

Der Clinical Development Plan (CDP) – Anspruch und Machbarkeit

Bericht vom V. Interdisziplinären Expertengespräch im PharmaProjekthaus

Erfolg bei der klinischen Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist theoretisch ganz einfach zu erlangen – so startete das Referendenduo seine Präsentation beim V. Interdisziplinären Expertengespräch vom PharmaProjekthaus im September 2009 in Frankfurt am Main und zitierte dazu sinngemäß den ehemaligen Pfizer-Vorstand Hank McKinnell: 98% aller Forschungs- und Entwicklungsprojekte in der Pharmaindustrie scheitern – um den Erfolg zu verdoppeln, müssen wir nur die Zahl der gescheiterten Projekte um 2% senken.

Doch was macht den Erfolg aus?

Diese Frage wird idealerweise bereits bei der Planung der klinischen Entwicklung beantwortet und im Clinical Development Plan (CDP) als Ziel genau beschrieben, erklärte Privatdozent Dr. med. Thomas Bethke, Medical Director, Nycomed Deutschland GmbH, Konstanz.

Der mögliche Projekterfolg wird bereits bei der Planung als Ziel der Entwicklung genau beschrieben

Ein zentrales Element des CDP ist die Evaluierung des Potenzials eines neuen Arzneimittels bzw. einer neuen therapeutischen Option und das Aufzeigen eines gangbaren Wegs zur Profilierung des neuen Produkts mit klaren Produktmerkmalen und Indikationsaussagen, an dessen Ende eine neue, bessere und sichere Therapie und Patientenversorgung, aber natürlich auch die optimale Vermarktung und Wertschöpfung stehen.

Dazu wird die klinische Entwicklung in das Unternehmens- und Projektumfeld eingebettet und berücksichtigt dabei, ob das Unternehmen groß, mittel oder klein ist, global oder regional operiert, ob die zu entwickelnde Substanz vollkommen neu ist oder ob eine bekannte Substanz für eine neue Indikation aufgebaut werden soll, ergänzte Dr. med. Frank Rathgeb, Vorstand Medizin und Entwicklung, SYGNIS Pharma AG, Heidelberg.

Genau genommen beginnt die Formulierung eines CDP mit der Analyse, ob es denn überhaupt einen Bedarf (unmet medical need, unmet customer need) für das neue Arzneimittel bzw. die neue Therapie gibt, wie dieser Bedarf im Detail aussieht, ob es dafür bereits einen Markt gibt oder in Zukunft geben wird.

In der Marktzugangsstrategie (Market Access Strategy) wird a priori festgelegt, welches Profil das Produkt (Target Product Profile – TPP) haben muss, damit es optimal zu einem spezifischen Markt passt, und wie groß damit die Wertschöpfung am Ende sein kann.

Bethke formulierte das griffig: Was hat man, wo will man damit hin, und wie kommt man dahin? Wie differenziert man dazu sein neues Produkt und welche wichtigen Produktvorteile (Key Claims) sollten untersucht und besonders herausgearbeitet werden? Welche Studiendesigns und Technologien nutzt man für die klinische Entwicklung, um schließlich mit Evidenz von der Wirksamkeit und Sicherheit sowie dem Nutzen des Produkts zu überzeugen und Ungewissheiten auszuräumen und zu zerstreuen (Stichworte: Biomarker, Pharmacokinetic Modelling, Endpoints). Dabei sind Kosten, Risiken und Tempo optimal auszubalancieren und robuste Kriterien für „Go“- oder „No-Go“-Entscheidungen zu definieren und verbindlich festzulegen.

