pharmaind

die pharmazeutische industrie

Pharma-Markt

- AMNOG: Deutschland an der Pharmawende
- Onkologie: Innovative Therapeutika verändern Marktstrukturen

AMWHV

Relevante Änderungen für die Sachkundige Person

Internetkommunikation und Mobile Marketing

Rechtliche Rahmenbedingungen für die pharmazeutische Industrie

Analytik

Qualitätsprüfung und Analyse moderner Biopharmazeutika

Reinraumtechnik

Leistungsqualifizierung von Steril-Isolatoren

3 • 2012

www.ecv.de

B 21626 ISSN 0031-711 X

F&E-Produktivität mit guter Entscheidungsgrundlage verlässlich steigern

Johannes Ritter

Partner Solution Matrix, Frankfurt am Main

Wiegen und messen gehört zum Kerngeschäft der Pharmazie. Bei der betriebswirtschaftlichen Bewertung der Produktivität von Forschung und Entwicklung (F&E) besteht diese Selbstverständlichkeit nicht. Die Kosten für die Entwicklung und Zulassung eines Medikaments steigen seit Jahren um 8 % jährlich an. Inflationsbereinigt sind die F & E-Kosten pro Molekül, das auf den Markt gebracht wurde, in den letzten 60 Jahren um das Hundertfache angestiegen. Ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, kostet derzeitig 2 Mrd. Euro und dauert länger als 10 Jahre. Verzögerungen in Phase III kosten z. B. bis zu 0,75 Mio. Euro am Tag, doch häufig sind gar nicht genug Projekte in der Pipeline, um überhaupt bis zu Phase III zu kommen. Dieser Trend erfordert nicht nur betriebswirtschaftlich solide Entscheidungen, sondern auch tiefer greifende Veränderungen in der Organisation der F&E-Abteilungen.[1)]

F&E-Produktivität und Wirtschaftlichkeit der Pharmaunternehmen sind nicht voneinander zu trennen. Gerade bei den großen Unternehmen wird das Auslaufen von 11 der 20 Patente der Blockbuster bis 2015 erhebliche Umsatzeinbußen bedeuten, und nicht ausreichend gefüllte Pipelines schaffen Engpässe. Lizenzierungen oder auch Fusionen sind Versuche, mit denen sich viele Pharmaunternehmen Luft verschaffen wollen, aber auch sie bringen kaum eine grundlegende Änderung der Situation. Die Problematik der geringen F&E-Produktivität bei extremen Kosten kann nicht durch kleine Änderungen erreicht werden, sondern erfordert einen grundlegenderen Wechsel. Einige Unternehmen haben damit bereits Erfolge erzielt, andere haben es noch vor sich. Obwohl kleine Unternehmen eine bessere F&E-Produktivität haben können, stehen auch von ihnen viele vor den branchentypischen Herausforderungen.

Wenn Bürokratie und Risikoaversion problematisch werden

Die Organisation der F&E-Abteilung scheint das größte Hindernis bei der F&E-Produktivität zu sein. Sie ist häufig so bürokratisch, dass das Befolgen der Regeln wichtiger wird als der Zweck, für den sie eingeführt wurden. Auch die abgeschottete Spezialisierung anstatt einer auf Kooperation angelegten Organisation wirkt sich negativ aus. Wenn stattdessen z. B. Projektmanager mit mehr Autorität ausgestattet würden und sachdienlich genutzte Macht die nicht mehr sachdienlichen Regeln ersetzten, könnte die Produktivität gesteigert werden. Die Risikoaversion, die sich in großen Unternehmen schneller einstellt, ist ein weiterer Punkt, der im Vergleich der Unternehmen ungünstige Auswirkungen auf die F&E-Produktivität hat. Wenn bei einem Wirkstoff eine klare Entscheidung gegen die Weiterführung in Phase II gefällt werden kann, sollte sie auch umgesetzt werden. Der Wunsch und die Möglichkeit nach Absicherung kann es großen Unternehmen erlauben, die klinischen Studien weiterzuführen und erst nach Phase II zu beenden. Auf diese Weise verursachen sie unnötige Kosten.

Die Ungewissheit, die Höhe der Kosten und die Vielfalt der Risiken, die in der Pharmaindustrie bestehen, sucht im Branchenvergleich ihresgleichen. Diese Kosten und Risiken verlässlich einzuschätzen ist deswegen besonders wichtig. Auch Innova-

1) Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to Improve R&D Productivity: The Pharmaceutical Industry's Grand Challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):203–214.

