

Geschäftsprozess in der Pharmazeutischen (forschenden) Industrie und die korrespondierenden Tätigkeiten des Einkaufs

2

Zusammenfassung

Um den Pharma-Einkauf zu beherrschen, sollte zunächst das Kerngeschäft der forschenden Arzneimittelhersteller verstanden werden. Der Entwicklungsaufwand, verdeutlicht an Finanzcharakteristika, wie Kosten, Durchlaufzeiten und Wahrscheinlichkeit der Ausbietung werden beleuchtet. Danach wird der Pharma-Einkauf selbst dargestellt.

In den allgemeinen Grundsätzen der Helsinki-Deklaration¹ steht in Absatz 6:

... Vorrangiges Ziel der medizinischen Forschung am Menschen ist es, die *Ursachen, die Entwicklung und die Auswirkungen von Krankheiten zu verstehen und die präventiven, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (Methoden, Verfahren und Behandlungen) zu verbessern*. Selbst die nachweislich besten Maßnahmen müssen fortwährend durch Forschung auf ihre Sicherheit, Effektivität, Effizienz, Verfügbarkeit und Qualität geprüft werden

Veranschaulicht sieht der klassische Prozess in etwa so aus (Abb. 2.1).

Das ist eine stark verkürzte Darstellung. „Phase I“ beinhaltet die erstmalige Gabe am Menschen mit der Feststellung der gesamten Sicherheitsparameter, einigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten. Vor diesen Arbeiten haben selbstverständlich vorklinische Studien stattgefunden, in denen toxikologische Befunde in der Zellkultur oder an Tieren erhoben worden waren. Dieses Material wird einer genauen Risiko-/Nutzen-Betrachtung unterzogen, bevor Humanstudien folgen können. Die ersten Berechnungen oder Schätzungen des Dosisregimes folgen auch aus diesen vorklinischen Befunden

¹Helsinki-Deklaration, deutsche Übersetzung 2013; http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf, Download 20170301.

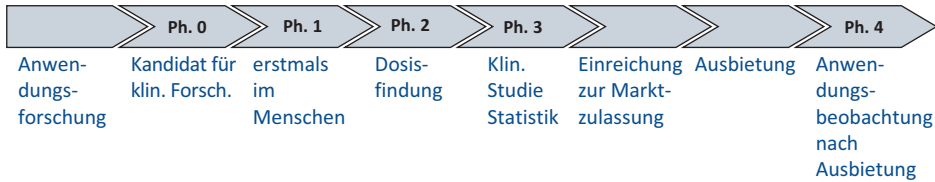


Abb. 2.1 Der Geschäftsprozess in der Pharmaindustrie. (Eigene Darstellung)

und werden heute auch sehr oft durch sogenannte PK/PD-Modelle berechnet (Modelling and Simulation, „M&S“).

Die Prozessblöcke im Einzelnen:

Phase: Angewandte Forschung nach neuen Wirkprinzipien

Hier beginnt die Supply Chain neuer Pharmazeutika mit der Anwendungsforschung und der Entdeckung neuer Wirkprinzipien für die Behandlung von Krankheiten, die noch nicht optimal – oder suboptimal – medikamentös behandelt werden können. Die Aktivitäten der Beschaffung liegen hier sowohl im operativen Bereich, bei der Bereitstellung und dem Betrieb von e-Procurement-Katalogen und Rahmenverträgen für Chemikalien, Laborbedarf und auch bei Geräten. Die Kosten für Geräte können von wenigen Euro bis hin zu mehreren Millionen betragen. Aufwendiger sind jedoch die Anstrengungen, Bedarfe für Dienstleistungen zu decken. Hierzu zählen sowohl Auftragsforschungen für Institute oder Universitäten als auch Dienstleistungsaufträge im Bereich präklinischer Untersuchungen, wie z. B. der akuten und chronischen Toxikologie, die Untersuchung des Einflusses auf das Erbmateriale (Mutagenese, Keimschädigung) und auch strategische Kooperationen mit spezialisierten Themen-Virtuosen in der akademischen Welt. Die Harmonisierung des strategischen Sourcing von präklinischer Entwicklung mit dem für die klinische Forschung ist von großer Wichtigkeit.

Ein prominentes Beispiel ist der Verlauf der Entwicklung der Behandlung von Arteriosklerose. Etwa 1856 stellte Virchow² Eigenschaften der „Atherome“ fest (durch Sektionen), die zu Gefäßverschlüssen am Herzen führten. 54 Jahre später analysierte A. Windaus³ den Hauptbestandteil der Aortenverschlüsse als Cholesterin-Verbindungen. 1948 schließlich beginnt die Framingham Studie⁴ und bringt u. a. einen klaren, eindeutigen statistischen Nachweis zwischen Blutcholesterinspiegel und dem Risiko, an einer

²Virchow, Rudolf, Der atheromatöse Prozess der Arterien, Wien. Med. Wochenschr. 1856, 6:809-12, 825–827.

³Adolf Windaus, Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinester. Z. physiol. Chem. 1910; 67: 174–176.

⁴Syed S. Mahmood, MD, Prof. Daniel Levy, MD, Prof. Ramachandran S. Vasan, MD, Prof. Thomas J. Wang, MD: The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. The Lancet, 15. März 2014, abgerufen am 2. März 2017 (englisch).

koronaren Herzkrankheit zu erkranken bzw. daran zu sterben. Die epidemiologische Studie dauert immer noch an und untersucht mittlerweile die dritte Generation der Patienten aus dem typischen amerikanischen Mittelzentrum Framingham.

Konrad Bloch und Fedor Lynen erhielten schließlich 1964 den Nobelpreis für Medizin für ihre Bemühungen über die Aufklärung der einzelnen Schritte der Cholesterinbiosynthese im menschlichen Körper, während Michael Brown und Joseph Goldstein 1985 den Nobelpreis für Medizin erhielten für ihre Erkenntnisse des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes (HMG-CoA-Reduktase) und über die entgleiste Regulierung des Cholesterinstoffwechsels bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie („FH“, 1973). Die FH erwies sich als eine vererbte genetische Erkrankung, bei der die LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen nicht exprimiert werden und dadurch innerhalb der Zelle die Cholesterinbiosynthese hochreguliert ist.

