

# Schlussbericht

---

zu IGF-Vorhaben Nr. 18064 N

## Thema

InnoSpace – Risikobasierte Lösungsraum-Steuerung von Entwicklungsprojekten in der Arzneimittelbranche

## Berichtszeitraum

01.03.2014 - 31.12.2016

## Forschungsvereinigung

Forschungsvereinigung der Arzneimittelhersteller e.V.

## Forschungsstelle(n)

Werkzeugmaschinenlabor der RWTH Aachen, Lehrstuhl für Produktionssystematik

30. April 2017

---

Ort, Datum



---

Name und Unterschrift aller Projektleiter der Forschungsstelle(n)

Prof. Dr.-Ing. Dipl.-Wirt.-Ing. Günther Schuh

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1. Einleitung und Motivation.....  | 1  |
| 1.1. Von Lean Thinking zu Lean Innovation.....   | 1  |
| 1.2. Vorstellung der Prinzipien von Lean Innovation .....  | 3  |
| 1.3. Lösungsraum-Steuerung in der Produktentwicklung .....   | 7  |
| 2. Lösungsraum-Steuerung in der mittelständischen Arzneimittelbranche.....                                       | 11 |
| 2.1. Ausgangssituation und Problemstellung in der deutschen Arzneimittelbranche .....                            | 11 |
| 2.1.1. Grundlagen zur Arzneimittelbranche.....   | 11 |
| 2.1.2. Prozess zur Entwicklung von Arzneimitteln .....   | 12 |
| 2.1.3. Risiken und Kosten bei der Entwicklung von Arzneimitteln .....  | 19 |
| 2.2. Herausforderungen im Entwicklungsprozess von Arzneimittelherstellern.....                                   | 20 |
| 2.3. Potenziale der Lösungsraum-Steuerung für die Arzneimittelbranche .....                                      | 21 |
| 3. Ergebnisse im Berichtszeitraum .....  | 22 |
| 3.1. Zielsetzung.....  | 22 |
| 3.2. Ergebnisübersicht .....   | 23 |
| 3.3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit .....   | 24 |
| 3.4. Ergebnistransfer in die Wirtschaft .....  | 24 |
| 3.5. Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung der Forschungsergebnisse für die kmU .....                             | 26 |
| 3.5.1. Nutzung der Forschungsergebnisse .....  | 26 |
| 3.5.2. Beitrag zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der kmU .....   | 27 |
| 3.5.3. Aussagen zur voraussichtlichen industriellen Umsetzung der FuE-Ergebnisse nach<br>Projektende.....        | 28 |
| 4. Vorstellung der Ergebnisse im Forschungsprojekt „InnoSpace“ .....   | 30 |
| 4.1. Aufbau des Konzepts zur Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche [AS 100] ..                        | 30 |
| 4.2. Beschreibung der Einflussgrößen zur Lösungsraum-Steuerung je<br>Entwicklungsprojektphase [AS 200].....      | 32 |
| 4.3. Aufbau einer integrierten Bewertungslogik für die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung<br>[AS 300/400]..... | 33 |
| 4.4. Handlungsmaßnahmen zur operativen Lösungsraum-Steuerung.....  | 37 |
| 5. Ergebnistransfer in die Wirtschaft.....   | 39 |
| 5.1. Empirische Studie zur Validierung der Methoden [AS 600].....  | 39 |
| 5.2. Entwicklung einer anwendungsnahen Demonstrator-Lösung [AS 500/700] .....                                    | 43 |
| 6. Zusammenfassung und Ausblick.....   | 46 |
| Literaturverzeichnis .....   | 48 |
| Anhang .....   | 50 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1-1: Die fünf Grundprinzipien des Lean Thinking [SCHU13] .....                       | 1  |
| Abbildung 1-2: Die vier Handlungsfelder nach Lean Innovation [SCHU13] .....                    | 3  |
| Abbildung 1-3: Vier Handlungsfehler und die zugehörigen Prinzipien [SCHU13] .....              | 4  |
| Abbildung 1-4: Lean Innovation-Reifegradmodell [SCHU13] .....                                  | 6  |
| Abbildung 1-5: Lösungsraum-Steuerung [LEND09] .....  | 8  |
| Abbildung 1-6: Folgen einer schnellen Auswahl eines suboptimalen Konzepts [SCHU10] .....       | 9  |
| Abbildung 1-7: Anzahl offengehaltener Lösungsalternativen über Projektzeit [SCHU10] .....      | 10 |
| Abbildung 2-1: Unternehmen nach Größenklassen in Prozent [BPIF14] .....                        | 12 |
| Abbildung 2-2: Entwicklungsphasen & Meilensteine eines Arzneimittelentwicklungsprozesses ..... | 14 |
| Abbildung 4-1: Industrieseitige Anforderungen an die Lösungsraum-Steuerung .....               | 31 |
| Abbildung 4-2: Konzept der Methodik zur Lösungsraum-Steuerung .....                            | 32 |
| Abbildung 4-3: Exemplarischer Phasensteckbrief für das Screening .....                         | 33 |
| Abbildung 4-4: Vorgehen zur Bewertungslogik .....  | 34 |
| Abbildung 4-5: Ermittlung der phasenspezifischen Lösungsalternativen .....                     | 34 |
| Abbildung 4-6: Ermittlung der relativen Kosten .....   | 35 |
| Abbildung 4-7: Ermittlung des relativen Risikos .....  | 36 |
| Abbildung 4-8: Aufbau des Kosten-Risiko-Portfolios .....                                       | 37 |
| Abbildung 4-9: Kosten-Risiko-Portfolio mit Handlungsfeldern .....                              | 38 |
| Abbildung 5-1: Anwendungsgrad einer systematischen Lösungsraum-Steuerung .....                 | 40 |
| Abbildung 5-2: Verwendung von Lösungsalternativen .....  | 41 |
| Abbildung 5-3: Auswirkungen der Lösungsraum-Steuerung .....                                    | 43 |
| Abbildung 5-4: Ansicht des webbasierten Demonstrator-Cockpits .....                            | 45 |

# 1. Einleitung und Motivation

Einführend soll ein kurzer Überblick über die Herkunft der Lösungsraum-Steuerung gegeben werden. Dafür wird zunächst die Transformation von Lean Thinking zu Lean Innovation beschrieben, bevor die Kernprinzipien von Lean Innovation als Rahmen für die Lösungsraum-Steuerung eingeführt werden. Nach einer kurzen Beschreibung der einzelnen Lean Innovation Prinzipien wird das Konzept der Lösungsraum-Steuerung am Beispiel der Produktentwicklung erläutert.

## 1.1. Von Lean Thinking zu Lean Innovation

Mit dem Konzept Lean Innovation werden die heutzutage weltweit verbreiteten Grundgedanken des Lean Thinking auf Forschung und Entwicklung betreibende Unternehmen übertragen. Ein zentraler Begriff in diesem Bereich ist die Verschwendung, welche Formen unterschiedlicher Art annehmen kann, zum Beispiel mangelnde Kundenorientierung sowie auch ungenutzte Ressourcen. Bei Verfolgung der Lean Prinzipien wird die Verschwendung weitestgehend minimiert und gleichzeitig die effiziente Wertschaffung erhöht. In diesem Kapitel werden die Grundlagen zum Lean Thinking und dessen Prinzipien beschrieben.



Abbildung 1-1: Die fünf Grundprinzipien des Lean Thinking [SCHU13]

Schon seit dem 19. Jahrhundert bemüht sich die Industrie, Prozesse zu verkürzen und möglichst lean (d.h. schlank) zu gestalten, um den heutzutage hohen Anforderungen gerecht zu werden. Fokussiert werden hierbei die Wünsche und Ansprüche des Kunden, aber nicht ohne

Rücksicht auf einen zugleich optimierten Produktionsprozess zu nehmen. Die Frage, welche Produkteigenschaften dem Kunden besonders wichtig sind und was er bereit ist, dafür aufzuwenden und letztendlich zu bezahlen, steht hierbei besonders im Mittelpunkt. Die Grundprinzipien des Lean Thinking nach Womack und Jones sind dabei die Aspekte Kundenwert, Wertstrom, Fluss, Pull-Steuerung und Perfektion und werden in der Abbildung 1-1 veranschaulicht. [WOMA04]

Durch die Identifikation der dem Kunden wichtigen Werte, soll das bestmögliche Resultat aus der Produktion entstehen und dem Kunden zum geringstmöglichen Preis verfügbar sein. Ein wichtiger Aspekt ist daher, die Sicht und Gedanken des Kunden einzunehmen und zu verstehen. Die optische Erscheinung des Produktes ist dabei ebenfalls zu berücksichtigen, sodass das Design neben dem Nutzen und der Funktion auch entsprechend gestaltet werden muss. Der nächste Schritt impliziert das Bewusstsein über den Produktionsprozess. Im Zentrum steht dabei die Erfassung aller notwendigen Ressourcen und Tätigkeiten, um das Produkt herzustellen oder die Dienstleistung zu erbringen. Eine Wertstromanalyse stellt dabei eine geeignete Methode zur Darstellung des Entwicklungsprozesses mit den benötigten Materialien dar. Diese Wertströme können zugleich eine immaterielle Form annehmen. Wichtig ist zu unterscheiden, welche Wertströme wertschöpfende Werte generieren und welche überflüssig sind. Alle nicht wertschöpfenden Ströme sollen möglichst eliminiert werden, um den Produktionsfluss zu verbessern. Der nächste Punkt ist der Fluss, welcher einen ungestörten Prozessablauf beschreibt. Die Wertschöpfung einzelner Prozesse bzw. -schritte soll erbracht werden, ohne durch Komplikationen in eine Warteschleife zu geraten. Die Kontinuität der Produktionsreihe eliminiert somit Verschwendungen und steigert hier bereits die Effizienz des Entwicklungsprozesses. Viele Unternehmen weisen mit der Verfolgung des Fluss-Ansatzes eine Steigerung der Produktivität von bis zu 50 % und gleichzeitig einen nennenswerten Rückgang der negativen Wertschöpfungen auf. Als Nächstes folgt der Zustand, in dem der Kunde das Verlangen nach dem Produkt hat und dieses infolgedessen produziert wird. Im Lean Thinking wird hier von *Pull* gesprochen, wobei die Produkte nur auf Anfrage produziert werden. Gegenteilig wäre dabei das Push-Prinzip, bei dem die Produktion von Dienstleistungen und Gütern auf Prognosen und Erwartungen erfolgt. Mit dem Pull-Prinzip und der schrittweisen Fertigung werden somit nur brauchbare Güter hergestellt und die gesamte Produktion bleibt übersichtlich, ohne ungenutzte Bestände. Damit wird der kontinuierliche Fluss bestärkt. Abschließend kommt das Prinzip der Perfektion. Die Perfektion rundet das gesamte Konzept ab und spielt auf eine Verbesserung aller Prozesse im Allgemeinen an. Der Produktionsprozess wird bereits mit jedem Schritt optimiert, jedoch erst wenn die Optimierung auf das höchste Maß realisiert wird, ist das Ziel der Perfektion erreicht. [WOMA04]

Unternehmen, welche den Lean Gedanken verfolgen, bauen von der Projektidee bis zur Markteinführung des Produktes jeden einzelnen Schritt auf den fünf Prinzipien des Lean Thinking auf. Die grundsätzlich schlanke Denkweise ist heutzutage bereits im Lean Manufacturing und der Lean Production sehr verbreitet, jedoch im Bereich der Innovationen noch wenig fortgeschritten [ARNO12]. In der Forschung und Entwicklung kann man nach Schuhs Lean Innovation-Ansatz vier leitende Handlungsfelder verfolgen, um den Lean Gedanken auf die Innovationssteigerung zu übertragen. Dieser Ansatz greift auf die Grundidee des Lean Thinking zurück und verfeinert den Produktionsprozess im Hinblick auf Verschwendungseliminierung und Innovationssteigerung. Dieser Grundgedanke ist prinzipiell auf verschiedenste Unternehmensbereiche anwendbar und wird in Folgendem erläutert [KINK04].

## 1.2. Vorstellung der Prinzipien von Lean Innovation

Um die Wettbewerbsfähigkeit zu gewährleisten muss eine eindeutige Strategie formuliert und verfolgt werden. Es werden hierbei besondere Stärken in den Vordergrund gestellt, auf welche es sich zu konzentrieren gilt. Abbildung 1-2 zeigt die vier Richtlinien des Lean Innovation Gedankens [SCHU13]:

- Eindeutig Priorisieren
- Früh Strukturieren
- Einfach Synchronisieren
- Sicher Adaptieren

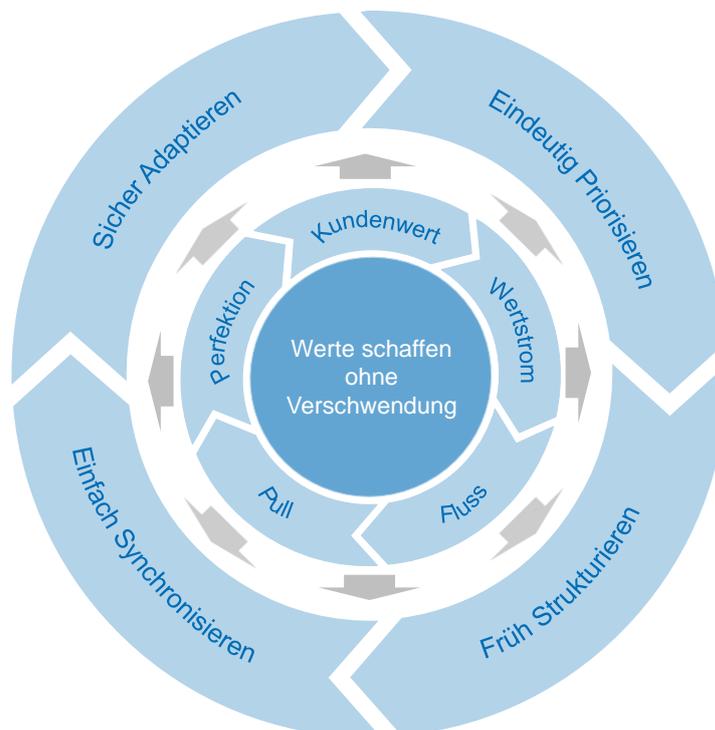


Abbildung 1-2: Die vier Handlungsfelder nach Lean Innovation [SCHU13]

Diese Handlungsfelder bauen auf dem Lean Thinking Ansatz auf und sollen die Effizienz der Produktentwicklung bis auf das Maximum steigern. Um den Unternehmen die Realisierung der Lean Prinzipien zu vereinfachen, sind jedem Handlungsfeld außerdem drei Unterprinzipien zugeordnet (Vgl. Abb. 1-3), welche fortan näher erläutert werden [SCHU13].

