

Sicherheit der Antibiotika-Versorgung in Deutschland: Ist "Made in EU" eine realistische Option?

Ergebnisbericht



Inhalt	Seite
A. Entwicklungen in der Antibiotika-Produktion	3
B. Folgen der Abhängigkeit von Produzenten im Non-EU-Ausland	11
C. Umsetzbarkeitsprüfung einer partiellen Rückverlagerung der Produktion nach Deutschland/in die EU	16
D. Fazit	19

A. Entwicklungen in der Antibiotika-Produktion



Untersucht wird die Versorgungslage durch generische Antibiotika im Licht der Abhängigkeit von Non-EU-Wirkstoff-Importen

Hintergrund und Methodik der Studie (Januar – Dezember 2016)

Hintergrund

- > **Auslagerung** von **Prozessschritten** der Antibiotika-Produktion in **Low-Cost-Länder außerhalb der EU**, zumeist nach Patentauslauf
- > **Niedriges Preisniveau** für (generische) **Antibiotika** in einem stark kostenorientierten Wettbewerbsumfeld im deutschen Gesundheitssystem
- > Auftreten von **Lieferengpässen** für (generische) Antibiotika¹⁾, z.B. aufgrund kurzfristig steigender Nachfrage durch Tender und der gleichzeitig geringen Flexibilität der globalen Produktion
- > Entwicklung eines **politischen Bewusstseins** hinsichtlich der **Wichtigkeit der Antibiotika-Versorgung** sowie des Bedarfs nach **Versorgungssicherheit** (z.B. Pharmadialog)

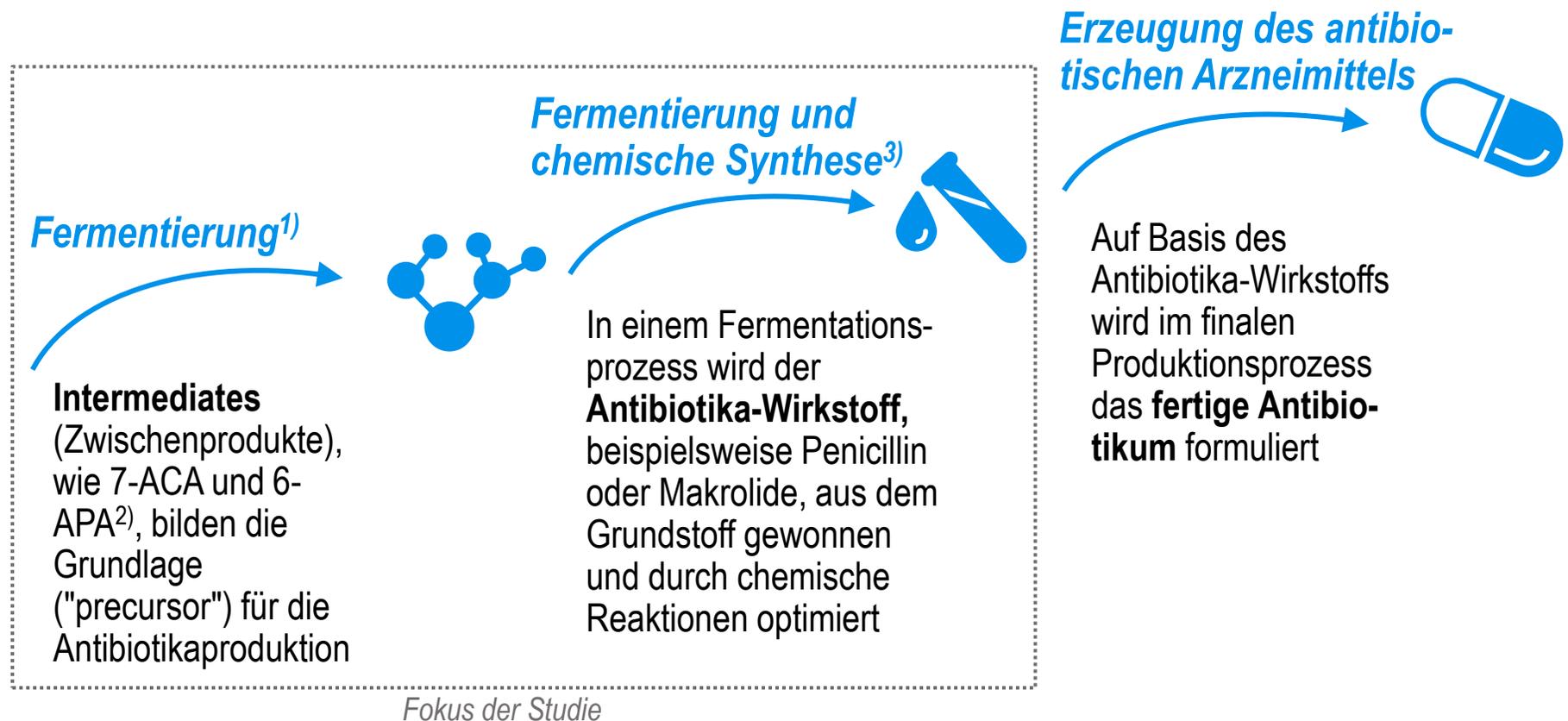
Studie zur Analyse der Versorgung durch (generische) Antibiotika in Deutschland