Hier beginnt nun die Anwendungsforschung (angewandte Forschung), das nächste Kapitel. Etwa 1968 erhält Akira Endo (damals Professor an der Tokyo University of Agriculture and Technology) von den Sankyo Research Laboratories ein Budget für die Arbeiten an einem von ihm selbst gewählten Thema⁵. Er spekuliert darauf, dass Schimmelpilze Antibiotika und Substanzen produzieren, die viele Enzyme in Bakterien und Säugern hemmen. Er sucht daher in etwa 3800 Pilzstämmen nach Metaboliten, die die Cholesterinbiosynthese über die HMG-CoA-Reduktase hemmen. Nach einem ersten Fehlschlag (Nierentoxizität) findet er, mit der Methode Einbau von [¹⁴C]-Acetat in nicht-verseifbare Fette und Einfluss dieser Verbindungen auf die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch Messung der Umwandlung von [³H]-Mevalonat in Cholesterinderivate, die Verbindung „Compactin“. Diese Substanz hemmt das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinbiosynthese zu 50 % bei Konzentrationen um 0,4 ng/mL! Aber Compactin erniedrigte unglücklicherweise die Serumcholesterinkonzentration nicht in der Ratte. Als Ursache wurde eine starke Induktion der HMG-CoA-Reduktase Expression erkannt (um den Faktor 10 gegenüber gesunden Patienten). Trotzdem setzte Sankyo die klinische Entwicklung zunächst fort, bricht aber 1980 die Entwicklung ab. Es seien Lymphome in der Hundetox gefunden worden. Bei näherem Hinschauen stellte sich heraus, dass hier das etwa 200-fache der erwarteten Wirkdosis zu diesen unerwünschten Wirkungen geführt hatte! Ende der 1970er Jahre haben sich eine Reihe von Pharmaunternehmen der Hemmung der Cholesterinbiosynthese gewidmet, eine der ersten war MSD USA. 1976 schlossen MSD und Sankyo eine Geheimhaltungsvereinbarung („NDA“) und entwickelten dann das Mevinolin („Lovastatin“). Lovastatin wurde schließlich als erstes Statin 1987 in USA zugelassen. Es folgten in den Jahren danach noch eine Handvoll Nachahmer-Präparate („Me-Too's“). Die Hoechst AG investierte zwar von 1985 bis 1990 in das erfolgreiche Auffinden neuer HMG-CoA-Reduktase Hemmer, konnte sich aber der klinischen Prüfung nicht öffnen („wir haben keine klinischen Experten für ...“).

⁵A. Endo, A historical perspective on the discovery of statins, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010 May 11; 86(5): 484–493.

Der weltweite Umsatz der Medikamentenfamilie betrug 2013⁶ ca. 28,9 Mrd. US\$. Es ist bemerkenswert, dass Sanofi in die Weiterentwicklung der Cholesterinsenker investierte und als erstes Unternehmen einen intravenös applizierbaren 3rd-Generation-PCSK9-Inhibitor auf den Markt brachte. Die entstehende Frage ist – nachdem schon die Genetik angesprochen wurde – wann durch eine Gentherapie (z. B. mit der CRISPR-Technologie) eine perfekt ursächliche Therapie zur Verfügung gestellt werden kann.

Phase 0 (Präklinische Phase, Auswahl des Kandidaten für die Klinik)

Nachdem in der ersten Phase sogenannte „Lead“-Kandidaten ausgewählt wurden durch Screening, Literaturrecherche, Hypothesen etc. werden in dieser Phase, die zwei bis zehn Jahre dauern kann, anhand von in vitro und in vivo Assays und einem Toxikologie-Paket die Kandidaten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Erfolg ausgewählt⁷.

Aus der „langen“ Kandidatenliste werden durch Tests Kandidaten mit erwünschten Eigenschaften in den Bereichen Herstellbarkeit, Löslichkeit, Lebertoxizität, Zytotoxizität in Zelllinien, Stabilität, Anwendungsweg (Einnahmeweg: oral, parenteral, dermal, inhalativ, ...), Absorption/ Bioverfügbarkeit, Verteilung im Körper, Ausscheidung, Toxikologie ausgewählt. In vivo (im Tierversuch) wird die Wirksamkeit untersucht. Ebenso wird die Pharmakologie, hauptsächlich Pharmakokinetik, untersucht. Die Strategie dieses Entwicklungsschrittes B ist es, möglichst viele Kandidaten „früh und mit geringen Kosten“ scheitern zu lassen und das für den Erfolg wahrscheinlichste, neue chemische oder biologische Molekül (New Chemical Entity, „NCE“, New Biological Entity, „NBE“), herauszufischen. Dabei unterstützen neuerdings auch Technologien wie Modelling und Simulation („M&S“) oder „BIG DATA“, „Real World Data“. Der letzte Schritt dieser Phase ist die Erstellung des ersten klinischen Entwicklungsplanes („Protokoll“).

Übliche Aktivitäten des Einkaufs in dieser Phase sind der taktische Einkauf aller Reagenzien, Stoffe und Services für die Laboratorien, mithilfe von e-Katalogen. Das Sourcing und Vertragsmanagement der strategischen Lieferanten für die Lead-Findung und -Entwicklung in Übereinstimmung mit dem Kategorie-Management der klinischen Forschung ist eine strategische Aufgabe. Hier beginnt oft auch die Kommunikation und Zusammenarbeit mit der Abteilung Geschäftsentwicklung („Business Development“) für die Ein-Lizensierung ähnlicher, geeigneter Moleküle. In der Regel wird bei der Festlegung des Kandidaten für die klinische Entwicklung auch bereits an der „Make or Buy“ (Outsourcing oder Eigenherstellung) Entscheidung des Wirkstoffes (API, active pharmaceutical ingredient) gearbeitet. Es beginnen die Arbeiten an der klinischen Formulierung, welche hoffentlich der endgültigen Formulierung entspricht. Und es beginnt, nach der Make-or-Buy- Entscheidung, die Planung für die Herstellung der klinischen Prüfpräparate und/ oder Komparatoren.