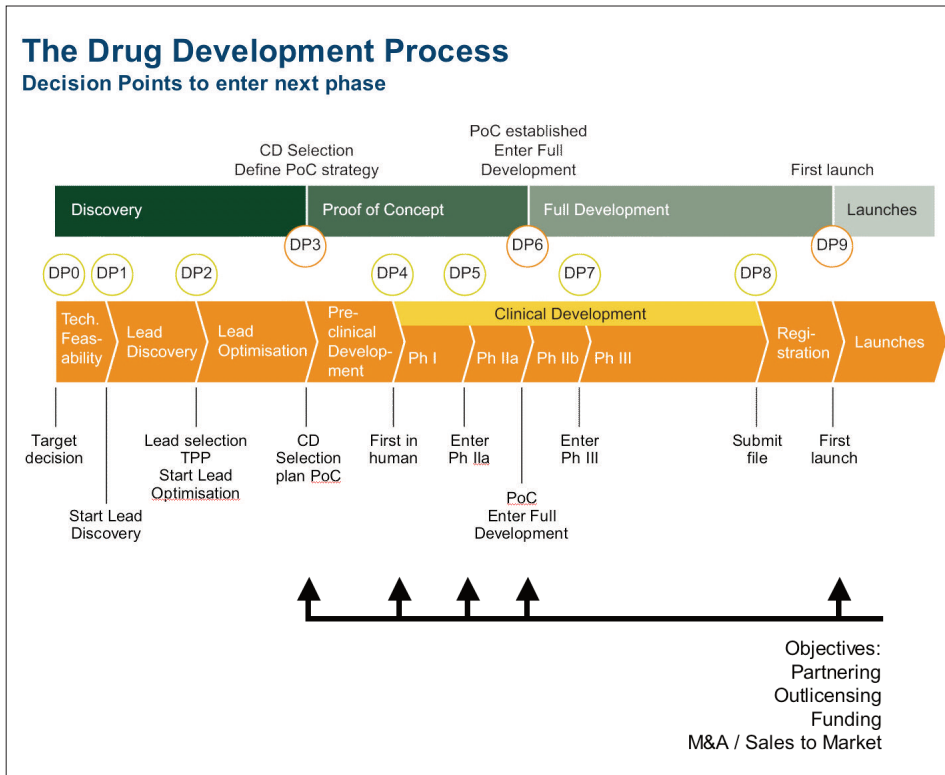
Dazu wird das Entwicklungsprogramm planvoll in zahlreiche Phasen gegliedert, an deren Enden immer wieder zu entscheiden ist, ob mit dem nächsten Schritt begonnen werden soll oder nicht (siehe Abbildung).

„Das sieht auf den ersten Blick kompliziert aus und wir alle wissen, dass es in Wirklichkeit auch genau so ist“, bestätigte Bethke, der den CDP als umfassenden Fahrplan für den gesamten Entwicklungsprozess versteht, der alle an der Entwicklung Beteiligten integriert und deren Aktivitäten bündelt. Allerdings wird der CDP während der fortlaufenden Entwicklung als lebendiges Bezugsdokument mitgeführt und sinnvoll an jede neue Sachlage angepasst, die sich z.B. aus neuen Studienergebnissen oder regulatorischen Änderungen ergeben kann. Dies macht es möglich, Risiken rechtzeitig und verlässlich zu erkennen, zu minimieren und Zeitpunkte für wichtige Entscheidungen festzulegen. Zudem dient ein solide geführter CDP auch der Rückversicherung für Investoren und sonstige Interessengruppen.

Einen Standard-CDP („one size fits all“) gibt es nicht. Vielmehr muss jedes Entwicklungsprogramm auf die jeweiligen Besonderheiten von Produkt, Indikation, Zielgruppe und Markt zugeschnitten werden. Es geht dabei heute nicht mehr allein um den Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit für die Patienten, sondern immer mehr auch um den Beleg des ökonomischen Nutzens für die Gesellschaft. Und selbstverständlich geht es über allem auch um die Kommerzialisierung eines Produkts, die jedoch für verschiedene Unternehmen unterschiedlich aussehen kann (siehe Abbildung: Partnering, Outsourcing, Funding, Merger & Acquisition, Sales to Market).

Eines ist gleichwohl allen Entwicklungsprogrammen gemein: Sie brauchen einen starken Projektleiter, der zur Stärkung seiner Rolle möglicherweise über die gesamten personellen und finanziellen Ressourcen für das Entwicklungsprogramm entscheidet. Er muss befähigt sein, verschiedene fachspezifische und national unterschiedliche Interessen mit Fingerspitzengefühl zu integrieren; er muss sich, wenn nötig, aber auch gegen Interessengruppen klar durchsetzen können, erklärte Bethke. Andererseits muss er das gesamte Projekt- bzw. Produktentwicklungsteam gewissermaßen als operativen Eigner des CDP repräsentieren und motivieren, ergänzte Rathgeb und argumentierte: „Nur ein CDP, der das ‚Buy-in‘ aller Beteiligten hat, wird unterm Strich erfolgreich sein.“

