

# Planung und Steuerung globaler Produkteinführungen in der pharmazeutischen Industrie aus Sicht von Produktion und Logistik

Dr. Jörg Burmeister<sup>a</sup> und Norbert Skubch<sup>b</sup>

Boehringer Ingelheim GmbH, Project Management Operations<sup>a, 1)</sup>, Ingelheim/Rhein, und JSC Management- und Technologieberatung AG<sup>b</sup>, Eltville/Rhein

**Fähigkeiten in Forschung und Entwicklung bzw. im Marketing und Vertrieb sind und bleiben die entscheidenden Schlüsselemente für erfolgreiche Produkteinführungen in der pharmazeutischen Industrie.**

**Aber auch die Produktion und Logistik hat hierzu einen Beitrag zu leisten. Sie muß das Neuprodukt compliant produzieren, seine zuverlässige Marktversorgung sicherstellen und beides unter kostenoptimalen Bedingungen dauerhaft gewährleisten.**

**Diese Anforderungen zu erfüllen bedeuten keinen „Selbstläufer“ – vielmehr sind in allen Phasen der Produkteinführung – beginnend mit der klinischen Entwicklung, über Vorbereitung und Ausführung der Launches in den Märkten bis zur Übergabe in die Regelversorgung, von der Produktion und Logistik umfangreiche Aufgabenstellungen zu bewältigen.**

**Wie diese von Boehringer Ingelheim ausgestaltet werden, ist Gegenstand des nachfolgenden Artikels.**

## Einleitung

Stärker noch als in anderen Industrien werden forschende Arzneimittelunternehmen heutzutage an der Qualität ihrer Entwicklungs-Pipeline gemessen.

Die Gründe dafür liegen auf der Hand: nur in der relativ kurzen Phase der patentgeschützten Vermarktung eines Arzneimittels können die Mittel erwirtschaftet werden, die für die enormen Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen und damit für eine Sicherung der längerfristigen Zukunft benötigt werden. Eine gut gefüllte Pipeline ermöglicht zudem die Option, aus einer Position der Stärke heraus über Vertriebsallianzen verhandeln zu können.

Bei gleichzeitig steigendem Kostendruck nehmen die regulatorischen Anforderungen kontinuierlich zu, was tendenziell mit einer Verlängerung der Entwicklungsphase einhergeht – d. h. die Zeitspanne, in der attraktive Vermarktungsbedingungen gegeben sind, verkürzt sich.

Aus diesen Gründen ist es von herausragender Priorität, ein neues Produkt möglichst schnell nach Erhalt der Zulassung bzw. erfolgreich abgeschlossener Preisverhandlungen

auf den Hauptmärkten zur Vermarktung zu bringen, d. h. die Zeit „Time to Market“ zu optimieren.

Reibungslose Abläufe in der Produktion und Logistik sind in diesem Zusammenhang von vitaler Bedeutung. Sie gewährleisten, daß Produkte in der definierten Qualität und mit hoher Liefersicherheit bezüglich Menge und Zeit in den Märkten auch zur Verfügung stehen.

Sich diesen Herausforderungen stellend hat Boehringer Ingelheim die technischen Aspekte einer Produkteinführung aus Sicht von Produktion und Logistik in den letzten Jahren kritisch analysiert und konsequent neu gestaltet.

## Aktivitäten während der klinischen Entwicklung

In den meisten Unternehmen werden Entwicklungsvorhaben von multidisziplinären Projektteams geführt, die die Produkte über alle Phasen der klinischen Entwicklung begleiten. Jedes Teammitglied vertritt dabei eine der am Entwicklungsprozeß beteiligten Disziplinen (z. B. Entwicklung, Medizin, Marketing, Zulassung, Produktion, Supply Chain) und führt ein entsprechendes Subteam, das aus den beteiligten Experten besteht.

<sup>1)</sup> Aktuelle Adresse siehe Korrespondenzanschrift.

Steuerung und Priorisierung der Vorhaben erfolgt durch geeignete Gremien – beides Aufgaben, die üblicherweise von der Unternehmenszentrale wahrgenommen werden.