■ AUTOR

Johannes Ritter

ist seit 2003 Partner bei Solution Matrix, einer auf Business Cases spezialisierten Unternehmensberatung mit Sitz in Frankfurt/Main tätig. Als erfahrener Berater und Trainer hat er die unternehmenseigene Business-Case-Methodik weiterentwickelt und diverse Fachartikel in Fachzeitschriften veröffentlicht. Er ist Co-Autor des Buches „Kalkulieren Sie noch oder profitieren Sie schon?". Nach seinem Studium der Betriebswirtschaft in Passau, Helsinki und Harvard hat er zuvor fünf Jahre lang in der damaligen IBM-Europazentrale in Paris als Berater in Forschung und Entwicklung gearbeitet.

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

tion bzw. fehlende Innovation zu messen ist hier von grundlegender Bedeutung. Ein Business Case, der diese Forderungen bei der Komplexität und Langfristigkeit der Projekte einlöst, kann dazu beitragen die betriebswirtschaftlichen Hindernisse auf dem Weg zu einer besseren F&E-Produktivität zu minimieren. Die Hindernisse betreffen nicht allein die Einschätzung der Kosten der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung, sondern auch die Einschätzung der Strategien der Markteinführung oder der Entwicklung des Marktes, sodass eine Zusammenschau der pharmazeutischen und betriebswirtschaftlichen Unsicherheiten unerlässlich ist. Der Erfolg des Medikaments aus medizinischer Sicht und die erfolgreiche Markteinführung müssen zusammenkommen, um tatsächlich die Umsätze zu generieren, die die hohen F&E-Kosten anmahnen.

Entscheidungsfreudigkeit wird belohnt

Die Entscheidungen zu Strategien, die Einfluss auf die F&E-Produktivität haben, sind überaus vielfältig. Sie können die Größe oder die Autoritätsverteilung innerhalb der Forschungs- und Entwicklungsteams ebenso betreffen wie die Auswahl der Krankheitsbilder. Die 80/20-Regel gilt wie so oft auch hier. Die Auswahl spezifischer Krankheitsbilder, die nur wenige betreffen, aber bei denen der Wirkstoff absolute Indikation hat, verspricht höhere Umsätze als ein Wirkstoff, der vielen Patienten ein wenig hilft, obwohl das die nächste Wahl wäre. Ein Beispiel für ersteres ist Imatinib (Glivec® von Novartis), das bei seltenen Krebserkrankungen (chronische myeloische Leukämie (CML)) indiziert ist und als eines der teuersten Medikamente auf dem deutschen Markt gilt. Es hat 2010 zu weltweiten Jahresumsätzen von 4,27 Mrd. US-Dollar geführt und ist für Novartis das zweitwichtigste Medikament. Trotz der klaren Anzeichen seiner Wirksamkeit hatte sich klarer Widerstand derer gezeigt, denen das Marktpotenzial zu klein erschien.

Die entgangenen Umsätze bei der Entscheidung gegen Imatinib hätte sich wohl keiner zuschreiben mögen. Um das zu vermeiden, muss man die pharmazeutischen und betriebswirtschaftlichen Unsicherheiten zusammen betrachten. Ein Business Case, der beide zusammen erfasst und dann mit qualitativ hochwertigen Daten quantifiziert, um sie anschließend einer statistisch validierenden Risiko- und Sensitivitätsanalyse zu unterziehen, würde solche Sorgen erst gar nicht aufkommen lassen. Anhand eines durchgeführten Beratungsprojekts bei einem Pharmaunternehmen lässt sich dieser Ansatz veranschaulichen.

Die Form des Business Cases ist entscheidend

Häufig regt sich Unmut über eine Ökonomisierung aller Bereiche und damit auch eine Wirtschaftlichkeitsbewertung der zunächst offenen Forschung. Deswegen ist es wichtig, die geeignete Form der wirtschaftlichen Bewertung zu wählen, nämlich solch eine, die ihren betriebswirtschaftlichen Sinn erfüllt, aber den anderen Disziplinen ihre Kriterien lässt. Zum Beispiel ist damit nicht anvisiert, die Produktivität der F&E-Abteilung dadurch zu erhöhen, dass man sie am Erreichen bestimmter Kennzahlen misst oder Boni für das Erreichen von Phase II auszahlt. Solche Überlegungen können sogar negative Effekte haben, da sie nicht sachorientiert funktionieren.

Die Projektdefinition in einem Business Case, der mehr verspricht als eine reine Kosten-Nutzen-Analyse, wird mithilfe eines Werkzeugs namens Einflussmap interdisziplinär erstellt.[2] Wir betrachten die Einflussmap zum Projekt „Wirkstoff xy" (Abb. 1). Damit ist sie nicht nur für diesen Prozess allein relevant, sondern ebenso bei einem Lizenzierungsprojekt, wenn beide Seiten ein Interesse an einer verlässlichen Kostenabschätzung haben. Die Projektdefinition ist der erste von drei Arbeitsschritten für einen Business Case und sie muss in einem interdisziplinären Team erfolgen.