Ein erfolgreiches Produktentwicklungsteam wird interdisziplinär zusammengesetzt sein, aus Experten unterschiedlicher Unternehmensbereiche bestehen (sofern vorhanden Clinical Development bzw. Medical Affairs, Regulatory Affairs, Project Management, Clinical Operations, Marketing, Pharmacology/Toxicology, Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics, Epidemiology, Biostatistics, Pharmacovigilance, Pharmaceutical Development, Manufacturing) und – sofern erforderlich – aus externen Spezialisten. Rathgeb präferiert ein kleines Kernteam, das die Entwicklung über die gesamte Zeit begleitet und das Projektteam nach Bedarf und jeweils benötigter Expertise aufbaut und verändert. Nach seiner Auffassung sollte das Marketing von Anfang bis Ende des CDP im Team integriert und bei der Definition des TPP beteiligt sein.



[nach Bethke / Rathgeb 2009]

Für die operative Umsetzung des CDP braucht es neben Erfahrung und Wissen auch eine gute Kommunikation, ergänzte Bethke. Er meint damit nicht nur die Festlegung (Commitment) auf klar definierte Projektziele, sondern vor allem die Berücksichtigung der tatsächlichen Faktenlage („facing the truth“). Hinweise auf mögliche Schwächen des zu entwickelnden Produkts oder des CDP, die sich auch nur andeuten, sollten frühzeitig adressiert und kommuniziert werden und dürfen keinesfalls einfach „schöngeredet“ werden.

Eckhard Böttcher-Bühler

Forschung und Entwicklung im Wettbewerb

Offshoring am Beispiel Indien – eine Bestandsaufnahme

Beim Offshoring nach Indien geht es für multinationale Pharmafirmen nicht so sehr um die Entscheidung „Ja“ oder „Nein“, sondern eher um das „Wann“ und „Wie“, erklärte Dr. Antal K. Hajos, Managing Director, Ecron Acunova GmbH, Frankfurt am Main. Dazu nahm er beim V. Interdisziplinären Expertengespräch vom Pharma-Projekthaus im September 2009 in Frankfurt am Main eine kritische Bestandsaufnahme der Stärken und Schwächen, Chancen und Risiken (SWOT-Analyse – Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) eines unternehmerischen Engagements in Indien vor. Er merkte dazu an, dass diese Analyse mehr auf persönlichen Erfahrungen basiert als auf den Ergebnissen repräsentativer Umfragen. Dazu wiederum ist zu berücksichtigen, dass Dr. Hajos über fast ein Jahrzehnt Erfahrungen mit der Durchführung klinischer Prüfungen in Indien gesammelt hat. Drei Jahre davon war er vor Ort in Indien tätig.

Ganz generell empfiehlt er jedem Unternehmen, das sich in Indien engagieren will, den möglichen indischen Partner zunächst hinsichtlich dessen GxP Compliance (Good Clinical, Good Laboratory und Good Manufacturing Practice – GCP, GLP, GMP) anzuschauen, dann dessen Kontroll- und Steuerungsstruktur (Corporate Governance) und Compliance z.B. mit dem Sarbanes-Oxley Act (SOX) zu analysieren, und schließlich dessen etablierte Strukturen für die Kommunikation und das Projektmanagement zu durchleuchten. Das gelingt im Grunde nur mit einem gut funktionierenden Netzwerk aus Insidern vor Ort.

Unabhängig davon, welches Modell für das Offshoring geplant wird, ist die Bereitschaft zu einer längerfristigen Investition in den Markt erforderlich. Ziel dabei sollte die kontinuierliche Entwicklung der Geschäftsbeziehung sein, die den selektiv genutzten Dienstleister zum integrierten Partner macht. Der persönliche Kontakt sowie die Präsenz und Unterstützung durch das obere Management beider Seiten hält Dr. Hajos dabei für unentbehrlich.

