisiert werden. Die inzwischen für Impfstoffe und Produkte zur Bekämpfung der »großen Drei« etablierten Programme, die einen sozialverträglichen Produktzugang in nichtkommerziellen Bereichen vieler Länder absichern, müssten entsprechend erweitert werden (Tab. IV.2). Mit dem GFF Trust Fund zeichnet sich derzeit zumindest eine Ausweitung auf den Bereich der Mütter- und Kindergesundheit ab.

Inwiefern die mithilfe nationaler und europäischer Forschungsförderung sowie mit EDCTP und PDP etablierten FuE-Strukturen in Entwicklungsländern in nachhaltig stabile Organisationsformen überführt und gehalten werden können, kann derzeit nur bedingt abgeschätzt werden. Dies liegt maßgeblich im Verantwortungsbereich der jeweiligen Nationalstaaten. Südliche Studienzentren werden auch zukünftig dringend gebraucht, denn durch die zunehmend aufgefüllten Produktpipelines der PRND-FuE zeichnen sich die klinische Prüfungen, die nur in endemischen Ländern erbracht werden können, bereits ab. Da diese klinischen Zentren bisher allein kaum Zugang zu den öffentlichen FuE-Förderprogrammen des globalen Nordens haben, brauchen sie auf absehbare Zeit auch nördliche Kooperationspartner für eine entsprechende Förderung. Eine Erweiterung der unterschiedlichen bereits vorgestellten Open-Initiativen (Kap. IV u. V) auf die FuE-Förderprogramme könnte FuE-Akteure des globalen Südens ebenfalls stärken. Auch die Überführung eines Teils der klinischen Studienzentren in kommerzielle Geschäftsstrukturen (sogenannte CRO) wäre eine Option, zumal sich einige bereits heute ausschließlich über FuE-Projekte finanzieren (z. B. das Forschungszentrum des Albert-Schweitzer-Spitals; Kap. IV.2.3). Hier öffnet sich ein Feld für Projekte im Rahmen der Entwicklungszusammenarbeit.

Der Bewertung der Wirksamkeit unterschiedlicher Programme der Entwicklungszusammenarbeit und der eingesetzten öffentlichen Fördermittel wird zwar seit Jahren mehr und mehr Bedeutung beigemessen, dennoch ist es bisher schwer, die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Stärkung der PRND-FuE abzuschätzen. Auch diesbezüglich bedarf es konzeptioneller Weiterarbeit.

PRND-Förderkonzept ausbauen und Rechenschaft ablegen (A)

Das PRND-Förderkonzept des BMBF bündelte 2011 mehrheitlich bereits seit Jahren etablierte Instrumente der PRND-FuE-Förderung. Die nationale FuE-Förderung und EDCTP-Teilnahme liegen seit Jahren im Verantwortungsbereich des BMBF, bei der PDP-Förderung wechselte lediglich die Ressortzuständigkeit. Nur die Unterstützung afrikanischer Forschungsnetzwerke ist ein tatsächlich neues Element der PRND-FuE-Förderung, wobei das BMBF bereits seit einigen Jahren afrikanische Forschungsnetzwerke unterstützt, wenn auch in anderen Bereichen (Landwirtschaft, Klimaanpassung). Tatsächliches Neuland wurde also nur bedingt betreten. Statt der seit Jahren geforderten Ausweitung der deutschen PDP-Förderung, wollte das BMBF durch die neue Zuständigkeit zunächst eigene Erfahrungen sammeln. Die dafür vorgesehene erneute Evaluation der PDP-Unterstützung (Boulton et al. 2014) betont, ähnlich wie andere von der PDP Funders Group publizierten Evaluationen, erneut deren Relevanz für die PRND-FuE. Die im Vergleich zu anderen Industrieländern nach wie vor geringe finanzielle Beteiligung Deutschlands an PRND-FuE lässt sich argumentativ immer weniger begründen. Die einzelnen Komponenten sind seit Jahren etabliert und sollten quantitativ ausgebaut werden. Selbst mit der verkündeten Verdoppelung der PDP-Förderung auf 10 Mio. Euro jährlich bleibt Deutschland weit hinter der Förderung anderer Industrieländer zurück.

Statt Evaluationen einzelner Elemente sollte ein regelmäßiger Fortschrittsbericht des gesamten Förderkonzepts erarbeitet und dem Bundestag vorgelegt werden.

Öffnung von FuE-Infrastrukturen und Förderprogrammen (B)

Auch wenn es für den Begriff Open Innovation bisher keine einheitliche Definition gibt und FuE-Akteure unterschiedliche Maßnahmen darunter subsumieren, zieht er sich dennoch wie ein roter Faden durch den Bericht: Angesprochen wurden die Öffnung von Forschungsinfrastrukturen, der Zugang zu Forschungsdaten und -ergebnissen, die gemeinsame Nutzung von Patenten oder Überlegungen, Open Source als Arbeitsprinzip zu implementieren. Eine konzeptionelle Weiterführung von Open Initiativen wäre eine Öffnung von Förderprogrammen zu einzelnen Themen für FuE-Einrichtungen in Entwicklungsländern. Das BMBF und das europäische EDCTP unterstützen bereits heute unterschiedliche Forschungsnetzwerke des globalen Südens in eigenständigen Förderverfahren. Die Öffnung PRND-bezogener nationaler und/oder europäischer Förderaufrufe auch für Forschungseinrichtungen des globalen Südens wäre ein nächster Schritt.

Ergänzende Maßnahmen erwägen (C)

In den vergangenen Jahren sind etliche Initiativen entstanden, um die direkte nationale bzw. europäische Forschungsförderung zu ergänzen. Einige werden bereits getestet. Sie bleiben in gewissem Grad ein Experiment, denn allgemein anerkannte Bewertungskonzepte für die Wirksamkeit und Effizienz dieser Maßnahmen gibt es bisher nicht. Dennoch testen einige Industrieländer erste Initiativen in erheblichem Umfang (Italien und Großbritannien beteiligen sich mit 600 bzw. 500 Mio. US-Dollar am AMC der Gavi; Norwegen und Kanada mit 600 bzw. 200 Mio. US-Dollar am GFF Trust Fund). Auch in Deutschland sollte eine politische Debatte angestoßen werden, um die öffentliche Forschungsförderung ergänzende Maßnahmen abzuwägen. Auch Maßnahmen zur gezielten Förderung der Wirtschaft gekoppelt mit Verfahren, die einen sozialverträglichen Produktzugang absichern, sollten diskutiert werden.

Durch die seit einigen Jahren ausprobierten Wettbewerbe für Problemlösungen konnten einige neue Ideen generiert werden. Auch hier könnte sich Deutschland engagieren, z. B. um den erstmaligen Versuch der Europäischen Kommission (Prize for Innovation) zu verstetigen. Bisher sind gesundheitsbezogene Wettbewerbe jedoch auf die Ideengenerierung fokussiert, nicht auf den sich anschließenden langen und aufwendigen Prozess der Produktentwicklung bis zur Zulassung. Dafür sind nach wie vor andere Finanzierungsformen erforderlich.

Momentaufnahme der deutschen Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten

VII.

Nach dem allgemeinen Problemaufriss, der Darstellung der FuE-Herausforderungen und -Vorgehensweisen anhand eines Fallbeispiels – Malaria – sowie der unterschiedlichen Positionen und Ansätze, um den versagenden Marktmechanismen entgegenzuwirken, soll abschließend der Fokus noch einmal erweitert und ein Blick auf das Engagement deutscher FuE-Akteure zu allen vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten (PRND) geworfen werden. Wie sieht die diesbezügliche deutsche FuE-Landschaft derzeit aus, wo gibt es besonderes Engagement? Welche Erfolge sind zu verzeichnen? Wie werden die in Kapitel VI vorgestellten Förderungen von den deutschen FuE-Akteuren genutzt?

Wesentliche Grundlage für die Beschreibung des deutschen FuE-Standorts ist das Gutachten von Edwards et al. (2013). Als Indikator für die Relevanz des Forschungsstandorts Deutschland verwiesen die Gutachter zunächst auf das große historische Erbe des Forschungsstandorts Deutschland in Bezug auf Infektionskrankheiten und die Arzneimittel und Medizinprodukte zur Bekämpfung von PRND, die seit der Jahrtausendwende mit erheblicher Beteiligung deutscher FuE-Akteure auf den Markt gebracht wurden (Tab. VII.1). Den Schwerpunkt bildet eine Zusammenstellung von FuE-Aktivitäten im Zeitraum von 2010 bis 2013, die jedoch noch nicht in Produktzulassungen mündeten. Ziel ist es, einen Einblick in das Spektrum des gegenwärtigen deutschen PRND-FuE-Engagements zu geben. Es soll eine Grundlage geschaffen werden, um deutsche FuE-Akteure, die sich im Bereich vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten engagieren, in ihrer Vielfalt vorzustellen.

Nachfolgend wird zunächst die Recherchemethode von Edwards et al. (2013) mit ihren Möglichkeiten und Grenzen vorgestellt (Kap. VII.1). Auf Basis der Projekterhebung wird anschließend die deutsche FuE-Landschaft dargestellt. Dabei werden mehrere Perspektivenwechsel vorgenommen. Zunächst wird die FuE-Akteurslandschaft mit ihren besonderen Stärken und ihren Kooperationsformen beschrieben (Kap. VII.2), danach die jeweiligen Aktivitäten nach Indikationsgebiet und Produktart (Kap. VII.3) aufgeschlüsselt.

Tab. VII.1 PRND-Produkte mit erheblicher deutscher FuE-Beteiligung (seit 2000)

Substanz/Produkt	deutsche Beteiligung/Vermarktungssituation (Zulassung, Zertifizierung)
Diagnostik	
<i>tragbare Mikroskope</i>	
CyFlow® Counter (HIV/Aids)	Partec GmbH/2002: Markteinführung
CyScope (Tuberkulose/Malaria)	Partec GmbH/2010: Markteinführung
Primo Star iLED® (TB, Erweiterung für Malaria u. a. Protozoenkrankheiten)	Carl Zeiss AG mit PDP FIND/2008: Markteinführung, 2011: WHO Empfehlung ¹

Substanz/Produkt	deutsche Beteiligung/Vermarktungssituation (Zulassung, Zertifizierung)
<i>molekulargenetische Testsysteme (TB)</i>	
GenoType MTBDRplus® (erkennt Erregerresistenz gegen Rifampicin u. Isoniazid)	Hain LifeSciences GmbH mit FIND/ 2008: WHO Empfehlung
MGIT® TB-System bzw. finddiagnostic (schnelle Identifizierung u. Konzentrationsbestimmung der Erreger)	Forschungszentrum Borstel mit FIND/ 2011: Markteinführung
<i>Schnelltests</i>	
HAT RDT (afrikanische Schlafkrankheit)	MicroCoat Biotechnologie GmbH mit FIND; Weiterentwicklung und Vermarktung durch Standard Diagnostics Inc./ 2013: Markteinführung
Vektorkontrolle (Malaria u. a. moskitoübertragene Krankheiten)	
<i>Bettnetze (LLIN)</i>	
Interceptor® (Kasten III.2)	BASF SE/volle WHOPES ² -Präqualifikation
LifeNet®	Bayer AG/interim WHOPES-Präq.
Mapomol SafeNet LN	Mainpol GmbH/in WHOPES-Prüfung
<i>Innenraumsprays (IRS)</i>	
Fendona®	BASF SE/2007: WHOPES-Präqualifikation
K-Othrine® (Kasten III.1)	Bayer AG mit PDP IVCC/ 2012: WHOPES-Präqualifikation
Medikamente	
Miltefosine (Leishmaniose)	MPI für biophysikalische Chemie u. Zentaris AG, in Kooperation mit indischem Partner/Zulassung: 2002 in Indien, 2004 in Deutschland, 2014 in den USA, aufgenommen in WHO-EML ³ (Anhang 1)
Tipranavir® (HIV/Aids) (pädiatrische Anwendung)	Boehringer-Ingelheim/Zulassung: 2008 in den USA, 2010 in Europa
Nifurtimox/Eflornithine Kombitherapie (afrikanische Schlafkrankheit, schwere Verlaufsform)	Bayer AG in Koop. mit Sanofi u. PDP DNDi/Zulassung: 2009 in der EU, aufgenommen in WHO-EML

1 WHO Empfehlungen: für Diagnostika (Kap. III.2.2)

2 WHOPES: WHO Pestizide Evaluation Scheme (Kap. III.2.1)

3 WHO-EML: WHO Essential Medicines List

Quelle: nach Edwards et al. 2013, S. 91 ff.

Methodisches Vorgehen

1.

Edwards et al. (2013, S.53 ff.) versuchten mittels Internetrecherche in diversen FuE-Projektdatenbanken und ergänzenden Interviews, relevante PRND-FuE-Projekte zu erfassen, sofern

- sie die definierten »großen Drei« oder NTD betrafen (Typ-II-Krankheiten [u. a. infektiöse Darm-, Atemwegs- und Meningitisserkrankungen] wurden nicht berücksichtigt, da im Rahmen des Gutachtens nicht geklärt werden konnte, ob die jeweiligen Projekte spezifische Probleme von Entwicklungsländern adressierten [z.B. wurden tropische Erregertypen berücksichtigt]),

- sie im Zeitraum von 2010 bis 2013 begannen und/oder liefen,
- Substanzkandidaten und/oder Diagnoseverfahren mindestens in der präklinischen FuE-Phase waren (d. h., die Grundlagenforschung wurde weitestgehend ausgeschlossen, um den Rahmen des Gutachtens nicht zu sprengen) sowie
- mindestens ein deutscher FuE-Akteur beteiligt war, wobei dieser als deutsch definiert wurde, wenn er eine Hauptniederlassung in Deutschland hat (was beispielsweise auch auf die PDP EVI zutrifft).²⁰⁶

Die Gutachter versuchten des Weiteren, die jeweiligen Projekte mittels unterschiedlicher Parameter (Indikationsgebiet, Produktart, Projektphase, Aktivitäten/Ziele, Laufzeit, Finanzierung und Kooperationspartner) zu erfassen und darzustellen. Da das Gutachten zum Teil erhebliche Lücken aufwies, war die TAB-seitige Prüfung der Angaben sehr aufwendig. Bezüglich der Beteiligung deutscher FuE-Akteure an EDCTP-Projekten stützt sich das TAB nicht auf Edwards et al. (2013), sondern auf die jährliche Publikation der Projektportfolios (z. B. EDCTP 2014b; Anhang 5). Infolge weichen quantitative Aussagen in den nachfolgenden Ausführungen vom Gutachten ab.

Besonders lückenhaft waren Angaben zur Projektfinanzierung – diese wurde weder bei Projekten mit privatwirtschaftlicher Beteiligung noch bei Projekten öffentlich finanzierter Einrichtungen offengelegt. Zum Teil lassen sich öffentliche Forschungsförderungen zuordnen. FuE-Projekte mit mehreren Partnern, insbesondere wenn diese teilweise in Entwicklungsländern angesiedelt sind, bauen jedoch meist auf komplexen Finanzierungsstrukturen mit unterschiedlichen Teilförderungen auf und lassen sich von außen kaum nachvollziehen. Die bereits mehrfach erwähnten Schwierigkeiten, die öffentliche PRND-FuE-Förderung Deutschlands monetär abzubilden (Kap. II.4.2 u. VI.1), finden hier ihren Niederschlag.

Anhand der anderen projektbezogenen Parameter wurde versucht, die deutsche FuE-Landschaft zu den genannten PRND darzustellen. Natürlich hat das beschriebene Vorgehen Beschränkungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten sind: Die deutschen FuE-Aktivitäten zur PRND-Produktentwicklung werden nur durch eine relativ eingeschränkte retrospektive Momentaufnahme über 4 Jahre abgebildet.

Es konnten nur FuE-Projekte berücksichtigt werden, die entweder in einschlägigen Datenbanken enthalten waren oder auf die Interviewpartner hingewiesen haben. Dadurch ergibt sich einerseits eine Fokussierung auf sogenannte Drittmittelprojekte, auf die sich die genannten Datenbanken meist beziehen. Andererseits konnten Interviewpartner auch auf weitere FuE-Aktivitäten hinweisen, die dann als PRND-Projekte aufgefasst und berücksichtigt wurden. Es ist anzunehmen, dass dadurch die durch institutionelle Förderung ermöglichten Aktivitäten und/oder andere sogenannte Inhouseaktivitäten ebenfalls einfließen konnten. Eine Verifizierung dieser Angaben war nur sehr eingeschränkt möglich.

²⁰⁶ Universitäre Einrichtungen, vor allem deren Kliniken und einzelne Institute, wurden unter dem Dach der jeweiligen Universität betrachtet, da sie meist keine eigenständigen Geschäftseinheiten sind. Institute der vier außeruniversitären Forschungsgesellschaften wurden jedoch separat betrachtet, um ihrer operativen Autonomie Rechnung zu tragen. Schwierigkeiten bei der Zuordnung von PRND-Aktivitäten zu deutschen FuE-Standorten ergeben sich bei MNU, die oft diverse Tochtergesellschaften in mehreren Ländern haben (z. B. hat Merck Millipore, die Life-Science-Sparte der deutschen Merck KGaA, ihren Sitz in den USA).

Die Einheit zur Beschreibung der FuE-Aktivitäten ist das Projekt, ohne das vorgegeben wurde, wie dieses zu definieren sei. Bei Drittmittelprojekten gaben dies die jeweiligen Ausschreibungen der Förderungen vor. Dadurch wird ein unterschiedlich großes Tätigkeitspektrum als Projekt definiert, vor allem bei Kooperationsprojekten, bei denen nur einzelne Aufgaben von den jeweiligen FuE-Akteuren übernommen wurden. Bei den Inhouseaktivitäten fehlt sogar diese Vorgabe (hier wurden mitunter auch sehr vage beschriebene Einzelaktivitäten zu FuE-Projekten gekürt). In der Folge reicht die Projektspanne von singulären präklinischen Inhouseaktivitäten einzelner Universitäten (die z. B. für 1 Jahr vom BMBF marginal unterstützt wurden oder für die nicht nur finanzielle, sondern auch inhaltliche Angaben aus Vertraulichkeitsgründen gänzlich fehlen) bis zur Koordinierung von EDCTP-Projekten, durch die mehrjährige multizentrische Phase-III-Studien koordiniert werden und die Budgets von mehreren Millionen Euro haben.

Durch den Ausschluss der Grundlagenforschung (in die laut G-Finder derzeit 24 % der weltweiten PRND-Mittel fließen; Tab. II.6) wird das FuE-Engagement einiger auf diesen Bereich spezialisierter öffentlicher Einrichtungen nicht vollumfänglich abgebildet.²⁰⁷ Auch die Beschränkung auf die Produktentwicklung könnte einige FuE-Aktivitäten ausgeschlossen haben (z. B. Projekte zur Verbesserung operationeller Prozesse und Versorgung Kap. III.3). Die jeweiligen Projekte wurden lediglich mittels einiger organisationstechnischer Parameter erfasst. Aussagen zur Qualität der jeweiligen Projektaktivitäten oder gar eine Evaluation der geleisteten Arbeit sind damit nicht möglich. Durch das beschriebene Verfahren wurden für den Zeitraum von 2010 bis 2013 mehr als 150 FuE-Projekte herausgefiltert, die mit deutscher Beteiligung starteten oder liefen und auf Verbesserungen bei der Bekämpfung der »großen Drei« oder NTD in Entwicklungsländern abzielten. Zur Vollständigkeit der Erhebung kann keine Aussage gemacht werden. Wegen der erläuterten methodischen Beschränkungen und Erfassungsunsicherheiten wird auf eine quantitative Analyse weitgehend verzichtet. Vielmehr soll ein Versuch unternommen werden, die deutsche PRND-Forschungslandschaft mit ihren Stärken und Strukturen zu beschreiben.

FuE-Akteure, Förderung und Kooperationen

2.

Die deutsche FuE-Akteurslandschaft

2.1

Deutschlands medizinisch-technisches Innovationssystem wird von einem breiten Spektrum an Akteuren getragen. Entsprechend ihrer wesentlichen Finanzierungsform wird unterschieden zwischen

- > *öffentlich finanzierten Einrichtungen*, die vor allem Grundlagenforschung betreiben und teilweise auch frühe Produktentwicklungsphasen übernehmen (Nachweis des Mechanismus; Kap. IV.2.2). Dazu gehören

²⁰⁷ Zweifel bestehen jedoch, ob die Abgrenzung zwischen eigentlich ausgeschlossener Grundlagenforschung und eingeschlossener sehr früher Produktentwicklung im Einzelfall möglich war.

- mehr als 100 Universitäten²⁰⁸, von denen ca. 40 % an mehr oder weniger eigenständigen Unikliniken die gesamte humanmedizinische Ausbildung in Deutschland absichern, entsprechende Forschung betreiben und klinische Studien durchführen können, sowie
 - eine Vielzahl außeruniversitärer Forschungseinrichtungen, die mit ihren Forschungsinfrastrukturen stärker substanz- bzw. produktbezogen arbeiten, aber keine Orte klinischer Studien sind (nachfolgend werden darunter die Institute der vier großen deutschen Forschungsgesellschaften, die Ressortforschungseinrichtungen sowie sogenannte unabhängige, gemeinnützige FuE-Einrichtungen zusammengefasst).
- *privatwirtschaftlichen Biotechnologieunternehmen*, von denen laut Edwards et al. (2013, S. 63) ca. 400 auch Forschung und Entwicklung betreiben. Dazu gehören
- eine Vielzahl kleinerer und mittelständischer Unternehmen (KMU) mit einem spezialisierten Tätigkeitsfeld und begrenzten Ressourcen, die einzelne FuE-Teilaufgaben und -Dienstleistungen vor allem am Anfang der Innovationsprozesskette übernehmen, sowie
 - wenige multinational agierende Unternehmen (MNU), die aufgrund der Größe und verfügbaren Ressourcen für ein begrenztes Produktportfolio alle FuE-Aktivitäten des gesamten Innovationsprozesses finanzieren, managen und zum Teil selbst durchführen können.

Aufgrund der unterschiedlichen Geschäftsmodelle und der damit verbundenen Operationslogiken erscheint diese Abgrenzung heuristisch durchaus sinnvoll, wenngleich sie im Bereich der PRND-FuE nur bedingt passend ist, denn

- Universitäten agieren teilweise an ihren Zentren für klinische Studien wie privatwirtschaftliche Forschungsdienstleister (CRO),
- biotechnologische KMU werden als Vorreiter des technologischen Fortschritts seit Jahren durch staatliche Förderprogramme unterstützt und
- MNU haben im Rahmen ihrer firmeneigenen Corporate Social Responsibility Non-profitbereiche etabliert, in denen sie teilweise FuE-Infrastrukturen öffnen und gemeinsam nutzen, mit PDP bei FuE-Aktivitäten kooperieren und/oder Arzneimittelspendenprogramme auflegen.

In der Summe führt dies dazu, dass die (Re-)Finanzierung von FuE-Aktivitäten und/oder Gewinnerzielungsabsichten als wesentliche Unterscheidungsmerkmale der Geschäftsmodelle bei PRND-Aktivitäten nur bedingt zutreffen. Auf der Grundlage der Projekterhebung von Edwards et al. (2013) wurden knapp 90 deutsche Akteure herausgefiltert, die sich im Zeitraum von 2010 bis 2013 an Projekten zur Substanz- bzw. Produktentwicklung gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten beteiligten. Abbildung VII.1 stellt diese deutsche PRND-FuE-Akteurslandschaft im Überblick dar. Anhang 4 listet die ermittelten Akteure auf. Sowohl öffentlich finanzierte als auch privatwirtschaftliche Einrichtungen sind im gesamten Bundesgebiet beheimatet. In den Metropolen Hamburg, Berlin und München sind ebenso wie an den traditionellen Chemie- bzw. Pharmastandorten entlang des Rheins

208 (Fach-)Hochschulen sind in der medizinischen Forschung und Entwicklung kaum aktiv.

jeweils mehrere Akteure angesiedelt. Jedoch beteiligen sich auch an vielen anderen Standorten öffentliche und/oder private Einrichtungen an FuE-Aktivitäten zur PRND-Produktentwicklung.

Die meisten FuE-Akteure beteiligten sich nur in Einzelfällen oder in wenigen PRND-FuE-Projekten (Anhang 4). Bei etlichen war im Untersuchungszeitraum ein stärkeres Engagement bei der Substanz- bzw. Produktentwicklung gegen PRND erkennbar (drei bis neun Projektbeteiligungen) und einzelne Akteure traten aufgrund des vielfältigen Engagements in unterschiedlichen Projekten besonders hervor (zehn und mehr Projektbeteiligungen).

Abb. VII.1

Deutsche Akteurslandschaft zu PRND-FuE (2010 bis 2013)



Quelle: nach Edwards et al. 2013, S. 69 ff.

Öffentlich finanzierte FuE-Einrichtungen**2.1.1**

Laut Projekterhebung beteiligten sich 25 Universitäten, 2 Hochschulen sowie 23 außeruniversitäre Einrichtungen im Zeitraum von 2010 bis 2013 an Projekten zur PRND-Produktentwicklung (Anhang 4). Die öffentlichen Einrichtungen waren und sind vor allem in den sehr frühen FuE-Phasen aktiv: außeruniversitäre nahezu ausschließlich (nur 10% der Projekte befanden sich in der Konzeptnachweisphase, keines war im Therapienachweis), Universitäten überwiegend (60%). Deren stärkere Beteiligung an klinischen Studien ist nicht überraschend, denn durch ihre Kliniken sind sie mit der Studiendurchführung vertraut.

Universitäten, die aufgrund ihres herausragenden Aktivitätsspektrums in den letzten Jahren besonders hervortraten, sind vor allem die LMU München (Schwerpunkte Tuberkulose, HIV/Aids), die Universität Tübingen (Schwerpunkte Malaria, aber auch andere PRND) sowie die Universität Heidelberg (Schwerpunkte HIV/Aids, Denguefieber u. a. PRND). Die Universitäten in München und Tübingen traten nicht nur wegen der großen Anzahl an Projektbeteiligungen hervor, sondern auch wegen ihres breiten und für öffentliche Einrichtungen eher untypischen Engagements über den gesamten Produktentwicklungszyklus hinweg. Möglich war dies durch das europäisch-afrikanische FuE-Kooperationsprogramm EDCTP (Kap. VI.2.2), an dem sie sich stark beteiligten und mehrere Projekte zur Durchführung klinischer Studien koordinierten (Anhang 5). Beide Universitäten kooperierten auch vergleichsweise stark mit PDP (bei ca. einem Viertel der herausgefilterten FuE-Projekte), wobei die LMU bei ihren Tuberkuloseaktivitäten mehrfach mit FIND und der TB Alliance zusammenarbeitete und die Universität Tübingen insbesondere bei der Entwicklung von Impfstoffen mit mehreren PDP kooperierte. Die Universität in Heidelberg nutzte stärker klassische nationale und europäische Förderprogramme (u. a. Leitung des über 12 Jahre laufenden nationalen Sonderforschungsbereichs zur Kontrolle tropischer Infektionskrankheiten; starke Beteiligung an den FP7-Verbundprojekten zur Koordinierung der europäischen Forschungsaktivitäten bei Denguefieber; Jaenisch et al. 2013).

Alle drei Universitäten kooperierten im Rahmen ihrer Projekte mehrheitlich mit afrikanischen Partnern, die Universität Tübingen besonders intensiv. Herausragend ist ihre langjährige Partnerschaft mit dem Albert-Schweitzer-Spital Lambarene (Gabun). Aber auch mit dem Ifakara Health Research and Development Centre (Tansania) und der Makerere University (Uganda) arbeitete die Universität Tübingen in unterschiedlichen FuE-Projekten zusammen. Die LMU in München hatte vor 20 Jahren maßgeblichen Anteil an der Gründung und dem Aufbau des Mbeya Research Centre in Tansania, mit dem sie auch heute noch besonders eng kooperiert. Darüber hinaus gab es mehrere Projektkooperationen mit Universitäten in Südafrika. Die Universität Heidelberg kooperierte in ihren PRND-Projekten ebenfalls mehrheitlich mit afrikanischen FuE-Einrichtungen, am intensivsten mit Einrichtungen in Burkina Faso. Diese mehrfach mit den drei Universitäten kooperierenden afrikanischen Einrichtungen sind inzwischen auch Partnerinstitutionen des DZIF und Teilnehmer der vom BMBF geförderten Forschungsnetze für Gesundheitsinnovationen in SSA (Kap. V.I).

Zur Gruppe der besonders engagierten öffentlichen PRND-FuE-Akteure gehörten auch einige außeruniversitäre Forschungseinrichtungen. Das niedersächsische Forschungszentrum Borstel Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB) engagierte sich im Diagnostikbereich vor allem zu Tuberkulose. Es nutzte für seine PRND-FuE-Aktivitäten

unterschiedliche nationale und europäische Förderprogramme, kooperierte aber auch intensiv mit der PDP FIND. Kooperationspartner in Entwicklungsländern wurden nur in wenige Projekte eingebunden, was für die Entwicklung von Diagnoseverfahren auch nicht zwingend nötig ist (Kap. IV). Das PRND-Aktivitätsspektrum des FZB ist nicht nur auf die Verbesserung von Diagnoseverfahren beschränkt. Hervorzuheben ist auch das am FZB angesiedelte Koordinierungszentrum von TBnet²⁰⁹, einem 2006 gegründeten Netzwerk zur Unterstützung klinischer Tuberkuloseforschung (ursprünglich in Europa, inzwischen weltweit). Dieses wissenschaftsgetriebene Netzwerk zielt darauf ab, Ideen zur Bekämpfung von Tuberkulose gemeinsam zu entwickeln, FuE-Aktivitäten abzustimmen und Forschungsprotokolle zu teilen (Beitrag zu Open Innovation). TBnet hat inzwischen 650 Teilnehmer in über 40 Ländern auf allen Kontinenten (darunter u. a. die USA, Russland, Iran, Indien, Brasilien, Tansania, Kenia). Aus keinem Land beteiligen sich an TBnet so viele Wissenschaftler wie aus Deutschland.

Auch für das in Berlin ansässige Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI-IB) haben Edwards et al. (2013) im Zeitraum von 2010 bis 2013 besonders viele Projektaktivitäten ausschließlich zur Bekämpfung von Tuberkulose herausgefiltert. Überwiegend beteiligte sich das Institut an der Impfstoffentwicklung, aber auch an der Diagnostik und Medikamentenentwicklung. Der ursprünglich am MPI-IB erzeugte Impfstoffkandidat VPM1002 ist gegenwärtig eine der weltweit am weitesten fortgeschrittenen Prüfsubstanzen zur Bekämpfung von Tuberkulose²¹⁰ (ausführlicher in Kap. VII.3.2). Das MPI-IB hat für seine FuE-Aktivitäten erstmalig zwei Forschungsgruppen in Südafrika etabliert, die vollständig von der Max-Planck-Gesellschaft zu ähnlichen Konditionen wie in Deutschland finanziert werden (Moldenhauer et al. 2012, S. 153). Es nutzte zur Finanzierung seiner PRND-Aktivitäten nicht nur nationale und europäische Förderinstrumente, sondern ist eine der wenigen öffentlichen deutschen FuE-Einrichtungen, die ihre Aktivitäten teilweise auch durch die Gates-Stiftung finanzieren konnte. Das Verbindungselement ist die stark von der Gates-Stiftung finanzierte PDP Aeras, mit der das MPI-IB laut Edwards et al. (2013) bei seinen Impfstoffaktivitäten vorrangig kooperierte.

Auch für das BNITM in Hamburg und das HZI in Braunschweig filterten Edwards et al. (2013) vielfältige PRND-Projektbeteiligungen heraus.²¹¹ Das BNITM ist die einzige öffentliche Einrichtung, die schon vom Namen her auf die Bekämpfung der in Entwicklungsländern verbreiteten Krankheiten ausgerichtet ist. Folglich ist es sehr breit aufgestellt und forscht zu allen genannten PRND außer HIV/Aids. Das BNITM beherbergt u. a. das nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger und das Kooperationszentrum der WHO für Arboviren und hämorrhagische Fiebertypen. Es führt vielfältige Tätigkeiten im Bereich der Diagnostik sowohl in Deutschland, Europa als auch weltweit durch, beteiligt sich an vielen Forschungsprojekten ohne explizite Ausrichtung auf die Produktentwicklung.

209 www.tb-net.org/ (20.9.2015)

210 www.aeras.org/pages/global-portfolio (20.9.2015)

211 Dass diese beiden Einrichtungen die Spitzengruppe derer mit zehn und mehr Projektbeteiligungen im Zeitraum von 2010 bis 2013 knapp verfehlten (Anhang 4), liegt wahrscheinlich an der von Edwards et al. (2013) gewählten Methodik, die die Grundlagenforschung ausschloss und sogenannte Inhouseaktivitäten (mittels institutioneller Förderung finanziert) nur bedingt abbilden konnte.

Die Produktentwicklungsaktivitäten des HZI sind vor allem auf die Bekämpfung von Tuberkulose ausgerichtet. Zwei KMU mit besonderem PRND-Engagement sind Spin-offs des HZI, die Lionex GmbH und die VPM GmbH.

Bis auf das MPI-IB vernetzen sich seit 2011 alle genannten besonders aktiven FuE-Akteure im DZIF. Auch andere öffentliche FuE-Akteure, die in der Vergangenheit ebenfalls mehrfach an PRND-Projekten teilnahmen, beteiligten sich an der DZIF-Vernetzung. Auch wenn das im Untersuchungszeitraum neu gegründete und noch im Aufbau befindliche DZIF in der Projekterhebung als eigenständiger Akteur noch wenig in Erscheinung trat, wird mit ihm die Hoffnung verbunden, dass es zukünftig an Bedeutung gewinnt und die Aktivitäten seiner Mitglieder bündelt und verstärkt (Kap. VI.1).

Durch die Teilnahme an EDCTP haben sich ca. ein Drittel der PRND-aktiven Universitäten und einige außeruniversitäre Einrichtungen sowohl zur gemeinsamen Nutzung von Daten und Wissen im Rahmen der EDCTP-Gemeinschaft (Open-Innovation-Elemente) als auch zu einem späteren sozialverträglichen Produktzugang vor allem in Subsahara-Afrika verpflichtet (Kap. VI.2.2). Da einige Einrichtungen auch mit PDP kooperieren, dürften auch dort Erfahrungen mit der Berücksichtigung eines späteren sozialverträglichen Produktzugangs gesammelt werden. Die bisher einzige öffentlich finanzierte Einrichtung, die Sozialverträglichkeitsklauseln bereits explizit in ihre Drittmittelsatzung aufgenommen hat, die Berliner Charité (Kap. V.3.1), beteiligte sich laut Edwards et al. (2013) im Untersuchungszeitraum zwar an einigen PRND-FuE-Projekten, nahm allerdings nur in Bezug auf Protozoenkrankheiten eine besondere Position ein.

Privatwirtschaftliche Unternehmen

2.1.2

An den von Edwards et al. (2013) herausgefilterten PRND-Projekten beteiligten sich knapp 30 KMU und 6 MNU. Die zahlenmäßig stärkere Projektbeteiligung vor allem biotechnologischer KMU hat viele Ursachen, die mit der Unternehmensgröße, dem Engagement in frühen pharmakologischen FuE-Phasen (in denen viele kleine Projekte durchgeführt werden) und in der weniger aufwendigen Diagnostikentwicklung, aber auch mit den besseren Möglichkeiten der öffentlichen FuE-Förderung begründet werden können. Bei den von Edwards et al. (2013) herausgefilterten PRND-Projekten waren KMU an jedem fünften der national geförderten und jedem zweiten der FP7-geförderten Projekte beteiligt. Eine MNU-Beteiligung war bei keiner der genannten Förderungen erkennbar. Lediglich bei EDCTP-geförderten Projekten beteiligten sich sowohl KMU als auch MNU in eher geringem Umfang (Anhang 5).

Deutsche KMU beteiligen sich vielfältig im gesamten Krankheitsspektrum und in allen Produktkategorien. Die meisten der auf der Basis von Edwards et al. (2013) herausgefilterten PRND-Projekte mit deutscher KMU-Beteiligung wurden durch die europäischen Forschungsprogramme (FP6/7 sowie EDCTP) gefördert. Folglich gab es in vielen Projekten große Kooperationen, häufig sowohl mit öffentlichen FuE-Einrichtungen in Deutschland (tendenziell eher außeruniversitäre Einrichtungen) als auch mit FuE-Partnern in Entwicklungsländern. In einigen Projekten kooperierten sie mit PDP. Edwards et al. (2013) fanden keine FuE-Kooperationen zwischen KMU und MNU. Die Lionex GmbH engagiert sich vielfältig im Bereich der Diagnostik mit einem starken Fokus auf Tuberkulose. Sie wurde vor einigen

Jahren von einem HZI-Mitarbeiter gegründet, der bis heute sowohl die GmbH leitet als auch am HZI tätig ist. Sicher ist diese Personalunion ein Grund für das vergleichsweise starke Engagement der GmbH in europäischen Forschungsstrukturen. Die Lionex GmbH ist das einzige deutsche KMU, das im Untersuchungszeitraum die Koordinierung von Projekten übernahm, die durch die europäischen Forschungsrahmenprogramme gefördert wurden.

Multinationale Unternehmen mit Sitz in Deutschland engagierten sich laut Edwards et al. (2013) nahezu ausschließlich in den Bereichen Medikamentenentwicklung und Vektorkontrolle über den gesamten FuE-Prozess hinweg.²¹² Die Bayer AG wurde als besonders aktiv herausgefiltert, die sich mit mehreren Tochterunternehmen in Bezug auf PRND-FuE engagiert (Anhang 4). Dabei experimentierte die Bayer AG teilweise mit Open-Innovation-Elementen. Zum einen beteiligt sich das Unternehmen am TB Drug Accelerator und öffnet seine Substanzbibliothek ausgewählten PDP und akademischen FuE-Einrichtungen (Kap. IV.2.2). Zum anderen wurden bei der Suche nach neuen Verfahren zur Insektenabwehr erstmals Lösungsvorschläge mittels Ideenwettbewerb über die Plattform InnoCentive gesucht (Kap. V.5.1). Etliche Projekte betrafen Produktentwicklungen zur verbesserten Vektorkontrolle. Im Fallbeispiel Malaria zeigte sich bereits die diesbezügliche Stärke sowohl der Bayer AG als auch die der BASF SE (Kap. III.2.1). Diese Produktentwicklungen führten die beiden MNU entweder allein oder in Kooperation mit der PDP IVCC durch. Bei EDCTP-Projekten stellten MNU zum Teil die jeweiligen Prüfsubstanzen bereit, z. B. liefert Bayer das seit Langem verfügbare Antibiotikum Moxifloxacin für zwei EDCTP-Projekte, durch die eine Anwendungserweiterung zur Tuberkulosebehandlung geprüft wird. Selten beteiligten sich deutsche Unternehmen über die Substanzbereitstellung hinaus.

Für weitere große forschende Pharmaunternehmen mit deutschem Standort ermittelten Edwards et al. (2013) im Zeitraum von 2010 bis 2013 nur wenige PRND-FuE-Aktivitäten. Zweifel bestehen jedoch, ob deren Engagement durch die Erhebung umfassend abgebildet werden konnte. Sowohl der regelmäßige Überblick über die Entwicklungsprojekte der Mitglieder des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa 2013, S. 40 ff.) als auch der seit 2008 im 2-Jahresrhythmus erstellte Access to Medicine Index (AMF 2014; Kap. VI.1.6) zeichnen ein abweichendes Bild zu den entsprechenden FuE-Aktivitäten deutscher MNU. Jedoch ist aus der vfa-Erhebung nicht ersichtlich, ob zu den gelisteten PRND-FuE-Projekten deutsche Unternehmensstandorte tatsächlich einen nennenswerten FuE-Beitrag leisten. Und der Access to Medicine Index berücksichtigt ein erheblich größeres Krankheits- und Aktivitätsspektrum. In der FuE-spezifischen Analyse belegte insbesondere die Merck KGaA einen weltweiten Spitzenplatz (2012 Platz 6; 2014 sogar Platz 3) noch vor der Bayer AG (2012 Platz 16; 2014 Platz 14) und Boehringer Ingelheim (2012 Platz 20; 2014 Platz 18) (AMF 2014, S. 70 ff). Im Rahmen des TAB-Projekts konnten die Ursachen für diese abweichenden Erhebungen nicht ermittelt werden.

212 Impfstoffsparten haben deutsche Pharmaunternehmen bereits vor Jahren vom Unternehmen abgetrennt und verkauft. Etliche eigenständige Impfstoffunternehmen wurden von den marktdominierenden Unternehmen gekauft (deutsche Standorte hat GSK übernommen).

Nutzung öffentlicher Förderinstrumente

2.2

Die in Kapitel VI vorgestellten Förderungen, die seit 2011 als Komponenten des deutschen PRND-Förderkonzepts bezeichnet werden, sollen anhand der FuE-Projekterhebung von Edwards et al. (2013) veranschaulicht werden.

Nationale Forschungsförderung (BMBF, DFG, VW-Stiftung)

2.2.1

Die Vielfältigkeit der nationalen Förderinstrumente und der Verzicht, diesen eine weitere PRND-spezifische Projektförderlinie hinzuzufügen, sowie die resultierenden fehlenden themenbezogenen Übersichten und Suchkriterien machten die Selektion von PRND-Projektaktivitäten äußerst schwierig. Auf der Basis von Edwards et al. (2013) wurden für den Zeitraum von 2010 bis 2013 mehr als 40 FuE-Projekte mit PRND- und Produktbezug herausgefiltert.²¹³ Die national geförderten Teilaktivitäten von EDCTP-Projekten sind darin nicht enthalten, jedoch viele der in Kapitel VI.1 vorgestellten Förderinstrumente:

- *institutionelle Förderung* (z. B. die Koordination von TBnet durch das FZB);
- *projektbezogene Förderung*, sie reicht von langjährig etablierten Formaten wie Sonderforschungsbereiche der DFG (durch die nicht nur Grundlagenforschung, sondern mitunter auch präklinische Studien und in Einzelfällen auch klinische Studien in SSA finanziert wurden) bis zu neuen Ideen, z. B. der von der VW-Stiftung gestarteten Initiative Experiment (in der sie z. B. die Entwicklung eines Kaugummis zur einfachen Diagnose von Lungentuberkulose fördert);
- *personelle Förderung*, z. B. einer Nachwuchsgruppe, die an einem Kombitest arbeitet, um in Entwicklungsländern häufiger vorkommende Mehrfachinfektionen mit einem einzigen Test zu diagnostizieren, oder personenbezogene DAAD-Förderungen, um im Rahmen von Kooperationsprojekten an Partnereinrichtungen zu arbeiten;
- *Wirtschaftsförderung*, z. B. die Entwicklung eines kostengünstigen Tuberkulose-schnelltests im Rahmen von KMU-Innovativ.