Die Projektdefinition erfolgt im interdisziplinären Team

Im besten Fall kommen kompetente Mitarbeiter aus den Abteilungen Marketing, Strategie, Finanzen, Verkauf, Regulatory Affairs und Forschung & Entwicklung zusammen, um alle Aspekte und vor allem Unsicherheiten des Projekts zusammenzutragen und sich auf eine Definition zu einigen. Meist liegen schon eine Menge Daten, z. B. aus Marktstudien vor, von denen diejenigen, die den Business Case erstellen sollen, häufig nicht wissen, wie sie sie sinnvoll für den Business Case verwenden sollen. Am Anfang der Business-Case-Erstellung und damit bei der Einflussmap ist es wichtig, sich zunächst von den vorliegenden Daten und ihrer Verwertbarkeit frei zu machen. Es muss ein offenes Brainstorming sein, welches das Projekt analytisch präzise erfasst, sodass ein verlässliches Ergebnis möglich ist.

Man legt sich an dieser Stelle auf den Betrachtungszeitraum fest, hier sind es 25 Jahre. Die Business-Case-Analyse beginnt so früh wie möglich, nämlich bereits vor Abschluss der präklinischen Studien. Die Bewertung umfasst daher den Forschungs- und Entwicklungsprozess ebenso wie den Verkaufszyklus, der über eine Dauer von 15 Jahren betrachtet wird (Abb. 2).

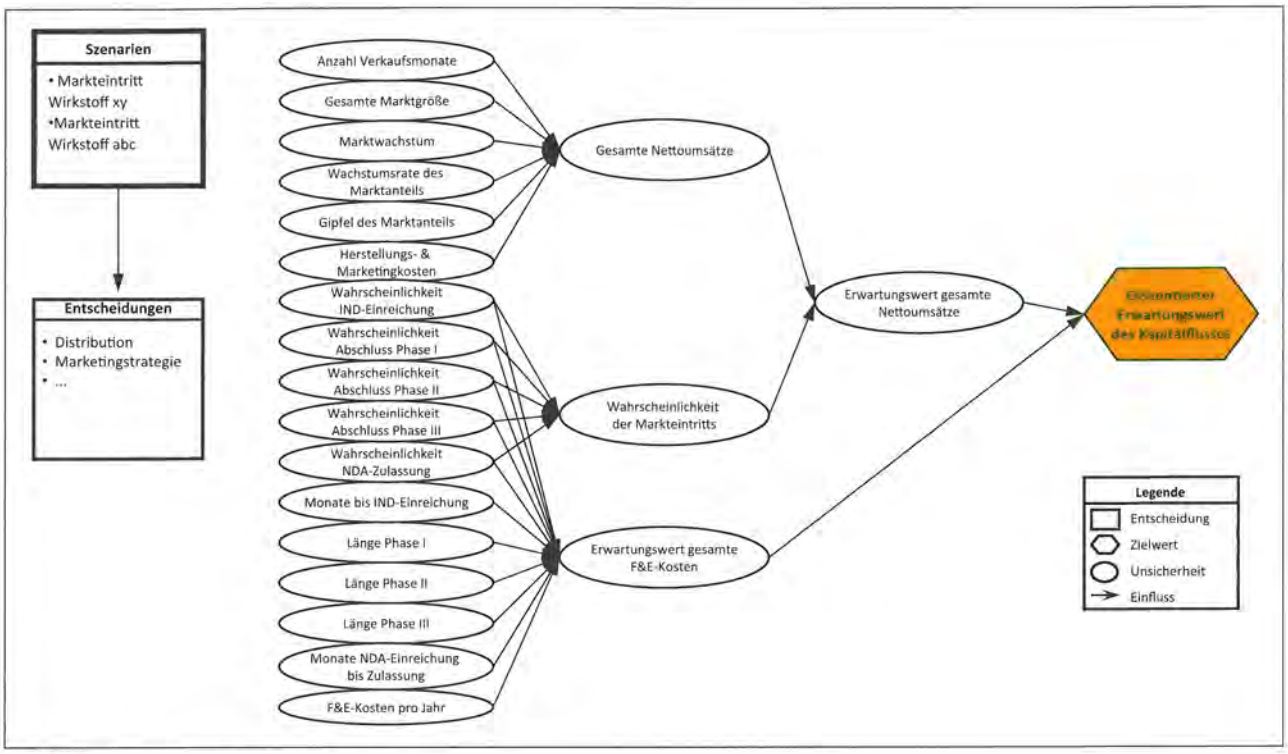
Der Zielwert legt die Richtung fest

Anhand der Einflussmap wird als erstes der Zielwert festgelegt, anhand dessen eine Entscheidung für eines der betrachteten Szenarien fallen soll. Die Entscheidung, die mithilfe

[2] Zur Einflussmap allgemein s. Ritter J, Röttgers F. *Kalkulieren Sie noch oder profitieren Sie schon?* Frankfurt 2009, S. 5-18, zur Einflussmap zur Produktentwicklung in der Pharmaindustrie s. S. 69.