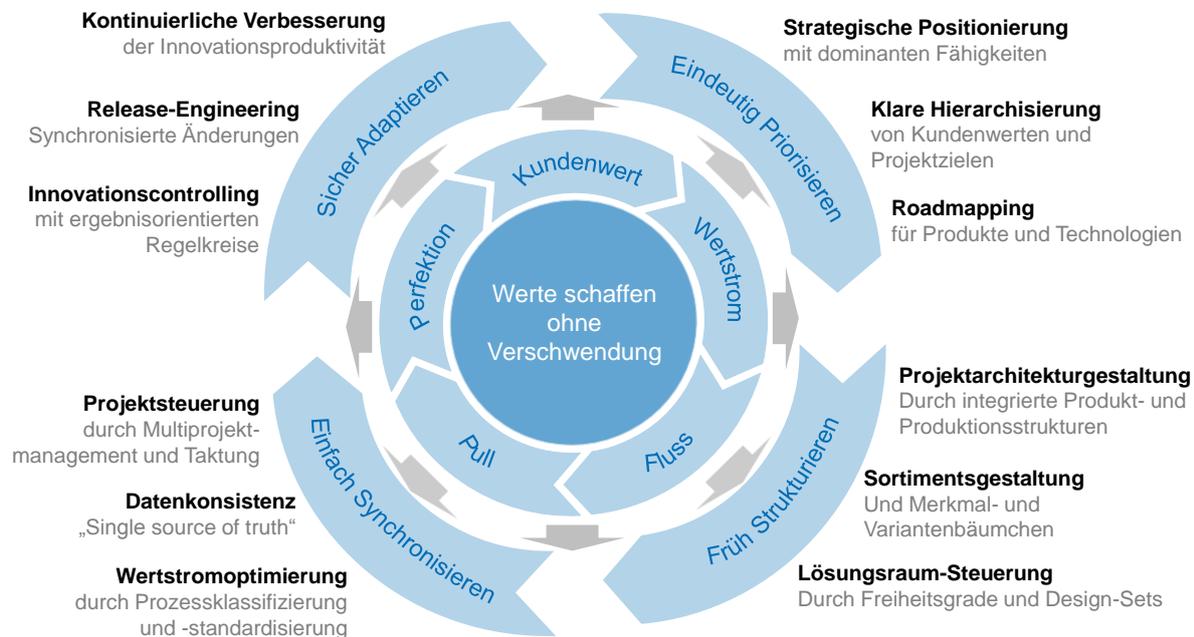


Abbildung 1-3: Vier Handlungsfelder und die zugehörigen Prinzipien [SCHU13]

### ***Eindeutig Priorisieren***

Im ersten Handlungsfeld steht die genaue Formulierung der Aspekte Stärken, Kundenwerte und Vorgehensweise im Fokus. Hierbei muss zunächst die *Strategische Positionierung* eines Unternehmens klar definiert werden. Überprüfung und Anpassung der eigenen Methoden sind unerlässliche Aspekte für den Markterfolg. Durch die Fokussierung auf bestimmte Kernkompetenzen können eigene Fähigkeiten und Ressourcen bewusst positioniert und genutzt werden, sodass die Konkurrenzfähigkeit des Unternehmens gegenüber anderen gewährleistet wird [KRUE97]. Eine Kernkompetenz, oder auch Strategische Erfolgsposition (SEP) genannt, ist eine Fähigkeit, die ein Unternehmen von anderen unterscheidet. Das Unternehmen gewinnt durch die definierten Stärken an Oberhand und es bietet sich ihm bei Fokussierung langfristig eine höhere Erfolgchance [PUEM05].

Hat ein Unternehmen gegenüber anderen Wettbewerbern einen Vorteil aufgrund einer besonderen Fähigkeit, verspricht dies allein noch nicht den Markterfolg. Erst im Wettbewerb, wenn die klare Überlegenheit vom Kunden wahrgenommen und dadurch das Kaufverhalten bestimmt wird, hat dies Einfluss auf den Gewinn der Firma. Nur wenn letztendlich der Abnehmer seinen Nutzen aus dem Produkt ziehen kann, wurde der Vorteil positiv vom Unternehmen

---

eingesetzt [PUEM05]. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Wünsche und Anforderungen des Kunden klar hervorgehoben werden und somit Projektziele strukturiert und *eindeutig hierarchisiert* werden. [SCHU13]

Aus bekannten Projektzielen soll eine genaue Technologieentwicklung hervorgehen. Dies bedeutet in diesem Zusammenhang die wissenschaftliche Kenntnis über die gegebene Aufgabe oder Problemstellung. Das Wissen frühzeitig zu erkennen und strukturiert zu verwenden, verringert die Gefahr, dass Ziele nicht erreicht werden. Das Roadmapping beschreibt hier die Erstellung eines strukturierten Plans mit Angabe von Zeit, Planungsebenen und Einbindung der Planungsobjekte sowie deren Relation zueinander. Mithilfe einer strukturierten Technologieerkennung können Schritte kundenorientiert elaboriert und gleichzeitig Verschwendungen reduziert werden. [SCHU13]

### **Früh Strukturieren**

Die Gestaltung des Prozesses sowie des Produkts ist Grundlage der folgenden drei Prinzipien, mit denen sich möglichst viel Verlust vermeiden und eine wertorientierte Produktion realisieren lässt. Aufbauend auf dem gewählten Technologiemo­dell ist die Ernennung einer ordentlichen *Produktarchitekturgestaltung* hier von Bedeutung. Man versteht darunter eine Beschreibung der Funktionen, welche das Endprodukt inkorporieren soll. Zusammen mit der angewendeten Technologie entsteht ein Verständnis für die Realisierung der Projektentwicklung. Heutzutage steigt das Angebot an Produkten täglich, indem immer mehr Variationen und Derivate auf dem Markt angeboten werden, bei denen die Unterschiede marginal sind. Aufgrund dessen bewirkt die *Sortimentsgestaltung* die Klarheit bezüglich des wahren Nutzens von Produktmerkmalen und erörtert, welche nur unnötige Kosten verursachen. Durch die Klassifizierung wird systematisch die Verschwendung reduziert. Um den kontinuierlichen Fluss der Produktentwicklung zu gewährleisten, ist die *Lösungsraum-Steuerung* bedeutend. Im Zuge dieser wird der Lösungsraum sukzessiv verkleinert und sich somit sicher dem Ziel angenähert. Werden Entscheidungen zu früh getroffen und somit mögliche Lösungsansätze ausgeschlossen, besteht das Risiko, dass sich dies später als Fehler herausstellt. Zusätzliche Kosten für die Umstrukturierung des Projekts sind die Folge. [SCHU13]

### **Einfach Synchronisieren**

Das dritte Handlungsfeld beschäftigt sich mit der Kommunikation zwischen allen am Projekt beteiligten Stakeholder. Damit ein Projekt holistisch gestaltet werden kann, sind der Beitrag eines jeden Einzelnen und die Interaktion aller Schnittstellen erforderlich. Das sogenannte *Wertstromprinzip* differenziert zwischen sich wiederholenden und neuen, kreativen Prozessen, um Verluste durch Warte- und Rückschleifen zu reduzieren. Der kontinuierliche Wert-

strom wird durch die *Datenkonsistenz* unterstützt, welche zwecklose Vorgänge reduziert. Dies erfolgt durch Verfahren, welche den Lebenszyklus von Produkten analysieren, um die benötigten Informationen zur Produktentwicklung zu jedem Zeitpunkt bereitzustellen. Zuletzt ist eine strukturierte *Projektsteuerung* maßgebend für den Erfolg. Die Einhaltung von Strukturplänen und Meilensteinen ist essentiell für die Gewinnerzielung und kann nur durch eine systematische Planung gewährleistet werden. [SCHU13]

### **Sicher Adaptieren**

Schlussendlich wird die Optimierung des Gesamtprozesses durch das letzte Handlungsfeld *Sicher Adaptieren* beschrieben. Das Lean Konzept erfordert eine dauernde Verbesserung und Weiterentwicklung aller einzelnen Prozessschritte. Der erste Schritt ist hierbei das Innovationscontrolling, welches während des laufenden Projekts die zu erreichenden Zielvorgaben und mögliche Gestaltungsspielräume vorgibt. Beim Release-Engineering ist die Rede von einem gesteuerten Zeitplan, damit der Konsument das Produkt direkt im Anschluss an die Herstellungskette bekommt. Abgerundet wird das Lean Innovation Prinzip durch die *Kontinuierliche Verbesserung*, welches ein Grundgedanke des Lean Thinking ist. In einem Stufenmodell (Vgl. Abbildung 1.4) wird der Weg zu stetigem Fortschritt und Verbesserung zusammengefasst. [SCHU13]

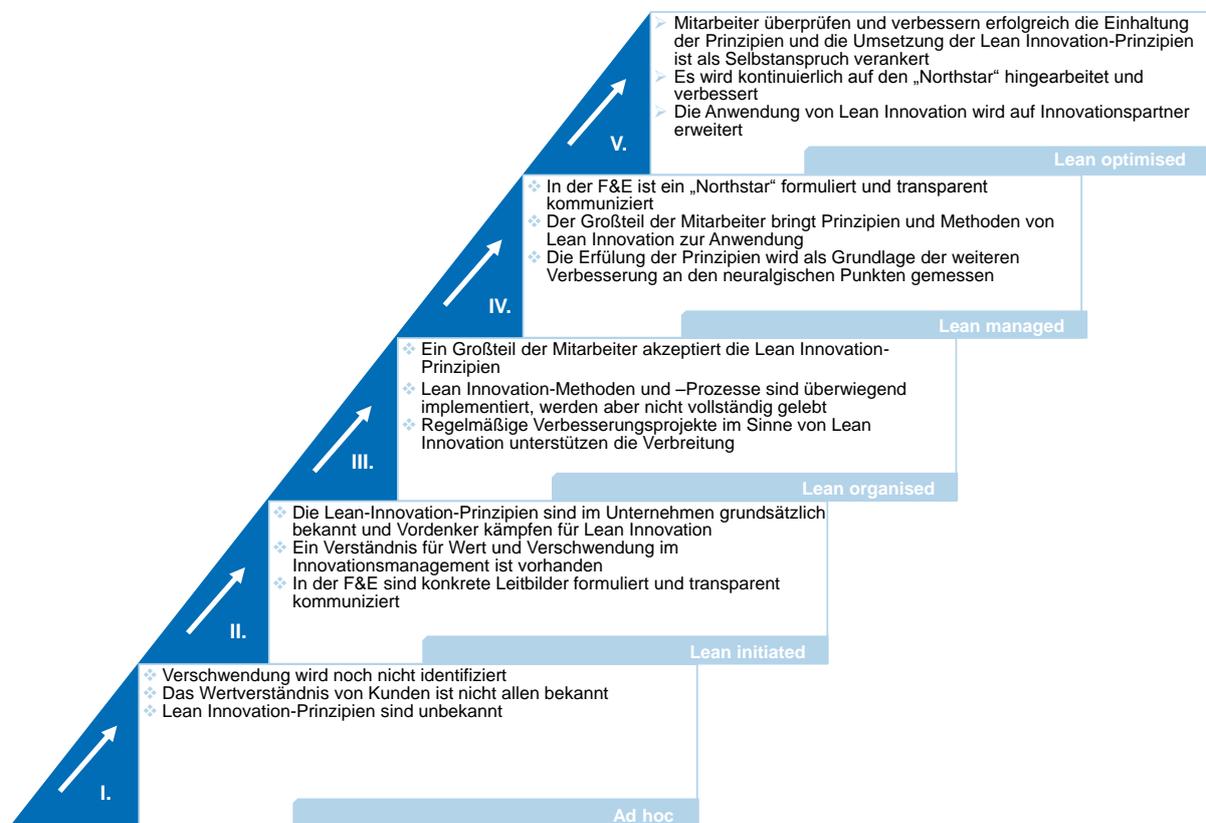


Abbildung 1-4: Lean Innovation-Reifegradmodell [SCHU13]

Die gezielte Definition der Prinzipien von Lean Innovation ermöglicht eine schrittweise Verbesserung der Projektprozesse und somit eine Optimierung der Innovationsproduktivität. Das Konzept nach Schuh ist auf alle Forschung und Entwicklung betreibenden Unternehmen anwendbar und wird im Rahmen dieser Arbeit auf Entwicklungsprozesse in der Arzneimittelbranche übertragen [SCHU13]. Um die Entwicklungseffizienz zu steigern, liegt hierbei der Fokus auf der strategischen Lösungsraum-Steuerung gemäß der Beschreibung in dem vorherigen Handlungsfeld *Früh Strukturieren*. Im folgenden Kapitel werden für das Verständnis und die Umsetzung essentielle Begriffe und Definitionen erläutert, welche im Zusammenhang mit der Lösungsraum-Steuerung stehen.

### 1.3. Lösungsraum-Steuerung in der Produktentwicklung

Um den Lean Gedanken zu verfolgen und eine effiziente Umsetzung zu ermöglichen, ist es unerlässlich, sich über die zentrale Idee und die richtige Anwendung im Klaren zu sein. Das vollkommene Verständnis beinhaltet auch das Bewusstsein und die Bedeutung der wichtigen Aspekte. Der Ursprung der Lösungsraum-Steuerung sowie dessen Grundsätze sollen in diesem Abschnitt übermittelt werden. Das beschriebene Konzept ist zudem Kern dieses Abschlussberichts.

Um den Begriff der Lösungsraum-Steuerung zu beschreiben stellt sich zunächst die Frage nach der Definition des Lösungsraumes. Dieser Begriff hat seinen Ursprung in der linearen Algebra und beschreibt die Menge aller zulässigen Lösungen für ein vorliegendes Problem. Man spricht hier auch von einem linearen Gleichungssystem, welches mit Hilfe von Gleichungen in Form einer Matrix dargestellt werden kann [STRA13]. Näher kommt der Begriff des Lösungsraumes, welcher von R. Reich und F. Piller im Zusammenhang mit der *Interaktiven Wertschöpfung* geprägt wurde. Hier wird der Lösungsraum als die Summe aller Lösungen, welche zu einem Zeitpunkt zur Lösung eines Problems zur Verfügung stehen, beschrieben. Neben Kriterien wie Kundenintegration ist ein stabiler Lösungsraum relevant, um die angestrebte Kosteneffizienz zu erlangen. Die vorhandenen Lösungsalternativen können spezifisch an die Forderungen der Kunden angepasst werden und bieten somit individuelle Lösungen für ein Produkt [REIC09].

