

Arzneimittelentwicklung zu vernachlässigten Krankheiten – Reallabor für Open-Innovation-Initiativen

Krankheiten wie Chagas- oder Denguefieber, die fast ausschließlich in armen Ländern auftreten, werden in der medizinischen Forschung und Produktentwicklung seit Jahrzehnten vernachlässigt. Verfügbare Medikamente werden dadurch oft nicht an die Erfordernisse vor Ort angepasst, haben erhebliche Nebenwirkungen und verlieren mit der Zeit ihre Wirksamkeit. Teilweise fehlen wirksame Arzneimittel ganz, wie die Ebolaepidemie 2014 auf dramatische Weise vor Augen führte. Diese Situation wird zunehmend als globales Gesundheitsproblem wahrgenommen und diskutiert. Einigkeit besteht, dass weder der öffentliche Sektor noch die Privatwirtschaft allein die Kapazitäten besitzen, um neue Arzneimittel gegen diese Krankheiten zu entwickeln und zu einem Preis zur Verfügung zu stellen, der in Entwicklungsländern bezahlbar ist. Unterschiedliche Ansichten gibt es zur generellen Eignung des vorherrschenden patentbasierten Innovationssystems, und folglich werden die in den letzten Jahren diskutierten und teilweise bereits etablierten Maßnahmen zur Stärkung der Forschung und Produktentwicklung je nach Standpunkt unterschiedlich bewertet und unterstützt.

Der TAB-Arbeitsbericht Nr. 170 »Neue Arzneimittel gegen vernachlässigte arbeitsassoziierte Krankheiten« gibt einen Überblick über vielfältige Initiativen von öffentlichen, gemeinnützigen und privaten FuE-Akteuren sowie von politischen Entscheidungsträgern, die das Ziel verfolgen, die Forschung und Produktentwicklung im Bereich arbeitsassoziiierter Krankheiten zu stärken. Es wurde hinterfragt, welche Maßnahmen lediglich diskutiert, welche getestet oder bereits umfangreich angewendet werden. Diese am pharmakologischen Innovationsprozess ausgerichtete Vorstellung der Maßnahmen bildet zusammen mit einer vertiefenden Istzustandsanalyse des FuE-Standorts Deutschland die Basis zur Ableitung von Handlungsoptionen für den Deutschen Bundestag.

Dieser TAB-Briefbeitrag konzentriert sich auf Initiativen zur Öffnung und gemeinsamen Nutzung unterschiedlicher Elemente des Innovationsprozesses. Dies wird im Kontext arbeitsassoziiierter Krankheiten teilweise als Open Innovation bezeichnet. Dabei handelt es sich um einen kleinen Ausschnitt aus dem breiten Spektrum an Maßnahmen zur Überwindung des bestehenden FuE-Defizits. Im TAB-Bericht wird die derzeitige Situation ausführlicher dargestellt und Mög-

lichkeiten und Grenzen vielfältiger weiterer Maßnahmen anhand von zahlreichen Praxisbeispielen thematisiert.

Der pharmakologische Innovationsprozess und die Öffnung von FuE-Prozessen

Arzneimittel unterliegen in den Industrieländern einem Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt. Die Produktionserlaubnis (Zulassung) wird nur erteilt, wenn für neue Mittel deren Sicherheit und Wirksamkeit belegt sowie eine qualitätsgesicherte Produktion und ein Sicherheitsmonitoring vom Hersteller garantiert werden. Dafür sind vielfältige FuE-Aktivitäten nötig. Der Ablauf aufeinander aufbauender Produktentwicklungsphasen wird als pharmakologischer Innovationsprozess bezeichnet (Abb. 1). Jenseits der Grundlagenforschung läuft er in vielen Ländern weitgehend in kommerziellen Strukturen ab. Dabei werden FuE-Investitionen über geistige Eigentumsrechte (Patente, Unterlagenschutz, Datenexklusivität) staatlich geschützt, sodass der Rechteinhaber für einen begrenzten Zeitraum über die gewerbliche Nutzung allein entscheiden darf. Diese Rechte können mittels Lizenzen übertragen und damit verwertet werden. Sie sind