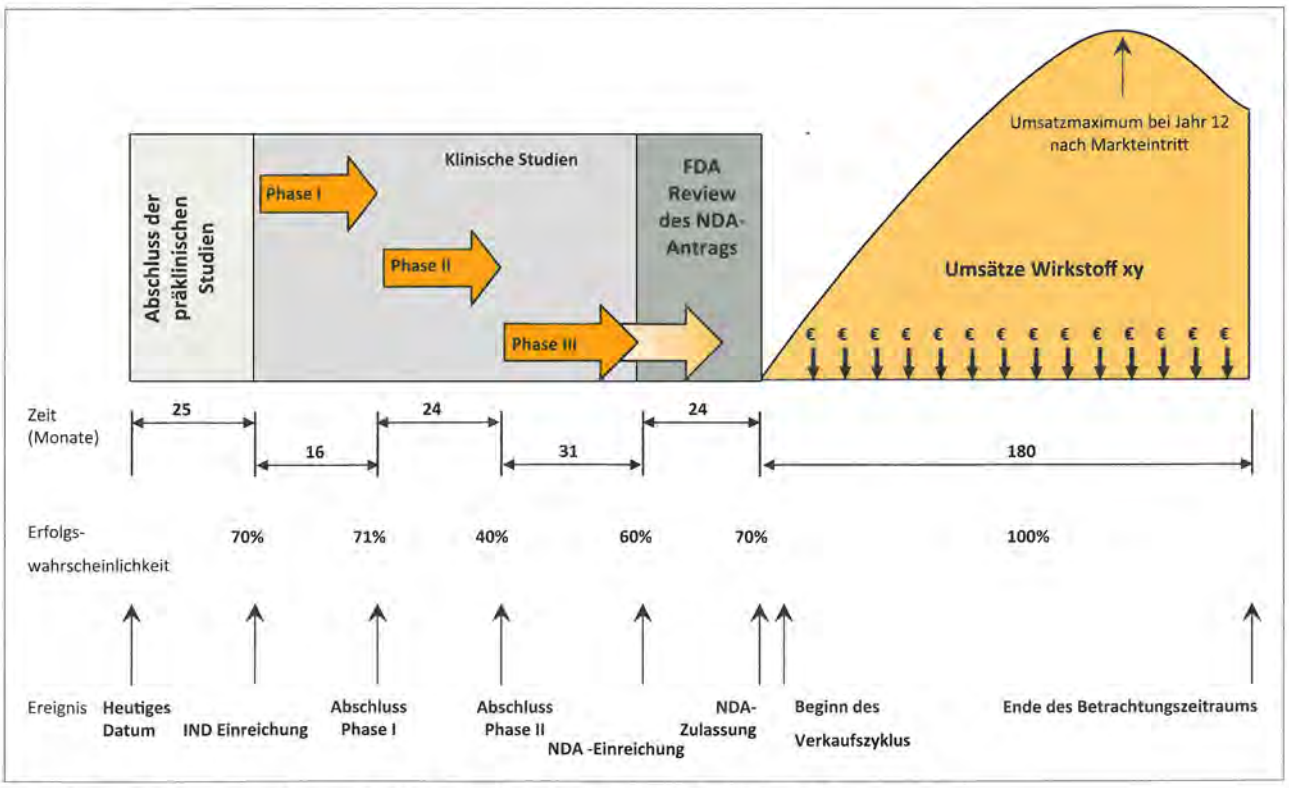
Pharm. Ind. 74, Nr. 3, 381-386 (2012)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Abbildung 1



Einflussmap zum Projekt „Wirkstoff xy".

Abbildung 2



Zeitachse zum Bewertungszeitraum durch den Business Case bei Projekt „Wirkstoff xy".

des Business Cases gefällt werden soll, ist die Entwicklung für Wirkstoff xy versus Wirkstoff abc. Hier wird in abstrahierter Form ein Verfahren vorgestellt, durch das der oben beschriebene Fehler großer Pharmaunternehmen vermieden wird. Anstatt auf große Sicherheit zu setzen und selbst fragwürdige Kandidaten bis zu Phase II durchzuziehen, sollen früh genug fundierte Entscheidungen getroffen werden, welche Entwicklung sowohl aus pharmakologischer als auch aus betriebswirtschaftlicher Sicht sinnvoll ist.