In zwei Dritteln der herausgefilterten Projekte werden die »großen Drei« thematisiert, Tuberkulose dominierte deutlich, HIV/Aidsprojekte wurden weniger häufig gefördert. Projekte zur Entwicklung von Diagnoseverfahren und Medikamenten wurden viel häufiger gefördert als solche zu Impfstoffen. Edwards et al. (2013) fanden keine national geförderten FuE-Projekte, die auf Verbesserungen der Vektorkontrolle abzielten – erstaunlich, dass diese besondere PRND-bezogene Stärke deutscher MNU nicht durch öffentliches Engagement fundiert wird. Meist wurden öffentliche Einrichtungen, mitunter auch KMU einzeln oder in kleinen Kooperationen mit wenigen Teilnehmern gefördert. Beteiligungen an größeren Projekten waren besondere Einzelaktivitäten, z. B. die Finanzierung der Universität Tübingen, die das Albert-Schweitzer-Spital in Lambarene bei der Prüfung des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S fachlich unterstützte (Kap. IV.2.4), die bereits erwähnte Koordinie-

²¹³ Inwiefern es gelang, die national geförderten Produktentwicklungsaktivitäten mit PRND-Bezug vollständig zu erfassen, kann nicht abgeschätzt werden.

rung von TBnet oder das im Rahmen des deutsch-brasilianischen Wissenschaftsjahres initiierte Forschungsnetzwerk ResNet NPND²¹⁴, das unter Naturstoffen neue Substanzkandidaten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziiierter Krankheiten sucht.

In den national geförderten Projekten wurden klinische Studien nur in Einzelfällen unterstützt: Neben der bereits erwähnten RTS,S-Phase-III-Studie betraf dies vor allem die Entwicklung des Tuberkuloseimpfstoffkandidaten VPM1002 (Kasten VII.1). Eine aktive Unterstützung von Open-Innovation-Initiativen oder gar von Alternativen zum patentbasierten Innovationsprozess durch die nationale Forschungsförderung ist aus der Erhebung der PRND-FuE-Projektaktivitäten von Edwards et al. (2013) nicht abzulesen.

Kasten VII.1

Förderung der Entwicklung des Tuberkuloseimpfstoffkandidaten VPM1002

VPM1002 ist eine gentechnische Weiterentwicklung des bisher einzigen, seit den 1920er Jahren verfügbaren Tuberkuloseimpfstoffs, der wegen seiner geringen Wirksamkeit heute kaum noch eingesetzt wird. Der Grundstein wurde in den 1990er Jahren am MPI-IB gelegt. Erste Substanzpatente wurden der Max-Planck-Gesellschaft und den Erfindern 1998 und 2004 für die allgemeine Nutzung als Tuberkuloseimpfstoff erteilt. Parallel startete das BMBF eine Impfstoffförderinitiative und suchte ein Verfahren, durch das Substanzkandidaten möglichst schnell durch die frühen FuE-Phasen gebracht werden können und das sich möglichst schnell selbst tragen sollte (Moldenhauer et al. 2012, S. 164 ff.). 2002 wurden die VPM GmbH für das Management der nächsten FuE-Schritte und die gemeinnützige Deutsche Stiftung Impfstoffforschung für die Finanzierung gegründet. Das BMBF unterstützte diese Konstruktion bis 2010 mit einer Anschubfinanzierung in Höhe von 25,6 Mio. Euro. Die GmbH hat die exklusiven Nutzungsrechte an VPM1002 einlizenziert und mittels Stiftungsförderung erfolgreich durch die präklinische Forschung und die Phase I gebracht. Die GmbH hat den Förderern halbjährliche Fortschrittsberichte vorgelegt. Externe Evaluationen sind nicht bekannt (Edwards et al. 2013, S. 29). Weitere Patente für die Nutzung der Substanz als Humanimpfstoff gegen Tuberkulose wurden 2006 und 2012 der VPM GmbH erteilt.²¹⁵ Die VPM GmbH beteiligte sich an mehreren öffentlich geförderten Projekten, darunter das auf deutsche Initiative gestartete EDCTP-Projekt TBTEA (EDCTP 2014a, S. 384 f.; Anhang 5), das die Durchführung der nächsten klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis an afrikanischen Standorten vorbereitete. 2013 wurde der eingeschlagene Weg der öffentlich finanzierten klinischen Prüfung verlassen und die exklusiven Nutzungsrechte am Impfstoffkandidaten an das Serum Institute of India auslizenziert. Die aufwendigen zulassungsrelevanten klinischen Studien und bei Erfolg die Zulassung und spätere Vermarktung liegt nun ausschließlich in der Zuständigkeit des indischen Instituts. 2015 startete die erste klinische Studie an wenigen Neugeborenen in Südafrika (Phase IIa). Der Weg bis zu einer möglichen Zulassung ist noch weit und kostenintensiv (Fallbeispiel RTS,S im Kap. IV).

214 <http://resnetnpnd.org/> (10.10.2015)

215 www.google.is/patents/WO2012038348A1?cl=is (20.9.2015)

Die VPM1002-Entwicklung wird seit Jahren aufmerksam verfolgt, nicht nur von medizinischer und forschungsfördernder Seite, die naturgemäß große Hoffnungen in die Substanz setzen, sondern auch von Patentkritikern und der Presse, die befürchten, dass der Impfstoff für die ärmsten Länder zu teuer wird (Moldenhauer et al. 2012, S. 165 f.). Zwar sind die grundsätzlichen Finanzierungsverfahren der VPM GmbH bekannt (Transaktionsgewinne müssen an die Deutsche Stiftung Impfstoffforschung abgeführt werden, die diese gegebenenfalls wieder in die Impfstoffforschung investiert), Beträge werden allerdings nicht veröffentlicht. Im Bundestag wurde der Fall bereits 2008 erstmals behandelt (Bundesregierung 2008b). Die Bundesregierung wies darauf hin, dass mit der Stiftung und der GmbH ein Verfahren gefunden worden sei, mit dem neue Impfstoffkandidaten aus der öffentlich finanzierten Forschung in kostendeckenden, aber nicht gewinnorientierten Strukturen so weit entwickelt werden können, bis eine Übergabe an die Industrie gelingt. Vorderstes Ziel sei es, einen sicheren und wirksamen Impfstoff möglichst schnell bereitzustellen. Die Bundesregierung vertrat den Standpunkt, dass dies mit exklusiven Nutzungslizenzen leichter gelingt als mit Lizenzen, die Sozialverträglichkeitsklauseln enthalten. Genau daran entzündete sich die Kritik: Trotz der erheblichen öffentlichen Förderung wurden keine Vereinbarungen zu einem möglichen späteren sozialverträglichen Zugang für Entwicklungsländer vereinbart. Folglich bestünden Zweifel, ob im Erfolgsfall zahlungsschwachen Personengruppen diese Impfung zugänglich sei.

Jedoch gibt es mit der Gavi und dem GFATM seit etlichen Jahren international etablierte Strukturen, die den Produktzugang zur Bekämpfung der »großen Drei« und die Stärkung von Impfkampagnen zur besseren Immunisierung der Bevölkerung in Entwicklungsländern erheblich unterstützen. Auch patentgeschützte Produkte werden darüber zugänglich gemacht. Es ist derzeit kaum vorstellbar, dass eine zugelassene Tuberkuloseimpfung nicht über diese Initiativen den Entwicklungsländern zugänglich gemacht werden wird.

Europäische PRND–FuE–Förderung

2.2.2

Forschungsrahmenprogramme

Durch Edwards et al. (2013) und ergänzende Recherchen des TAB wurden mehr als 30 PRND-Projekte mit deutscher Beteiligung gefunden. Mehrheitlich wurden sie durch das 7. Forschungsrahmenprogramm (FP7) gefördert, jedoch gab es auch einige PRND-Projekte, die durch den Vorgänger (FP6) finanziert wurden und im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2013 noch liefen. Bei gut der Hälfte der gefundenen Projekte wurden die »großen Drei« und folglich bei knapp der anderen Hälfte weitere PRND thematisiert, auf die global betrachtet besonders wenige FuE-Mittel entfallen (Tab. II.6).

Die meisten Projekte mit deutscher Beteiligung waren im Bereich der Impfstoffforschung angesiedelt, jedoch gab es auch zu allen anderen Produktgruppen Projekte, z. B:

Diagnostik: Durch das Projekt NANOMAL (Laufzeit: 2012 bis 2015)²¹⁶ sollen die derzeit relevantesten Arzneimittelresistenzen von Malariaerregern schnell und einfach erkannt und entsprechend wirksame Therapievorschläge gemacht werden. Mit bereits bewährter Nanotechnologie wird vor Ort aus einer Fingerblutprobe Erreger-DNA extrahiert und ausgewertet. Parallel werden DNA-Daten mit Mobilfunktechnologie an zentrale Meldestellen gesendet und die Ferndiagnoseverfahren getestet. Die Universität Tübingen ist neben namhaften öffentlichen Einrichtungen in Großbritannien und Schweden sowie einem britischen KMU beteiligt. Laut der multilateralen Roll Back Malaria Partnership wäre ein einfaches und zuverlässiges Erkennen von Arzneimittelresistenzen ein großer Entwicklungsschritt (Kap. III.2.2).

Vektorkontrolle: Im Mosquito-Contamination-Device-Projekt (MCD, Laufzeit: 2011 bis 2015) werden einfache und billige Mckenfallen oder Lockstationen entwickelt, die Malaria-mücken mit umweltfreundlichen Bekämpfungsmitteln in Kontakt bringen. Die Bekämpfungsstrategie zielt sowohl auf die Mücken als auch auf deren Larven. Am Projekt ist ein deutsches KMU beteiligt.

Nahezu alle Aktivitäten befanden sich programmgemäß in frühen FuE-Phasen. Universitäten beteiligten sich besonders häufig an FP7-Projekten, ebenso alle in Kapitel VII.1. genannten besonders aktiven öffentlichen Einrichtungen und KMU.

An allen Projekten nahmen programmgemäß mehrere Kooperationspartner teil, Konsortien mit mehr als zehn Teilnehmern waren keine Seltenheit. An der Mehrheit der Projekte waren auch FuE-Einrichtungen in Entwicklungs- und/oder Schwellenländern aus Südamerika, Afrika und Asien beteiligt, afrikanische Akteure häufiger als andere. Trotz der Beteiligung von FuE-Akteuren des globalen Südens, deutet einiges darauf hin, dass der Ausbau von Nord-Nord-Kooperationen und die Koordinierung der jeweiligen europäischen FuE-Aktivitäten stärker im Fokus der PRND-bezogenen FP7-Projekte lagen (in allen Projekten war die Mehrheit der Teilnehmer in Europa beheimatet). Die Projekte wurden im Zeitverlauf tendenziell umfangreicher, auch die Koordinierung und Schwerpunktsetzung der jeweiligen Forschungsaktivitäten zu einzelnen Krankheitsbereichen erfolgte zunehmend im Rahmen sogenannter Verbundprojekte. Beispiele dafür sind

- > die bereits erwähnten Projekte zur Koordinierung der europäischen Forschungsaktivitäten bei Denguefieber mit jeweils 14 bis 18 Partnern;
- > Projekte, die FuE-Impfstoffaktivitäten in Europa besser abstimmen und koordiniert weiterentwickeln wollen, z. B. TRANSVAC (europäische Vernetzung der Impfstoff-FuE; 14 Partner), EuroNeut-41 (HIV-Impfstoffforschung; 15 Partner) oder TBVac/NewTBVac (TB-Impfstoffforschung, mehr als 30 Partner), ADITEC (Erforschung neuartiger Immunisierungstechnologien; mehr als 40 Partner);²¹⁷
- > das Projekt EDENext,²¹⁸ in dem biologische, ökologische und epidemiologische Forschungsaktivitäten zu vektorübertragenen Infektionen von 46 beteiligten Forschungseinrichtungen vernetzt und koordiniert werden sollen.

216 http://cordis.europa.eu/result/rcn/150945_de.html (10.10.2015)

217 <http://cordis.europa.eu>: Projekte 87833, 93009, 93343, 100067 (10.10.2015)

218 http://cordis.europa.eu/project/rcn/97622_en.html (10.10.2015)

Im Arzneimittelbereich wird diese stärkere europäische Abstimmung und Koordinierung u. a. durch die IMI angestrebt (Kap. VI.2.1). Jedoch konnte nur in Einzelfällen ein PRND-Bezug gefunden werden, z. B. bei RAPP-ID (Entwicklung einer Schnelltestplattform für Infektionskrankheiten) oder PreDiCT-TB (modellbasierte präklinische Entwicklung von Substanzkombinationen zur Tuberkulosebehandlung).

Auch wenn sich deutsche FuE-Akteure an zahlreichen FP7-Projekten zu PRND beteiligten, übernahmen sie nur selten die Projektkoordination. Die Universität Heidelberg (ein Dengue-Verbundprojekt), das BNITM (Koordination eines Impfstoffprojekts gegen Buruli-Ulkus) und die Lionex GmbH (Koordination eines FP6- und eines FP7-Projekts zur Tuberkulosedagnostik) waren diesbezügliche Ausnahmen.

European and Developing Countries Clinical Trial Partnership

Im Rahmen von EDCTP werden auch FuE-Aktivitäten in späteren Produktentwicklungsphasen gefördert (klinische Studien der Phasen II u. III; Kap. VI.2.2). Im Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2013 waren die Aktivitäten noch auf die »großen Drei« beschränkt. In den Projekten wird die Durchführung klinischer Studien nach internationalen Standards mit einem möglichst umfassenden Ausbildungsprogramm in Afrika verbunden. Dementsprechend sind an allen Projekten afrikanische FuE-Akteure beteiligt. Projekte zur Durchführung klinischer Studien werden regelmäßig mit zahlreichen Teilnehmern konzipiert (im Mittel etwa neun Einrichtungen in mehreren Ländern). Afrikanische Einrichtungen sollen zunehmend mehr Verantwortung bei der Projektdurchführung übernehmen. Insbesondere bei Tuberkuloseprojekten gelingt dies zunehmend, vor allem durch einige Universitäten in Südafrika.

Laut EDCTP (2014b) gibt es eine rege deutsche Beteiligung an Projekten, in denen klinische Studien vorbereitet und durchgeführt werden. Vor allem öffentliche FuE-Einrichtungen, auf die das Programm wegen der Ausbildungskomponente vorrangig zugeschnitten ist, beteiligten sich (Überblick in Anhang 5). An knapp 30 % der EDCTP-Projekte zu HIV/Aids waren deutsche FuE-Akteure beteiligt, bei Tuberkulose waren es mehr als die Hälfte und bei Malaria sogar zwei Drittel. Im Rahmen von EDCTP werden vor allem die Impfstoff- und Medikamentenentwicklung unterstützt, da nur bei diesen Sicherheit und Wirksamkeit anhand von klinischen Studien nachgewiesen werden müssen (Kap. IV). Deutsche FuE-Akteure beteiligten sich häufiger an Medikamenten- als an Impfstoffstudien. Am aktivsten waren bisher Universitäten, wobei die LMU und die Universität Tübingen deutlich herausragten. Sie nahmen nicht nur an diversen Projekten als FuE-Partner teil, sie koordinierten und verantworteten auch mehrere Projekte mit zahlreichen FuE-Partnern in Europa und Afrika. Außeruniversitäre Forschungsinstitute beteiligten sich nicht in vergleichbarem Umfang. Das MIP-IB ist mit einer Projektkoordination und einer FuE-Teilnahme am aktivsten. Wie bereits erwähnt, wurden private Akteure vor allem als Substanzlieferant eingebunden.

Obwohl FP7 und EDCTP europäische bzw. europäisch-afrikanische Förderprogramme sind, beteiligten sich z. T. auch US-amerikanische FuE-Akteure. Im Rahmen von FP7 vor allem bei den umfangreichen Verbundprojekten, bei EDCTP oft mit Unterstützung der Gates-Stiftung. Neben den europäischen PDP (EVI, FIND und MMV) beteiligen sich an den

EDCTP-Kooperationsprojekten auch einige in den USA ansässige PDP (Aeras, IDRI u. TB Alliance) (Kap. VI.3 u. Anhang 3).

PDP: Kooperationspartner auch für die Industrie

2.3

Edwards et al. (2013) fanden mehr als 40 PRND-FuE-Projekte, in denen im Untersuchungszeitraum deutsche FuE-Akteure (öffentliche und private) mit PDP kooperieren, ganz überwiegend um Produkte gegen Tuberkulose und Malaria zu entwickeln. Das gesamte Produktspektrum (von Impfstoffen bis Vektorkontrolle) und alle Entwicklungsphasen waren vertreten. Beschränkungen auf einzelne Entwicklungsetappen gab es bei PDP-Projekten nicht.

Einige PDP nutzen für ihre Aktivitäten teilweise die europäischen Förderprogramme (FP7 u. EDCTP) für die Kooperation. Die in Heidelberg beheimatete European Vaccine Initiative (EVI) und die im niederländischen Lelystad angesiedelte TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI) nutzten diese besonders intensiv. Das ist insofern nicht verwunderlich, da beide PDP aus europäischen Forschungsk Kooperationen zur Impfstoffentwicklung hervorgegangen sind und explizit die entsprechenden europäischen Aktivitäten koordinieren sollen (Anhang 3). An den von EVI im Zeitraum von 2010 bis 2013 koordinierten acht Projekten beteiligten sich bei der Hälfte der Projekte auch deutsche öffentliche Einrichtungen und/oder KMU. Ein Teil der Projekte befand sich in frühen Entwicklungsphasen (mit FP7-Förderung), der andere bereits in der klinischen Prüfung (mit EDCTP-Förderung). TBVI agiert als Forschungskordinator ähnlich, hat jedoch bisher keine Substanzen bis in die klinische Prüfung gebracht. Wie in Kapitel VII.2.2 bereits erwähnt, nutzten auch etliche andere PDP im Zeitraum von 2010 bis 2013 europäische Förderprogramme, um u. a. mit deutschen FuE-Akteuren zu kooperieren. Jedoch organisierten diverse PDP auch einen erheblichen Teil ihrer Zusammenarbeit mit deutschen PRND-Akteuren ohne europäische Förderprogramme.

Mitunter bauten sich Partnerschaften über mehrere Projekte auf, z. B. die bereits erwähnten zwischen FIND und dem FZB bei der Tuberkulosedagnostik, zwischen Aeras und dem MPI-IB bei der Entwicklung von Tuberkuloseimpfstoffen oder zwischen der TB Alliance mit der LMU und/oder mit Bayer AG (HealthCare) bei der Tuberkulosemedikamentenentwicklung. Weitere Kooperationen zwischen PDP und deutschen MNU fanden Edwards et al. (2013) im Bereich der Vektorkontrolle zwischen IVCC mit Bayer AG (CropScience) und BASF SE (durch mehrere bilaterale Projekte), zwischen MMV und der Merck Serono GmbH bei der Suche nach Substanzkandidaten gegen Malaria sowie zwischen DNDi mit der Bayer AG in zwei der wenigen Projekte gegen besonders stark vernachlässigte Krankheiten (afrikanische Schlafkrankheit und Helminthosen). Nur PDP gelang es bisher in nennenswertem Umfang mit MNU zu kooperieren, mehrheitlich wurden dabei kleine Konsortien gebildet. Laut Edwards et al. (2013, S. 114 ff.) lassen sich für den Sachverhalt, dass sich MNU vorzugsweise in kleineren Kooperationen mit PDP engagieren, mehrere Erklärungen finden:

PDP und MNU verfolgen in Grenzen ähnliche Ziele und Vorgehensweisen. Beide stellen die Produktentwicklung ins Zentrum des Engagements, ohne parallel auch FuE-Kapazi-

täten in Europa und Afrika auf- und ausbauen oder vernetzen zu wollen. Bis zur Konzeptnachweisphase kommen sie deshalb mit kleineren Kooperationen aus, deren Koordinierung nicht so aufwendig ist. Um Projekte so zügig wie möglich durchführen zu können, versuchen sie, die Komplexität der Projektabstimmung möglichst gering zu halten.

Der Produktvermarktung messen sie einen ähnlich zentralen Stellenwert bei, auch wenn sie diesbezüglich komplementär agieren: PDP konzentrieren ihr Engagement wesentlich auf die Versorgung nichtkommerzieller Marktbereiche, MNU ihres auf kommerzielle Bereiche, wobei die Grenzziehung fallweise ausgehandelt wird und sicher alles andere als trivial sein dürfte (s. Fallbeispiel Malaria).

MNU können de facto fast nur mit PDP kooperieren, denn die allgemeinen nationalen und europäischen FuE-Förderprogramme stehen MNU gar nicht offen (Vorgaben der EU-Beihilfepolitik, um Wettbewerbsverzerrungen zu vermeiden). Eine Projektbeteiligung ist folglich kaum möglich. An EDCTP-Projekten können sie sich zwar beteiligen, haben jedoch kaum Verhandlungsspielraum bei den Förderkonditionen und den anvisierten Zielen, die wie erwähnt, maßgeblich im Bereich des Kapazitätsaufbaus vor Ort liegen. Folglich beschränken MNU ihr Engagement wesentlich auf die Bereitstellung der Prüfsubstanzen.

Beteiligung südlicher Partner

2.4

Wie durch die Ausführungen bereits ersichtlich wurde, waren an vielen PRND-Projekten FuE-Einrichtungen in Entwicklungs- und/oder Schwellenländern beteiligt. Afrikanische FuE-Partner waren deutlich häufiger an Kooperationsprojekten beteiligt als Einrichtungen in Lateinamerika oder Asien/Ozeanien. Das ist nicht überraschend, denn EDCTP, eines der derzeit wichtigsten Förderprogramme für PRND-FuE, ist explizit auf diesen Kontinent zugeschnitten. Afrikanische Kooperationspartner sind nahezu ausschließlich öffentliche Einrichtungen (Forschungsinstitute, Universitäten und Krankenhäuser, in denen die klinischen Studien durchgeführt werden). Im Anhang 6 sind die im Zeitraum von 2010 bis 2013 an PRND-FuE-Projekten mit deutschen FuE-Akteuren kooperierenden afrikanischen Einrichtungen aufgelistet.

Betrachtet man die Beteiligung afrikanischer FuE-Einrichtungen an allen PRND-Projekten, an denen auch deutsche FuE-Einrichtungen beteiligt waren, stechen natürlich die afrikanischen Institutionen hervor, zu denen die aktivsten deutschen Universitäten und Forschungszentren über viele Jahre Kooperationen auf- und ausgebaut haben. Das sind

- > das Albert-Schweitzer-Spital in Gabun,
- > das Mbeya Medical Research Centre und das Ifakara Health Research and Development Centre in Tansania,
- > die Makerere University in Uganda,
- > das Centre national de recherche de Formation sur le Paludisme in Burkina Faso,
- > das Kenya Medical Research Institute in Kenia und
- > die University of Cape Town und die Stellenbosch University in Südafrika.

Wie erwähnt, spielen diese Einrichtungen eine wichtige Rolle auch bei den vom BMBF ab 2015 geförderten Forschungsnetzen für Gesundheitsinnovationen in SSA (Kap. V.1).

Die umfangreichen Kooperationsprojekte, die insbesondere durch europäische Programme (Forschungsrahmenprogramme und EDCTP) finanziert werden, ermöglichen eine Vielzahl weiterer Kontakte zwischen deutschen und afrikanischen öffentlichen Einrichtungen. Während sich z. B. die Kooperationsbeziehungen nach Gabun auch nach Jahren wesentlich auf eine Einrichtung konzentrieren, ist es deutschen FuE-Akteuren vor allem in Tansania und Südafrika gelungen, Verbindungen zu mehreren FuE-Einrichtungen aufzubauen. Hauptaugenmerk vieler Projekte liegt im Wissenstransfer und im Kapazitätsaufbau zur Durchführung klinischer Studien, was vor allem durch die nationalen und europäischen Förderprogramme gefordert wird.

Inwiefern in Bezug auf die Entwicklung, Optimierung und/oder Herstellung von Prüfsubstanzen oder Diagnosetechniken ebenfalls ein Technologietransfer und Kapazitätsaufbau anvisiert wird, kann nicht abgeschätzt werden. Auch können durch die Erhebung von Edwards et al. (2013) zwar die Projektbeteiligungen südlicher Partner quantitativ erfasst werden, über die Qualität der Zusammenarbeit sagt diese Erhebung jedoch wenig aus.

Stärken deutscher FuE-Akteure nach Indikationsgebiet und Produktarten

3.

In Kapitel II.4.2 wurde anhand der Datenerhebung beim Global Health Primer ein globaler Überblick über alle in Entwicklung befindlichen Produktkandidaten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierter Krankheiten gegeben (Tab. II.3). Auch wenn Edwards et al. (2013) entsprechende Aktivitäten anhand von Projekten erfassten und wahrscheinlich das Engagement der privaten Wirtschaft nur bedingt abbilden konnten, sollen dennoch die FuE-Aktivitäten vorsichtig in Relation gesetzt und verglichen werden. Dazu werden in Tabelle VII.2 die auf der Basis von Edwards et al. (2013) herausgefilterten Projektaktivitäten mit deutscher Beteiligung aufgelistet, bei denen ein direkter Krankheits- und Produktbezug hergestellt werden konnte.

Der FuE-Schwerpunkt zu den »großen Drei« (global zielen zwei Drittel der in Entwicklung befindlichen Substanzen darauf ab, diese zu bekämpfen) wird bei der deutschen FuE-Beteiligung noch deutlicher sichtbar (drei Viertel der Projektbeteiligungen lassen sich diesen Krankheiten zuordnen). Verglichen mit der weltweiten FuE-Situation (Tab. II.3) sind deutsche Akteure besonders häufig an Projekten zur Bekämpfung von Tuberkulose beteiligt (Tab. VII.2). Die WHO-seitig als NTD klassifizierten, stark vernachlässigten Krankheiten werden von deutschen FuE-Akteuren nur in geringem Umfang erforscht (ähnlich wie im globalen Mittel). Eine weitere Stärke deutscher FuE-Akteure zeichnet sich im Bereich der Diagnostik ab, deren Engagement (30 % der auf der Basis von Edwards et al. [2013] herausgefilterten Projekte widmeten sich der Verbesserung von Diagnoseverfahren) liegt über den weltweiten Anteilen an Produktentwicklungen (17 %; Tab. II.3). Aber auch im Bereich der Vektorkontrolle bei insektenübertragenen Krankheiten zeichnen sich Stärken des deutschen FuE-Standorts ab (in den Tabellen II.3 und VII.2 nicht gelistet, aber durch die Projekterhebung dennoch erfasst). Dafür bleibt bei der Impfstoffentwicklung das deutsche FuE-

Engagement (29 % der Projektbeteiligungen) hinter der internationalen Situation zurück (40 % der Produktkandidaten)²¹⁹.

Tab. VII.2

Projektbeteiligung deutscher FuE-Akteure
(2010 bis 2013)

	Krankheiten	Diagnostik	Impfstoffe	Medikamente	Projekte (gesamt)	
					N	%
BIG 3	HIV/AIDS	0	10	11	21	17
	Tuberkulose	25	6	15	46	37
	Malaria	5	13	10	28	22
NTD	Protozoenkrankheiten (außer Malaria)	2	3	7	12	10
	Helminthosen	4	3	6	13	10
	Denguefieber	1		1	2	2
	Lepra, Buruli-Ulkus, Trachom	1	1	1	3	2
	Projekte (gesamt)	N	38	36	51	125
		%	30	29	41	

Quelle: EDCTP 2014b; Edwards et al. 2013

HIV/Aids

3.1

HIV/Aids ist zweifellos die Krankheit, durch die sowohl die Stärken des bestehenden Innovationssystems (von der Entdeckung der Krankheit bis zu deren Behandelbarkeit vergingen nur wenige Jahre) als auch dessen Schwächen (die patentgeschützten Arzneimittel waren ursprünglich für Entwicklungsländer unbezahlbar) zutage traten. Erhebliches FuE-Engagement sowohl bei öffentlichen Einrichtungen als auch bei privaten Unternehmen war bei HIV/Aids in der Anfangsphase vor der Jahrtausendwende zu verzeichnen. Eine forschungsseitige Vernachlässigung wird deshalb zumindest teilweise verneint. Im Medikamentenbereich wird nur bei einigen Aspekten ein entwicklungsländerspezifischer FuE-Bedarf gesehen (Kap. II.4.1). In ihrer Erhebung der FuE-Aktivitäten haben Edwards et al. (2013) versucht, dies zu berücksichtigen und sich auf Projekte konzentriert, die entwicklungsländerspezifische Bedürfnisse berücksichtigen. Auf der Basis von Edwards et al. (2013) und EDCTP (2014b) wurde für den Zeitraum von 2010 bis 2013 eine deutsche FuE-Beteiligung an mehr als 20 Projekten herausgefiltert, die entwicklungsländerspezifische Bedürfnisse in Bezug auf HIV/Aids berücksichtigten. Ganz überwiegend waren es öffentliche Einrichtungen, in erster Linie Universitäten, die sich einzeln beteiligten.

²¹⁹ Da in der vergleichenden Betrachtung Aktivitäten zu Atemwegs- und Durchfallerkrankungen sowie Meningitis unberücksichtigt bleiben, ergeben sich leichte Abweichungen der hier verwendeten prozentualen Anteile im Vergleich zu den in Tabelle II.3 ausgewiesenen Werten.

Projekte, die darauf abzielten, medikamentöse Behandlungsstrategien den spezifischen Bedingungen in Entwicklungsländern besser anzupassen, wurden fast ausschließlich über europäische Förderprogramme (FP6/7, EDCTP) finanziert und folglich in großen Kooperationen organisiert. In den Projekten wurden u. a. neue Fixdosiszusammensetzungen antiretroviraler Kombitherapien oder spezifische Behandlungen für Mütter und/oder Kinder in späten FuE-Phasen untersucht. Etliche Universitäten beteiligten sich in Einzelprojekten, nur die LMU und die Universität in Heidelberg beteiligten sich mehrfach an HIV-Projekten. Hervorzuheben ist das EDCTP-Projekt FATI – ein von deutschen Akteuren initiiertes Projekt, das seit 2011 von der LMU in München koordiniert wird. Zwei weitere Universitäten und zwei KMU aus Deutschland sind beteiligt (Anhang 5). Ziel ist es, die Entwicklung der Substanz Fozivudintidoxil bzw. Fozivudine fortzuführen. Die Substanz wurde in den 1990er Jahren ursprünglich von Boehringer Mannheim entwickelt. Der Standort wurde einige Jahre später vom Boehringer-Unternehmen abgetrennt, die Pharmasparte ging an die Heidelberg Pharma AG, die die Weiterentwicklung der Substanz übernahm. 2009 wurde die Entwicklung wegen aufgetretener Nebenwirkungen unterbrochen (Venhoff et al. 2009). Seit 2011 wird Fozivudine als eine von vier Substanzen einer Zweitlinienkombitherapie²²⁰ gegen HIV/Aids im Rahmen eines EDCTP-Projekts getestet. Die Heidelberg Pharma AG beteiligt sich an der Finanzierung der Phase-II-Studie im Rahmen des Programms. Ein deutsches KMU stellt Fozivudine als Prüfsubstanz bereit. Die anderen drei Substanzen für die Kombitherapie werden über nationale HIV-Programme bereitgestellt. Diese neue Kombitherapie wurde im Beobachtungszeitraum in einer Phase-II-Studie getestet, an der insgesamt 120 Patienten in zwei afrikanischen Ländern teilnahmen (Mbeya Referral Hospital, Tansania; Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Elfenbeinküste).

An Impfstoffprojekten beteiligten sich meist einzelne Universitäten oder außeruniversitäre Forschungsinstitute, KMU hingegen seltener. Die Universität in Regensburg und die LMU waren an mehr als einem Projekt beteiligt. Mit der auf HIV-Impfstoffe spezialisierten PDP IAVI kooperierten deutsche öffentliche FuE-Einrichtungen vereinzelt. Mehrheitlich befanden sich die Projekte in frühen Forschungsphasen, jedoch wurden auch zwei Impfstoffkandidaten bereits in klinischen Phase-II-Studien im Rahmen von EDCTP getestet. Bemerkenswerte Impfstoffprojekte sind laut Edwards et al. (2013, S. 79) u. a.

- der von der Gates-Stiftung bereits seit 2004 geförderte Aufbau des Global HIV Vaccine Research Cryorepository am Fraunhofer-Institut IBMT²²¹ (Kooperationspartner sind neben der Universität des Saarlandes weitere Forschungseinrichtungen in England, Italien, Schweden und den USA) sowie
- der Aufbau einer Plattform für HIV-Impfstoff-Screenings. In einem Ideenwettbewerb (Preisgeld 875.000 US-Dollar), den die PDP IAVI mit der auf Open-Innovation-Services spezialisierten Firma NineSigma 2010 organisierte, wurden von 34 Ideen aus 14 Ländern zwei Konzepte als erfolgversprechendste ausgewählt. Eines

220 Zweitlinientherapien kommen zum Einsatz, wenn nach jahrelanger Erstlinientherapie die Erreger Resistenzen entwickeln und folglich deren Wirksamkeit nachlässt.

221 www.lifesciences.fraunhofer.de/de/leuchtturmprojekte/geschaeftsfeld_1/global-hiv-vaccine-research-cryorepository--ghrc-.html (10.10.2015)

wurde an der Universität Regensburg entwickelt und wird inzwischen dort weiterverfolgt.²²²

Zukünftig könnten HIV-Aktivitäten des im Untersuchungszeitraum erst gegründeten Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF; Kap. VI.1.1) an Bedeutung gewinnen. Dieses zielt explizit darauf ab, die vielfältigen Einzelinitiativen deutscher FuE-Einrichtungen besser zu koordinieren und diese zu stärken.

Tuberkulose

3.2

Wie bereits vielfach bemerkt, ist das Engagement deutscher FuE-Akteure zur Bekämpfung von Tuberkulose in mehrfacher Weise bedeutsam: Zu keiner anderen vernachlässigten armutsassoziierten Krankheit wurden so viele FuE-Projekte identifiziert, an denen deutsche FuE-Akteure teilnahmen. Zu keiner anderen Krankheit übernahmen deutsche Akteure so oft die Koordination großer FuE-Konsortien. Das deutsche Engagement wird von allen Akteursgruppen getragen, erstreckt sich auf alle Produktbereiche und nahezu alle FuE-Phasen.²²³ Die meisten der besonders aktiven FuE-Einrichtungen stachen (wie beschrieben) vor allem wegen ihrer Aktivitäten zur Bekämpfung dieser Krankheit hervor (Kap. VII.2):

- die LMU aufgrund ihres Engagements in den Bereichen Diagnostik und der Medikamentenentwicklung, sowie der Koordination mehrerer umfangreicher EDCTP-Projekte;
- das MPI-IB wegen seiner Impfstoffaktivitäten in frühen Forschungsphasen;
- das FZB, das das weltweite Netzwerk der Tuberkulosewissenschaftler (TBnet) koordiniert und wie die Lionex GmbH intensiv an der Verbesserung von Diagnoseverfahren arbeitet;
- die Bayer AG mit ihren Aktivitäten zur Medikamentenentwicklung.

Diese FuE-Leuchttürme werden von einer breiten Basis unterstützt, die sich aus etlichen weiteren Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und KMU mit ebenfalls erheblichem Tuberkuloseengagement zusammensetzt. Diese nutzen alle nationalen und europäischen Förderprogramme und kooperieren mit unterschiedlichen produktartenspezifischen PDP (Tab. VII.2 u. Anhang 3). Edwards et al. (2013, S. 77) weisen in ihrer Gesamteinschätzung zum PRND-Engagement darauf hin, dass der FuE-Standort Deutschland insbesondere wegen seiner Aktivitäten zur Bekämpfung von Tuberkulose weltweit einen sehr guten Ruf besitzt.

222 www.iavi.org/press-releases/2012/105-iavi-ninesigma-collaborate-to-identify-new-aids-vaccines-development-approaches (10.10.2015)

223 Lediglich für die zulassungsrelevante späte Impfstoffentwicklung gibt es kaum noch Akteure am Forschungsstandort Deutschland (Kap. VII.2.1.2).

Malaria**3.3**

Malaria ist nach Tuberkulose die vernachlässigte armutsassoziierte Krankheit, zu der die meisten FuE-Projektaktivitäten in Deutschland auf der Basis von Edwards et al. (2013) herausgefiltert wurden. Auch hier gibt es mehrere herausragende Akteure, auf die bereits verwiesen wurde:

- > die Universität Tübingen mit ihrem Engagement in den Bereichen Diagnostik, Medikamenten- und Impfstoffforschung, die wie die LMU umfangreiche Expertise bei der Durchführung klinischer Studien hat und mehrere EDCTP-Projekte koordiniert (Kap. VII.1);
- > die European Vaccine Initiative (EVI), die einzige in Deutschland angesiedelte PDP, die die Malariaimpfstoffforschung öffentlicher Einrichtungen in Europa zunehmend bündelt (Anhang 3);
- > zwei Medizingerätehersteller, die Partec GmbH und die Carl Zeiss AG, die bestehende Diagnosetechniken an die Anforderungen in Entwicklungsländern anpassen (Tab. VII.1);
- > zwei MNU, die Bayer AG und die BASF SE, die sich im Bereich der Vektorkontrolle engagieren – Aktivitäten, die teilweise auch zur Bekämpfung weiterer vernachlässigter, von Insekten übertragener Krankheiten relevant sein können (Kap. III.2.1 u. Anhang 1).

Ähnlich wie bei Tuberkulose werden auch bei Malaria unterschiedliche FuE-Leuchttürme von einer breiten Basis öffentlicher und privatwirtschaftlicher Einrichtungen in Deutschland unterstützt, die nationale und europäische Förderprogramme zur Finanzierung der Aktivitäten nutzen. Besonders häufig haben sie mit unterschiedlichen produktspezifischen PDP kooperiert. Das Engagement erstreckte sich auf unterschiedliche Produktbereiche und FuE-Phasen. Besonderes Engagement gab es bei der Impfstoffentwicklung (auch durch die in Deutschland ansässige PDP EVI) und der Vektorkontrolle (wesentlich durch die Aktivitäten der MNU). Die FuE-Aktivitäten zur Vektorkontrolle zielten vorrangig darauf ab, die derzeit bestehende hochgradige Pyrethroidabhängigkeit zu verringern, indem andere, bereits für den Einsatz in der Landwirtschaft zugelassene Insektizide zur Malariaprävention (Raumsprays, Bettnetze) getestet und weiterentwickelt werden. So hat laut Edwards et al. (2013, S.107) beispielsweise auch BASF SE die firmeneigene Substanzbibliothek dem Swiss Tropical and Public Health Institute geöffnet, um gemeinsam die mehr als 600 bereits zugelassenen Agrarchemikalien auf mögliche Effekte gegen Malaria oder andere Protozoenkrankheiten zu scannen. Diese Senkung der Pyrethroidabhängigkeit wird von der multilateralen Roll Back Malaria Partnership derzeit als globale FuE-Herausforderung im Bereich der Vektorbekämpfung gesehen (Kap. III.2.1.1). Edwards et al. (2013, S.82 f.) vermuten, dass die diesbezüglichen deutschen FuE-Aktivitäten einen erheblichen Anteil an den globalen FuE-Aktivitäten zur Senkung der Pyrethroidabhängigkeit derzeit ausmachen. Auch bei der Bekämpfung von Malaria hat der FuE-Standort Deutschland wegen der genannten vielfältigen und langjährigen Aktivitäten einen guten Ruf.

Protozoenkrankheiten (außer Malaria)**3.4**

Leishmaniose, afrikanische Schlafkrankheit und Chagaskrankheit werden wie Malaria durch Erreger verursacht, die zur Gruppe der Protozoen gehören und von Insekten übertragen werden. Obwohl diese drei Krankheiten zu einer Gruppe zusammengefasst werden, reicht das FuE-Engagement weder global noch national an das Engagement gegen jede einzelne der »großen Drei« heran. Edwards et al. (2013) fanden insgesamt erheblich weniger, aber dennoch bemerkenswerte FuE-Aktivitäten sowohl bei MNU mit deutschem Standort als auch bei öffentlichen Einrichtungen. Das privatwirtschaftliche Engagement war vor allem auf die Medikamente zur Behandlung der afrikanischen Schlafkrankheit ausgerichtet und hat bereits eine lange Historie.²²⁴ Seit einigen Jahren kooperiert die Bayer AG bei ihren diesbezüglichen Aktivitäten mit der Sanofi Gruppe und der PDP DNDi. Das Engagement von Bayer und BASF im Bereich der Vektorkontrolle könnte zumindest teilweise relevant sein, auch zur Bekämpfung dieser insektenübertragenen Protozoenkrankheiten.

Öffentliche Einrichtungen beteiligten sich vor allem in den frühen FuE-Phasen, Universitäten etwas häufiger als außeruniversitäre Einrichtungen. Drei Einrichtungen waren an mehr als einem Projekt beteiligt, die TU Braunschweig, die Charité und das FZB. Alle anderen beteiligten sich mit Einzelaktivitäten. Die TU Braunschweig und das FZB engagierten sich in der frühen Medikamentenentwicklung (Protozoenkrankheiten undifferenziert), die Charité in Bezug auf Leishmaniose (Diagnostik und Impfstoffentwicklung). Insgesamt vier Projekte wurden FP7-finanziert. Einerseits sollen die europäischen Aktivitäten zu Leishmaniose produktbezogen (Diagnostik, Medikamente, Impfstoffe) gebündelt werden, andererseits die präklinische Medikamentenentwicklung zu Protozoenkrankheiten insgesamt gestärkt werden. Auch das BMBF unterstützte das Engagement zur Bekämpfung dieser Krankheiten durch die Förderung kleinerer Forschungsk Kooperationen, aber auch größerer internationaler Netzwerke (z.B. soll das bereits erwähnte deutsch-brasilianische Forschungsnetzwerk ResNet NPND auch Protozoenkrankheiten in den Blick nehmen).