- 1 > Beleuchtung des **Status Quo** zur **Erfassung der Ausgangssituation**
- 2 > **Ableitung** von **Risiken**, welche durch die Abhängigkeit von Non-EU-Wirkstoff-Importen entstehen
- 3 > **Analyse** potenzieller **Lösungsvorschläge** zur Reduktion der Abhängigkeit
- 4 > **Beleuchtung** von **Ansatzpunkten** zur partiellen **Rückverlagerung/zum Neuaufbau** lokaler Antibiotika-Wirkstoff-Produktion

1) Sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich
Quelle: Roland Berger

Antibiotika beruhen auf drei grundsätzlichen Produktionsschritten – Intermediate-Erzeugung, Umwandlung in Wirkstoff und Formulierung

Prozess der industriellen Antibiotika-Produktion



1) Herstellung der Grundstoffe 2) "7-aminocephalosporanic acid" und "6-aminopenicillanic acid", welche die Grundlage für halbsynthetisches Cephalosporin bzw. Penicillin bilden

3) Produktion des Wirkstoffs

Quelle: Experten-Interviews; Roland Berger

Die Erzeugung von Intermediates und Antibiotika-Wirkstoffen wurde sukzessive in das Non-EU-Ausland ausgelagert

Verlagerung der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen – Verlagerungshistorie

Gezielter Aufbau von Produktionskapazitäten in China

- > **Subventionierung der lokalen Produktion von Intermediates und Wirkstoffen** zur Sicherstellung chinesischer Unabhängigkeit in der Antibiotika-Produktion in den 1980er Jahren
- > Umfangreicher Aufbau von Produktionskapazitäten für **Human- und Veterinärwirkstoffe**
- > **Kontinuierlicher Effizienzgewinn und Ausbau der Kapazitäten**, auch nach Erfüllung des nationalen Bedarfs, somit **Entstehung von Überkapazitäten**

Zunehmender Anteil an generischen Antibiotika nach Patentausläufen in Deutschland

- > **Anstieg der Kosten** für die **lokale Produktion** von Intermediates und Wirkstoffen aufgrund zunehmend anspruchsvoller Audits bei relativ veralteten Produktionsanlagen sowie Kostennachteilen
- > **Reduktion der (kostenintensiven) lokalen Kapazitäten in der Wirkstoff-/Intermediate-Produktion** durch Originator nach Patentausläufen
- > Bedarf an **ökonomischen Produktionskapazitäten** für Intermediates und Wirkstoffe generischer Antibiotika
- > **Ausbau der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen** im Ausland aufgrund des Kostendrucks