Der Zielwert, anhand dessen für oder gegen ein Szenario entschieden wird, ist hier der diskontierte Erwartungswert des Kapitalflusses. Er gibt den Wert wieder, der unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Markteintritts den gesamten Kapitalfluss durch das neue Medikament erfasst. Die Diskontierungsrate trägt der Tatsache Rechnung, dass Geld, das man jetzt hat, mehr wert ist als Geld, das man zukünftig haben wird. Die Wahl dieses stochastischen Zielwertes spiegelt bereits einen wesentlichen Aspekt der gesamten Bewertung wider, nämlich dass ohne die Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Markteintritts auch die elaboriertesten Markstudien wenig Aussagekraft haben. Nun ist das eine betriebswirtschaftliche Herangehensweise, aber die Einschätzung dieser Wahrscheinlichkeit bedarf der Kompetenz der Abteilungen F&E und Regulatory Affairs. Selbst bei sehr hohen Wahrscheinlichkeiten für die IND-Einreichung und den erfolgreichen Abschluss aller drei Phasen und der NDA-Zulassung von jeweils ca. 70 %, ergibt sich eine Gesamtzulassungswahrscheinlichkeit von 8,3 %.

Projektunsicherheiten erfassen

Der größte Teil der Erstellung wird auf die umfassende Sammlung der auf den Zielwert einwirkenden Unsicherheiten verwendet. Hier beginnt die Zusammenführung der Unsicherheiten, die sowohl die Forschung als auch den Markteintritt betreffen. An diesem Punkt wird deutlich, wie wichtig ein interdisziplinär zusammengesetztes Team ist, das das Projekt vom Zeitpunkt präklinischer Studien bis zum erfolgreichen Markteintritt einschätzen kann. Die Unsicherheiten, die erfasst werden, erfordern tatsächlich das Know-how aller Abteilungen. Die betriebswirtschaftliche Einschätzung der Unsicherheit der Marktgröße oder des Marktanteils wird ebenso verlangt wie die pharmakologische Einschätzung des Wirkstoffs in seiner Wahrscheinlichkeit, die Phasen I bis III zu passieren.

Von rechts nach links wird die Einflussmap immer detaillierter und gibt damit auch die Struktur des darauf basierenden Finanzmodells an. In der ersten Spalte auf der linken Seite sind alle Unsicherheiten aufgelistet, zu denen Daten erhoben werden oder die aus bereits vorliegenden Marktstudien gezogen werden müssen. Ab der zweiten Spalte von links zeigen die Pfeile bereits die Einflüsse an, die sich im Finanzmodell in Formeln niederschlagen. In der oberen Hälfte werden die umsatzgenerierenden Unsicherheiten erfasst, in der unteren die kostenverursachenden. Liest man die Einflussmap vom Zielwert her, ergibt sich mit Blick auf den Umsatz folgende Entwicklung: Die größte Umsatzunsicherheit ist der „Erwartungswert gesamte Nettoumsätze". Sie wurde aus den Unsicherheiten „Gesamte Nettoumsätze" und „Wahrscheinlichkeit des Markteintritts" errechnet. „Anzahl Verkaufsmonate", „Marktgröße", „Marktwachstum", „Wachstumsrate des Marktanteils", „Gipfel des Marktanteils" und „Herstellungs- und Marketingkosten" sind die Unsicherheiten, die die Unsicherheit „Gesamte Nettoumsätze" beeinflussen. Jede Unsicherheit wird einzeln quantifiziert.

