

Studie zur
Versorgungssicherheit
mit Antibiotika:
Wege zur Produktion
von Antibiotikawirk-
stoffen in Deutschland
bzw. der EU

Ergebnisbericht

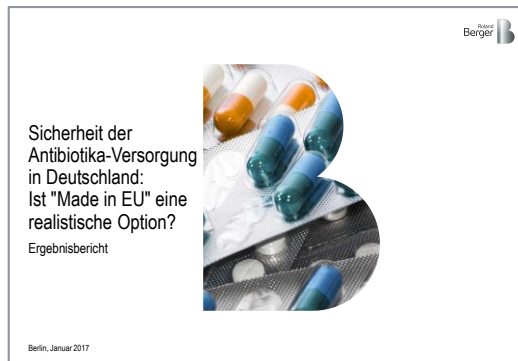


Basierend auf der Studie 2016 werden Ansätze zur Rückverlagerung/Neuaufbau lokaler Antibiotikawirkstoffproduktion untersucht

Hintergrund und Methodik der aktuellen Studie (Juni - November 2018)

Hintergrund

- > Aufgrund des niedrigen Preisniveaus generischer Antibiotika ist lokale Produktion in Deutschland nicht mehr wirtschaftlich
- > Lieferengpässe im deutschen Markt durch Produktionskonzentration in Niedriglohnländern
- > Risiko für Versorgungssicherheit erhöht sich durch Abhängigkeit von ausländischer Produktion
- > Zunehmende Diskussion über Rückführung der Produktion nach Deutschland bzw. in die EU als Hebel zur Sicherung der Versorgung



Studie zur Analyse einer Relokalisierung der Antibiotikawirkstoffproduktion nach Deutschland

- 1 Überblick der **Hintergründe** für die **Notwendigkeit** des **Wiederaufbaus lokaler Produktionskapazitäten**
- 2 Beschreibung des **rückzuführenden Produktionsprozesses** und der **notwendigen Kapazitäten**
- 3 Berechnung verschiedener Szenarien und folgende Analyse der **Wirtschaftlichkeit** der Relokalisierung einer **lokalen Antibiotikawirkstoffproduktion**
- 4 Evaluation **möglicher Betreibermodelle** für die Rückführung der Antibiotikawirkstoffproduktion

Die Studie 2016 ergab, dass lokale Produktionskapazitäten die Abhängigkeit reduzieren und die Versorgungssicherheit erhöhen könnten

Ergebnisse Studie 2016: Übersicht zur aktuellen Situation und erwartete Effekte

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 bzw. EU**

Erwarteter Effekt

- + **Reduktion der (politischen) Abhängigkeit** durch Produktion in Non-EU-Ländern
- + Sicherstellung der kontinuierlichen **Versorgung durch Antibiotika** in Deutschland
- + **Erhalt/Aufbau** von **Produktionskapazitäten** und **-wissen**, welche relevant für die **Produktion von Antibiotika** sind
- + **Weitere positive Ausstrahlung** 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

Die derzeitige Abhängigkeit entstand durch eine sukzessive Auslagerung der Antibiotikawirkstoffproduktion in das Non-EU-Ausland

Verlagerungshistorie: Verlagerung der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen

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**
- > Erzielung von **Skaleneffekten**

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 Originatoren 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

Die Produktion in Non-EU-Ländern wird durch globale und lokale Faktoren bedingt, z.B. durch Kostenvorteile und globalen Preisdruck

Aktuelle Treiber: Verlagerung der Produktion von Intermediates und Wirkstoffen

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**

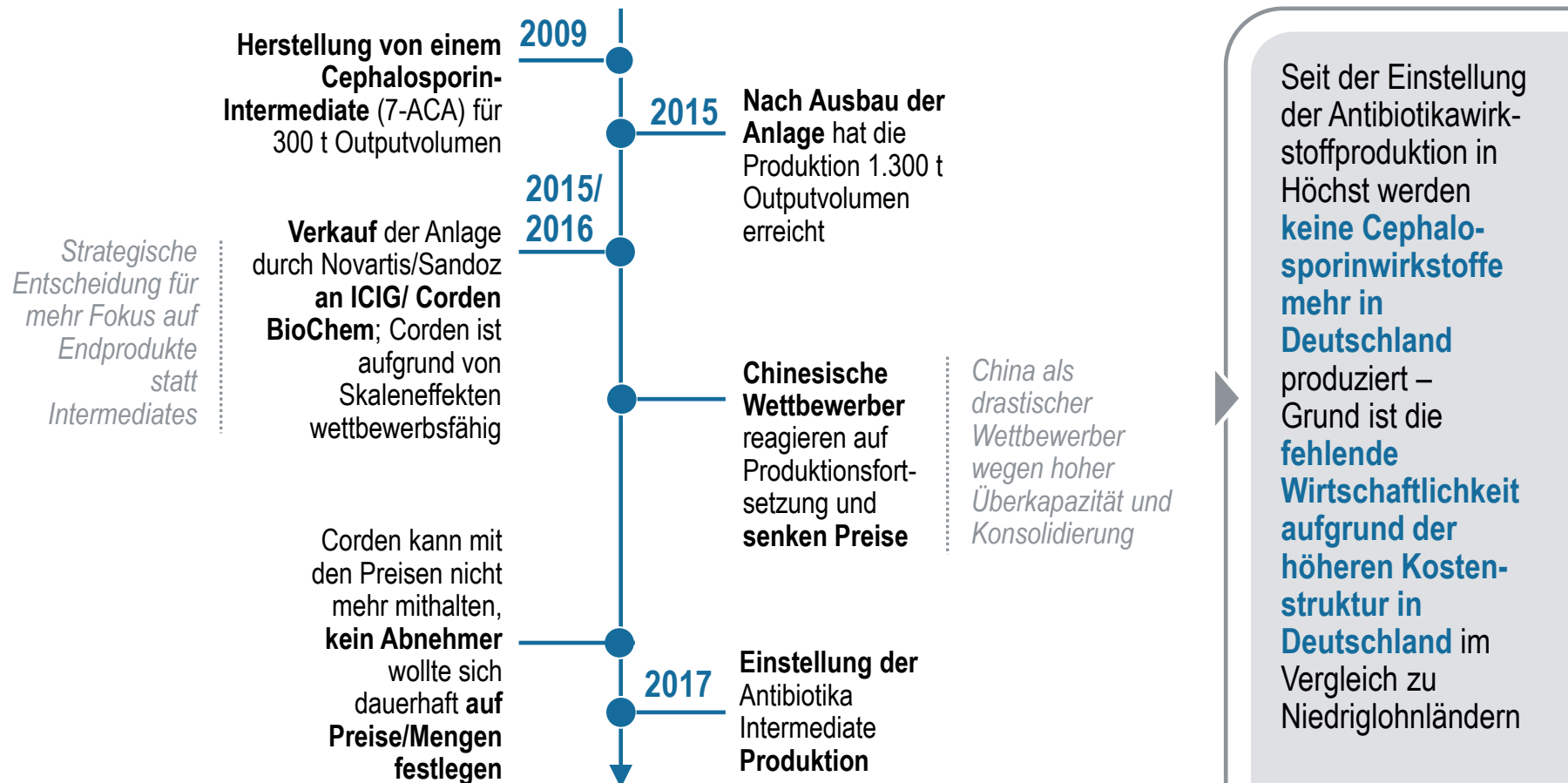
1) Wachstum von ca. 10% p.a. zwischen '12-'16