An etlichen FuE-Projekten öffentlicher Akteure waren FuE-Partner aus Ländern des globalen Südens beteiligt. Diese waren jedoch nur in Einzelfällen in Subsahara-Afrika beheimatet.

224 In Deutschland entwickelte Wirkstoffe zur Behandlung der Schlafkrankheit (Anhang 1): Suramin (in den 1920er Jahren von der Bayer AG als weltweit erstes Medikament gegen die Schlafkrankheit entwickelt); Nifurtimox (in den 1960er Jahren von der Bayer AG entwickelt, kostenlose Bereitstellung für die WHO seit 2000 im Rahmen eines Arzneimittelspendenprogramms; eine pädiatrische Formulierung wird derzeit zusammen mit der PDP DNDi entwickelt, deren Zulassung wird für 2018 angestrebt [Edwards et al. 2013, S. 87]); Nifurtimox-Eflornithin-Kombitherapie (2009 durch Bayer, Sanofi und die PDP DNDi zur Behandlung schwerer Verlaufsformen auf den Markt gebracht; beide MNU haben mit der WHO Arzneimittelspendenprogramme zu den bereits verfügbaren Substanzen vereinbart). Fexinidazol (in den 1970er Jahren von der Höchst AG entdeckt; klinische Erprobung wurde in den 1980er Jahren eingestellt; nach der Übernahme der Höchst AG durch die Sanofi Gruppe 2005 wird die Entwicklung mit der PDP DNDi fortgesetzt).

Helminthosen**3.5**

Unter dem Begriff Helminthosen werden Infektionserkrankungen zusammengefasst, die in tropischen Regionen durch diverse Wurmarten ausgelöst werden (Anhang 1). Die Situation ist ähnlich wie bei den Protozoenkrankheiten. Auch hier fanden Edwards et al. (2013) einige FuE-Projekte, an denen sich sowohl öffentliche als auch private FuE-Akteure aus Deutschland beteiligten. Auch bei der medikamentösen Behandlung von Helminthosen haben einige MNU (Bayer AG, Merck KGaA) jahrzehntelange Erfahrungen,²²⁵ an die bei derzeitigen FuE-Aktivitäten zum Teil in Kooperation mit der WHO oder der PDP DNDi angeknüpft wird. Auch hier könnte das Engagement von Bayer und BASF im Bereich der Vektorkontrolle zumindest teilweise relevant sein. KMU waren im Untersuchungszeitraum nur geringfügig an FuE-Projekten beteiligt.

Universitäten, vor allem die in Bonn und Tübingen, beteiligten sich mehrfach an Projekten, die die gesamte Produktpalette abdeckten. Sie kooperierten darin mit unterschiedlichen FuE-Akteuren und nutzten unterschiedliche Fördermöglichkeiten. Das europäische Forschungsrahmenprogramm unterstützte vor allem die Projekte zur Entwicklung von Impfkonzepenten. Bei diesen größeren FuE-Kooperationen waren auch die meisten südlichen Partner beteiligt.

Denguefieber, Lepra, Buruli-Ulkus sowie nichtspezifizierte vernachlässigte Krankheiten**3.6**

Nur bei wenigen FuE-Projekten mit deutscher Beteiligung war eine explizite Ausrichtung auf Denguefieber, Lepra oder Buruli-Ulkus direkt erkennbar. Einige Projekte, die auf die Bekämpfung von NTD insgesamt ausgerichtet waren, griffen jedoch durchaus auch diese sehr stark vernachlässigten Krankheiten auf.

Die europäischen Forschungsaktivitäten bei Denguefieber sollen durch die bereits erwähnten drei FP7-geförderten Verbundprojekte mit jeweils 14 bis 18 Partnern derzeit zusammengeführt und koordiniert werden (Jaenisch et al. 2013). In Tabelle VII.2 sind diese nicht vollständig enthalten, da nur eines einen expliziten Produktbezug hatte (die anderen befassten sich mit Präventionsstrategien oder epidemiologischen Fragestellungen). An diesen europäischen Dengue-Verbundprojekten ist die Universität Heidelberg in besonderem Maße beteiligt. Eines wird von ihr koordiniert, an einem weiteren nimmt sie als FuE-Partner teil.

Erstaunlich ist, dass Edwards et al. (2013) für den Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2013 nur ganz vereinzelte FuE-Projekte fanden, in denen deutsche FuE-Akteure sich bezüg-

225 In Deutschland entwickelte Wirkstoffe zur Behandlung der Schlafkrankheit (Anhang 1):

Niclosamid (in den 1950er Jahren von der Bayer AG entwickelter Arzneistoff)

Praziquantel (in den 1970er Jahren von Merck KGaA und Bayer AG in Kooperation entwickelt; seit 2007 umfangreiches Arzneimittelspendenprogramm mit der WHO); Abate (1988 von BASF SE entwickeltes Larvizid zur Trinkwasseraufbereitung [in Drakunkulose-endemischen Gebieten]; Substanzspendenprogramm mit der WHO).

lich der Bekämpfung von Lepra und Buruli-Ulkus engagierten. Denn diese beiden Krankheiten werden durch Mycobakterien verursacht, genau wie Tuberkulose – die Krankheit, zu der bei vielen herausragenden deutschen FuE-Akteuren eine besondere Expertise vorhanden ist. Einzig die LMU, das BNITM und die Lionex GmbH versuchen, diese umfassenden Kenntnisse auch auf Lepra und Buruli-Ulkus ein Stück weit zu übertragen. Das diesbezüglich größte Projekt ist das FP7-geförderte BuruliVac-Projekt, in dem neue Impfstoffkandidaten gesucht wurden. Es wurde vom BNITM koordiniert, das PRND sehr umfassend erforscht und sich vielfältig engagiert, aber in der bisherigen Betrachtung, die stets nur die herausragenden Aktivitäten nannte, meist unerwähnt blieb. Auch bei diesem FP7-geförderten Projekt nahmen etliche Kooperationspartner teil, darunter die LMU und die Lionex GmbH sowie die eurice GmbH, ein universitäres Spin-off, das das Management von EU-Projekten als singuläre Dienstleistung übernimmt – ähnlich wie CRO, die klinische Studien realisieren und managen.

Ebenfalls hervorzuheben ist der Aufbau einer Referenzbiobank, die Proben von Patienten mit vielfältigen tropischen Erkrankungen sammelt, um die Entwicklung und Vermarktung von verbesserten Testkits voranzubringen.²²⁶ Dafür erhielten das BNITM und die Altona Diagnostics Technologies GmbH 2012 eine 4-jährige Förderung durch den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung und die Stadt Hamburg. In der ersten Etappe sollen Testkits zum Nachweis von Antikörpern gegen Flaviviren (Erreger z. B. von Denguefieber, aber auch Krim-Kongo- oder West-Nil-Fieber) entwickelt werden. Diese oft schweren hämorrhagischen Fieberarten treten seit einigen Jahren auch in der nördlichen Hemisphäre vermehrt auf. Inwiefern diese Testkits auch die besonderen Bedürfnisse von Entwicklungsländern berücksichtigen, kann bisher nicht beurteilt werden.

Aktivitäten nach Produktart

3.7

Diagnostika

Wie bereits eingangs erwähnt, deutet der internationale Vergleich der FuE-Aktivitäten zu Diagnostika (Vergleich Tab. II.3 u. VII.2) auf eine besondere Stärke des FuE-Standorts Deutschland hin. Deutschen FuE-Akteuren gelangen in den vergangenen Jahren mehrere Markteinführungen neuer Produkte (Tab. VI.1). Bereits diese neuen Diagnoseprodukte sind ein Indikator für ein besonderes Tuberkuloseengagement, das bei den FuE-Projekten noch deutlicher zutage tritt. Im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2013 waren 70% der Diagnostik-FuE-Projekte auf Tuberkulose ausgerichtet. Knapp 30 öffentliche Einrichtungen und KMU engagierten sich in den Projekten. Die bereits mehrfach genannten FuE-Leuchttürme (LMU, FZB, Lionex GmbH sowie die Universität in Tübingen zu Malaria) ragten auch bei den FuE-Aktivitäten zur Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten hervor. Die auf Diagnostik spezialisierte PDP FIND (Anhang 3) kooperierte besonders intensiv mit den genannten

²²⁶ www15.bni-hamburg.de/BNI/BNI2/neu2/inc/news/news_pdf/files/2012/PM-EFRE_Tropendiaagnostik_120329.pdf (10.10.2015)

PRND-FuE-Leuchttürmen, jedoch nahezu ausschließlich bezüglich Tuberkulose. Bei den Aktivitäten zur besseren Diagnostik von Malaria oder anderen NTD wurden die jeweiligen öffentlichen Einrichtungen und/oder KMU nicht durch PDP unterstützt.

Wegen der erheblich leichteren Marktzugangsbedingungen für Diagnostika (bisher sind keine aufwendigen Wirksamkeitsnachweise mit klinischen Studien in endemischen Gebieten und langwierige Zulassungsverfahren nötig; Kap. IV), sind die Projekte tendenziell kleiner (weniger FuE-Partner auch bei FP7-Projekten), südliche FuE-Einrichtungen seltener beteiligt (nur ein knappes Drittel der Projekte hatte südliche Partner) und konnten öffentliche Einrichtungen und KMU z. T. mit der Unterstützung einer einzigen PDP das gesamte Tätigkeitsspektrum der Innovationsprozesskette abdecken. Laut Edwards et al. (2013) waren MNU nicht in nennenswertem Umfang in die Entwicklung von Diagnoseverfahren involviert.

Impfstoffe

PRND-Impfstoffe wurden im Beobachtungszeitraum in öffentlichen FuE-Einrichtungen und KMU mehrheitlich in frühen FuE-Phasen erforscht (Edwards et al. 2013, S. 99).²²⁷ 36 Impfstoffprojekte wurden im Untersuchungszeitraum mit deutscher Beteiligung identifiziert, die sich unterschiedlichen PRND direkt zuordnen ließen (Tab. VII.2). Zusätzlich gibt es einige FP7-Verbundprojekte mit deutscher Beteiligung, die darauf abzielen, die europäische Impfstoffforschung stärker zu vernetzen und zu koordinieren (Kap. VII.1.2). Insgesamt entfielen ca. 30% der PRND-Projektbeteiligungen deutscher Akteure auf Impfstoffe. Im Vergleich zum gegenwärtigen großen weltweiten Engagement im PRND-Impfstoffbereich sticht der FuE-Standort Deutschland damit zumindest quantitativ nicht heraus (global gibt es die meisten PRND-Produktkandidaten im Impfstoffbereich; Tab. II.3). Bei der krankheitsbezogenen Verteilung spiegeln die deutschen Projektbeteiligungen die weltweite Situation wider. Die meisten Beteiligungen gab es zu Malaria (vor allem wegen des Engagements der Universität Tübingen und der PDP EVI; Kap. VII.3.3), danach zu HIV (Kap. VII.3.1). Trotz der bereits erwähnten besonderen Leistungen des MPI-IB und der VPM GmbH bei der Entwicklung eines Tuberkuloseimpfstoffs (Kasten Kap. VII.1.1) entfallen auf Tuberkulose sowohl national als auch international weit weniger Impfstoffaktivitäten. Zu den NTD gibt es vergleichsweise wenige Projektbeteiligungen.

Die meisten Projekte befanden sich in frühen FuE-Phasen. Einige öffentliche Einrichtungen und KMU verfolgten interessante innovative Ansätze, die sich zum Teil in Ideenwettbewerben durchsetzen konnten (z. B. CureVac GmbH für die Idee, Impfstoffe auf mRNA-Basis zu entwickeln, die keine Kühlung brauchen [Kap. VI.2.1] oder die Idee der Universität Regensburg für eine Screeningplattform zu HIV/Aids [Kap. VII.3.1]), und/oder bilden zunehmend relevante Forschungsinfrastrukturelemente (HIV Vaccine Research

²²⁷ Deutsche MNU haben sich aus der Impfstoffentwicklung und -vermarktung in den vergangenen Jahren zurückgezogen, entsprechende Standorte in Deutschland wurden von den Branchenriesen (GSK, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Sanofi-Pasteur und Wyeth/Pfizer) übernommen (Wilson 2010, S. 3).

Cryorepository [Kap. VII.3.1]), die eine gute Ausgangsbasis für zukünftiges Engagement darstellen.

Medikamente

Die meisten Beteiligungen deutscher FuE-Akteure an PRND-Projekten zur Verbesserung medikamentöser Behandlungen konnten auf der Basis von Edwards et al. (2013) herausgefiltert werden. 70 % der Therapeutikprojekte richteten sich gegen die »großen Drei« (Tab. VII.2). In einem Drittel der Projekte mit deutscher Beteiligung wurden klinische Studien durchgeführt, vor allem in den Phasen II und III (nahezu ausschließlich im Rahmen von EDCTP). In diesen ging es mehrheitlich um Anwendungserweiterungen bereits verfügbarer Substanzen (z. B. für neue Krankheitsindikationen oder pädiatrische Formulierungen).

Universitäten bzw. deren Universitätskliniken als ohnehin wichtiger Ort der Durchführung klinischer Studien beteiligten sich an Projekten zur Medikamentenentwicklung besonders häufig. Sie halfen auch im Rahmen von EDCTP afrikanischen FuE-Einrichtungen bei der Durchführung klinischer Studien. Im privaten Bereich war die Beteiligung der großen MNU stärker als die von KMU. Auch das ist naheliegend, denn Anwendungserweiterungen bereits marktverfügbarer Medikamente sind kein Aktivitätsfeld von KMU.

Auffällig ist jedoch das vergleichsweise bescheidene Engagement deutscher außeruniversitärer Forschungseinrichtungen und KMU an PRND-Projekten. Dies scheint mit einem geringeren Innovationspotenzial in diesem Bereich einherzugehen. Die Vielfalt innovativer Ansätze und Herangehensweisen, die in der Impfstoffforschung seit einigen Jahren sowohl national als auch international beobachtet werden kann, gibt es im Bereich der Medikamentenentwicklung in Deutschland bisher nicht.

Vektorkontrollprodukte

Ohne die Ausführungen zum Engagement deutscher MNU im Bereich der Vektorkontrolle zu wiederholen, sei der Vollständigkeit halber an dieser Stelle nur noch einmal darauf hingewiesen, dass dieser Nischenmarkt nahezu vollständig von deutschen und schweizerischen Unternehmen dominiert wird. Das Aktivitätsspektrum von Bayer und BASF dürfte weit über dem internationalen Durchschnitt der Agrarchemikalienbranche liegen (Edwards et al. 2013, S.95). Die Aktivitäten der beiden MNU zielen u. a. darauf ab, eine neue Generation an Insektiziden zu entwickeln, mit der die derzeitige hochgradige Pyrethroidabhängigkeit gesenkt werden kann. Auch haben beide MNU unterschiedliche insektizidhaltige Produkte entwickelt, die explizit auf die Bedürfnisse von Entwicklungsländern zugeschnitten sind (Innenraumsprays und besonders langlebige Bettnetze). Mitunter geht das Engagement noch einen Schritt weiter bis zum Aufbau von Produktionskapazitäten vor Ort (ausführlich in Kap. III.2.1). Hier öffnet sich das Feld für die staatliche Absicherung von Auslandsgeschäften deutscher Unternehmen und/oder für Projekte im Rahmen der Entwicklungszusammenarbeit.

Laut Edwards et al. (2013) wird dieses Industrieengagement bisher kaum durch andere deutsche FuE-Akteure (weder öffentliche FuE-Einrichtungen noch KMU) fundiert und flankiert. Sie fanden im Zeitraum von 2010 bis 2013 keine diesbezüglichen national geförderten FuE-Projekte. Nur einzelne deutsche Akteure beteiligten sich an drei FP7-geförderten, mehrheitlich großen Kooperationsprojekten, in denen neue Ansätze zur Vektorkontrolle gesucht werden, um unterschiedliche insektenübertragene Krankheiten zu bekämpfen.

Fazit und Schlussfolgerungen

4.

Der Forschungsstandort Deutschland verfügt zweifelsohne über eine breite Basis hochkompetenter öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Einrichtungen und hat damit sehr gute Voraussetzungen, einen substanziellen Beitrag zur Forschung und Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu leisten. Einige herausragende und international hoch anerkannte Einrichtungen werden von einer breiten Basis öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Akteure unterstützt. Viele haben in einzelnen Teilbereichen besondere Kompetenzen. Diese erstrecken sich in der Summe nahezu über das gesamte Spektrum der Erkrankungen, Produktbereiche und Entwicklungsstadien, wobei sich einige Schwerpunktaktivitäten und besonderen Stärken abzeichnen (Edwards et al. 2013, S. 89): Die meisten Aktivitäten sind auch in Deutschland wie in vielen anderen Ländern auf die »großen Drei« ausgerichtet. Das Engagement deutscher FuE-Akteure zur Bekämpfung von Tuberkulose sticht wegen der Vielfalt von herausragenden Aktivitäten (in allen Produktbereichen) deutlich hervor. Deutsche FuE-Akteure engagieren sich stark bei der Verbesserung von Diagnosetechniken. Besonderes Know-how und kreative neue FuE-Ansätze zeigen deutsche Akteure auch in frühen Forschungsphasen im Impfstoffbereich. Im Vergleich dazu fällt die Medikamentenentwicklung ab. Besondere Stärken deutscher MNU liegen im Bereich der Vektorbekämpfung, wenngleich dieser derzeit noch als Nischenbereich gilt. Da sich die Lebensräume etlicher Krankheiten übertragender Insekten durch den Klimawandel auch in die nördliche Hemisphäre ausbreiten, dürfte dieser Bereich zukünftig an Bedeutung gewinnen.

Es gibt eine Vielzahl von Programmen und Initiativen zur Förderung biomedizinischer Forschung und Entwicklung, die von vielen deutschen FuE-Einrichtungen für PRND-Aktivitäten genutzt wurden. Die nationalen und europäischen Forschungs(rahmen)programme sind auf die frühen Forschungsphasen beschränkt. Eine Vielzahl von Initiativen und Strategien innerhalb dieser Programme zielt darauf ab, biomedizinische Forschung zu fördern, Innovationen zu stärken und Spitzenpositionen auszubauen. Mitunter wird die Eignung solcher Programme, die auf die Herausforderungen und Situationen der Industrieländer ausgerichtet sind, zur Unterstützung von PRND-Projekten infrage gestellt und eigenständige Förderprogramme gefordert, weil PRND-Projekte aufgrund des erhöhten Ressourcenbedarfs nicht mit anderen Projekten konkurrieren könnten und folglich in allgemeinen Programmen benachteiligt würden (Kap. IV.3). Die von Edwards et al. (2013) aus den unterschiedlichen Projektdatenbanken herausgefilterten PRND-Aktivitäten untermauern diese These nicht explizit. Auch durch die bestehenden Forschungsprogramme war eine vielfache Unterstützung von PRND-Aktivitäten möglich, jedoch

- > könnte hinterfragt werden, inwiefern die Potenziale unterschiedlicher Innovationsinitiativen, wie z.B. KMU-innovativ, BioÖkonomie 2030 (Kap. VI.1.4) oder die europäische IMI (Kap. VI.2.1), auch für vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten maximal ausgeschöpft werden;
- > war es äußerst schwierig (mitunter auch unmöglich), aus den vielfältigen Förderinitiativen und -programmen Aktivitäten mit PRND-Bezug herauszufiltern; eigenständige PRND-Projektlisten oder zumindest spezifische Suchkriterien in den jeweiligen Förderdatenbanken wären zweifellos hilfreich, um das deutsche PRND-FuE-Engagement besser abbilden und analysieren zu können.

Deutlich wurde, dass sich nationale und europäische Forschungsförderprogramme, EDCTP sowie die global agierenden PDP in Bezug auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten wechselseitig ergänzen. Während national vor allem das Engagement deutscher öffentlicher Einrichtungen einschließlich deren Kooperationen mit Einrichtungen in Entwicklungs- und Schwellenländern unterstützt wird, zielt die europäische Forschungsförderung zunehmend auf Vernetzung und Abstimmung von Forschungsaktivitäten im europäischen Forschungsraum (teilweise nahmen auch außereuropäische FuE-Einrichtungen daran teil). Ziel ist es, PRND-FuE effektiv zu fördern und sowohl Doppelungen als auch weiße Flecken in der Forschung zu verringern. Durch die Projekterhebung wurde deutlich, dass deutsche FuE-Akteure ihr PRND-Engagement sowohl über die Beteiligung an den entsprechenden europäischen Verbundprojekten als auch über die zunehmend weltweit agierenden PDP mit FuE-Akteuren anderer Länder abstimmen. Vor diesem Hintergrund wundert es nicht, dass die Industrieländer keine Notwendigkeit für eine zusätzliche WHO-Forschungskonvention zur Zentralisierung der PRND-FuE-Aktivitäten sehen (Kap. VI.6). Zumal diese sehr wahrscheinlich äußerst schwierige Abstimmungsprozesse mit sich bringen würde, wie die inzwischen 15 Jahre andauernde Befassung mit unterschiedlichen Optionen zur Stärkung der PRND-FuE und die Bewertung diverser Maßnahmen vermuten lässt.

Weder nationale noch europäische Forschungsprogramme finanzieren normalerweise die Durchführung zulassungsrelevanter klinischer Studien (Phase II oder III). Für Substanz- bzw. Produktkandidaten zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten, die bis zu dieser Entwicklungsetappe gebracht werden, gibt es durch die etablierten Strukturen derzeit drei Optionen für die Weiterentwicklung, die von deutschen FuE-Akteuren umfangreich genutzt werden:

- > Die weitere Produktentwicklung wird mit einem Ausbildungsprogramm verknüpft und mittels EDCTP in großen Kooperationsprojekten nahezu vollständig öffentlich finanziert. Eine schnelle Produktzulassung kann nicht gewährleistet werden, auch weil das Programm mehrere Ziele verfolgt und die Aktivitäten mit einem erheblichen Abstimmungsaufwand einhergehen (Kap. VI.2.2) (Anwendungsbeispiel: EDCTP-Projekt Fati; Kap. VII.3.1).
- > Mithilfe von PDP erfolgt eine vollständige oder in Kooperation mit MNU zumindest teilweise spendenbasierte (einschließlich öffentlicher Förderung) Finanzierung der weiteren Produktentwicklung. Bestehende Budgetrestriktionen von PDP begrenzen dieses Verfahren und können Entwicklungsprozesse verlängern. Zwar sollten deren Verfahren zur Studiendurchführung zunehmend routinierter ablaufen, dennoch ist

mit einer Ausweitung ihres Aktivitätsspektrums nicht zu rechnen, da die Studien in späten Entwicklungsphasen aufwendiger werden. Regelmäßig wird beim späteren Produktzugang zwischen nichtkommerziellen (einschließlich multilaterale Produktbereitstellungsprogramme wie bei Gavi oder GFATM) und kommerziellen Marktbereichen unterschieden. Da bei nichtkommerziellen Marktbereichen FuE-Kosten nicht oder nur in geringem Maße preiswirksam werden (Abb. III.3), können mit den Budgets der Programme größere Produktmengen bereitgestellt werden (Anwendungsbeispiele: Malaria [Kap. III]; Malariaimpfstoff Mosquirix® [Kap. IV]; Kombitherapien gegen afrikanische Schlafkrankheit [Tab. VII.2]).

- Die Produktentwicklung lässt sich in privatwirtschaftliche Strukturen überführen, FuE-Kosten werden über spätere Produktpreise refinanziert. Wie dargestellt wurde, kommt dieses klassische Verfahren bei zahlungsschwacher Nachfrage an seine Grenzen oder versagt vollständig. Um dem entgegenzuwirken, kann die öffentliche FuE-Förderung ausgedehnt (die privatwirtschaftliche Weiterentwicklung setzt später ein) und/oder die Nachfrage von Entwicklungs- und Schwellenländer gestärkt werden (z. B. durch Gavi, GFATM) (Anwendungsbeispiel Tuberkuloseimpfstoffkandidat VPM1002; Kasten VII.1).

Diese derzeit praxisrelevanten Möglichkeiten der Produktentwicklung können sich gegenseitig unterstützen und stärken. Durch EDCTP werden die Kompetenzen vor Ort auf- und ausgebaut, um klinische Studien zunehmend routinierter durchführen zu können. Langfristig sollte der Aufwand zur Studiendurchführung in Subsahara-Afrika sinken. Damit sollten mit den verfügbaren Mitteln der PDP und der Wirtschaft größere Effekte bei der Produktentwicklung erzielt werden können. In Bereichen mit erheblichem Marktversagen könnten PDP ihr Engagement ausbauen. Durch die besseren Möglichkeiten zur Durchführung klinischer Studien und die tendenzielle Senkung des Aufwands bei der Studiendurchführung sowie die Stärkung der Nachfrage kann dem Marktversagen von zwei Seiten entgegengewirkt und die Wirksamkeit von Marktmechanismen ausgedehnt werden.

Die FuE-Projekterhebung von Edwards et al. (2013) und die darauf aufbauende Momentaufnahme des deutschen Engagements belegen eine gewisse Flexibilität, die öffentliche Forschungsförderung in Situationen mit schwachen Marktstrukturen oder versagenden Marktmechanismen auszuweiten (z. B. Finanzierung klinischer Studien zur Impfstoffentwicklung). Durch die kontinuierliche Thematisierung des Problems und die Ausweitung der öffentlichen, philanthropischen und privatwirtschaftlichen Mittel in den vergangenen Jahren ist das FuE-Engagement sowohl bei öffentlichen als auch privatwirtschaftlichen Einrichtungen wieder gestiegen und das FuE-Problem zumindest abgemildert worden.

Mit dem vom BMBF aufgelegten Förderkonzept zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten wurden in den vergangenen Jahren wichtige Instrumente der öffentlichen Forschungsförderung zusammengeführt. Um einen nationalen FuE-Beitrag zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten zu leisten, der der wirtschaftlichen Stärke Deutschlands entspricht (Abb. II.6) und die Stärken der deutschen FuE-Landschaft gezielt nutzt und ausbaut, sollten diese FuE-Förderinstrumente kontinuierlich ausgebaut werden.

Die Momentaufnahme der deutschen FuE-Aktivitäten liefert keine Hinweise, die auf eine grundsätzliche Überwindung des bestehenden patentbasierten Innovationssystems hindeuten. Eine Auflösung der mit den Schutzmechanismen einhergehenden grundsätzlichen Zugangsprobleme zu neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten für Entwicklungs- und Schwellenländer zeichnet sich folglich nicht systemintern ab.

Auch weiterhin sind umfassende Programme der Produktbereitstellung von erheblicher Relevanz. Die derzeit existierenden decken keineswegs den Bedarf aller Entwicklungs- und Schwellenländer an allen Produktgruppen zur Bekämpfung aller Krankheiten ab, die in Entwicklungs- und Schwellenländer große Krankheitslasten verursachen (Tab. IV.2). Zwar erhalten im Rahmen der bilateralen gesundheitsbezogenen Entwicklungszusammenarbeit einzelne Länder weitere Unterstützung bei der Bereitstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, die nicht von multilateralen Programmen abgedeckt werden (vor allem von der WHO als essenziell notwendig eingestufte Arzneimittel auch zur Bekämpfung von Typ-I- und Typ-II-Krankheiten), dennoch bleibt das Zugangsproblem grundsätzlich bestehen.

Die in diesem Bericht angesprochenen Aktivitäten und Maßnahmen zur Stärkung der Forschung und Entwicklung bei versagenden Marktmechanismen senken zwar das FuE-Problem bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten – das generelle Zugangsproblem zu Arzneimitteln und Medizinprodukten für Entwicklungs- und Schwellenländer können sie aber nicht grundsätzlich lösen.

Resümee und Handlungsfelder

VIII.

Internationale Unterschiede bezüglich der Lebenserwartung und der durch Krankheiten verursachten gesellschaftlichen Lasten sind ein globales Gegenwartsproblem. Hinter diesem Phänomen steht unter anderem ein medizinisch-technisches Innovationssystem, durch das einerseits der Gesundheitszustand der Bevölkerung hochentwickelter Länder kontinuierlich verbessert werden kann, das jedoch andererseits die Bedürfnisse von Menschen in Ländern mit geringem Wohlstand nicht ausreichend berücksichtigt bzw. diese nicht adäquat mit Arzneimitteln und Medizinprodukten versorgt. Während bei Krankheiten, die in Entwicklungs- und Industrieländern häufig auftreten, vielfältige FuE-Aktivitäten stattfinden, jedoch vor allem arme Länder keinen ausreichenden Zugang zu den neuen und teuren Arzneimitteln und Medizinprodukten für die Bevölkerung gewährleisten können, gibt es bei Krankheiten, die nahezu ausschließlich in Entwicklungsländern auftreten, ein zweites Problem: Zu diesen wird viel weniger geforscht und es werden kaum Produkte zu deren Bekämpfung entwickelt.

Ein dringlicher Handlungsbedarf ergibt sich deshalb nicht nur für Entwicklungsländer bezüglich des Aufbaus medizinischer Versorgungseinrichtungen, sondern auch für jene Länder, in denen das medizinisch-technische Innovationssystem wesentlich angesiedelt ist – den hochentwickelten Industrieländern. Bis heute verfügen vor allem sie über das notwendige Wissen, die Strukturen und Einrichtungen, um neue Substanzen und Produkte zur Bekämpfung von Krankheiten auf Sicherheit und Wirksamkeit prüfen zu können.

Seit Jahren werden vielfältige Initiativen zur Verbesserung der derzeitigen Situation diskutiert, teilweise ausprobiert und etabliert sowie über die Wirksamkeit und Effizienz einzelner Maßnahmen debattiert, denn anerkannte Bewertungskonzepte für diese Maßnahmen gibt es nicht. Vor diesem Hintergrund wurde das TAB beauftragt, einen umfassenden Überblick über bestehende Initiativen und Programme sowie ergänzende und/oder alternative Konzepte und Maßnahmen zur Stärkung von Forschung und Entwicklung zur Bekämpfung vernachlässigter armutsassoziierten Krankheiten zu erarbeiten.

Im vorliegenden Bericht wurden die an den fachlich-organisatorischen Abläufen und die an den finanztechnischen Verfahren des medizinisch-technischen Innovationsprozesses ansetzenden Maßnahmen als zwei Seiten einer Medaille dargestellt. Damit soll eine Handreichung gegeben werden, um diverse Einzelaktivitäten strukturell verorten zu können sowie in der Vielfalt der Aktivitäten und den Ansichten dazu einen Überblick gewinnen zu können. Aufgrund der Komplexität des Untersuchungsgegenstandes wurden die einzelnen Kapitel mit umfangreichen Fazits abgeschlossen, die bereits Instrumente zur Stärkung der Forschung und Entwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten ansprechen.

In Deutschland gibt es eine Vielzahl hochkompetenter öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Einrichtungen. Der Forschungsstandort hat ein breites Fundament (durch Einrichtungen, die sich an einzelnen Projekten beteiligen) sowie unterschiedliche Leuchtturmakteure mit herausragenden Fähigkeiten zur Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten. Vor allem öffentliche Einrichtungen sowie kleine und mittelständische Unternehmen haben in den letzten Jahren mit ihren Ideen und Vorgehensweisen in frühen FuE-Phasen einige bemerkenswerte Impulse gesetzt und ihr wissenschaftlich-

technisches Potenzial bewiesen. Multinationale Pharmaunternehmen kooperieren mit gemeinnützigen PDP und öffnen teilweise ihre Forschungsinfrastrukturen, um das FuE-Defizit bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten abzubauen.

Mit dem PRND-Förderkonzept des BMBF werden wichtige Komponenten der öffentlichen FuE-Unterstützung zusammengefasst, die mehrheitlich nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Industrieländern seit Jahren angewendet werden – vor allem in den USA und in Großbritannien jedoch in erheblich größerem Umfang. Das Engagement mit dem die Regierungen der USA und Großbritanniens, philanthropische Einrichtungen sowie öffentliche und private FuE-Akteure über die klassisch geförderte Forschung und Entwicklung hinaus auch neue Initiativen starten und Wege beschreiten, um die forschungsseitige Vernachlässigung von armutsassoziierten Krankheiten zu verringern, ist bei deutschen wissenschaftlichen, wirtschaftlichen und politischen Akteuren noch nicht spürbar. Weder beteiligen sich öffentliche und private FuE-Einrichtungen an Patentpools noch nutzen deutsche Wissenschaftler bestehende Möglichkeiten, um am Open Lab eines britischen Pharmaunternehmens unter Verzicht auf geistige Eigentumsrechte mit anderen Forschern nach neuen Lösungen zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu suchen. Auch die Organe der wissenschaftlichen Selbstverwaltung und die Forschungspolitik sind eher zögerlich. Die Teilnahme an Open Initiativen (von Open Access über Open Data bis Open Innovation) und Verfahren für einen sozialverträglichen Produktzugang (unterschiedliche Lizenzmodelle oder die Nutzung von Patentpools) sind freiwillig und nicht in nationalen Förderregularien verankert.

Nachdem die Bundesregierung (wie etliche Regierungen anderer Industrieländer auch) PDPs jahrelang über das Ressort für Entwicklungszusammenarbeit gefördert hatte, wurde 2011 statt der vielfach geforderten und dringend benötigten Erhöhung der Fördersumme die Ressortzuständigkeit gewechselt. Das neu zuständige Bundesministerium für Bildung und Forschung musste vor einer Mittelerhöhung erst eigene Erfahrungen mit diesem Förderformat sammeln. Die Ausweitung der PDP-Förderung wurde dadurch erst Ende 2015 angekündigt. Doch auch mit dieser Aufstockung liegt der deutsche Fördermittelumfang um ein Vielfaches unter dem anderer Industrieländer. Zeitgleich begann im DZIF die neue Vernetzung etlicher, aber nicht aller öffentlichen Forschungseinrichtungen, die sich u. a. auch zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten engagieren. Dessen Aufbauphase wurde ebenfalls bis 2015 veranschlagt. Auch beim DZIF wird eine vollumfängliche Arbeitsfähigkeit erst ab 2016 erreicht. Offen ist, inwieweit durch das DZIF neben der Forschung auch die Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten vorangebracht werden kann.

Die Bundesregierung sieht gegenwärtig die Verantwortung für die Stärkung von Forschung und Produktentwicklung zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten wesentlich beim BMBF, das seine gesundheitsbezogenen Aktivitäten bisher vor allem mit dem BMG sowie dem BMZ abgestimmt hat. Das TAB ist der Ansicht, dass die Schlagkraft der bereits etablierten Komponenten des Förderkonzepts erhöht werden könnte, wenn weitere forschungspolitische Elemente hinzukämen und diese mit entwicklungs- und wirtschaftspolitischen Aktivitäten verzahnt und zu einer Gesamtstrategie der Bundesregierung ausgebaut würden.

Forschungspolitische Handlungsfelder

PRND-Förderkonzept ausbauen und Rechenschaft ablegen

Mit dem 2011 erstmals vom BMBF aufgelegten ressortspezifischen PRND-Förderkonzept, das 2015 unter dem Titel »Globale Gesundheit im Mittelpunkt der Forschung« bis 2020 fortgeschrieben und ausgeweitet wird, sowie der 2014 verabschiedeten ressorteigenen Afrika-Strategie werden wichtige Elemente der direkten FuE-Förderung gebündelt. Mit den Förderkomponenten nationale Forschung, Beteiligung an der EDCTP sowie der Förderung von PDP und von afrikanischen Forschungsnetzwerken wird nicht nur die PRND-Grundlagenforschung in Deutschland finanziert, sondern auch die Vernetzung von FuE-Akteuren sowohl in Nord-Süd- als auch in Süd-Süd-Kooperationen gestärkt. Diese Kooperationen sind wichtige Elemente sowohl zum Know-how-Transfer und Kapazitätsaufbau für alle FuE-Aktivitäten entlang der gesamten medizinisch-technischen Innovationsprozesskette als auch zur Abstimmung von FuE-Aktivitäten, um sogenannte blinde Flecken zu erkennen und zu reduzieren sowie Dopplungen zu vermeiden. Diesbezüglich erscheint die stärkere Berücksichtigung der durch die europäischen Forschungsrahmenprogramme geförderten PRND-Aktivitäten wichtig, denn in diesen wird das Engagement auf europäischer Ebene umfangreich abgestimmt.

Nach wie ist es schwierig, die Effizienz der einzelnen Komponenten zu bewerten. Evaluationsverfahren bedürfen konzeptioneller Weiterentwicklung. Statt Evaluationen einzelner Elemente (z. B. PDP-Förderung) sollte künftig ein regelmäßiger Fortschrittsbericht des gesamten Förderkonzepts mit seinen mehrheitlich langjährig etablierten Komponenten erarbeitet und dem Bundestag vorgelegt werden (z. B. ähnlich den Geo-Fortschrittsberichten, in denen die Bundesregierung seit 2005 in jeder Legislaturperiode einmal Rechenschaft über die Entwicklung des Geoinformationswesens ablegt).

Mit den vier Komponenten des Förderprogramms können zwar alle Entwicklungsschritte des medizinisch-technischen Innovationsprozesses adressiert werden, jedoch ist auch nach der Aufstockung die veranschlagte Fördersumme insbesondere für die Durchführung klinischer Studien zur Produktentwicklung noch immer viel zu gering. Es erscheint nahezu ausgeschlossen, dass mit der vorgesehenen Fördersumme eine schnelle Produktentwicklung realisiert werden kann. Die Potenziale der gemeinnützigen PDPs zur Produktentwicklung gegen PRND können dadurch nicht ausgeschöpft werden. Eine Stärkung früherer FuE-Phasen läuft teilweise ins Leere, wenn sich die zulassungsrelevanten späten klinischen Studien aus budgetären Gründen verzögern oder über lange Zeiträume gestreckt werden müssen.

Die Wirksamkeit des Programms könnte wahrscheinlich erhöht werden, wenn es durch folgende weitere flankierende Maßnahmen ergänzt wird.

Öffnung von Forschungsressourcen, Zugang zu Wissen und Daten

Der Begriff Open Innovation, dessen Reichweite auf unterschiedliche Art und Weise interpretiert wird, zieht sich wie ein roter Faden durch diesen Bericht: Angesprochen wurden die

Öffnung von bzw. der Zugang zu Forschungsinfrastrukturen, -daten und -ergebnissen, die gemeinsame Nutzung von Patenten, bis hin zu Überlegungen, FuE-Fördermittel gemeinsam zu verwalten und einzusetzen.

Bei den modernen Forschungsinfrastrukturen (Substanzbibliotheken und Biobanken, automatisierte Laborausstattungen, Hochleistungsrechner), die in Europa mit erheblicher öffentlicher Beteiligung aufgebaut und ohnehin zunehmend gemeinsam genutzt werden, sollten spezifische Verfahren für PRND-Aktivitäten etabliert werden (z.B. kostenreduzierte/-lose Zugangs- und Nutzungsbereiche, spezielle Ansprechpartner), um diese Hochtechnologie bestmöglich auch für PRND-FuE einsetzen zu können und FuE-Kosten möglichst von späteren Produktpreisen zu entkoppeln. Das betrifft nicht nur die Grundlagenforschung, sondern auch spezialisierte Einrichtungen der Präklinik zur Optimierung der Substanzkandidaten sowie die medizinischen Zentren, die eine besonders intensive Betreuung während der Erstanwendungen am Menschen gewährleisten können.

Eine konzeptionelle Weiterführung der Öffnung von Forschungsressourcen wäre die Öffnung einzelner PRND-relevanter nationaler/europäischer Förderaufrufe für FuE-Einrichtungen in Entwicklungsländern (ähnlich dem EDCTP-Verfahren, das afrikanischen Forschungseinrichtungen schrittweise mehr Verantwortung und Eigenständigkeit gewähren soll). Das BMBF unterstützt bereits heute unterschiedliche Forschungsnetzwerke des globalen Südens in einem eigenständigen Förderverfahren. Die Öffnung PRND-bezogener nationaler und/oder europäischer Förderaufrufe auch für Forschungseinrichtungen des globalen Südens wäre ein nächster Schritt.

Open Access zu Forschungsergebnissen und Wissen sowie der Zugang zu Forschungsdaten für andere FuE-Akteure sollten zumindest bei PRND-Aktivitäten sowohl normativ als auch technisch weiterentwickelt und in den Förderrichtlinien stärker verankert werden. Insbesondere bei klinischen Studiendaten sind dabei auch Aspekte des Datenschutzes zu berücksichtigen. Repositorien müssen auf- und ausgebaut sowie Zugangsverfahren entwickelt werden. Die deutschen Verfahren bleiben gegenwärtig erheblich hinter den europäischen Vorgaben sowohl des allgemeinen Forschungsrahmenprogramms als auch der EDCTP zurück. Ein weiterer Schritt der gemeinsamen Nutzung von Forschungsressourcen wären Patentpools, in denen auch die Rechte am geistigen Eigentum gemeinsam genutzt werden, oder gar die gänzliche Freigabe aller Patente (2014 durch den Automobilhersteller Tesla, Inc. erstmals in großem Umfang realisiert mit dem Ziel, dem Elektroautomobilbau zum Durchbruch zu verhelfen).

Eine vertiefende Analyse der unterschiedlichen Open-Innovation-Elemente sowie eine Debatte zum Für und Wider wären hilfreich, um die Folgedimensionen für PRND-Aktivitäten besser abschätzen zu können.