⁶Craig W. Lindsley, ACS Chem. Neurosci. 2014, 5, 250–251.

⁷Review: Principles of early drug discovery, JP Hughes, S Rees, SB Kalindjian and KL Philpott, Br. J. Pharmacol. 2011 Mar; 162(6): 1239–1249.

Phase 1 (First in Man)

Mit Untergruppe „Phase 0“ ist die erste Anwendung am Menschen gemeint. Es werden die pharmakokinetischen Parameter (PK/ PD) an wenigen, gesunden, freiwilligen Prüflingen getestet (meist 10–20), wobei die Dosis weit unterhalb der vermuteten pharmakologischen Wirkdosis liegt. Wirkstoffverteilung und -abbau werden analysiert. Es sind nur wenige Probanden und Tests erforderlich. So könnten bei Bedarf auch mehrere Arzneikandidaten verglichen werden.

Phase 1: Auf dieser Stufe werden die Sicherheit und Dosierungswirkung der neuen Substanz untersucht. Heute werden meist 20 bis 100 gesunde Probanden – oder im Fall von Krebsstudien mit zytotoxischen Medikamenten auch nur Patienten – in einfach ansteigender Dosierung (Single Ascending Dose, „SAD“) oder vielfach ansteigender Dosierung (Multiple Ascending Dose, „MAD“) untersucht. Der Einfluss der Dosierungszeitpunkte in Bezug auf die Nahrung und den Nahrungstyp ist auch ein Typ Prüfung Phase 1.

In Phase 1 muss sehr vorsichtig vorgegangen werden, um Schaden an Probanden zu vermeiden (Übertragbarkeit von Resultaten am Tier oder in vitro auf den Menschen). Um das Risiko zu kontrollieren, werden verschiedene Vorsichtsmaßnahmen angewendet, unter anderem eine sehr niedrige Anfangsdosis, die sequenzielle Anwendung an Patienten, die Messung möglichst vielen klinischer Parameter sehr zeitnah oder online, unmittelbare Verfügbarkeit intensivmedizinischer Betreuung usw. Ziel dieser Studie ist es, die Postulate aus der Vorklinik, in vitro und in vivo, zu bestätigen. Hierzu zählen die Messung der Adsorption, Verteilung (Distribution), Verstoffwechselung (Metabolism) und Ausscheidung (Exkretion) des Medikamentes sowie der Verträglichkeit (Toxikologie): („ADMET“). Ein Dosierungsschema wird untersucht.

70 % der NCE's bzw. NBE's oder Impfstoffe erreichen im Mittel die nächste Entwicklungsstufe⁸.

In dieser Phase kümmert sich der Einkauf im Wesentlichen um die Beschaffung der Dienstleistungen zur pharmakologischen bzw. toxikologischen Untersuchung. Die Auswahl des Dienstleisters für die Phase 1 muss in Übereinstimmung mit dem Kategoriemanagement bzw. der Strategie der klinischen Studien stehen. Hierzu werden der Marktüberblick der potenziellen Lieferanten aktualisiert und entsprechende Listen unter Berücksichtigung von Preis/ Leistung/ Qualität/ Compliance priorisiert. Eine Global-Drug-Product-Strategie wird erstellt. Diese enthält eine Grundversion des Investitionsplanes, der Budgetplanung und der Demand-Management-Organisation. Hier ist meist auch der Zeitpunkt für eine Make-or-Buy-Entscheidung gekommen. Die Systemanforderungen an

⁸https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm#Clinical_Research_Phase_Studies, Download 20170307.

ERP- und Controlling-Systeme bzw. Einkaufssysteme müssen hier erfüllt werden (Materialstamm etc.). Ein High-level-Mengenforecast wird erstellt, für Kilogramm API und Stück Drug Product. Die Sourcing-Aktivitäten für API's und/ oder gegebenenfalls deren Vorprodukte bzw. Hilfsstoffe für das DP werden gestartet. Im Fall von Outsourcing-Aktivitäten beginnt das Vertragsmanagement.

Phase 2 Bestätigung des Therapiekonzeptes, proof of concept („POC“)

20 bis 500 Patienten werden üblicherweise in einer kontrollierten einfachblinden Technik (die Versuchspersonen wissen nicht, ob sie Verum oder Placebo bekommen) mit dem Versuchsmedikament behandelt. Jetzt werden Sicherheit, Wirksamkeit, Toxizität und Medikamentenwechselwirkungen an Patienten mit der zu behandelnden Krankheit untersucht. Phase 2 kann einige Monate bis zu zwei Jahren dauern. Sobald Hinweise auf die Bestätigung des Therapiekonzeptes vorliegen, wird nach dem optimalen therapeutischen Dosierungsschema gesucht („Phase 2b“), das dann in Phase 3 verwendet wird. Falls es nötig ist, die Arzneiform zu wechseln, z. B. von Dragee zu Tablette, muss zu Phase-1-Studien zurückgekehrt werden und entsprechende Daten (etwa die Pharmakokinetik) mit der neuen Form erhoben werden.