ein wichtiger Garant, mit dem Kapital für die Produktentwicklung akquiriert werden kann. Nach der Zulassung ermöglichen sie befristete Monopolpreise, bei denen die FuE-Aufwendungen ein Preisbestandteil sind, die jedoch auch positive Investmentreturns ermöglichen. Die hohen Monopolpreise neuer Medikamente sind nahezu für jeden Patienten, der diese benötigt, eine große Herausforderung. In den Industrieländern wird diese erhebliche finanzielle Belastung des Einzelnen solidarisch finanziert. Bei vielen in den Industrieländern verbreiteten Krankheiten funktioniert dieser Marktmechanismus im Großen und Ganzen, was jedoch keinesfalls heißt, dass es keine Kritik gibt.

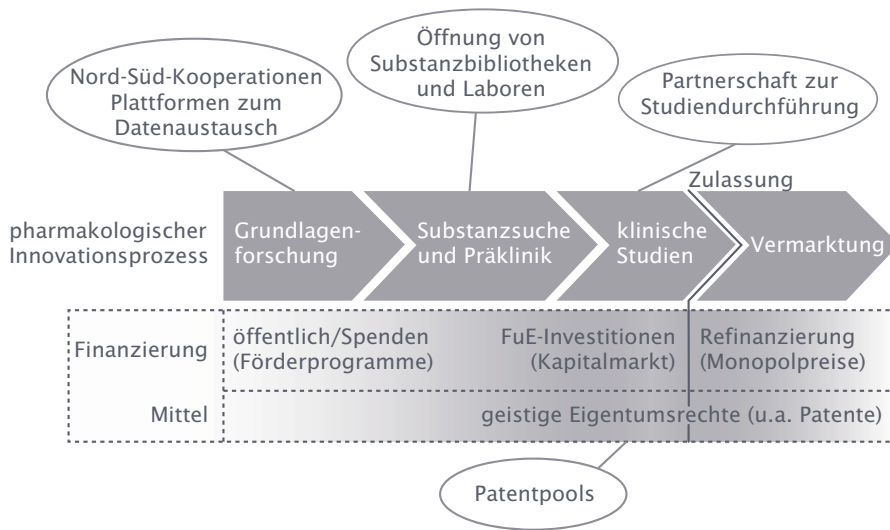
Bei schwacher Nachfrage – wenn ein neues Medikament nur selten benötigt wird und/oder wenn Betroffenengruppen u. a. wegen fehlender sozialer Sicherungssysteme finanzschwach sind – versagt dieser Mechanismus, denn auch Monopolpreise können nicht beliebig gesteigert werden, und folglich ist eine vollständige Refinanzierung der FuE-Investitionen nicht zu erwarten. Daher bleiben in kommerzialisierten Strukturen diese Investitionen aus und eine forschungsseitige Vernachlässigung ist die Folge. Bei Krankheiten, die vor allem in armen Ländern auftreten, geschieht dies seit Jahrzehnten.

Da Marktmechanismen bei arbeitsassoziierten Krankheiten nicht funktionieren, wächst bei einigen FuE-Akteuren die Bereitschaft, andere Geschäftsmodelle zu testen. In dieser Konstellation ist der Innovationsprozess zu einem Versuchsfeld für unterschiedliche Open-Innovation-Initiativen geworden.

Grundlagenforschung

Die Grundlagenforschung wird bislang überwiegend in öffentlichen Forschungseinrichtungen durchgeführt. Sie dient dem besseren Verständnis einer Krankheit. Unter anderem werden krankheitsspezifische Angriffspunkte/Biomarker

Abb. 1 Open-Innovation-Elemente bei der Arzneimittelentwicklung gegen armutsassoziierte Krankheiten