↓
Verfügbarkeit von Low-Cost
Produktionskapazitäten in China

↓
Bedarf an wirtschaftlichen
Produktionskapazitäten für Deutschland

↓
Die Produktion von Intermediates und Antibiotika-Wirkstoffen
verlagert sich nach China
und in andere Low-Cost-Länder außerhalb der EU

Globale und lokale Faktoren erhalten weiterhin die Attraktivität von Intermediate- und Wirkstoff-Importen aus Low-Cost, Non-EU-Ländern

Verlagerung der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen – Aktuelle Treiber

Preisdruck

- > **Niedrige Preise bei (generischen) Antibiotika** aufgrund von **Preisbildungsmechanismen** der Gesetzlichen Krankenversicherung sowie aufgrund der **Nachfragemacht** von Einkaufsgemeinschaften der Krankenhäuser
- > **Wirtschaftliche Herstellung** der (generischen) Antibiotika somit **nur durch Kosteneinsparungen** in der **Produktion** möglich

———— **Lokale Faktoren** ———→

Nachfrageschwankungen und -spitzen

- > **Schwankungen** in der **Nachfrage** nach (generischen) Antibiotika, welche **durch die Externalisierung von Produktionsschritten flexibler ausgeglichen** werden können

**Weiterhin
Produktion von
Intermediates
und Antibiotika-
Wirkstoffen
in
Low-
Cost-
Ländern
außerhalb
der EU**

Vorhandene Produktionskapazitäten von Intermediates und Wirkstoffen im Ausland

- > Kontinuierlicher **Ausbau und Effizienzsteigerung der Produktionskapazitäten**, u.a. bedingt durch das stetige Wachstum des globalen Wirkstoffmarktes¹⁾
- > Rückgang der Nachfrage nach Veterinär-Antibiotika, somit **Nutzung der Kapazitäten** für die Herstellung von **Human-Wirkstoffen**
- > Notwendigkeit zur **Erreichung einer Mindestproduktionsmenge²⁾** zur Deckung der Fixkosten und Auslastung vorhandener Kapazitäten

←———— **Globale Faktoren** ———

Kostenvorteil

- > **Kostengünstige Produktion von Intermediates und Wirkstoffen** aufgrund von
 - **Lohnkostenvorteilen**
 - **Geringeren Produktionsauflagen** (Umwelt, Sicherheit)
 - **Geringeren Produktionskosten** (insbes. für Kühlung und somit Energie)
 - **Mengenskalisierungseffekten**

1) Wachstum von ca. 10% p.a. zwischen '12-'16

2) Länger dauernde Fermentierungsprozesse, die nicht kurzfristig unterbrochen bzw. wieder hochgefahren werden können (Dauerbetrieb an 365 Tagen/Jahr)

Quelle: Statista, Experten-Interviews; Roland Berger

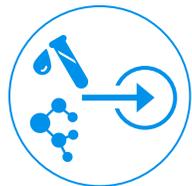
Somit werden > 80% der verarbeiteten Intermediates und Wirkstoffe importiert – Deutliche Abhängigkeit von Non-EU-Produzenten

Herkunft von in Deutschland verarbeiteten Intermediates und Antibiotika-Wirkstoffen



885 Mio. EUR

Gesamtwert der in Deutschland verarbeiteten **Antibiotika-Wirkstoffe** (für Human- und Veterinär-Medikation)¹⁾



> 80%

Anteil der in Deutschland verarbeiteten **Intermediates und Antibiotika-Wirkstoffe** aus dem **Non-EU-Ausland** stammend¹⁾



China & Indien

Hauptherkunftsländer der in Deutschland (und global) verarbeiteten **Intermediates und Antibiotika-Wirkstoffe**²⁾

