

Auswahl von Lohnherstellern für biotechnologische Produkte

Dr. Johannes M. Respondek

OPTIPHARM Consulting Services GmbH, Sailauf

Der Beitrag stellt dar, welche Punkte bei der Auswahl von Lohnherstellern sowie bei der Abwägung zwischen Eigenherstellung und Outsourcing wichtig sind. Die Bedeutung des Projektmanagements, der Qualität bei der Partnersuche sowie landesspezifische Eigenheiten werden unter Berücksichtigung von GMP-Standards im Auswahlprozess besonders dargestellt.

Entwicklungsüberblick

Die Entwicklung eines (biologischen) Arzneimittels dauert im Schnitt sieben bis zwölf Jahre und kostet über 800 Mio. Euro (wenn Fehlentwicklungen einberechnet werden). Da von 100 getesteten Substanzen nur ca. zehn den Markt erreichen und von diesen meist nur zwei Produkte eine zufriedenstellende Gewinnmarge erzielen, ist das wirtschaftliche Risiko beträchtlich. Bei der stratifizierten Medizin (wir finden diesen Ausdruck besser als „personalisierte Medizin“) ist das Erfolgsrisiko geringer, aber aus diesem Prozess resultieren meistens keine „Blockbuster“ wie Herceptin, sondern „Nichebuster“, die bei der entsprechenden Patientengruppe wirken.

Trotzdem ist das Kosten-/Nutzenrisiko hoch, so dass schon bei der Lohnherstellung gefragt werden muss: Ist unsere Strategie richtig (strategische Ziele wie Portfolio, Priorität und Anzahl von Projekten, wiederholte Evaluierung von Projekten) und ist die Implementierung der strategischen Ziele (wie Optimierung der Projektarbeit, Projekt-Planung und -Controlling, Budgetüberwachung, Dokumentation) erfolgt?

Kosten-/Nutzen-/ Risikoanalyse

Sobald das Projekt identifiziert ist, müssen vier Stadien bei der Analyse durchlaufen werden:

1. Identifizieren der relevanten Kosten und des Nutzens
2. Messen der Kosten und des Nutzens
3. Vergleich des Kosten- & Nutzenstroms, der im Lebenszyklus des Projekts entsteht
4. Risiko-Evaluierung

Als nächstes stellt sich die Frage, ob die Produktherstellung selbst im eigenen Pharmaunternehmen oder bei einem Outsourcing-Partner durchgeführt werden soll. Folgende Punkte sollten bei diesen Überlegungen maßgeblich berücksichtigt werden¹⁾:

- Vermeidung zusätzlicher Kosten (40 % der Befragten)
- Reduzierter Personalaufwand (33 %)
- Verbesserte Verfügbarkeit (33 %)
- Kostensenkung (27 %)
- Höhere Lieferflexibilität (27 %)
- Schnellere Durchlaufzeiten (27 %)

¹⁾ Quelle: Unternehmen Märkte, 18, 5, 5. Mai 2011, S. 5.

GMP

Natürlich müssen bei der Lohnherstellung für biotechnologische Produkte sämtliche GMP-Regeln berücksichtigt werden, beispielsweise seien hier die CGMP 7346.832 Pre-approval Inspections der FDA Guidelines erwähnt. Bei der Herstellung sollte das Team immer berücksichtigen, dass ein sorgloser Umgang mit GMP-Vorschriften leicht zu gravie-

AUTOR



Dr. Johannes M. Respondek

ist Dipl.-Chemiker, der während seiner Doktorarbeit auch Pharmakologie und Toxikologie studierte. Ehe er OPTIPHARM am 1. Januar 2004 gründete, gewann er über 23 Jahre eine solide Erfahrung in der Pharma- und Biotech-Industrie, inklusive 3 Jahren in einer CRO. Er arbeitete in Stabs- und Linien-Managementfunktionen in mittelgroßen und „blue-chip“ pharmazeutischen Firmen beiderseits des Atlantiks (Bristol-Myers-Squibb, Degussa Pharma/ ASTA Medica, Novartis, ICON, Boehringer Ingelheim, november AG). Er ist stellvertretender Aufsichtsratsvorsitzender der SANOCHEMIA AG in Wien und verfügt über eine spezielle Expertise im General Management und im operativen Geschäft. Weiterhin besitzt er umfangreiche Kenntnisse in F&E, Projektmanagement und -controlling, Geschäftsentwicklung, verschiedenen Indikationsgebieten mit besonderer Expertise in der Onkologie. Er arbeitet heute vorwiegend als Interim Manager.