Aus Sicht von Produktion und Logistik stehen während der frühen Phasen der klinischen Entwicklung vier Aufgabenstellungen im Vordergrund:

- Etablierung einer zuverlässigen und robusten *Versorgungskette* für die Wirkstoffproduktion und pharmazeutische Herstellung.
- Sicherstellung eines *Produkt-Designs*, das den reibungslosen

Transfer von Entwicklung (Labormaßstab) in die industrielle Fertigung (Fabrikmaßstab) sowie eine dauerhaft kostengünstige Herstellung ermöglicht.

- Umsetzung der „vagen“ Markterwartungen in valide *Volumen-Planungen* als Vorgabe für die produzierenden Einheiten zur adäquaten Ausgestaltung ihrer Kapazitäten.
- Rechtzeitige Identifikation und Einleitung von notwendigen *Investitionen*, die sich aus der Implementierung der erforderlichen Produktions- und Logistikprozesse ergeben.

Für die *Versorgungskette* sind zunächst die ErsthHersteller für Wirkstoff, Bulk- und Fertigarzneimittel zu bestimmen. Dies erfolgt – zu einem frühen Zeitpunkt – unter Beachtung strategischer Konzepte bezüglich des eigenen Produktionsnetzwerkes, unter Evaluierung der Verfügbarkeit benötigter Technologien und natürlich unter Kostengesichtspunkten.

Da üblicherweise eine hohe Liefersicherheit gefordert wird, sind parallel Risikoanalysen vorzunehmen und Entscheidungen zu Backup- bzw. Contingency-Standorten vorzubereiten.

Das resultierende logistische Konzept muß ggf. auch Aussagen zu kritischen Hilfsstoffen und/oder Verpackungsmaterialien machen, denn eine Kette ist naturgemäß nur so stark wie ihr schwächstes Glied – und nicht selten ist ein zunächst unbedeutend erscheinendes Einzelteil eines exklusiven Lieferanten, der nicht hinreichend gegen Ausfall abgesichert wurde, die entscheidende „Engpaß-Ressource“ und damit Ursache für entgangenen Umsatz.

Aufgrund der derzeit oft ungenügenden Liefersicherheit auf den Märkten für Packmittel und Pharmakunststoffe ist es ratsam, mehr als einen Lieferanten für ein neues Produkt zu qualifizieren.

Prinzipiell gilt: Sind externe Lieferanten in der Versorgungskette zu berücksichtigen, sollten Supply Agreements frühzeitig verhandelt werden, da die eigene Verhandlungsposition mit Fortschritt in der Entwicklung immer schwächer wird.

Bei Entwicklung und Visualisierung der Supply Chain setzt Boehringer Ingelheim auf einfache, aber sehr wirksame Methoden und Tools. So werden z. B. Durchlaufzeit (DLZ)-Szenarien evaluiert, um potentielle Schwachstellen einer Versorgungskette möglichst frühzeitig zu identifizieren.

Von der pharmazeutischen Produktion wird zurecht verlangt, compliant zu produzieren, d. h. ein Arzneimittel zu jeder Zeit entsprechend seiner Zulassung und behördlicher Vorschriften zu fertigen.



**Dr. Jörg Burmeister**

studierte Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, wo er auch promovierte. Ab 1995 war er bei der Hoechst AG (Frankfurt/Main) in der Pharma-Fertigung in den Bereichen Produktion und Qualitätswesen tätig; zuletzt als Leiter der Qualitätssicherung und Kontroll-Leiter Antibiotika. Ab 1999 zeichnete Dr. Burmeister bei der Boehringer Ingelheim Pharma KG, zunächst als Leiter der Verfahrensbearbeitung und Herstellungsleiter für nicht-feste Arzneiformen, dann als Projektleiter Operations verantwortlich. Ab 2001 war er Leiter Projekt Management Operations innerhalb der Boehringer Ingelheim GmbH. Seit 1. 10. 2005 ist er Geschäftsführer Pharma Herstellung bei der BI España S.A. in Sant Cugat (Barcelona).