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

Quelle: Statista, Experteninterviews, Antibiotikastudie 2016; Roland Berger

Dies führte z.B. auch zur Produktionseinstellung von Cephalosporin-intermediates in Höchst – Produktion nicht mehr wirtschaftlich

Beispiel 7-ACA Produktionsstätte Höchst



Als Resultat werden Penicilline weitgehend in Niedriglohnländern produziert – Deutschland hängt "am Tropf"

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

Fermentierung von 6-APA

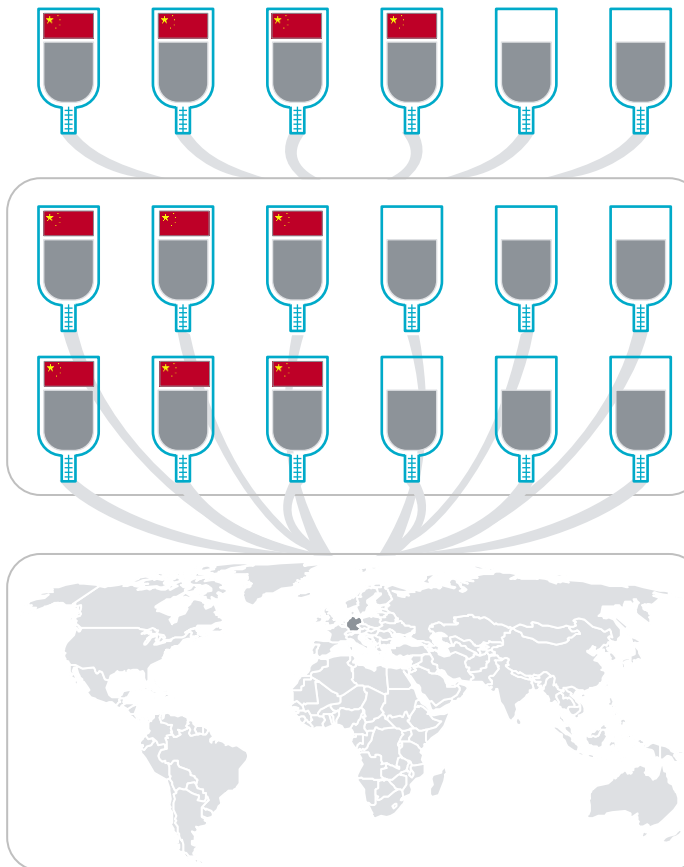
- > **Vier** relevante Produktionsstätten in **China** + **zwei** relevante Produktionsstätten **außerhalb von China**¹⁾

Chemische Synthese von Amoxicillin Trihydrate²⁾

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

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**



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

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

Amoxicillin-haltige Pharmazeutika sind die am **häufigsten eingesetzten Antibiotika** in **Deutschland**, gemessen an der **DDD**

1) Werden von globalen Arzneimittel-Herstellern betrieben 2) Primär basierend auf 6-APA

Quelle: Quintiles, IMS, Insight Health, Experteninterviews; Antibiotikastudie 2016; Roland Berger

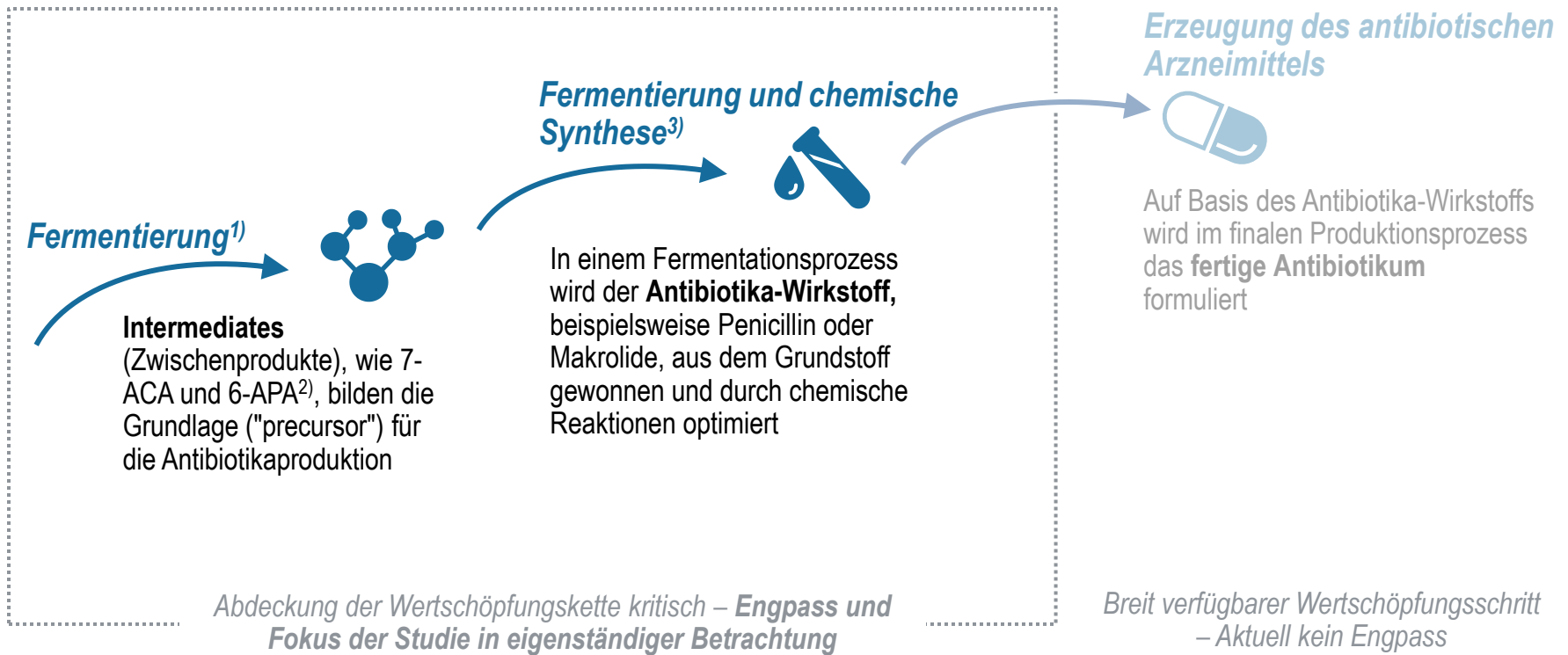
Eine Rückverlagerung/Neuaufbau der Produktion für Antibiotikawirkstoffe wird daher von zahlreichen Stakeholdern gewünscht