(Targets) gesucht. Dafür werden biologische Materialien benötigt, die nur in krankheitsendemischen Gebieten genommen werden können. In den Industrieländern wird das Probenmaterial zunehmend in Biobanken zusammengeführt, gelagert und mit modernster Labortechnik (u. a. DNA-Sequenzierungsautomaten, höchstauflösende Mikroskopiertechnik) standardisiert oder gar automatisiert aufbereitet und analysiert. Dafür wurden spezialisierte Forschungszentren aufgebaut und die erforderliche Technik teilweise zu sogenannten Forschungsinfrastrukturen zusammengeführt (z. B. European Molecular Biology Laboratory). Die Zentren definieren mit ihren Förderern Forschungsschwerpunkte und -programme. Einige nehmen nicht nur national oder europäisch bedeutsame medizinische Herausforderungen, sondern auch Krankheiten, die nahezu ausschließlich in Entwicklungsländern auftreten, in ihre Forschungsagenda auf. Im Rahmen des TAB-Projekts wurden die vom britischen Centre for Genomics and Global Health initiierten Aktivitäten zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, allen voran Malaria, als beispielgebend eingeschätzt, das bestehende Forschungsdefizit zu senken. Folgende internationale Forschungs-

netzwerke und Datenaustauschplattformen sind dadurch entstanden:

- Das Malaria Genomic Epidemiology Network (MalariaGEN) will einen digitalen Atlas der Genomvarianz der relevantesten Malariaerreger erstellen. Am Netzwerk beteiligen sich inzwischen knapp 200 Forscher in über 30 Ländern. Arbeitsschwerpunkte sind Genomsequenzierungen sowie die digitale Aufbereitung und Bereitstellung der genetischen Daten und der daraus gewonnenen Analyseergebnisse. Der Atlas ist für alle Netzwerkteilnehmer frei zugänglich.
- Das Plasmodium Diversity Network Africa will die genetische Plasmodiendiversität und die Resistenzentstehung in Subsahara-Afrika erforschen und zeitnah über aufkommende Resistenzen informieren. Beteiligte afrikanische Institute sammeln kontinuierlich Blutproben von Malariaerkranken und schicken sie zum Wellcome Trust Sanger Institute nach Großbritannien. Dort werden die Plasmodiengenome sequenziert sowie Daten und Analyseergebnisse über den Atlas der Genomvarianz für das Netzwerk bereitstellt.

Für den Atlas als zentrale Datenaustauschplattform wurden ethische Regeln und Datenschutzstandards definiert. Sie sollen sowohl die Souveränität der Probenlieferanten als auch den verantwortlichen Zugang zu den genetischen Daten und deren Nutzung sichern. Die Lieferanten behalten die Verantwortung über das bereitgestellte Material und die genetischen Daten, sie müssen in deren netzwerkinterne Nutzung einwilligen. Ergebnisse aus den Netzwerkprojekten werden veröffentlicht und über den Atlas netzwerkintern zugänglich gemacht, es sei denn, die Projektleitung visiert eine Patentierung an. Letzterer werden enge Grenzen gesetzt: Ein Patent soll nur als Anreiz zur weiteren Produktentwicklung dienen. Falls Lizenzgebühren anfallen, sollen diese in die teilnehmenden südlichen Gemeinschaften fließen.

Substanzscreening und Präklinik

Je detaillierter das Wissen aus der Grundlagenforschung ist, desto zielgerichteter kann nach Substanzen gesucht werden, die an krankheitsspezifische Targets binden (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Ähnlich wie biologische Proben in Biobanken werden potenziell bindungsfähige Moleküle in Substanzbibliotheken gesammelt und aufbewahrt. Diese Moleküle können Ausgangsstoffe für Arzneimittel sein und sind patentierbar. Pharmafirmen haben umfangreiche Substanzbibliotheken aufgebaut, deren Zugang im Regelfall streng limitiert ist. Einige Firmen haben begonnen, ihre Substanzbibliotheken für FuE-Aktivitäten zu einzelnen vernachlässigten Krankheiten ein Stück weit zu öffnen. Sie scannten Millionen Moleküle auf ihre Bindungsfähigkeit an bereits identifizierte Targets entweder allein oder mit ausgewählten öffentlichen oder gemeinnützigen Kooperationspartnern. Die diesbezüglich weitreichendste Initiative startete der Pharmakonzern GlaxoSmithKline (GSK): Firmenintern wurden aus ca. 2 Mio. Substanzen 13.500 Mole-

küle herausgefiltert, die an malariaspezifische Targets binden.