renden Konsequenzen führen kann, die oft zu spät entdeckt werden und dann zu größeren (finanziellen und zeitraubenden) Katastrophen ausarten können. In dem FDA-Regelwerk 21CFR312.23(a)(7)²⁾ ist zum GMP-Gradient genau spezifiziert, was zur Identifizierung, Qualität, Reinheit und Dosis des (investigational) Medikamentes bezüglich benötigter Information vorhanden sein sollte.

Projektmanagement und Kostenkalkulation

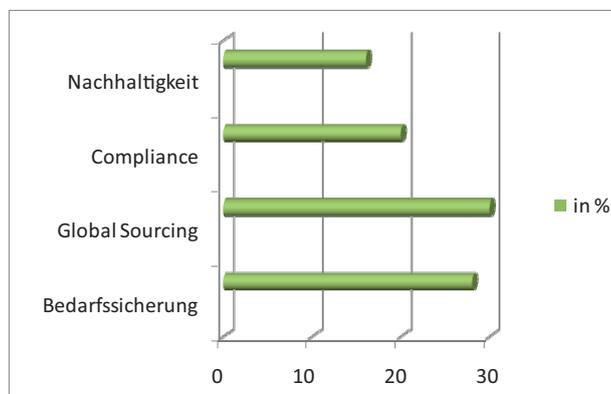
Die Komplexität bei den Aufgaben der Lohnherstellung für biotechnologische Produkte kann nur durch ein multidisziplinäres Projektteam bewältigt werden. Hier sind die folgenden Funktionen notwendig:

- Molekularbiologie
- Analytische Testentwicklung
- Fermentationsentwicklung
- Aufreinigungsentwicklung
- Produktion
- QC und QA
- Ingenieurswesen
- IT
- Registrierung

Um den Prozesserfolg abzusichern und ein professionelles Projektmanagement zu gewährleisten, sollten langjährig erfahrene Projektmanager die Projektbetreuung übernehmen, die einen guten Gesamtüberblick haben und mit Problemlösungen vertraut sind. Stellvertretend genannt seien hier lediglich die Beurteilung der richtigen Größe der Master Cell Bank (MCB) und Working Cell Bank (WCB) für die endgültige Produktion oder die richtigen Grenzwerte für Spezifikationen. Es ist für den Projekterfolg eine unerlässliche Voraussetzung, dass diese Person mit allen Hierarchieebenen im Unternehmen offen kommuniziert und sowohl dort als auch beim Outsourcing-Partner Akzeptanz fin-

²⁾ 21CFR312.23(a)(7) Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase I Studies of Drugs, Including Well-Characterized Therapeutic Biotechnology-derived Products.

■ **Abbildung 1**



Wichtige Themen für den Einkauf (Quelle D&B).

det, also idealerweise die Fähigkeiten eines General Managers mitbringt.

Da es sich letztendlich um eine Teamaufgabe handelt, ist es notwendig, dass rechtzeitig *alle* Funktionen im Team angemessen vertreten sind und die zu erreichenden Ziele im Voraus klar definiert sind.

Qualitätsfragen bei der Vergabe

Als erstes muss sich ein Pharmaunternehmen entscheiden, ob intern im eigenen Betrieb hergestellt oder die Produktion an einen „toll manufacturer“ (contract manufacturer) extern vergeben werden soll. Dazu hilft die Abwägung der für den Einkauf wichtigen Themen (Abb. 1).

Bei der Betrachtung des Spannungsdreiecks Qualität, Budget und Zeit (Abb. 2) ist die Sicherung der Qua-

lität bei weitem am Wichtigsten. Wie im Unterkapitel „GMP“ bereits beschrieben, kann eine Missachtung der Qualität später gravierende Folgen haben. Somit kann als Fazit festgestellt werden: Stimmt die Qualität nicht, muss nachgebessert werden, was dann einen zusätzlichen Zeitaufwand bedeutet und mehr Kosten verursacht.