Stimmen aus der Studie 2016 zur lokalen Produktion von Intermediates und Wirkstoffen



Lokale Intermediateproduktion unwirtschaftlich – In Europa halten sich kaum Produktionsanlagen für Fermentierung und Synthese

Übersicht über die notwendigen Schritte der Wirkstoffproduktion



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

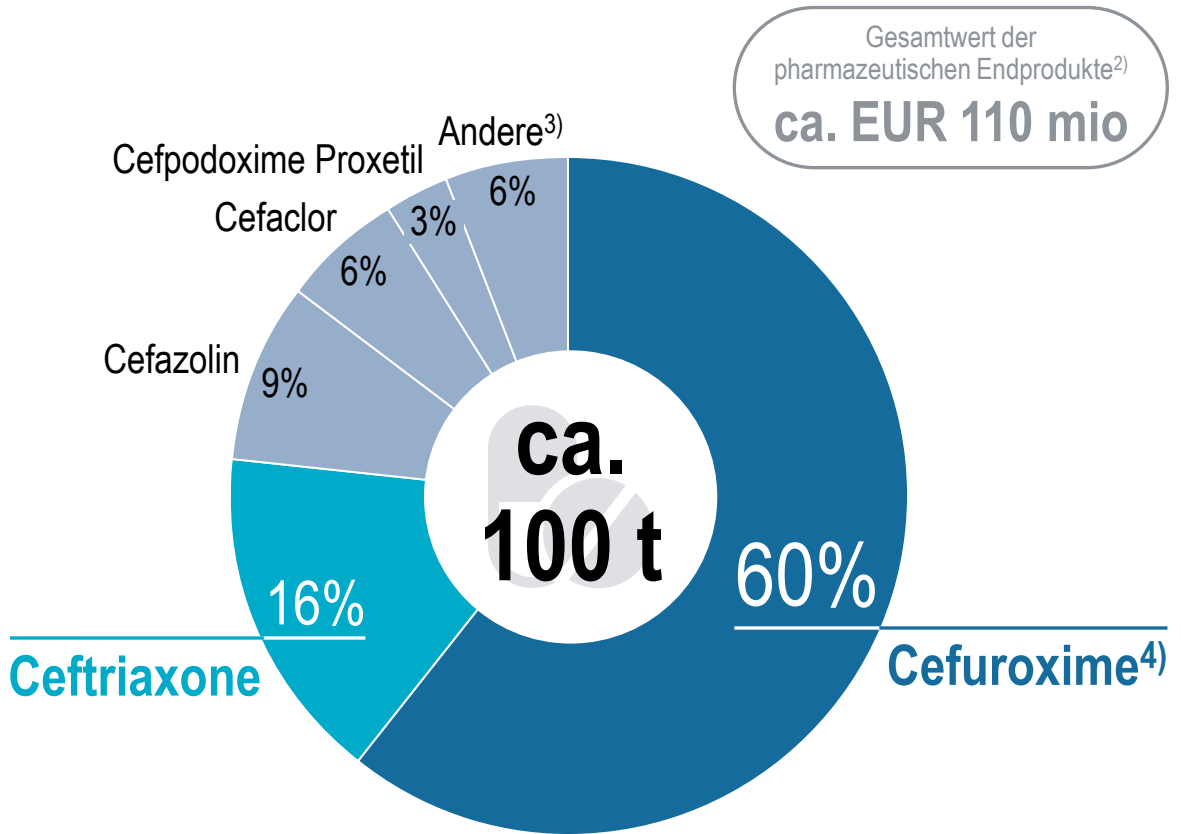
3) Produktion des Wirkstoffs

Quelle: Roland Berger

Derzeit keine lokale Herstellung von Cephalosporinintermediates – Exemplarische Analyse einer Rückführung dieser Wirkstoffproduktion