Daraus abgeleitet wird unter der Lösungsraum-Steuerung die parallele Entwicklung und systematische Reduktion mehrerer existierender Lösungsalternativen im Projektverlauf verstanden. Der Lösungsraum bildet hierbei den Spielraum, in dem sich die Möglichkeiten der Prozessentwicklung finden. Die Summe aller möglichen Alternativen wird mit diesem Begriff zusammengefasst. Im Sinne von *Lean* soll der Lösungsraum systematisch und sukzessiv eingegrenzt werden, um auf diese Art und Weise Verschwendungen zu reduzieren und gleichzeitig das Risiko voreiliger Entscheidungen zu vermeiden. Während der Produktentwicklung wird

dieser Spielraum durch bestehende Freiheitsgrade unterstützt, um die Entwicklungseffizienz und –effektivität zu steigern. Durch Design-Sets werden alle möglichen Lösungen zusammengefasst und bilden somit die Grundlage für die Einhaltung von Zeit-, Kosten- und Qualitätszielen innerhalb des Entwicklungsprozesses eines Produktes [SCHU13, S.109ff].

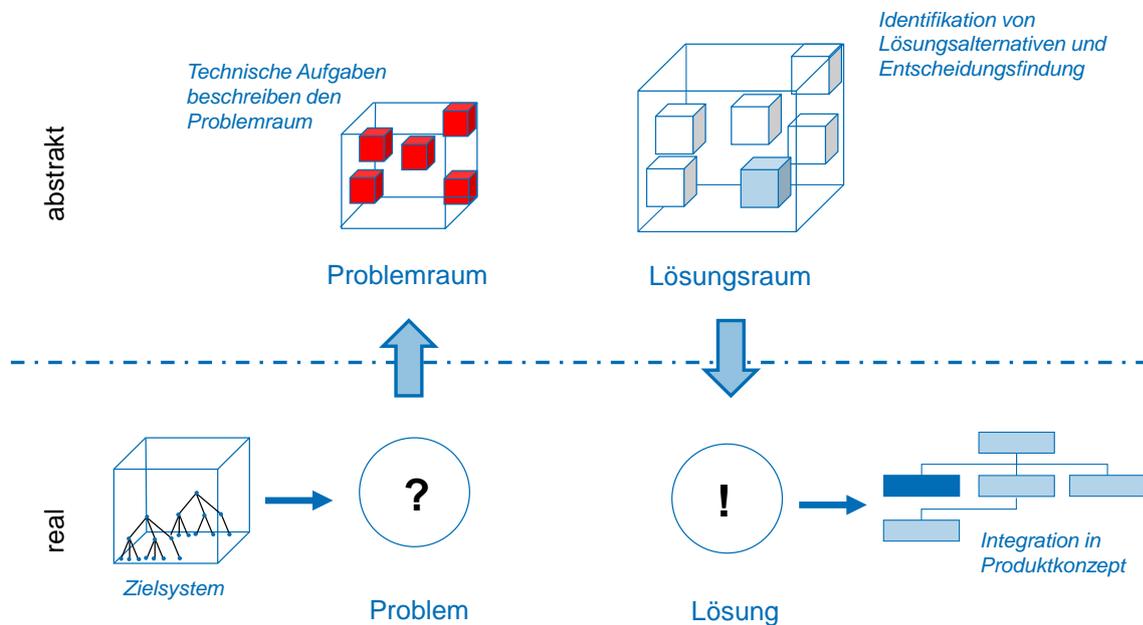


Abbildung 1-5: Lösungsraum-Steuerung [LEND09]

Die Abbildung 1-5 zeigt das Prinzip der Lösungsraum-Steuerung, welche eine festgelegte Struktur zur Lösung eines technischen Problems besitzt. Demnach führt der Lösungsweg eines technischen Problems von dessen Problembeschreibung über den Problemraum zum Lösungsraum, welcher folglich zur endlichen Lösung führt. Das reale Problem kann im Allgemeinen unterschiedliche Formen, wie eine einfache Fragestellung oder spezifische Forderung eines Kunden annehmen. Für die Problemlösung muss der abstrakte Problemraum erfasst werden, welcher sich in Form von Zielen und Anforderungen beschreiben lässt. Dieser umfasst neben den technischen Aufgaben außerdem alle Nebenbedingungen hinsichtlich zu erfüllender Aufgaben und Einhaltung bestimmter Kriterien, welche zur Erreichung des Ziels relevant sind. Für das gegebene Problem findet sich schließlich eine bestimmte Anzahl von Lösungsalternativen, mit welchen das Problem gelöst werden kann. Diese müssen im Lösungsraum identifiziert werden, und können durch Entscheidungen im Hinblick auf die angestrebten Ziele in eine optimale Lösung überführt werden. Da zahlreiche Lösungsmöglichkeiten für die vorgegebenen Kriterien existieren, ist der Lösungsraum immer größer als der Problemraum. Schrittweise wird der Lösungsraum auf abstrakter Ebene eingegrenzt und es werden Prinziplösungen abgefragt, sodass schlussendlich nur noch eine finale Möglichkeit zur Problemlösung bestehen bleibt. [SCHU13]

Die Abbildung 1-6 zeigt einen Entwicklungsablauf über einen bestimmten Zeitraum  $t$ . Oftmals werden nicht vollständig optimale Konzepte herangezogen und die Möglichkeiten unsystematisch untersucht. Zum einen werden bestehende Freiheitsgrade nicht gänzlich wahrgenommen und zum anderen Lösungsalternativen zu früh und unkontrolliert ausgewählt. Im Laufe des Entwicklungsprozesses kann es dadurch zur Aufweitung des Lösungsraumes in späteren Phasen der Entwicklung kommen, da das Konzept durch unzureichende Informationen fehlerhaft erstellt wurde. Die Folge einer falschen Konzeptwahl ist eine Verlängerung der Entwicklungsdauer und zusätzliche Aufwendungen in den Aspekten Zeit und Kosten. [SCHU13, S.110ff]

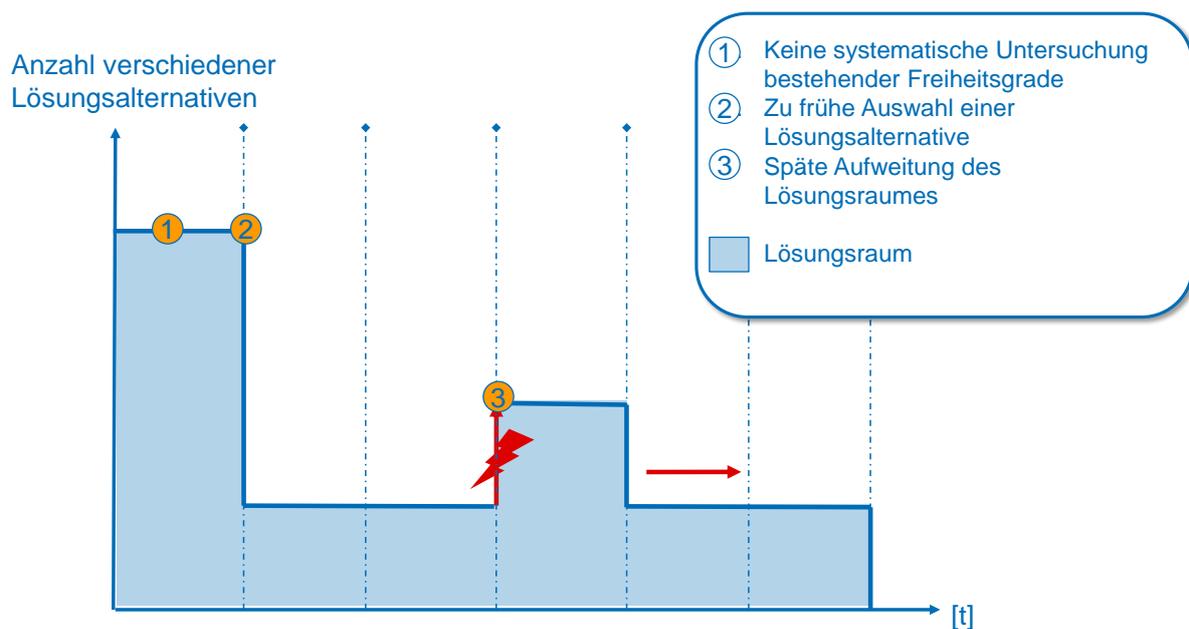


Abbildung 1-6: Folgen einer schnellen Auswahl eines suboptimalen Konzepts [SCHU10]

Zu Beginn eines Entwicklungsprojektes sollten daher alle Lösungsalternativen in Betracht gezogen werden und es sollte nicht voreilig eine Entscheidung getroffen werden. Gemäß der strategischen Lösungsraum-Steuerung werden möglichst viele offene Lösungsmöglichkeiten parallel betrachtet und schrittweise ausgeschlossen. Die Entwicklungsalternativen bleiben somit variabel und bieten zu jeder Phase des Prozesses den größtmöglichen Anpassungsspielraum. In diesem Zusammenhang ist die Definition von Freiheitsgraden als sehr zweckvoll zu betrachten (vgl. Kap. 3.2.1). Diese dienen als Merkmale zur systematischen Eingrenzung des Lösungsraumes. Weiterhin sollten die parallel betrachteten Lösungen jedoch nur solange beibehalten werden, bis eine Alternative offensichtlich dominiert, um die Entwicklung möglichst effizient zu gestalten. Es bildet sich eine schrittweise Verkleinerung des Lösungsraumes, wie in Abbildung 1-7 dargestellt. [SCHU13]

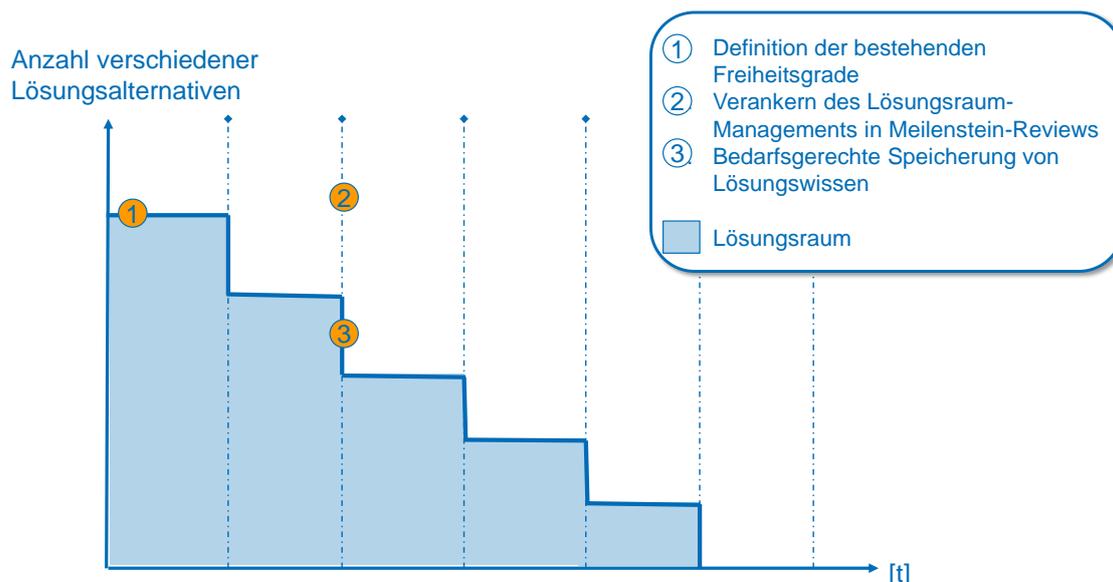


Abbildung 1-7: Anzahl offengehaltener Lösungsalternativen über Projektzeit [SCHU10]

Idealerweise besteht bei der optimalen Lösungsraumbetrachtung zu jeder Phase des Entwicklungsprozesses ein Gleichgewicht zwischen bestehenden und benötigten Freiheitsgraden. Die Möglichkeiten, die Entwicklung fortzuführen sind somit maximal jedoch auch gleichzeitig minimal, um den Prozess möglichst effizient zu gestalten. Jede Alternative wird gründlich untersucht und erst dann als Lösungsmöglichkeit ausgeschlossen, wenn genügend Sicherheit bezüglich der richtigen Entscheidung besteht. Je nach Bedarf sollte das Lösungswissen gespeichert werden, um die Entwicklung im Falle von Projektänderungen zu einem späteren Zeitpunkt anpassen zu können. Auch sollte die Betrachtung der Alternativen in einen Meilenstein-Plan eingebunden werden, um eine projektübergreifende Abstimmung zu ermöglichen. Die Betrachtung alternativer Lösungen vermindert das Risiko einer Aufweitung des Lösungsraums zu späteren Zeitpunkten und kann somit kostspielige und mit hohem Aufwand verbundene Risiken verhindern. [SCHU13]

In diesem Kapitel wurden die wichtigsten Prinzipien von Lean Innovation vorgestellt und damit das Konzept der Lösungsraum-Steuerung in einen wissenschaftlichen Kontext gestellt. Anschließend wurde ein umfassendes Verständnis geschaffen, welches die Grundlage für das nachfolgende Kapitel bildet, in dem die Übertragung des Konzepts auf die Arzneimittelbranche vorbereitet wird.

## **2. Lösungsraum-Steuerung in der mittelständischen Arzneimittelbranche**

In diesem Kapitel soll eingangs die Ausgangssituation in der deutschen Arzneimittelbranche beschrieben und auf die Besonderheiten eingegangen werden. Darauf aufbauend werden Herausforderungen vorgestellt, denen mittelständische Arzneimittelhersteller aktuell und zukünftig begegnen müssen. Abschließend werden Potenziale aufgezeigt, wie die Lösungsraum-Steuerung bei der Steigerung der Effizienz von Entwicklungsprojekten vor dem Hintergrund reduzierter Kosten und Risiken eingesetzt werden kann.