Der Einkauf beschäftigt sich in diesem Abschnitt dem Erschließen von Produktwissen, mit der potenziellen Marktpositionierung, den Wettbewerbsvorteilen, der wahrscheinlichsten Arzneiform, Stärke, mit dem Dosierungsschema. Außerdem mit dem Audit, der Qualifizierung und Auswahl der Lieferanten für API, Rohstoffe, Hilfsstoffe, Packmittel, mit dem Festlegen der Herstellungsfabrik (Make-or-Buy), u. U. mit dem Entwickeln von Lieferverträgen für Halbfertig- und Fertigwaren sowie der Planung und Organisation der Lieferung von Prüfprodukten für die klinische Forschung. Ein wichtiges Thema ist die Bildung eines „Transfer-, Scale-up- und Validierungsteams“. In der Regel wird ein Arzneimittel selten an dem Werksstandort produziert, an dem es entwickelt wurde. Vor allem bei biotechnologischen Produktionen ist oft schon eine Verlagerung von wenigen hundert Metern in ein anderes Gebäude oder ein veränderter Produktionsmaßstab ein Grund für eine Prozess-Revalidierung⁹ mit u. a. Vergleich der Bioverfügbarkeit, Stabilitätsprüfung, Reinheit etc. Die Frage der Abwicklung der Logistik bei klinischen Prüfungen, insbesondere der Handhabung von Humanproben oder -Daten, ist von großer Bedeutung, denn es werden nicht nur etwa 40–50 % der klinischen Forschung (2015) fremdvergeben¹⁰ („Outsourcing“), sondern die Handhabung von menschlichen Proben und Daten unterliegt auch einer besonderen Fürsorgepflicht (Helsinki Deklaration¹) bzw. einem Qualitätsanspruch (GCP²) sowie der Kostenanteil für die Logistik bei klinischen Prüfungen liegt bei

⁹ZLG Aide Memoire v. 10.5.2010: AiM 07121105 Dr. Maren Steinhoff: Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle.

¹⁰<http://www.pharmsource.com/market/how-big-is-the-market-for/#R&D> Outsourced Trials; Download 20170308.

erstaunlichen 20–25 % der Gesamtkosten¹¹ (2016)! Die Spezifikation für das Sourcing eines Dienstleisters für Biosample-Operation und Logistik muss eine Klausel für das „Human Specimen and Data Handling“ enthalten.

Etwa 33 % der Investigational New Drugs gelangen auf die nächste Entwicklungsstufe (aaO⁷).

Phase 3 (Pivotal Clinical Study)

Die entscheidenden Daten für die Marktzulassung werden nun in der Phase-3-Studie ermittelt, wobei der Wirksamkeitsnachweis und damit eine Risiko-/ Nutzen-Abwägung entscheidend ist (diese enthält neuerdings auch ökonomische Betrachtungen). Normalerweise sind mindestens zwei voneinander unabhängige, Studien („Zentren“) notwendig, welche selbstständig eine statistisch signifikante Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegen können. Diese Studien sind in der Regel doppelblind und randomisiert. In den Vergleichsarmen werden heute die nach dem Stand der Technik besten Vergleichspräparate eingesetzt oder, wo nicht möglich, Placebos. In Phase-3-Studien werden eine größere Anzahl von Patienten eingeschlossen (300–3000), denn diese müssen mit den Dosierungen und für die Dauer behandelt werden, die für diesen Markt (diese Krankheit, Patientengruppe) typisch und statistisch signifikant sind. Denn das Ziel ist es, einen überzeugenden, statistisch signifikanten Nachweis der Wirksamkeit zu dokumentieren und einen besseren Nachweis von unerwünschten Wirkungen – und damit Patientensicherheit – zu bekommen, als es mit kleineren Patientenzahlen und kürzerer Studiendauer möglich ist. Nach Auswertung aller Daten wird festgestellt, ob das Medikament sicher und wirksam ist und der Zulassungsantrag wird erstellt. Das resultierende Dokument, das e-CTD^{12,13} (elektronische Common Technical Document), ist die Grundlage für die Behörde zur Marktzulassung des neuen Medikamentes.

Aktivitäten der Beschaffung/ des Einkaufs: Beginn der Sales and Operation Planning („S&OP“), Spezifikation der Packmittelkomponenten (Stabilitätsstudien, Klimazonen!), Bildung von (globalen) Supply-Chain-Teams, operatives Vertragsmanagement für die klinischen Studien (es gibt regelmäßige Änderungen an den Protokollen oder Anforderungen), Mitwirken an Investitionsplänen für eine eventuelle Inhouse-Abwicklung, Entwickeln einer verlässlichen Supply-Strategie für API oder Drug Product, Hilfsstoffen und Packmitteln, Logistikkonzept, Planen und Füllen der Supply-Pipeline und Ausbietungsdaten, Erstellen der Distributionsstrategie und der Transportmodalitäten, Überprüfen und Fertigstellung der Lagerhaltungsstrategie (räumliche und zeitliche Reichweiten, Make-or-Buy). Sicherstellung der Verfügbarkeit der Rezepturkomponenten in den Unternehmensplanungssystemen

¹¹<http://www.centerwatch.com/news-online/2016/03/14/25800/>; Download 20170308.

¹²https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf; Download 20170308.

¹³<http://www.ich.org/products/ctd.html>; Download 20170308.

(SAP, Ariba, GUS, ...). Aktuelle Vertriebsprognosen müssen in die Stücklisten/ Mengen umgewandelt werden. Die Stücklisten („BOM“, bill of material) sollten eine Kombination von Material (-nummer) und Lieferant enthalten. Diese Kombination muss dokumentiert, qualifiziert und freigegeben sein. In modernen ERP-Systemen kann die Liste der freigegebenen Kombinationen von der Qualitätskontrolle gepflegt und kontrolliert werden. Vor Erstellung bzw. dem Versand des Zulassungsdossiers (eCTD) müssen bzw. sollten alle Sourcing-Entscheidungen gefallen sein (Was wird im Zulassungsdossier fixiert und was nicht? Welcher Lieferant, welches Schlüsselzwischenprodukt bzw. Schlüsselvorprodukt?). Hier werden die zukünftigen Freiheitsgrade der Entwicklung bzw. des Sourcing festgelegt. Die Inhalte des Zulassungsdossiers sind grundlegend wichtig für Einkaufsexperten! Regionale oder lokale Finanzverantwortliche optimieren den Geschäftsplan auch nach Steuereckelpunkten. Der Einkauf informiert sich über die Vertriebsstrategie, z. B. die Planung für Nachfolgeprodukte oder eine Produktlinienerweiterung.

