



Generika-Entwicklung: Eine Herausforderung besonderer Art

Der Wettbewerb ist gnadenlos: Ist der Patentschutz für einen Wirkstoff abgelaufen, muss Sandoz die Nase vorn haben, um das Produkt als Erster auf den Markt zu bringen. Doch dieser begehrte «Platz an der Sonne», der auch eine Entlastung der Gesundheitsbudgets garantiert, hat seinen Preis: jahrelange Entwicklungsarbeit, Verhandlungen mit Gesundheitsbehörden und eine anstrengende Safari durch den Patente-Dschungel.

Was ist so schwierig daran, ein Arzneimittel «nachzumachen», das schon auf dem Markt ist und das alle notwendigen klinischen Studien bereits durchlaufen hat? Eine der gängigen Fehlannahmen bezüglich der Generika-Entwicklung ist, dass der Originator einfach das «Rezept» des Produkts mit spezifischen Einzelheiten über Inhaltsstoffe und Produktionsprozesse preisgibt. Ebenso wenig gilt, Inhaltsstoffe und Aufmachung eines Medikaments liessen sich leicht nachahmen. Tatsächlich beginnt die Entwicklung eines Generikums in einigen Fällen schon, bevor das Originalprodukt auf dem Markt ist.

Worum also geht es in der Generika-Entwicklung?

Grundsätzlich lassen sich vier grosse Herausforderungen unterscheiden:

- die komplexe Patentsituation
- die Vielzahl an Molekülen, Darreichungsformen und den damit verbundenen unterschiedlichen Technologien
- die internationale Vielfalt des Marktes und unterschiedliche Anforderungen der Zulassungsbehörden
- die enge Zeitplanung für eine Einführung am «Tag 1» nach Patentablauf.

Wie es losgeht

Die Auswahl der zu entwickelnden Produkte ist Aufgabe des Global Portfolio Management Teams am Sandoz Hauptsitz in Holzkirchen (München). Es wertet jedes Jahr Hunderte von Projektideen aus und nimmt neue Moleküle schon dann ins Visier, wenn die Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studien der Originatoren veröffentlicht werden. Daraufhin wird der geeignete Starttermin der Entwicklungsprojekte auf Basis der internationalen Patentsituation, Entwicklungszeit und Einführungsplanung festgelegt sowie der medizinische und wirtschaftliche Wert der Produkte bewertet. In der Generika-Industrie ist es absolut wichtig, möglichst immer einen Schritt schneller zu sein als der Wettbewerb, die Entwicklungen und neuen Anforderungen des Marktes vorauszusehen und auch das Potenzial bestimmter Moleküle frühzeitig zu erkennen.

Input für neue Projektideen: Bottom-Up ...

So genannte Bottom-Up-Beiträge liefern die Commercial Operations-Teams sowie die Mitarbeitenden, die in den Länderorganisationen für das Produkt-Portfolio verantwortlich sind. Sie stellen für die globale Portfolio-Gruppe eine Liste von Produkten zusammen, von de-

nen sie glauben, dass sie sich auf ihren Märkten gut verkaufen und ihr vorhandenes Portfolio optimal ergänzen werden. Der Input von Ländersseite bezieht sich meist auf eine kurz- bis mittelfristige Perspektive und deckt Moleküle mit Patenten ab, die in vier bis sechs Jahren auslaufen. Die Global Portfolio Group prüft die Vorschläge aus den Ländern und schlägt dem «Sandoz Selection Committee» anschliessend geeignete Kandidaten vor. Diese Vorschläge richten sich nach dem wirtschaftlichen Potential; zugleich berücksichtigen sie auch die Bedürfnisse von Patienten in aller Welt.