Generischer Cephalosporinverbrauch in Deutschland¹⁾, 2017 in Tonnen

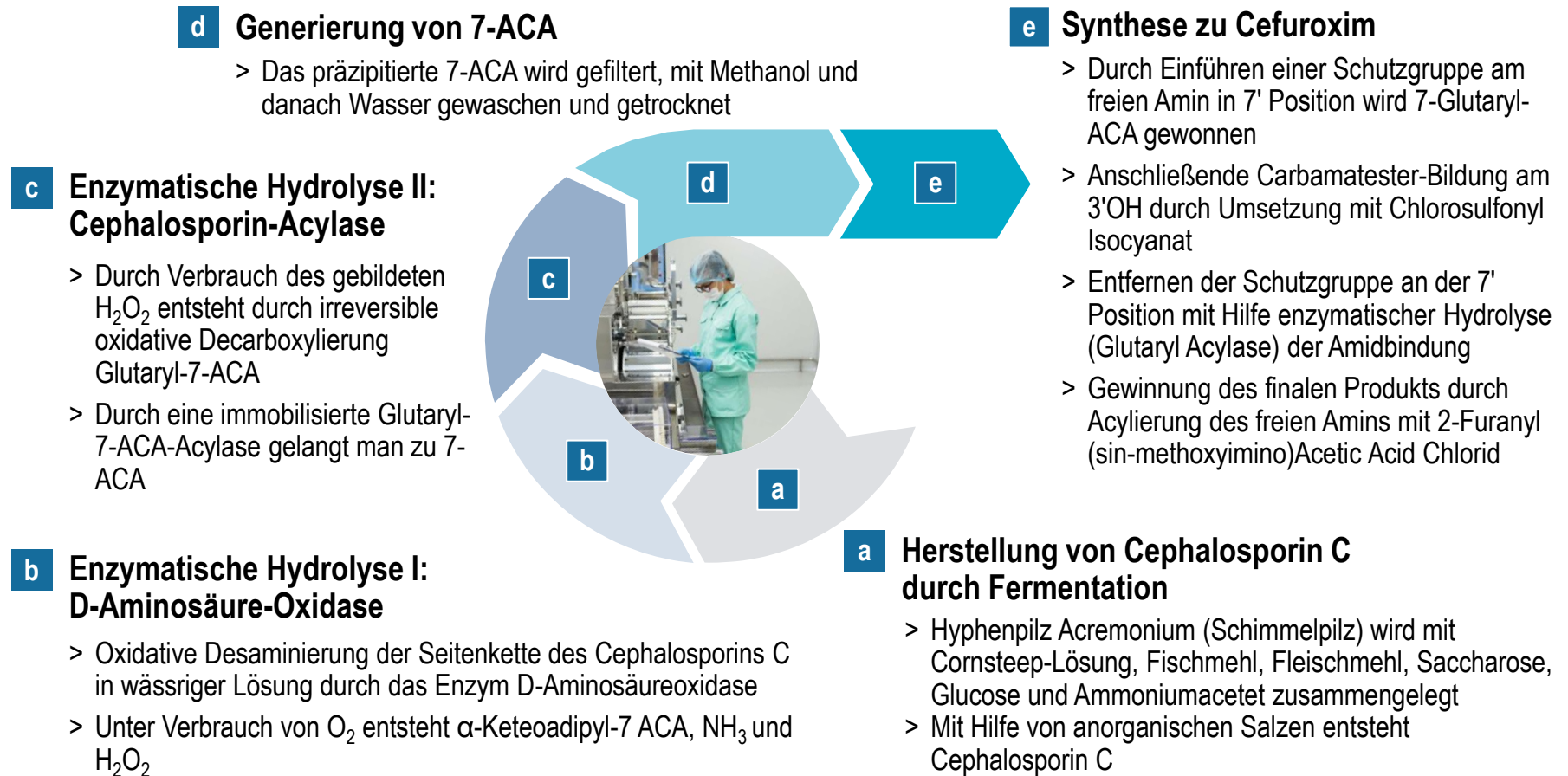
- > In Deutschland werden seit dem **Produktionsstopp in Höchst** in 2017 **keine generischen Cephalosporine samt ihrer Vorstufen** mehr hergestellt
- > **Cephalosporine** sind ebenso wie (Amino-)Penicilline eine **häufig verbrauchte** und entsprechend **sehr wichtige Antibiotikagruppe**
- > Um die **Abdeckung des deutschen Markts** mit Cephalosporinen **sicherzustellen**, müssen jährlich **ca. 100 t des Wirkstoffs hergestellt werden**



1) Ausschließlich Humanmedizin 2) Zum Herstellerabgabepreis 3) Beinhaltet Ceftazidime, Cefotaxime, Cefixime, Cefadroxil, Cefepime und Cefalexin
4) Sowohl Cefuroxim als auch Cefuroxim Axetil

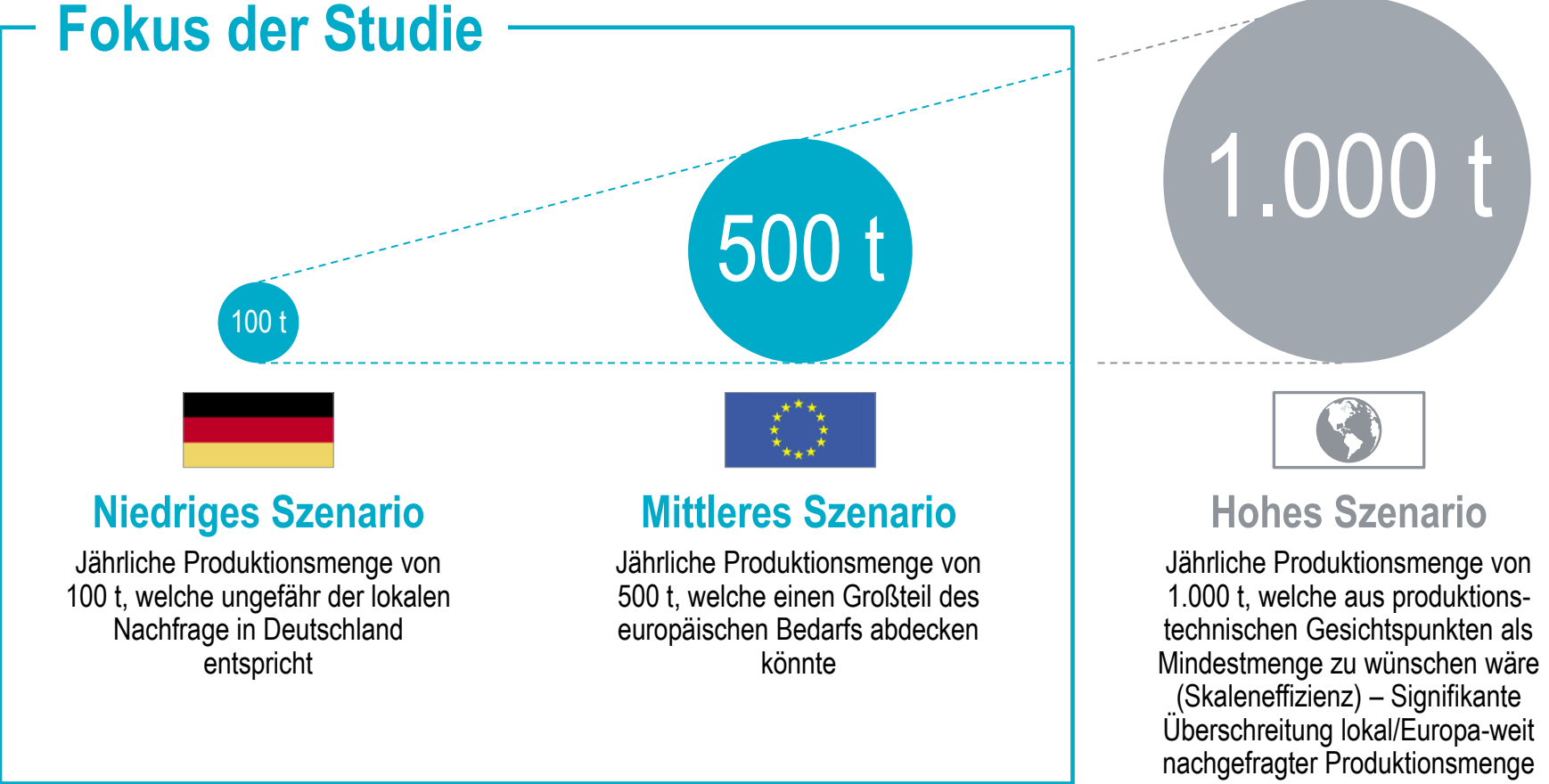
Die Analyse konzentriert sich auf die Herstellungsschritte von Fermentation über Intermediateherstellung zur Wirkstoffproduktion