### **2.1. Ausgangssituation und Problemstellung in der deutschen Arzneimittelbranche**

#### **2.1.1. Grundlagen zur Arzneimittelbranche**

Mit circa 36,2 Milliarden Euro wies die deutsche Pharmaindustrie im Jahr 2014 den größten Umsatz auf dem europäischen Pharmamarkt auf [STAT14]. Mit Hinblick auf ein Wachstum von sechs % im Vergleich zum Vorjahr wird ein weiterer Anstieg laut Prognosen und Statistiken erwartet. Im Zuge steigender Innovationstätigkeiten konnte im Bereich antiviraler Mittel sogar eine Umsatzsteigerung von 222 % erreicht werden. Auch in den Bereichen Immunmodulatoren und Krebstherapeutika zeigten sich deutlich positive Umsatzzahlen, sodass die deutsche Pharmabranche zuversichtlich ist und weiterhin die Einführung neuer Wirkstoffe plant. [PHAR15]

Die meisten Unternehmen organisieren sich durch einen Zusammenschluss zu verschiedenen Verbänden. Die stärksten Mitgliederzahlen zeigen hier der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH) sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) auf. Zu nennen ist außerdem der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA). Insgesamt zählt das statistische Bundesamt im Jahr 2012 817 gemeldete Unternehmen in der Pharmabranche in Deutschland. Schließlich sind eine Konsolidierung und folgerichtig der Rückgang der gemeldeten Unternehmen zu verzeichnen (2010: 903 pharmazeutische Unternehmen, 2012: 899 pharmazeutische Unternehmen), jedoch fällt Deutschland als eine der wichtigsten Biotech-Standorte weltweit auf, bei dem die Zahl der mit Biotechnologie beschäftigten Firmen auf 570 Unternehmen anstieg, darunter 13 Neugründungen. [BPIF12]

Im Vergleich zum Vorjahr mit 103.208 Beschäftigten weisen die deutschen Pharmaunternehmen im Jahr 2011 mit 105.435 Beschäftigten einen Zuwachs auf. Nach einem starken Abfall seit 2008 mit 117.630 Beschäftigten, stieg die Anzahl der in Deutschland Beschäftigten erstmals wieder um 2,2 % gegenüber dem Vorjahr. Stand 2013 waren 110.036 Personen in der pharmazeutischen Herstellung tätig. Von den gemeldeten Unternehmen in Deutschland sind bei fast 93% weniger als 500 Mitarbeiter beschäftigt. Betrachtet man die Anzahl der Mitarbeiter

als Kriterium, ist der deutsche Arzneimittelmarkt vorwiegend von einem hohen Anteil mittelständischer Unternehmen geprägt. [BPIF14]

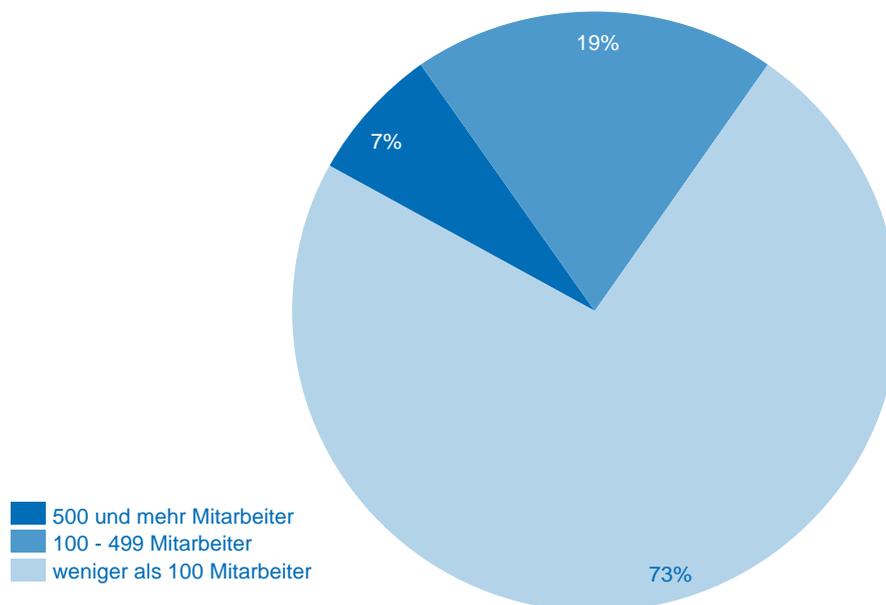


Abbildung 2-1: Unternehmen nach Größenklassen in Prozent [BPIF14]

### 2.1.2. Prozess zur Entwicklung von Arzneimitteln

Mit Wirkstoffen wird im Allgemeinen die heilende Wirkung auf eine erkrankte Stelle im Körper assoziiert. Auch wenn die Vorstellung, einen im Organismus fehlenden Stoff zu ersetzen, sehr einfach erscheint, kann der gesamte Produktentstehungs- bzw. Entwicklungsprozess für neue Wirkstoffe im Schnitt bis zu 13,5 Jahre betragen. Auch nach hohen Aufwendungen entlang der Wertschöpfungskette ist ein besseres Medikament im Vergleich zu einem bereits vorhandenen nicht garantiert.

Im Jahr 2014 wurden 19,1 % des Gesamtumsatzes der Pharmaunternehmen für Forschung und Entwicklung aufgewendet. Die deutsche Arzneimittelbranche ist damit die weltweit forschungsintensivste Branche und steht vor dem Hintergrund dieser hohen Aufwendungen für ihre Innovationstätigkeit vor großen Herausforderungen. [STAT15] Die mittelständischen Arzneimittelunternehmen sind somit auf eine erfolgreiche Zulassung und Positionierung der Neuprodukte auf dem Markt angewiesen und müssen gleichzeitig die preisliche Balance halten [CARD01]. Im Durchschnitt erreicht von 5.000 bis 10.000 in der Forschung getesteten Substanzen nur ein Wirkstoff am Ende den gewünschten Reifegrad und wird erfolgreich vermarktet. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 49 Medikamente mit neuen Wirkstoffen auf dem Pharmamarkt eingeführt [STAT15].

---

Ob ein neues Arzneimittelprojekt gestartet wird, hängt von einer Reihe von Fragen ab. Neben dem bestehenden Bedarf an Arzneien gegen bestimmte Krankheiten muss die Grundlagenforschung soweit entwickelt sein, dass die verbesserte Wirksamkeit gegenüber früher eingesetzten Wirkstoffen nachgewiesen werden kann. Mit weniger Nebenwirkungen, geringeren Entwicklungskosten und einem günstigeren Verkaufspreis als bereits vorhandene Produkte, muss der neue Arzneistoff innovativ sein und einen Fortschritt der Technologie aufweisen. Schlussendlich müssen außerdem Krankenkassen oder Patienten bereit dazu sein, die Kosten des Medikaments zu tragen, wenn die Zulassung gelingt. [VFAA14]

Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen Entwicklungsphasen generisch beschrieben, welche ein Arzneimittel auf dem Weg der Entwicklung durchlaufen kann. Welche Phasen schlussendlich durchlaufen werden, hängt von dem Typus des Entwicklungsprojekts ab. Die Entwicklungsprojekttypen und deren Unterschiede werden im Folgenden ebenfalls erläutert.

### ***Phasen der Entwicklung von Arzneimitteln***

Aufgrund hoher Anforderungen an Arzneimittel werden im Rahmen des Entwicklungsprozesses mehrere Phasen durchlaufen, welche in der Summe mehrere Jahre zählen können. Es kommen jährlich ca. 50 neue Substanzen auf den Markt, von welchen nur circa 10 % echte Neuheiten sind. Rund 40 % sind lediglich inkrementelle Verbesserungen bereits bestehender Arzneimittel und sogar die Hälfte der neuen Substanzen bringt keine besonderen Neuerungen mit sich. Das Arzneimittel muss sich schlussendlich hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bewähren. [DELL11]

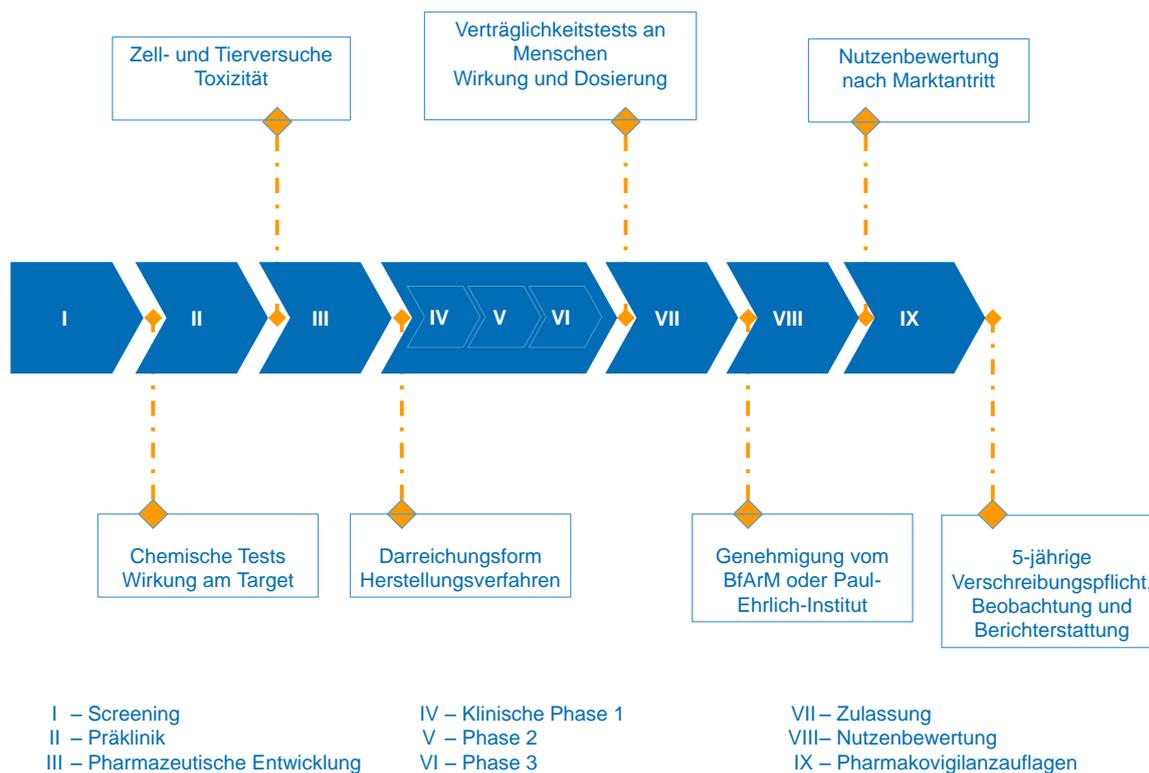


Abbildung 2-2: Entwicklungsphasen & Meilensteine eines Arzneimittelentwicklungsprozesses

### **Screening**

Um in eine Erkrankung einbezogene Zellen im Sinne einer Heilung zu beeinflussen, werden im Rahmen der Phase *Screening* Substanzen gesucht, welche am Angriffspunkt ansetzen und sich an das Target binden. Als Target bezeichnet man in der Pharmaforschung ein Zielmolekül, an welches der Wirkstoff binden kann; durch diese Verbindung entsteht eine bestimmte Auswirkung. Die entsprechenden Substanzen werden als Hit-Substanzen bezeichnet und beeinflussen die Funktion des im Zuge einer Krankheit veränderten Moleküls. Zunächst muss die Wirkung des Wirkstoffes überprüft werden, indem die Art und Weise der Bindung an das Target und die Struktur des Substrats beobachtet wird. Mittels Durchführung einer Vielzahl von Tests erfolgt eine Beurteilung, ob und in welchem Maße das gewünschte Ergebnis am Target erzielt wird. Es werden hierbei einige chemische Tests durchgeführt und gegebenenfalls Veränderungen vorgenommen, soweit dies erforderlich ist. Ziel ist zu untersuchen, wie die Substanz sich im Körper verteilt und ob diese verträglich ist. Zudem ist zu untersuchen, welches Ausmaß die Wirkungen auf den Körper haben. [VFAD10]

### **Präklinik**

Die Bearbeitung der im Screening ausgewählten Ausgangssubstanzen kann rund zwei Jahre betragen. Durch das Revidieren unterschiedlicher Kombinationen chemischer Abwandlungen

und die Durchführung biomedizinischer Tests wird eine optimale Bindung an das Target angestrebt [VFAD10]. Die Möglichkeit unerwünschter Wirkungen der Hit-Substanzen auf den Organismus ist erheblich. Vor allem schädliche Auswirkungen sind von Bedeutung und sollen in der Präklinik weitestgehend erkannt werden. Die Prüfung erfolgt durch die Durchführung von Versuchen an Bakterien und an isolierten Organen. Später werden auch Tierversuche durchgeführt, um das Ausmaß der Wirkungen am Gesamtorganismus zu beobachten. Es werden dabei mindestens zwei bis drei Tierarten getestet [VFAD10]. Die Heranbringung der Substanz an Menschen ist erst dann zulässig, wenn alle vorgeschriebenen Versuche bestanden sind [VFAD15]. Die Untersuchung der Toxizität, Pharmakodynamik sowie Pharmakokinetik kann bis zu 6 Jahre in Anspruch nehmen. [DELL11]

### ***Pharmazeutische Entwicklung***

Bei der Pharmazeutischen Entwicklung wird nach einer optimalen Arzneiform gesucht. Die Stabilität und leichte Einnahme sind hierbei Anforderungen, welche an ein Arzneimittel gestellt werden. Je nach Anspruch und Anwendungsgebiet ist eine Verabreichung beispielsweise in Form einer Tablette, als Salbe oder Infusion möglich [GESD14]. Der Wirkstoff muss in einer geeigneten Form vorliegen, so dass er vom Organismus gut aufgenommen werden kann und den Zielort ohne Verlust seiner Wirkung erreicht [EUPD15]. Eine adäquate Darreichungsform ist folgerichtig nicht ohne Bedeutung, da die Therapietreue und Verträglichkeit in hohem Maße beeinflusst werden können. Je nach Wirkstoff kann eine unterschiedliche Form der Arznei angemessen sein. Ist eine Formulierung gefunden (fest, halbfest oder flüssig), muss weiterhin ein geeignetes Herstellungsverfahren ausgearbeitet werden [NORD15].

### ***Klinische Phase 1***

Die Phase 1 der klinischen Studien umfasst eine Erprobung des Arzneipräparates an freiwilligen Testpersonen und kann sich in der Regel über eine Zeit von 9 bis 24 Monaten erstrecken. Die Beobachtung erfolgt meist an einer Gruppe von circa 20 bis 80 Personen. Eine vollkommene Gesundheit der Probanden ist für die Teilnahme an der Studie Voraussetzung. In Ausnahmefällen kann ein noch nicht zugelassener Wirkstoff an Patienten getestet werden, welche schwerwiegende Erkrankungen haben, zu deren Heilung der Wirkstoff entwickelt worden ist. [FLED15b] Neben den Reaktionen der Substanz im Körper wird beobachtet, welche Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Dosierung auftreten. Die Feststellung möglicher Veränderungen in Bezug auf Krankheitserreger ist besonders wichtig und kann durch wiederholte Durchführung von Versuchen festgestellt werden. Weiterhin wird im Rahmen der klinischen Phase 1 die Darreichungsform der Arznei ausgearbeitet [NOVA15]. Aufgrund des beachtlichen Einflusses auf die Wirksamkeit am Patienten werden Galeniker schon früh in den Entwicklungsprozess eingebunden [VFAD10].

## ***Klinische Phase 2***

In der Phase 2 werden weitere Versuche an freiwilligen Patienten durchgeführt. Die Gruppengröße wird im Gegensatz zur klinischen Phase 1 auf circa 100 bis 300 Menschen erhöht. Der neue Wirkstoff oder eine schon zugelassene Vergleichsbehandlung werden hier verabreicht und dessen bzw. deren Wirkung beobachtet. Diese Phase dient außerdem zur Untersuchung der Verträglichkeit und passenden Dosierung am menschlichen Körper [NOVA15]. Nebenwirkungen werden ebenfalls zur Kenntnis genommen, jedoch besteht der Fokus hier in der Beobachtung und Dokumentation der therapeutischen Wirkung [FLED15b]. Die Studien der Phase 2 lassen sich außerdem in die Phase-2a-Studien zur Überprüfung des Therapiekonzepts („Proof of Concept“) sowie Phase-2b-Studien zur Ermittlung der geeigneten Therapie-dosis („Dose Finding“) unterteilen [FLED15c].