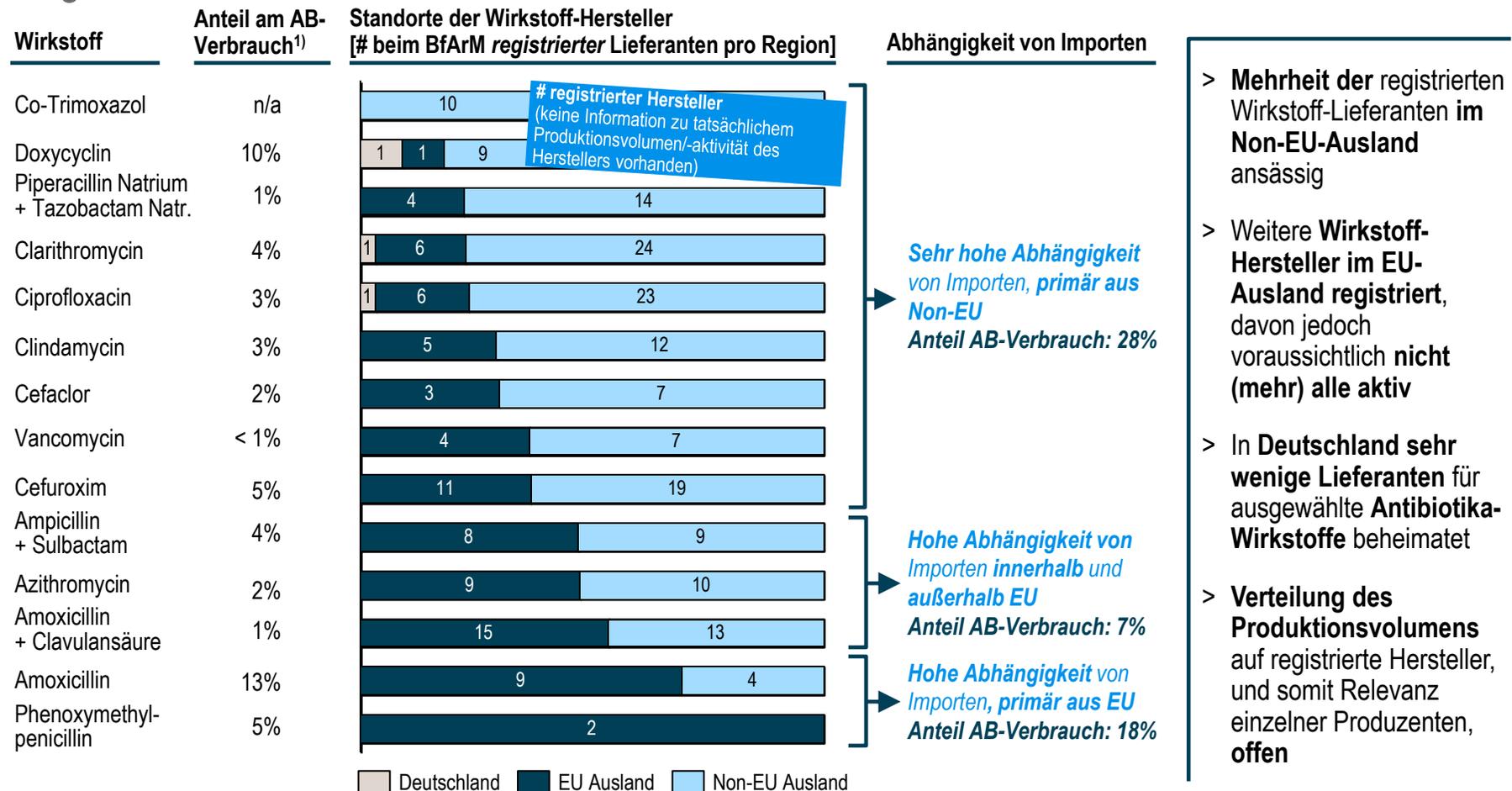
Hohe Abhängigkeit der deutschen und globalen Antibiotika-produzenten von Intermediates und Wirkstoffen, die aus Non-EU-Ländern importiert werden