... oder Top-Down

Top-Down-Einschätzungen und -Vorschläge beziehen sich auf Moleküle, deren Patente erst in den nächsten 10 bis 20 Jahren auslaufen, die aber aus bestimmten Gründen mit sehr grossem Vorlauf gestartet werden müssen. Häufige Gründe hierfür sind Marktopportunitäten in patentfreien Märkten oder komplexe Entwicklungsanforderungen, die einen längeren Entwicklungszeitraum bedingen – sei es aufgrund zahlreicher Patente, die z. B. eine spezifische Produktionstechnologie schützen, oder umfangreicher klinischer Studien, die auch bei bestimmten Generika durchzuführen sind, z. B. bei den biotechnologischen Produkten (Biosimilars). Das frühe Starten von Entwicklungsprojekten gibt auch die Möglichkeit, einen Handlungsfreiraum durch die Einreichung eigener Patente zu schaffen. Diese Projekte werden hauptsächlich vom globalen Portfolio-Team initiiert, da sie sehr langfristig angelegt sind.

Gute Zeitplanung ist essentiell

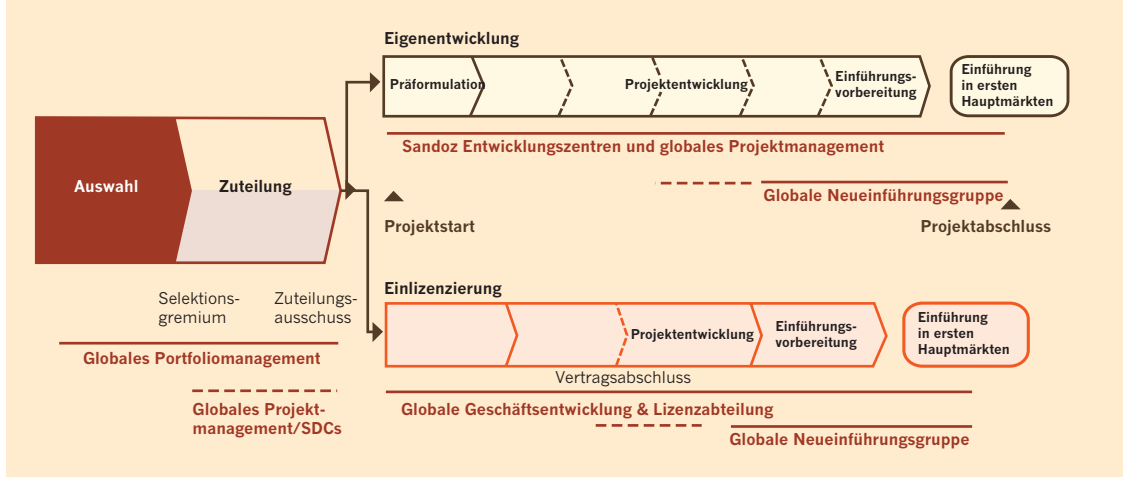
Ist ein Produkt zur Entwicklung freigegeben, erstreckt sich dieser Prozess über durchschnittlich fünf bis sechs Jahre. Die Entwicklung an sich dauert ein bis drei Jahre. Anschliessend muss mit weiteren ein bis drei Jahren für die Zulassungsverfahren gerechnet werden. Warum so lange? Im Patentbereich sind Originatoren und Generikaunternehmen heute sehr viel aktiver als früher. Deshalb gibt es zusätzlich zum Ba-

sispatent für einen bestimmten Inhaltsstoff noch weitere Patente, die in zeitlicher Staffelung nach dem Basispatent auslaufen. Zu dem Zeitpunkt also, an dem der Generika-Wettbewerb normalerweise schon losgeht. Aus diesen Gründen gestaltet sich die Entwicklung eines Generikums oft nicht ganz einfach – vor allem dann nicht, wenn etwa die stabilste Form eines Moleküls oder einer Rezeptur patentgeschützt sind. Schwierig aber unerlässlich ist deshalb die Suche nach patentfreien Methoden, um möglichst früh auf den Markt zu kommen. Selbst in späteren Projektphasen kommt es immer wieder zu Rückschlägen – wenn etwa Drittfirmen nicht regelmäßig liefern oder im Projektverlauf neue Patentanträge gestellt werden.