**Dipl.-Informatiker Norbert Skubch**

studierte Informatik und Volkswirtschaft an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Ab 1985 war er Systemarchitekt und Projektleiter bei einem Luft- und Raumfahrtunternehmen sowie Dozent an der FH in Konstanz. Anschließend arbeitete er bei einer IT-Beratung als Senior Consulting, Leiter einer Geschäftsstelle und zuletzt als Geschäftsführer. Wechselte 1989 zu einer internationalen Unternehmensberatung mit dem Branchenschwerpunkt Prozeßindustrie. In den 90er Jahren war er Mitgründer der JSC GmbH, einer ihrer geschäftsführenden Gesellschafter und ist heute Vorstand der JSC AG. Zwischenzeitlich hat er mehrere Management auf Zeit-Aufgaben in der pharmazeutischen und IT-Industrie wahrgenommen – u. a. als CEO eines internationalen Software-Herstellers.

Ob diese Bedingung, und, falls ja, mit welchem Aufwand, erfüllt werden kann, wird maßgeblich durch das *Produkt-Design* mitgeprägt – auch in der pharmazeutischen Industrie gilt: Fehler im Design sind sehr teure Fehler.

Ein wichtiger Aspekt in der Produktentwicklung ist aus Sicht der Produktion daher die Sicherstellung der Herstellbarkeit im Großmaßstab. Hinsichtlich des Designs eines Produktes muß das Optimum aus den Vorgaben bzw. Bedürfnissen des Marktes einerseits und den Anforderungen an einen robusten, effizienten Herstellungsprozess andererseits gefunden werden. Galenische Darreichungsform und Primärpackmittel sind hierbei als Einheit zu betrachten.

Etwaige Transferrisiken – z. B. durch Technologiesprünge im Rahmen des Scale Up-Prozesses – müssen frühzeitig erkannt und nachdrücklich adressiert werden. Selbstverständlich sind Risiken immanenter Bestandteil einer jeden Produktentwicklung und damit prinzipiell nicht zu vermeiden; sie müssen jedoch transparent gemacht werden.

Bei Boehringer Ingelheim geschieht dies in Form standardisierter Risikoanalysen. Über den gesamten Entwicklungsprozeß hinweg werden die Ergebnisse regelmäßig aktualisiert. Erklärtes Ziel ist es, die Anzahl kritischer Risiken im Zuge des Projektfortschrittes deutlich zu senken bzw. gänzlich zu eliminieren.

Als Methode der Wahl hat sich hierbei die Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) bewährt. Hierbei werden alle Risiken systematisch dokumentiert und mit Prioritätszahlen bewertet. Dies erleichtert die Spezifikationsfindung und eröffnet einen reibungslosen Transfer.

Eine FMEA liefert eine umfangreiche Dokumentation, die zur Steuerung des Prozesses bzw. für Management-Präsentationen ungeeignet ist. Für die übersichtliche Darstellung von Risiken hat sich daher das „Ampel-Chart“ bewährt, bei dem Risiken nach den Farben der Ampel

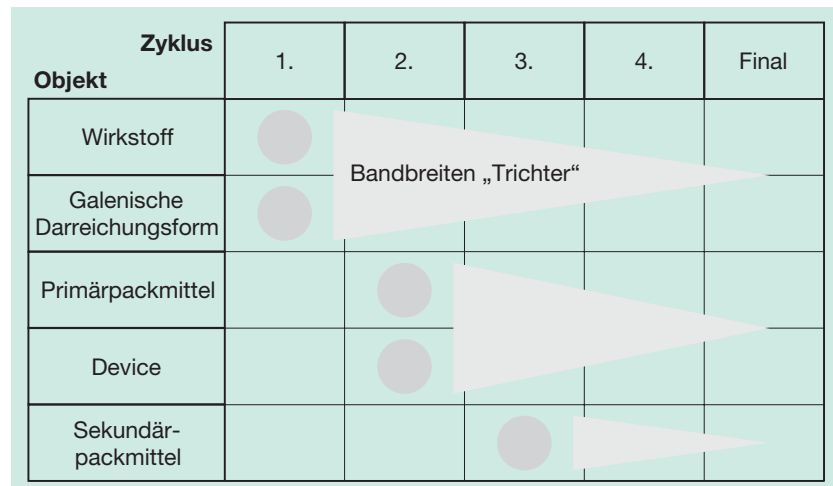


Abb. 1: Volumen-Planung – Planungsobjekte und -zyklen (vereinfacht).

kategorisiert werden – spätestens zum Einführungstermin sollten dann alle Ampeln auf „grün“ stehen.