Zur Qualitätssicherung ist es äußerst wichtig, dass alle „Guidelines“ eingehalten werden, SOPs verfügbar sind (vom Hersteller) und die Dokumentation umfassend und vollständig ist. Dies beginnt bereits bei der Auswahl der richtigen Zelllinien für die Ursprungszellbank („seed bank“) mit der Dokumentation der Historie und Tests auf Abwesenheit von Mykoplasma und Bakteriophagen und geht bis zur vollen genetischen Charakterisierung der MCB, WCB einschließlich der Dokumentation. Rechtzeitig (d. h. vor Auftragsvergabe) sollte mit dem

■ **Abbildung 2**



Qualität im Spannungsdreieck Budget/Zeit (Quelle: OPTIPHARM).

■ **Abbildung 3**

(Rohstoff/Einsatzstoff)

Mat.-Nr.:		Lieferant 1	Lieferant 2	Lieferant 3	Lieferant 4
Hersteller:					
Liefermengen in kg:					
aktueller Preis (€/kg)					
Status:					
Bewertung/ Beschaffung:					
Terminreue:					
Mengentreue:					
Lieferfristen (IST-Daten):					
Service:					
längerfrist.Zuverlässigkeit:					
ISO-zertifiziert?(Ja/Nein)					
Ökologische Zuverlässigkeit (ISO 14001)					
Bewertung/Lager-Logistik:					
Zustand der Lieferung					
Lieferpapiere vollständig					
Verpackung außen					
Kennzeichng.Gebinde/Palette					
Sonstige Bemerkung:					
Bewertung/ QK:					
Zertifikate/Dokumentation					
analyt.Qualität ?					
Audit					
Verpackung insgesamt					
Sonstige Bemerkung:					
Bewertung/Produktion:					
Verarbeitbarkeit					
Ausbeute					
Verpackung/Handling					
Menge je Gebinde					
versteckte Mängel					
Sonstige Bemerkung:					
Qualitätskennzahl:					

Lieferantenbewertung Rohstoffe/Einsatzstoffe (Quelle: OPTIPHARM).

Hersteller eine Abstimmung über die QA Dokumentation erreicht werden. Eine adäquate QA einschließlich Selbstinspektion und Trainingssystem muss zusätzlich etabliert sein.

Auswahlkriterien für den richtigen Partner und länderspezifische Überlegungen

Bei der Auswahl des Outsourcing-Partners kann der pharmazeutische Hersteller sich an den folgenden Auswahlkriterien orientieren:

- Qualität
- Fazilitäten & Kapazitäten
- Personal
- Langzeiterfahrung

- Kosten
- Liefergeschwindigkeit
- Potentielle Probleme (z.B. thailändische Regierung)
- Zukünftige Trends (z.B. Markt)
- Vertrauen

Je nach Projekt können die einzelnen Punkte hier unterschiedlich gewichtet werden.

Abb. 3 liefert wesentliche Detailkriterien für eine Lieferantenbewertung.

Die Erfahrung zeigt, dass Landes-spezialitäten – wie z.B. mit Behörden in Thailand – und auch Kulturunterschiede – besonders in China oder Indien – unbedingt berücksichtigt werden sollten.

Bei der Herstellerqualifikation unter Berücksichtigung von GMP ist das Führen eines „Pflichtenhefts“ sehr zu empfehlen.

In einigen Fällen stellt sich die Frage, ob bezüglich Qualität oder Spezifität Kompromisse eingegangen werden können. Falls bei der Herstellung großer Tonnagen der Preis in Ordnung ist, sollte durchaus überlegt werden, das Produkt in einem Drittland herzustellen und dieses innerhalb der EU umzuarbeiten, z.B. durch Rekrystallisation. Dies kann eine profitable Alternative darstellen.

Eventuell gibt es länderspezifische Überlegungen, wie z.B. ein Monopol oder die Versorgungssicherheit mit

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Produktionsprozesse in der Pharmazie

Der unverzichtbare Begleiter bei der Ausarbeitung des „Design of Experiments“



Dieses Buch unterstützt bei der Ausarbeitung des „Design of Experiments“ für die Optimierung von Produktionsprozessen in der Pharmazie. Im Mittelpunkt stehen dabei Entnahme und Bewertung von Stichproben zur Qualitätssicherung.