Ein langes, schwieriges Rennen...

Liegen erste Mengen Rohstoff vor, muss eine stabile Rezeptur gefunden werden, die nicht gegen die Formulierungspatente verstösst, sich in wichtigen Parametern gleich verhält wie das Referenzprodukt und sich später auch im Produktionsmassstab herstellen lässt. Dieser Schritt vollzieht sich für gewöhnlich in mehreren Zyklen, bis der korrekte Prototyp festgelegt ist und die Bioäquivalenzstudien durchgeführt werden können. Dies alles braucht trotz möglichst parallel angelegter Aktivitäten Zeit, da sich die Bewertung einer Formulierungsstrategie erst nach Erhalt von Stabilitätsergebnissen aus verschiedensten Testrezepturen ableiten lässt, die teils mehrere Monate unter verschiedenen Lagerbedingungen gelagert wurden. Selbstverständlich sind vorab auch Analysemethoden für einen korrekten Stabilitätstest zu entwickeln. Parallel dazu müssen unterschiedliche Verpackungsmaterialien getestet werden, um eine Verpackung zu finden, die für möglichst viele Klimazonen geeignet ist und noch dazu den Verpackungsanforderungen der Kunden in aller Welt entspricht (verschiedene Blisterarten, Flaschen usw.). Die Mehrzahl der Registrierungsbehörden fordern Stabilitätsdaten über einen Zeitraum von sechs Monaten für drei verschiedene Chargen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung.

Abbildung 1: Schlüsselprozesse in der Produkteentwicklung



Weitere Auskünfte:

Claudia Schaufelberger
 Communications Manager
 Sandoz Pharmaceuticals AG
 Hinterbergstrasse 24
 6330 Cham
 Telefon 041 748 85 31
 claudia.schaufelberger@sandoz.com
 www.generika.ch

... gegen die Zeit

Abhängig von Wirkstärken und Darreichungsform sind zum Teil mehrere Bioäquivalenzstudien durchzuführen. In bestimmten Fällen muss vorab eine Pilotstudie zur Bioäquivalenz Aufschluss darüber geben, welche Rezeptur die grösste Chance auf Bioäquivalenz aufweist. Für Retardformulierungen (Produkte mit verzögerter Freisetzung im Körper) sind in Europa drei verschiedene Pivotalbiostudien erforderlich. Jede davon dauert durchschnittlich drei bis vier Monate. Zahlreiche Länder ausserhalb Europas, wie z. B. Kanada, Australien, Brasilien oder Japan, fordern Studien mit einem lokalen Referenzprodukt. Das bedeutet zusätzliche Biostudien, um auch diese Märkte abzudecken. Alle relevanten Entwicklungsergebnisse, Stabilitäts- und Studiendaten sowie Fachberichte, Vorschläge für Beipackzettel usw. sind in einem Dossier zusammenzufassen, das den jeweiligen Behörden vorgelegt werden kann.

Die Zukunft gehört den Spezialprodukten

Sandoz hat sich auf aussergewöhnliche Technologien und besonders anspruchsvolle Produkte spezialisiert, die ein «durchschnittlicher» Generika-Hersteller nicht bereitstellen kann. Im Bereich dieser Spezialprodukte gibt es nur wenige Mitbewerber und es braucht Zeit, um die entsprechende Fachkenntnis aufzubauen. Deshalb hat Sandoz schon vor Jahren damit begonnen, eigene Technologien für Pflaster, Implantate, Inhalatoren oder Biosimilars aufzubauen, um sich möglichst stark von anderen Unternehmen abzuheben. Diese so genannten «difficult-to-make»-Produkte sichern den Ertrag und erhöhen den Marktanteil. Zahlreiche Vorteile birgt auch die vertikale Integration bei Sandoz, d. h. die Zusammenfassung aller Produktionsstufen von der Wirkstoffsynthese bis hin zum fertigen Arzneimittel «unter einem Dach». Das Unternehmen ist mit eigener Wirkstoff-Synthese unabhängig von Wirkstoff-Zulieferern, kann Mittel und Wege zur Umgehung der Synthesepatente entwickeln und sichern. Nicht zuletzt sind auch wettbewerbsfähige Kosten einer der Hauptantriebsfaktoren für den Aufbau der Wirkstoffentwicklungs-Expertise bei Sandoz. Die API-Entwicklungspro-