Moderner Herstellungsprozess von 7-ACA und Beispiel einer Cefuroxim-Synthese



Untersuchung von drei Produktionsszenarien für Cephalosporin-intermediates – Fokus auf Deutschland- und EU-Szenario






Produktion des Bedarfs für DE, EU und darüber hinaus: Drei verschiedene Szenarien



Deutscher Antibiotikakonsum mit ca. 20% des Konsums der Top-5 Märkte Europas – 500 t für europäische Marktabdeckung berechnet

Antibiotikakonsum der Top-5 Märkte Europas als Berechnungsgrundlage

Antibiotikakonsum der Top-5 Märkte Europas (alle Wirkstoffe)

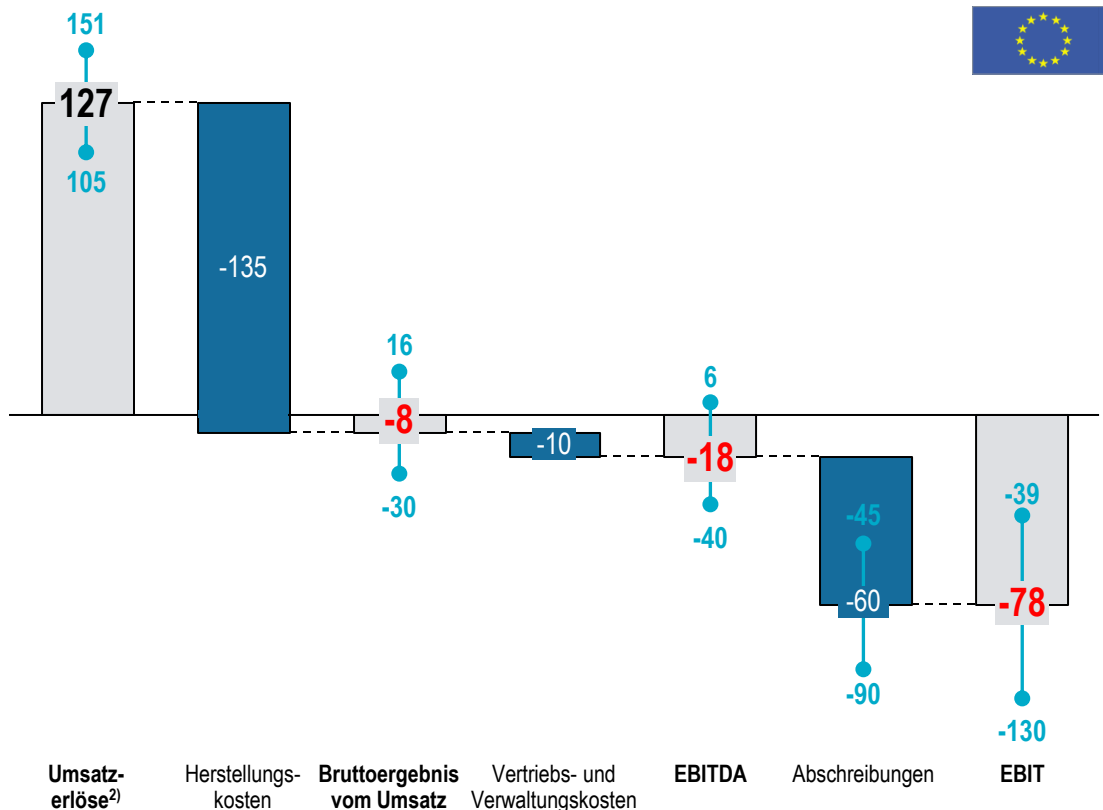
Staat	Absolut [DDD mio]	Prozentual [%]
	ca. 740	29%
	ca. 535	21%
	ca. 448	18%
	ca. 425	17%
	ca. 371	15%
Gesamt	ca. 2.519	100%

Berechnungsgrundlage

- > Der **deutsche Antibiotikakonsum** erreicht knapp **20% des Konsums der Top-5 Märkte Europas**
- > Der **deutsche Jahresverbrauch** von **Cephalosporinen** liegt bei ca. **100 t**
 - Entsprechend würde die **Wirkstoffproduktion** von **500 t Cephalosporinen** den **europäischen Markt** zu einem soliden Teil **abdecken**

Eine lokale Antibiotikawirkstoffproduktion für den europäischen Markt ist nicht wirtschaftlich – EBIT von ca. EUR -78 mio im Mittel

Approximierte GuV¹⁾ lokaler Wirkstoffproduktion für europäischen Markt, 500 t [EUR mio]