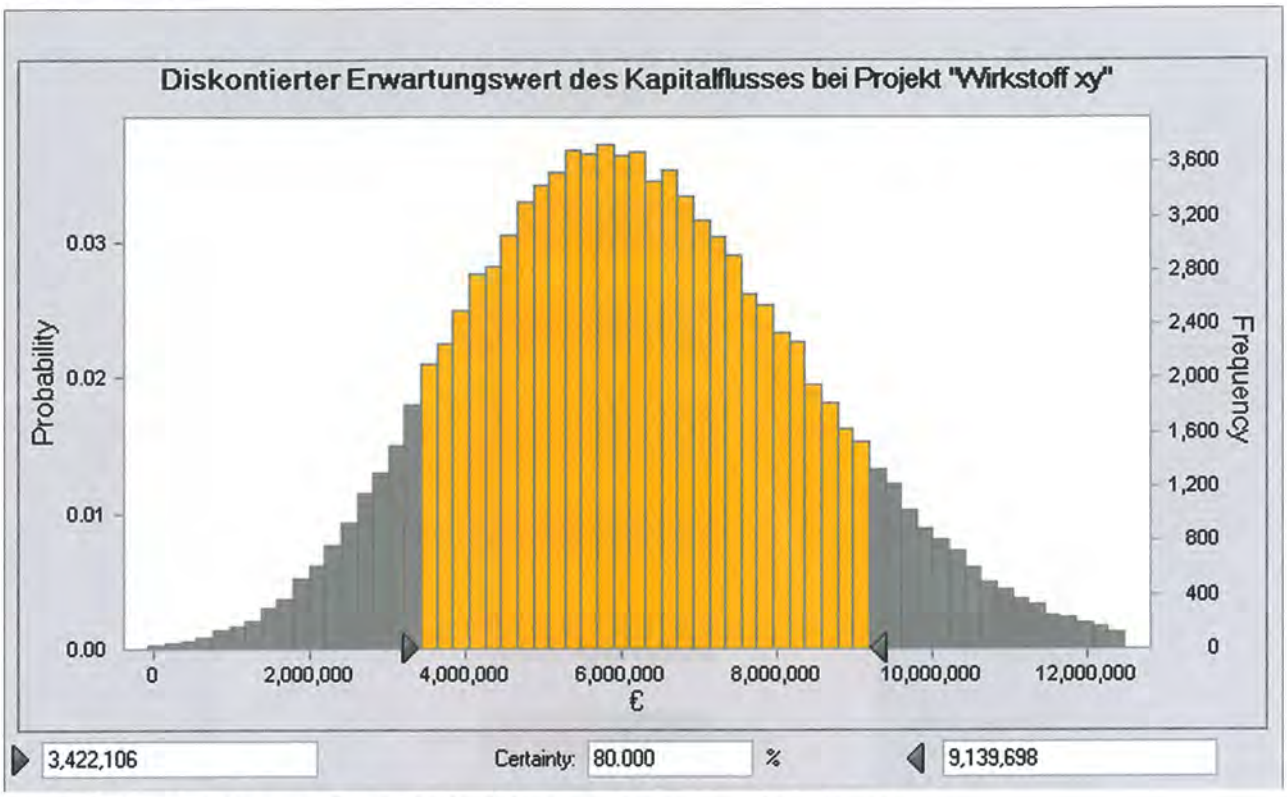
Hohe Datenqualität ist das A und O

Da die Daten für diese ersten Unsicherheiten das Endergebnis grundlegend bestimmen und das gesamte Finanzmodell durchziehen, ist die hohe Qualität der Daten unabdingbar. Zeit, die hier investiert wurde, zahlt sich aus. Erst jetzt, beim zweiten Arbeitsschritt des Finanzmodells, wird die Frage geklärt, wie diese Daten qualitativ hochwertig erhoben oder ausgewählt werden. So nutzt man z. B. epidemiologische Daten, um daraus auf die Marktgröße zu schließen. Die noch fehlenden Daten werden in Experteninterviews innerhalb des Unternehmens erhoben. Dadurch fließt das unternehmensspezifische Wissen kompetenter Mitarbeiter in die Daten. Es quantifizieren z. B. Mitarbeiter aus den Abteilungen Marketing, Verkauf und Controlling Unsicherheiten wie „Marktgröße" oder „Herstellungs- & Marketingkosten". Die Mitarbeiter werden zu einer Unsicherheit befragt, die sie mithilfe einer Intervallschätzung quantifizieren. Eine typische Interviewfrage lautet z.B. *„Wie groß schätzen Sie für das Szenario „Markteintritt mit Wirkstoff xy" die Marktgröße ein?"*. Die Antwort lautet: *„Mit 80 %iger Sicherheit lege ich mich auf folgende Werte für das Jahr 2019 fest: Der minimale Wert beträgt 900 Mio. Euro, am wahrscheinlichsten sind 1 Mrd. Euro und der maximale Wert beträgt 1,1 Mrd. Euro."*

Das Szenario „Markteintritt mit Wirkstoff xy" konzentriert sich hier auf ein Land, kann aber theoretisch nach weiteren Ländern gefächert werden. In den „Entscheidungen" kann man die Ausrichtung der Szenarien festlegen, wie hier auf die Wahl der Distribution oder Marketingstrategien. Der auf diese Weise gewählte Ausschnitt der Business-Case-Analyse wird ebenfalls in der interdisziplinären Arbeit an der Einflussmap festgelegt. Man wird sich jedoch pragmatisch die Frage stellen müssen, ab wann die Vielzahl der Daten, die mehr Sicherheit geben soll, aufgrund von Fehleranfälligkeit mehr Unsicherheit schafft. Wichtig ist, dass man die Einflussmap so konzipiert, dass Projekte vergleichbar sind, sodass z. B. Umsatzzahlen tatsächlich verglichen werden können oder Business Cases für das Control-

Pharm. Ind. 74, Nr. 3, 381–386 (2012)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

■ **Abbildung 3**



Die Simulation zeigt die gesamte Bandbreite des diskontierten Erwartungswerts des Kapitalflusses.

ling in mittel- und langfristige Budgetpläne integriert werden können.