## ***Klinische Phase 3***

Die Substanz wird hier zum ersten Mal an einer Vielzahl unterschiedlicher Menschen getestet. Mehrere tausend Patienten werden von Ärzten in Kliniken vieler Länder behandelt. Die Ergebnisse der vorherigen klinischen Studien sollen innerhalb der Phase 3 in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft werden („Proof of Concept of Clinical Efficacy and Safety“) [FLED15d]. Durch die große Patientenzahl sollen hierbei möglichst viele Informationen bezüglich der Verabreichung der Arznei gesammelt werden. Die Versuche sollen Aufschluss über die Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit geben. Die Kenntnis vor allem von möglichen Neben- und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ist besonders relevant. [NOVA15]

Entscheidend ist im Rahmen dieser Phase außerdem die beobachtbare Innovation des neuen Wirkstoffes, da nur die Zulassung eines neuartigen und in jeglicher Hinsicht besseren Arzneimittels sinnvoll ist. Zum Vergleich werden die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine mit der neuen Arznei behandelt wird. Die zweite Testgruppe erhält ein Placebo oder das wirkungsvollste Präparat des derzeitigen Marktes. Um aussagekräftige und überschaubare Ergebnisse zu erzielen, müssen die Gruppen in allen Aspekten wie den Körpereigenschaften korrespondieren. [FLED15b]

## ***Zulassung***

Die Zulassung ist eine sehr wichtige Phase für die Entwicklung von Medikamenten, da jedes neue Arzneimittel zugelassen werden muss, bevor es in Deutschland auf den Markt kommt. Diese Genehmigung wird von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder von der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency – EMA) erteilt. Handelt es sich um die Neueinführung eines Impfstoffes, erfolgt die Zulassung über das Paul-Ehrlich-Institut. [AMG15]

Mit Hinblick auf das Arzneimittelgesetz wird der gesundheitliche Nutzen für den Patienten ermittelt. Gesundheitliche Gefahren für den Menschen sollen durch eine Unbedenklichkeitsprüfung und Untersuchung auf pharmazeutische Qualität und Wirkung ausgeschlossen werden. Zunächst ist eine Arzneimittelzulassung auf 5 Jahre beschränkt und wird nur durch einen genehmigten Antrag an das BfArM verlängert. Erfolgen Änderungen am Präparat, so müssen diese kundgemacht werden. Sollen bezeichnende Modifikationen des Mittels erfolgen, so ist dies ebenfalls erst nach Genehmigung des BfArM zulässig. [BFAD13]

### **Nutzenbewertung**

Neben der Einführungsgenehmigung des neuen Arzneimittels gilt seit dem 1. Januar 2011 die Pflicht einer zusätzlichen Nutzenbewertung für alle neu zugelassenen Medikamente. Diese wird in Anlehnung an das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) vom Gemeinsamen Bundesausschuss durchgeführt (G-BA). Für alle Arzneimittel mit neuartigen Wirkstoffen ist die Durchführung der zusätzlichen Nutzenbewertung direkt nach Marktantritt unerlässlich. Die Nutzenbewertung wird als Grundlage für die Entscheidung, wie viel die gesetzliche Krankenversicherung für das neue Arzneimittel zahlt, genommen [GBAI15]. Das AMNOG wurde im Jahr 2011 mit dem Ziel eingeführt, Krankenversicherte vor zu hohen Kosten für Medikamente infolge von kostenintensiven Entwicklungsprozessen zu schützen [BMGG16].

### **Pharmakovigilanzaufgaben**

Ist das Arzneimittel zugelassen, kann es zunächst verordnet und ausgegeben werden. Da jedoch langzeitliche Reaktionen des Arzneimittels auftreten können, müssen dessen Wirkungen und Folgen beobachtet werden. Im Rahmen der Pharmakovigilanzaufgaben werden neu zugelassene Arzneimittel die ersten 5 Jahre verschreibungspflichtig verordnet. Sie unterstehen damit vollster Überwachung, bei welcher unerwünschte Wirkungen stets durch regelmäßige Berichterstattung publik zu machen sind. Die Berichterstattung muss in den ersten 2 Jahren halbjährlich und in den folgenden Jahren jährlich erfolgen. Auftretende Arzneimittelrisiken können dadurch direkt erkannt und eliminiert werden. Bei Verdacht auf schwerwiegende Nebenwirkungen können Änderungen der Packungsbeilage die Folge sein. Auch ein Widerruf der Zulassung ist in gravierenden Fällen nicht auszuschließen [GRAE11]. Oftmals ist im Zusammenhang mit dieser Nachbeobachtungsphase von den *Phase-4-Studien* die Rede. Problematisch sind besonders selten auftretende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), da diese nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:10.000 identifiziert werden [HERD14].

Da die selten auftretenden Nebenwirkungen bei einer begrenzten Anzahl von getesteten Probanden während der Probezeit sehr schwer zu erfassen sind, gilt in der Regel jedes neu zugelassene Medikament als hoch risikoreich. Auch die Unterschiede der Behandlungsart und

-weise zwischen den verschiedenen Phasen der klinischen Studien und der Zulassungsphase können die Ergebnisse verfälschen. Daher ist die Pharmakovigilanz zur Analyse und Abwehr aller Arzneimittelrisiken von integraler Bedeutung und eine sehr wichtige Phase bei der Zulassung neuer Arzneimittel. [GRAE11]

### **Entwicklungsprojekttypen**

Anhand verschiedener Merkmale lassen sich fünf unterschiedliche Entwicklungsprojekttypen definieren. Die Profile der einzelnen Typen lassen sich sehr gut voneinander abgrenzen und beschreiben jeweils einen spezifischen Typus. Die Unterscheidung erfolgte im Rahmen des Projekts „Lean Innovation“ durch die Bewertung von Merkmalen in den Klassen Komplexität, Ressource, Limitation und Markt. Diese sind jeweils weiteren Merkmalsausprägungen, wie Kosten oder Innovationsgrad, übergeordnet, um die Entwicklungsprojekttypen spezifischer zu identifizieren. Je nach Klassifikation des Entwicklungsprojekttyps ist eine Entwicklungsphase folglich Bestandteil beziehungsweise kein Bestandteil des Entwicklungsprozesses. [SCHU13d]

### **Gezielte Grundlagenforschung**

Der Entwicklungstyp *Gezielte Grundlagenforschung* wird auch Molekülientwicklung genannt und fokussiert vor allem auf Neuentwicklungen. Die „Active Pharmaceutical Ingredient“-Entwicklung (API-Entwicklung) gilt als besonders kostspielig, weshalb die Nutzung von Venture-Kapital oder einer Beteiligung sehr gängig ist. Die Entwicklungsprozesse bringen eine Vielzahl von Unsicherheiten mit sich und können Gesamtkosten von meist über 10 Millionen Euro verursachen. Für den Einkauf, die Entwicklung oder den Vertrieb innerhalb der Grundlagenforschung sind vor allem die Präklinik, der IT-Support sowie das Labor notwendig. Die Zeit bis zur Markteinführung ist demnach als sehr lang einzuschätzen, jedoch ist dieser Entwicklungsprojekttyp zu den forschenden zu zählen und bringt ein langfristiges Ertragspotenzial mit. [SCHU13d]

### **Neu-/Produktentwicklung**

Der Innovationsgrad des Entwicklungsprojekttypen *Neu-/Produktentwicklung* ist sehr hoch. Die prozesstechnischen Ausprägungen belaufen sich hier auf die Präklinik, das Labor und die Klinik. Die Finanzierung ist mit dem des Entwicklungsprojekttyps *Gezielte Grundlagenforschung* zu vergleichen, wohingegen das Ertragspotenzial im Vergleich dazu geringer ausfällt. Die Zeit bis zur Markteinführung ist gleichzeitig kürzer und kurzfristiger und auch die Kosten der gesamten Entwicklung sind niedriger einzuschätzen. [SCHU13d]

### **Generische Entwicklung**

Die *Generische Entwicklung* wird als Anpassentwicklung bezeichnet und wird ebenso wie die *Neu-/Produktentwicklung* in den Rahmen der Produktentwicklung eingeordnet. Es werden hier ausschließlich die pharmazeutische Entwicklung und Produktionsmittel benötigt, um den Entwicklungsprozess durchzuführen. Der Entwicklungsprojekttyp der *Generischen Entwicklung* bezieht sich auf sogenannte Nachahmerpräparate, welche Arzneimittel beschreiben, deren wirkstoffgleiche Medikamente bereits verfügbar sind. Das Generikum (Plural Generika) lässt sich durch die Art und Weise der Herstellung oder durch sich von dem Originalpräparat unterscheidende Hilfsstoffe unterscheiden. Betrachtet man die Kosten des Entwicklungsprozesses, sind diese als gering bis mittel einzustufen. Trotz geringen bis mittleren Zeiten bis zur Markteinführung ist die Erfolgswahrscheinlichkeit im Vergleich recht hoch. Das Ertragspotential eines solchen Projekts ist dennoch nur gering bis mittel hoch. [SCHU13d]

### **Optimierende Entwicklung/Line Extension**

Bei der *Optimierenden Entwicklung/Line Extension* werden fachkompetente Mitarbeiter benötigt, da sich diese Entwicklungsform auf Anpassentwicklungen spezialisiert. Man befindet sich hier in der Sparte der Produktentwicklung und/oder Produktoptimierung. Die Projekte werden größtenteils selbst durchgeführt, wozu ein Labor und die benötigten Produktionsmittel zur Verfügung gestellt werden müssen. Die gesamte Entwicklung wird hier größtenteils mittels Eigenfinanzierung realisiert, da die Kosten und die Zeit bis zur Markteinführung im Vergleich als gering einzustufen sind. Bei diesem Entwicklungsprojekttyp ist die Erfolgswahrscheinlichkeit sehr hoch. [SCHU13d]

### **Indikationserweiterung**

Die Projekte der *Indikationserweiterung* gehören in die Reihe der Produktoptimierung. Die Laufzeiten sind hier meist eher kurz oder mittellang, so dass die Projekte meist vom jeweiligen Unternehmen selbst durchgeführt und finanziert werden können. Die Laufzeit eines gesamten Entwicklungsprozesses ist meist eher kurz bis mittellang, jedoch wird auch das Ertragspotential als eher mittel eingestuft. Es wird für diesen Projekttypen ausschließlich die Klinik benötigt, weshalb sich auch die Kosten der Entwicklung als durchschnittlich darstellen. Meist werden die Entwicklungen für eine Marke durchgeführt. [SCHU13d]

### **2.1.3. Risiken und Kosten bei der Entwicklung von Arzneimitteln**

Eine Vielzahl an Anforderungen an die Arzneisubstanz birgt inhärente Risiken entlang des Produktentstehungsprozesses, die bis hin zum Abbruch oder zur Nichterreichung von Projektzielen in den Dimensionen Zeit, Qualität und Kosten führen können. Der Wirkstoff des Arzneimittels muss den zu behandelnden Punkt im Körper erreichen, ohne vorher an Wirkung zu

verlieren oder ausgeschieden zu werden. Gleichmaßen muss er aber im Nachhinein abgebaut werden, sodass er sich nicht im Körper absetzt und anreichert. Die Substanz muss sich am Behandlungsort mit dem Krankheitserreger verbinden und darf dabei keine Nebenwirkungen verursachen oder bei zu hoher Dosierung gar toxisch sein. Es ist außerdem wichtig, das Arzneimittel zuverlässig in großen Mengen herstellen zu können. [VFAA14]

Trotz einer hohen Anzahl von Wirkstoffen wird die Zulassung der Medikamente oft nicht weiter angestrebt, da die Arzneisubstanzen in den Untersuchungen nicht alle Anforderungen erfüllen. Laut dem Institut für Pharmakologie der Universität Essen ist die Wahrscheinlichkeit von Misserfolgen in der Arzneimittelentwicklung sehr hoch. Von zehn in der klinischen Phase 3 getesteten Substanzen erweisen sich ein bis zwei als unbrauchbar. Größer ist das Risiko in der Phase 2 hinsichtlich der Erfolgsaussichten von 4 bis 5 getesteten Substanzen. In der ersten klinischen Phase erfüllt jedoch nur jede zehnte Testprobe der Arzneisubstanz sämtliche Anforderungen und kann in der Entwicklung fortgeführt werden. Beachtlich sind neben der geringen Erfolgsquote einer neuen Arzneisubstanz außerdem die hohen Entwicklungskosten eines neuen Medikaments mit neuem Wirkstoff, welche rund 400 bis 600 Millionen Euro betragen können. [UNID15]

Durch die hohen und stetig weiterwachsenden Anforderungen an Neuprodukte ist der Entwicklungsprozess von Arzneimitteln einer Reihe an Risiken ausgesetzt, weshalb der Prozess holistisch überdacht oder gegebenenfalls sogar abgebrochen werden muss. Im Umkehrschluss erfordert ein optimierter Entwicklungsablauf hohe finanzielle Aufwände. Folgerichtig ist die heutige Herausforderung für die deutsche Arzneimittelbranche, möglichst innovativ mit hohen Erfolgchancen zu entwickeln. Durch das frühe Erkennen von Risiken und das Treffen entsprechender Maßnahmen kann ein Herstellungsprozess erheblich vereinfacht werden.

## 2.2. Herausforderungen im Entwicklungsprozess von Arzneimittelherstellern

Die deutsche Arzneimittelbranche steht vor einer Reihe an Herausforderungen, die gegenwärtig und zukünftig adressiert werden müssen. Die Herausforderungen lassen sich in Bezug auf Herausforderungen im Kontext des Marktumfeldes sowie auf Innovationsprojekte unterteilen. Folgende Veränderungen führen aktuell im **Marktumfeld** verstärkt zu Herausforderungen:

- Erhöhte Komplexität in Bezug auf den OTC Markt
- Umbruch im Generikamarkt durch neue Rahmenverträge
- Marktseitige Preisregulierung
- Aufkommen von neuen Nischenmärkten (bspw. Lifestyle-Medizin)

Im Hinblick auf **Innovationsprojekte** existieren folgende Herausforderungen:

- Zunehmende Komplexität im Innovationsprozess
- Wachsende Kosten zu späten Zeitpunkten im Innovationsprozess
- Umfangreiche Regularien
- Komplexe Patentsituation
- Verschiedene Innovationstypen
- Zunahme von Kooperationen in der Forschung und Entwicklung
- Steigende Bedeutung des Risikomanagements

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Herausforderungen gilt es, die Innovationsproduktivität zu steigern. Innovationsproduktivität beschreibt dabei eine Zunahme in Bezug auf Innovationseffektivität sowie -effizienz. Durch die systematische Identifikation des Konzeptes mit der höchsten Konformität zu den Projektzielen kann die Innovationseffektivität gesteigert werden. Die Vermeidung von Entscheidungen auf unsicherer Informationsbasis führt zu einer gesteigerten Innovationseffizienz.