Verzahnung von wissenschaftlicher Kooperation und Entwicklungszusammenarbeit

Nachhaltiger Kapazitätsauf- und -ausbau im globalen Süden, national und länderübergreifend

Bei vor allem in Entwicklungsländern auftretenden Krankheiten müssen spätestens in der Konzeptnachweisphase erhebliche FuE-Aktivitäten in den jeweils krankheitsendemischen Ländern durchgeführt werden. Das heißt, in Entwicklungsländern müssen

- klinische Zentren (die sowohl FuE- als auch Versorgungsaufgaben übernehmen können) wie auch
- Prüf- und Kontrollinstanzen (zur Überwachung der Studiendurchführung, Produktzulassung, Überführung in die nationale Versorgung sowie zur Überwachung unter Anwendungsbedingungen)

in erheblichem Maße auf- und ausgebaut werden. Neben nationalen wären auch länderübergreifende Einrichtungen hilfreich, um bei oftmals geplanten multizentrischen Studien den Genehmigungsaufwand zeitlich und organisatorisch zu begrenzen und um Register (für Studiengenehmigungen, Daten, Ergebnisse und Bewertungen) länderübergreifend einzurichten. Entsprechende Aktivitäten fallen grundsätzlich in den Bereich der gesundheitsbezogenen Entwicklungshilfe. Beim Aufbau klinischer Zentren und gesundheitsbezogener Governancestrukturen sollten Maßnahmen vom BMBF und BMZ miteinander abgestimmt und verzahnt werden, sodass diese sich möglichst gegenseitig ergänzen. Schnittstellen eröffnen sich insbesondere zum BMZ-Programm Gesundheit in Afrika, das explizit auf die Gesundheitssystemstärkung abzielt. Bei diesem Programm liegende Schwerpunkte u. a. in der Partnerschaftsinitiative ESTHER²²⁸ mit Hochschulen und Kliniken, der Ausbildung von Gesundheitsberufen sowie der Förderung des Zugangs zu preisgünstigen Medikamenten und Impfstoffen (BMZ (2015)).

Der nachhaltige Betrieb aufgebauter Kapazitäten ist eine ständige Herausforderung der Entwicklungszusammenarbeit. Bei klinischen FuE-Zentren eröffnen sich für die Finanzierung eines dauerhaften Betriebs unterschiedliche Wege:

- der bereits erwähnte Zugang zu Forschungsförderprogrammen der Industrieländer,
- national eigenständige Finanzierungsformen der Regierungen der jeweiligen Länder und/oder
- eine Anbindung an das zunehmend globaler werdende Netz kommerziell agierender FuE-Dienstleister, die für privatwirtschaftliche Unternehmen klinische Studien weltweit durchführen.

Auch bei den letzten beiden Optionen eröffnet sich das politische Handlungsfeld der Entwicklungszusammenarbeit.

228 www.esther.eu (1.12.2015)

Ausweitung der Unterstützung beim Produktzugang

Auch wenn es bei vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten gelingt, die FuE-Kosten zumindest für die am wenigsten entwickelten Länder von den Produktpreisen zu entkoppeln, fallen Produktions- und Distributionskosten an, die bei lückenhaften Gesundheitssystemen die Möglichkeiten der Erkrankten in diesen Ländern überschreiten. In den vergangenen Jahren wurden deshalb unterschiedliche bilaterale Maßnahmen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Entwicklungshilfe, Arzneimittelspendenprogramme zwischen der WHO und einzelnen multinationalen Pharmaunternehmen sowie multilaterale Allianzen und Funds etabliert, um den Zugang zu einigen Arzneimitteln und Medizinprodukten vor allem in Entwicklungsländern zu verbessern. Neben der Gavi (Impfstoffe) und dem GFATM (Arzneimittel und Medizinprodukte zur Bekämpfung der »großen Drei«) soll neu der GFF Trust Fund (Mütter- und Kindergesundheit) den notwendigen Zugang auch zu neuen qualitätsgeprüften Produkten unterstützen. Diese bi- und multilateralen Programme sind wichtige Schritte zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation in den jeweils teilnahmeberechtigten Ländern. Bisher konnten sie nur teilweise helfen, den Bedarf an Gesundheitsprodukten in Entwicklungs- und Schwellenländern abzudecken (Unterschiede gibt es bei der nationalen, produkt- und krankheitsbezogenen Abdeckung).²²⁹ Durch die Bündelung der Nachfrage und die armutsabhängige Produktsubventionierung schaffen sie Marktstrukturen in Bereichen, denen sonst Marktversagen attestiert wird. Damit kann auch privatwirtschaftliches FuE-Engagement angereizt werden (z. B. langwirksame insektizidhaltige Bettnetze). Die Aktivitätsspektren und Budgets dieser Programme sollten vergrößert werden. Für die Finanzierung der Zugangsprogramme ist das BMZ zuständig, für die nationale Beteiligung und Mitgestaltung der internationalen Gesundheitspolitik das BMG. Eine ressortübergreifende Abstimmung liegt auf der Hand. Sie sollte gegenüber dem Deutschen Bundestag mit mehrjährigen Fortschrittsberichten dokumentiert werden.

Verzahnung mit wirtschafts- und innovationspolitischen Maßnahmen

Ergänzende Maßnahmen als FuE-Anreiz der Wirtschaft abwägen

In den vergangenen Jahren sind etliche Initiativen entstanden, um schwache oder versagende Marktmechanismen auch durch wirtschaftspolitische Maßnahmen flankierend zu stärken. Einige Industrieländer testen Initiativen sowohl national als auch international. Dazu gehören Steuergutschriften für FuE-Maßnahmen (Großbritannien im Bereich der Impfstoffentwicklung, USA und Japan bei seltenen Krankheiten), Belohnung von PRND-FuE mit Gutscheinen für beschleunigte Zulassungsverfahren (USA) oder die massive Stärkung und Absicherung der Produktnachfrage (Italien und Großbritannien beteiligen sich mit

²²⁹ Auch nichtübertragbare Krankheiten (Typ-I-/Typ-II-Krankheiten) verursachen in Entwicklungs- und Schwellenländern große Gesundheitslasten – Tendenz steigend. Diese Krankheiten gelten forschungsseitig nicht als vernachlässigt, dennoch gibt es in einigen Ländern erhebliche Probleme bezüglich des Arzneimittelzugangs, bislang jedoch keine multilateralen Programme, die dieses adressieren.

600 bzw. 500 Mio. US-Dollar am AMC der Gavi; Norwegen und Kanada mit 600 bzw. 200 Mio. US-Dollar am GFF Trust Fund).

Auch in Deutschland könnte eine Debatte angestoßen werden, inwiefern wirtschaftspolitische Maßnahmen zur gezielten Stärkung privatwirtschaftlichen PRND-FuE-Engagements mit Verfahren gekoppelt werden, die einen sozialverträglichen Produktzugang absichern. Diese könnten die öffentliche Forschungsförderung zusätzlich ergänzen.

Nutzung bestehender Initiativen der Wirtschafts- oder Innovationsförderung für PRND-FuE überprüfen

Parallel zum PRND-Förderkonzept des BMBF hat das BMWi 2011 eine Exportinitiative Gesundheitswirtschaft aufgelegt, um Deutschland im Bereich der Gesundheitswirtschaft (mit den Teilbereichen Pharma, Medizintechnik, medizinische Biotechnologie, Telemedizin und gesundheitsbezogene Dienstleistungen) als eines der führenden Exportländer zu etablieren (BMWi 2011, S. 4). Im Rahmen dieser Exportinitiative wurde u. a. festgestellt, dass insbesondere »in Subsahara-Afrika noch Luft nach oben« sei.²³⁰ Entsprechende Aktivitäten sollten mit Maßnahmen im Rahmen der Entwicklungszusammenarbeit und Wissenschaftskooperation verknüpft werden, sodass sich Synergien entfalten – analog zur Exportinitiative Erneuerbare Energien von 2002, zu der durch die Verzahnung diverse Maßnahmen und Pilotprojekte gestartet wurden, die explizit Entwicklungs- und Schwellenländer in den Blick nahmen (Bundesregierung 2008a).

Auch bei öffentlich geförderten Innovationsinitiativen von KMU-innovativ über BioÖkonomie 2030 (Kap. VI.1.4) bis zur europäischen IMI (Kap. VI.2.1) könnte hinterfragt werden, inwieweit diese für PRND-FuE maximal ausgeschöpft werden können und wie diese sich mit anderen Aktivitäten Forschungsförderung verknüpfen lassen.

Global Health: internationale Verfahren sichern und konzeptionell weiterentwickeln

Unterstützung bei der Bewertung und Präqualifikation

Die europäische und die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörden haben Verfahren etabliert, um Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen auch für Arzneimittel gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten schnell und kostengünstig durchführen zu können (EMA: Verfahren nach Art. 58 Regulation [EC]726/2004). Die WHO-Verfahren zur zentralen Qualitätsbewertung (Produktpräqualifikation) sind ein weiteres Element, um entsprechende Produkte über globale Bereitstellungsprogramme in den jeweils empfangsberechtigten Ländern zugänglich zu machen. Diese Verfahren überbrücken die derzeit lückenhaften Aufsichtskapazitäten in Bezug auf Arzneimittel und Medizinprodukte insbesondere in Subsahara-Afrika. Sie gilt es solange abzusichern, bis diese Aufgaben vor Ort über-

230 <http://www.gtai.de/GTAI/Navigation/DE/Trade/maerkte,did=859188.html> 19.11.2013

nommen werden können. Sollten vermehrt Produktentwicklungen bis zur Zulassung gebracht werden können, ginge das mit einem erhöhten Aufwand für die genannten Prüfeinrichtungen einher.

Parallel sollten nationale und regionale Regulierungsbehörden im globalen Süden auf- und ausgebaut werden, um perspektivisch die Abhängigkeit von Institutionen des globalen Nordens zu senken und selbstbestimmte Bewertungs- und Genehmigungsverfahren durchführen zu können. Die EDCTP übernimmt bereits wichtige Ausbildungsaufgaben bezüglich medizinethischer Beurteilungen klinischer Forschung. Dies ist jedoch nur ein Aspekt der Arzneimittelaufsicht. Der Aufbau von Regulierungsbehörden kann nicht von Forschungsk Kooperationen erbracht werden. Auch hier gilt es, wissenschaftliche Kooperation, gesundheitspolitische Aufgabenbereiche und technische Zusammenarbeit zu verzahnen, um entsprechende Aktivitäten fortzuführen und zu stärken (Kästen IV.4 u. IV.6).

Harmonisierung von Klassifikationen und Dokumentationen sowie konzeptionelle Weiterentwicklung von Prüfverfahren

Zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten gibt es nach wie vor kein einheitliches Dokumentationswesen. Das betrifft einerseits die Definition und die Abgrenzung der Krankheiten und deren epidemiologische Erfassung. Das betrifft andererseits auch die Dokumentation der zu diesen Krankheiten stattfindenden FuE-Aktivitäten und deren Finanzierung (Kap. II). Eine internationale Harmonisierung von Definitionen und Berichtswesen sollte angestrebt werden.

Fallweise könnte geprüft werden, inwiefern durch eine konzeptionelle Weiterentwicklung von klinischen Studiendesigns der Aufwand zum Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis gesenkt werden kann. Bei sehr seltenen Krankheiten ist dies in Industrieländern bereits heute angewendete Praxis (Orphan-Drug-Verfahren). Auch für den Wirksamkeitsnachweis von Impfstoffen gegen Ebola wurde ein spezielles Studiendesign genutzt (Ringimpfung) und dadurch der FuE-Aufwand zum Therapienachweis gesenkt. Dies könnte zum Anlass genommen werden, um auch bei anderen forschungsseitig vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten zu prüfen, inwiefern durch methodische Optimierungen der FuE-Aufwand gesenkt werden könnte. In den Industrieländern gehen Maßnahmen zur Senkung des FuE-Aufwands zur Zulassung regelmäßig mit einer intensiven Überwachung und Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit unter Anwendungsbedingungen einher – eine Herausforderung für Entwicklungsländer, die entsprechende Governancestrukturen noch nicht aufgebaut haben. Eine für dortige Gegebenheiten praktikable Form der Sicherheitsüberwachung müsste gefunden und etabliert werden.

Abstimmung von FuE-Aktivitäten

Seit Jahren wird eine stärkere internationale Abstimmung der FuE-Aktivitäten zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten gefordert. Für einzelne Krankheiten ist es bereits gelungen, einen FuE-Bedarf und die dafür erforderlichen Aufgaben und Aktivitäten zu de-

finieren. Zu den Vorreitern dieser globalen FuE-Bedarfsfeststellung gehören die krankheitsbezogenen Initiativen Stop TB Partnership und Roll Back Malaria Partnership (Kap. II.4.1). Die weitgehend krankheitsbezogen agierenden internationalen PDP koordinieren bereits vielfältige FuE-Aktivitäten in ihren spezifischen Produktpipelines, und auch in den europäischen FuE-Kooperationsprojekten findet diese zunehmend statt.

Ob eine weitere Zentralisierung und eine globale Steuerung von FuE-Aktivitäten größere Gesundheitseffekte erzielen könnten (WHO-Forschungskonvention; Kap. VI.6), kann nicht seriös beurteilt werden. Für eine Umsetzung bedarf es einer finanziellen Beteiligung zumindest vieler Länder und einer zentralen Verfügungsgewalt über finanzielle Ressourcen. Für ein solches Vorgehen sind dem TAB keinerlei praktische Entsprechungen bekannt. Weder die WHO noch andere Sonderorganisationen der Vereinten Nationen haben umfassende Erfahrungen bei der Steuerung von Forschungs- und Produktentwicklungsaktivitäten. Hier würde tatsächlich Neuland betreten.

Transparenz und Harmonisierung bei Preisfestsetzungen; Internationale Diskussion über faire FuE-Finanzierung und Arzneimittelpreise anstoßen

Um sicherzustellen, dass gesundheitsbezogene FuE stattfindet und dass sich in kommerzialisierten Geschäftsabläufen entsprechende Investitionen sowohl amortisieren als auch entsprechende Produkte in Entwicklungs- und Schwellenländer zugänglich sind, entstanden in den vergangenen Jahren statt zentraler Steuerungseinheiten vielfältige Insellösungen von Patentpools bis Produktbereitstellungsprogrammen. Auch wenn es unterschiedliche Ansichten gibt, wie gut oder schlecht diese Lösungen sind, deuten sich in der Auseinandersetzung doch einige Tendenzen an.

Einigkeit herrscht, dass die am wenigsten entwickelten Länder am umfassendsten unterstützt werden müssen. Kostenlose Produktionslizenzen werden häufig vereinbart, eine Beteiligung an der FuE-Finanzierung wird mehrheitlich nicht erwartet. Zusätzliche Spenden und Subventionen ermöglichen teilweise eine vollständig kostenlose Produktbereitstellung. Überwiegend wird nicht infrage gestellt, dass Industrieländer das bestehende medizinisch-technische Innovationssystem (das regelmäßig positive Investmentreturns gewährleistet) hochgradig über Produktpreise finanzieren. Industrieländer fordern jedoch zunehmend bei Schwellenländern eine Beteiligung an der Finanzierung des etablierten Innovationssystems ein. Für Länder, die sich wirtschaftlich zwischen den beiden Polen der am wenigsten entwickelten und der wohlhabendsten Länder befinden, wird meist auf individuelle Vereinbarungen zur Preisfestsetzung verwiesen. Hier herrscht nach wie vor eine Vielfalt an Möglichkeiten, auch weil viele Verfahren nur bedingt transparent sind. Eine Harmonisierung der Verfahren sollte angestrebt werden. Eine Debatte über eine faire Beteiligung an der FuE-Finanzierung und faire Arzneimittelpreise dürfte zwar nur bedingt das FuE-Problem zu vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten lösen, könnte jedoch zur Senkung des Zugangsproblems bei Arzneimitteln gegen globale auftretende Krankheiten hilfreich sein.

Literatur

In Auftrag gegebene Gutachten

1.

- Eimer, T.R. (2012): Bittere Pillen oder faire Deals? Europäische Freihandelsabkommen zwischen Innovationsschutz und Medikamentenversorgung. Berlin
- Edwards, S.; Mertenskötter, Th.; Glaue, F.; Meredith, St.; Meister, J. (2013): Medikamente für Afrika. Potenziale des Standorts Deutschland zur Bekämpfung von vernachlässigten Krankheiten. Berlin/Hamburg/Genf
- Rottenburg, R.; Beisel, U.; Jensen, N.; Park, S.-J. (2012): Medikamente für Afrika – Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation. Innovations- und Produktionsprozesse von Arzneimitteln – alternative Programme und Konzepte zur kommerzialisierten Forschung, Entwicklung und Produktion. Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle
- Moldenhauer, O.; Frisch, Ph.; Gombe-Götz, S. (2012): »From Bench to Bedside«: Innovations- und Produktionsprozesse von Medizintools – alternative Konzepte zur Förderung von kommerzieller und nichtkommerzieller FuE, die einen breiten Zugang zu Innovationen sicherstellen. Berlin

Weitere Literatur

2.

- Abbott, R.B.; Bader, R.; Bajjali, L.; ElSamen, T.A.; Obeidat, Th.; Sboul, H.; Shwayat, M.; Alabbadi, I. (2012): The price of medicines in Jordan: the cost of trade-based intellectual property. In: Journal of Generic Medicines 9(2), S. 75–85
- Abdulla, S.; Oberholzer, R.; Juma, O.; Kubhoja, S.; Machera, F.; Membi, C.; Omari, S.; Urassa, A.; Mshinda, H.; Jumanne, A.; Salim, N. et al. (2008): Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. In: New England Journal of Medicine 359(24), S. 2533–2544
- Adusei, P. (2011): Exploiting patent regulatory »Flexibilities« to promote access to antiretroviral medicines in Sub-Saharan Africa. In: The Journal of World Intellectual Property 14(1), S. 1–20
- Alonso, P.L.; Sacarlal, J.; Aponte, J.J.; Leach, A.; Macete, E.; Milman, J.; Mandomando, I.; Spiessens, B.; Guinovart, C.; Espasa, M.; Bassat, Q. et al. (2004): Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. In: The Lancet, 364(9443), S. 1411–1420
- AMF (Access to Medicine Foundation) (2013): Methodology Report 2013.
www.accesstomedicineindex.org/sites/2015.atminindex.org/files/general/methodology_report_2013_for_the_2014_access_to_medicine_index.pdf (16.7.2015)
- AMF (2014): The Access to Medicine Index 2014.
www.accesstomedicineindex.org/sites/2015.atminindex.org/files/2014_accesstomedicineindex_fullreport_clickablepdf.pdf (20.5.2015)
- Andersen, P.; Doherty, T.M. (2005): The success and failure of BCG – implications for a novel tuberculosis vaccine. In: Nat. Rev. Microbiol. 3(8), S. 656–662
- Aponte, J.J.; Aide, P.; Renom, M.; Mandomando, I.; Bassat, Q.; Sacarlal, J.; Manaca, M.N.; Lafuente, S.; Barbosa, A.; Leach, A.; Lievens, M. et al. (2007): Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. In: Lancet 370(9598), S. 1543–1551

- Armstrong Schellenberg, J.R.M.; Maokola, W.; Shirima, K.; Manzi, F.; Mrisho, M.; Mushi, A.; Alonso, P.; Mshinda, H.; Tanner, M.; Schellenberg, D.M. et al. (2011): Cluster-randomized study of intermittent preventive treatment for malaria in infants (IPTi) in southern Tanzania: evaluation of impact on survival. In: *Malaria Journal* 10:387
- Asante, K.P.; Abdulla, S.; Agnandji, S.; Lyimo, J.; Vekemans, J.; Soulanoudjingar, S.; Owusu, R.; Shomari, M.; Leach, A.; Jongert, E.; Salim, N. et al. (2011): Safety and efficacy of the RTS,S/AS01(E) candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. In: *The Lancet infectious diseases* 11, S. 741–749
- Barton, J.; Alexander, D.; Correa, C.M.; Mashelkar, R.; Samuels, G.; Thomas, S. (2002): Integrating intellectual property rights and development policy. Commission on Intellectual Property Rights. London
- Basheer, S. (2005): India's tryst with TRIPS: the patents (amendment) act, 2005. In: *The Indian Journal of Law and Technology* 1, S. 15–46
- Beall, R.; Kuhn, R. (2012): Trends in compulsory licensing of pharmaceuticals since the Doha declaration: A database analysis. In: *PLoS Medicine* 9(1): e1001154
- Bejon, P.; Lusingu, J.; Olotu, A.; Leach, A.; Lievens, M.; Vekemans, J.; Mshamu, S.; Lang, T.; Gould, J.; Dubois, M.-C.; Demoitié, M.-A. et al. (2008): Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. In: *The New England Journal of Medicine* 359(24), S. 2521–2532
- Belitz, H. (2013): Steuerliche Forschungsförderung ist ein stumpfes Schwert. www.diw.de/documents/publikationen/73/diw_01.c.430371.de/13-44-4.pdf (13.7.2015)
- Berninger, M. (2013): Max-Planck-Innovation – die Technologietransfer-Organisation der Max-Planck-Gesellschaft. www.mpg.de/6956260/MPI_JB_2013?c=7291695&force_lang=de (28.7.2015)
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (2011): Förderkonzept Vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten. www.bmbf.de/pub/vernachlaessigte_armutsassoziierte_krankheiten.pdf (9.1.2014)
- BMBF (2013): Roadmap für Forschungsinfrastrukturen. www.bmbf.de/pub/Roadmap.pdf (1.4.2015)
- BMBF (2014a): Die Afrika-Strategie 2014-2018. www.bmbf.de/pub/Afrika-Strategie_2014-2018.pdf (9.1.2014)
- BMBF (2014b): Bundesbericht Forschung und Innovation 2014. www.bmbf.de/pub/BuFI_2014_barrierefrei.pdf (13.7.2015)
- BMBF (2015): Globale Gesundheit im Mittelpunkt der Forschung. Förderkonzept: Vernachlässigte und armutsassoziierte Krankheiten. www.bmbf.de/pub/Globale_Gesundheit.pdf (20.11.2015)
- BMWi (Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie) (2011): Exportinitiative Gesundheitswirtschaft. Berlin
- BMZ (Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) (2009): BMZ Spezial 162: Gesundheit und Menschenrechte. <http://www.bmz.de/de/mediathek/publikationen/archiv/reihen/strategiepapiere/spezial162.pdf> (29.10.2014)
- BMZ (2015): BMZ baut Engagement im Gesundheitsbereich in Afrika aus. Pressemeldung vom 16.4., Berlin/Yaoundé, www.bmz.de/20150416-3 (1.12.2015)
- Boettiger, S. Burk, D.L. (2004): Open Source Patenting. In: *Journal of International Biotechnology Law*, 1, S. 221–231

- Bojang, K.A.; Milligan, P.J.; Pinder, M.; Vigneron, L.; Allouche, A.; Kester, K.E.; Ballou, W.R.; Conway, D.J.; Reece, W.H.; Gothard, P.; Yamuah, L. et al. (2001): Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in the Gambia: a randomised trial. In: The Lancet 358(9297), S. 1927–1934
- Boseley, S. (2010): How GlaxoSmithKline chief has changed the agenda for big pharma. <https://www.theguardian.com/business/2010/jan/20/glaxosmithkline-andrew-witty-drugs-developing-world> (15.6.2015)
- Boulton, I.; Meredith, St.; Mertenskoetter, Th.; Glaue, F. (2014): Evaluation of the Product Development Partnerships (PDP) funding activities. www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/Leitfaden/Evaluation_of_the_Product_Development_Partnerships_funding_activities.pdf (1.7.2015)
- Bundesregierung (2008a): Bericht über die stärkere Verzahnung von Maßnahmen der Entwicklungszusammenarbeit mit dem Ansatz der Exportunterstützung für Erneuerbare Energien. Deutscher Bundestag, Drucksache 16/10476, Berlin
- Bundesregierung (2008b): Antwort auf die kleine Anfrage, Verkauf der Patente auf den Tuberkulose-Impfstoff VPM 1002 durch die Vakzine Projekt Management GmbH, Deutscher Bundestag, Drucksache 16/11500, Berlin
- Bundesregierung (2010): Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung. Deutscher Bundestag, Drucksache 17/4243, Berlin
- Bundesregierung (2012): Globalisierung gestalten – Partnerschaften ausbauen – Verantwortung teilen. Deutscher Bundestag, Drucksache 17/8600, Berlin
- Bundesregierung (2014): Bundesbericht Forschung und Innovation 2014. Deutscher Bundestag, Drucksache 18/1510, Berlin
- Bundesregierung (2015): DART 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf (15.6.2015)
- bvgh (BIO Venture for Global Health) (2012): Global Health Primer 2012 Snapshot. www.bvgh.org/LinkClick.aspx?fileticket=PzndmHX3BSU%3d&tabid=91 (9.10.2014)
- bvgh (2014): Global Health Primer. www.bvgh.org/Current-Programs/Neglected-Disease-Product-Pipelines/Global-Health-Primer.aspx (9.10.2014)
- Carruthers, B.G.; Ariovich, L. (2004): The sociology of property rights. In: Annual Review of Sociology 30, S. 23–46
- Cartagena, R.G.; Attaran, A. (2009): A study of pharmaceutical data exclusivity laws in Latin America: Is access to affordable medicine threatened? In: Health Law Journal 17, S. 269–296
- CDER (Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration) (2014): Guidance for industry neglected tropical diseases of the developing world: developing drugs for treatment or prevention. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm269221.pdf (7.8.2015)
- Centad (2009): Glaring disparities. In: Trading Up, 5(1), S. 25
- CESCR (UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights) (2000): General comment No. 14: The right to the highest attainable standard of health (Art. 12 of the Covenant) E/C.12/2000/4, www.refworld.org/docid/4538838d0.html (29.10.2014)
- CEWG (Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination) (2012a): Research and development to meet health needs in developing countries: Strengthening global financing and coordination. www.who.int/phi/CEWG_Report_5_April_2012.pdf (8.8.2014)

- CEWG (2012b): Defining Disease Types I, II and III. www.who.int/phi/3-back_ground_cewg_agenda_item5_disease_types_final.pdf?ua=1 (8.8.2014)
- CGD (Center for Global Development) (2011): Safer, faster, cheaper. Improving clinical trials and regulatory pathways to fight neglected diseases. Report of the Center for Global Development's Working Group on Clinical Trials and Regulatory Pathways. www.cgdev.org/files/1425588_file_Bollyky_Clinical_Trials_FINAL.pdf (10.5.2015)
- Chakraborty, S.; Singhvi, A. (2009): Patent reform and compulsory licensing: a case study from India. In: *International Journal of Intellectual Property Management* 3(2), S. 127–140
- Charité (2012): Drittmittelsatzung der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin. In: *Amtliches Mitteilungsblatt Charité Universitätsmedizin* Nr. 93
- Charnovitz, S. (1998): Patent harmonization under world trade rules. In: *The Journal of World Intellectual Property* 1(1), S. 127–137
- Chirac, P.; Torreele, P. (2006): Global framework on essential health R&D. In: *The Lancet* 367, S. 1560-1561
- CIPIH (Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health) (2006): Public Health – innovation and intellectual property rights. www.who.int/intellectualproperty/documents/thereport/ENPublicHealthReport.pdf?ua=1 (30.6.2015)
- CIPR (Commission on Intellectual Property Rights) (2002): Integrating intellectual property rights and development policy. www.iprcommission.org/papers/pdfs/final_report/CIPRfullfinal.pdf (15.6.2015)
- CMH (Commission on Macroeconomics and Health) (2001): Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Genf
- Correa, C.M. (2006): Implications of bilateral free trade agreements on access to medicines. In: *Bulletin of the World Health Organization* 84(5), S. 399–404
- Croft, A.M. (2007): A lesson learnt: the rise and fall of Lariam and Halfan. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 100(4), S. 170–174
- Cukier, K.N. (2003): Open source biotech: can a non-proprietary approach to intellectual property work in the life sciences? In: *The Acumen Journal of Life Sciences* 1(3), www.cukier.com/writings/opensourcebiotech.html (25.6.2015)
- Cullet, P. (2003): Patents and medicines: the relationship between TRIPS and the human right to health. In: *International Affairs* 79(1), S. 139–160
- Cygnus (2005): Industry insight: indian pharmaceuticals. Cygnus Business Consulting & Research Pvt Ltd. Hyderabad
- Deere-Birkbeck, C.; Marchant, R. (2010): The technical assistance principles of the WIPO development agenda and their practical implementation. Issue Paper 28
- DFID (Department for International Development), UK aid (2011): Multilateral Aid Review. Ensuring maximum value for money for UK aid through multilateral organisations. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/67583/multilateral_aid_review.pdf (10.7.2015)
- DiMasi, J.A.; Hansen, R.W.; Grabowski, H.G. (2003): The price of innovation: new estimates of drug development costs. In: *Journal of Health Economics* 22(2), S. 151–185
- Dixit, N. (2008): A study of the role of government of India in helping indian pharma industry cope up with the challenges of the product patent regime. In: *European Journal of Economics, Finance and Administrative Sciences* 13, S. 47–56

- DNDi (Drugs on Neglected Diseases) (2007): ASAQ press pack. www.dndi.org/images/stories/pdf_products/ASAQ/ASAQ_presspack_final_reduced.pdf (13.3.2015)
- Doherty, J.F.; Pinder, M.; Tornieporth, N.; Carton, C.; Vigneron, L. et al. (1999): A phase I safety and immunogenicity trial with the candidate malaria vaccine RTS,S/SBAS2 in semi-immune adults in the Gambia. In: *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61(6), S. 865–868
- Doshi, P. (2014): US incentive scheme for neglected diseases: a good idea gone wrong? In: *The BMJ* 2014;349:g4665
- Daugla, D.M.; Gami, J.P.; Gamougam, K.; Naibei, N.; Mbainadji, L.; Narbé, M.; Toralta, J.; Kodbesse, B.; Ngadoua, C.; Coldiron, M.E.; Fermon, F. et al. (2014): Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. In: *The Lancet* 383(9911):40–7
- Drahos, P. (2001): BITs and BIPs. In: *The Journal of World Intellectual Property*, 4(6), S. 791–808
- Drahos, P. (2007): Trust me: patent offices in developing countries. Australian National University Working Paper 11
- Drahos, P.; Braithwaite, J. (2002): *Information feudalism*. London
- Drahos, P.; Maher, I. (2004): Innovation, competition, standards and intellectual property: policy perspectives from economics and law. In: *Information Economics and Policy* (16), S. 1–11
- Dreyfuss, R. (2009): The role of India, China, Brazil and other emerging economies in establishing access norms for intellectual property and intellectual property lawmaking. Paper read at International Law and Justice Working Papers, New York
- DSW (Deutsche Stiftung Weltbevölkerung) (2014): EDCTP 2 auf einen Blick. www.letssavelives.org/wp-content/uploads/2014/10/1406_EDCTP-Deutsch_A4_web.pdf (10.7.2015)
- DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung) (2013): Jahresbericht 2013. www.bmbf.de/pubRD/DZIF-JB13_barrierefrei_Final_Deutsch.pdf (3.7.2015)
- EC (European Commission) (2006): *Global Europe Competing the World: European Commission, External Trade*. http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2006/october/tradoc_130376.pdf (15.6.2015)
- EC (2010): Trade, Growth and World Affairs Trade Policy as a core component of the EU's 2020 strategy. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:0612:FIN:EN:PDF> (15.6.2015)
- EC (2012): Trade, growth and development Tailoring trade and investment policy for those countries most in need. http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2012/january/tradoc_148992.EN.pdf (15.6.2015)
- EC (2015): CETA – Zusammenfassung der abschließenden Verhandlungsergebnisse. http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2015/february/tradoc_153081.pdf (9.6.2016)
- EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) (2003): EDCTP policy on intellectual property rights. www.edctp.org/fileadmin/documents/EDCTP_Intellectual_Property_Rights_Policy.pdf (10.7.2015)
- EDCTP (2013): Annual report 2013. www.edctp.org/web/app/uploads/2014/12/EDCTP_Annual_Report_2013_EN.pdf (2.7.2015)
- EDCTP (2014a): Scope of Phase II. www.edctp.org/calls-and-grants/scope/ (9.1.2014)

- EDCTP (2014b): Project portfolio. A compendium of clinical trials, capacity building and networking projects. www.edctp.org/fileadmin/documents/our_work/EDCTP_project_portfolio.pdf (2.7.2015)
- EDCTP (2015): Funding prevention and treatment of HIV/AIDS, tuberculosis, malaria and neglected infectious diseases in places that need it most. www.edctp.org/web/app/uploads/2015/05/EDCTP-corporate-folder-2015.pdf (2.7.2015)
- EFI (Expertenkommission Forschung und Innovation) (2014): Gutachten zur Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands 2014. www.e-fi.de/fileadmin/Gutachten_2014/EFI_Gutachten_2014.pdf (13.7.2015)
- EFI (2015): Gutachten zur Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands 2015. www.e-fi.de/fileadmin/Gutachten_2015/EFI_Gutachten_2015.pdf (13.7.2015)
- EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) (2010): Public Consultation on a Future EU External Trade Policy. EFPIA Comments, S. 1–9
- Ehlkes, L.; Kreuels, B.; Schwarz, N.G.; May, J. (2015): Epidemiologie des Ebolafiebers und anderer, in Deutschland seltener hochkontragöser, lebensbedrohlicher Erkrankungen. In: Bundesgesundheitsblatt 58, S. 705–713
- Eimer, T.R.; Lütz, S. (2010): Developmental states, civil society, and public health: Patent regulation for HIV/AIDS pharmaceuticals in India and Brazil. In: Regulation and Governance 4(2), S. 135–153
- Eimer, T.R.; Philipps, A. (2011): Networks hanging loose: The domestic sources of US-EU patent disputes. In: Review of International Political Economy, 18(4), S. 460–480
- Eimer, T.R.; Schüren, V. (2013): Convenient stalemates: Why international patent law negotiations continue despite deadlock. In: New Political Economy 18(4), S. 533–554
- Engel, J. (2002): Miltefosine, the story of a successful partnership: disease endemic country – TDR – pharmaceutical industry (Zentaris). In: TDR-News 68, S. 5
- EWG (Expert Working Group on R&D financing and coordination) (2010): Research and development. Coordination and financing. www.who.int/phi/documents/RDFinancingEN.pdf (10.12.2015)
- Fidock, D.A.; Nomura, T.; Talley, A.K.; Cooper, R.A.; Dzekunov, S.M.; Ferdig, M.T.; Ursos, L.M.B.; Sidhu, A.S.; Naudé, B.; Deitsch, K.W.; Su, X. et al. (2000): Mutations in the P. falciparum digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. In: Molecular Cell 6(4), S. 861–871
- Frenz, W. (2011): Auswärtiges Handeln der Union. In: Handbuch Europarecht, Berlin/Heidelberg
- GAO (United States Federal Accounting Office) (1998): Technology transfer administration of the Bayh-Dole Act by Research Universities. www.gao.gov/archive/1998/rc98126.pdf (7.8.2015)
- Gardner, M.J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R.W.; Carlton, J.M.; Pain, A.; Nelson, K.E.; Bowman, S.; Paulsen, I.T. et al. (2002): Genome sequence of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. In: Nature 419, S. 498–511
- GAVI Alliance (2015): Advance market commitment for pneumococcal vaccines. Annual report. www.gavi.org/library/documents/amc/2015-pneumococcal-amc-annual-report/ (7.8.2015)
- George, J.; Sheshadri, R.; Grover, A. (2009): Intellectual property and access to medicines: developments and civil society initiatives in India. In: Reis, R.; Terto Jr., V.; Pimenta, M.C. (Hg.): Intellectual property rights and access to ARV medicines: Civil Society Resistance in the global south. Rio de Janeiro, S. 110–136

- Gerlinger, K. (2013): Neues TA-Projekt: Arzneimittelentwicklung für Entwicklungsländer. In: TAB-Brief Nr. 42, S. 19–26
- Gerlinger, K. (2014): Medikamentenentwicklung für Afrika: Projektgenese im Deutschen Bundestag. In: TAB-Brief Nr. 43, S. 33–34
- Ghaffar, A.; IJsselmuiden, C.; Zicker, F. (2008): Changing mindsets. Research capacity strengthening in low and middle-income countries. www.cohred.org/downloads/cohred_publications/Changing_Mindsets.pdf (28.7.2015)
- Ghansah, A.; Amenga-Etego, L.; Amambua-Ngwa, A.; Andagalu, B.; Apinjoh, T.; Bouyou-Akotet, M.; Cornelius, V.; Golassa, L.; Andrianaranjaka, V.H.; Ishengoma, D.; Johnson, K. et al. (2014): Monitoring parasite diversity for malaria elimination in sub-Saharan Africa. In: *Science* 345(6202), S. 1297–1298
- Godt, C. (2010): Equitable Licensing. Lizenzpolitik & Vertragsbausteine. med4all. Oldenburg. http://med4all.org/fileadmin/med/pdf/lizenz_med4all_final.pdf (15.6.2015)
- Gontijo, C. (2005): Die Veränderungen im Patentsystem – Von der Pariser Verbandsübereinkunft zum TRIPS-Abkommen – Die Position Brasiliens. FDCL, S. 79–100
- Goulding, R.; Palriwala, A. (2012): Patent pools: assessing their value-added for global health innovation and access. Results for Development Institute. Washington (D.C.), <http://healthresearchpolicy.org/assessments/patent-pools-assessing-their-value-added-global-health-innovation-and-access> 15.6.2015)
- Grace, C.; Druce, N. (2009): External review of product development partnership grant framework. www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/PDP_Evaluation_-_Final__25_Nov.pdf (15.7.2015)
- Grace, C.; Pearson, M.; Lazdins, J. (2011): Pooled funds: assessing new models for financing global health R&D. Technical Background Paper. Results for Development Institute. <http://healthresearchpolicy.org/sites/healthresearchpolicy.org/files/assessments/files/Pooled%20Funding%20Technical%20Background%20Paper.pdf> (20.5.2015)
- Grosse Ruse-Khan, H. (2011): The international law relation between TRIPS and subsequent TRIPS-Plus free trade agreements: Towards safeguarding TRIPS flexibilities? In: *Journal of Intellectual Property Law* 18(2), S. 1–41
- Grosse Ruse-Khan, H.; Jaeger, T.; Kordic, R. (2011): The role of atypical acts in EU external trade and intellectual property policy. In: *The European Journal of International Law* 21 (4), S. 901–939
- GSK (GlaxoSmithKline Biologicals), MVI PATH (Malaria Vaccine Initiative) (2011): Fact sheet: RTS,S Malaria Vaccine Candidate. www.malariavaccine.org/files/RTSSfactsheetFINAL30September2011.pdf (8.4.2015)
- GSK (2014): GSK reicht Zulassungsunterlagen für Malaria-Kandidat-Impfstoff RTS,S ein. Pressemitteilung, www.glaxosmithkline.de/mediaRelation.do?articleID=presse-meldungen_e15201 (20.4.2015)
- Gurel, O. (2007): Abbott vs. Thailand has implications for innovation and access. <http://wtnews.com/articles/3886/> (15.6.2015)
- Guth, R.A. (2010): Glaxo tries a Linux approach. Drug maker shares its research data online in test of Open-source Principles. In: *The Wall Street Journal* vom 26.3.2010
- Hammes, B. (2000): Malaria – Medizinische und pflegerische Aspekte. Fachweiterbildung für Anästhesie- und Intensivpflege des Universitätsklinikums Heidelberg. www.klinikum.uni-heidelberg.de/uploads/media/Malaria.pdf (1.2.2015)

- Hansell, G.; Kotzen, J.; Plaschke, F.; Olsen, E.; Farag, H. (2015): Value creation for the rest of us. The Boston Consulting Group, www.bcgperspectives.com/content/articles/value-creation-strategy-value-creators-report-2015/ (28.7.2015)
- Harnrieder, T.; Kreuder-Sonnen, Ch. (2014): Institutioneller Wandel durch Krisen. Ebola als Reformschub für die globale Gesundheitsarchitektur. In: WZB Mitteilungen Nr. 146, S. 36–39
- Head, M.G.; Fitchett, J.R.; Cooke, M.K.; Wurie, F.B.; Hayward, A.C.; Atun, R. (2012): UK investments in global infectious disease research 1997–2010: a case study. In: *The Lancet Infectious Diseases* 13(1), S. 55–64
- Herrling, P.L. (2008): Making drugs accessible to poor populations: a funding model. In: *Global Forum Update on Research for Health* 5. www.who.int/phi/Novartis.pdf, (25.7.2015)
- Hestermeyer, H. (2007): *Human rights and the WTO. The case of patents and access to medicine.* Oxford
- Hestermeyer, H. (2012): Menschenrecht auf Gesundheit und Patentschutz– ein Widerspruch? Der Zugang zu unentbehrlichen Medikamenten in Entwicklungs- und Schwellenländern. *Forum Bioethik*. www.ethikrat.org/dateien/pdf/fb-21-11-2012-simultanmitschrift.pdf (5.1.2014)
- Hoekman, B.M.; Kostecki, M.M. (2001): *The political economy of the world trading system. The WTO and beyond.* Oxford
- Holt, R.A.; Subramanian, G.M.; Halpern, A.; Sutton, G.G.; Charlab, R.; Nusskern, D.R.; Wincker, P.; Clark, A.G.; Ribeiro, J.M.; Wides, R.; Salzberg, S.L. et al. (2002): The genome sequence of the Malaria mosquito *Anopheles gambiae*. In: *Science* DOI:10.1126/science.1076181, S. 129–149
- ICTSD (International Centre for Trade and Sustainable Development) (2005): *Compromise averts compulsory AIDS drug license in Brazil*. www.iprsonline.org/ictsd/docs/Comp_Licence_AIDS_Brazil_BRIDGES9-6-7-2.pdf (15.6.2015)
- IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) (2011): *Data Exclusivity: Encouraging Development of New Medicines*. www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/IFPMA_2011_Data_Exclusivity__En_Web.pdf (15.6.2015)
- IFPMA (2014): *The pharmaceutical industry and global health. Facts and figures 2014*. www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2014.pdf (3.4.2015)
- IVCC (Innovative Vector Control Consortium) (2014): *Annual Report 2013-14*. www.ivcc.com/download/file/fid/527 (15.7.2015)
- Jaeger, T. (2010): The EU approach to IP protection in partnership agreements. In: *Competition & Tax Law Research Paper*. Max Planck Institute for Intellectual Property, München
- Jaenisch, T.; Sakuntabhai, A.; Wilder-Smith, A.; (2013): *DengueTools. Dengue Research funded by the european commission-scientific strategies of three european Dengue Research Consortia*. In: *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7(12): e2320
- Jamison, D.T.; Summers L.H.; Alleyne, G.; Arrow, K.J.; Berkley, S.; Binagwaho, A.; Bustreo, F.; Evans, D.; Feachern, R.G.A.; Frenk, J.; Ghosh, G. et al. (2013): Global health 2035: a world converging within a generation. In: *The Lancet* 382, S. 1898–1955
- Kaltwasser, B. (2015): Investoren mit lockeren Händen und tiefen Taschen. In: *Transcript* 7/8, S. 8–11
- Kappe, S.H.I.; Vaughan, A.M.; Boddey, J.A.; Cowman, A.F. (2010): That was then but this is now: Malaria research in the time of an eradication agenda. In: *Science* 328(5980), S. 862–866