1) Eigene Modellierung; Stand: 2016; Generika und Originalpräparate, Ambulant und Hospital
Quelle: Europäische Kommission, Technavio, eurostat, Experten-Interviews; Roland Berger

2) Mongolei mit steigender Attraktivität aufgrund geringer Energiekosten für Kühlung

Mehrheit der Wirkstoff-Hersteller befindet sich im Non-EU-Ausland – Tatsächliche Aktivität der im Inland registrierten Lieferanten unklar

Registrierte Standorte von Wirkstoff-Herstellern für verbrauchstarke Antibiotika



1) In Deutschland gemessen am Umsatz, stationär + ambulant, inklusive Therapiegruppen J01 (systemisch) + S01 (ophthalmologisch) + D06 (dermatologisch) + andere

Die weltweite Produktion von Amoxicillin-haltigen Antibiotika hängt "am Tropf" weniger Intermediate- und Wirkstoff-Hersteller

Abhängigkeit von Intermediate-/Wirkstoff-Produzenten – Bsp. Amoxicillin-haltige Antibiotika

Fermentierung von 6-APA

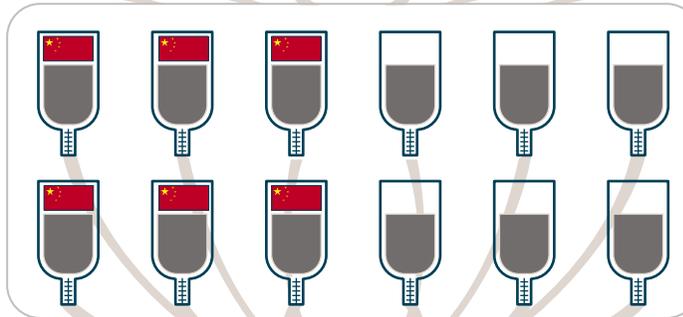
- > **Vier** relevante Produktionsstätten in **China** + **zwei** relevante Produktionsstätten **außerhalb von China**¹⁾



6-APA ist das **Kernmolekül** für die Herstellung von Antibiotika aus der Gruppe der **Penicilline**

Chemische Synthese von Amoxicillin Trihydrate²⁾

- > **Sechs** relevante Produktionsstätten in **China** + **sechs** relevante Produktionsstätten **außerhalb von China**¹⁾



Amoxicillin ist einer der **wichtigsten Wirkstoffe** in der Gruppe der **Penicilline**

Erzeugung der Amoxicillin-haltigen Antibiotika

- > **Erzeugung aller** in Deutschland/ weltweit vertriebenen **Amoxicillin-haltigen Pharmazeutika** von den **Lieferungen** dieser Produzenten, die **größtenteils in Asien** ansässig sind, **abhängig**



Amoxicillin-haltige Pharmazeutika sind die am **häufigsten eingesetzten Antibiotika** in **Deutschland**, gemessen an der DDD (104 Mio. verordnete DDDs zu Nettokosten von 56 Mio. EUR in 2015 im ambulanten und stationären Sektor)

1) Werden von globalen Arzneimittel-Herstellern betrieben 2) Primär basierend auf 6-APA
Quelle: Quintiles, IMS, Insight Health, Experten-Interviews; Roland Berger

B. Folgen der
Abhängigkeit von
Produzenten im
Non-EU-Ausland



Die Abhängigkeit von Intermediate- und Wirkstoff-Importen führt zu Lieferengpässen von (generischen) Antibiotika in Deutschland

Ursachen für Lieferengpässe

1 Wachsende Konzentration der ausländischen Intermediate- und Wirkstoff-Produzenten, insbesondere in China und Indien

- **Steigende Qualitätsanforderungen** an lokale Produktionsanlagen, die nicht alle Hersteller erfüllen können
- **Teures "Multiple Sourcing"**¹⁾ für deutsche Antibiotikahersteller aufgrund Kostendrucks nicht möglich, somit Mangel an Alternativlieferanten bei Lieferengpässen
- **Statische** Produktionskapazitäten der ausländischen Intermediate- und Wirkstoff-Produzenten, im Falle von Lieferengpässen oft bevorzugte Deckung des lokalen Bedarfs