Mithilfe des Finanzmodells werden die wichtigsten Kennzahlen errechnet. So ist bei der Betrachtung des Szenarios „Markteintritt mit Wirkstoff xy" der diskontierte Erwartungswert des Kapitalflusses mit 6.130.110 Euro errechnet worden. Das mag wenig erscheinen, ist aber eine realistische Einschätzung bei einem Betrachtungszeitraum von 25 Jahren mit Berücksichtigung der Diskontierungsrate und einem Marktanteil von ca. 20 %.

Die Risiko- und Sensitivitätsanalyse validiert die Ergebnisse

Der letzte Arbeitsschritt fehlt jedoch noch. Die Risiko- und Sensitivitätsanalyse dient der Absicherung der Ergebnisse des Finanzmodells.[3] Die Daten wurden in Intervallschätzungen erhoben, sodass nun die Gesamtheit möglicher Ergebnisse simuliert werden kann, um sie auf statistisch sichere Füße zu stellen. Die Simulation zeigt die gesamte Bandbreite möglicher Ergebnisse an, die mit den erhobenen Daten möglich ist (Abb. 3). Dadurch wird greifbar, dass es nicht reicht, sich auf den wahrscheinlichsten Wert von 6,13 Mio. Euro zu verlassen, obwohl er korrekt gerechnet ist. Für eine verlässliche Entscheidung schränkt man das Intervall möglicher Endergebnisse auf eine 80 %ige Wahrscheinlichkeit ein, sodass das Endergebnisintervall zwischen 3,42 und 9,14 Mio. Euro für den diskontierten Erwartungswert des Kapitalflusses schwankt. Um die Bandbreite im Projektverlauf weiter zu verringern und möglichst dem maximalen Wert anzunähern, muss man die Risikofaktoren betrachten.

Im Tornadodiagramm wird der Einfluss der jeweiligen Unsicherheiten auf das Endergebnis simuliert (Abb. 4).[4] Größter Risikofaktor ist das Marktwachstum pro Jahr. Vergleichspunkt ist die Mittelachse, mit dem wahrscheinlichsten Wert von 6,13 Mio. Euro. Die Marktstudie hatte ein Marktwachstum von 3 bis 7 % angenommen. Das Tornadodiagramm zeigt nun, dass sich bei einer jährlichen Wachstumsrate des Marktes von 3,9 % der Erwartungswert des Kapitalflusses auf 4,79 Mio. Euro reduziert, während er bei einer Rate von 6,1 % auf 7,61 Mio. Euro steigt. Die weiteren Risikofaktoren wie „Wahrscheinlichkeit der NDA-Zulassung", „Marktgröße" oder „Gipfel des Marktanteils" haben alle ähnliche Bedeutung für das Erreichen des Endergebnisses. Sie zeigen jeweils Schwankungen von ca. 1,8 Mio. Euro an.

Wichtigste Ergebnisse und ihre Konsequenzen

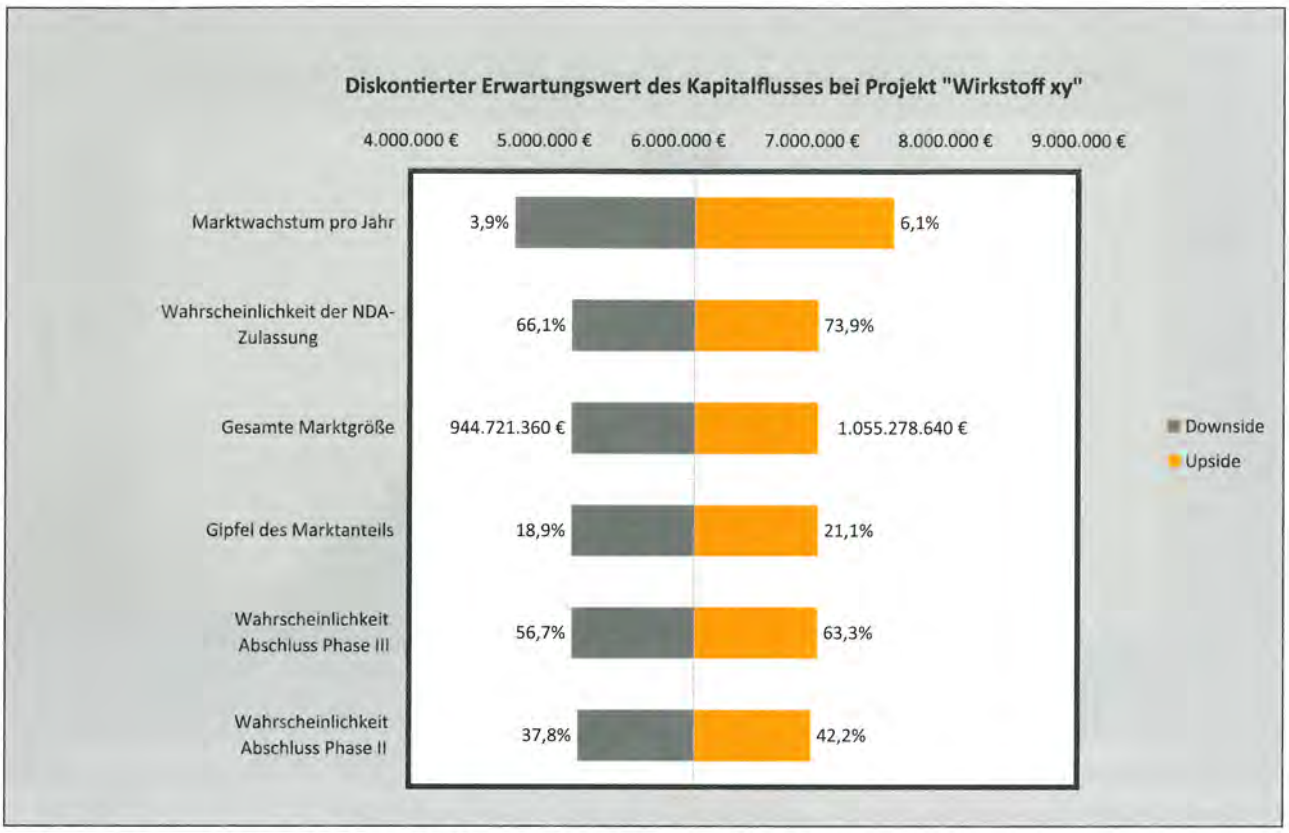
Diese Daten lassen unterschiedliche Schlüsse zu. Mit Blick auf die Bedeutung des Marktwachstums ist es auf jeden Fall wichtig, das Marketing, insbesondere direkt bei den Ärzten, mög-