Die Durchführung von Risikoanalysen ist eine gemeinsame Aufgabe von Entwicklung und pharmazeutischer Produktion (Ersthersteller). Auf diese Weise wird bereits frühzeitig ein einheitliches Verständnis über spezifische Herausforderungen, die ein Produkt bzw. Projekt birgt, erreicht.

Eine korrekte *Volumen-Planung* ist eine zentrale Voraussetzung für die Produktion, um ihrer Aufgabe als zuverlässiger Lieferant gewünschter Mengen auch gerecht werden zu können (Abb. 1).

Erfordern die Technologien des Produktes bzw. seine Absatzerwartungen darüber hinaus die Notwendigkeit eines Kapazitätsausbaues in bezug auf Maschinen, Infrastruktur und/oder Gebäuden, müssen entsprechende Daten frühzeitig bekannt sein, damit Investitionen entsprechend ihrer spezifischen Vorlaufzeiten rechtzeitig vorgenommen werden.

Der Wunsch nach präzisen und umfassenden Absatzdaten bereits in frühen Phasen einer Entwicklung trifft aber auf systemimmanente Unsicherheit: das Marktpotential, das Wettbewerbsumfeld, der erreichbare Marktanteil sind Jahre vor der eigentlichen Produkteinführung vom Marketing nur in Bandbreiten abschätzbar.

Auch die eigene Launch-Strategie kann sich vor dem Hintergrund externer Einflüsse noch wenige Monate vor Einführung signifikant ändern – mit entsprechenden Auswirkungen auf die Mengen. Zudem wird das Neuprodukt hinsichtlich z. B. Dosierung, Packmittel und Packungsgröße im Rahmen des Entwicklungsprojektes erst schrittweise determiniert – alles Faktoren, die einer „einfachen“ Planung im Wege stehen.

Boehringer Ingelheim hat daher einen ausgefeilten Prozeß für die Mengenplanung etabliert, der u. a. durch folgende Eigenschaften charakterisiert ist:

- *Schrittweise inhaltliche Präzisierung*  
Einführung aller relevanten Komponenten wie Wirkstoff, galenische Darreichungsform, Primär- und Sekundärpackmittel
- *Schrittweise räumliche Präzisierung*  
Einführung der konkreten Launch-Sequenz – Regionen, Schlüsselmärkte, alle Märkte
- *Schrittweise zeitliche Konkretisierung*  
Bedarf pro Jahr, Quartals- bzw. Monatsbedarfe
- Beachtung von Sicherheitsbeständen bzw. Pre-Launch-Quantitäten entsprechend den Marketing-Anforderungen
- Abnehmende Unsicherheit in den Szenarien zur Mengenplanung

In Abstimmung mit den Fortschritten des Entwicklungsprozesses werden die Ergebnisse der Mengenplanung regelmäßig hinterfragt und aktualisiert, so daß die Planungsqualität kontinuierlich verbessert und damit die Grundlagen für eine zuverlässige Versorgung geliefert werden.

Besonders kritisch sind diese Informationen für einen Wirkstoffhersteller, der aufgrund längerer Vorlaufzeiten seine Investitionen meist Jahre früher anstoßen muß als ein Hersteller des Fertigarzneimittels.

Die mit diesem Ansatz bei Boehringer Ingelheim gewonnenen Erfahrungen sind überaus positiv: für Produkteinführungen konnten Versorgungsrisiken früher identifiziert und vielfach vollständig eliminiert werden. Im Falle hoher Variabilität bei den Marktbedarfen wurde entsprechende Flexibilität in der Produktion bzw. Logistik aufgebaut.