*"Aufgrund der **starken Konzentration** im Markt sind oft **nur wenige Lieferanten** verfügbar und bei Engpässen ist das Zurückgreifen auf **Backup-Lieferanten** aus **Kostengründen** gegenwärtig **nicht mehr möglich.**"*

Hersteller generischer Antibiotika

2 Produktionsmängel der ausländischen Hersteller

- **Operative Probleme** im **Produktionsprozess** der Intermediates und Wirkstoffe, die zu Verzögerungen in der Lieferung führen können
- **Qualitätsmängel der importierten Intermediates und Wirkstoffe**, somit Unbrauchbarkeit der gelieferten Produkte

*"Wenn in den Produktionsstätten in China oder Indien dann aber **Probleme** auftreten, **schlagen** die natürlich **voll nach Deutschland durch.**"*

Interessenvertreter Apotheken

1) Multiple Sourcing ist gegeben, wenn Antibiotika-Hersteller mindestens zwei Bezugsquellen je verwendetem Intermediate bzw. Wirkstoff tatsächlich nutzen

Zahlreiche Stakeholder des Gesundheitswesens warnen vor Lieferengpässen bei (generischen) Antibiotika und deren Folgen...

Stimmen zu Lieferengpässen bei (generischen) Antibiotika

Ärzte

„**Lieferengpässe** sind heute **keine Einzelfälle** mehr, sie werden langsam zu einem **Systemfehler**.“

Klinikumsarzt

Systematische Produktionsprobleme führen zu unvorhersehbaren Lieferausfällen einzelner Produkte

Apotheker

„Die Konzentration auf **wenige Hersteller** erhöht die **Abhängigkeit von wenigen Produktionsstätten** und damit das **Risiko eines Ausfalls**.“

Mitglied des Deutschen Apothekerverbandes

Mangelnde Alternativen zu großen Hauptlieferanten verstärken die negativen Auswirkungen von Engpässen

Staat

„Es ist problematisch, dass sich die **Produktion auf wenige Produktionsstätten konzentriert**, welche die weltweite Versorgung sicherstellen. So kann es bei Ausfällen zu **weitreichenden Engpässen** kommen.“

BMG

Die geringe Anzahl an Intermediate- und Wirkstoff-Produzenten verstärkt die Gefahr eines Lieferengpasses

Produzenten

„Durch den in **einzelne Schritte** geteilten Aufbau der **Produktion** kann es häufiger zu Engpässen kommen, da die **Intermediates von Zulieferern aus China** stammen.“

Hersteller generischer Antibiotika

Bedingt durch die komplexe Produktionskette kann ein einzelner Produktionsausfall zu weitreichenden Einschränkungen bis hin zu Engpässen führen

... und fordern somit mehr lokale Produktionskapazitäten

Stimmen zur lokalen Produktion von Intermediates und Wirkstoffen

Ärzte

„Oft müssen dann [bei Lieferausfällen] breiter wirksame Präparate eingesetzt werden. Hierdurch wird aber die **Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung** [...] erhöht.“

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

Die Versorgung mit speziellen Antibiotika sollte immer sichergestellt sein

Apotheker

„Die Politiker müssen sich nun endlich entscheiden, ob sie Geiz geil finden oder sich überlegen, wie sie im **Sinne der Arzneimittelsicherheit und -versorgung Anreize schaffen**, damit die Industrie wieder im Inland produziert.“

Landesapothekerkammer BW

Politiker sollten die Versorgung mit Arzneimitteln über die Inzentivierung der Inlandsproduktion absichern

Staat

„Es wäre wünschenswert, dass die Produzenten zumindest einen Teil ihrer **Herstellung**, vor allem von besonders wichtigen Ausgangsstoffen, **nach Europa zurückverlagern.**“

BfArM

Essenzielle Intermediates und Wirkstoffe sollten wieder in Deutschland produziert werden, um die langfristige Versorgung zu garantieren

Produzenten

"Ein zunehmender **Kostendruck** zwingt die Hersteller zur Nutzung aller Möglichkeiten der Effizienzsteigerung. Dieser Druck führt zu einer Herstellerkonzentration und zur **Produktion an preisgünstigen Standorten** außerhalb der EU."