- Karunamoorthi, K. (2014): The counterfeit anti-malarial is a crime against humanity: a systematic review of the scientific evidence. In: *Malaria Journal* 13:209
- Kayentao, K.; Garner, P.; van Eijk, A.M.; Naidoo, I.; Roper, C.; Mulokozi, A.; MacArthur, J.R.; Luntamo, M.; Ashorn, P.; Doumbo, O.K.; ter Kuile, F.O. (2013): Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American Medical Association* 309(6), S. 594–604
- King, C.H.; Bertino, A.M. (2008): Asymmetries of poverty: why global burden of disease valuations underestimate the burden of neglected tropical diseases. In: *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2(3): e209
- KoWi (Kooperationsstelle EU der Wissenschaftsorganisationen) (2014): Factsheet zu Open Access. www.kowi.de/Portaldata/2/Resources/horizon2020/KoWi-Factsheet-Open-Access.pdf (20.7.2015)
- Krattiger, A.; Mahoney, R.T.; Chiluwal, A.; Kowalski, S.P. (2012): Patent information, freedom to operate and »Global Access«: A case study of Dengue vaccines under development. *Global Challenges Report*, WIPO, www.wipo.int/export/sites/www/policy/en/global_health/pdf/dengue.pdf (20.7.2015)
- Lacaze, C.; Kauss, T.; Kiechel, J.R.; Caminiti, A.; Fawaz, F.; Terrassin, L.; Cuart, S.; Grislain, L.; Navaratnam, V.; Ghezzoul, B.; Gaudin, K. et al. (2011): The initial pharmaceutical development of an artesunate/amodiaquine oral formulation for the treatment of malaria: a public-private partnership. In: *Malaria Journal* 10:142
- LaForgia, F.; Montobbio, F.; Orsenigo, L. (2009): IPRs and technological development in pharmaceuticals. Who is patenting what in Brazil after TRIPS? http://policydialogue.org/files/events/LaForgia_Montobbio_Orsenigo_Who_is_Patenting_What_in_Brazil.pdf (20.5.2015)
- Lansang, M.A.; Dennis, R. (2004): Building capacity in health research in the developing world. In: *Bulletin of the World Health Organization* 82(10), S. 764–770
- Le Bas, Ch. (2002): Foncitonnement, transformation et tensions du système de brevet. les implications du »Cours pro-brevet« à la lumière des études empiriques récentes. In: *Revue d'économie industrielle* 99(2), S. 249–265
- Leimer, R. (1979): Therapie und Prophylaxe der Malaria mit FANSIDAR. In: *Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie* 1, S. 3–4
- Lezaun, J.; Montgomery, C.M. (2015): The pharmaceutical commons: Sharing and exclusion in global health drug development. In: *Science, Technology & Human Values* 40(1), S. 3–29
- Liebig, K. (2006): Auswirkungen des internationalen Patentregimes auf die Medikamentenproduktion und den Zugang zu Medikamenten in LDC's. *Studies Deutsches Institut für Entwicklungspolitik* 18, Bonn
- Light, D.W.; Warburton, R. (2011): Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. In: *BioSocieties* 6(1), S. 34–50
- Loucq, C. (2009): The RTS,S/AS malaria vaccine candidate. www.who.int/immunization/sage/20091028_MVI_SAGE_LOUCQ_FinalDraft.pdf (17.4.2015)
- Lozano, R.; Naghavi, M.; Foreman, K.; Lim, S.; Shibuya, K.; Aboyans, V.; Abraham, J.; Adair, T.; Aggarwal, R.; Ahn, S.Y.; Alvarado, M.; et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *The Lancet* 380, S. 2095–2128
- Marusak Hermann, R. (2011): WIPO Re: Search bridges public, private sectors for neglected disease research. *Intellectual property watch*, www.ip-watch.org/2011/10/27/wipo-research-bridges-public-private-sectors-for-neglected-disease-research/ (15.06.2015)

- Masum, H.; Harris, R. (2011): Open source for neglected diseases. Magic bullet or mirage? Results for Development Institute. Washington (D.C.), <http://healthresearchpolicy.org/sites/healthresearchpolicy.org/files/assessments/files/Open%20source%20high%20res.pdf> (26.7.2015)
- Matthews, D.; Munoz-Tellez, V. (2006): Bilateral technical assistance and TRIPS: The United States, Japan and the European Communities in comparative perspective. In: *The Journal of World Intellectual Property* 9(6), S. 629–653
- Maurer, S.M.; Rai, A.; Sali, A. (2004): Finding cures for tropical diseases: is open source an answer? In: *PLoS Med* 1(3): e56. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010056> (25.6.2015)
- May, Ch. (2000): *A global political economy of intellectual property rights. The new enclosures?* London/New York
- McGready, R. (2009): Intermittent preventive treatment of Malaria in infancy. In: *Lancet* 9700(374), S. 1478–80
- Mischnik, A.; Klein, S.; Tintelnot, K.; Zimmermann, S.; Rickerts, V. (2013): Kryptokokkose: Kasuistiken, Epidemiologie und Therapiestrategien. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 138 (30), S. 1533–1538
- Moorthy, V.; Bosman, A. (2016): Update from WHO on RTS,S/AS01. Malaria Policy Advisory Committee Meeting, 14.–16.9., WHO, Genf, <http://apps.who.int/malaria/mpac/mpac-sep2016-rtss-vaccine.pdf>
- Moran, M. (2014): WHO plans for neglected diseases are wrong. In: *Nature* 506, S. 267
- Moran, M.; Ropars, A.L.; Guzman, J.; Diaz, J.; Garrison, C. (2005): The new landscape of neglected disease drug development. www.policycures.org/downloads/The_new_landscape_of_neglected_disease_drug_development.pdf (20.7.2015)
- Moran, M.; Guzman, J.; Henderson, K.; Liyanage, R.; Wu, L.; Chin, E.; Chapman, N.; Abela-Oversteegen, L.; Gouglas, D.; Kwong, D. (2012): Neglected disease research and development: A five year review. www.policycures.org/downloads/GF2012_Report.pdf (9.1.2015)
- Moran, M.; Guzman, J.; Chapman, N.; Abela-Oversteegen, L.; Howard, R.; Farrell, P.; Luxford, J. (2013): Neglected disease research and development. The public divide. www.policycures.org/downloads/GF_report13_all_web.pdf (9.1.2015)
- Moran, M.; Guzman, J.; Chapman, N.; Abela-Oversteegen, L.; Whittall, C.; Howard, R.; Farrell, P.; Halliday, D.; Hirst, C. (2014): Neglected disease research and development. Emerging trends. www.policycures.org/downloads/Y7%20GFINDER%20full%20report%20web%20.pdf (9.1.2015)
- Morin, J.F.; Gold, E.R. (2010): Consensus-seeking, distrust and rhetorical entrapment: The WTO decision on access to medicines. In: *European Journal of International Relations* 16, S. 563–587
- MSD (Merck Sharp & Dohme AG) (2012): 25 Jahre gegen Flussblindheit. www.msd.ch/German/news-room/Documents/MSD_MECTIZAN_Factsheet_German_online_Switzerland.pdf (17.11.2014)
- MSF (Medecins Sans Frontieres/Ärzte ohne Grenzen e.V.) (2008): Update 2011: Forschungszweig Deutschland. www.aerzte-ohne-grenzen.de/sites/germany/files/attachments/aerzte-ohne-grenzen-forschungszweig-deutschland-2011.pdf (6.1.2016)
- MSF (2011): Update 2011: Forschungszweig Deutschland. www.kleinteilige-loesungen.de/pictures_2011/forschungszweig/update2011_forschungszweig.pdf (2.2.2015)
- MSF (2014): Untangling the Web of antiretroviral price reductions, 17th edition. www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf (15.6.2015)

- MSF, BUKO Pharma-Kampagne, Evangelischer Entwicklungsdienst, Universities Allied for Essential Medicines Germany (Hg.) (2011): Forschung für vernachlässigte Krankheiten. Plädoyer für eine nachhaltige öffentliche Förderung. www.bukopharma.de/uploads/file/Pharma-Brief/2011_02_spezial_Forschung.pdf (30.4.2015)
- Munos, B. (2006): Can open-source R&D reinvigorate drug research? In: *Nature Reviews Drug Discovery* 5, S. 723–729
- Murray, C.J.L.; Ezzati, M.; Flaxman, A.D.; Lim, S.; Lozano, R.; Michaud, C.; Naghavi, M.; Salomon, J.A.; Shibuya, K.; Vos, T.; Wikler, D.; Lopez, A.D. (2012a): The Global Burden of Disease Study (2010): Design, definitions, and metrics. In: *Lancet* 380, S. 2063–2066
- Murray, C.; Lopez, A.; Lozano, R.; Flaxman, A.; Vos, T.; Ezzati, M.; Whiteford, H.; Shibuya, K.; Michaud, C.; Cohen, A.; da Silva, J.B. (2012b): The story of GBD 2010: a »super-human« effort. In: *The Lancet* 380, S. 2067–2070
- Murray, C.; Vos, T.; Lozano, R.; Naghavi, M.; Flaxman, A.D.; Michaud, C.; Ezzati, M.; Shibuya, K.; Salomon, J.A.; Abdalla, S.; Aboyans, V. et al. (2012c): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *The Lancet* 380, S. 2197–2223
- Musungu, S.F.; Oh, C. (2006): The use of flexibilities in TRIPS by developing countries: can they promote access to medicines? www.who.int/entity/intellectualproperty/studies/TRIPSFLEXI.pdf?ua=1 (15.6.2015)
- Neafsey, D.E.; Juraska, M.; Bedford, T.; Benkeser, D.; Valim, C.; Griggs, A.; Lievens, M.; Abdulla, S.; Adjei, S.; Agbenyega, T.; Agnandji, S.T. et al. (2015): Genetic diversity and protective efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria vaccine. In: *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa1505819
- North, D.C.; Thomas, R.P. (1973): *The rise of the Western World. A New Economic History*. Cambridge
- Novartis (2012): Geschäftsbericht 2012. www.novartis.com/downloads/investors/reports/novartis-annual-report-2012-de.pdf (13.3.2015)
- Oliveira, M.A.; Bermudez, J.A.Z.; Costa Chaves, G.; Velásquez, G. (2004): Has the implementation of the TRIPS Agreement in Latin America and the Caribbean produced intellectual property legislation that favours public health? In: *Bulletin of the World Health Organization* 28 (11), S. 815–821
- Olotu, A.; Lusingu, J.; Leach, A.; Lievens, M.; Vekemans, J.; Msham, S.; Lang, T.; Gould, J.; Dubois, M.C.; Jongert, E.; Vansadia, P. et al. (2011): Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine and exploratory analysis on anti-circumsporozoite antibody titres and protection in children aged 5-17 months in Kenya and Tanzania: a randomised controlled trial. In: *Lancet Infect Dis.* 11(2), S. 102–109
- Peterson, K.; Pfitzer, M.; Herman, L.S.L.; Russell, P.; Zapol, D.; Stamp, M. (2007): Toward a new approach to Product Development Partnership (PDP) performance measurement. www.fsg.org/publications/toward-new-approach-product-development-partnership-pdp-performance-measurement (20.7.2015)
- Pfleiderer, M.; Wichmann, O. (2015): Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsblatt* Nr. 58, S. 263–273
- PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) (2014): 2015 profile Biopharmaceutical Research Industry. www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014_PhRMA_PROFILE.pdf (11.5.2016)
- Pogge, T. (2011): Die richtigen Anreize schaffen: Der Health Impact Fund. <http://library.fes.de/pdf-files/iez/08545.pdf> (6.11.2014)

- Policy Cures, G-Finder (2013): Deutschlands Rolle in der Forschung und Entwicklung (FuE) zu vernachlässigten und armutsassoziierten Krankheiten. http://policycures.org/downloads/GF_GermanReport_German.pdf (6.1.2016)
- Pollet-Fort, A.; Alksnis, A. (2010): Implications of the Lisbon Treaty on EU External Trade Policy. Background Brief 2, <http://aei.pitt.edu/33652/1/LisbonImpactonTrade-rev6Mar.pdf> (15.6.2015)
- Rao, A. (2011): R&D Tax Credits – a tool to advance global health technologies? <http://healthresearchpolicy.org/assessments/rd-tax-credits-tool-advance-global-health-technologies> (7.8.2015)
- RBM (Roll Back Malaria-Partnership) (2008): Der Globale Malaria-Aktionsplan. www.rollbackmalaria.org/gmap/gmap.pdf (26.01.2015)
- Revermann, C.; Sauter, A. (2007): Biobanken als Ressource der Humanmedizin. Bedeutung, Nutzen, Rahmenbedingungen. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag 23, Berlin
- RKI (Robert Koch Institut) (2012): RKI-Ratgeber für Ärzte: Malaria. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html#doc2392924bodyText8 (6.3.2015)
- Roberts, P.A. (2004): Malaria Vaccine Initiative. Intellectual property rights and vaccines in developing countries. www.who.int/intellectualproperty/events/en/Patricia.Roberts.pdf (25.6.2015)
- Robertson, A.S.; Stefanakis, R.; Joseph, D.; Moree, M. (2012): The impact of the US priority review voucher on private-sector investment in global health research and development. In: PLoS Neglected Tropical Diseases 6(8): e1750
- Robinson, D.; Gibson, C.R. (2011): Governing Knowledge: Discourses and Tactics of the European Union in Trade-Related Intellectual Property Negotiations. In: Antipode 43(5), S. 1883–1910
- Rudack, T.; Perilla, J.; Schulten, K. (2014): Die Geheimnisse des Lebens berechnen. In: Spektrum der Wissenschaft 11(14), S. 86–95
- Sacarlal, J.; Aide, P.; Aponte, J.J.; Renom, M.; Leach, A.; Mandomando, I.; Lievens, M.; Bassat, Q.; Lafuente, S.; Macete, E.; Vekemans, J. et al. (2009): Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A Malaria vaccine in Mozambican children. In: The Journal of Infectious Diseases 200(3), S. 329–336
- Salomon, J.A.; Vos, Th.; Hogan, D.R.; Gagnon, M.; Naghavi, M.; Mokdad, A.; Begum, N.; Shah, R.; Karyana, M.; Kosen, S.; Farje, M.R. et al. (2012): Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. In: Lancet 380, S. 2129–2143
- Sampath, P. (2005): Economic aspects of access to medicines after 2005: Product patent protection and emerging firm strategies in the Indian pharmaceutical industry. United Nations University – Institute for New Technologies (UNU-INTECH)
- Sampath, P. (2006): India's product patent protection regime: less or more of »pills for the poor«? UNU-MERIT Working Paper No. 2006–019, Maastricht
- Sauter, A.; Gerlinger, K. (2012): Der pharmakologisch verbesserte Mensch. Leistungssteigernde Mittel als gesellschaftliche Herausforderung. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag 34, Berlin
- Schlitzer, M. (2010): Lebensrettende Prophylaxe und Therapie. In Pharmazeutische Zeitung, www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=33154 (21.02.2015)
- Schmiedchen, F.; Spennemann, Ch. (2007): Intellectual Property Rights and Public Health. Federation of German Scientists (FGS) Policy Papers 1/2007

- Schumpeter, J.A. (1950): Kapitalismus, Sozialismus und Demokratie. Leo Lehnen Verlag, München
- Seeberger, P.H. (2015): Impfen mit Zucker. In: Spektrum der Wissenschaft 8/15, S.29–34
- So, A.D.; Sampat, B.N.; Rai, A.K.; Cook-Deegan, R.; Reichman, J.H.; Weissman, R.; Kapczynski, A.. (2008): Is Bayh-Dole good for developing countries? Lessons from the US experience. In: PLoS Biology 6(10): e262
- Spengel, C.; Wiegard, W. (2011): Ökonomische Effekte einer steuerlichen Forschungsförderung in Deutschland. http://spengel.bwl.uni-mannheim.de/forschung/veroeffentlichungen/15394_bdi_fue_titel_5.pdf (13.7.2015)
- Stevens, P. (2004): Diseases of poverty and the 10/90 gap. www.who.int/intellectualproperty/submissions/InternationalPolicyNetwork.pdf (8.10.2014)
- Stop TB Partnership, WHO (2006): Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva
- Stop TB Partnership, WHO (2010): Global Plan to Stop TB 2011–2015. Geneva
- Stoute, J.A.; Slaoui, M.; Heppner, D.G.; Momin, P.; Kester, K.E. et al. (1997): A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against Plasmodium falciparum Malaria. In: The New England Journal of Medicine 336, S.86–91
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2010): Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft im Hinblick auf die EU-Beihilfepolitik – am Beispiel der Nanoelektronik (Autoren: Wydra, S.; Blümel, C.; Nusser, M.; Thielmann, A.; Lindner, R.; Mayr, C.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 137, Berlin
- TAB (2013): Technischer Fortschritt im Gesundheitswesen: Quelle für Kostensteigerungen oder Chance für Kostensenkungen? (Autoren: Bratan, T.; Wydra, S.) TAB-Arbeitsbericht Nr. 157, Berlin
- TAB (2015): Responsible Research and Innovation. (Autoren: Lindner, R.; Schröder, Th.; Goos, K.; Güth, S.; Som, O.). TAB-Hintergrundpapier Nr. 23, Berlin
- Tabernero, P.; Fernández, F.M.; Green, M.; Guerin, P.J.; Newton, P.N. (2014): Mind the gaps – the epidemiology of poor-quality anti-malarials in the malarious world – analysis of the WorldWide Antimalarial Resistance Network database. In: Malaria Journal 13:139
- TAG (Treatment Action Group), Stop TB Partnership (2013): Tuberculosis research and development: 2013 report on Tuberculosis research funding trends, 2005-2012. www.treatmentactiongroup.org/sites/g/files/g450272/f/201310/TAG_TB_2013_8.5.pdf (22.1.2015)
- technopolis (2014): Review of the product development partnerships fund 2011–2014. www.technopolis-group.com/wp-content/uploads/2014/11/141118_PDP_Review_Technopolis_Group4.pdf (15.7.2015)
- The RTS,S Clinical Trials Partnership (2011): First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 Malaria vaccine in African children. In: New England Journal of Medicine 365, S.1863–1875
- The RTS,S Clinical Trials Partnership (2014): Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 Malaria vaccine during 18 months after vaccination: A phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. In: PLoS Medicine 11(7): e1001685
- The RTS,S Clinical Trials Partnership (2015): Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. In: Lancet 386, S.31–45
- t’Hoen, E.F.M. (2009): The global politics of pharmaceutical monopoly power. Diemen: AMB Publishers
- t’Hoen, E.F.M.; Passarelli, C.A. (2013): The role of intellectual property rights in treatment access. In: Current Opinion in HIV and AIDS 8 (1), S.70–74

- UN (United Nations) (2006): World population prospects: The 2006 revision.
www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/WPP2006_Highlights_rev.pdf (26.1.2015)
- UNAIDS (2010): Getting to zero: 2011–2015 UNAIDS strategy. www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2034_UNAIDS_Strategy_en.pdf (20.10.2014)
- UNAIDS (2014): GAP Report 2014. www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (20.10.2014)
- UNAIDS, WHO, UNDP (2011): Using TRIPS flexibilities to improve access to HIV treatment. UNAIDS, WHO and UNDP POLICY BRIEF. www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2049_PolicyBrief_TRIPS_en_1.pdf (15.6.2015)
- UNCTAD (United Nations Conference on Trade and Development) (2005): Resource Book on TRIPS and Development. Cambridge
- UNEP (United Nations Environment Programme) (2007): Report of the expert group on the assessment of the production and use of DDT and its alternatives for disease vector control. UNEP/POPS/COP.3/24
- UNICEF (United Nations Children's Fund) (2011): Long lasting insecticidal nets price transparency. www.unicef.org/chinese/supply/files/Long_Lasting_Insecticidal_Nets_Price_Transparency.pdf (20.3.2015)
- UNICEF; WHO (2013): Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf (15.6.2015)
- USAID (2010): LLIN Market and data analysis. cost effectiveness study – Final report. http://deliver.jsi.com/dlvr_content/resources/allpubs/guidelines/LLINMarkData.pdf (20.3.2015)
- Usrey, K.B. (1999): The new information age and international intellectual property law – emerging and recurring issues for the next Millennium. In: Accounting Forum 23 (4); S. 378–407
- Vach, W.; Gerke, O. (2015): Nutzenbewertung diagnostischer Maßnahmen – quo vadismus? In: Bundesgesundheitsblatt Nr. 58, S. 256–262
- van Benthem, J.B. (1990): Europäisches Patentsystem und Weltpatentsystem. In: GRUR Int. 39(9), S. 684–690
- Vanderberg, J.P. (2009): Reflections on early malaria vaccine studies, the first successful human malaria vaccination, and beyond. In: Vaccine 27(1), S. 2–9
- Venhoff, A.C.; Lebrecht, D.; Reuss, F.U.; Heckl-Östreicher, B.; Wehr, R.; Walker, U.A.; Venhoff, N.. (2009): Mitochondrial DNA depletion in rat liver induced by fosalvudine tidoxil, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor prodrug. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 53(7), S. 2748–2751
- vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.) (2005): Der Schutz des geistigen Eigentums. Patente – Voraussetzung für Innovation. Berlin
- vfa (2011): Gemeinsam für Gesundheit und Entwicklung – Patente fördern Entwicklung. www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/medikamente-in-entwicklungslaendern.html/_4-patente-foerdern-entwicklung (15.6.2015)
- vfa (2013): Forschung für das Leben. Entwicklungsprojekte für innovative Arzneimittel. Berlin
- Wagner-Ahlfs, C. (2014a): Neue Sterne am Horizont: EU-Forschungsförderung. In: Pharma-Brief Nr. 5, S. 2–4
- Wagner-Ahlfs, C. (2014b): WHO: Neue Wege in der Forschung. In: Pharma-Brief Nr. 5, S. 4–5

- Wamser, J. (2005): Standort Indien. Der Subkontinentalstaat als Markt und Investitionsziel ausländischer Unternehmen. Bochum
- Wasunna, A.A. (2007): Brinkmanship and compulsory licensing – policy lessons from Brazil. In: International Journal of Biotechnology 9 (2), S. 105–121
- WD (Wissenschaftliche Dienste) (2014): Die Auswirkungen von TTIP auf Entwicklungs- und Schwellenländer. Der Schutz des geistigen Eigentums in bi- und multilateralen Handelsabkommen und dessen Auswirkungen auf den Zugang zu Medikamenten durch die Entwicklungs- und Schwellenländer. Deutscher Bundestag, WD 2 – 3000 – 094/14, Berlin
- Weltbank (1993): Weltentwicklungsbericht 1993. Investitionen in die Gesundheit. Washington (D.C.)
- WHA (World Health Assembly) (2008): Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. (WHA61.21), http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_R21-en.pdf (8.1.2014)
- White, K. (2006): Malaria – time to act. In: New England Journal of Medicine 355(19), S. 1956–1957
- White, M.T.; Conteh, L.; Cibulskis, R.; Ghani, A.C. (2011): Costs and cost-effectiveness of Malaria control interventions – a systematic review. In: Malaria Journal 10:337
- WHO (World Health Organisation) (1946): Constitution of the World Health Organization. www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf, (deutsche Übersetzung: www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19460131/200906250000/0.810.1.pdf [8.1.2014])
- WHO (1998): Report of the 2nd WHOPES working group meeting – review of alphacypermethrin 10%SC and 5 %WP and cyfluthrin 5 %EW and 10 %WP. http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/CTD_WHOPES_98.10.pdf?ua=1 (30.4.2015)
- WHO (2002): Report of the sixth WHOPES working group meeting. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_WHOPES_2002.6.pdf?ua=1 (9.3.2015)
- WHO (2003): The quality of antimalarials. A study in selected African countries. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EDM_PAR_2003.4.pdf (9.3.2015)
- WHO (2006a): Global Malaria Programme, Indoor residual spraying. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_MAL_2006.1112_eng.pdf (20.2.2015)
- WHO (2006b): Report of the 10th WHOPES Working Group meeting, http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_NTD_WHOPES_2007_1_eng.pdf?ua=1 (30.4.2015)
- WHO (2007): Global Malaria Programme, Insecticide-treated Mosquito Nets. www.who.int/malaria/publications/atoz/itnspopaperfinal.pdf (20.2.2015)
- WHO (2010a): Defining and validating a measure of parasite resistance to sulfadoxine-pyrimethamine (SP) that would be indicative of the protective efficacy of SP for intermittent preventive treatment in infancy (IPTi-SP). www.who.int/entity/malaria/publications/atoz/who_sp_ipti_resistance_march_2010.pdf?ua=1 (9.3.2015)
- WHO (2010b): Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf?ua=1 (9.3.2015)
- WHO (2012a): Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases – a roadmap for implementation. www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf (10.12.2014)
- WHO (2012b): Global strategy for Dengue prevention and control. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1 (10.12.2014)
- WHO (2012c): T3: Test. Treat. Track. Scaling up diagnostic testing, treatment and surveillance for malaria. www.who.int/malaria/publications/atoz/test_treat_track_brochure.pdf?ua=1 (2.3.2015)

- WHO (2012d): Report of the 15th whopes working group meeting. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75304/1/9789241504089_eng.pdf?ua=1 (30.4.2015)
- WHO (2013a): Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases Second WHO report on neglected tropical diseases. www.who.int/iris/bitstream/10665/77950/1/9789241564540_eng.pdf (20.4.2015)
- WHO (2013b): WHO model list of essential medicines. 18th list. www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML.pdf (10.11.2014)
- WHO (2013c): Prequalification of medicines by WHO. Fact sheet No. 278. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs278/en/ (9.3.2015)
- WHO (2013d): WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). www.who.int/entity/malaria/publications/atoz/iptp-sp-updated-policy-brief-24jan2014.pdf?ua=1 (9.3.2015)
- WHO (2013e): Report of the sixteenth WHOPES working group meeting. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90976/1/9789241506304_eng.pdf?ua=1 (9.3.2015)
- WHO (2013f): The selection and use of essential medicines. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112729/1/WHO_TRS_985_eng.pdf?ua=1 (20.4.2015)
- WHO (2013g): Overview of the WHO pesticide evaluation scheme (WHOPES). <http://aplna.org/upload/resource/Papers/who%20pesticide%20evaluation%20scheme.pdf> (20.4.2015)
- WHO (2014a): Global Tuberculosis report 2014. Genf
- WHO (2014b): World Malaria report 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144852/2/9789241564830_eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1 (20.2.2015)
- WHO (2014c): Global status report on noncommunicable diseases 2014. Genf
- WHO (2014d): Malaria rapid diagnostic test performance. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128678/1/9789241507554_eng.pdf?ua=1&ua=1 (12.3.2015)
- WHO; GFATM (2008): Guide to operational research in programs. www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf (15.3.2015)
- WHO; hai global (Health Action International) (2008): Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf (28.7.2015)
- Widmann-Mauz, A. (2013): Antwort der Parlamentarischen Staatssekretärin vom 28. Dezember 2012. In: Deutscher Bundestag, Drucksache Nr. 17/12008, S. 50
- Widmann-Mauz, A. (2015): Antwort der Parlamentarischen Staatssekretärin vom 14. August 2015. In: Deutscher Bundestag, Drucksache Nr. 18/5768, S. 38
- Williams, O. D. (2012): Access to medicines, market failure and market intervention: a tale of two regimes. In: Global Public Health 7(2), S. 127–143
- Wilson, P. (2010): Giving developing countries best shot: An overview of vaccines access and R&D. Hg.: Oxfam, MSF; www.oxfam.org/sites/www.oxfam.org/files/giving-developing-countries-best-shot-vaccines-2010-05.pdf (10.10.2015)
- WIPO (World Intellectual Property Organization) (2011): Patent landscape report on Ritonavir. www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/patents/946/wipo_pub_946.pdf (20.5.2015)
- Wogart, J.P.; Calcagnotto, G.; Hein, W.; von Soest, Ch. (2008): AIDS, access to medicines, and the different roles of the Brazilian and South African government in global health governance. GIGA Working Paper No. 86, Hamburg

- Wolf, R. (2015): Das Albert-Schweitzer-Spital in Lambarene: Fakten und Zahlen. www.albert-schweitzer-zentrum.de/uploads/media/Fakten_und_Zahlen_zum_Albert-Schweitzer-Spital.pdf (20.10.2015)
- Woll, C.; Artigas, A. (2007): When trade liberalization turns into regulatory reform: The impact on business-government relations in international trade politics. In: *Regulation and Governance* 1(2), S. 121–138
- WTO (World Trade Organization) (2015): Extension of the transition period under Article 66.1 of the TRIPS-agreement for least developed country members for certain obligations with respect to pharmaceutical products. Decision of the Council for TRIPS of 6 November 2015. Decision Number IP/C/73, Genf
- Yu, P.K. (2004): Currents and crosscurrents in the international intellectual property regime. In: *Loy. L.A.L.Rev.* 38(323), S. 323–444

Anhang

Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten **1.**

HIV/Aids	346
Tuberkulose	347
Malari	348
Leishmaniose	349
Afrikanische Schlafkrankheit	350
Chagaskrankheit	351
Schistosomiasis	352
Nahrungsmittelassoziierte Trematoden	353
Echinokokkose	354
Zystizerkose	355
Drakunkulose	356
Onchozerkose (Flussblindheit)	357
Lymphatische Filariose	358
Bodenübertragene Helminthosen	359
Denguefieber	360
Lepra	361
Buruli-Ulkus	362
Endemische Treponematosen	362
Trachom	363
Tollwut	364
Infektiöse Darmkrankheiten	365
Pneumonien	366
Meningitis	367
Ebolafieber	368

<i>HIV/Aids</i> (eine der »großen Drei«, WHO: Typ II; G-Finder: »top tier«)	
Erreger	Retroviren (HI-Virus, schnelle Adaptations- und Resistenzfähigkeit)
Übertragung	direkt von Mensch zu Mensch (M-M) über direkten Körperflüssigkeitsaustausch bei Hautläsionen
Krankheits-verlauf/ Symptome	mehrere Phasen, in denen die Erreger das Immunsystem zunehmend schädigen (Konzentration der T-Helferzellen im Blut sinkt); (I) 2 bis 6 Wochen nach der HIV-Infektion grippeähnliche Symptome; (II) etliche Jahre kaum Krankheitssymptome; (III) erste klinische Symptome noch ohne definierte opportunistische Infektionen mit Herpesviren, Pilzen, Strepto-/Pneumokokken; (IV) Aidsvollerkrankung mit den opp. Infektionen oder Tumoren, unbehandelt tödlich
Diagnostik	Such- und Bestätigungstests weisen Antikörper oder den Erreger direkt nach (spezifische Laborausstattung erforderlich, je genauer, desto aufwendiger); seit 2010 Schnelltest weist Antikörper nach (benötigt keine Laborausstattung)
Verbreitung	weltweit verbreitet, SSA am stärksten betroffen; 2012: Inzidenz ca. 2 Mio. Neuinfektionen (seit 2000 leicht rückläufig); Prävalenz: ca. 33 bis 37 Mio.; Mortalität: ca. 1,5 Mio. (seit 2006 rückläufig)
Prävention	keine Impfung; Übertragung von Körperflüssigkeiten vermeiden (z. B. Kondome beim Geschlechtsverkehr, sterile Spritzen bei Drogenabhängigen); Überwachung von Bluttransfusionen
Behandlung	behandelbar (Hemmung der Virusreplikation) aber nicht heilbar (chronische Infektion); antiretrovirale Kombitherapie (ART) derzeit 4 Wirkstoffklassen mit Vielzahl von Arzneistoffen; WHO-Empfehlung für Ressource-limited Settings Fixdosis-ART aus: Lamivudine (Erstzulassung 1995, derzeit auch FuE zur Ebolabehandlung) oder Emtricitabine (2003)/Efavirenz (1998)/Tenofovir (2001, derzeit FuE zum präventiven Einsatz in Cremes und Vaginalringen); Handelsnamen: der Fixdosis-ART Atripla (Originalprodukt 2006) Viraday (indisches Generikaprodukt); bei langer Verwendung entstehen Resistenzen, die Zweit- und Drittlinientherapien erfordern, Kinder und Schwangere benötigen alternative Behandlung
Bekämpfung	als eine der »großen Drei« (Infektionskrankheiten) vom MDG 6 erfasst (Ziele: Ausbreitung stoppen, Trend umkehren, weltweiter Zugang zu med. Versorgung aller HIV-Infizierten); gemeinsames Programm der UNAIDS, explizite Strategien, Operationalisierungspläne (www.who.int/hiv/topics/en/ [11.12.2014]); Arzneimittelbereitstellung für Entwicklungsländer über GFATM (Kap. II)
FuE-Bedarf	präventive Impfungen, Diagnostik, Mikrobicides (Gels/Cremes, die Infektionen sexuell übertragbarer Krankheiten verringern), teilweise Grundlagenforschung und Medikamentenentwicklung

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; Rottenburg et al. 2012, S. 35 ff.; UNAIDS 2014; WHO 2013b, S. 11 f.

Tuberkulose (eine der »großen Drei«, WHO: Typ II; G-Finder: »top tier«)

Erreger	Mycobakterien (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mehrere Stämme, zunehmend [multi]resistent gegen verfügbare Antibiotika)
Übertragung	M-M; vorrangig Tröpfcheninfektion, auch Übertragung infektiösen Materials z. B. über Hautläsionen
Krankheits-verlauf/ Symptome	lange latente Infektion und niedrige Erregermanifestation; Krankheitsausbruch insbesondere bei geschwächtem Immunsystem (z. B. bei HIV-Infektionen); Erreger können sich dann vor allem in der Lunge ausbreiten und dort Gewebe zerstören; Folgen: anhaltender Husten (erst mit gelblich-grünem Schleim, später mit blutigem Auswurf), Müdigkeit, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, unbehandelt zu 50% tödlich
Diagnostik	Mikroskopie des Auswurfs (mit herkömmlichen Mikroskopen nicht sehr sensitiv), seit 2009 neues Verfahren mit LED-Fluoreszenzanregung (Primo Star iLED, Kooperation Carl Zeiss/FIND, WHO-Empfehlung 2009); Neuentwicklungen in Kooperation mit FIND: automatische Tests auf DNA/RNA-Ebene (TB LAMP, bisher ohne WHO-Empfehlung) mit Detektion erster Resistenzen (Xpert MTB/RIF, USA, WHO-Empfehlung 2010; TB LPA 2 nd , Hain Lifescience, Deutschland, WHO-Empfehlung 2013)
Verbreitung	weltweit verbreitet; 2013: Inzidenz*: 9 bis 11,4 Mio.; Mortalität: 1,1 bis 1,5 Mio.; seit 2000 global sinkende Werte (Abweichungen in einzelnen Ländern/Regionen, vor allem wenn HIV/Aids auch verbreitet ist)
Prävention	Impfstoff BCG (1930er Jahren) avancierte in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zur weltweit am häufigsten eingesetzten Impfung, wird wegen der inzwischen nachgewiesenen geringen Wirksamkeit bei Erwachsenen seit der Jahrtausendwende kaum noch verwendet (Andersen/Doherty 2005); allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen (u. a. Separierung Kranker)
Behandlung	normale Tuberkulose weitgehend heilbar mit Antibiotikakombitherapie (Isoniazid [1950er Jahre]/Rifampicin [1960er Jahre] über 6 Monate sowie Ethambutol [1960er Jahre]/Pyrazinamid [1970] zu Beginn 2 Monate); erhebliches Nebenwirkungsspektrum aller Substanzen und zunehmende Erregerresistenzen, die medizinische Überwachung und 2-Jahrestherapien mit stärkeren Antibiotika erfordern; Behandlungsgrenzen bei Multiresistenzen und HIV/Aidskoinfektionen
Bekämpfung	als eine der »großen Drei« vom MDG 6 erfasst; u. a. Stop TB Strategie, Partnerschaften und Globalplan (Kap. II.4.1); Arzneimittelbereitstellung für Entwicklungsländer über GFATM
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive und therapeutische Impfungen, Diagnostik

* Es gibt erhebliche Abweichungen zwischen unterschiedlichen Quellen: Erkrankungen für 2013: 9 Mio. (WHO 2014a), 11,4 Mio. (WHO GHO; apps.who.int/gho, [17.11.2014]); Die vom IHME zur Verfügung gestellten Prävalenzzahlen, die im Rahmen der GBD-2010-Studie ermittelt wurden, liegen um mehr als 80 % über den Werten des GHO der WHO.

<i>Malaria</i> (eine der »großen Drei«, WHO: Typ III; G-Finder: »top tier«)	
Erreger	Plasmodien (fünf Stämme führen beim Menschen zu Malaria; <i>P. falciparum</i> am weitesten verbreitet, führt zu Malaria tropica [schwerste Verlaufsform], gehören zu den Protozoen [Mikroorganismen])
Übertragung	Stich infizierter nachtaktiver Anopheles-Mücken (Vektor/Zwischen-wirt)
Krankheits-verlauf/ Symptome	Erreger zerstört rote Blutkörperchen; bei normalem Verlauf Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Schwäche; bei hoher Erregerkonzentration Anämien; bei schwerem Verlauf vor allem bei Kindern rasch neurologische Komplikationen (Kap. III.1)
Diagnostik	symptombasierte Diagnostik fehleranfällig wegen geringer Symptomspezifität; spezifische (labordiagnostische) Tests: mikroskopische Blutuntersuchung weist Erreger nach; Schnelltest weist spezifische Antigene nach (bei geringer Erregerkonzentration nicht sehr sensitiv); molekularbiologischer Nachweis (Malaria LAMP, WHO-Empfehlung 2014) (Kap. III.2.2)
Verbreitung	(Sub-)Tropen: 3,2 Mrd. Menschen leben in endemischen Gebieten, 1,2 Mrd. in Gebieten mit hohem Risiko; 2013: Inzidenz: 124 bis 283 Mio.; Mortalität: 0,37 bis 0,75 Mio. (vor allem Kinder in SSA); seit 2000 global sinkende Werte (bis 2013: Inzidenz: -30%; Mortalität: -47%)
Prävention	Vektorbekämpfung: Expositionsprophylaxe und Vektorbekämpfung (imprägnierte Bettnetze, Insektizidsprühkampagnen [Innenraumwände]); Chemoprophylaxe (Sulfadoxin/Pyrimethamin) für Schwangere und Kinder (kontroverse Diskussion); keine Impfung (Kap. III.2.1);
Behandlung	weitgehend heilbar; früher Chloroquin (1930er Jahre, Bayer, erfolgreich bis in die 1970er Jahre, dann zunehmend Resistenzen); derzeit artemisininbasierte Kombitherapien (ACT) aus Artemisinin (1980er Jahre) und seinen Derivaten mit weiteren Substanzen z. B. Coartem (2001, Nonprofitbereitstellung für mehr als 60 endemische Entwicklungsländer), erste kindgerechte Therapie 2009; bei schwerem Krankheitsverlauf intravenöse Therapie (Kap. III.2.3);
Bekämpfung	MDG 6 definiert u. a. Malariabekämpfung explizit; mehrere globale Strategien, Programme und Partnerschaften (z. B. RBM) (Kap. II.4.1); Arzneimittelbereitstellung für Entwicklungsländer über GFATM
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik, Produkte zur Vektorkontrolle (Fallbeispiel; Kap. III u. IV)

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; Rottenburg et al. 2012, S. 58 ff. WHO 2013b, S. 14 ff. u. 2014b

Leishmaniose (WHO: NTD u. Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Leishmanien (mehr als 20 Typen; Protozoen)
Übertragung	Biss/Stich infizierter Sand- oder Schmetterlingsmücken (Vektor)
Krankheitsverlauf/ Symptome	Haut- und Schleimhautleishmaniose: Infektion auf Hautbereiche beschränkt; schmerzhafte Geschwüre, teils Narben u. Verstümmelungen; viszerale Leishmaniose (Kala-Azar): bei geschwächtem Immunsystem können die Erreger über das Lymphsystem in Milz, Leber und Rückenmark gelangen und die Organe schädigen; Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Fieber, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Gewichtsverlust); unbehandelt teilweise tödlich
Diagnostik	anhand typischer Symptome, Erregernachweis u. Schnelltests; viszerale Leishmaniose: zusätzlich serologische Schnelltests
Verbreitung	Mittel-/Südamerika, Nordafrika, südliches Asien: Morbidität: ca. 1,3 Mio.; Mortalität 2012: 48.400 (WHO GHO)
Prävention	keine Impfung; Expositionsprophylaxe (Bettnetze); Vektorbekämpfung (spezifische Insektizide [Innenräume])
Behandlung	seit Jahrzehnten verwendete Substanzen, teils mit erheblichen Nebenwirkungen u. beginnenden Resistenzen bei zu injizierenden Antibiotika (Pentavalent antimonials, Paromomycin) oder Antimykotika (Amphotericin B); Miltefosine* (2003, einzige über 28 Tage einzunehmende orale Therapie gegen viszerale L., auch für Kinder geeignet)
Bekämpfung	WHA-Resolutionen: 60.13 (2007 Kontrolle); WHO Bekämpfungsstrategie und Roadmap u. a. Arzneimittelspendenprogramm (Gilead Sciences: Amphotericin B 0,445 Mio. Ampullen kostenlos für hochendemische Länder in SO-Asien und Ostafrika; andere Länder WHO-Spezialpreis [18 US-Dollar pro Ampulle]), WHO: Anwendungsverantwortung
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik und Produkte zur Vektorkontrolle

- * Miltefosine: Entdeckung 1980er Jahre am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Entwicklung in PPP mit ASTA Medica, dem späteren Spin-off Zentaris AG, MPI und Universität Göttingen ursprünglich erfolglos für die Tumorbekämpfung, dann erfolgversprechender zur Leishmanienbehandlung. 1995 klinisches FuE-Programm in Kooperation mit WHO/TDR entwickelt, Umsetzung mit indischen Partnern und Indian Council for Medical Research (Engel 2002). Erstzulassung in Indien 2002, Deutschland 2004, nachfolgend in einigen südamerikanischen Ländern. Bei der US-Zulassung 2014 wurde der vierte Priority Review Voucher seit der Etablierung des Verfahrens gewährt (Doshi 2014).