## Launch-Vorbereitung

Während der klinischen Phase III – spätestens aber nach Einreichung des Dossiers – beginnen die Arbeiten zur Launch-Vorbereitung. In dieser Phase wird die Launch-Sequenz, d. h. die zeitliche Abfolge der Einführung in den Zielländern, festgelegt und die länderspezifischen Forecasts präzisiert. Determinanten der Sequenz sind u. a. Annahmen zu den Registrierungszeiten sowie Überlegungen zum Preiskonzept. Die Marketing-Informationen fließen unmittelbar in die konsolidierte Mengenplanung sowie in die detaillierte Kapazitätsplanung des Erstherstellers ein.

Nachdem in den frühen Phasen einer Entwicklung bereits grundsätzliche Überlegungen zur Zuverlässigkeit bzw. Robustheit der Versorgungskette (z. B. Backup-Hersteller) angestellt wurden, ist das entsprechende Konzept weiter zu konkretisieren. Hierbei spielt die Ausgestaltung der Merkmale „Safety Margin“ und „Stock Policy“ eine zentrale Rolle.

Für jedes neue Produkt muß ein Unternehmen rechtzeitig festlegen,

wieviel Aufwand bzgl. der Liefersicherheit betrieben werden soll. Es versteht sich von selbst, daß an die Lieferkette für ein lebensverlängerndes HIV-Medikament höhere Anforderungen gestellt werden müssen als beispielsweise an ein einfaches Hustenmittel.

Unter einer „Safety Margin“ (oder auch „Safety Stocks“) wird das Volumen verstanden, das eine Versorgungskette kurzfristig, d. h. innerhalb weniger Tage oder Wochen über den prognostizierten Bedarf hinaus, bereitstellen kann. Eine Analyse der hierfür vorhandenen Hebel wird stets mehrere Optionen, die sich hinsichtlich Reaktionsschnelligkeit und Kostenintensität unterscheiden werden, ergeben. Diese Optionen sollten dem Management rechtzeitig bewußt sein.

Im Falle einer groben Unterschätzung des Marktpotentials eines Produktes ermöglicht eine ausreichend dimensionierte „Safety Margin“ zudem den Erhalt der Liefersicherheit, indem sie die Reaktionszeit abpuffern hilft, die seitens der Herstellung benötigt wird, um zusätzliches Produktionsvolumen bereitzustellen.

Bestände, die über das notwendige Maß hinaus gehen, bedeuten eine unerwünschte Kapitalbindung und sind daher unbedingt zu vermeiden. Da „Safety Margin“ bzw. „Safety Stocks“ dazu dienen, Lieferrisiken während der Einführung eines Produktes abzudecken, sollten sie stets degressiv geplant werden – d. h. zwei bis drei Jahre nach Einführung sollten sie nicht mehr erforderlich sein.

Die „Stock Policy“ gestaltet die Reichweite auf den unterschiedlichen Fertigungsstufen der Versorgungskette, das „Pipeline Filling“ – also die Erstbevorratung der Vertriebskanäle – sowie die gewünschten Reichweiten in den Vertriebsländern. Besteht aufgrund der vorliegenden Stabilitätsuntersuchungen die Chance einer Laufzeitverlängerung während der Einführung, ist diese Option in die Planung mit einzubeziehen.

Abschließend bleibt zu erwähnen, daß die Anzahl zur Verfügung

stehender Verpackungsvarianten und Mindestbestellgrößen auch Einfluß auf die Schnelligkeit und Flexibilität einer Versorgungskette haben kann. Hier gilt es, einen sinnvollen Kompromiß zwischen Markterfordernissen und Kostenoptimierung in der Herstellung bzw. Logistik zu finden.

So können für Länder mit geringem Umsatz Aufmachungen genutzt werden, die auch in anderen Ländern vermarktet werden. In vielen Fällen senkt dies Herstellungskosten, erhöht die Flexibilität der Lieferkette ohne negativen Einfluß auf die eigenen Vermarktungsziele.