Kommentar

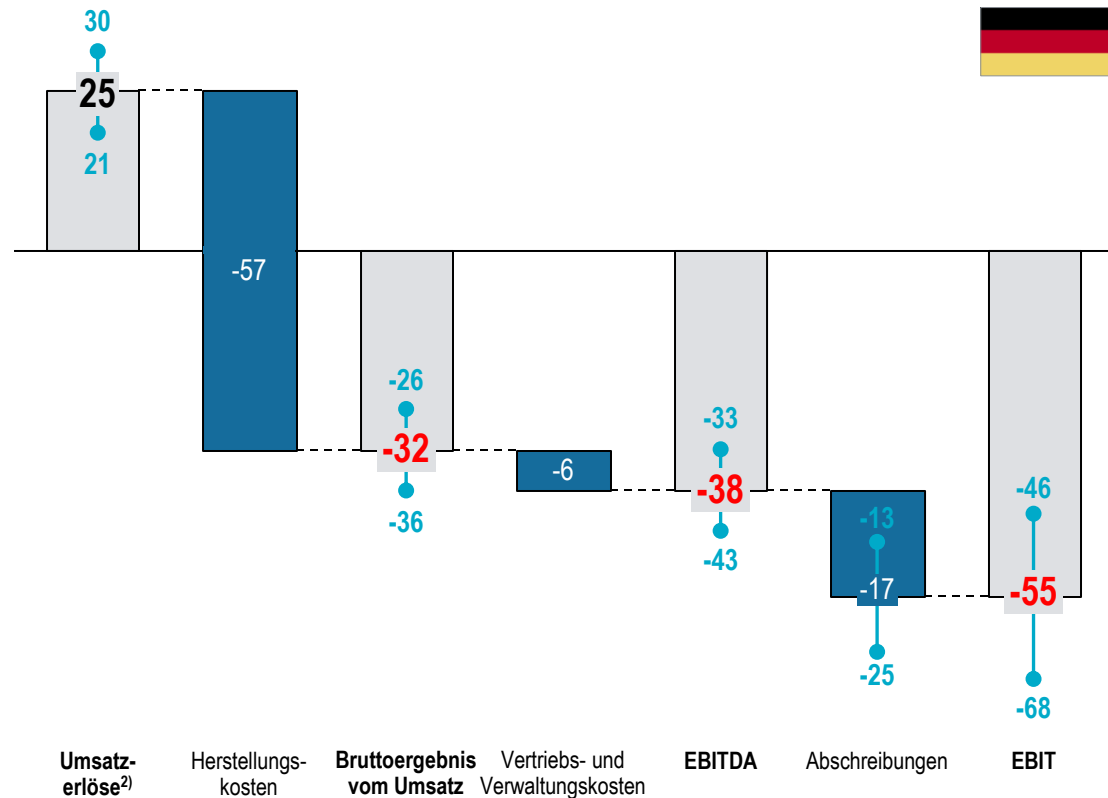
- > Eine Produktion von 500 t Cephalosporin-wirkstoffen in Deutschland für den europäischen Markt würde Umsätze von EUR 105 bis 151 mio erzielen
- > Geschäftsergebnis bereits nach Abzug der Herstellungskosten im Mittel negativ
 - Vertriebs- und Verwaltungskosten sowie Abschreibungen mit weiterem negativen Effekt auf das Geschäftsergebnis

¹⁾ Spanne abhängig von modellierter Preis- und Kostenentwicklung für Wirkstoffe/Fertigprodukte sowie Abschreibungszeiträume

1) Gewinn- und Verlustrechnung
2) Umsatz zu Herstellerabgabepreis

Auch die Produktion für den deutschen Markt ist unwirtschaftlich – Absolute Unterdeckung geringer als bei Produktion für Europa

Approximierte GuV¹⁾ lokaler Wirkstoffproduktion für deutschen Markt, 100 t [EUR mio]



Kommentar

- > Die Produktion von 100 t Cephalosporinwirkstoffen zur Abdeckung des innerdeutschen Verbrauchs erzielt lediglich einen Umsatz von ca. EUR 21 bis 30 mio
- > Hohe Herstellungskosten (v.a. getrieben durch niedrige Skaleneffekte) sowie die Notwendigkeit hoher Investitionen mit einhergehenden Abschreibungen lassen das operative Geschäftsergebnis negativ werden

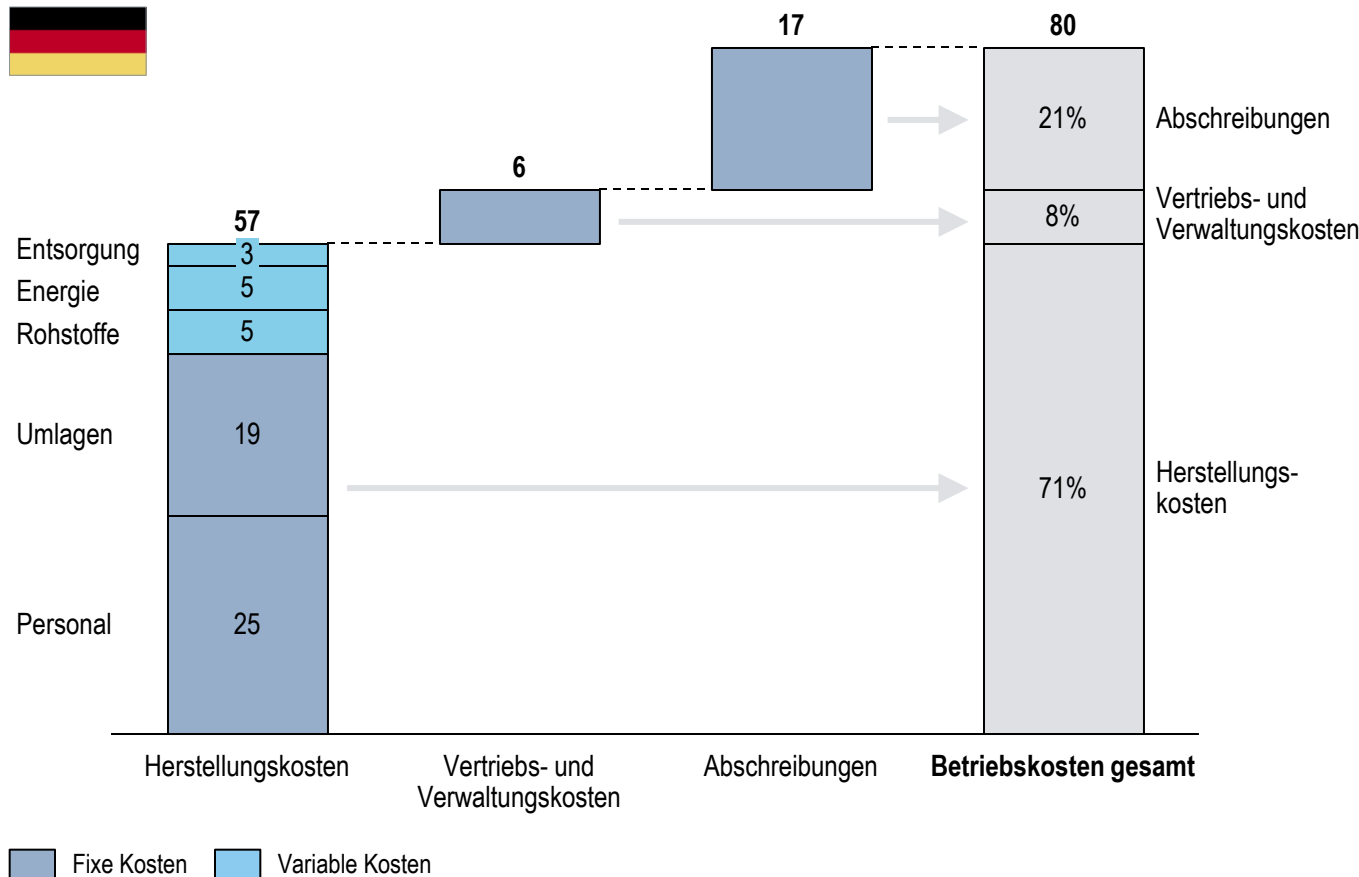
Negatives EBIT absolut gesehen geringer als bei Produktion für europäischen Markt