Phase Einreichung zur Marktzulassung

Das Ergebnis der oft jahrzehntelangen Arbeit an der Entwicklung in der Phasen 1, 2 und 3 ist das Zulassungsdossier (eCTD). Hier sind umfangreiche Daten zur präklinischen Entwicklung, zu den Prüfungsphasen, zur Qualität, Wirksamkeit und Toxizität dargestellt. Das Dossier stellt auch die zu dieser Zeit gültige Zulassungsstrategie dar. Es dient der zuständigen Zulassungsbehörde als Grundlage zu der Entscheidung, ob das Arzneimittel zugelassen wird. Die genehmigte Zulassung ist zunächst fünf Jahre gültig und wird auf Antrag verlängert.

Die Beschaffungsaktivitäten erstrecken sich von Kontrolle bzw. Analyse des eCTD vor Einreichung, über Fertigungskonzept (API, Drug Substance, Drug Product, Verpackung), Versandtests, Prüfen und Sicherstellen der Import-/ Exportlizenzen, Risikoanalyse und Notfallpläne, Zielwerte für Supply-Chain-KPI's¹⁴, Bestandsoptimierung (Plan), Check bzw. Fertigstellen benötigter Dokumente/Zertifikate (GMP, CE, TÜV, ISO Zertifikate), Certificate of Pharmaceutical Product (COPP), Free Sales Certificate (FSC), Certificate of Origin (COO), and Marketing Authorization (MA), Launch Plan.

Phase Ausbietung (Launch)

Erfolgt in Übereinstimmung mit den globalen Vertriebszielen, welche die Marketingziele des Ausbietungslandes (Datum, Umsatz) erfüllen. Aktivitäten des Supply Management sind die Verfügbarkeit des Produktes am Tag der Ausbietung – falls möglich und nötig in mehreren Märkten, eine gefüllte Pipeline, beherrschte Vertriebsroutine, Kenntnis und Planung der Vertriebsausweitung, Bestellmengenoptimierung, Fertigungsstrategie („on Stock“ vs. „on Order“, push/pull System) sowie das Sicherstellen eines sehr guten Kundenservice (nahe 100 %).

¹⁴https://www.haufe.de/unternehmensfuehrung/profirma-professional/supply-chain-management-4-welches-sind-die-wichtigsten-kennzahlen-in-der-logistik-kette_idesk_PII1444_HI654273.html; Download 20170308.

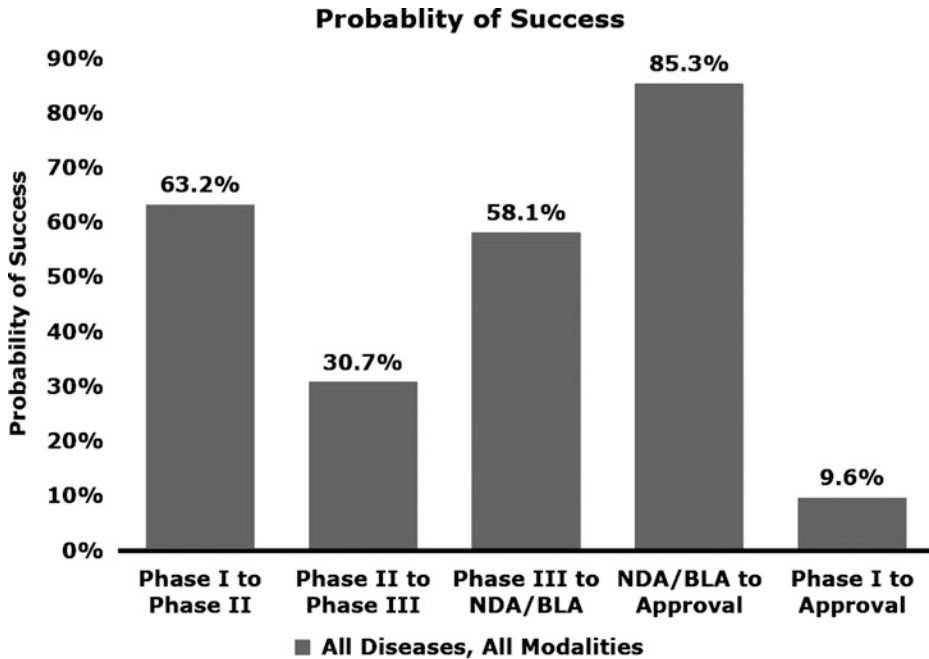


Abb. 2.2 Erfolgsraten in der klinischen Entwicklung 2006–2015. (Quelle: <http://www.Bio.org> [David W. Thomas, Justin Burns, John Audette, Adam Carroll, Corey Dow-Hygelund, Michael Hay, Clinical Development Success Rates 2006–2015, <https://www.bio.org/bio-industry-analysis-published-reports>; Download 20170307])

Phase 4 (Aktivitäten nach Ausbietung, Pharmacovigilanz, klinische Studien)

Hier handelt es sich um alle klinischen Studien nach der Ausbietung. Der Einkauf beteiligt sich hier an den Routinesitzungen für das Produkt-Lebenszyklus-Management, etwa Line Extension, neue Indikationen, Ausbietungsplan, kontinuierliche Prozessverbesserung, Bestandsmanagement, SC-Performance-Management, Monitoring der Herstellkosten („COGS“, Cost of Goods Sold).

Die Gesamterfolgsrate dieses Entwicklungsprozesses von präklinischer Forschung bis zur erfolgreichen Zulassung ist etwa 10.000:1, wenn man von der Synthese des Wirkstoffes bis zur Zulassung rechnet. Es vergehen in diesem Zeitraum im Schnitt 14,2 Jahre¹⁵, davon für Prälinik 3,8 Jahre (Angaben für die USA).

Eine neuere Auswertung von 2016 zeigt etwas andere Daten (Abb. 2.2).

¹⁵J. A. Dimasi: New drug development in the United States from 1963 to 1999. In: Clin. Pharmacol. Ther. Band 69 (5), 2001, S. 286–296.