Das Screening ist jedoch nur der erste Schritt in der präklinischen Produktentwicklung. Weitere Analysen sind notwendig, um aus der großen Zahl bindungsfähiger Moleküle die besten Leitstrukturen herauszufiltern und nur diejenigen mit der wahrscheinlich besten Verträglichkeit und größten Wirksamkeit zu Substanzkandidaten weiterzuentwickeln. Das geschieht anhand unterschiedlicher Labortests, dann mit Tierversuchen (Prälinik).

Parallel zum Screening etablierte GSK einen »Pool for Open Innovation against neglected tropical diseases«, speiste die Daten und geistigen Eigentumsrechte zu den vielversprechendsten Molekülen ein und erlaubte die Nutzung für FuE-Aktivitäten zu weiteren 21 vernachlässigten Krankheiten. Dieser zunächst firmeninterne Pool wurde Ende 2011 zum globalen Patentpool »WIPO Re:Search« ausgeweitet.

Ein weiteres Element der Open-Innovation-Initiative war die Einrichtung eines Open Lab am GSK-Forschungscampus Tres Cantos (Spanien). Es wird von der firmeneigenen Stiftung grundfinanziert. Dort können auch externe Forscher an der Produktentwicklung zu vernachlässigten Krankheiten arbeiten, sofern sie Daten, Ergebnisse und möglicherweise resultierende geistige Eigentumsrechte in den Patentpool einspeisen. 2015 ist das europäische Marie-Sklodowska-Curie-Programm zur personellen Forschungsförderung für diesbezügliche Aktivitäten geöffnet worden. Es finanziert seitdem auch mehrjährige Forschungstätigkeiten am Open Lab. Für Wissenschaftler, die sich an ihren Heimatinstitutionen an den Forschungsaktivitäten beteiligen möchten, wurde eine sogenannte Malariabox in Kooperation mit Novartis und einer gemeinnützigen Product Development Partnerships (PDP) entwickelt. Die Box enthält eine Auswahl von 400 potenziell bindungsfähigen Molekülen und wird Wissenschaftlern kostenlos bereitgestellt,

wenn sie resultierende Daten und Ergebnisse zugänglich machen.

Patentpools

Erste Ideen, Patente zur Bekämpfung armutsassoziierter Krankheiten gemeinsam zu verwalten und zu nutzen, entstanden nach der Jahrtausendwende. Die Weltgesundheitsversammlung bewertete dies als machbares Instrument zur Verbesserung der Arzneimittelverfügbarkeit in Entwicklungsländern. Weiterentwickelte Ideen werden seit einigen Jahren in zwei Varianten getestet:

Mit sogenannten Upstreampools, wie der seit 2012 von der World Intellectual Property Organization geführte und als Open-Innovation-Plattform bezeichnete Patentpool »WIPO Re:Search«, wird darauf abgezielt, der blockierenden Wirkung von Patenten bei der Produktentwicklung entgegenzuwirken. Patenhalter weltweit sind aufgerufen, ihre Daten und Informationen zu ihren patentierten Substanzen und Verfahren in den Pool einzuspeisen und die kostenlose Nutzung zur Arzneimittelentwicklung gegen definierte vernachlässigte Krankheiten zu erlauben. Alle Teilnehmer verpflichten sich, im Falle einer Produktzulassung sozialverträgliche Produktionslizenzen an Entwicklungsländer zu vergeben (der Lizenzpreis wird in einem transparenten Verfahren anhand des Bruttoinlandsproduktes festgelegt, die ärmsten Länder erhalten diese Lizenz kostenlos).

Sogenannte Downstreampools, wie der seit 2010 von der multilateralen Organisation UNITAID geführte Medicines Patent Pool, sollen eine möglichst kostengünstige und qualitätsgesicherte Produktion sowie eine umfangreiche Arzneimittelbereitstellung in Entwicklungsländern ermöglichen. Dafür werden nur Patente gepoolt und sozialverträgliche Produktionslizenzen zentral vereinbart. Eine gemeinsame Produktentwicklung liegt nicht im Fokus.