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 66 ff. u. 2013b, S. 14

Afrikanische Schlafkrankheit (WHO: NTD u. Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Trypanosomen (west-/ostafrikanische Typen, letzter ca. 2 % der Fälle; Protozoen)
Übertragung	Biss infizierter tagaktiver blutsaugender Tsetsefliegen (Vektor); verschiedene Tierarten sind Erregerreservoir (Beitrag nicht abschließend geklärt)
Krankheitsverlauf/ Symptome	Stadium I (1 bis 3 Wochen nach der Infektion): Fieber, Kopf-/Gliederschmerzen, Ödeme, Lymphknotenschwellungen; Stadium II (nach einigen Monaten mitunter erst nach Jahren): erste Symptome des parasitären Eindringens in das Zentralnervensystem u. a. Verwirrung, Koordinations- und Schlafstörungen, Apathie; Endstadium: kontinuierlicher Dämmerzustand; unbehandelt tödlich
Diagnostik	seit den 1980er Jahren CAT-Test (mikroskopisches Blutscreening in Risikogebieten westafrikanischen Typs), immundiagnostische Verfahren, aufwendiger sind Analysen von Gehirn-/Rückenmarksflüssigkeit; Neuentwicklungen in Kooperation mit PDP FIND: Schnelltest (HAT RDT) und automatischer Test auf DNA-/RNA-Ebene (HAT LAMP), beide bisher ohne WHO-Empfehlung
Verbreitung	ca. 70 Mio. Menschen in endemischen Gebieten (36 Länder in SSA); begrenzte Epidemien (letzte in den späten 1990er Jahren) vor allem in ländlichen Gebieten mit geringer med. Infrastruktur; Mortalität 2012: 18.000 (WHO GHO)
Prävention	keine Impfung; Expositionsprophylaxe (helle Kleidung)
Behandlung	heilbare Erkrankung; meist stationäre Behandlung wegen der Nebenwirkungen der Medikamente; Stadium I: Suramin (1921, Bayer, ostafr. T.); Pentamidin (1942, westafr. T.); Stadium II: Melarsoprol (1949, beide Typen; bei 5 bis 10 % tödliche Nebenwirkungen); Eflornithin (1990, ostafr. T., erfordert zahlreiche intravenöse Infusionen), seit 2009 Nifurtimox*/Eflornithin Kombitherapie (NECT)
Bekämpfung	vier HAT-spezifische WHA-Resolutionen; WHO: Programme Against African Trypanosomiasis (PAAT, 1995) u. Partnerschaft mit Pan African Tsetse and Trypanosomiasis Eradication Campaign (PATTEC, 2000 von Afrikanischer Union etabliert), Roadmap (2012) u. a. Arzneimittelspendenprogramme (Bayer derzeit pro Jahr: 10.000 Ampullen Suramin, 400.000 Tabletten Nifurtimox; Sanofi: unlimitiert bis 2020 Pentamidine, Melarsoprol, Eflornithin; Produktion und Transport in endemische Länder); WHO verantwortet bestimmungsgemäße Verwendung in Kooperation mit MSF Logistique
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik und Produkte zur Vektorkontrolle

* Nifurtimox: Zulassung 1960er Jahre (Hersteller: Bayer); Ende der 1990er Jahre vorübergehende Produktionseinstellung wegen der Nebenwirkungen (u. a. Störungen des Verdauungssystems, Hinweise zu neurotoxischen und mutagenen Eigenschaften); seit 2000 WHO-Spendenprogramm (keine Zulassung im deutschsprachigen Raum)

Quellen: CEWG 2012b; Moldenhauer et al. 2012, S. 156 ff.; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 59 ff. u. 2013b, S. 16 f.

Chagaskrankheit (WHO: NTD u. Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Trypanosomen (amerikanischer Typ befällt Menschen; Protozoen)
Übertragung	Biss überwiegend nachtaktiver blutsaugender Raubwanzen (Vektor); verschiedene Tierarten (Erregerreservoir, Beitrag nicht abschließend geklärt); fäkale Schmierinfektion beim Stich; kontaminierte Nahrung, Kontakt mit infiziertem Blut
Krankheitsverlauf/ Symptome	Akutphase (Erreger im Blutkreislauf): Fieber, Ödeme, Bauchschmerzen, Krämpfe, Lymphknotenschwellungen, Herzvergrößerung; chronische Phase (Erreger im Muskelgewebe des Herzens und Verdauungssystems): Leistungsabfall durch Herzvergrößerung, Schädigung des Verdauungstrakts bis hin zum Darmverschluss oder Bauchfellentzündungen, unbehandelt bei ca. 10 % tödlich
Diagnostik	Akutphase: mikroskopische Blutuntersuchung, Xenodiagnose (nichtinfizierte Wanzen werden beim Patienten angesetzt und nach einigen Wochen auf Erreger untersucht); chronische Phase: Antikörpertests, aufwendigere Organanalysen (Echokardiografie, CT, MRT)
Verbreitung	21 endemische Länder in Mittel- und Südamerika: Prävalenz: ca. 7 bis 8 Mio. (ca. 30 % mit chronischer Infektion); Mortalität 2012: 7.800 (WHO GHO)
Prävention	keine Impfung; Expositionsprophylaxe (Bettnetze); Vektorbekämpfung (spezifische Insektizide, Beseitigung der Lebensräume)
Behandlung	Akutphase (bei 2-monatiger Anwendung nahezu vollständige Heilung, mit erheblichen u. häufigen Nebenwirkungen): Nifurtimox (1960er Jahre); Benznidazol (1970er Jahre; u. a. hämatologische Störungen, Hinweise zu karzinogenen u. mutagenen Eigenschaften; keine Zulassung in Europa und USA)
Bekämpfung	zwei krankheitsspezifische WHA-Resolutionen, Roadmap, u. a. Arzneimittelpendenprogramm (Bayer: 1 Mio. Tabletten Nifurtimox pro Jahr seit 2000); WHO verantwortet bestimmungsgemäße Anwendung
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive und therapeutische Impfungen, Diagnostik, Vektorkontrollprodukte

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 56 ff. u. 2013b, S. 17

<i>Schistosomiasis</i> (WHO: NTD u. Typ III; G-Finder: »second tier«)	
Erreger	Pärchenegel (Schistosoma, verschiedene Typen)
Übertragung	Wasserschnecken (Zwischenwirt) setzen Larven im Wasser frei, diese durchdringen die Haut und befallen typspezifisch unterschiedliche Organe (Leber, Milz, Darm, Harnblase, Lunge)
Krankheitsverlauf/ Symptome	erst Juckreiz und Hautausschlag an den Eintrittsstellen, danach je nach befallenem Organ Husten/Fieber, blutiger Urin/Blasenschwäche, chronische Darmentzündungen, Leberzirrhose; alle Formen können tödlich enden
Diagnostik	Nachweis von Eiern und/oder Antikörpern im Urin/Stuhl/Blut, serologische und immunologische Tests
Verbreitung	52 endemische Länder, in denen 249 Mio. Menschen 2012 prophylaktische Wurmkuren benötigten; Mortalität 2012: 21.800 (WHO GHO)
Prävention/ Behandlung	präventive oder kurative Wurmtherapien Praziquantel (1970er Jahre FuE-Kooperation Bayer AG und Merck KGaA)
Bekämpfung	fünf krankheitsspezifische WHA-Resolutionen seit 1950; WHO Eliminierungsprogramm, Roadmap, u. a. mit Arzneimittelspendenprogramm (seit 2007 Merck KGaA: Praziquantel Produktion, Transport, Logistik in endemische Länder, Programmausweitung auf mittelfristig 250 Mio. Tabletten pro Jahr), WHO verantwortet bestimmungsgemäße Verwendung; außerdem Hygieneverbesserungen, Kontrolle der Zwischenwirte
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik, Vektorkontrollprodukte

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 98 ff. u. 2013b, S. 5

Nahrungsmittelassozierte Trematoden (WHO: NTD)

Erreger	Saugwürmer (Trematoda, vorrangig vier Typen)
Übertragung	Schnecken (erster Zwischenwirt) nehmen im Wasser lebende Larven auf; je nach Wurmtyp zweiter Zwischenwirt (Fische, Schalentiere) oder direkte Larvenablage auf Algen; Infektion durch Verzehr der zweiten Zwischenwirte (Fisch und Meeresfrüchte sowie Algen, die vor dem Verzehr nicht ausreichend erhitzt wurden)
Krankheitsverlauf/ Symptome	leichte Infektionen bleiben oft unerkannt; bei hoher Wurmlast der aufgenommenen Nahrung generelles Krankheitsempfinden, Schmerzen im Bauchraum; chronische Infektionen entstehen, wenn die Parasiten sich ausbreiten und typspezifisch Organe befallen (Leber, Galle, Lunge, Bindegewebe, Nervenzellen) und dadurch chronische Beschwerden und Einschränkungen verursachen
Diagnostik	keine Angaben
Verbreitung	70 endemische Länder vor allem in Asien u. Lateinamerika; Schätzungen für 17 Länder beliefen sich für 2005 auf mehr als 56 Mio. Infektionen, ca. 8 Mio. Erkrankungen u. mehr als 7.000 Todesfälle
Prävention	Einhaltung von Hygienestandards zur Senkung der Infektionsgefahr
Behandlung	präventive oder kurative Wurmtherapien Praziquantel (1970er Jahre), Triclabendazole (1980er Jahre)
Bekämpfung	WHO Bekämpfungsstrategie u. a. mit Arzneimittelspendenprogrammen (Merck KGaA: Praziquantel bis zu 250 Mio. Tabletten pro Jahr, Novartis: Triclabendazole 0,6 Mio. Tabletten pro Jahr; Produktion und Lieferung in endemische Länder), WHO verantwortet bestimmungsgemäße Verwendung
FuE-Bedarf	nicht berücksichtigt

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 84 ff. u. 2013b, S. 5

Echinokokkose (WHO: NTD)

Erreger	Bandwürmer (<i>Echinococcus</i> , zwei Typen, u. a. Fuchsbandwurm)
Übertragung	Darmparasit verschiedener Raubtiere (Hauptwirt), orale Infektion durch mit Eiern/Larven kontaminierte Nahrung, Kontakt zu kontaminiertem Boden/Tieren (Zoonose)
Krankheitsverlauf/ Symptome	Inkubationszeit 5 bis 15 Jahre, Schwächung des Organismus, dann befallen Larven über Lymph-/Blutbahn andere Organe (vorrangig Leber, Lunge) und bilden dort Zysten (zystische E.) oder krebsartige Wucherungen (alveolare E.), starke Schmerzen, Gewichtsverlust, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Organschädigung, unbehandelt lebensbedrohend
Diagnostik	bildgebende Verfahren (Ultraschall), Antikörnernachweise mit serologischen Tests, Biopsien
Verbreitung	laut WHO sind mehr als 1 Mio. zumindest einmal betroffen (kaum verlässliche epidemiologische Daten)
Prävention	präventive Wurmkuren der Wirtstiere, Einhaltung von Hygienemaßnahmen
Behandlung	entsprechend Ultraschalldiagnostik patientenorientierte Behandlung (keine WHO-Standards); abwarten und beobachten, antiinfektive Behandlung mit Albendazole, Punktur oder chirurgische Entfernung der Zysten/Wucherungen (PAIR-Strategie)
Bekämpfung	WHA-Resolution 3.23 (1950)
FuE-Bedarf	nicht berücksichtigt

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 80 ff. u. 2013b, S. 5

Zystizerkose (WHO: NTD; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Schweinebandwurm
Übertragung	Aufnahme von mit Eiern/Larven kontaminiertem Fleisch (Zoonose); Eier/Larven siedeln sich im Darm an und entwickeln sich weiter; neue Eier werden über menschliche Fäkalien ausgeschieden und weiterverbreitet
Krankheitsverlauf/ Symptome	jahrelanger Befall des Darms mit Larven und adulten Würmern schwächt den Organismus und kann dazu führen, dass Larven über Lymph-/Blutbahn andere Organe befallen (Lunge, Leber, Gehirn); starke Schmerzen; Verschlechterung des Allgemeinbefindens; je nach Organbefall Kurzatmigkeit, Leberschädigung, Krämpfe, epileptische Episoden; unbehandelt tödlich
Diagnostik	Antikörnernachweise mit serologischen Tests, Biopsien, bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, MRT)
Verbreitung	laut WHO sind mehr als 1 Mio. zumindest einmal im Leben betroffen (kaum verlässliche epidemiologische Daten)
Prävention	präventive Wurmkuren (Mensch und Schwein), Routineimpfungen von Hauschweinen in endemischen Gebieten, Einhaltung von Hygienestandards in der Fleischproduktion, Verbesserung der sanitären Bedingungen
Behandlung	patientenorientierte Behandlung (keine WHO-Standards); präventive oder kurative Wurmtherapien Praziquantel (1970er Jahre s. o.), Niclosamid (1950er Jahre von Bayer zur Behandlung von Schistosomiasis); chirurgische Entfernung
Bekämpfung	2010 in die Liste der NTD aufgenommen, Strategien und mittel-/langfristige Kontroll-/Eliminierungsziele werden derzeit vereinbart
FuE-Bedarf	nur ausgewählte Typen berücksichtigt (die Nutztiere befallen), dort Bedarf bei Grundlagenforschung und Arzneimittelentwicklung

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 71 ff. u. 2013b, S. 5

Drakunkulose (WHO: NTD)

Erreger	Fadenwürmer (<i>Dracunculus</i> o. Guineawurm)
Übertragung	winzige larveninfizierte Krebse werden mit dem Trinkwasser aufgenommen und setzen Larven im Dünndarm frei, diese wandern durch den Körper, vermehren sich in der Muskulatur, nach ca. 1 Jahr siedeln sich Weibchen im Bindegewebe der Unterschenkel oder Füße an, bilden dort Geschwüre, die bei Wasserkontakt aufplatzen und Larven ins Wasser freisetzen
Krankheitsverlauf/ Symptome	starke Schmerzen durch die Wanderung der Würmer und entstehende Geschwüre, letztere bilden Herde für weitere Infektionen
Diagnostik	keine Diagnostik im Larvenstadium, erst bei Geschwüren visuelle Diagnose und ergänzende Antikörpertests
Verbreitung	2013 noch 148 gemeldete Fälle in wenigen tropischen Ländern
Prävention	kein Impfstoff; Insektizideinsatz (Substanz Temephos/BASF Handelsname Abate® tötet Larven in stehenden Gewässern), Dekontamination und Filterung von Trinkwasser; Aufklärung
Behandlung	kleine medikamentöse Therapie; langsames Herausziehen der Würmer aus dem Bindegewebe
Bekämpfung	acht krankheitsspezifische WHA-Resolutionen seit 1981; 1986 initiierte das Carter Center eine Umsetzungskampagne* (Kontrolle endemischer Gebiete, Hygieneverbesserung, Aufklärung, frühes Fallmanagement, seit 1988 BASF-Abate®-Spendenprogramm**; 2012: WHO Roadmap zur Ausrottung
FuE-Bedarf	nicht berücksichtigt

* www.cartercenter.org/health/guinea_worm/index.html (10.12.2015)

** Spendenprogramm wird derzeit ausgeweitet auf FuE-Aktivitäten zur Bekämpfung von Malaria u. Dengue, www.publichealth.basf.com/agr/ms/public-health/en_GB/ (10.12.2015).

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, WHO 2013a, S. 75 ff.

Onchozerkose (Flussblindheit) (WHO: NTD, Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Fadenwürmer (<i>Onchocerca volvulus</i>)
Übertragung	Blutsaugende Kriebelmücken (Zwischenwirt) nehmen Mikrofilarien vom infizierten Menschen auf, die sich in der Mücke zu Larven weiterentwickeln u. zurückübertragen werden, Parasiten nisten sich in Bindegewebe ein und verbreiten neue Mikrofilarien, die das Bindegewebe durchströmen und u. a. auch die Augen befallen
Krankheitsverlauf/ Symptome	Juckreiz, heftige Entzündungsreaktionen durch (absterbende) Larven im subkutanen Hautbereich; Knötchenbildungen, Haut-/Augenläsionen; Sehbehinderungen bis zu Erblindung
Diagnostik	Standardtest: Biopsie der Haut und Untersuchung der Knötchen auf Mikrofilarien; im Anfangsstadium der Infektion wenig sensitiv; Serumtests (Antikörpertest, kein Krankheitsnachweis), hochspezifische Tests vor allem in FuE
Verbreitung	(Sub-)Tropen: ca. 90 Mio. Menschen in endemischen Gebieten; Prävalenz: ca. 37 Mio. infiziert; 0,5 Mio. sehbehindert, ca. 0,27 Mio. erblindet
Prävention	Vektorbekämpfung mit Insektiziden
Behandlung	Ivermectin (Handelsname MECTIZAN®, Erstzulassung 1987) jährliche orale Einzaldosis über 10 bis 15 Jahre, tötet kontinuierlich nur Mikrofilarien; 2014: FuE-Kooperation Bayer AG und DNDi zur Weiterentwicklung von Emodepsid (bisher nur in der Tiermedizin zugelassen), um auch die Fadenwürmer zu bekämpfen und die Behandlungszeit zu verkürzen
Bekämpfung	fünf WHA-Resolutionen seit 1975; seit den 1970er Jahren Onchozerkose-Kontrollprogramm (OCP, WHO initiierte Kooperation mehrerer UN-Organisationen); MECTIZAN® Donation Program (1987 von Merck&Co, Inc. [USA] in Kooperation mit dem Carter Center etabliert, unlimitierte u. kostenlose Bereitstellung, ab 1989 Teil von OCP, 1998 Behandlungserweiterung auf lymphatische Filariose; Programm gilt als Prototyp für weitere PPP zur Arzneimittelbereitstellung und Verteilung [MSD 2012]); African Programme for Onchocerciasis Control (1995 als globale PPP gegründet auch mit FuE-Partnern, derzeit Ausweitung auf lymphatische Filariose und Kontrolle präventiver Chemotherapien gegen weitere NTD)
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik, Vektorkontrollprodukte

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 95 ff. u. 2013b, S. 6;
www.globalhealthprimer.org/Diseases/tabid/62/cid/ViewDetails/ItemID/16/ (17.11.2014)

Lymphatische Filariose (WHO: NTD, Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Fadenwürmer (mehrere Typen, vorrangig relevant <i>Wuchereria bancrofti</i>)
Übertragung	verschiedene blutsaugende Mücken (<i>Culex</i> -, <i>Anopheles</i> -Mücke) nehmen Mikrofilarien vom infizierten Menschen auf, die sich in der Mücke zu Larven weiterentwickeln u. zurückübertragen werden, Parasiten nisten sich in der Haut ein u. entwickeln sich weiter, Würmer wandern ins lymphatische System, leben dort jahrelang und geben kontinuierlich Mikrofilarien ins Blut ab
Krankheitsverlauf/ Symptome	verschiedene Verlaufsformen: asymptomatische Infektion (ohne sichtbare Symptome, dennoch werden Nieren, Lymph- und Immunsystem geschwächt, was Neuinfektionen begünstigt); akute Episoden (lokale Entzündungen von Haut und Lymphknoten, vor allem durch bakterielle Folgeinfektionen, die wegen der Lymph-/Immunsystemschwächung nicht mehr abgewehrt werden); chronische Phase (chronische Lymphödeme, teilweise mit extremen Schwellungen an Extremitäten, Genitalien u. Gesicht, führen zu Stigmatisierung)
Diagnostik	mikroskopische Blutuntersuchung (kaum praktikabel, da Mikrofilarien vorrangig nachts zirkulieren u. Blutabnahme dann schwierig ist; wirkungslos wenn Mikrofilarien erfolgreich bekämpft wurden, sich aber noch Würmer im Lymphsystem befinden); Antigennachweis mit Blutschnelltests (nicht für alle Typen, schlagen auch nach erfolgreicher Wurmtherapie an)
Verbreitung	(Sub-)Tropen: ca. 1,4 Mrd. Menschen leben in endemischen Gebieten; davon ca. 80% in zehn Ländern, ca. 40 Mio. leiden unter Spätfolgen
Prävention	keine Impfung
Behandlung	präventive o. kurative Kombitherapien Albendazole (1980er Jahre) mit Ivermectin (Anwendungserweiterung 1990er Jahre) o. Diethylcarbamazine citrate (1947 Ersteinführung, 1970er bis 1990er Jahre Anwendungserweiterung) jährliche orale Einmaldosis über Jahre, tötet kontinuierlich Mikrofilarien
Bekämpfung	WHA-Resolution 50.29 (1997) zur Eliminierung als Public-Health-Problem; globales Programm und globale Allianz zur Ausrottung* u. a. mit Arzneimittelspendenprogrammen (GSK: Albendazole, Merck&Co. Inc.: Ivermectin unlimitiert; Eisai: 2,2 Mrd. Tabletten Diethylcarbamazine bis 2020, Sanofi in Koop. mit Eisai u. Gates-Stiftung: 120 Mio. Tabletten Diethylcarbamazine in den Jahren 2012/13), WHO Anwendungsverantwortung
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, Diagnostik, Vektorkontrollprodukte

* www.who.int/lymphatic_filariasis/partnership/en/ (17.11.2014)Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S.16; WHO 2012a, 2013a, S.90 ff. u. 2013b, S.6; www.bvgh.org/Current-Programs/Neglected-Disease-Product-Pipelines/Global-Health-Primer/Diseases/cid/ViewDetails/ItemID/6.aspx; (17.11.2014)

Bodenübertragene Helminthosen (WHO: NTD, Typ II oder III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	unterschiedliche Würmer (Rund-, Spul-, Peitschen- und Hakenwürmer)
Übertragung	alle Wurmarten leben im menschlichen Darm, infizierte Menschen scheiden Wurmeier aus, die außerhalb des Wirts einige Wochen reifen bevor eine Neuinfektion über kontaminiertes Erdreich, Wasser oder auch Pflanzen möglich ist, Eier wandern erneut in den Darm und entwickeln sich zu Würmern; keine Vermehrung im Körper, keine direkte M-M-Übertragung
Krankheitsverlauf/ Symptome	Helminthosen führen generell zu Nährstoffmangel (u. a. Eisen-, Vitamin-A-Mangel) und bei Kindern zu signifikanten physischen u. mentalen Entwicklungsstörungen; Krankheitsverlauf befallsabhängig; bei geringem Befall keine/ kaum Symptome; bei schwereren Infektionen Bauchschmerz, Übelkeit, Durchfall, Schwäche, Einschränkung mentaler Fähigkeiten; Hakenwürmer können zusätzlich chronische Darmblutungen auslösen, die zu Anämien führen können
Diagnostik	mikroskopische Untersuchung von Stuhlproben (wenig sensitiv, wegen schwankender Eiausscheidung und wenig spezifisch, da Wurmarten kaum unterschieden werden können)
Verbreitung	(Sub-)Tropen: Morbidität: ca. 1,5 Mrd. Infizierte
Prävention	keine Impfung; prophylaktische Wurmuren (je nach Risikolage mehrmals jährlich). Gesundheits- und Hygieneaufklärung, Einrichtung adäquater Sanitäreinrichtungen
Behandlung	in endemischen Gebieten flächendeckend regelmäßig Mebendazole (1970er Jahre) u. Albendazole (1980er Jahre)
Bekämpfung	WHA-Resolution 54.19 (2001); WHO Bekämpfungs-/Eliminierungsprogramme (vorrangig regelmäßige Wurmuren für Kinder; u. a. Arzneimittelspendenprogramme via WHO (Johnson&Johnson: 200 Mio. Tabletten Mebendazole, GSK:400 Mio. Tabletten Albendazole pro Jahr bis 2020), WHO Anwendungsverantwortung; Partners for Parasite Control (2001 bindet u. a. auch FuE-Institutionen und NGO ein)
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung sowie teilweise präventive Impfungen und Diagnostik

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 105 ff. u. 2013b, S. 5

Denguefieber (WHO: NTD, Typ III; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Flaviviren (Denguevirus, vier Typen)
Übertragung	Stiche infizierter tagaktiver Gelbfieber-/Tigermückenarten (Zwischenwirt)
Krankheitsverlauf/ Symptome	4 bis 10 Tage nach der Infektion grippaler Infekt für 2 bis 7 Tage mit hohem Fieber (über 40°C), Schüttelfrost, Kopf-/Muskel-/Gliederschmerzen, Ausschlag; bei 2 bis 4 % der Infektionen schwerer Verlauf: Erreger greifen die Blutgefäßwände an; dann unkontrollierte Blutungen, schnelle Zustandsverschlechterung, Kreislaufzusammenbrüche, Schock, Koma, teilweise mit Todesfolge
Diagnostik	anhand der Symptome, Schnelltests weisen Antigene nach; direkter Erregernachweis erfordert aufwendige Labordiagnostik
Verbreitung	(Sub-)Tropen: 2,5 Mrd. Menschen leben in endemischen Gebieten; jährliche Inzidenz: 50 bis 100 Mio. Infektionen, ca. 0,5 Mio. schwere Erkrankungen, Mortalität 2012: 28.800 (WHO GHO); derzeit starke Ausbreitung der endemischen Gebiete und Anstieg der Inzidenz
Prävention	keine Impfung; Vektorbekämpfung (Mücken und deren Larven); Expositionsprophylaxe (Kleidung, mückenabweisende Sprays)
Behandlung	keine ursächliche Therapie, Hospitalisierung und intensivmedizinische Betreuung schwerer Fälle, Rehydratation
Bekämpfung	zwei denguespezifische WHA-Resolution (1993, 2002); WHO: major public-health concern in endemischen Gebieten; Global Strategy for Dengue Prevention and Control, 2012 bis 2020 (Ziel: Morbidität -25 %, Mortalität -50 % durch Infektionsprognosen, Vektorkontrolle, frühe Diagnose, richtige Behandlung schwerer Erkrankungen) (WHO 2012b)
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik, Produkte zur Vektorkontrolle

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; CEWG 2012b; WHO 2013a, S. 25 ff.

Lepra (WHO: NTD, Typ III; G-Finder: »third tier«)

Erreger	Mycobakterien (<i>Mycobacterium leprae</i> , mehrere Stämme)
Übertragung	M-M; nicht vollständig bekannt, wahrscheinlich bei langfristigem Kontakt mit Infizierten über Tröpfcheninfektion und Hautkontakt
Krankheitsverlauf/ Symptome	lange latente Infektion und niedrige Erregermanifestation; bei Krankheitsausbruch Befall der Haut, peripherer Nerven, oberer Atemwege sowie selten andere Organe; erst Ausschlag, dann Deformationen wegen peripher verstopfter Blutgefäße und absterbender Nervenzellen; Gefühllosigkeit führt häufiger zu Folgeverletzungen
Diagnostik	vorrangig anhand sehr typischer Symptome; unterstützend Mikroskopie von Wundabstrichen; Lepromintest (Erregerstammnachweis)
Verbreitung	Länder des globalen Südens: Inzidenz 2012: 0,23 Mio. Erkrankungen (seit 2004 global sinkende Werte); Mortalität 2012: 7.800 (WHO GHO)
Prävention	keine Impfung; Hygiene/Infektionsschutz einhalten
Behandlung	heilbar (auch Spontanheilung möglich); je nach Erkrankungsstadium 6-monatige zweifach- oder 2-Jahres-dreifachkombinierte Antibiotikatherapie (Rifampicin [1960er Jahre]/Dapson [1947], gegebenenfalls Clofazimin [1962])
Bekämpfung	12 lepraspezifische WHA-Resolutionen seit 1949 mit Programmen und Strategien zur Eliminierung; WHO-Strategie u. Roadmap mit mehreren Komponenten u. a. Arzneimittelspendenprogramm (Novartis: unlimitierte Bereitstellung Rifampicin/Clofazimin u. Dapson seit 2000); WHO verantwortet bestimmungsgemäße Verwendung, Kooperation mit anderen UN-Organisationen, staatl. Einrichtungen, NGO
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, Diagnostik

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 48 ff. u. 2013b, S. 9

Buruli-Ulkus (WHO: NTD; G-Finder: »third tier«)

Erreger	Mycobakterien (<i>Mycobacterium ulcerans</i>)
Übertragung	nicht vollständig bekannt
Krankheitsverlauf/ Symptome	schmerzlose Geschwüre an den Extremitäten, führen unbehandelt zu Deformationen/Verstümmelungen oder heilen aus
Diagnostik	anhand der sehr typischen Symptome; unterstützend auch Mikroskopie von Wundabstrichen
Verbreitung	15 (sub)tropische Länder: Inzidenz 2013: 2.527 Fälle; keine Mortalitätsangaben
Prävention	keine Impfung; Hygiene/Infektionsschutz einhalten
Behandlung	bei früher Diagnose ca. 80 % der Fälle heilbar mit 8-wöchiger Antibiotika-Kombitherapie als Injektion (Rifampicin [1960er Jahre]/Streptomycin [1940er Jahre erstes Tuberkulosemedikament); Wundpflege; chirurgische Entfernung der Geschwüre
Bekämpfung	WHA-Resolution: 57.1 (2004 Überwachung und Kontrolle); Global Buruli Ulcer Initiative (1998 WHO-initiiert, um u. a. Kontroll- und Forschungsaktivitäten zu bündeln)
FuE-Bedarf	Grundlagenforschung, Medikamentenentwicklung, präventive Impfungen, Diagnostik

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 40 ff. u. 2013b, S. 9

Endemische Treponematosen (yaws, bejel, pinta) (WHO: NTD)

Erreger	Treponemabakterien (mehrere Typen)
Übertragung	M-M; wahrscheinlich direkter Hautkontakt
Krankheitsverlauf/ Symptome	Inkubationszeit 3 bis 4 Wochen; schmerzlose juckende, nässende Hautgeschwüre, die sich ausbreiten können; Risiko für Folgeinfektionen steigt; unbehandelt entwickeln ca. 10 % der Infizierten Deformierungen im Gesicht und an den Beinen
Diagnostik	anhand sehr typischer Symptome
Verbreitung	13 endemische Länder, 2010 ca. 90.000 Erkrankungen, keine Mortalitätsangaben
Prävention	keine Impfung
Behandlung	heilbar; Antibiotikatherapie (orale Einmalgabe Azithromycin [1980er Jahre] oder intramuskuläre Einmalgabe Benzathin-Benzylpenicillin [1953])
Bekämpfung	WHA-Resolutionen: 2.36 (1949), 31.58 (1978, Kontrolle); Massenbehandlung zur Unterbrechung der Übertragungskette, WHO-Eliminierungsstrategie bis 2020
FuE-Bedarf	nicht berücksichtigt

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 44 ff. u. 2013b, S. 6 f.

<i>Trachom</i> (WHO: NTD, Typ III; G-Finder: »third tier«)	
Erreger	Bakterien (<i>Chlamydia trachomatis</i>)
Übertragung	M-M; Schmierinfektion über Schleimhautkontakte (Augen, Nase, Mund); teilweise über Fliegen, die im Kontakt mit Infizierten waren
Krankheitsverlauf/ Symptome	mehrere Krankheitsphasen, Erstinfektion meist im Kleinkindalter, tränende Augen, raue anschwellende Oberlider, Schädigung der Lymphfollikel des Oberlids, Lidvernarbungen und kontinuierlich scheuernde Wimpern führen zu Hornhautverletzungen des Auges, nach 30 bis 40 Jahren und wiederholten Reinfektionen führen die Hornhautverletzungen zu Sehbehinderungen und Erblindung
Diagnostik	anhand typischer Symptome
Verbreitung	(Sub-)Tropen, Australien: ca. 230 bis 325 Mio. Menschen in endemischen Gebieten; Prävalenz: ca. 21 Mio. erkrankt (Antibiotikabehandlung nötig) ca. 2,2 bis 7,2 Mio. (behandlungsbedürftige Sehbehinderungen), ca. 1,2 Mio. erblindet
Prävention	keine Impfung; Verbesserungen der Hygiene insbesondere der Sauberkeit des Gesichts; Aufklärung
Behandlung	in den ersten Krankheitsphasen heilbar, lokale oder systemische Antibiotikatherapie Azithromycin zur Bekämpfung der Infektion (1980er Jahre; tropentauglich sind bisher vor allem Tabletten, keine Salben oder Tropfen); bei fortgeschrittenem Stadium augenchirurgische Intervention
Bekämpfung	sieben trachomaspezifische WHA-Resolutionen seit 1950, die letzte von 2009; WHO SAFE-Strategy (Behandlung); International Coalition for Trachoma Control (ICTC, 2004),* GET 2020 (Eliminierungsstrategie), Roadmap, u. a. mit Arzneimittelspendenprogramm (Pfizer: unlimitiert, bisher mehr als 320 Mio. Dosen an International Trachoma Initiative), in Kooperation mit WHO wurden 2012 ca. 47 Mio. Menschen behandelt und 0,17 Mio. operiert; nationale Roadmaps
FuE-Bedarf	präventive Impfungen, Diagnostik

* Multistakeholder-Partnerschaft (NGO, Geldgeber, akademische Einrichtungen, privatwirtschaftliche Unternehmen, vorrangig englische und US-amerikanische Geberbeteiligung)

Quellen: CEWG 2012b; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 36 ff. u. 2013b, S. 29 f.; www.trachomacoalition.org/ (10.12.2014)

Tollwut (WHO: NTD)

Erreger	Lyssaviren (sechs Typen)
Übertragung	Biss-/Kratzwunden vor allem infizierter Hunde, seltener Wildtiere (Zwischenwirt), Fledermäuse (Zwischenwirt in Lateinamerika)
Krankheitsverlauf/ Symptome	Virus verbleibt erst in Bissnähe und vermehrt sich dort; nach ca. 3 Tagen befällt er Speichel-/Tränendrüsen und wandert über die Nervenbahnen ins Zentralnervensystem (beim Biss in die Blutbahn schneller); nach 1 bis 3 Monaten tödliche Gehirnentzündung
Diagnostik	Verdachtsdiagnose nach Verletzungen durch infizierte Tiere; kein zuverlässiger Schnelltest zum Erregernachweis
Verbreitung	indirekte Morbiditätsangaben (über 15 Mio. postexpositionelle Impfungen pro Jahr); Mortalität 2012: 35.400 (WHO GHO)
Prävention	vorbeugende Impfung mit einem Totimpfstoff (inaktivierte Viren; aktive Immunisierung) sowohl beim Menschen als auch bei Wirtstieren (orale Immunisierung z. T. mit Impfködern)
Behandlung	heilbar nur unmittelbar nach einem Biss mit postexpositioneller Impfung mit Antikörpern (passive Immunisierung); keine Therapie, wenn die Viren das Zentralnervensystem erreichen
Bekämpfung	WHA-Resolution: 3.20 (1950); unterschiedliche regionale/nationale Kontroll- und Eliminierungsstrategien (Schwerpunkt Massenimpfung von Hunden u. a. Überträgern)
FuE-Bedarf	nicht berücksichtigt

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013a, S. 30 ff.

Infektiöse Darmkrankheiten (WHO: Typ II; G-Finder: »second tier«)

Erreger	Viren (u. a. Rotaviren); Bakterien (<i>Vibrio cholerae</i> , div. Salmonellen- u. <i>E. coli</i> -Stämme, Shigellen); einzellige Parasiten (Amöben, Giardien)
Übertragung	M-M; fäkalorale Schmierinfektionen; vielfach auch durch verseuchte Lebensmittel einschließlich Wasser
Krankheitsverlauf/ Symptome	Inkubationszeit wenige Stunden bis Tage; Erreger schädigen schnell die Schleimhäute des Verdauungssystems, Folgen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, führt zu Dehydration des Körpers teilweise mit Todesfolge; bei schwerer Verlaufsform können Erreger über die geschädigte Schleimhaut in den Blutkreislauf und in andere Organe gelangen und auch diese schädigen bis hin zu Kreislaufzusammenbrüchen und Organversagen teilweise mit Todesfolge
Diagnostik	anhand sehr typischer Symptome, spezifischer Erregernachweis erfordert Labordiagnostik und ist vorrangig epidemiologisch wichtig
Verbreitung	weltweit verbreitet; Inzidenz für alle Erkrankungen 1,7 Mrd. pro Jahr, mit ca. 0,76 Mio. Todesfällen bei unter 5-Jährigen; einzelne Erreger führen zu lokal begrenzten Epidemien (z. B. Choleraausbruch nach dem Erdbeben in Haiti 2010 bis 2012: ca. 0,5 Mio. Erkrankungen, ca. 7.000 Tote; EHEC-Ausbruch in Deutschland 2011: ca. 4.000 Erkrankungen, 53 Tote (www.bfr.bund.de/de/ehec_ausbruch_2011-128212.html [11.11.2015]))
Prävention	teilweise Schluckimpfungen (Cholera, ETEC, Rotaviren [im GAVI-Programm enthalten]); Einhaltung von spezifischen Hygiene/Infektionsschutzvorschriften
Behandlung	weitgehend heilbar; orale oder intravenöse Rehydratation mit Traubenzucker-Salz-Gemisch, für Kinder zusätzlich Zinksulfate; je nach Erregerart teilweise Antibiotika oder Wurmkuren
Bekämpfung	WHO: Global Task Force for Cholera Control (GTFCC, 2012); UNICEF/WHO: Integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPD, 2013)
FuE-Bedarf	vorrangig Diagnostik, weitgehend präventive Impfungen (mit wenigen Ausnahmen), teilweise Grundlagenforschung und Medikamentenentwicklung

Quellen: CEWG 2012b; Edwards et al. 2013, S. 5; Moran et al. 2012, S. 16; WHO 2013b, S. 30; www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/ (14.11.2014)

Pneumonien (G-Finder: »second tier«)

Erreger	diverse Erreger; beim G-Finder werden bakteriell verursachte Erkrankungen (Streptokokken sind bei Kindern am häufigsten) berücksichtigt
Übertragung	M-M, Tröpfcheninfektion
Krankheitsverlauf/ Symptome	Husten, Fieber, Thoraxschmerzen, Kurzatmigkeit, schwerwiegend vor allem bei Kindern und älteren Menschen
Diagnostik	anhand typischer Symptome, Atemgeräusche abhören, bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, Ultraschall), Erregernachweis im Sputum oder Blut, Antigenuntersuchung im Urin
Verbreitung	weltweit verbreitet, höchste Prävalenz in SSA und S-Asien; 2013: Mortalität bei Kindern unter 5 Jahren: 0,935 Mio. (18 % aller krankheitsbedingten Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren)
Prävention	seit 2011: PCV-Konjugatimpfstoff (deckt 13 Serotypen ab, [im Gavi-Programm enthalten]); Grundimmunisierung mit Mehrfachimpfstoff gegen Kinderkrankheiten, Grippe; altersgerechte Ernährung (Stillkampagne in den ersten Monaten), Hygiene, saubere Raumluft
Behandlung	Antibiotika Amoxicillin (oral), Hospitalisierung nur bei schweren Krankheitsverläufen
Bekämpfung	UNICEF/WHO: Integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD, 2013)
FuE-Bedarf	Diagnostik , teilweise präventive Impfungen

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16 u. 34; UNICEF/WHO 2013; WHO 2012a, S. 19, 2013a, S. 105 ff. u. 2013b, S. 5

Meningitis (WHO: Typ II; G-Finder: »second tier«)

Erreger	diverse Erreger; beim G-Finder werden vor allem bakterielle Erkrankungen (Meningokokken, verschiedene Serotypen, seit 2013 auch Kryptokokken) berücksichtigt
Übertragung	Meningokokken: M-M, Tröpfcheninfektion; Kryptokokken: Inhalation sporenhaltiger Stäube
Krankheitsverlauf/ Symptome	Erreger gelangen über Schleimhäute und/oder Blut zu den Hirnhäuten, die sich entzünden M-Meningitis: Inkubationszeit 2 bis 10 Tage, starke Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Nackensteife, Übelkeit, Erbrechen, Überempfindlichkeit bei Licht u. Geräuschen, Bewusstseinsminderung; K-Meningitis: aidsdefinierende Erkrankung; Inkubationszeit einige Wochen bis Monate; Fieber, Kopfschmerz, psychische Alterationen in beiden Fällen Zustandsverschlechterung, unbehandelt oft tödlich
Diagnostik	Analyse von Hirn-/Rückenmarksflüssigkeit (Liquor), CT, MRT des Gehirns, mikroskopischer Erregernachweis; Schnelltest zum Antigennachweis (auch mit Serum), WHO empfiehlt Screening aller HIV-Infizierten ab einem gewissen Grenzwert der T-Helferzellen
Verbreitung	M-Meningitis: vor allem in SSA saisonale Epidemien, letzte 1996 bis 1997 mit 0,25 Mio. Erkrankungen und 10 % Todesfällen K-Meningitis: hochendemisch in SO-Asien und SSA, Morbidität: ca. 0,35 bis 1,5 Mio. HIV-Infizierte; Mortalität: ca. 0,6 Mio. weltweit, (Mortalität in SSA ca. 70 %, in HIC ca. 9 %)
Prävention	M-Meningitis: seit 30 Jahren Polysaccharideimpfung gegen Meningokokken (vier Erregerstämme) nicht geeignet für Breitenanwendung in Entwicklungsländern; 2010: MenAfriVac* Impfung (preiswerte Kombiimpfung gegen vier Erregerstämme [im GAVI-Programm enthalten]); K-Meningitis: präventive Behandlung nach positivem Schnelltest mit Fluconazole
Behandlung	M-Meningitis: Hospitalisierung; sofortige Antibiotikabehandlung mit Chloramphenicol, Ceftriaxone (WHO-Empfehlung für Entwicklungsländer); K-Meningitis: bis zu 2 Wochen Kombitherapie aus Amphotericin B (siehe Leishmaniose) und 5-Flucytosin (systemisches Antimykotikum, 1950er Jahre, WHO EML, derzeit nur ein Produzent weltweit), medizinische Überwachung der Behandlung wegen der Nebenwirkungen; dann Erhaltungstherapie mit Fluconazol über einige Wochen bis Monate
FuE-Bedarf	teilweise Diagnostik, Impfungen, Medikamente

* Nach der Epidemie in SSA 1996/97 Forderung nach Entwicklung einer neuen Impfung, die pro Dosis max. 1 US-Dollar kosten darf. 2001: MeningitisVaccine Projekt: Finanzierung Gates-Stiftung (70 Mio. in 10 Jahren), PATH (PDP) mit Partnern in den Niederlanden, USA und Indien entwickelten MenAfriVac, Erstzulassung 2010. Erste Wirksamkeitsuntersuchungen nach 2 Jahren belegen 94%igen Rückgang der Inzidenzraten (Daugla et al. 2014).