Wie bereits erwähnt, beruht die Launch-Sequenz zum Teil auf Annahmen. Sicherheit bezüglich der endgültigen Texte für die bedruckten Packmittel besteht grundsätzlich erst mit Erhalt einer Zulassung. Theoretisch können erst dann die Filme für die Packmittel erstellt und diese bestellt und gedruckt werden.

Es besteht jedoch zumeist die Möglichkeit, „auf Risiko“ zu bestellen, zu verpacken und ggf. auch in die Zielländer zu verschicken. Es versteht sich von selbst, daß beim Verpacken und Versenden unfreier Ware auf strikte Einhaltung der GMP-Regeln zu achten ist. Die Chance einer um mehrere Wochen früheren Markteinführung ist gegen das Risiko abzuwägen, die Fertigung, etwa aufgrund „Last Minute“-Änderungen im Label, umzuverpacken oder sogar vernichten zu müssen.

Alle skizzierten Aktivitäten werden bei Boehringer Ingelheim über den sog. RSPP-Prozeß gesteuert (Request to Start Preparing Production). Hierbei handelt es sich um einen ausgefeilten, SAP/R3-gestützten Workflow, mit dem anstehende Aufgaben initiiert, kontrolliert geändert und laufend überwacht werden (Abb. 2).

Das System vernetzt alle an einer Einführung beteiligten Parteien (Marketing, DRA, herstellende Standorte, Logistik etc.), was insgesamt zu einer reduzierten Durchlaufzeit führt. Über systemseitig hinterlegte Standard-Zeitpläne für alle Aktivitäten wird ein effektives Monitoring ihrer termingerechten Abarbeitung

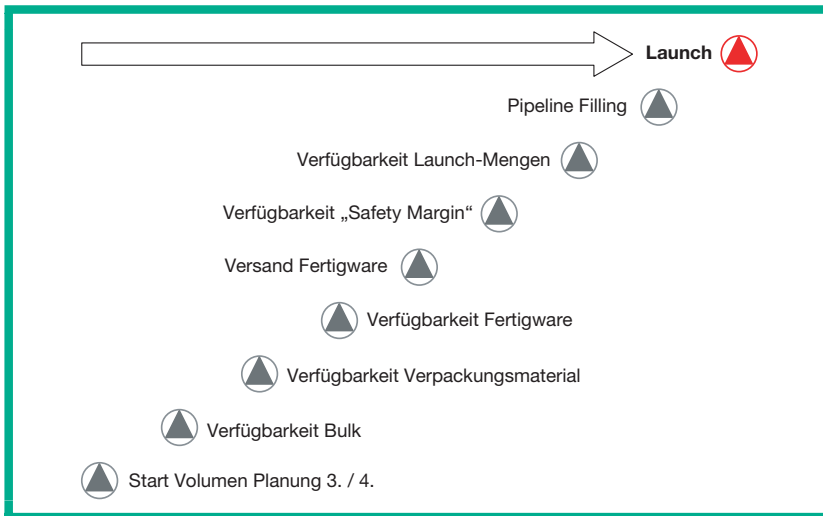


Abb. 2: RSP-Planungsmeilensteine (Extrakt).

eröffnet. Im Falle von Verzögerungen eskaliert das System automatisch.

Durch geeignete Adaption der Meilensteine ist das System in der Lage, auch Produktänderungen wirksam und effizient zu unterstützen.

### Launch und Beginn der Routine

Während der eigentlichen Produkteinführung ist die Bedarfsentwicklung zeitnah und detailliert zu verfolgen, um von der Volumen-Planung abweichende IST-Entwicklungen frühzeitig zu antizipieren. Die Ursachen für entsprechende Differenzen können vielfältig sein – z. B. Modifikation der Launch-Sequenz, Verzögerungen der Registrierung,

unerwartete Wettbewerberaktionen oder auch behördliche Einsprüche.

In jedem Fall muß schnell reagiert – d. h. die eigenen Kapazitäten den veränderten Anforderungen angepaßt werden. Boehringer Ingelheim hat daher in der Launch-Phase einen vierteljährlichen Update der Mengenplanung – differenziert bis auf die Ebene Artikel – etabliert (Abb. 3).