### **2.3. Potenziale der Lösungsraum-Steuerung für die Arzneimittelbranche**

Die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung hat das Potenzial, die Wettbewerbsfähigkeit von mittelständischen Unternehmen der Arzneimittelbranche nachhaltig zu steigern. Dabei sind es insbesondere drei Nutzenpotenziale, die Einfluss auf die Wettbewerbsfähigkeit haben:

- **Verkürzung der Time-to-market:** Die Vermeidung später Korrekturen oder Iterationen in der Entwicklung führt zur Reduktion der durchschnittlichen Durchlaufzeit und ermöglicht somit eine kurze Time-to-market.
- **Steigerung der Flexibilität:** Der mögliche Rückgriff auf bestehende Analysen und Versuche zu bereits verfolgten Lösungsalternativen ermöglicht eine flexiblere Anpassung des Lösungsraums an sich ändernde Rahmenbedingungen.
- **Steigerung des Ertragspotenzials:** Die Vermeidung von „sunk costs“ durch den Abbruch nicht Erfolg versprechender Lösungsalternativen bzw. die stetige Anpassung der Produktentwicklung an die Anforderungen steigert das Ertragspotenzial.

Die Lösungsraum-Steuerung setzt in dem sehr kapitalintensiven Entwicklungsprozess für neue Arzneimittel an und stellt damit einen sehr großen Stellhebel dar, mittelständische Arzneimittelhersteller im globalen Wettbewerbsumfeld erfolgreich zu positionieren.

### 3. Ergebnisse im Berichtszeitraum

#### 3.1. Zielsetzung

Wesentliches Ziel des geplanten Forschungsvorhabens war es, die Innovationsproduktivität mittelständischer Arzneimittelhersteller erheblich zu verbessern, indem Forschungs- und Entwicklungsressourcen fokussiert eingesetzt und somit die Durchlaufzeit und die Kosten von Entwicklungsprojekten signifikant verringert werden. Dies wird durch die Befähigung mittelständischer Arzneimittelhersteller zum systematischen Aufbau des Lösungsraumes von Entwicklungsprojekten und anschließender Eingrenzung und Steuerung während der Projektlaufzeit anhand von definierten Kriterien entsprechend der Ziele des Entwicklungsprojektes erreicht. Dazu wurde eine anwendungsnahe und branchenspezifische Methodik der risikobasierten Lösungsraum-Steuerung entwickelt, mit der mittelständische Arzneimittelhersteller die Entscheidungskriterien zur Steuerung des Lösungsraumes von Entwicklungsprojekten systematisch analysieren und integriert bewerten können, um daraus Handlungsmaßnahmen für die Gestaltung des Lösungsraumes abzuleiten. Somit verhindert die im Forschungsvorhaben entwickelte Methodik den Abbruch oder die Neuausrichtung von Entwicklungsprojekten und entsprechend auch späte Korrekturen oder Iterationen. Diesen Ausführungen folgend ergab sich die Forschungsfrage wie folgt:

***Wie kann durch eine risikobasierte Lösungsraum-Steuerung die Produktivität von Entwicklungsprojekten in der Arzneimittelbranche gesteigert werden?***

Durch die Beantwortung der Forschungsfrage wurde den Unternehmen in einem zunehmend komplexen Umfeld eine direkt anwendbare Hilfestellung gegeben, um auf Basis einer transparenten Darstellung der Kosten und Risiken von Lösungsalternativen Handlungsempfehlungen zur Steuerung der Innovationsaktivitäten zu formulieren. Das Vorhaben hat damit sowohl die Effektivitäts- als auch die Effizienzsteigerung der Innovationsprojekte adressiert. Ein für die Umsetzung in den Unternehmen wesentliches, die Erarbeitung der Inhalte flankierendes Ziel bestand in der Anwendungsnähe und der hierauf aufbauenden zielgruppenorientierten Verbreitung der Ergebnisse. Als Kernstück hierzu war die softwaretechnische Umsetzung der Ergebnisse in einem Software-Demonstrator zu sehen, der in enger Zusammenarbeit der Forschungsstelle mit der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), den Mitgliedsunternehmen der FAH und anderen interessierten Unternehmen vertiefend vorgestellt wurde. Im Rahmen der Projektdurchführung wurden gemeinsam mit dem projektbegleitenden Ausschuss praktische Fallbeispiele aufgebaut, durch die eine frühe Validierung der Methodik möglich war.

### 3.2. Ergebnisübersicht

In diesem Abschnitt wird die Fertigstellung der Teilergebnisse übersichtlich dargestellt. Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in den folgenden Kapiteln.

| Nr.                          | Ergebnis   | AS  | Zeitpunkt<br>[Monat] |
|------------------------------|--|-----|----------------------|
| E1.1                         | Liste der Anforderungen der Arzneimittelbranche an die Lösungsraum-Steuerung   | 100 | 1                    |
| E1.2                         | Entscheidungskriterien für die Steuerung von Entwicklungsprojekten   | 100 | 2                    |
| E1.3                         | Validiertes Grobkonzept für die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche  | 100 | 3                    |
| E2.1                         | Beschreibung der einzelnen Phasen von Entwicklungsprojekten und Lösungsalternativen in der Arzneimittelbranche                                     | 200 | 6                    |
| E2.2                         | Vorgehensweise zur Bestimmung des Risikos von Entwicklungsprojekten  | 200 | 9                    |
| E2.3                         | Vorgehensweise zur Prognose der Kosten von Entwicklungsprojekten und Lösungsalternativen   | 200 | 13                   |
| E3.1                         | Wirkzusammenhänge zwischen den Dimensionen Entwicklungsprojekt, Kosten und Risiko  | 300 | 16                   |
| E3.2                         | Quantifizierung der Risiko-Kosten-Änderung zur Steuerung des Lösungsraumes   | 300 | 19                   |
| E4.1                         | Vorgehensweise zur Ermittlung des initialen Lösungsraumes  | 400 | 21                   |
| E4.2                         | Handlungsfelder zur operativen Lösungsraum-Steuerung   | 400 | 22                   |
| E5.1                         | Softwaretool zur Umsetzung der Projektergebnisse   | 500 | 28                   |
| E6.1                         | Verbesserungsvorschläge zur Optimierung der bisherigen Projektergebnisse   | 600 | 28                   |
| E6.2                         | Studienbasierte Validierung ausgewählter Teile der Methodik  | 600 | 28                   |
| E7.1                         | Leitfaden zur Umsetzung der Ergebnisse in den Unternehmen mit einer validierten Methodik und zahlreichen, im Projekt erarbeiteten Praxisbeispielen | 700 | 29                   |
| Legende: AS = Arbeitsschritt |  |     |                      |

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Arbeiten im Zeitplan abgeschlossen wurden. Die Aufwendungen entsprachen den Vorgaben des Projekt- und Finanzierungsplans und wurden sachgemäß nach den Förderbedingungen der AiF/ IGF eingesetzt. Der Einsatz entsprach 30 Personenmonaten wissenschaftlich-technischen Personals (Einzelansatz A1).

Die Arbeiten wurden von den im zahlenmäßigen Nachweis (Sammelbeleg für Personalausgaben) aufgeführten Personen durchgeführt. Es entstanden außer den Personalausgaben keine zusätzlichen Kosten und Leistungen Dritter. Die notwendigen und eingesetzten Hilfsmittel entstammen der geräte- und softwaremäßigen Ausstattung der beteiligten Forschungsstelle.

### 3.3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

In diesem Abschlussbericht werden die Ergebnisse beschrieben, die in dem für 30 Monate angesetzten Forschungsprojekt *"InnoSpace"* erarbeitet worden sind. Aus der obigen Tabelle ist zu entnehmen, dass in jedem der Arbeitspakete Teilergebnisse erarbeitet wurden. Die Teilergebnisse waren erforderlich, um das Projektziel, die Entwicklung einer Methodik zur Steigerung der Innovationsproduktivität mittelständischer Arzneimittelhersteller durch die Steuerung von Lösungsräumen in der Produktentwicklung, zu erreichen. Die während der Projektlaufzeit erarbeiteten Ergebnisse sind somit als notwendig und angemessen zu bezeichnen.

### 3.4. Ergebnistransfer in die Wirtschaft

Zum Transfer der Ergebnisse des Forschungsprojektes *„InnoSpace“* in die Wirtschaft wurde eine Vielzahl an Maßnahmen durchgeführt. Diese sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt.

| Maßnahme   | Ziel  | Rahmen  | Datum/ Zeitraum |
|--|---|---|-----------------|
| <b>Softwaretechnische Umsetzung der Ergebnisse</b>           | Unterstützung bei der Definition und Implementierung der Projektergebnisse im Unternehmen | Bereitstellung auf der Internetplattform des WZL  | 2016            |
| <b>Dokumentation der Ergebnisse in Form eines Leitfadens</b> | Unterstützung bei der Definition und Implementierung der Projektergebnisse im Unternehmen | Versand des Leitfadens an interessierte Unternehmen   | 2016            |
| <b>Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachzeitschriften</b>  | Unmittelbare Verbreitung der Forschungsergebnisse an interessierte Unternehmen            | Schuh, G., Riesener, M., Ortlieb, C., Ebi, M., Wisel, S. (2016), Risikobasierte Lösungsraum-Steuerung von Entwicklungsprojekten in der Arzneimittelbranche, Pharm. Ind. 78, Nr. 11 (2016), S. 1572-1579 | 2016            |

| Maßnahme  | Ziel  | Rahmen   | Datum/ Zeitraum |
|---|---|--|-----------------|
|   |   | Schuh, G., Lüdtkke, B., Rudolf, S.: Evaluation of uncertainties for set-based product development; In: Proceedings of the ISPIM Asia-Pacific Innovation Forum, Singapore, 7-10 December 2014 , Hrsg.: Huizingh, E.; Conn, S.; Torkkeli, M.; Bitran, I., LUT Scientific and Expertise Publications Raportit Lappeenranta 2015 | 2015            |
|   |   | Jahresmitteilung der FAH   | jährlich        |
| <b>Veröffentlichung der Ergebnisse auf Tagungen bzw. Messen</b>             | Präsentation der Ergebnisse an ein breites Fachpublikum                                   | Seminar zur Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche, FAH  | 2016            |
|   |   | Vorstellung der Zwischenergebnisse des Projekts auf dem "Thescon Infotag Pharma" der Thescon GmbH  | 2015            |
|   |   | Ergebnisvorstellung im Rahmen von Seminaren des WZL  | laufend         |
| <b>Durchführung von Workshopreihen</b>                                      | Validierung der Ergebnisse  | für interessierte kmU  | Ab 2014         |
|   |   | Vertreter des PA   | Ab 2014         |
| <b>Beratung von Pharmaunternehmen während und im Nachgang des Projektes</b> | Unterstützung bei der Implementierung der Projektergebnisse in interessierten Unternehmen | Angebot, die Umsetzung der Ergebnisse in Entwicklungsprojekten durch das WZL zu begleiten  | laufend         |
| <b>Erstellung einer Internetpräsenz</b>                                     | Information über den Projektstand und Verbreitung der Ergebnisse                          | Verweis auf den Seiten des WZL/der FAH und Aufbau einer Homepage   | Ab 2014         |
| <b>Integration der Ergebnisse in Lehrveranstaltungen</b>                    | Integration der Projektergebnisse in die Lehrveranstaltung als Praxisbeispiele            | Vorlesungsreihe Produktionsmanagement an der RWTH Aachen   | ab WS 2016/2017 |

Die Forschungsergebnisse sind jeweils auf großen Anklang bei den Unternehmen der Arzneimittelbranche gestoßen. Die softwaretechnische Umsetzung der Ergebnisse wurde beispielsweise im Anschluss an die Vorstellung vor ausgewählten mittelständischen Arzneimittelherstellern diskutiert und validiert und die Zugangsdaten zur Online-Plattform wurden allen interessierten Unternehmen zugesendet.

Im Zusammenhang mit dem Thema wurden folgende Artikel veröffentlicht:

*Schuh, G., Riesener, M., Ortlieb, C., Ebi, M., Wissel, S. (2016), Risikobasierte Lösungsraum-Steuerung von Entwicklungsprojekten in der Arzneimittelbranche, Pharm. Ind. 78, Nr. 11 (2016), S. 1572-1579*

*Schuh, G., Lüdtke, B., Rudolf, S.: Evaluation of uncertainties for set-based product development; In: Proceedings of the ISPIM Asia-Pacific Innovation Forum, Singapore, 7-10 December 2014, Hrsg.: Huizingh, E.; Conn, S.; Torkkeli, M.; Bitran, I., LUT Scientific and Expertise Publications Raportit Lappeenranta 2015*

Es kann festgehalten werden, dass der Transfer der Ergebnisse in die Wirtschaft sehr gut gelungen ist. Zusätzlich zu der zahlenmäßig großen Beteiligung der Teilnehmer an den Treffen des Projektbegleitenden Ausschusses sowie an den unterjährig durchgeführten Workshop-Treffen wurde eine breite Palette an Maßnahmen durchgeführt mit dem Ziel, eine möglichst flächendeckende Verbreitung des Themas in der Arzneimittelbranche zu erreichen.

### 3.5. Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung der Forschungsergebnisse für die kmU

#### 3.5.1. Nutzung der Forschungsergebnisse

Die Forschungsergebnisse werden von den im Antrag eingeführten und spezifizierten Fachgebieten und Wirtschaftszweigen genutzt, die in nachfolgender Tabelle aufgeführt werden.

| Fachgebiet  | Hauptgebiete | Nebengebiete |
|---|--------------|--------------|
| [O] Betriebswirtschaft und Organisation, Logistik, Qualitätssicherung, Rationalisierung | X            |              |
| [FD] Ressourceneffizienz, Rohstoffe (außer Energie)                                     |              | X            |
| [GB] Software und Softwaresysteme   |              | X            |

| Wirtschaftszweige   | Hauptgebiete | Nebengebiete |
|---|--------------|--------------|
| [21] Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen                | X            |              |
| [70] Verwaltung und Führung von Unternehmen, Unternehmensberatung |              | X            |
| [63] Informationstechnologie                                      |              | X            |

### 3.5.2. Beitrag zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der kmU

Die innerhalb des Forschungsvorhabens erarbeitete Methodik befähigt kleine und mittlere Unternehmen der Arzneimittelbranche, ihre Entwicklungsprojekte unter Berücksichtigung der Dimensionen Zeit, Kosten und Risiko hinsichtlich des Lösungsraumes zu bewerten und zu steuern. Da viele Arzneimittelhersteller häufig nicht über eigene Risikomanagementabteilungen verfügen, werden ihnen mit der entwickelten Methodik sowie dem nutzbaren Software-Demonstrator Hilfsmittel zur risikobasierten Lösungsraum-Steuerung von Entwicklungsprojekten bereitgestellt. Insbesondere für kleine und mittelständische Unternehmen ist es aufgrund der begrenzten Ressourcen von essenzieller Bedeutung, mit den von ihnen verfolgten Entwicklungsprojekten eine kurze Time-to-market ohne langwierige sowie kostenintensive Iterationen und Verzögerungen zu erreichen. In diesem Zusammenhang können die Projektergebnisse ebenfalls dazu genutzt werden, eine Auswahl zu treffen, welche Entwicklungsprojekte und Lösungsalternativen parallel verfolgt werden können, um zielgerichtet neue Ertragspotenziale zu erschließen.