In einem ersten Teil werden die Grundlagen der benötigten statistischen Werkzeuge vermittelt. Daran anschließend befassen sich die Autoren mit der Interpretation von Ergebnissen aus statistischen Analysen und der Bewertung von Vor- und Nachteilen der einzelnen Verfahren. Im dritten Teil wird der Einsatz statistischer Verfahren beschrieben, mit denen die für die Qualität der Endprodukte relevanten Merkmale ermittelt und damit die Produktionsprozesse optimiert werden können. Abschließend wird ein kurzer Überblick über die wirtschaftlichen Aspekte als Aufwand-Nutzen-Betrachtung gegeben.

Mit den vorgestellten Analysemethoden ist es möglich, zwischen beherrschten und robusten Prozessen einerseits und nicht beherrschten Prozessen andererseits zu differenzieren. Durch die gewonnenen Erkenntnisse können die Verfahrensparameter so verbessert werden, dass ein reproduzierbarer Prozessablauf innerhalb der vorgegebenen Toleranzen gewährleistet ist.

ISBN 978-3-87193-283-0

- € 72,00
- 1. Auflage 2003
- 17 x 24 cm, 136 Seiten, gebunden

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Kosmetik-Industrie
- Auftragshersteller
- Zulieferindustrie

Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: vertrieb@ecv.de
Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag

Für perfekte Produktions- Abläufe



Handlinggeräte

- Heben, wiegen, mischen, umpalettieren
- Mobil oder stationär
- Manuell oder vollautomatisch
- Tragkraft bis 2500 kg
- In Edelstahl
- GMP-Pharmastandard
- ATEX konform

Müller GmbH - 79618 Rheinfelden (Deutschland)

Industrieweg 5 - Tel. +49(0)7623/969-0 - Fax +49(0)7623/969-69

Ein Unternehmen der Müller-Gruppe

info@mueller-gmbh.com - www.mueller-gmbh.com

Pharmazeutische Auftragsfertigung und Entwicklung

Aseptische Abfüllung und Lyophilisation

- Aseptische Abfüllung • Gefriertrocknung
- Qualitätskontrolle • Konfektionierung
- Unterstützung in Entwicklung, Scale-up und Optimierung des GT-Programms
- Herstellung und Prüfung klinischer Prüfpräparate inkl. Chargenfreigabe
- Verblindung, Verpackung und Versand an Prüfzentren
- Materialbeschaffung auf Anfrage
- Stabilitätsuntersuchungen



Rohmaterialien (Quelle: VAA Magazin, April 2011, 17).

- Carbamazepine nur in China
- „Seltene Erden“, z. B. Scandium (Sc) ist sehr selten
- Lithium (Li) in Bolivien

In diesem Kontext ist es empfehlenswert möglichst eine Back-up Option bzw. einen „contingency plan“ einzuplanen.

Als erstes ist es natürlich unabdingbar, gute Verträge zu erstellen. Aber auch hier müssen landesspezifische Besonderheiten beachtet werden. Zur Veranschaulichung eine kurze Geschichte: Chinesische Auftragsgeber wollten eine Brücke bauen und holten sich dazu Hilfe aus der EU. Zu diesem Zweck schlossen sie einen Vertrag ab. Als es nach 2 Jahren zu Meinungsverschiedenheiten kam, sagten die Europäer: „Das stand doch so nicht im Auftragsvertrag.“ Auf dieses Argument reagierten die Chinesen verwundert und erwiderten: „Aber wir haben doch während der 2 Jahre miteinander kommuniziert und das ist wichtiger als das Auftragsdokument von vor 2 Jahren...“

Bei landesspezifischen Überlegungen hat jedes Land seine Besonderheiten. Hier sind einige wichtige Punkte:

- *China* ist vor *Indien* aktuell das beste Land für die Lohnherstellung. Die FDA hat ein Zertifizierungsbüro in China. China ist nach WTO und IHS Global Insight 2011 auch der Exportweltmeister. Eine gute persönliche Beziehung ist in China außerordentlich wichtig. Dabei ist zu beachten, dass Arzneimittelfälschungen dort immer noch ein großes Problem sind, obwohl Chinas Regierung eine GCP-Zertifizierung zusichert und Sanktionen gegen kriminelle Vorgehensweisen etabliert hat. Zum Problem Betrug und „Counterfeiting“ des FCPA (Foreign Corrupt Practices Act) von 1977, amended, 15 U.S.C. §§ 78dd-1, sei hier auf einen Beitrag von Rico Schulze verwiesen.³⁾ Dieses Problem