Hersteller generischer Antibiotika

Die aktuelle Preisgestaltung im Arzneimittelmarkt erlaubt keine wirtschaftliche Produktion in Deutschland/ der EU

Können Lieferengpässe durch den Aufbau lokaler Produktionskapazitäten vermieden werden?

Partielle Rückverlagerung/Neuaufbau lokaler Produktion als mögliche Gegenmaßnahme?

Kernprobleme

- 1 | **Hohe (politische) Abhängigkeit** Deutschlands von Importen aus Non-EU-Ländern
- 2 | **Risiko eines Liefer- bis hin zu Versorgungsengpasses** in Deutschland im Falle eines Krankheitsausbruchs, da Export-Länder zunächst die lokale Versorgung mit Medikamenten sicherstellen. **Zeitlich stark verzögerte Verfügbarkeit von Produkten** nach Beginn des Aufbaus lokaler Produktionskapazitäten
- 3 | Zunehmende **Relevanz** der **Antibiotikproduktion und des entsprechenden Know-hows** für die **Entwicklung neuer Antibiotika** (z.B. steigenden Resistenzen)

Mögliche Gegenmaßnahme

**Partielle Rückverlagerung/
Neuaufbau von
Intermediate- und Wirkstoff-
Produktionskapazitäten
nach/in Deutschland/die EU**

C. Umsetzbarkeitsprüfung
einer partiellen
Rückverlagerung der
Produktion nach
Deutschland/in die EU



Die Rückverlagerung/der Neuaufbau scheitert an hohen Produktions- und Investitionskosten sowie einem geringen Preisniveau

Wesentliche Hürden für eine Rückverlagerung/einen Neuaufbau der lokalen Produktion

Relativ hohe Produktionskosten in Deutschland/der EU

- > Umfangreiche Produktionsauflagen (Sicherheitsanforderungen und Umweltauflagen)
- > Hohes Lohnkostenniveau
- > Fehlende Technologien

*"Aufgrund der **starken Konzentration** im Markt sind oft **nur wenige Lieferanten** verfügbar und bei Engpässen ist das Zurückgreifen auf **Backup-Lieferanten aus Kostengründen** gegenwärtig **nicht mehr möglich.**"*
Hersteller generischer Antibiotika

Mehrere Produktionsstandorte erforderlich

- > Hohe Investitionskosten pro wirtschaftlicher Anlage als signifikante Einstiegshürde, insbesondere zum Aufbau mehrerer Anlagen je Wirkstoff aus Sicherheitsgründen
- > Meist nur Produktion eines einzelnen Antibiotika-Wirkstoffs pro Anlage möglich, um Cross-Kontamination zu vermeiden

*"Aufgrund des hohen **Kostendrucks** entlang der Wertschöpfungskette **entsteht der Engpass.**"*
Hersteller generischer Antibiotika

Aktuell geringes Preisniveau von Antibiotika in Deutschland

- > Geringe Zahlungsbereitschaft für Generika
- > Weltmarktabsatzpreisniveau unter deutschem Produktionskostenniveau

*"Aus Marktsicht ist der **Preis entscheidend für die Versorgungssicherheit** – es muss genug Spielraum für lokale Investitionen bleiben."*
Hersteller generischer Antibiotika

"Ohne eine Veränderung der Rahmenbedingungen durch wirtschaftspolitische Maßnahmen wird es keine Rückverlagerung/Neuaufbau der Produktion geben."