¹⁾ Spanne abhängig von modellierter Preis- und Kostenentwicklung für Wirkstoffe/Fertigprodukte sowie Abschreibungszeiträume

1) Gewinn- und Verlustrechnung
2) Umsatz zu Herstellerabgabepreis

Die Hauptgründe für die Unwirtschaftlichkeit einer Produktion in Deutschland/der EU sind hohe Betriebs- und Investitionskosten

Betriebskosten lokaler Wirkstoffproduktion für den deutschen Markt, 100 t [EUR mio]

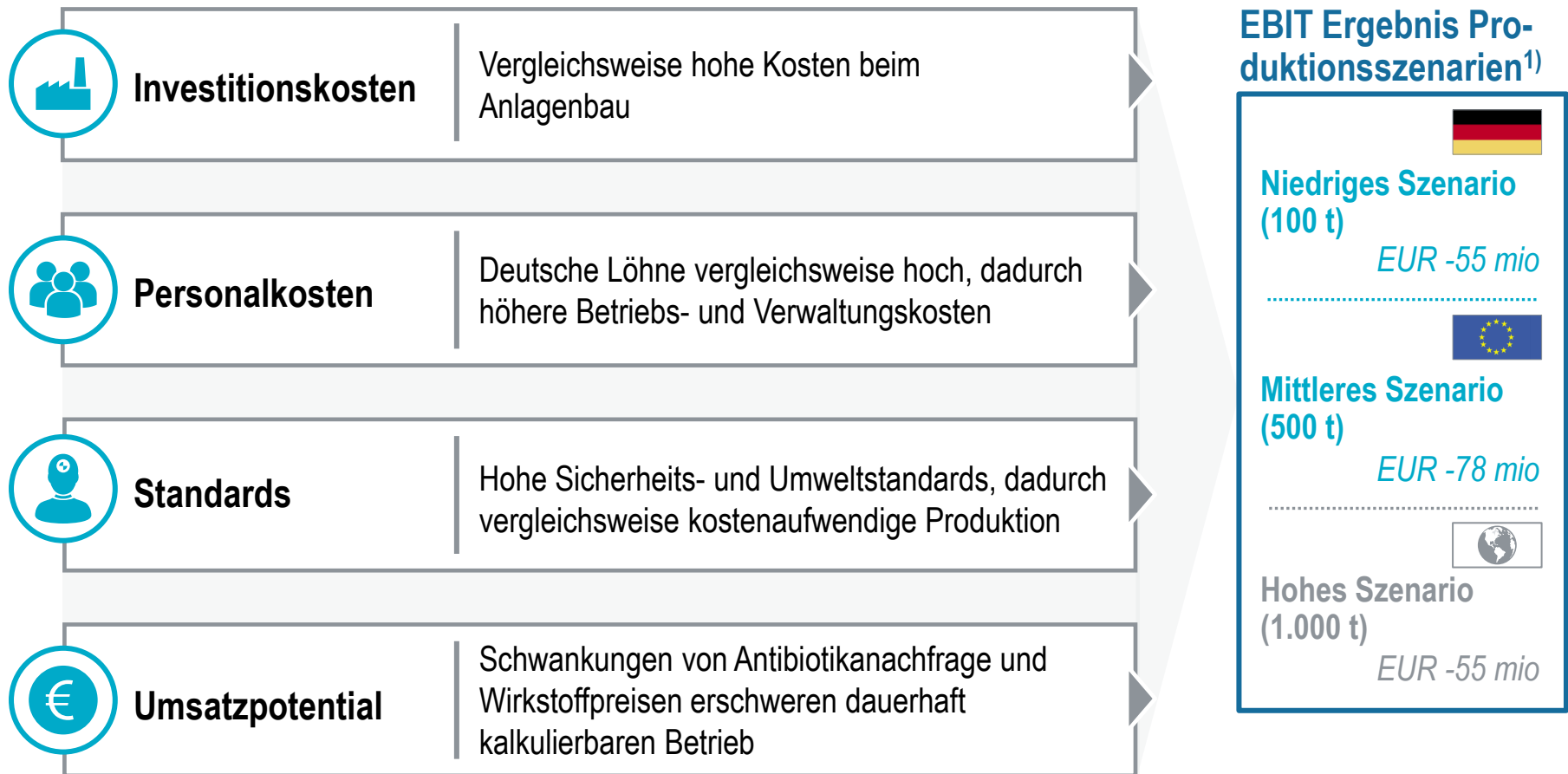


Warum sind die Kosten derart hoch?

- > Im Vergleich zur Konkurrenz in Asien sind die Herstellungskosten in Deutschland signifikant höher – Gründe sind
 - Geringe Skaleneffekte (Produktion nur für Deutschland)
 - Hohe Kosten für Personal und Umlagen (z.B. Qualitätskontrolle, Logistik, Produktionsverwaltung)
- > Selbst die Investitionen und damit die Abschreibungen sind in Deutschland deutlich höher als im asiatischen Raum – Höhere Personalkosten notwendig für den Anlagenbau

Die Produktion von Antibiotikawirkstoffen in Deutschland ist in allen drei Szenarien nicht wirtschaftlich

Gründe und Ergebnis der Unwirtschaftlichkeit einer lokalen Antibiotikaproduktion



1) Mittelwerte der Gewinn- und Verlustrechnung

Zum Ausgleich des negativen EBIT der Produktion für Deutschland müssten EUR 55 mio Mehrkosten vom System getragen werden

Theoretische Mehrkosten bei einer lokalen Wirkstoffproduktion für den deutschen Markt

Mehrkosten durch eine lokale Produktion
(am Beispiel von generischen Cephalosporinen)