Ebolafieber

Erreger	Ebolavirus
Übertragung	Kontakt mit infizierten Wildtieren (Erregerreservoir) führt sehr selten zur Virusübertragung auf den Menschen (Zoonose); danach M-M (Schmierinfektion über unterschiedliche Körperflüssigkeiten [Blut, Speichel, Schweiß, Tränenflüssigkeit, Urin])
Krankheitsverlauf/ Symptome	Phase I (einige Tage nach der Infektion) grippeähnliche Symptome; Phase II (nach wenigen Tagen) Blutungen des Verdauungssystems, die zu Kreislaufzusammenbrüchen und Schocks führen; multiples Organversagen und septische Schocks; Post-Ebola-Syndrom (von Muskelschmerzen bis neurologische Störungen u. a. beeinträchtigt Sehvermögen) bei ca. 50 % der Überlebenden
Diagnostik	direkter Erregernachweis mittels spezifischer Labordiagnostik, wenn erste Symptome auftreten; Antikörpernachweis ist möglich, aufgrund des schnellen Verlaufs jedoch wenig zielführend, da diese erst zu spät gebildet werden
Verbreitung	bisher weitgehend lokal begrenzte Epidemien in Westafrika: gravierendster Ausbruch 2014/2015 (ca. 28.500 Erkrankungen, 40 % Todesfälle)
Prävention	keine Impfung; Isolierung Erkrankter
Behandlung	keine ursächliche Therapie; Symptombehandlung durch möglichst frühzeitige intensivmedizinische Betreuung (Fiebersenkung, Rehydratation, Stärkung des Körpers und seiner Abwehrkräfte)
Bekämpfung	2014: nach anfänglicher WHO-Fehleinschätzung zu Beginn wurde ein internationaler Gesundheitsnotfall ausgerufen, Hilfsaktionen zur Bekämpfung der Epidemie liefen verzögert an, inzwischen international abgestimmte Aktivitäten, Ebola response roadmap (www.who.int/csr/resources/publications/ebola/response-roadmap/en/) [17.12.2015]
FuE-Bedarf	bisher nicht berücksichtigt; Bedarf in allen Teilbereichen von der Grundlagenforschung bis zu Therapie; während des Ausbruchs 2014 liefen zahlreiche FuE-Aktivitäten weltweit an, auch Begleitforschung (Verhaltensänderungen, Vertrauensbildung)

Quellen: Moran et al. 2012, S. 16; www.who.int/csr/disease/ebola/en/ (11.11.2015)

Weitere sehr seltene, hochansteckende lebensbedrohliche Krankheiten, die die Kriterien von vernachlässigten armutsassoziierten Krankheiten erfüllen, sind z. B. in Ehlkes et al. 2015 im Überblick dargestellt.

EU–Handelsabkommen mit Entwicklungs– und Schwellenländern (Stand Ende 2014)

2.

Typ	Land/Region	Status
Freihandelsabkommen	Mexiko	in Kraft seit 2000
	Südafrika	in Kraft seit 2012 (Handels- u. Kooperationsabkommen)
	Südkorea	2011 abgeschlossen und vom EP ratifiziert; provisorisch in Kraft
	Anden-Gemeinschaft	Peru/Kolumbien: seit 2013 provisorisch in Kraft; Beitritt Ecuadors: 2014 Verhandlung abgeschlossen
	Singapur	2014 abgeschlossen, in Ratifikation
	MERKOSUR (gem. Markt Südamerikas)	Verhandlungen seit 1999; 2004 ausgesetzt; seit 2009 wieder aufgenommen
	ASEAN (südostasiatische Staaten)	Verhandlungen seit 2007; derzeit ausgesetzt, bi-laterale Fortführung (u. a. mit Indonesien, Thailand)
	Indien	laufende Verhandlungen seit 2007
	Indonesien	laufende bilaterale Verhandlungen seit 2011
Assoziationsabkommen	Tunesien	in Kraft seit 1995
	palästinensische Autonomiebehörde	in Kraft seit 1997
	Marokko	in Kraft seit 2000 (laufende Verhandlungen zu Freihandelsabkommen)
	Ägypten	in Kraft seit 2004
	Algerien	in Kraft seit 2005
	Chile	in Kraft seit 2005
	CAFTA (Mittelamerikanische Freihandelszone)	in Kraft seit 2012
Partnerschaftsabkommen	CARIFORUM (Karibik)	provisorisch in Kraft seit 2009
	Papua Neu Guinea	in Kraft seit 2011
	ESA (südöstliches Afrika)	in Kraft seit 2012 (Mauritius, Seychellen, Simbabwe, Madagaskar)
	CEMAC (Zentralafrika)	in Kraft seit 2014 (Kamerun)
	SADC (Südliches Afrika)	2014 abgeschlossen, in Ratifikation
	ECOWAS (Westafrika)	2014 abgeschlossen (Elfenbeinküste, Ghana), in Ratifikation
	EAC (ostafrikanische Gemeinschaft)	laufende Verhandlungen
	China	seit 2013 Verhandlungen (Investitionsabkommen)

Die einzelnen Abkommen können auf der folgenden Website nachgeschlagen werden:
[http://ec.europa.eu/world/agreements/searchByActivity.do?parent=8517&xmlname=756&actName=Trade&printActivity=\(23.1.2015\)](http://ec.europa.eu/world/agreements/searchByActivity.do?parent=8517&xmlname=756&actName=Trade&printActivity=(23.1.2015))

Quelle: nach Eimer 2012, S. 65

Produktentwicklungspartnerschaften

3.

Aeras (Global TB Vaccine Foundation; Gründung: 1997 als Nonprofit-Spin-off Sequella Global Tuberculosis Foundation; 2003 unabhängige PDP)

Ziele	Entwicklung eines Tuberkuloseimpfstoffs bis zur Zulassung und Auslizenzierung; Rationalisierung Tuberkulose-FuE
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: Rockville (USA), Niederlassungen: Südafrika und China 2013: 55 Mio. US-Dollar (davon 78% Stiftungen; 19% Regierungen)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Biotechnologieunternehmen mit ca. 160 Mitarbeitern und eigenem Laborstandort, langjährige Erfahrungen im Projektmanagement, Projekte werden teilweise inhouse durchgeführt, teilweise in Kooperation mit akademischen und industriellen Partnern; <i>Aeras</i> agiert selbst auch als Dienstleister für Impfstoffpilotserien; laut Edwards et al. (2013) Kooperation u. a. mit dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI-IB) und mit dem europäischen EDCTP.
Substanzkandidaten/ Produkte	von den weltweit 15 Substanzkandidaten in der Produktpipeline wurde die Hälfte von <i>Aeras</i> und dessen Kooperationspartnern entwickelt, derzeit in unterschiedlichen FuE-Phasen bis zu Stufe III (keine Substanz ist bisher zugelassen)
IPR-Politik	Fokus der IP-Management Strategie liegt auf der globalen Zugänglichkeit jedes marktreifen Produkts, an dem <i>Aeras</i> beteiligt ist, unterschiedliche situationsbedingte Strategien: IPR verbleibt beim Kooperationspartner und <i>Aeras</i> hat gebührenfreies, sublizenzierbares Exklusivrecht für Verteilung und Verkauf in Entwicklungsländern sowie dem öffentlichen Sektor in Schwellenländern, Partner hat die Rechte für alle Märkte in Industriestaaten und private Märkte in Schwellenländern (Typ 1); wie Typ 1 jedoch kommerzialisiert der Partner exklusiv auf allen Märkten der Industriestaaten und Schwellenländer (eine Lizenz für Schwellenländer bleibt <i>Aeras</i> vorbehalten, falls 3 Jahre nach einer Zulassung des Produkts in einem Industriestaat keine Maßnahmen für eine solche in einem Schwellenland erfolgte, Typ 2); auf Typ 1 und 2 aufbauend, Produktherstellung und Verteilung wird dem Partner übertragen, der im Gegenzug Preisdifferenzierungen für öffentliche und private Märkte zustimmt (in diesem Fall verbleiben keine IP-Rechte bei <i>Aeras</i> , Typ 3); Lizenzrechte werden einzeln verhandelt, laufende Gebühren und Entgelte werden von <i>Aeras</i> bezahlt (Typ 4); bei klinischen FuE-Projekten verbleiben alle notwendigen Rechte zur Studiendurchführung bei <i>Aeras</i> , resultierende IPR gehen in gemeinschaftlichen Besitz über oder <i>Aeras</i> behält exklusives Erstverhandlungsrecht für Verteilung und Verkauf patentierbarer Innovationen; bei geförderter externer FuE besitzt <i>Aeras</i> entweder alle relevanten IP-Rechte oder <i>Aeras</i> behält exklusives Erstverhandlungsrecht für Verteilung und Verkauf patentierbarer Innovationen
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: mehrstufige Geschäftsführung, wird durch unterschiedliche wissenschaftliche Beiräte unterstützt (Vaccine Advisory Group, Biomarkers and Correlates Working Group, Economic Working Group); extern: 2014 (im Auftrag der niederländischen Regierung) als eine von sieben geförderten PDPs evaluiert; trotz Studienabbruchs wurden die Aktivitäten zum Kapazitätsaufbau und Technologietransfer an sechs klinischen Zentren in Afrika hervorgehoben, die entwicklungspolitische Ziel umsetzten

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 25; technopolis 2014, S. 18; www.aeras.org (8.7.2015)

DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative; Gründung: 2003 durch Ärzte ohne Grenzen und andere multilaterale Organisationen)

Ziele	allgemein: DNDi und PATH führen gemeinsam die europäische PDP-Koalition an, die sich für ein stärkeres diesbezügliches Engagement einsetzt (Advocacy); konkret bis 2018: Bereitstellung von 11 bis 13 neuen Therapien gegen pädiatrische HIV-Infektion, Malaria, Protozoenkrankheiten, Helminthosen (sechs stehen bereits zur Verfügung)
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: Genf (Schweiz), Niederlassungen in den USA, Kenia, Brasilien, Indien, Malaysia, Japan 2013: 31 Mio. Euro (57% Regierungen, darunter Deutschland; 16% Ärzte ohne Grenzen; 26% Gates-Stiftung u. a. private Geber); DNDi versucht, den Anteil einzelner Geldgeber auf ca. 25% begrenzen, um eigene Strategie durchsetzen zu können; jedoch sinkt der Anteil frei verwendbarer Fördergelder seit Jahren kontinuierlich (2013 betrug er noch 35%)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Investor, Vermittler, Projekt- u. Portfoliomanagement; ohne eigene Laborstandorte u. klinische Zentren; ca. 125 Mitarbeiter steuern Projekte durch ihren Entwicklungsprozess, indem Gruppen mit komplementären technologischen Plattformen unterstützt, in integrativen Teams zusammengeführt u. teilweise als FuE-Dienstleister (CRO) beauftragt werden (mehr als 350 Partnerschaften in 43 Ländern zum Nord-Süd- und Süd-Süd-Technologietransfer, mit mehr als 50 akademischen und 20 privatwirtschaftlichen FuE-Akteuren); keine Fokussierung auf eine einzige Krankheit, Priorisierung von FuE-Maßnahmen anhand gesundheitlicher Dringlichkeit; laut Edwards et al. (2013) Kooperation mit zwei dt. MNU und zwei akademischen FuE-Akteuren
Substanzkandidaten/ Produkte	von 2007 bis 2011 wurden sechs neue Arzneimittel zugelassen (Kombitherapien gegen Malaria, afrikanische Schlafkrankheit, Leishmaniose sowie eine pädiatrische Formulierung gegen Chagas), DNDi weist selbst darauf hin, dass dies alles »low hanging fruits« waren und zukünftige Produktentwicklungen aufwendiger werden
IPR-Politik	IP-Rechte werden fallweise mit den Partnern ausgehandelt, wobei die Verfügbarkeit und Erschwinglichkeit der Arzneimittel für alle Patientengruppen im Vordergrund stehen; nach Möglichkeit wird die Veröffentlichung von Entwicklungs- und Produktionsverfahren angestrebt
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: Vorstand (Board) und Vorsitz sind oberstes Steuerungsorgan, werden unterstützt durch einen wissenschaftlichen Beirat (paritätische Nord-Süd-Zusammensetzung), der halbjährlich alle Projekte überprüft und dem Vorstand Empfehlungen zur Fortführung macht; extern: diverse Evaluationen, die letzten 2014 (einerseits im Auftrag von BMBF/DFID, andererseits durch DGIS) attestierten DNDi durchgehend hervorragende Strategien und Arbeitsweisen, die PDP wird sowohl von akademischen als auch privaten FuE-Partnern wertgeschätzt, Unsicherheiten bestehen lediglich bei Überlegungen zur Ausweitung des FuE-Spektrums (ausführlich in Boulton et al. 2014, S. 8 ff.)

Quellen: Boulton et al. 2014, S. 8 ff.; Edwards et al. 2013, S. 30; technopolis 2014, S. 19; www.dndi.org (8.7.2015)

DVI (Dengue Vaccine Initiative; Gründung: 2001 als Pediatric Dengue Vaccine Initiative; später Umorganisation zu DVI)

Ziele	Schärfung des gesellschaftlichen Bewusstseins in Bezug auf die Krankheit (Advocacy); Förderung der FuE (medizinisch-technisch, public health), Vorbereitung der Implementierung
Präsenz/ Budget	Sitz: Seoul (Südkorea) 55 Mio. US-Dollar zur Durchführung klinischer Studien von der Gates-Stiftung, 2014: 1 Mio. Euro vom BMBF (Unterstützung von zwei potenziellen Impfstoffproduzenten in Brasilien und Vietnam, um Bedarf nach Markteinführung zu möglichst niedrigen Preisen gewährleisten zu können)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	DVI ist eine gemeinsame Initiative der PDPs Sabin (USA) und IVI (Südkorea), der WHO und dem International Vaccine Access Center der Johns Hopkins University (USA); komplexe Organisationsstruktur durch das Konsortium der unterschiedlichen Organisationen; Unterstützung der Industriepartner bei der Durchführung klinischer Studien in endemischen Regionen (ähnlich zum Fallbeispiel RTS,S in Kap. IV); derzeit wird vor allem die Implementierung vorbereitet; laut Edwards et al. (2013) keine Kooperationen mit dt. FuE-Einrichtungen, jedoch erstmals BMBF-Förderung (Kap. VI.1)
Substanzkandidaten/ Produkte	mehrere Substanzkandidaten in FuE-Phasen; ChimeriVax (Sanofi Pasteur), derzeit im Zulassungsprozess (FDA: fast track)
IPR-Politik	IP-Rechte bleiben bei den Industriepartnern; detaillierte Beschreibung der Patentsituation in Krattiger et al. 2012
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: geschäftsführendes Direktorium wird zwei regionale Gremien beraten (Asien und Amerika); extern: bisher keine Evaluation

Quellen: Edwards et al. 2013; www.denguevaccines.org (20.7.2015)

EVI (European Vaccine Initiative; Gründung: 1998 als Initiative ohne Rechtsstruktur; 2009 Etablierung als Europäische Wirtschaftliche Interessenvereinigung)

Ziele	effektive Überbrückung von Grundlagenforschung und finaler Produktentwicklung durch Förderung des Engagements relevanter Stakeholder; Durchsetzung hoher wissenschaftlicher/klinischer Standards; Stärkung Impfstoff-FuE für PRND; Aufbau von FuE-Kapazitäten und Infrastrukturen in Europa und Afrika
Präsenz/ Budget	Sitz: Heidelberg (Deutschland) 2012 bis Nov. 2014: 25,5 Mio. Euro; (ausschließlich öffentliche Quellen; ca. 60 % EC u. EDCTP; 18 % BMBF [eine der vier PDP, die BMBF prototypisch gefördert hat]; nur 23 % projektungebundene Förderung); sehr geringer Anteil an Managementkosten (ca. 3 %)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	ursprünglich Netzwerk öffentlicher FuE-Akteure, Institutionalisierung war erforderlich, um klinische Studien verantworten zu können (EC/EDCTP-Förderanforderungen); heute Projekt- u. Portfoliomanagement durch elf Vollzeitekräfte, sie koordinieren die Aktivitäten von sechs europäischen, ausschließlich akademischen Mitgliedsorganisationen; Fokus auf frühen FuE-Phasen Finanzierung u. a. durch EU-Forschungsrahmenprogramme; danach Überführung in EDCTP-Strukturen; laut Edwards et al. (2013) Kooperation mit mehreren deutschen akademischen FuE-Akteuren, sowie einem dt. Impfstoffproduzenten, weiteren PDPs, nicht jedoch MNU.
Substanzkandidaten/ Produkte	diverse Substanzkandidaten in frühen FuE-Phasen
IPR-Politik	IP-Rechte verbleiben bei den jeweiligen FuE-Akteuren, EVI-Unterstützung enthält Klauseln, durch die Vertrieb in öffentlichen Marktsegmenten von Entwicklungsländern und Preisstaffelungen abgesichert werden
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: EVI-Board ist oberstes Entscheidungsgremium (max. drei Personen pro Mitgliedsorganisation) und bemüht sich um Projektförderung bei positiver Bewertung, wissenschaftlicher Beirat begutachtet Projektvorschläge und spricht dem Board Empfehlungen aus, jährliche Überprüfung des Projektportfolios; extern: diverse Evaluationen, die letzte 2014 (durch das BMBF und das britische Department for International Development [DFID]): begrenzte Mittel werden mit einem sehr kleinen Mitarbeiterstab sinnvoll eingesetzt; starke Ausrichtung auf Bedürfnisse in Entwicklungsländern; Zweifel gibt es an der Eignung der Rechtsstruktur und des Standorts (EVI wäre z. B. in den Niederlanden mehrwertsteuerbefreit, in Deutschland jedoch nicht) (ausführlich in Boulton et al. 2014, S. 28 ff.)

Quellen: Boulton et al. 2014, S. 28 ff.; Edwards et al. 2013, S. 25; www.euvaccine.eu/sites/default/files/uploads/docs/EVI_Booklet_Final_141001.pdf (1.6.2015)

FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics; Gründung: 2003 durch WHA)

Ziele	Entwicklung von PRND-Diagnosetools sowohl für Betroffene (Schnelltests, »easy to use«) als auch spezifischere für Labore und medizinische Fachkräfte; strategische Ziele liegen in der Beschleunigung und Lenkung des FuE-Prozesses; Zugangsverbesserungen sowie und Ausgestaltung der FuE-Agenda
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: Genf (CH); Niederlassungen in Indien, Uganda, Südafrika 2013: 42,4 Mio. Euro (75 % Regierungen, darunter Deutschland, 25 % Gates-Stiftung u. a. private Geber), der Anteil frei verwendbarer Fördermittel steigt seit Jahren (2013 auf 22 %)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Investor, Vermittler, Projekt- und Portfoliokoordination; ohne eigene FuE-Kapazitäten, ca. 30 Mitarbeiter steuern Projekte und sollen Produktentwicklung, WHO-Anerkennung und Roll-out beschleunigen; ursprünglicher Tuberkulosefokus wurde erheblich erweitert; u. a. befördert die eigene umfangreiche Biobank mit diversen regionalen Erregerstämmen die Testentwicklung und senkt FuE-Kosten; laut Edwards et al. (2013) Kooperation insbesondere mit dem Forschungszentrum Borstel und mehreren deutschen KMU.
Substanzkandidaten/ Produkte	Tuberkulose: seit 2009 neues Mikroskopieverfahren mit LED-Fluo-reszenz-anregung Kooperation Carl Zeiss [Deutschland]); automatische Tests auf DNA/RNA-Ebene ohne (TB LAMP) oder mit Detektion erster Resistenzen (Xpert MTB/RIF, USA, WHO-Empfehlung 2010; TB LPA 2 nd , Hain Lifescience, Deutschland, WHO-Empfehlung 2013); Malaria: molekularbiologischer Nachweis (Malaria LAMP, (WHO-Empfehlung 2014) (Kap. III.2.2); afrikanische Schlafkrankheit: Schnelltest (HAT RDT) und automatische Tests auf DNA/RNA-Ebene (HAT LAMP), beide bisher ohne WHO-Empfehlung; Leishmaniose: untersch. Diagnoseverfahren werden derzeit final getestet; bisher wurden »low hanging fruits« zur Anwendung gebracht, zukünftige Produktentwicklungen werden wahrscheinlich aufwendiger
IPR-Politik	IP-Rechte werden auf Fallbasis vertraglich mit den Partnern ausgehandelt; Differenzierung zwischen: kommerzielle Marktbereiche, das sind für FIND die Märkte der entwickelten Länder und der private Sektor in Entwicklungsländern. Dort behalten die Partner die Nutzungsrechte und können über die Investmentreturns FuE-Kosten refinanzieren und Neu-/Weiterentwicklungen finanzieren; nichtkommerzielle Marktbereiche, das sind für FIND der öffentliche und private Nonprofitsektor in hochendemischen Ländern. Dort strebt FIND unentgeltliche Nutzungsrechte an
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: Von 2011 bis 2013 gab es erhebliche interne Leitungsprobleme und finanzielle Defizite; das Ende der selbstständigen PDP wurde durch Umstrukturierungen und Zusatzfinanzierung zunächst abgewendet. Ähnlich wie in anderen PDPs gibt es inzwischen einen Vorstand, als oberstes Entscheidungsgremium und einen wissenschaftlichen Beirat für das Monitoring der FuE-Aktivitäten, sowie regelmäßige Berichterstattungen; extern: 2011 u. 2013 (um die Managementprobleme zu lösen) sowie 2014 (einerseits im Auftrag von BMBF/DFID, andererseits durch DGIS). Für eine Bewertung der neuen Strategie (2015–2020) war es zu früh, jedoch wurde FIND nach den disruptiven Änderungen eine bessere Positionierung und Organisation attestiert. FIND ist eine Schlüsselorganisation für die WHO, insbesondere weil nicht nur Schnelltests, sondern auch hochrelevante Laborausstattung entwickelt und Fachkräfte geschult werden.

Quellen: Boulton et al. 2014, S.18 ff.; Edwards et al. 2013, S.31; technopolis 2014, S.20; www.finddiagnostics.org (15.7.2015)

IAVI (International AIDS Vaccine Initiative; Gründung: 1996)

Ziele	ursprünglich politisches Engagement, Stärkung der FuE-Akzeptanz (insbesondere zur Durchführung klinischer Studien); FuE-Aktivitäten für einen sicheren, präventiv wirksamen, weltweit zugänglichen HIV-Impfstoff kam hinzu
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: New York (USA); Niederlassungen in den USA, Europa, Afrika u. Asien; Arbeitsschwerpunkt Entwicklungsländer 2013: 60,3 Mio. US-Dollar (breite Basis, 73 % öffentliche Finanzierung; 24 % privater Sektor; 3 % sonstiges einschließlich Einkommen aus Investitionen); 82 % des Budgets werden für FuE verwendet
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Biotechnologieunternehmen mit ca. 1.200 Mitarbeitern, die Substanzkandidaten selbst entwickeln und entsprechende FuE-Projekte managen; diverse akademische und/oder private Kooperationspartner agieren weitgehend als FuE-Dienstleister; präventiver HIV-Impfstoff; laut Edwards et al. (2013) kooperieren zwei deutsche Universitäten mit der PDP
Substanzkandidaten/ Produkte	diverse Substanzkandidaten in frühen FuE-Phasen
IPR-Politik	IAVI ist bemüht, geistige Eigentumsrechte in allen geförderten Programmen zur Entwicklung von HIV-Impfstoffen zu sichern; Ziel ist eine spätere Marktaufteilung; Auslizenzierung an MNU für kommerzielle Marktsegmente, IAVI sichert den erschwinglichen Zugang eines eventuellen HIV-Impfstoffs in nichtprofitablen Marktsegmenten
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: Vorstand mit Vorsitz wird durch einen unabhängigen wiss. Beirat unterstützt, der alle größeren FuE-Programme alle 3 bis 4 Jahre prüft; extern: für den Zeitraum von 2003 bis 2007 (im Auftrag der Weltbank): Aktivitäten von IAVI bei der Suche nach einem HIV-Impfstoff waren äußerst relevant und steuerten einen wesentlichen Mehrwert bei; 2014 (im Auftrag der niederländischen DGIS) wurde IAVI als eine von sieben geförderten PDPs evaluiert, die erwarteten FuE-Aufgaben konnten trotz eines Studienabbruchs teilweise erfüllt werden, Aktivitäten zum Kapazitätsaufbau und Technologietransfer an sieben klinischen Zentren und 13 Laboratorien in Afrika, sowie die einsetzende finanzielle Beteiligungen von afrikanischen Partnern wurden hervorgehoben, entwicklungspolitische Ziele umgesetzt

Quellen: Edwards et al. 2013, S.27 f.; Grace/Druce 2009; technopolis 2014, S.20 f.; http://iavi.org/annual_reports/2013/ (8.7.2015)

IVCC (Innovative Vector Control Consortium; Gründung: 2005 auf Initiative der Gates-Stiftung)

Ziele	allgemein: Beschleunigung FuE und Bereitstellung neuer Instrumente zur Vektorkontrolle aufgrund häufiger werdender Insektizidresistenzen; Portfolioausbau für neue chemische Substanzen; konkret bis 2020: Entwicklung von drei neuen Substanzen; 25 % Kostensenkung für IRS-Programme, Lösungen zur schnellen Effektivitätsbewertung von Vektorkontrollmaßnahmen, Entwicklung umfassender Systeme mit diversen Produkten zur Vektorkontrolle für Malaria und Dengue; pol. Engagement in Bezug auf Vektorkontrolle, Entwicklung eines nachhaltigen Geschäftsmodells
Präsenz/ Budget	Sitz: Liverpool (Großbritannien) 2013: ca. 12,6 Mio. Euro (erhebliche Abhängigkeit von der Gates-Stiftung konnte inzwischen reduziert werden auf ca. 31 %; 46 % DFID; 14 % USAID; 9 % Schweiz und etliche kleinere Geldgeber)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Investor, Vermittler, Projekt- u. Portfoliokoordination; ohne eigene FuE-Kapazitäten; ca. zehn Mitarbeiter steuern Projekte der öffentlichen und privaten Kooperationspartner systematisch durch ihren Entwicklungsprozess; laut Edwards et al. (2013) gibt es vier FuE-Projekten mit zwei dt. MNU.
Substanzkandidaten/ Produkte	zwei Langzeitinnenraumsprays zur Malariaprävention (eines in Kooperation mit Bayer CropScience, 2012 WHOPEs-Zertifizierung) (Kap. III.2.1.1); Monitoringkit zur Wirksamkeitsprüfung von Innenraumsprühkampagnen
IPR-Politik	IVCC hat kaum IP-Rechte an Produkten, vereinbart jedoch im Wege eines globalen Zugangsplans (Global Access Plan), wie ein Produkt im Erfolgsfall einzusetzen ist.
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: Kuratorium (u. a. Geldgeber, Mitglieder globaler Malariakontrollprogramme) fällt strategische Entscheidungen, wird durch zwei wissenschaftliche Expertenbeiräte unterstützt, die u. a. halbjährlich Projektentwicklungen nach festgelegten Kriterien evaluieren; extern: bisher zwei (im Auftrag der Gates-Stiftung), die erste führte zu einigen Veränderungen in der Organisationsstruktur, die zweite zu einer Fortsetzung der Finanzierung durch die Gates-Stiftung

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 32; IVCC 2014

MMV (Medicines for Malaria Venture; Gründung: 1999 auf Initiative einiger europäischer Länder, der Weltbank und philanthropischer Stiftungen)

Ziele	Senkung der Malariabelastung in endemischen Gebieten durch FuE sowie Bereitstellung neuer, effektiver, erschwinglicher Medikamente; ursprünglich bis 2010: eine Arzneimittelzulassung
Präsenz/ Budget	Sitz: Genf (Schweiz) 2014: ca. 73 Mio. Euro (1999–2014: 62 % Gates-Stiftung; 15 % DFID; 3,4 % Wellcome Trust; 3,8 % UNITAID)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Investor, Vermittler, Projekt- u. Portfoliomanagement; ohne eigene Laborstandorte und klinische Zentren; ca. 75 Mitarbeiter koordinieren öffentliche u. private FuE-Akteure, die teils als Dienstleister beauftragt werden; laut Edwards et al. (2013) beteiligt sich MMV an mehreren EDCTP-Projekten und kooperiert dort mit dt. akademischen FuE-Einrichtungen. Bilateral kooperiert die PDP auch mit je einem dt. MNU und einem KMU
Substanzkandidaten/ Produkte	weltweit größtes Produktportfolio zur Malariabekämpfung mit ca. 50 Substanzkandidaten; Zulassungen für Coartem® Dispersible (kindgerechte ACT; Kooperation mit Novartis, WHO-Präqualifikation 2009); Eurartesim® (Kooperation mit Sigma Tau, EMA-Zulassung 2011), Pyramax® (Kooperation mit Shin Poong Pharmaceutical, EMA-Stellungnahme 2012) (Kap. III.2.3)
IPR-Politik	MMV behält sich alle IP-Rechte vor, die für die FuE einschließlich Zulassung für definierte Zielgruppen erforderlich sind. Falls MMV keine IP-Rechte hat, besteht die auf einer Exklusivlizenz zur Nutzung für Entwicklung und Vermarktung des Malariamedikaments. Diese Lizenzen sollen zumindest in malariaendemischen Ländern vorzugsweise unentgeltlich eingeräumt werden. Nach der Zulassung sollen Produkte unverzüglich Entwicklungsländern zur Verfügung gestellt werden. Meist trifft MMV mit Partnern Preisabsprachen für bestimmte Märkte (Kap. III.2.3)
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: mehrstufige Geschäftsführung (Vorsitz, Vorstand) wird durch einen externen wissenschaftlichen Beirat unterstützt, der jeden Substanzkandidaten halbjährlich evaluiert. Über die Internetseiten von MMV wird der aktuelle Entwicklungsstand aller Substanzkandidaten kontinuierlich dargestellt; extern: 2005 (PDP Funders Group), 2007 (Weltbank) und 2009 (im Auftrag der niederländischen DGIS). Stets positive Bewertungen, 2009 anhand der Kriterien Leistungsfähigkeit, Relevanz, Kosteneffizienz und Gesundheitsfolgen (Grace/Druce 2009)

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 29; Grace/Druce 2009; www.mmv.org (8.6.2015)

PATH (Program for Appropriate Technology in Health; Gründung: 1977 mit mehreren PDP als Tochterorganisationen; darunter:

MVI (Malaria Vaccine Initiative; ausführlich in Kap. IV);

OWH (One World Health; bis 2011 eigenständig);

GMP (Global Microbicides Project)

Ziele	zuerst Technologien der Geburtenkontrolle/Empfängnisverhütung weltweit bekannt und zugänglich machen (Fokus: China, Indonesien); ab 1980 Erweiterung auf alle medizinisch-technischen Innovationen einschließlich FuE-Aktivitäten zur Verbesserung des globalen Gesundheitszustands; PATH ist in vielen US-zentrierten Global-Health-Netzwerken engagiert; mit DNDi führt PATH die europäische PDP-Koalition an; diese Strukturen setzen sich für ein diesbezüglich stärkeres politisches Engagement ein.
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: Seattle (USA); Niederlassungen in allen Kontinenten außer Australien, insbesondere Afrika u. Asien 2014: 305 Mio. US-Dollar (55 % Stiftungen; 25 % US-amerik. Regierung; 20 % andere Regierungen, NGO, Investitionen der Industrie)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	einzigartige Global-Health-Organisation mit etlichen Tochterorganisationen für spezifische Aufgabenfelder; Investor, Vermittler, FuE-Management u. Durchführung auch an eigenen Laborstandorten und klinischen Zentren; ca. 1.200 Mitarbeiter; Entwicklung von Substanzkandidaten, Koordination u. Durchführung klinischer Studien; Kooperationen mit öffentlichem u. privatem Sektor; Arbeitsbereiche: alle Innovationsphasen einschließlich operationelle Prozesse/Versorgung u. Service, Programme für Diagnostik (nicht nur PRND auch andere), Impfstoff- und Medikamentenentwicklung (vorrangig Malaria); laut Edwards et al. (2013) kooperiert ein dt. KMU mit dieser PDP
Substanzkandidaten/ Produkte	umfangreiches Portfolio mit Substanzkandidaten in diversen Bereichen und FuE-Phasen; Zulassungen für: Meningitisimpfung MenAfriVac® (Entwicklung in Kooperation mit WHO u. Serum Institute of India Ltd., Zulassung 2010; Roll-out über Gavi); Schnelltest für Flussblindheit (Roll-out: 2014)
IPR-Politik	Generierung eigener Erfindungen (Patentierung und/oder Veröffentlichung), bei Fremdpatenten Abwägung Global-Health-Ziele und Investitionsschutz; fallspezifische Strategien; über Lizenzvereinbarungen Produktions- und Preisabsprachen für spezielle Märkte und Regionen und Auslagerung der Produktion an Standorte mit niedriger Kostenstruktur
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: mehrstufige Geschäftsführung (Vorsitz, Vorstand, Leitungsebenen); seit 2010 Framework for Monitoring and Evaluation, reflektiert systematisch Aktivitäten zur Verbesserung der Arbeitseffektivität und erhebt kontinuierlich Daten zu Ergebnisparametern (um Geldgebern zu zeigen, was ihre Spenden bewirken) extern: 2010 Impfstoffentwicklungsprogramm (im Auftrag der Gates-Stiftung), attestierte hochfunktionelle Programmabläufe, kosteneffiziente Arbeitsweise und starkes Management*

* www.path.org/files/OTP-bcg-vacc-dev-eval.pdf, www.who.int/immunization/hpv/deliver/monitoring_and_evaluation_framework_path_2012.pdf, (15.7.2015)

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 26 f.; Rottenburg et al. 2012, S. 58 ff.; www.path.org (17.6.2015)

MVI PATH (Malaria Vaccine Initiative; Gründung: 1999 auf Initiative der Gates-Stiftung)

Ziele	allgemein: Malariaelimination im Rahmen der Malaria Vaccine Technology Roadmap (WHO, Malaria Vaccine Funders Group); Vorantreiben der FuE zu Malariaimpfstoffen sowie Absicherung der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit in Entwicklungsländern; konkret bis 2015: Zulassung Malariaimpfstoff der ersten Generation (Protektionseffizienz über 50 %, Schutzdauer länger als 1 Jahr, [Kap. IV]); konkret bis 2025: Impfstoff der zweiten Generation (Protektionseffizienz über 80 %, Schutzdauer länger als 4 Jahre)
Präsenz/ Budget	Sitz: Washington, DC (USA) Gates-Stiftung (Hauptsponsor), USAID, Exxon Mobile, Global Health Innovative Technology Fund (japanische Initiative, nationale öffentliche und private Gelder gemeinsam zu verwalten, um Technologien in Bereichen mit Marktversagen entwickeln zu können)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Investor, Vermittler, Projekt- u. Portfoliokoordination; keine eigenen Laborstandorte u. klinische Zentren; ca. 40 Mitarbeiter steuern Projekte systematisch durch ihren Entwicklungsprozess, indem Gruppen mit komplementären technologischen Plattformen unterstützt, in integrativen Teams zusammengeführt und teilweise als FuE-Dienstleister (CRO) beauftragt werden; bisher auf <i>P. falciparum</i> (Kooperation mit MNU und akademischen FuE-Akteuren; ausführlich im Fallbeispiel RTS,S; Kap. IV); zukünftig auch <i>P. vivax</i> (Kooperation u. a. mit Fraunhofer CMB [USA] bei der Entwicklung des Substanzkandidaten Pf525-VLP) neue Substanzkandidaten meist in vorklinischen FuE-Phasen; Verbesserungen im Studiendesign zur Effizienzbewertung von Substanzkandidaten; Entwicklung von Produktcharakteristiken und -zielprofilen
Substanzkandidaten/ Produkte	umfangreiches Produktportfolio in allen FuE-Phasen; Impfstoffkandidat RTS,S im Zulassungsprozess (Kap. IV)
IPR-Politik	kaum eigene IP-Rechte; Aspekte zum potenziellen Zugang werden vor Beginn jeder neuen Entwicklungsstufe verhandelt und konkretisiert, Ziel: über Lizenzvereinbarungen werden Produktions- und Preisabsprachen für Ländergruppen und nichtkommerzielle Marktbereiche vereinbart
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: hierarchische Geschäftsführung mit externem wissenschaftlichem Beirat (Vaccine Science Portfolio Advisory Council), der FuE-Aktivitäten kontinuierlich begleitet; extern: Evaluation über PATH

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 27; Rottenburg et al. 2012, S. 66 ff., S. 80 ff.; www.malariavaccine.org

<i>TB Alliance</i> (Global Alliance for TB Drug Development; Gründung: 2000)	
Ziele	Entwicklung neuer, schneller wirkender Medikamente gegen TB, die deutlich vereinfachter anwendbar und damit weniger kosten- und aufwandsintensiv hergestellt und verabreicht werden können (affordable, adopted, accessible)
Präsenz/ Budget	Hauptsitz: New York (USA); Niederlassungen Belgien und Südafrika 2013: ca. 46 Mio. US-Dollar (ca. 90 % Spenden; 5 % Fördermittel)
Geschäfts- modell/ Tätigkeits- bereiche	Investor, Vermittler, Projekt- u. Portfoliokoordination, ohne eigene Laborstandorte u. klinische Zentren; ca. 50 Mitarbeiter beauftragen FuE-Akteure als Dienstleister und/oder unterstützen Beiträge der Partner; Kooperation mit der FDA zur Vereinfachung von Studiendesigns zum Test von Wirkstoffkombinationen; die PDP beteiligt sich an mehreren EDCTP-Projekten und kooperiert dadurch mit der LMU und Bayer HealthCare AG
Substanz- kandidaten/ Produkte	weltweit größtes Produktportfolio zur Tuberkulosebekämpfung; mehr als 20 aktive Entwicklungsprogramme und Kandidaten in neun Medikamentenklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen; Unterstützung eines MNU bei der Entwicklung von SIRTURO™ (erstes neues Medikament zur Behandlung medikamentenresistenter Tuberkulose nach 50 Jahren, 2012 von der FDA im beschleunigten Orphan Drug Verfahren zugelassen [bereits nach Phase II]); Therapievereinfachung durch neue Wirkstoffkombinationen
IPR-Politik	zahlreiche Lizenz- und Partnerschaftsvereinbarungen, die darauf abzielen, dass neue Medikamente bezahlbar, verfügbar und in ressourcenarmen Ländern einsetzbar werden; TB Alliance schloss gemeinsam mit DNDi die erste unentgeltliche Lizenzvereinbarung zwischen zwei PDP ab, in deren Rahmen nun getestet werden kann, inwieweit Wirkstoffe von TB Alliance als Therapie für verschiedene andere PRND geeignet sind
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: mehrstufige Geschäftsführung (Vorsitz, Vorstand), die durch einen wissenschaftlichen Beirat (Mitglieder aus Universitäten, anderen PDPs und der Pharmaindustrie) unterstützt wird; extern: 2009 (im Auftrag der niederländischen DGIS) und 2011 (im Auftrag von Irish Aid). Die Ergebnisse der Evaluationen ergaben, dass TB Alliance eine nach den Kriterien der Evaluation effektive und effiziente PDP ist.

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 29; www.tballiance.org/annualreport2013/downloads/2013_GATB_Financial_Report.pdf (8.7.2015)

<i>TBVI</i> (TuBerculosis Vaccine Initiative; Gründung: 2004 im Rahmen von EU-Projekten)	
Ziele	allgemein: globaler Zugang zu bezahlbaren Tuberkuloseimpfstoffen; FuE-Fokus: Schwerpunkt prä- und frühklinische Impfstoffe und Biomarker; Beschleunigung von FuE-Prozessen, Stärkung von Transparenz und effektivem Ressourceneinsatz, Vernetzung FuE-Akteure, Wissensaustausch
Präsenz/ Budget	Sitz: Lelystad (Niederlande) Seit 2004 über EC-Forschungsrahmenprogramme; 2010–2017: 46,5 Mio. Euro (82 % EC; 2 % EDCTP; 9 % Gates-Stiftung; 6 % Regierungen; 3 % sonstige)
Geschäftsmodell/ Tätigkeitsbereiche	Netzwerkkoordinator, Vermittler, Projekt- u. Portfoliokoordination ohne eigene Labor- und Produktionsstätten; ca. zehn Sekretariatsmitarbeiter koordinieren die mit Aeras abgestimmten Aktivitäten der nahezu ausschließlich akademischen Partner in Europa und Afrika; Stärkung und Vernetzung von FuE-Akteuren und Weiterentwicklung von Substanzkandidaten wesentlich über umfangreiche europäische Forschungsprojekte: FP6/7: TBVAC (2004–2009), NEWTBVAC (2010–2013), TBVAC2020 (2015–2019); EDCTP: TBTEA, an denen sich mehrere deutsche akademische FuE-Einrichtungen und einige KMU beteiligen.
Substanzkandidaten/ Produkte	diverse Substanzkandidaten in unterschiedlichen FuE-Phasen, darunter VPM1002 in Phase IIa
IPR-Politik	IP-Rechte verbleiben bei FuE-Partnern; Zugänglichkeit und Erschwinglichkeit für unterentwickelte Märkte und Regionen sind Bedingung für jedes projektbezogene Engagement von TBVI.
Entscheidungen/ Evaluationen	intern: Kuratorium und Sekretariat werden durch unabhängige Expertenteams beraten; extern: durch europäische Projektbewilligungsverfahren, bisher keine externe Evaluation der gesamten Prozessabläufe der Organisation

Quellen: Edwards et al. 2013, S. 27; Moldenhauer et al. 2012, S. 86 f.; www.tbvi.eu (20.6.2015)

Deutsche FuE-Einrichtungen mit PRND-Aktivitäten (2010 bis 2013)

4.