Dieser Update vergleicht die Bedarfsmengen mit den verfügbaren Produktionskapazitäten, um im Falle von Engpässen rechtzeitig gegensteuernde Maßnahmen initiieren zu können. Um auch alle Risiken zu erkennen, erfolgt die Analyse in Form von Szenarien. Das Spektrum der Maßnahmen reicht dabei von

Verwendung der „Safety Stocks“, über Etablierung zusätzlicher Schichten bzw. temporäre Nutzung externer Kapazitäten oder Einsatz leistungsfähigerer Technik registrierungsneutral bis zur Einleitung weiterer Investitionen. Welche Aktion letztendlich adäquat ist, hängt von der Größenordnung des Engpasses sowie seiner Dringlichkeit und Dauerhaftigkeit ab.

Produkteinführungen haben nicht auf ewig den Charakter eines Projektes. Boehringer Ingelheim strebt in diesem Zusammenhang an, daß ein Neuprodukt spätestens drei Jahre nach seiner Einführung in einem der ersten großen Zielländer in Hinblick auf Produktion und Versorgungskette so an Stabilität gewonnen hat, daß diese Aufgaben Routine geworden sind und damit vorzugsweise von der Linienorganisation wahrzunehmen sind.

Verantwortlich für eine geordnete und vollständige Übergabe ist der Leiter des Subteams „Produktion und Logistik“. Zentrale Themen der Übergabe sind u. a. die Volumen-Planung, Tendenzen in der Kapazitätsauslastung, die etablierten Herstellungs- und Versorgungsprozesse inkl. eingebundener Lieferanten sowie hierbei anstehende Veränderungen – z. B. der geplante Transfer zu einem Zweithersteller.

Für alle Themen werden aktueller Stand, „Lessons Learned“ sowie sensitive bzw. kritische Punkte adressiert. Ziel ist es, die übernehmenden Einheiten voll umfänglich in die Lage zu versetzen, die Regelversorgung kostengünstig und sicher zu gewährleisten. Dementsprechend folgt der Übergabeprozess bei Boehringer Ingelheim einem klar definierten, formalen Ablauf. Die erforderlichen Übergabemeetings werden sorgfältig vorbereitet und dokumentiert. Parallel zur Übernahme der Verantwortung durch die Linienorganisation wird die bisher verantwortliche Projektorganisation aufgelöst.

### Korrespondenz:

Dr. Joerg Burmeister,  
Boehringer Ingelheim España S.A.,  
Manufacturing Pharma,  
Prat de la Riba, s/n – Sector Turó  
Can Matas,  
08173 Sant Cugat del Vallès  
Barcelona (Spain)

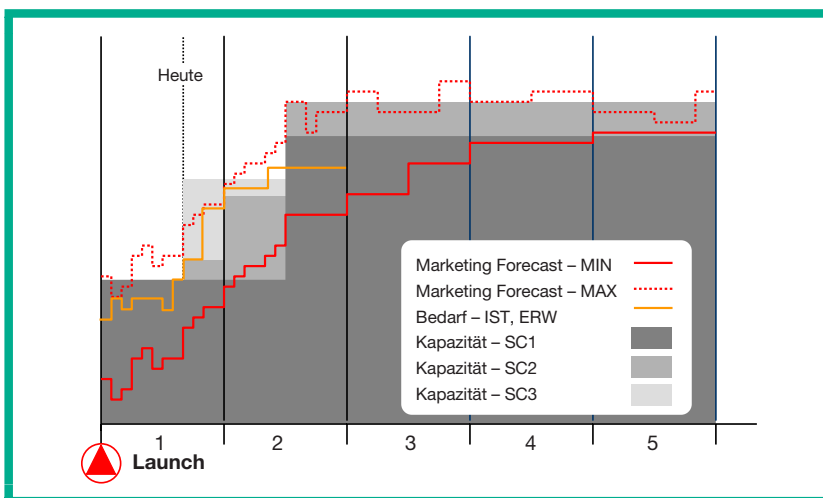


Abb. 3: Monitoring von Bedarf und Kapazität in der Launch-Phase.