Hersteller generischer Antibiotika

Wie könnten alle relevanten Stakeholder involviert werden, um die Rückverlagerung und damit Versorgungssicherheit zu erzielen?

Ansatzpunkte für eine partielle Rückverlagerung/Neuaufbau der Produktion



Staat – Förderung lokaler Produktion

- > **Festlegung höherer Preise** durch Festsetzen eines Subventionsbetrages zum Ausgleich der Mehrkostenbelastung durch die lokale Wirkstoff-Produktion
- > **Vereinfachung des Aufbaus** von **lokalen Produktionsanlagen**, durch Investitionszuschüsse, Steuererleichterungen und ähnliche Subventionen
- > **Ausschreibung des Aufbaus** von **lokalen Produktionskapazitäten**

Krankenkassen – Anpassung der Tenderverfahren und Verminderung der (puren) Kostenorientierung

- > **Mehrfachvergabe** von TENDERN
- > Berücksichtigung der **Erfüllung** von **Produktionsauflagen** (insbesondere Umweltauflagen) bei der **Tender-Vergabe** sowie **Anerkennung der lokalen Produktion als Wettbewerbsvorteil**
- > Anpassung der **Festbeträge** für (versorgungsrelevante), lokal produzierte Produkte



(Krankenhaus-) Einkaufsgemeinschaften – Adaption der Einkaufsregelung und Verminderung der puren Kostenorientierung

- > **Identifikation und Kontrahierung mehrerer potenzieller Lieferanten** pro Antibiotikum
- > Berücksichtigung der **Erfüllung** von **Produktionskriterien** (insbesondere Umweltauflagen und Versorgungssicherheit) bei der Auswahl der Lieferanten
- > **Dauerhafte Sicherung von (Mindest-) Abnahmemengen** lokal produzierter Produkte



Industrie – Stärkung des regionalen Bewusstseins

- > **Lokaler Aufbau** (D bzw. EU) der **Produktion** von Intermediates und Wirkstoffen sowie der antibiotischen Endprodukte
- > Beschaffung der für die Produktion **notwendigen Technologien**



Institutionen auf EU-Ebene – Einbindung in die EU-Industriepolitik

D. Fazit



Der Aufbau lokaler Produktionskapazität kann die Abhängigkeit von Non-EU-Importen reduzieren und Versorgungssicherheit erhöhen

SITUATION

- ! Hoher Importanteil in Deutschland verarbeiteter **Intermediates** und **Antibiotika-Wirkstoffe**
- ! Abhängigkeit von ausländischen **Intermediate- und Wirkstoff-Produzenten**, vorwiegend aus Non-EU Low-Cost-Ländern
- ! **Gefährdung** der **Versorgung** mit Antibiotika und **Auftreten von Lieferengpässen**

VORSCHLAG

Einstieg in Stakeholder-Diskussion über eine **partielle Rückverlagerung/Neuaufbau der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen für (generische) Antibiotika nach/in Deutschland**

ERWARTETER EFFEKT

- + **Reduktion der (politischen) Abhängigkeit** von Importen aus Non-EU-Ländern
- + Sicherstellung der kontinuierlichen **Versorgung durch hochwertige Antibiotika** in Deutschland
- + **Erhalt/Aufbau von Produktionskapazitäten und -wissen**, welche relevant für die **Produktion der Antibiotika** neuer Generationen sind
- + **Weitere positive Ausstrahlungswirkung** möglich
 - **Export von Intermediates und Wirkstoffen in EU-Nachbarländer**, insbesondere im Falle von Lieferausfällen bei Non-EU-Produzenten
 - **Stärkung des Standorts Deutschland** gegenüber dem internationalen Wettbewerb
 - Generierung **zusätzlicher Wertschöpfung** für die **inländische Wirtschaft** sowie **Schaffung von Arbeitsplätzen** durch den Betrieb von Produktionsanlagen

Roland
Berger