Klinische Studien

Wenn für Substanzkandidaten grundlegende Fragen vor allem zur Toxizität geklärt wurden und ein therapeutischer Nutzen erwartet wird, kann mit Prüfungen am Menschen begonnen werden. Dafür gibt es nahezu weltweit gültige Standards. In den Industrieländern gibt es spezifische Regularien für die Durchführung klinischer Studien (Arzneimittelgesetz in Deutschland). Klinische Studien sind grundsätzlich genehmigungspflichtig. Studienverantwortlichkeit und Haftung bei möglichen Schäden müssen definiert und abgesichert werden. Bei armutsassozierten Krankheiten müssen die klinischen Studien zum Wirksamkeitsnachweis in den jeweils endemischen Ländern durchgeführt werden. Dort müssen oftmals Regularien und die notwendigen medizinischen Zentren noch ausgebaut werden. Diese FuE-Etappe ist in der Regel sehr kostenintensiv.

Auffallend ist, dass in der Phase klinischer Studien sogenannte Open-Begriffe kaum verwendet werden. Obwohl in klinischen Studien vielfältige medizinisch hochrelevante Daten erhoben werden, ist ein offener Zugang nicht nur wegen möglicher geistiger Eigentumsrechte, sondern auch wegen der Personen- und Gesundheitsbezüge der Daten in Verbindung mit ärztlichen Schweigepflichten bisher problematisch. Die Finanzierung dieser FuE-Phase bis zur Marktzulassung ist eine große Herausforderung, vor allem, weil einerseits wegen versagender Marktmechanismen eine kapitalmarktbasierende Finanzierung kaum infrage kommt und andererseits das Know-how insbesondere zur Produktzulassung vor allem in der Industrie zu finden ist. Seit Jahren werden daher alternative Finanzierungsmechanismen diskutiert, denn auch die Spenden einiger großer Stiftungen, allen voran die Gates-Stiftung und der Wellcome Trust, reichen nicht aus. In der WHO wird seit etlichen Jahren über einen globalen FuE-Finanzierungsfonds debattiert, ohne dass sich eine Akzeptanz vor allem bei den po-

tenziellen Geberländern abzeichnet. Diese Länder setzen ihre öffentlichen Mittel vorzugsweise im Rahmen nationaler und europäischer Programme und Förderstrukturen ein.

Ein Ansatz der gemeinschaftlichen Finanzierung und Durchführung klinischer Studien zu armutsassoziierten Krankheiten ist die 2003 gestartete European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). Sie wird weitgehend durch die öffentlichen Haushalte der Europäischen Kommission und der teilnehmenden europäischen Länder gespeist, um gemeinsam mit teilnehmenden afrikanischen Ländern klinische Studien vor Ort durchzuführen. Zwar werden satzungsgemäß Daten, Ergebnisse und möglicherweise bestehende geistige Eigentumsrechte innerhalb der Partnerschaft gemeinsam genutzt, der Begriff Open Innovation wird von der EDCTP jedoch nicht explizit mit den Aktivitäten assoziiert.

Engagement deutscher FuE-Akteure

Im TAB-Bericht wird verdeutlicht, dass der Forschungsstandort Deutschland über eine breite Basis hochkompetenter öffentlicher und privatwirtschaftlicher FuE-Einrichtungen verfügt, die sich in Bezug auf armutsassoziierte Krankheiten vor allem in klassischen, patentbasierten Innovationsstrukturen engagieren. Der offene Zugang zu wissenschaftlichen Publikationen von Forschungsergebnissen (Open Access) aus der Grundlagenforschung setzt sich mehr und mehr durch, da die Förderrichtlinien der öffentlichen Forschungsprogramme dies zunehmend verankern. Bei den vorgestellten, unter der Bezeichnung Open Innovation laufenden Initiativen (z. B. MalariaGEN, Screening-Initiativen, Open Lab, Patentpools) ist das Engagement deutscher FuE-Akteure vor allem im Vergleich zu britischen Akteuren bisher höchst verhalten. Weder gingen von deutschen FuE-Akteuren relevan-

te Open-Innovation-Initiativen aus, noch beteiligen sie sich an bereits gestarteten Initiativen in nennenswertem Umfang. Gleichwohl kann die EDCTP-Beteiligung als Indiz gewertet werden, dass deutsche FuE-Akteure die gemeinsame Nutzung von Daten, Ergebnissen und Nutzungsrechten in einer vereinbarten Partnerschaft nicht per se ablehnen.