³⁾ R. Schulze. Anti-Counterfeiting Pharma: GxP-Mängel als Ursache für das Auftreten von Arzneimittelfälschungen; in: *Pharm. Ind.* 2010;72(5):806-808.

tritt u. a. in Afrika und auch China auf. So hat z. B. die China Food and Drug Administration (CFDA) in China bei acht Firmen Arzneimittelfälschungen entdeckt, die einen Schaden von 850 000 US-Dollar verursacht hätten (Quelle: Clifford Chance LLP, February 2011).

- In *Russland* gibt es oft erhebliche Bürokratieprobleme. Auch wenn zu dem Thema Schmiergeld wenig publiziert wird, ist bisweilen noch die Frage nach „Bakschisch“ virulent.

In manchen Gebieten gibt es Visa-Probleme, da Papierbewegungen sich als zeitraubend herausstellen können. Oft ist es in Russland auch problematisch, das erforderliche Equipment durch den Zoll zu bekommen, z. B. explosive Borsäureester in Bombenbehältern; in einem Fall war es kein Problem die Ester aus Russland geliefert zu erhalten, aber die geleerten Bombenbehälter ließ der russische Zoll nicht mehr zurück nach Russland.

- *Indien* ist das Land mit der größten Wachstumsrate (nach China), aber leider sind einige Bereiche oft desorganisiert. Zum Beispiel herrscht dort ein Mangel an elektrischer Energie und GMP-Standards werden – ebensowenig wie GCP-Konventionen – nicht immer lupenrein eingehalten. Es kam bisweilen auch vor, dass Produkte aus China gekauft, mit einem neuen Etikett versehen und dann weiter verkauft wurden. Dies wurde anlässlich einer Inspektion entdeckt.

Qualitätssicherung

In China gibt es eine strikte Einkäufer-Lieferanten-Beziehung und die Möglichkeit, lokale Qualitätstests anzufordern, die z. B. in Hongkong oder Shanghai durch chinesisches Personal durchgeführt werden, so dass potentielle Diskussionen und Kosten vor der Verschiffung relativ klein sind.

Von vornherein sollten Spezifikationen für Start- und Endmaterial sowie Verpackungen und evtl. Auf-

bewahrungsbesonderheiten klar definiert sein. Assays für die Identität, Potenz des Wirkstoffs, Reinheit mit Verunreinigungen und Abbauprodukte und In-Prozess-Kontrollen müssen festgelegt sein. Reinraummonitoring mit Reinigung und Hygieneplan und kritischen Tests (für Toxizität oder Retroviren) müssen validiert sein und immer gut dokumentiert werden. Daher sollte man sich rechtzeitig auf ein QA-Dokumentationssystem einigen.

Formen der Zusammenarbeit sowie Informations- und Datenaustausch

Schon bei der Ausgestaltung eines Geheimhaltungsabkommens sollte genau darauf geachtet werden, dass die anzuwendenden Rechte in allen Einzelheiten auch im Land des Partners zulässig sind. Das Herzstück des Vertrages sind die kommerziellen Bedingungen, zu denen die Lohnherstellung erfolgt. Berichts-, Informationspflichten und der Datenaustausch müssen im Einzelnen genau geregelt werden, denn wie immer werden Verträge hauptsächlich für den Fall gemacht, dass etwas nicht nach Plan läuft.

Fazit

Wunsch und Wirklichkeit werden wohl immer divergieren, aber mit Hilfe eines guten Projektmanagementsystems lassen sich Probleme weitestgehend minimieren, so dass die Diskrepanz von Wunsch und Wirklichkeit möglichst klein gehalten werden kann. Bei langfristigen Beziehungen ist die Festlegung auf eine „Preferred Supplier Partnerschaft“ durchaus eine Überlegung wert.

Korrespondenz:

Dr. Johannes M. Respondek
OPTIPHARM Consulting Services GmbH
Schönbornstr. 1
63877 Sailauf (Germany)
e-mail: JR@OPTIPHARM-Cons.com