[3] Schmidt MJ. *The Business Case Guide*, 2. Aufl. Boston: 2002, 197-203.

[4] Decisioneering Inc, Crystal Ball® User Manual, Denver, CL 2005, S. 207-214.

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

■ **Abbildung 4**



Das Tornadodiagramm priorisiert die Risikofaktoren in ihrem Einfluss auf das Endergebnis.

lichst effektiv zu gestalten. Die Wahrscheinlichkeit der NDA-Zulassung sollte im Finanzmodell mit der genauen Angabe der Indikation korrelieren, um auch realistische Preisforderungen entwickeln zu können. Der Blick auf die gesamte Marktgröße macht deutlich, dass die Wahl des Marktes entscheidend ist. Das muss nicht nur ein bestimmtes Krankheitsbild, sondern schlichtweg die Auswahl der Länder betreffen, in denen das Medikament vertrieben werden soll. Günstige demographische Entwicklungen wie eine alternde Gesellschaft oder in den westlichen Gesellschaften verbreitete lebensstilbedingte Erkrankungen wie z.B. Fettleibigkeit, Diabetes mellitus Typ-2, Krebs, Allergien sowie kardiovaskuläre, muskuloskelettale und psychosoziale Erkrankungen sollte man nicht gering schätzen.

Das wichtigste Ergebnis der Business-Case-Analyse ist es, verlässlich auf die aussichtsreichsten Wirkstoffe zu setzen und die zweifelhaften möglichst früh mit geringstmöglichem Risiko beenden zu können. Der Erfolg des Wirkstoffs wird dabei sowohl mit Blick auf seine pharmakologische als auch umsatzgenerierende Wirkung gemessen. Die dadurch ermöglichte Konzentration der Forschung und Entwicklung spart Kosten und beschleunigt den Markteintritt.

Obwohl die F&E-Kosten davonlaufen und die F&E-Produktivität mitnichten damit korreliert, geht es den meisten Pharmaunternehmen noch gut. Meist langwierige Organisationsveränderungen werden kaum angestrebt, aber auch die Potenziale aussagekräftiger Business Cases, die den schleichenden Kostenanstieg von Projekten rechtzeitig verhindern könnten, werden nicht voll ausgenutzt. Derartige Bewertungen müssen die Komplexität und Disziplinenvielfalt von der Forschung über die Zulassung bis hin zum Markteintritt in ihrer spezifischen Ungewissheit über bis zu 20 Jahre einfangen. Eine Vielzahl der notwendigen Kompetenzen dazu haben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Pharmaunternehmen bereits. Sie müssen lediglich spezifischer angeleitet werden, um ihr Unternehmen sachorientiert unterstützen zu können.

Der Autor stellt Ihnen auf Anfrage an pharmind@solutionmatrix.de gerne eine Business-Case-Checkliste zur Verfügung.

Korrespondenz
Johannes Ritter,
Solution Matrix,
Friedberger Landstraße,
60316 Frankfurt am Main (Germany),
e-mail: pharmind@solutionmatrix.de

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)