Diskussion und Ausblick

Im Rahmen des TAB-Projekts wurde deutlich, dass einige Akteure ihre Versuche der gemeinsamen Produktentwicklung als Open Innovation bezeichnen, ohne den Begriff genau zu definieren oder sich mit entsprechenden theoretischen Konzepten dezidiert auseinanderzusetzen. Jenseits des völlig freien Zugangs zu publizierten Forschungsergebnissen (Open Access) zeichnet sich derzeit keinesfalls ein gänzlich freier Zugang zu Daten, Infrastrukturen oder geistigen Eigentumsrechten ab. Nur bestimmten FuE-Akteuren werden bei Aktivitäten zu definierten Krankheiten Zugangs- und Nutzungsmöglichkeiten eröffnet. Open-Innovation-Elemente werden derzeit nur in Bereichen getestet, in denen Marktmechanismen ohnehin versagen. Dennoch eröffnen die entstehenden Netzwerke und Partnerschaften Wissenschaftlern weltweit eine Möglichkeit, sich an Projekten zur Bekämpfung vernachlässigter Krankheiten zu beteiligen, auch wenn sie selbst keinen direkten Zugang zu modernsten Forschungsinfrastrukturen haben.

Die vorgestellten Open-Innovation-Initiativen gelten als Experimente und sind nicht unumstritten. Befürworter sehen darin einen möglichen potenziellen Wegbereiter für neue Ansätze in der Pharmaforschung, die zunehmend demonstrieren, dass offene Ansätze Innovationen befördern. Sie weisen jedoch darauf hin, dass es zu früh ist, um deren Effekte und Wirkungen zu bewerten. Kritiker bezweifeln, dass sich privatwirtschaftliche FuE-Akteure in ausreichendem Maße beteiligen

und die notwendigen finanziellen Mittel zur effizienten Produktentwicklung bereitgestellt werden können. Insbesondere die Finanzierung der aufwendigen letzten Phasen der Produktentwicklung ist eine Herausforderung. Für klinische Studien mit oft Tausenden Patienten muss in offenen Strukturen geklärt werden, wer die Gesamtverantwortung und Haftung übernimmt.

Trotz der noch fehlenden Evaluationen können die vorgestellten Open-Innovation-Initiativen Anregungen liefern für andere Bereiche mit versagenden Marktmechanismen (z. B. seltene Erkrankungen oder zunehmende Antibiotikaresistenzen). Antibiotikaresistenzen werden erst seit wenigen Jahren als globales Problem wahrgenommen und die Auseinandersetzung, mit welchen Maßnahmen Forschung und Produktentwicklung befördert und finanziert werden können, beginnt gerade.

Eine vertiefende Analyse der unterschiedlichen Open-Innovation-Initiativen bei der Entwicklung von Arzneimitteln gegen armutsassoziierte Krankheiten wäre hilfreich, um deren Folgedimensionen besser abschätzen zu können. Eine Debatte zu den dabei unterstellten Hoffnungen und Bedenken bietet sich an. Möglicherweise könnten sich deutsche Akteure vom Engagement z. B. britischer Open-Innovation-Aktivisten im Bereich armutsassoziierten Krankheiten inspirieren lassen und ihre derzeitige starke Zurückhaltung ein Stück weit überwinden. Ein stärkeres forschungspolitisches Engagement zur Auseinandersetzung mit den Chancen und Risiken von Open Innovation wäre begrüßenswert.

Der Beitrag basiert auf dem TAB-Arbeitsbericht Nr. 170 »Neue Arzneimittel gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten«.

Kontakt

Dr. Katrin Gerlinger
+49 30 28491-108
gerlinger@tab-beim-bundestag.de