Durch die Integration des Risikomanagements in das Konzept der Lösungsraum-Steuerung wird sichergestellt, dass Unternehmen weiter zu verfolgende Lösungsalternativen risiko- und kostengerecht auswählen können. Die parallele Betrachtung von verschiedenen Lösungsalternativen sorgt dafür, dass die durchschnittliche Durchlaufzeit eines Entwicklungsprojektes und damit auch die Time-to-market verringert werden, da Lösungsalternativen nur auf Basis einer systematischen Bewertung und umfassenden Dokumentation ausgeschlossen werden. Muss das Unternehmen jedoch aufgrund geänderter Rahmenbedingungen Anpassungen am Lösungsraum vornehmen, kann es auf die bestehenden Analysen und Versuche zu bereits ausgeschlossenen Lösungsalternativen zurückgreifen und dadurch die Entwicklungszeit reduzieren. Das Konzept ermöglicht somit eine Positionierung bzw. Optimierung im Zielkonflikt zwischen Zeit, Kosten und Qualität entsprechend der vom Unternehmen für das Entwicklungsprojekt gewählten Strategie. Neben dieser Unterstützung der systematischen Zielorientierung der Entwicklungsprojekte führt die Methodik zur Lösungsraum-Steuerung auch zu einer besseren Planung der knappen Ressourcen von mittelständischen Arzneimittelherstellern.

Gerade für kmU ist eine systematische Planung und Steuerung der Ressourcen für Entwicklungsprojekte entscheidend. Da die Forschungsabteilungen von kmU oft nur aus wenigen Spezialisten bestehen, werden die nur begrenzt zur Verfügung stehenden Kapazitäten durch die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung möglichst effektiv innerhalb der richtigen Projekte eingesetzt, um so Wettbewerbsvorteile zu sichern. Hinzu kommt, dass durch den Einsatz des Software-Demonstrators für die kontinuierliche Lösungsraum-Steuerung die Lösungsalternativen auch im weiteren Projektverlauf überprüft und gegebenenfalls an sich ändernde Anforderungen angepasst werden können. Dadurch werden mittelständische Arzneimittelhersteller befähigt, durch den Abbruch nicht erfolgversprechender Lösungsalternativen „sunk costs“ zu vermeiden bzw. durch die stetige Anpassung der Produktentwicklung an die Anforderungen des Entwicklungsprojektes das Ertragspotenzial zu steigern. Wird ein Arzneimittel von der Zulassungsbehörde nicht zugelassen bzw. nicht vom Markt angenommen, hat dies aufgrund der hohen Entwicklungskosten in der Pharmabranche erheblichen Einfluss auf die Wettbewerbsfähigkeit von kmU und kann sogar die Existenz bedrohen, da kmU nicht über die nötigen Kapitalrücklagen verfügen, um die Kosten erfolgloser Projekte zu kompensieren. Die entwickelte Methodik ermöglicht es, verfolgte Lösungsalternativen (bzw. nicht erfolgversprechende Lösungsalternativen) rechtzeitig abzubrechen und dadurch erhebliche Kosten und existenzbedrohende Verluste zu vermeiden. Abgeleitete Handlungsmaßnahmen entsprechend der projektspezifischen Kosten und Risiken von Entwicklungsprojekttypen unterstützen kmU der Arzneimittelbranche dabei, den Lösungsraum eines Entwicklungsprojektes gezielt zu steuern und somit ihre begrenzten Ressourcen optimiert einzusetzen und die Effizienz zu steigern. Der entwickelte Software-Demonstrator, welcher die gesamte Methodik abbildet und die Bewertung von Lösungsalternativen anwenderfreundlich ermöglicht, steht den Unternehmen kostenfrei zur Verfügung.

### **3.5.3. Aussagen zur voraussichtlichen industriellen Umsetzung der FuE-Ergebnisse nach Projektende**

Die Projektergebnisse wurden vor sowie während der Projektlaufzeit und darüber hinaus über verschiedene Medien an interessierte Unternehmen in der Arzneimittelbranche verbreitet. Die Ergebnisse wurden in Form eines von der FAH veranstalteten Seminars vorgestellt und so direkt an die Mitgliedsunternehmen und weitere interessierte Unternehmen weitergeleitet. Die Relevanz der Lösungsraum-Steuerung sowie die Notwendigkeit zur Effizienzsteigerung im Rahmen von Entwicklungsprojekten wurden durch die gute Teilnehmeranzahl des Seminars unterstrichen. Auch wurde der hierbei vorgestellte Software-Demonstrator seitdem mehrfach zur unternehmensinternen Nutzung angefragt. Dies führt dazu, dass mit einem hohen Umsetzungsgrad der Projektergebnisse in den Unternehmen zu rechnen ist.

Die Finanzierbarkeit einer industriellen Umsetzung wird als unkritisch eingestuft, da alle Projektergebnisse frei verfügbar sind und die Umsetzung keinerlei Investitionen in Form von Sachgütern erfordert. Einziger Investitionsaufwand für kmU ist die Bereitstellung von Personal zur Implementierung der Methodik mithilfe des Leitfadens zur softwaretechnischen Umsetzung der Projektergebnisse. Die Anwendung des Tools zur Steuerung des Lösungsraumes stellt einen Teil des laufenden Projektmanagements dar.

## 4. Vorstellung der Ergebnisse im Forschungsprojekt „InnoSpace“

In Kapitel 4 werden die Ergebnisse des Forschungsprojekts „InnoSpace“ vorgestellt. Zunächst wird in Kapitel 4.1 der Aufbau des Konzepts zur Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche erläutert. Anschließend werden in Kapitel 4.2 die Einflussgrößen zur Lösungsraum-Steuerung je Entwicklungsprojektphase beschrieben. Es folgt der Aufbau einer integrierten Bewertungslogik für die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung in Kapitel 4.3. Danach werden Handlungsmaßnahmen zur operativen Lösungsraum-Steuerung in Kapitel 4.4 erläutert.

### 4.1. Aufbau des Konzepts zur Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche [AS 100]

Eingangs wurde in dem Forschungsprojekt „InnoSpace“ ein Konzept der Methodik ausgearbeitet mit dem Ziel, die risikobasierte Steuerung der individuellen Entwicklungsprojekte von Arzneimittelherstellern zu unterstützen. Hierzu wurden in einem ersten Schritt die industrieseitigen Anforderungen an die Steuerung von Lösungsräumen aufgenommen sowie die relevanten Einflussgrößen identifiziert und in einem zweiten Schritt auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse ein Konzept abgeleitet. Die Ergebnisse der zwei Teilschritte werden im Folgenden kurz dargestellt.

Die **Aufnahme von industrieseitigen Anforderungen** an die Lösungsraum-Steuerung erfolgte mittels eines workshopbasierten Brainstormings und der anschließenden Clusterung in homogene Anforderungsfelder (vgl. Abbildung 4-1). Insgesamt wurden dabei fünf Anforderungsfelder abgeleitet:

1. **Berücksichtigung Entwicklungsprojekttyp:** Aufbauend auf den Ergebnissen des Forschungsprojektes „InnoZiel“ sollen die dort identifizierten Entwicklungsprojekttypen hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Charakteristika Berücksichtigung finden.
2. **Transparenz über mögliche Lösungsalternativen:** Grundlegende Voraussetzung der Lösungsraum-Steuerung ist die Recherche, die Kenntnis sowie der Wissensaufbau bezüglich möglicher Lösungsalternativen. Eine systematische Vorgehensweise zur Ermittlung von Lösungsalternativen stellt eine Anforderung dar.
3. **Bewertung des Risikos:** Eine Einflussgröße zur Lösungsraum-Steuerung stellt das Risiko dar, mit welchem die einzelnen Lösungsalternativen behaftet sind. Ein Vorgehen zur systematischen Risikoermittlung und Kategorisierung von reduzierbaren und unkontrollierbaren Risiken in Entwicklungsprojekten stellt eine weitere Anforderung

dar, die vor dem Hintergrund der eigenen Risikobereitschaft der Unternehmen beleuchtet werden muss.

4. **Berechnung der Projektkosten:** Um eine Entscheidung in Bezug auf die Weiterverfolgung von Lösungsalternativen treffen zu können, ist neben der Kenntnis über Risiken auch Transparenz bezüglich der anfallenden Kosten als weitere Einflussgröße von Entwicklungsprojekten erforderlich.
5. **Management des Projektes durch Entscheidungsvorbereitung:** Im Sinne eines Steuerungs-Cockpits sollen Ergebnisse adressatengerecht aufbereitet und leicht verständlich verfügbar gemacht werden.

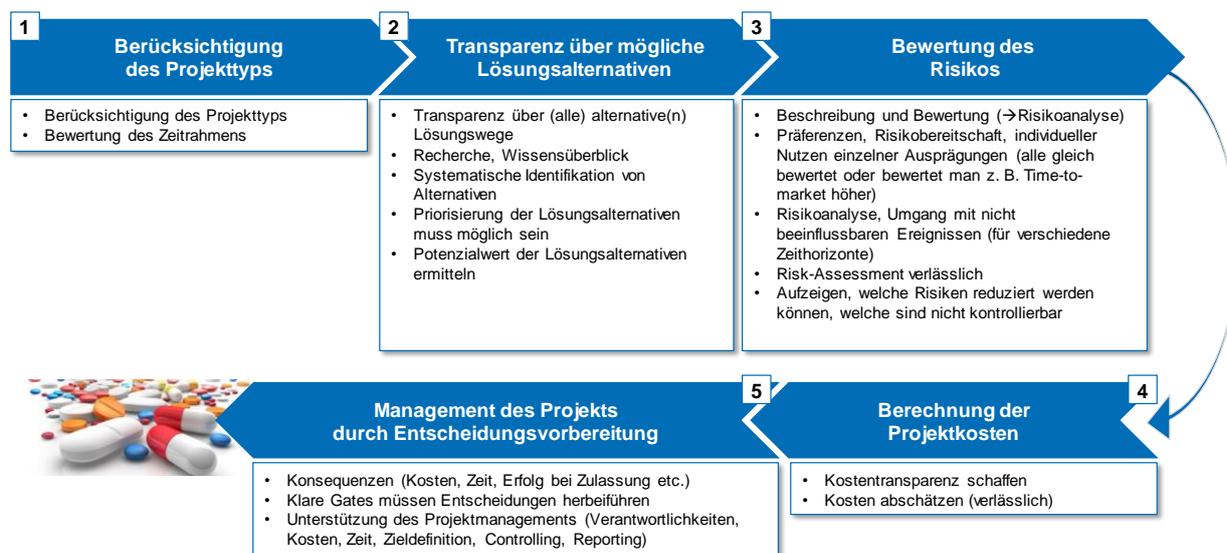


Abbildung 4-1: Industrieseitige Anforderungen an die Lösungsraum-Steuerung

Im Rahmen der Entwicklung der Inhalte des Grobmodells erfolgte im Sinne einer zielgerechten Ergebnisorientierung der kontinuierliche Abgleich aller erarbeiteten Inhalte mit den identifizierten Anforderungen.

Auf Basis der Vorkenntnisse des Werkzeugmaschinenlabors (WZL) der RWTH Aachen aus zahlreichen Beratungs- und Forschungsprojekten in diversen Branchen und den identifizierten Anforderungen der Arzneimittelbranche wurde das Konzept für die Lösungsraum-Steuerung mit den drei Teilschritten *Lösungsraum visualisieren*, *Lösungsalternativen bewerten* und *Design-Sets auswählen* aufgebaut (vgl. Abbildung 4-2).

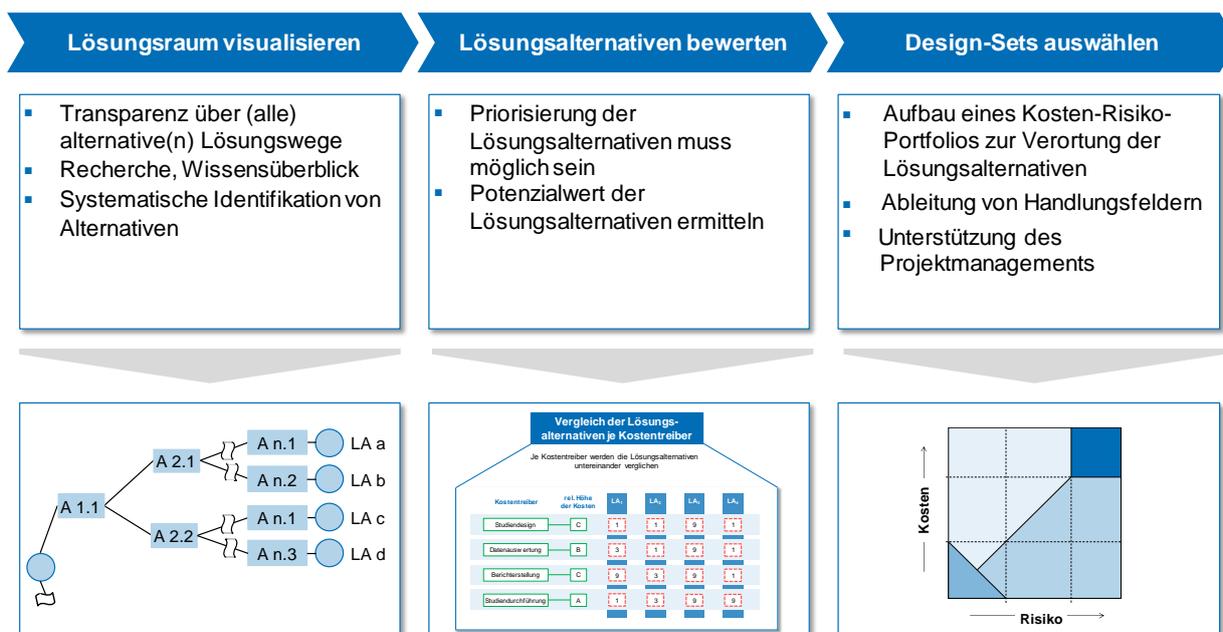


Abbildung 4-2: Konzept der Methodik zur Lösungsraum-Steuerung

Ziel des ersten Teilschritts im Detailkonzept ist der Aufbau und die Visualisierung des Lösungsraums. Ausgangspunkt hierfür ist die Beschreibung von alternativen Lösungen mittels Ausprägungen (z.B. galenische Form) und Freiheitsgraden (z.B. Darreichungsform, Dosierung). Aufgrund bestehender Kombinationsgebote und -verbote leiten sich daraus Lösungsalternativen ab, die den Startpunkt für die Lösungsraumsteuerung von Entwicklungsprojekten darstellen. Im zweiten Teilschritt werden die hergeleiteten Lösungsalternativen hinsichtlich der einhergehenden Risiken und Kosten bewertet. Die Berechnung von Potenzialkennzahlen für Kosten und Risiken dient der Priorisierung der Alternativen sowie der Verortung im Kosten-Risiko-Portfolio. Die Portfolio-Verortung soll die Ableitung von handlungsweisenden Empfehlungen ermöglichen, die basierend auf definierten Handlungsfeldern erfolgt.