Mehrkosten für das System

EUR 55 mio

ca. 0,25%

Arzneimittelausgaben GKV 2017

EUR 22,0 mrd¹⁾



Mehrkosten pro Tagesdosis

EUR 55 mio



120 mio



46 Cent

Mehrkosten für das System

Anzahl der Tagesdosen

- > Die **Mehrkosten** beziehen sich ausschließlich auf die **lokale Produktion von Cephalosporinen**, der zweithäufigst verordneten Gruppe aller Antibiotika (nach den Aminopenicillinen)
- > Der Anteil an den Gesamtausgaben der GKV für Arzneimittel anfallend auf die pharmazeutische Industrie (inkl. Rohstoffen) beträgt rund EUR 22,0 mrd in 2017 in Deutschland
- > Die **gesamten Mehrkosten von EUR 55 mio** entsprechen
 - Mehrkosten pro **Tagesdosis** von **46 Cent**
 - **ca. 0,25% der Arzneimittel-**
ausgaben¹⁾ von 2017

1) Anteil der GKV-Arzneimittelausgaben anfallend auf die pharmazeutische Industrie (inkl. Rohstoffen) zu Herstellerabgabepreisen – PKV nicht inkludiert

Um durch lokale Produktion die Versorgungssicherheit in Deutschland zu erhöhen, ist staatliche Unterstützung notwendig

Verschiedene Möglichkeiten staatlicher Unterstützung

Um die lokale Produktion von Cephalosporinwirkstoffen für private Unternehmen attraktiv zu machen, müssen Wege gefunden werden, das negative EBIT durch staatliche Eingriffe auszugleichen



Möglichkeiten staatlicher Unterstützung

- 1 Staatliche Eingriffe in die Marktmechanismen zur Erhöhung der Endpreise**
 - > Umsatzsteigerung durch Sicherstellung höherer Endpreise im Markt, z.B. durch Eingriffe am Tendermarkt
- 2 Staatliche Bezuschussung der Herstellungskosten**
 - > Staatliche Bezuschussung der Fix- und/oder variablen Kosten, welche bei der Herstellung auftreten, z.B. Personal- und Energiekosten**2 Investitionsbezuschussung zur Reduktion der Abschreibungshöhe**
 - > Staatliche Bezuschussung des Produktionsanlagenbaus und/oder eines Grundstückserwerbs
- 3 Staatliche Vergütung von Kapazitätsbereitstellung zur Minimierung eines Versorgungsrisikos**
 - > Staatliche Zahlungen für die Vorhaltung der Herstellungskapazität von generischen Antibiotika zur Gewährleistung der Versorgungssicherheit

Vor- und Nachteile der verschiedenen staatlichen Unterstützungsoptionen

Bewertung staatlicher Unterstützungsoptionen

1 Preisregulierung durch Eingriffe am Tendermarkt

Bedingte Erhöhung der Endpreise im Tendermarkt für Produkte auf Basis von lokal produzierten Wirkstoffen

Bewertung

+ Keine direkten Mehrkosten oder Verwaltungsaufwände für den Staat

- Erhöhung der Kosten für Gesundheitssystem durch erhöhte Endpreise für in der EU produzierte Wirkstoffe

2 Preisregulierung durch Subventionen des Betriebs oder der Investition

Staatliche Bezuschussung, um die Gesamtkosten der lokalen Produktion wettbewerbsfähig zu gestalten

+ Möglichkeit der gezielten Förderung einzelner Standorte zur Steigerung der volkswirtschaftlichen Gesamterträge

+ Sicherheit für Betreiber ggü. regulatorischen/politischen Schwankungen

- Relativ höhere Einmalkosten für den Staat zur Initialisierung des Betriebs

3 Absicherung des Versorgungsrisikos

Staatliche Zahlungen für die Bereitstellung von Produktionskapazitäten als Risikoabsicherung gegen Versorgungsengpässe

+ Staat gewährleistet Versorgungssicherheit durch Bereithaltung von Produktionskapazitäten – Direkte Gegenleistung für staatliche Zahlungen

+ Ausschreibung der Risikoabsicherung führt zu möglichst hoher Effizienz, d.h. möglichst niedrigen Kosten für das System

- Notwendige Bereitschaft zur Verantwortungs- und Kostenübernahme durch ein Ressort (z.B. BMF, BMG, BMWi)

Umsetzungsmöglichkeiten für alle Modelle – Stakeholder-übergreifende Abstimmung notwendig

Umsetzungsmöglichkeiten staatlicher Unterstützungsoptionen

1 Preisregulierung durch Eingriffe am Tendermarkt

Bedingte Erhöhung der Endpreise im Tendermarkt für Produkte auf Basis von lokal produzierten Wirkstoffen

Umsetzungsmöglichkeiten

- > **Änderung** bestehender nationaler **Gesetzgebung** für die **Ausschreibungen von Antibiotika** hinsichtlich **"Made in EU"**
- > Gesetzlich verankerte Bevorzugung von europäischer Produktion als Beitrag zur Steigerung der Versorgungssicherheit in Deutschland

2 Preisregulierung durch Subventionen des Betriebs oder der Investition

Staatliche Bezuschussung, um die Gesamtkosten der lokalen Produktion wettbewerbsfähig zu gestalten

- > **Investitionsbezuschussung** eines lokalen Standorts für die Wirkstoffproduktion mit dem Effekt der Reduktion der Abschreibungen zur EBIT-Verbesserung
- > Beitrag zur Versorgungssicherheit und Förderung der volkswirtschaftlichen Gesamterträge

3 Absicherung des Versorgungsrisikos

Staatliche Zahlungen für die Bereitstellung von Produktionskapazitäten als Risikoabsicherung gegen Versorgungsengpässe

- > (EU-weite) **Ausschreibung** für die **Vorhaltung von Produktionskapazitäten zur Risikoabsicherung**
- > Vertraglich gesicherte Versorgungsfähigkeit für längere Perioden durch Gewährung einer regelmäßigen Grundgebühr

Alle Betreibermodelle sind grundsätzlich umsetzbar und kombinierbar – Gemeinschaftliche Initiative und Diskussion zwischen den betroffenen **Stakeholdergruppen** (u.a. Industrie, stationäre/ambulante Versorger, Politik, Krankenkassen) auf nationaler bzw. europäischer Ebene notwendig zur **Einigung über ein Lösungsmodell**

Wiederaufbau von Produktionskapazitäten mithilfe staatlicher Unterstützung zur nachhaltigen Reduktion der Abhängigkeit anzustreben

Vorschlag und erwartete Effekte für Versorgungssicherheit bei (generischen) Antibiotika



Roland
Berger