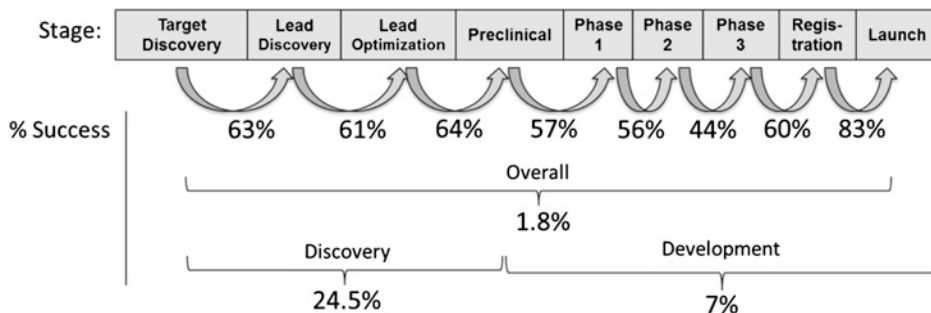


Abb. 2.3 Erfolgsraten in der Pharma-Value-Chain nach Bain und anderen. (Eigene Darstellung nach Bain [Data from leading pharma: „Rediscovering the Sweet Spot in Drug Discovery“, David Brown and Giulio Superti-Furga, *Drug Disc. Today*, 8, (23) 106–1077 (Dec. 2003). Gilbert et al. show essentially the same level of pipeline attrition 13-Preclinical projects, 9-Phase 1 projects, 5-Phase 2 projects, 2-Phase 3/Launch projects to 1 Drug Launched – Jim Gilbert, Preston Henske, and Ashish Singh, „Rebuilding Big Pharma’s Business Model,“ Bain & Company 01 Nov. 2003, 29 Oct. 2007 <http://www.bain.com>])

Eine dritte Darstellung zeigen Bain und andere (Abb. 2.3).

Eine neuere, umfassende Übersicht findet sich auch bei Steven M. Paul¹⁶ (Abb. 2.4).

Abb. 2.4 zeigt Kosten von Forschung und Entwicklung für die erfolgreiche Entdeckung und Entwicklung einer NME. Das Modell definiert die verschiedenen Phasen der Entwicklung von der Anfangsphase bis zum Erfolg. Es basiert auf einer Reihe von Annahmen, Industriebenchmarks und Daten von Eli Lilly.

R&D-Parameter umfassen die Wahrscheinlichkeit des erfolgreichen Übergangs von einer Stufe bis zur folgenden ($p(TS)$), die Phasenkosten für jedes Projekt, die Zykluszeit, die erforderlich ist, jede Stufe der Entwicklung und die Kosten des Kapitals fortzuschreiben. Mit diesen Eingaben (dunklere Kästen) berechnet das Modell das Vermögen (Aktiva) im Prozess (WIP) für eine Ausbietung der neuen molekularen Entität (NME). Gestützt auf die Annahmen für die Erfolgsrate, Zykluszeit und Kosten, berechnet das Modell die Nettoausgaben pro Phase sowie die Gesamtkosten, um einen NME-Start pro Jahr zu erreichen (873 Mio. US\$).

Die Daten in helleren Kästen zeigen berechnete Werte. Das Kapitalisieren der Kosten über die Periode von mehr als 13 Jahren gibt ‚kapitalisierte‘ Kosten von 1778 Mio. US\$ pro NME-Ausbietung. Es ist wichtig zu bemerken, dass dieses Modell Investitionen für die Forschung, Post-Ausbietungsausgaben oder allgemeine Kosten (d. h. Gehälter für Angestellte, die nicht mit R&D-Tätigkeiten beschäftigt sind, aber notwendig sind, um die Organisation zu unterstützen) nicht enthält.

¹⁶Steven M. Paul, *NATURE Reviews | Drug Discovery* – Volume 9 | March 2010 | 205.

	FORSCHUNG				ENTWICKLUNG				Ausblutung
	Ziel zu Treffer	Treffer zu Leitsubstanz	Leitsubstanz optimiert	Präklinische Tests	PhI	PhII	PhIII	Einreichung zu Ausblutung	
Zykluszeit	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	2,5	2,5	1,5	
Wahrscheinlichkeit des Erreichens der nächsten Stufe	80%	75%	85%	69%	54%	34%	70%	91%	
Anzahl Projekte, die man für eine erfolgreiche Ausblutung braucht	24,3	19,4	14,6	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1	1,0
Kosten pro Projekt pro Phase	\$ 1,0	\$ 2,5	\$ 10,0	\$ 5,0	\$ 15,0	\$ 40,0	\$ 150,0	\$ 40,0	
Projekt-Ausgaben pro Launch	\$ 24,3	\$ 49,4	\$ 146,0	\$ 62,0	\$ 129,5	\$ 184,0	\$ 234,0	\$ 44,0	\$ 873,1
% der Gesamtkosten pro NME	3%	6%	17%	7%	15%	21%	27%	5%	
Kapitalkostensatz	11%								
Kosten pro Ausblutung (kapitalisiert)	\$ 94,4	\$ 164,2	\$ 414,6	\$ 142,9	\$ 268,8	\$ 327,1	\$ 320,0	\$ 48,8	\$ 1.780,7

Abb. 2.4 F&E Modell für die erfolgreiche Entdeckung und Entwicklung eines neuen Wirkstoffes (NME, new molecular entity). (Quelle: eigene Darstellung nach Steven M. Paul et al, NATURE Reviews Drug Discovery VOLUME 9, March 2010, Seite 206)

Wie man an der geringsten Erfolgswahrscheinlichkeit des Überganges eines Kandidaten von Phase II nach Phase III (ca. 33 %) sehen kann, ist die klinische Phase II, das Bestätigen der pharmakologischen Hypothese am Patienten, der kritische Schritt des Gesamtprozesses.

Der Einkaufsprozess eines forschenden Arzneimittelherstellers wird in Abb. 2.5 veranschaulicht.

Diese Prozesskomponenten sehen ähnlich aus wie in vielen anderen Branchen der Industrie (wir betrachten hier nicht spezielle Pharmasegmente wie Re-Importeure, Händler von Fertigarzneimitteln, Wirkstoffhandel oder OTC-Hersteller etc.). Was aber ist nun spezifisch für „Pharma“ (im Schema fett gedruckte Prozess-Teile)?