Indien und seine Stärken in der Arzneimittelforschung und -entwicklung

Zu den Stärken im Bereich Arzneimittelforschung und -entwicklung in Indien zählt Dr. Hajos die niedrigen operativen Kosten – bezogen auf Deutschland liegen die Prüfarzthonorare bei rund 50%, die Honorare für Serviceleistungen bei 40% (Datenmanagement) bis 70% (klinische Studien). Das Personal ist durchweg solide ausgebildet und zeichnet sich durch eine gute Arbeitsmoral, hohe Leistungsbereitschaft und großes Know-how insbesondere in den Bereichen Datenmanagement und Informationstechnologie aus. Dazu kommt eine große Patientenpopulation mit hoher Bereitschaft zur Studienteilnahme und guter Compliance. Es können fast alle Indikationen bedient werden bis hin zu den Wohlstandskrankheiten.

Schwächen und Herausforderungen

Zu den Schwächen zählt Dr. Hajos die Infrastruktur, insbesondere die Logistik zur Verteilung von Prüfpräparaten, z.B. wenn dazu eine Kühlkette erforderlich ist. Als Schwäche wertet er es auch, dass das Niveau der Contract Research Organisations (CROs) hinsichtlich Compliance und Service stark variiert. Insofern muss für ein erfolgreiches Offshoring oft erst in Training und Technologie investiert und die er-

forderliche Erfahrung für ein internationales Projektmanagement aufgebaut werden. Dazu sind die Verantwortlichkeiten klar zu definieren; wegen des ausgeprägt hierarchischen Denkens ist auch festzulegen, wer wann und wem welche Mitteilungen zum Projekt zu machen hat. „Alles, vor allem die Datenqualität, ist eine Funktion des Trainingsaufwands, der Dienstleister- und der Zentrenauswahl. In dieser Hinsicht unterscheidet sich Indien aber kaum von anderen sich entwickelnden Märkten“, erklärte Dr. Hajos.

Sprachliche Hürden und regulatorische Anforderungen

Das Fachpersonal von CROs gehört zu dem Anteil der indischen Bevölkerung (rund 30%), der englischsprachig ist; insofern ist eine Verständigung gut möglich. Allerdings gibt es 16 offizielle Sprachen in Indien; insofern müssen alle Schriftstücke zur Aufklärung und Einwilligung der Patienten übersetzt werden – das kostet Zeit und Geld.

Die regulatorischen Anforderungen, die Indien an klinische Prüfungen stellt, und das Arzneimittelrecht insgesamt wurden in den vergangenen Jahren erneuert. Parallel dazu wurde die Arzneimittelbehörde (Drug Controller General of India – DCGI) umstrukturiert und personell aufgestockt. Die Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit einem herkömmlichen Arzneimittel durch die Behörde und eine Ethik-Kommission sind überschaubar; sie dauern drei bis fünf Monate. Langwierig und umständlich sind die Genehmigungsverfahren, wenn Spezialprodukte klinisch geprüft werden sollen wie beispielsweise gentherapeutische Arzneimittel oder rekombinante Produkte. First-in-Man-Anwendungen sind in Indien nur mit solchen Substanzen erlaubt, die in Indien erfunden bzw. entwickelt wurden.

Chancen und Risiken

Über das Offshoring besteht die Chance zum Einstieg in einen schnell wachsenden Markt, der Kosten- und Laufzeitvorteile bereithält. Dazu lässt sich ein einmal etabliertes Engagement leichter ausweiten als in Europa. Selbst die Vergrößerung eines Zentrums z.B. für das Clinical Data Management (CDM) mit der Aufstockung des Personals von 25 auf 400 Mitarbeiter hält Dr. Hajos für vergleichsweise leicht möglich.

Ein Risiko besteht darin, dass bisher nur wenige Erfahrungen dazu existieren, wie die indischen Gerichte dem Patentschutz, der inzwischen auf den westlichen Stand ausgerichtet wurde, Geltung verschaffen werden. Weiterhin sollte immer die Akzeptanz klinischer Daten aus Indien bei den Behörden westlicher Länder wie EMEA und FDA für jedes Projekt spezifisch abgeschätzt und ggf. mit den Behörden besprochen werden.

Ganz generell ist damit zu rechnen, dass der Wettbewerb zwischen den CROs in Indien und damit die Fluktuation des indischen Fachpersonals in diesem Wachstumsmarkt zunehmen wird. Zudem ist nach Auffassung von Dr. Hajos mit Überlastungen der derzeit etwa 600 indischen Zentren mit Studiererfahrungen und mit Teuerungen für Forschungs- und Entwicklungsleistungen in Indien zu rechnen.

Eckhard Böttcher-Bühler