jekte¹ sollten etwa ein Jahr vor Start der Darreichungsform-Entwicklung beginnen. Mit den eigenen, patentgeschützten Wirkstoffen hat Sandoz mehr Handlungsspielraum.

¹ API/Active Pharmaceutical Ingredient/Geeigneter Wirkstoff

Zulassung – eine weitere zeitaufwändige Hürde

Je nachdem, in wie vielen Ländern das Produkt eingeführt werden soll, kann sich der Erhalt der Marktzulassung äusserst komplex gestalten. Wird ein Produkt in Europa gelauncht, ist es üblich, die Zulassung in bis zu 27 Ländern gleichzeitig anzustreben. Je nach Produkt dauert es im Schnitt ein bis drei Jahre, um das geeignete Generikum zu entwickeln, alle notwendigen Daten zu erheben und ein vollständiges Dossier zur Vorlage bei den Zulassungsbehörden zusammenzustellen. Oft ist nochmals der gleiche Zeitraum nötig, bis die Behörden das Dossier evaluiert haben und alle Anfragen von Behördenseite geklärt sind, um das Zulassungsverfahren abzuschliessen. In Europa sind die Zulassungsanforderungen relativ einheitlich – ganz im Gegensatz zu Ländern beispielsweise im asiatischen oder südamerikanischen Raum sowie in der Schweiz. Dort wird die Zulassung lokal für jedes Land vergeben und die Datenanforderungen sind zum Teil sehr unterschiedlich. In manchen Ländern müssen noch Preis- und Erstattungsverhandlungen durchgeführt werden, bevor das Produkt schliesslich eingeführt werden kann. Hinzu kommt, dass es in bestimmten Ländern nur wenige oder gar keine Patentbeschränkungen gibt. Dies kann dazu führen, dass der generische Wettbewerb bereits kurz nach Einführung des Originalpräparats losgeht.

Die Nase vorn bei der Vermarktung

Bei Patentablauf sichert sich das Unternehmen den Marktanteil, das mit dem Produkt als Erster am «Tag 1» auf dem Markt ist. Das heisst: Ist der Marktanteil einmal verloren, lässt er sich nur schwer zurückgewinnen. Der Entwicklung kommt dabei grosse Bedeutung zu – und zwar dadurch, dass sie neue Chancen ausmacht und die Projekte möglichst früh startet. Wichtig sind auch effiziente Entwicklungsprozesse, technisches Know-how und professionelles Projektmanagement. Gelegentlich müssen dabei kalkulierte Risiken eingegangen und z.B. mehrere Studien parallel durchgeführt werden, ohne auf Ergebnisse der ersten Studie zu warten. Sandoz versucht Zeit zu sparen, wo es nur geht, und hat die Patente stets im Auge. Letztendlich aber muss Sandoz bei insgesamt 750 gleichzeitig laufenden Projekten Prioritäten setzen. Es ist kaum möglich, die Zeitpläne für dringende Projekte zu straffen oder zu verändern, ohne dabei auch die Planung für andere Projekte zu beeinträchtigen. Im Zentrum dieser Herausforderungen liegt der Preiswettbewerb. Daher wird versucht, Zeit und Kosten zu sparen sowie Grössenvorteile zu nutzen. Schliesslich trägt diese Schnelligkeit dazu bei, Sandoz Reputation und Erfolg am Markt zu bestimmen.

Stefan Prebil, General Manager
Sandoz Pharmaceuticals AG