Die Materialplanung ist sicher anders, aufwendiger und restriktiver. Die Materialien können nur nach Maßgabe der Marktzulassung kontrolliert beschafft werden. Die Kombination Materialnummer und zugehöriger Lieferant muss freigegeben sein – und möglichst im Buchungssystem fixiert und ständig vom Qualitätssystem überwacht werden. Neue Kombinationen für API's, Rohstoffe, Hilfsstoffe, Packmittel müssen zunächst qualifiziert und auch validiert werden, ehe sie routinemäßig bestellt werden können. Im Gegensatz zu anderen Branchen, wie z. B. Automotive, wo auf Kundenseite eine Übereinstimmung mit der Qualität und dem Entwicklungsprozess gefragt ist, befindet sich „Pharma“ hier innerhalb einer gesetzlichen Vorschrift. Die Fertigarzneimittel („Drug Product“)-Validierung einer neuen Quelle eines Wirkstoffes, API-Materialnummer-Lieferant, kann bei der normalen Produktionschargengröße mit anschließender Stabilität und anderen, weiteren Prüfungen, leicht mehrere Mio. Euro kosten.

Welchen Einfluss hat der Einkauf/die Supply-Management-Organisation auf das Ergebnis eines forschenden pharmazeutischen Herstellers? Um dies zu sehen, gibt es mehrere Modellbeispiele, an denen man Plankalkulationen durchspielen kann. Da ist zunächst das RONA-Modell in Abb. 2.6.

Die Darstellung in Abb. 2.6. entstammt einer einfachen Excel-Datei (dunkelgraue Felder sind Dateneingabefelder), mit der sich sehr leicht Simulationen durchführen lassen. Das Modell zeigt sehr gut den Fall einer Firma, die mit dem vorhandenen Vermögen 8 % Ertrag erwirtschaftet (RONA, return on net assets). Fügt man einmal, bei gleichem Umsatz usw., den realistischen Fall von Einsparungen im direkten Bereich von ca. 3,5 % (pharmatypisch) und etwa 7 % im indirekten Bereich ein, dann sieht man, dass jetzt aus 8 % RONA 14,8 % geworden sind. Das Tool ist also ein Handwerkszeug für Einkäufer, um deren interne Geschäftspartner zu motivieren oder Jahreszielsetzungen/Budgets zu planen (Abb. 2.7).

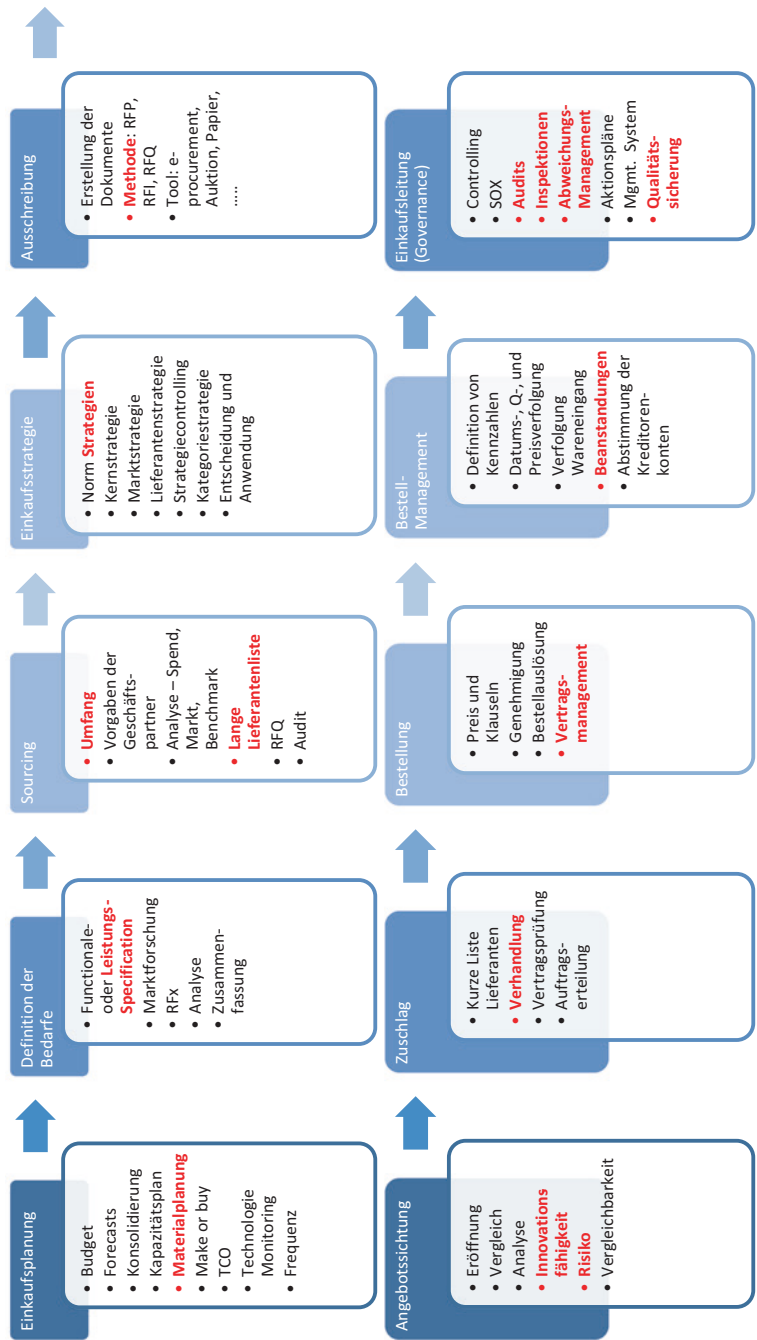


Abb. 2.5 Der generische Einkaufsprozess in der Pharmaindustrie. (Quelle: eigene Darstellung)