FuE-Akteur	Aktivitätsbereiche
Universitäten bzw. Universitätskliniken	
<i>mit vielfachen Projektbeteiligungen (10 und mehr)</i>	
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)	Schwerpunkte Tuberkulose u. HIV/Aids, auch andere NTD; alle Produktgruppen und FuE-Phasen, umfangreiche Projektmanagementenerfahrung; vielfache z. T. langjährige Kooperationen mit FuE-Akteuren in SSA; Ansprechpartner für zwei vom BMBF geförderte afrikanische Forschungsnetzwerke
Eberhard Karls Universität Tübingen (EKU)	Schwerpunkte Malaria u. Helminthosen, auch andere NTD, alle Produktgruppen und FuE-Phasen; umfangreiche Projektmanagementenerfahrung; langjährige Kooperationen mit FuE-Akteuren in SSA
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (RKU)	Schwerpunkte HIV/Aids, Malaria, Denguefieber; vor allem Medikamente, auch andere Produktgruppen u. FuE-Phasen in operationellen Prozessen, umfangreiche Projektmanagementenerfahrung (Leitung des nationalen Sonderforschungsbereichs Kontrolle tropischer Infektionskrankheiten; langjährige Kooperationen mit FuE-Akteuren
<i>mit mehrfachen Projektbeteiligungen (3 bis 9)</i>	
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Helminthosen, alle Produktgruppen, Mechanismen, Ansprechpartner eines entsprechenden BMBF-geförderten afrikanischen Forschungsnetzwerks (Filariose)
Universität Regensburg	Schwerpunkt Impfstoffentwicklung, HIV/Aids u. a. NTD
Universität Hamburg	HIV/Aids u. a. NTD, Medikamente, Mechanismen
Charité (Universitätsmedizin Berlin)	vorrangig Leishmaniose, Impfstoffe u. Diagnostik
Technische Universität Braunschweig	Protozoenkrankheiten, Medikamente, Mechanismen
Julius-Maximilians-Universität Würzburg	HIV/Aids, Medikamente, PRND-Grundlagenforschung (DFG SFB Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten)
<i>mit einzelnen Projektbeteiligungen (1 bis 2)</i>	
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg	HIV/Aids, Tuberkulose, Impfstoffe, Mechanismen
Johannes Gutenberg-Universität Mainz	HIV/Aids Medikamente, Mechanismen/klinische Prüfung

FuE-Akteur	Aktivitätsbereiche
Technische Universität München (TUM)	Infektionskrankheiten, Medikamente; Ansprechpartner eines BMBF geförderten afrikanischen Forschungsnetzwerks (Zystizerkose)
Universität Ulm	Tuberkulose, Impfstoffe, Mechanismen
Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Infektionskrankheiten, Mechanismen
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Helminthosen, Medikamente, Mechanismen
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.	Protozoenkrankheiten, Medikamente, Mechanismen
Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg (HAW)	Malaria, Impfstoffe, Mechanismen
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Helminthosen, Medikamente, Mechanismen
Ruhr-Universität Bochum	HIV/Aids, Medikamente, Mechanismen
RWTH Aachen	HIV/Aids, Medikamente, Mechanismen
Technische Universität Clausthal	KMU-Unterstützung, HIV/Aids, Tuberkulose, Medikamente, Mechanismen
Tierärztliche Hochschule Hannover	Tuberkulose, Medikamente
Universität des Saarlandes	HIV/Aids, Virenbiobank
Universität Duisburg-Essen	Infektionskrankheiten, Mechanismen
Universität Hohenheim	Malaria, Vektorkontrolle
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	Denguefieber, Mechanismen
Universität zu Köln	HIV/Aids, Mechanismen
außeruniversitäre öffentlich finanzierte Forschungseinrichtungen	
<i>mit vielfachen Projektbeteiligungen (10 und mehr)</i>	
Forschungszentrum Borstel Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB) (LG)	Schwerpunkt Tuberkulose, Diagnostik; Koordinator des intern. Expertennetzwerks TBnet
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI-IB)	Schwerpunkt Tuberkulose, alle Produktbereiche
<i>mit mehrfachen Projektbeteiligungen (3 bis 9)</i>	
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) (LG)	div. PRND, alle Produktbereiche
European Vaccine Initiative (EVI)	Schwerpunkt Malaria, Impfstoffe
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)	Schwerpunkt Tuberkulose, alle Produktbereiche
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung (MPI-KG)	Malaria u. a.; Impfstoffe u. a.
Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)	Tuberkulose, Medikament
<i>mit einzelnen Projektbeteiligungen (1 bis 2)</i>	
Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG)	Tuberkulose, Medikamente

FuE-Akteur	Aktivitätsbereiche
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT)	HIV/Aids, Tuberkulose, Impfstoffe/Diagnostik
Robert Koch-Institut (RKI)	HIV/Aids, Medikamente; Ansprechpartner eines BMBF geförderten afrikanischen Forschungsnetzwerks
Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) (Ressortforschungseinrichtung, BMEL)	Vektorkontrolle
Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS)	Tuberkulose, Medikamente
Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (HKI) (LG)	Tuberkulose, Medikament
Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie (HPI) (LG)	HIV/Aids, Medikament
Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME)	HIV/Aids, Medikamente, Mechanismen
Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK Gatersleben)	HIV/Aids, Medikamente, Mechanismen
Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie	HIV/Aids, Medikamente, Mechanismen
Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Ressortforschungseinrichtung, BMG)	Tuberkuloseimpfstoff
unabhängige und/oder gemeinnützige Einrichtungen	
<i>mit einzelnen Projektbeteiligungen (1 bis 2)</i>	
Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e. V. (DAHV)	Lepra, Buruli-Ulkus, Diagnostik u. Impfstoffe
Missionsärztliche Klinik Würzburg Gemeinnützige Gesellschaft mbH	Infektionskrankheiten, Grundlagenforschung
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP)	Malaria, Medikamente
Süddeutsches Institut für Empirische Sozialforschung e. V. (SINE)	Vektorkontrolle
Zentrum für Angewandte Energieforschung e. V. (ZAE Bayern)	Buruli-Ulkus, Medikament

FuE-Akteur	Aktivitätsbereiche
kleine und mittlere Unternehmen (KMU) – (Biotechnologie)	
<i>mit mehrfachen Projektbeteiligungen (3 bis 9)</i>	
Lionex GmbH	Diagnostik, v. a. Tuberkulose
Partec GmbH	Diagnostik
IDT Biologika GmbH (Impfstoffwerk Dessau-Tornau)	Impfstoffe, Herstellung
VPM GmbH (Vakzine Projekt Management)	Impfstoffe, klinische Prüfung, bisher Tuberkulose
<i>mit einzelnen Projektbeteiligungen (1 bis 2)</i>	
eurice GmbH (European Research and Project Office)	Managementservice bei EU-Projekten
GeneArt AG	Impfstoffe, HIV/Aids
Hain Lifescience GmbH	Diagnostik, Malaria
Altona Diagnostics Technologies GmbH	Diagnostik, Denguefieber
AMPTEC GmbH	Prävention, Denguefieber
ArtemiFlow GmbH	Produktionsprozess Artemisinin, Malaria
Biogents AG	Vektorkontrolle Malaria
Chiracon GmbH	Medikamente HIV/Aids
Cilian AG	Immunisierungsstrategien Malaria
Graphinity Pharmaceuticals GmbH	Medikamente Protozoenkrankheiten
I-LSE GmbH (Institute for Life Sci- ences and Environment)	Medikamente HIV/Aids
IVD Gesellschaft für innovative Vete- rinärdiagnostik GmbH	Diagnostik Tuberkulose
Jomaa Pharma GmbH	Medikamente Malaria
KESSEL medintim GmbH	Prävention sexuell übertragbarer Krankheiten
MalVa GmbH	Impfstoffe, Malaria
MicroCoat Biotechnology GmbH	Diagnostik, Protozoenkrankheiten
microfluidic ChipShop GmbH	Diagnostik NTD
MOLISA GmbH	Medikamente, Protozoenkrankheiten
Mologen AG	Impfstoffe, Protozoenkrankheiten
NeuroProof GmbH	Substanzentwicklung, Vektorkontrolle
PARI Pharma GmbH	Diagnostik, Tuberkulose
PEPperPRINT GmbH	Impfstoffe, Malaria
R-Biopharm AG	Diagnostik, Helminthosen
Sartorius- AG	Medikamente, HIV/Aids
TRION Research GmbH	Impfstoffe Helminthosen

multinationale Unternehmen*mit vielfachen Projektbeteiligungen (10 und mehr)*

Bayer AG; HealthCare; CropScience Medikamente, Tuberkulose, Helminthosen
Vektorkontrolle, Malaria u. a. moskitoübertragene Krank-
heiten

mit mehrfachen Projektbeteiligungen (3 bis 9)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Medikamente, HIV/Aids

BASF SE Vektorkontrolle, Malaria u. a. moskitoübertragene Krank-
heiten

Merck Serono GmbH Medikamente, Malaria, Helminthosen

mit einzelnen Projektbeteiligungen (1 bis 2)

Astellas Pharma GmbH Medikamente, Helminthosen

Carl Zeiss MicroImaging GmbH Diagnostik, Tuberkulose

Quelle: nach Edwards et al. 2013, S.74 ff.

Deutsche Beteiligung an EDCTP-Projekten**5.**

Projektbeschreibung	deutscher Beitrag	weitere FuE-Akteure
HIV/Aids		
2LADY (Nr. 2.1.5): Vergleich unterschiedlicher Zweitlinientherapien (Phase III, Laufzeit: 2009–2014); Koordinator: Universität Montpellier	LMU (FuE-Partner) dt. öffentliche Kofinanzierung (BMBF, DLR und/oder FuE-Einrichtungen)	Europa: 4 (2 Länder) Afrika: 5 (4 Länder)
PROMPT (2.1.7): Vermeidung von Tuberkulosekoinfektionen (Phase III, 2010–2013); Koordinator: Universität Amsterdam	Universität Tübingen (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (2 Länder) Afrika: 5 (4 Länder)
VITA Studies (2.1.12): Vermeidung Mutter-Kind-Übertragung (Phase II, 2007–2012); Koordinator: Kilimanjaro Christian Medical Centre (Tansania)	Universität Mainz (FuE-Partner) Boehringer Ingelheim (Substanzlieferant)	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 2 (2 Länder)
Li in HAND (2.1.14): Vermeidung kognitiven Leistungsabfalls bei HIV-Positiven (Phase II, 2012–2014); Koordinator: Groote Schuur Hospital (Südafrika)	Universität Würzburg (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 1 FuE-Partner Afrika: 1 FuE-Partner

Projektbeschreibung	deutscher Beitrag	weitere FuE-Akteure
PedVacc (2.1.15): HIV-Impfstoff-kandidat (Phase I, 2008–2012); Koordinator: Universität Oxford	IDT Biologika GmbH (Substanzlieferant)	Europa: 4 (4 Länder) Afrika: 1 FuE-Partner USA: 1 FuE-Partner, Gates-Stiftung (Kofinanzierung)
TaMoVac-01 (2.1.16): HIV-Impfstoffkandidat, (Phase I, 2008–2012); Koordinator: Muhimbili University College of Health Sciences (Tansania)	LMU (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 3 (2 Länder) Afrika: 5 (2 Länder) USA: WRAIR (Substanzlieferant), Gates-Stiftung (Kofinanzierung)
TaMoVac II (2.1.17): HIV-Impfstoff-kandidat (Phase II, 2009–2014); Koordinator: Muhimbili University College of Health Sciences (Tansania)	LMU (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 3 (2 Länder) Afrika: 4 (2 Länder)
AfrEVacc (Nr. 2.1.29): Epidemiologie zur Vorbereitung von HIV-Impfstudien in mehreren afrikanischen Ländern (2008–2012); Koordinator: Imperial College London	LMU, Universität Regensburg (FuE-Partner)	Europa: 7 (5 Länder) Afrika: 6 (3 Länder) USA: 1 FuE-Partner, Gates-Stiftung u. USAID (Kofinanzierung)
FATI (7.4.; Member States Initiated Project): Verbesserung Second-line-Behandlung (Phase II; 2011–2014); Koordinator: LMU	LMU (Koordinator, Studienverantwortung) Uniklinik Hamburg-Eppendorf, BNITM, I-LSE GmbH (FuE-Partner) Chiracon GmbH (FuE-Partner, Substanzlieferant u. Kofinanzierung) dt. öffentl. u. priv. (Heidelberg Pharma AG) Kofinanzierung	Europa: 4 (1 Land) Afrika: 6 (5 Länder) Und je 1 Partner bei der UNIDO u. in Vietnam
Godwin Nchinda (5.1.17. Senior Fellowship): Impfstoffentwicklung (Präklinik; 2011–2013); Koordinator: International Reference Centre Chantal Biya (Kamerun)	Ruhr Universität Bochum (FuE-Partner)	USA: Rockefeller University (FuE-Partner)
Tuberkulose		
HIV-TB Pharmagene (3.1.2): HAART mit/ohne TB (Phase IV, 2007–2012); Koordinator: Karolinska Institute (Schweden):	Universität Heidelberg (FuE-Partner u. Kofinanzierung)	Afrika: 4 (3 Länder)

Projektbeschreibung	deutscher Beitrag	weitere FuE-Akteure
PPK.DDK – HIV and TB medications (3.1.3): Dosisoptimierung bei Kombination (Phase IIb, 2006–2010); Koordinator: University of Cape Town (Südafrika)	Boehringer Ingelheim (Substanzlieferant)	Europa: 3 (3 Länder) Afrika: 5 (3 Länder) USA: 1 Partner
Rifaquin (3.1.4): Verkürzung verfügbarer Behandlungsregime (Phase III, 2006–2012); Koordinator: St. George's University of London	Bayer (Substanzlieferant)	Europa: 3 (1 Land) Afrika: 9 (5 Länder)
PanACEA REMox I and II (3.1.5): Verkürzung der TB-Behandlung (Phase III, 2005–2013); Koordinator: University College London	LMU (FuE-Partner) Bayer (Substanzlieferant, bei REMox I auch Kofinanzierung)	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 11 (6 Länder) PDP: TB Alliance (Studienverantwortung u. Kofinanzierung) USA: Gates-Stiftung (Kofinanzierung REMox II)
PanACEA-SQ109 (3.1.7): neues TB-Medikament (Phase I-III, 2009–2013); Koordinator: LMU	LMU (Koordinator, Studienverantwortung) Universität Tübingen (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 7 (4 Länder) USA: Substanzlieferant, Gates-Stiftung (Kofinanzierung)
PanACEA MAMS study (3.1.8): Verkürzung der TB-Behandlung (Phase III, 2012–2014); Koordinatoren: LMU, University of St Andrews, Universität Nijmegen	LMU (Koordinator, Studienverantwortung) Bayer (Substanzlieferant)	Europa: 3 (2 Länder) Afrika: 7 (3 Länder)
TB-021 (3.1.13): Impfstoffkandidaten (Phase II, 2012–2014); Koordinator: Universität Oxford	IDT Biologika GmbH (Substanzlieferant)	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 2 (2 Länder) PDP: Aeras
TB NEAT (3.1.16): Entwicklung TB-Diagnostika (2010–2014); Koordinator: Universität Cape Town (Südafrika)	LMU (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 3 (3 Länder) Afrika: 6 (4 Länder) PDP: FIND
TB CHILD (3.1.17): TB-Diagnostika (2010–2013); Koordinator: Ifakara Health Research and Development Centre (Tansania)	LMU (FuE-Partner) Lionex GmbH, Pari pharma (Substanzlieferanten) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (3 Länder) Afrika: 2 (2 Länder) PDP: FIND

Projektbeschreibung	deutscher Beitrag	weitere FuE-Akteure
AE TBC (3.1.18): TB-Diagnostika (2010–2013) ; Koordinator: Stellenbosch University (Südafrika)	MPI IB, Eurice GmbH (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 3 (3 Länder) Afrika: 6 (5 Länder)
Diacon (3.1.22): Anwendungserweiterung (Phase II, 2013–2015); Koordinator: Stellenbosch University (Südafrika)	FZB (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 2 (1 Land) Afrika: 1 Partner
PanBIOME (3.1.23): Biomarkerkandidaten (Präklinik, 2012–2015); Koordinator: University of St Andrews	LMU (FuE-Partner)	Europa: 4 (2 Länder) Afrika: 4 (3 Länder) PDP: TB Alliance Kooperation mit Innovative Medicine Initiative (IMI PreDiCT-TB)
PZA-RTBA (3.2.24): Epidemiologie (2012–2014); Koordinator: LMU	LMU (Koordinator) FZB (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (3 Länder) Afrika: 7 (6 Länder)
TBTEA (7.5.; Member States Initiated Project): TB Impfstoffkandidaten; Know-how-Hub (2011–2013); Koordinator: MPI-IB	MPI-IB (Koordinator) VPM GmbH (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 5 (1 Land) Afrika: 6 (6 Länder) PDP: Aeras weitere Kofinanzierung u. a. EU FP7, Gates-Stiftung
Malaria		
4ABC study (4.1.1): Wirksamkeitsbewertung unterschiedlicher Kombitherapien (mehrarmige Phase-III-Studie, 2005–2010); Koordinator: Prince Leopold Institute of Tropical Medicine (Belgien)	Universität Tübingen (FuE-Partner)	Europa: 5 (5 Länder) Afrika: 10 (7 Länder) PDP: MMV
SMAC-II and III (4.1.2): Dosisoptimierung/Anwendungserweiterung (mehrarmige Phase-II-Studie, 2006–2013); Koordinator: Universität Tübingen	Universität Tübingen (Koordinator, Studienverantwortung) Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie, Stuttgart (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 6 (5 Länder) PDP: MMV (Studienverantwortung u. Kofinanzierung)
MiPPAD (4.1.4): Therapieüberwachung (Phase VI, 2008–2014); Koordinator: Hospital Clinic of Barcelona	Universität Tübingen (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (3 Länder) Afrika: 5 (4 Länder) USA: 1 FuE-Partner

Projektbeschreibung	deutscher Beitrag	weitere FuE-Akteure
WANECAM (4.1.6): Therapieüberwachung (Phase III u. IV, 2009–2014); Koordinator: Malaria Research & Training Center (Mali)	Universität Heidelberg (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (4 Länder) Afrika: 5 (4 Länder) PDP: MMV
FosClin (4.1.8): Fixdosistherapie (Phase III, 2010–2011, Studienabbruch wegen unzureichender Wirksamkeit); Koordinator: Universität Tübingen	Universität Tübingen (Koordinator)	Afrika: 1 FuE-Partner
GMZ2 (4.1.9): Entwicklung Impfstoffkandidat (Phase I + II, 2009–2014); Koordinator: Statens Serum Institut (SSI) (Dänemark)	Universität Tübingen (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Afrika: 5 (5 Länder) PDP: EVI
MVVC (4.1.10): zwei Impfstoffkandidaten (Phase II, 2009–2013); Koordinator: EVI	EVI (Koordinator) IDT Biologika GmbH (Substanzlieferant)	Europa: 2 (2 Länder) Afrika: 4 (4 Länder) PDP: EVI
MVVC2 (4.1.11): Impfstoffkandidat (Phase I, 2012–2014); Koordinator: EVI	EVI (Koordinator)	Europa: 4 (4 Länder) darunter ein Industriepartner Afrika: 6 (5 Länder) PDP: EVI
P27ACTB (4.1.12): Impfstoffkandidat (Phase I, 2012–2014); Koordinator: Ifakara Health Research and Development Centre (Tansania)	EVI (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 1 FuE-Partner Afrika: 1 FuE-Partner PDP: EVI, IDRI (ein Substanzlieferant)
PfSPZ Challenge Study (4.1.13): Impfstoffkandidat (Phase I, 2012–2014); Koordinator: Kenya Medical Research Institute	Universität Tübingen (FuE-Partner) dt. öffentl. Kofinanzierung	Europa: 4 (4 Länder) Afrika: 7 (7 Länder) USA: 1 FuE-Partner u. Substanzentwickler
Kreidenweiss (7.8.; Member States Initiated Project): Diagnostik (2012–2014); Koordinator: Universität Tübingen	Universität Tübingen (Koordinator)	Europa: 1 FuE-Partner Afrika: 1 FuE-Partner
Munguambe (8.1. Joint Call by Member States): Impact assessment Impfstoffkandidaten (2011–2013); Koordinator: Manhica Health Research Center (Mosambik)	Universität Tübingen (FuE-Partner)	Europa: 2 (1 Land) Afrika: 2 (2 Länder)

Asante (8.3. Joint Call by Member States): Impact assessment Impfstoffkandidaten (2011–2013); Koordinator: Kintampo Health Research Center (Ghana)	EVI (FuE-Partner)	Europa: 1 FuE-Partner Afrika: 4 (4 Länder)
PFRGIT (12.1.2. Joint Programme Activities): Standardisierung und Implementierung von Laborverfahren (2009–2012); Koordinator: Universität Tübingen	Universität Tübingen (Koordinator)	Europa: 1 FuE-Partner Afrika: 2 (1 Land)

Quelle: EDCTP 2014b

Abbildungen**6.**

Abb. II.1	Prognostizierte Lebenserwartung weltweit (2010 bis 2015)	41
Abb. II.2	Die »großen Drei«: Mortalität pro 1 Mio. Einwohner (Weltbank-Ländergruppen)	55
Abb. II.3	Krankheitsbedingter Verlust gesunder Lebensjahre (DALYs pro 100.000 Personen) Weltbank-Ländergruppen (2005, 2010)	57
Abb. II.4	Entwicklungspipeline der Substanzkandidaten (2012)	66
Abb. II.5	Öffentliche FuE-Aufwendungen ausgewählter Länder für vernachlässigte Krankheiten (absolut; 2013)	69
Abb. II.6	Öffentliche FuE-Aufwendungen ausgewählter Länder für vernachlässigte Krankheiten (relativ pro BIP, 2013)	70
Abb. III.1	Lebenszyklus der Plasmodien	77
Abb. III.2	Globale Malariaprogramme: Ansatzpunkte zur Krankheitsbekämpfung	78
Abb. IV.1	FuE-Phasen des pharmakologischen Innovationssystems	105
Abb. IV.2	Bestandteile des Impfstoffkandidaten RTS,S	112
Abb. IV.3	Verlauf der klinischen Studie (Phase II) Malariaerkrankungen nach RTS,S- bzw. Kontrollimpfung	120
Abb. IV.4	Klinische Studie Phase III des Malariaimpfstoffkandidaten RTS,S: afrikani- sche Studienzentren und deren akademische Partner	126
Abb. IV.5	Instrumente zur Stärkung von PRND-FuE (Teil 1)	141
Abb. V.1	FuE-Akteure und Finanzierungsmechanismen	147
Abb. V.2	Ritonavir: Anzahl der Patentfamilien	156
Abb. V.3	FuE-Aufwand und Marktschwächen bei vernachlässigten Krankheiten	189
Abb. V.4	Instrumente zur Stärkung von PRDN-FuE (Teil 2)	190
Abb. VI.1	EDCTP-Mitgliedsländer und Projektteilnahme (Stand 2015)	208
Abb. VI.2	PDP: Förderungen im Vergleich	216
Abb. VI.3	Instrumente zur Stärkung von PRND-FuE (Teil 3)	238
Abb. VII.1	Deutsche Akteurslandschaft zu PRND-FuE (2010 bis 2013)	247

Kästen	7.
Kasten Z.1	FuE-Aufwand am Fallbeispiel eines Impfstoffkandidaten 14
Kasten II.1	Vernachlässigte Krankheiten – Definitionen 45
Kasten II.2	Indikatoren der globalen Krankheitslast 50
Kasten III.1	PDP-Kooperation (Beispiel: Insektizidsprühsystem) 81
Kasten III.2	Entwicklung eines langwirksamen Bettnetzes und Joint-Venture-Produktion 83
Kasten III.3	PDP-Kooperation (Beispiel: Diagnosekit) 89
Kasten III.4	PDP-Kooperation (Beispiel: Arzneimittel) 92
Kasten IV.1	Kooperationen in der Grundlagenforschung zu Malaria 105
Kasten IV.2	Gemeinsame Nutzung von Substanzbibliotheken 109
Kasten IV.3	Erreger-Biobank für die Testentwicklung (Beispiel) 112
Kasten IV.4	Internationale klinische Studienregister 116
Kasten IV.5	Vernetzung der FuE-Akteure in Afrika 118
Kasten IV.6	Vernetzung der Fachaufsicht in Afrika 123
Kasten IV.7	Maßnahmen der Zulassungsbehörden in Industrieländern zur Unterstützung von PRND-FuE 128
Kasten IV.8	Globale Programme zur Produktbereitstellung 132
Kasten V.1	Preisentwicklung nach Patentablehnung (Beispiel HIV/Aids) 165
Kasten V.2	Preisentwicklung durch Zwangslizenzen (Beispiel HIV/Aids) 171
Kasten V.3	Kooperation im Rahmen des MPP (Beispiel) 183
Kasten VI.1	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung 194
Kasten VI.2	Access to Medicine Index 202
Kasten VII.1	Förderung der Entwicklung des Tuberkuloseimpfstoffkandidaten VPM1002 253

Tabellen		8.
Tab. II.1	Vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten: Klassifikationen	47
Tab. II.2	Die »großen Drei«: Morbidität und Mortalität (Mio. Menschen) (Weltbank-Ländergruppen)	54
Tab. II.3	Die »großen Drei« und NTD: Anteile an globaler Krankheitslast für 2005 u. 2010 (Weltbank-Ländergruppen)	56
Tab. II.4	Entwicklungsländerspezifischer FuE-Bedarf zu vernachlässigten Krankheiten (G-Finder)	63
Tab. II.5	Produktkandidaten gegen vernachlässigte Krankheiten	65
Tab. II.6	Gesamte FuE-Aufwendungen für vernachlässigte Krankheiten 2013 (Mio. US-Dollar) (G-Finder)	68
Tab. III.1	Differenzierung des globalen PRND-Marktes	96
Tab. IV.1	Wirksamkeit von RTS,S bis 18 Monate nach Impfschema (berechnet für Intention-to-treat-Population*)	127
Tab. IV.2	Reichweite globaler Programme zur Unterstützung des Produktzugangs	134
Tab. V.1	Maßnahmen zur Abwendung von Marktversagen in Industrieländern, Übertragbarkeit auf vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten	158
Tab. V.2	TRIPS-Flexibilitäten: zusammenfassende Bewertung	176
Tab. VI.1	Zusammenfassende Bewertung der öffentlichen FuE-Förderung durch/in Deutschland	203
Tab. VI.2	Zusammenfassende Bewertung der europäischen FuE-Förderung	211
Tab. VI.3	PDP: spezifische Aktivitätsbereiche zu vernachlässigten Krankheiten	213
Tab. VI.4	Zusammenfassung der Fonds-Initiativen	233
Tab. VII.1	PRND-Produkte mit erheblicher deutscher FuE-Beteiligung (seit 2000)	241
Tab. VII.2	Projektbeteiligung deutscher FuE-Akteure (2010 bis 2013)	260

Abkürzungen/Kurzglossar**9.**

ACT	Artemisinin-based Combination Therapy/artemisininhaltige Kombitherapie zur Behandlung von Malaria
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome/erworbenes Immunschwächesyndrom
AMANET	African Malaria Network Trust (afrikanisches Netzwerk zur Unterstützung klinischer Zentren bei der Studiendurchführung)
AMC	Advanced Market Commitments/umfangreiche Abnahmegarantien (testet die Gavi, um Pharmafirmen nicht nur zur preisgünstigen Impfstoffproduktion, sondern auch zur Impfstoffentwicklung anzuregen)
AMG	Arzneimittelgesetz
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum (afrikanisches Forum zur Stärkung von Governancestrukturen im Bereich der Impfstoff-/Arzneimittelentwicklung)
Big 3	die »großen Drei«: HIV/Aids, Malaria, Tuberkulose – drei Infektionskrankheiten, die vor allem in Entwicklungs- und Schwellenländern mit großen Krankheitslasten einhergehen
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
BMZ	Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
BNITM	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (US-amerikanische öffentliche Einrichtungen zur Krankheitsüberwachung und -prävention)
CE-Kennzeichen	EU-Verwaltungszeichen für die Freiverkehrsfähigkeit von Produkten im Europäischen Binnenmarkt (kein Prüf- oder Zulassungssiegel)
CESCR	Committee on Economic, Social and Cultural Rights (UN-Ausschuss für wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte, überwacht die Umsetzung des UN-Sozialpakts)
CEWG	Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (im Jahr 2010 von der WHO eingesetzte Arbeitsgruppe)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (bei der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA angesiedelte Kommission, die im Rahmen von Arzneimittelzulassungsanträgen Nutzen und Risiken bewertet)
CIPHIH	Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health (im Jahr 2003 von der WHO eingesetzte Arbeitsgruppe)
CMH	Commission on Macroeconomics and Health (im Jahr 2000 von der WHO eingesetzte Arbeitsgruppe)
CRO	Clinical Research Organisation (privatwirtschaftlich agierende FuE-Einrichtungen, die vor allem klinische Studien im Auftrag der Industrie durchführen)
CSR	Corporate Social Responsibility (der über gesetzliche Forderungen hinausgehende freiwillige Beitrag privatwirtschaftlicher Unternehmen, sich gesellschaftsverantwortlich zu verhalten bzw. einen Beitrag zur nachhaltigen Entwicklung zu leisten)
DAAD	Deutscher Akademischer Austauschdienst

DAH	Development Assistance for Health (gesundheitsbezogene Entwicklungshilfe der Industrieländer)
DALY	Disability-adjusted Life Year/krankheits- bzw. behinderungsbereinigtes Lebensjahr (in globalen Gesundheitsanalysen eingesetzte Maßeinheit zur Quantifizierung der globalen Krankheitslast)
DCVRN	Developing Country Vaccine Regulators' Network (von der WHO initiiertes Netzwerk, um Governancestrukturen zur Durchführung klinischer Studien zu stärken und Verfahren zu harmonisieren)
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan (zur Malariabekämpfung eingesetztes Insektizid)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft (nationale Einrichtung zur öffentlichen Förderung von Wissenschaft und Forschung)
DFID	Department for International Development (für Entwicklungszusammenarbeit zuständige Einrichtung der britischen Regierung)
DNA	deoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DVI	Dengue Vaccine Initiative
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
EC	European Commission/Europäische Kommission
EDCTP	European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (von einigen europäischen Ländern und der EC gegründete Initiative zur Finanzierung und Durchführung klinischer Studien in Subsahara-Afrika)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (europäischer Verband der pharmazeutischen Industrie)
ELF	European Lead Factory (von öffentlichen und privatwirtschaftlichen FuE-Einrichtungen gemeinschaftlich finanzierte und genutzte Substanzbibliothek)
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelzulassungsbehörde)
EMBL	European Molecular Biology Laboratory (ein Bestandteil der gemeinschaftlich öffentlich finanzierten biomedizinischen Forschungsinfrastruktur in Europa)
EML	Essential Medicines List (von der WHO regelmäßig aktualisierte Liste essenziell wichtiger Arzneimittel)
EPAR	European Public Assessment Report (Zusammenfassung der Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Arzneimittel der EMA)
EU	Europäische Union
EVI	European Vaccine Initiative
EWG	Expert Working Group on R&D financing and coordination (im Jahr 2008 von der WHO eingesetzte Arbeitsgruppe)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
FIND	Foundation for Innovative New Diagnostics
FP	Forschungsrahmenprogramme (über etliche Jahre laufende Förderprogramme der Europäischen Kommission; FP7 lief von 2007 bis 2013, das sich anschließende Programm Horizon 2020 läuft von 2014 bis 2020)
FuE	Forschung und Entwicklung
FZB	Forschungszentrum Borstel Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

GATT	General Agreement on Tariffs and Trade (Allgemeines Zoll- und Handelsabkommen)
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunisation (2000 gegründete globale Allianz, die die Bereitstellung von Impfstoffen in Entwicklungsländern unterstützt)
GBD	Global Burden of Disease/globale Krankheitslast (in globalen Gesundheitsanalysen eingesetzter Indikator zur Quantifizierung von Krankheitsfolgen)
GCP	Good Clinical Praxis (vor allem in den Industrieländern vereinbarte Standards zur Durchführung klinischer Studien)
GFATM	Globale Fonds zur Bekämpfung von HIV/Aids, Tuberkulose und Malaria (2002 gegründeter globaler Fonds, der die Bereitstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zur Bekämpfung der »großen Drei« in Entwicklungs- und Schwellenländern unterstützt)
GFF Trust	Global Financing Facility Trust Fund (2015 gegründeter globaler Fonds Fund zur Stärkung der Mütter- und Kindergesundheit)
G-Finder	Global Funding of Innovation for Neglected Diseases
GHIF	Global Health Investment Fund (2012 gegründeter Investmentfonds zur Finanzierung der Produktentwicklung gegen vernachlässigte Krankheiten)
GHO	Global Health Observatory (Gesundheitsdatenbank der WHO)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline (multinational agierendes Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Großbritannien)
GSPA	Global Strategy and Plan of Action on Public Health, Innovation and Intellectual Property (2008 von der Weltgesundheitsversammlung verabschiedete Strategie zur Verbesserung der Gesundheitssituation durch medizinisch-technische Innovationen)
HIC	High-Income Countries (von der Weltbank entwickelte Ländereinteilung auf BIP-Basis [mehr als 12.416 US-Dollar BIP pro Kopf und Jahr], derzeit gehören dieser Gruppe 75 Länder an)
HIF	Health Impact Fund (Fondsidee zur Finanzierung der Produktentwicklung gegen vernachlässigte Krankheiten)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Immunschwächevirus des Menschen, Infektionen führen unbehandelt zu Aids)
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IAVI	International AIDS Vaccine Initiative
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (von der WHO entwickelte Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICESCR	International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights (1966 verabschiedeter und 1976 in Kraft getretener internationaler Pakt über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte [UN-Sozialpakt])
IDRI	Infectious Disease Research Institute
IGWG	Intergovernmental Working Group on Public Health, Innovation and Intellectual Property (im Jahr 2006 etablierte interministerielle Arbeitsgruppe, die die GSPA der WHA ausarbeitete)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation (ein an einer US-amerikanischen Universität angesiedeltes Institut, das auf dem Gebiet globaler Gesundheitsstatistiken tätig ist)

IMI	Innovative Medicine Initiative (eine PPP zwischen der Europäischen Kommission und dem europäischen Verband der Pharmaunternehmen zur Stärkung der Arzneimittelforschung)
IPR	Intellectual Property Rights/geistige Eigentumsrechte
IPT	Intermittent Preventive Treatment (Chemoprophylaxe gegen Malaria in drei Anwendungsformen: für Schwangere IPTp, für Neugeborene bis 1 Jahr IPTi, für Kinder bis 5 Jahre IPTc)
IRS	Indoor Residual Spraying/Innenraumsprühkampagnen (Malariabekämpfung)
ITN	Insecticide-treated Nets/insektizidhaltige Bettnetze (Malariabekämpfung)
IVCC	Innovative Vector Control Consortium
KMU	kleine und mittlere Unternehmen
LDC	Least Developed Countries (von den Vereinten Nationen definierte Ländergruppe, deren Entwicklungsstatus anhand von Wirtschafts-, Gesundheits- und Bildungskriterien bestimmt wird, derzeit gehören dieser Gruppe 49 Länder an)
LIC	Low-Income Countries (von der Weltbank entwickelte Ländereinteilung auf BIP-Basis [unter 1.035 US-Dollar BIP pro Kopf und Jahr], derzeit gehören dieser Gruppe 36 Länder an)
LLIN	Long-lasting Insecticidal Nets/langzeitbehandelte insektizidhaltige Bettnetze (Malariabekämpfung)
LMIC	Lower-Middle-Income Countries (von der Weltbank entwickelte Ländereinteilung auf BIP-Basis [1.035–4.085 US-Dollar BIP pro Kopf und Jahr], derzeit gehören dieser Gruppe 48 Länder an)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MDG	Millennium Development Goals/Millenniumsentwicklungsziele
ME	Markteinführung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte
MIC	Middle-Income Countries (zusammengefasste Gruppe der von der Weltbank definierten Lower-and-Upper-Middle-Income Countries auf BIP-Basis [1.036–12.615 US-Dollar BIP pro Kopf und Jahr], derzeit 103 Länder)
MMV	Medicines for Malaria Venture
MNU	Multinationale Unternehmen
MPG	Max-Planck-Gesellschaft
MPI-IB	Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
MPAC	Malaria Policy Advisory Committee (Expertengremium der WHO zur Prüfung von Produktbewertungen)
MPP	Medicines Patent Pool
MVI PATH	Malaria Vaccine Initiative (von der NGO Program for Appropriate Technology in Health [PATH] etablierte PDP)
ND	Neglected Diseases/vernachlässigte Krankheiten
NGO	Non-Governmental Organisation/Nichtregierungsorganisation
NIH	National Institutes of Health (US-amerikanische öffentlich finanzierte Gesundheitsforschungseinrichtungen)
NTD	Neglected Tropical Diseases/vernachlässigte tropische Krankheiten
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development/ Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

PADIP	Pneumococcal vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (von Gavi etabliertes Verfahren, um die Einführung neuer Impfstoffe zu beschleunigen)
PATH	Program for Appropriate Technology in Health (global agierende NGO)
PCR	Polymerase Chain Reaction/Polymerase-Kettenreaktion (hochgenaues Diagnoseverfahren, durch das Krankheitserreger auf DNA-Ebene diagnostiziert werden)
PCT	Patent Cooperation Treaty
PDNA	Plasmodium Diversity Network Africa (Vernetzung im Bereich der Grundlagenforschung)
PDP	Product Development Partnership/Produktentwicklungspartnerschaft (spezielle Form einer gemeinnützigen PPP, um Produkte gegen vernachlässigte Krankheiten zu entwickeln)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPP	Public Private Partnership/öffentlich-private Partnerschaft
PRND	Poverty-related and Neglected Diseases/vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten
PVA	Patentverwertungsagenturen (unterstützen in Deutschland öffentlich finanzierte Forschungseinrichtungen bei der Patentierung ihrer Erfindungen)
PVÜ	Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums
RBM	Roll Back Malaria Partnership (multilaterale Partnerschaft zur weltweiten Bekämpfung von Malaria, an der sich staatliche und nichtstaatliche Organisationen, FuE-Akteure sowie die Industrie beteiligen)
RCT	Randomized Controlled Trial/randomisierte kontrollierte klinische Studie (statistisch aussagekräftigstes Studiendesign zum Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis in der evidenzbasierten Medizin)
RDT	Rapid Diagnostic Test/Schnelltest
RKI	Robert Koch-Institut
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (Expertengremium der WHO zur Prüfung von Produktbewertungen)
SIGNO	Schutz von Ideen für die gewerbliche Nutzung (Förderinitiative des Wirtschaftsministeriums zum Auf- und Ausbau von Patentverwertungsagenturen)
SP	Sulfadoxin/Pyrimethamin (Wirkstoffkombination zur Chemoprophylaxe gegen Malaria)
SSA	Subsahara-Afrika
TB	Tuberkulose
TB Alliance	Global Alliance for TB Drug Development
TBDA	TB Drug Accelerator (privat-öffentlich genutzte Substanzbibliothek, um neue Wirksubstanzen zur Bekämpfung von Tuberkulose zu finden)
TBVI	TuBerculosis Vaccine Initiative
TDR	Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (Spezialprogramm der WHO)
TRIPS	Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
TÜV	Technischer Überwachungsverein (deutsches Gremium, dass Medizinprodukte für den europäischen Binnenmarkt zertifiziert)

UMIC	Upper-Middle-Income Countries (von der Weltbank entwickelte Ländereinteilung auf BIP-Basis [4.086 bis 12.415 US-Dollar BIP pro Kopf und Jahr], derzeit gehören dieser Gruppe 55 Länder an)
UNAIDS	Sonderprogramm der Vereinten Nationen zur Eindämmung von HIV/Aids
UNO	United Nations Organization
UNDP	United Nations Development Programme/Entwicklungsprogramm der Vereinten Nationen
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization/Organisation der Vereinten Nationen für Erziehung, Wissenschaft und Kultur
UNICEF	United Nations Children's Fund/Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen
USPTO	United States Patent and Trademark Office
VPM GmbH	Vakzine Projekt Management (deutsches KMU auf dem Gebiet der Impfstoffentwicklung)
WHA	World Health Assembly/Weltgesundheitsversammlung (oberstes Entscheidungsgremium der WHO)
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation (Spezialorganisation der Vereinten Nationen)
WHOPES	WHO Pesticide Evaluation Scheme (in Kooperation mit der FAO)
WIPO	World Intellectual Property Organization/Weltorganisation für Geistiges Eigentum (Spezialorganisation der Vereinten Nationen)
WRAIR	Walter Reed Army Institute of Research (US-amerikanisches öffentlich finanziertes Forschungsinstitut)
WTO	World Trade Organization/Welthandelsorganisation
YLD	Years Lived with Disability (Indikator für krankheitsbedingte, temporäre Gesundheitseinschränkungen)
YLL	Years of Life Lost (Indikator für durch Krankheit vorzeitig verlorene Lebensjahre)