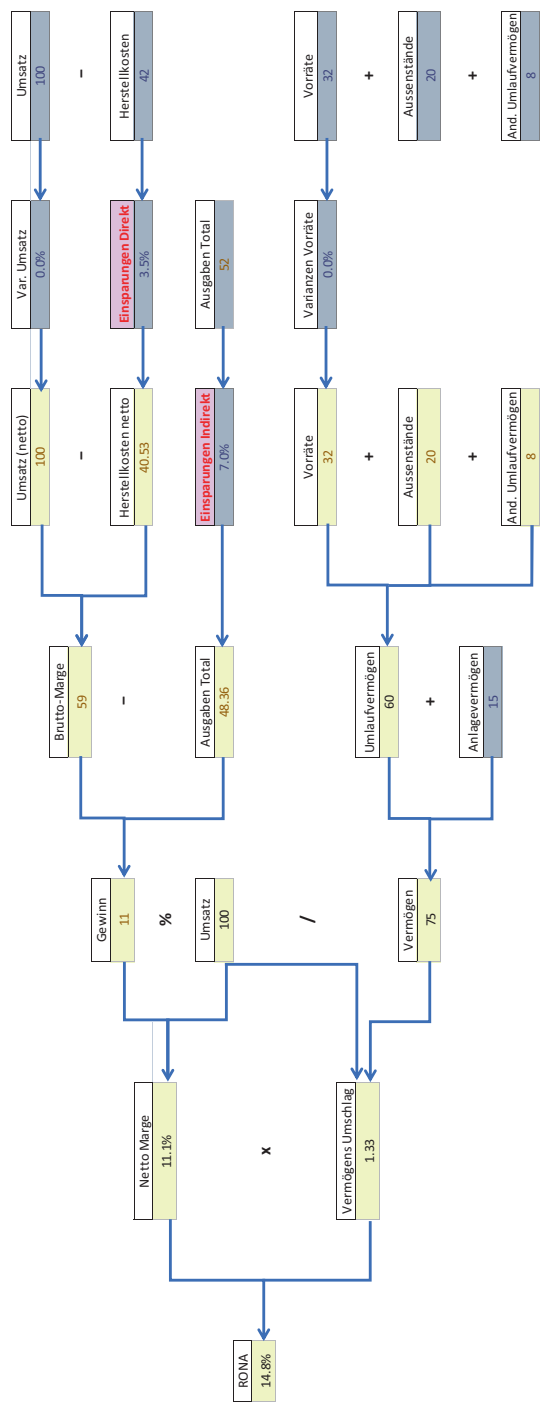
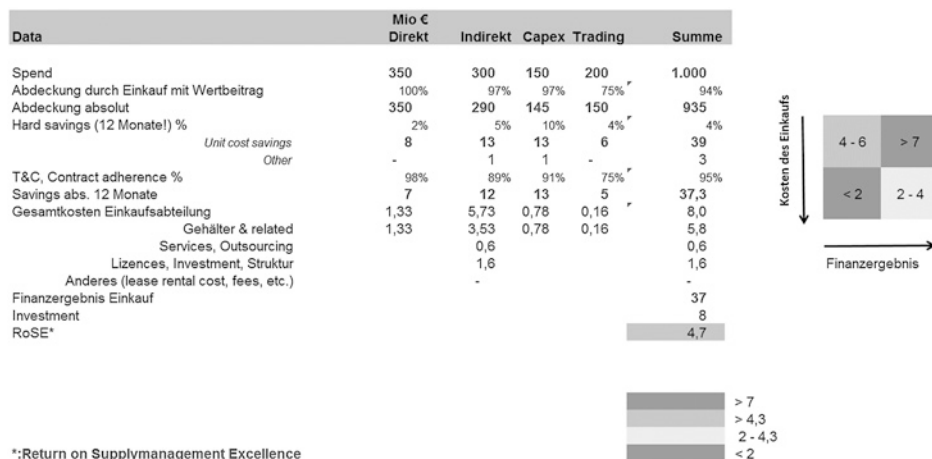


Abb. 2.7 RONA nach Wertbeitrag durch den Einkauf. (Eigene Darstellung)



*:Return on Supplymanagement Excellence

Abb. 2.8 Ertrag der Einkaufsfunktion. (Eigene Darstellung in Anlehnung an ROSMA [<https://www.atkearney.de/procurement/rosma>; Download 20170313])

Einige entsprechende, gute Benchmark-geeignete Kennzahlssysteme existieren, z. B. auch das an A.T. Kearney angelehnte System Return-on-Supply-Management-Assets¹⁷ („ROSMA“). Bei diesem System werden die Kosten der Einkaufsfunktion im Unternehmen zu den Wertbeiträgen ins Verhältnis gesetzt. Ein angelegntes Beispiel ist in Abb. 2.8 ersichtlich.

Dies ist ein hypothetisches Beispiel einer Pharma-Landesniederlassung eines Global Players. Es gibt im Portfolio-Diagramm vier Bereiche. Die Anfänger <2 (ca. 25 %), die Masse („the pack“, ca. 55 %) >2 und <6, und die Top-Leistungsträger (ca. 20 %) >7 (siehe auch A.T. Kearney, ISM, CIPS¹⁸). Die regional/globale Einkaufsfunktion erzielt hier einen Mittelwert von 4,7. Leistungsträger erzielen Werte größer sieben, die Leistungsspitzen liegen bei Werten größer 20! Wobei man natürlich nicht Äpfel mit Birnen vergleichen sollte, denn z. B. hat ein forschender Arzneimittelhersteller andere Strukturkosten als ein Reimporteur und ein IT-Dienstleister andere Beschaffungs-Charakteristika als ein Automotive-Leader.

¹⁷<https://www.atkearney.de/procurement/rosma>; Download 20170313.

¹⁸A.T. Kearney, ISM, CIPS 2016 – What Good looks like: <https://www.cips.org/Documents/cips-for-business/ROSMA.2016.What-Good-Looks-Like.pdf>; Download 20170313.

Pharma-Einkauf

Qualitätsorientierte Prozesse – Rechtliche

Rahmenbedingungen – Trends

Bergmann, A.

2018, XI, 158 S. 53 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-662-54353-5