Die Ergebnisse der ersten Forschungsprojektphase umfassen industrieseitig aufgenommene Anforderungen, identifizierte Bewertungselemente Risiko und Kosten sowie das abgestimmte Detailkonzept zur Lösungsraum-Steuerung in der Arzneimittelbranche.

## 4.2. Beschreibung der Einflussgrößen zur Lösungsraum-Steuerung je Entwicklungsprojektphase [AS 200]

Ziel des Arbeitsschrittes war es, Entwicklungsprojektphasen in Bezug auf ihre relevanten Einflussgrößen Zeit, Risiko und Kosten detailliert zu beschreiben. Dazu wurde jede Phase in Bezug auf die jeweilige Position im Entwicklungsprozess, die zeitliche Dauer, die mögliche Anzahl an Lösungsalternativen, das Risiko zu scheitern und die Gesamtkosten in einem Phasen-Steckbrief charakterisiert. Aufgrund der Bedeutung im Rahmen des Aufbaus einer integrierten Bewertungslogik wurden die Einflussfaktoren Risiko und Kosten nochmals detailliert. Risiken

hängen mit den Freiheitsgraden (z.B. Struktur, Formulierung) und deren Unsicherheit zusammen, die in der jeweiligen Phase die Ausprägung von Lösungsalternativen ermöglichen. Die Gesamtkosten werden beeinflusst von Kostentreibern (z.B. Kosten für eine wissenschaftliche Recherche oder Kosten für Schutzrechtrecherche), welche hinsichtlich der Relevanz relativ zueinander bewertet priorisiert wurden. Relative Kosten der Kostenart A verursachen 75% der insgesamt anfallenden Gesamtkosten der Entwicklungsprojektphase. Entsprechend verursachen Kostentreiber der Kostenart B 20% und Kostentreiber der Kostenart C 5% der Gesamtkosten. Abbildung 4.3 zeigt einen exemplarischen Phasensteckbrief für das Screening. Die Phasensteckbriefe der anderen Entwicklungsphasen befinden sich im Anhang.

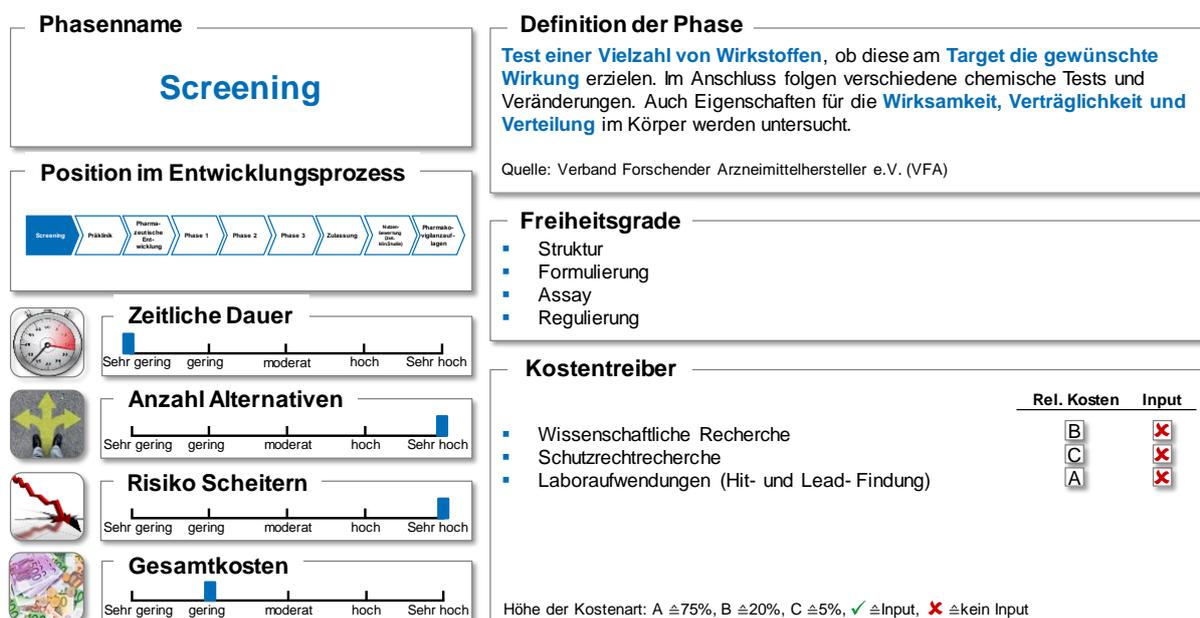


Abbildung 4-3: Exemplarischer Phasensteckbrief für das Screening

Das Ergebnis der zweiten Forschungsprojektphase umfasst die spezifische Detailbeschreibung der Einflussfaktoren Zeit, Kosten und Risiko je Entwicklungsprojektphase. Dies bildet die Grundlage für die Einordnung neuer Entwicklungsprojekte auf Basis zuordenbarer Einflussfaktoren.

### 4.3. Aufbau einer integrierten Bewertungslogik für die risikobasierte Lösungsraum-Steuerung [AS 300/400]

Ziel dieses Arbeitsschrittes war es, eine integrierte Bewertungslogik zur Unterstützung der Entwicklungsprojekte von Arzneimittelherstellern zu entwickeln. Das Vorgehen zur Bewertung der Lösungsalternativen erfolgte in vier Schritten (vgl. Abbildung 4-4). Zunächst wurden die Lösungsalternativen mit Hilfe der Freiheitsgrade und deren Ausprägungen definiert. Im zweiten Schritt erfolgte die Ermittlung der Kosten je Lösungsalternative mit Hilfe der phasenspezi-

fischen Kostentreiber. In Schritt drei wurde das Risiko je Lösungsalternative mittels der phasenspezifischen Risikofaktoren ermittelt. Abschließend erfolgten die Aggregation der Kosten und Risiken sowie die Positionierung der Lösungsalternativen im Kosten-Risiko-Portfolio.

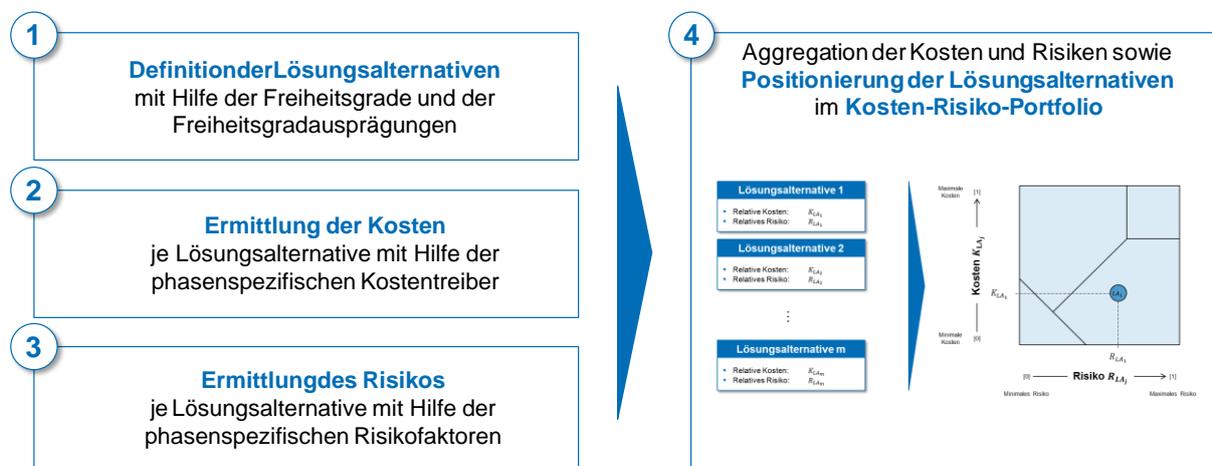
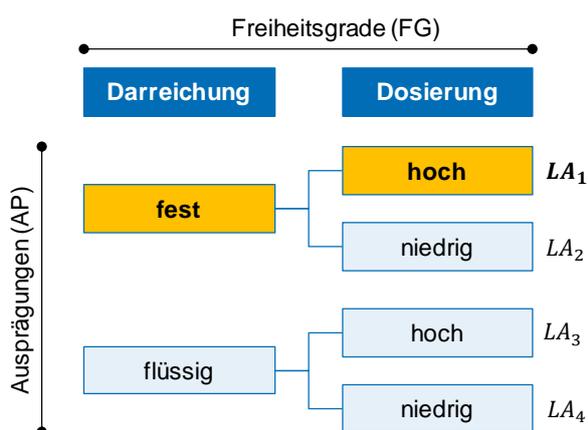


Abbildung 4-4: Vorgehen zur Bewertungslogik

## Schritt 1

Anhand der in der zweiten Forschungsprojektphase definierten Freiheitsgrade (z.B. Darreichung, Dosierung) und durch die Kombination der verschiedenen Ausprägungen der Freiheitsgrade (z.B. hoch und niedrig für den Freiheitsgrad Dosierung) erfolgte die systematische Ermittlung der Lösungsalternativen je Phase. Sie konnten übersichtlich im Lösungsalternativenbaum dargestellt werden (vgl. Abbildung 4-5).



## Lösungsalternativen (LA)

- Freiheitsgrade „Darreichung“ und „Dosierung“
- Ausprägungen  $FG_{Darreichung}$  [fest, flüssig]
- Ausprägungen  $FG_{Dosierung}$  [hoch, niedrig]
- Entstehende **Lösungsalternativen**:
  - $LA_1$ : Fest + hoch
  - $LA_2$ : Fest + niedrig
  - $LA_3$ : Flüssig + hoch
  - $LA_4$ : Flüssig + niedrig

Abbildung 4-5: Ermittlung der phasenspezifischen Lösungsalternativen

## Schritt 2

Mit Hilfe der klassifizierten Kostentreiber sowie deren bewerteter Relevanz wurden die relativen Kosten der Lösungsalternativen ermittelt. Dazu wurde zuerst die Klassifizierung der Kostentreiber entsprechend der relativen Höhe der Kosten gemessen an den Gesamtkosten einer Entwicklungsprozessphase vorgenommen: Eine Einteilung in ABC-Kostentreiber erfolgte gemäß einer Kostenverteilung von 75%, 20% und 5% an der entsprechenden Entwicklungsprojektphase.

- **A:** 75% der Kosten einer Entwicklungsprozessphase werden von A-klassifizierten Kostentreibern verursacht (Hauptkostentreiber)
- **B:** 20% der Kosten einer Entwicklungsprozessphase werden von B-klassifizierten Kostentreibern verursacht (Kostentreiber mittlerer Bedeutung)
- **C:** 5% der Kosten einer Entwicklungsprozessphase werden von C-klassifizierten Kostentreibern verursacht (Kostentreiber geringfügiger Bedeutung)

Anschließend erfolgte der Vergleich der Lösungsalternativen je Kostentreiber. Der Einfluss eines Kostentreibers auf die verschiedenen Lösungsalternativen muss anhand eines Vergleiches zwischen den Lösungsalternativen geschehen. Dazu wurden die Lösungsalternativen dahingehend bewertet, ob der Kostentreiber diese Lösungsalternative mehr oder weniger als eine andere Lösungsalternative beeinflusst. Dazu wurde eine Bewertung der Kostentreiber-Relevanz mittels der 0-1-3-9 Logik vorgenommen. Abschließend konnten die relativen Kosten je Lösungsalternative in Bezug auf die maximal möglichen Kosten berechnet werden. Als Ergebnis erhält man die relativen Kosten je Lösungsalternative, d.h. die Kosten einer Lösungsalternative im Verhältnis zu den maximal möglichen Kosten einer Lösungsalternative.

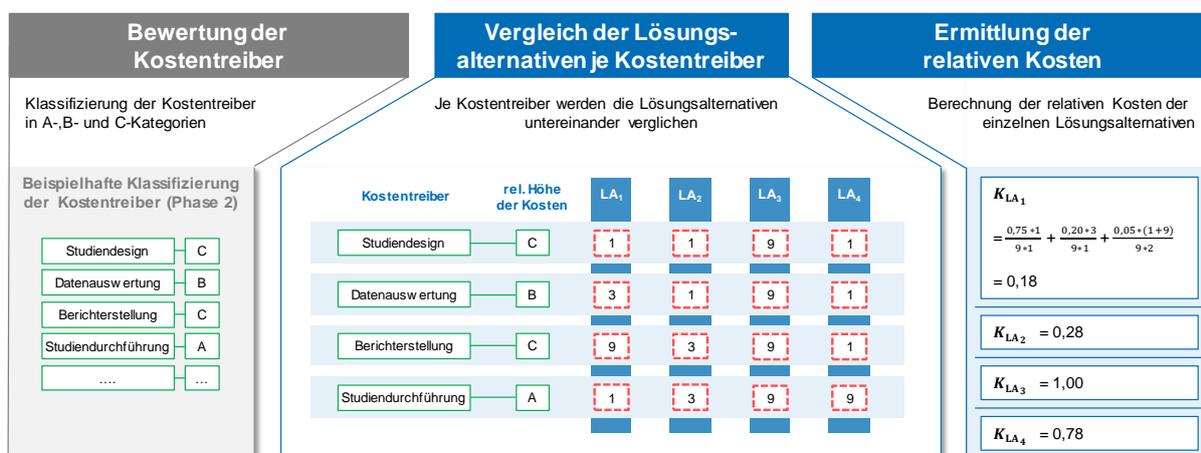


Abbildung 4-6: Ermittlung der relativen Kosten

### Schritt 3

Im dritten Schritt wurde das Risiko je Lösungsalternative mit Hilfe von phasenspezifischen Risikofaktoren ermittelt. Dazu wurden das Schadenpotenzial und die Eintrittswahrscheinlichkeit je Risikofaktor jeder Lösungsalternative bestimmt. Demnach kann das relative Risiko je Lösungsalternative in Bezug auf das maximal mögliche Risiko berechnet werden. Als Ergebnis erhält man das relative Risiko je Lösungsalternative. Das relative Risiko der verschiedenen Lösungsalternativen unterscheidet sich aufgrund variierender Wahrscheinlichkeiten und Schadenspotenziale.

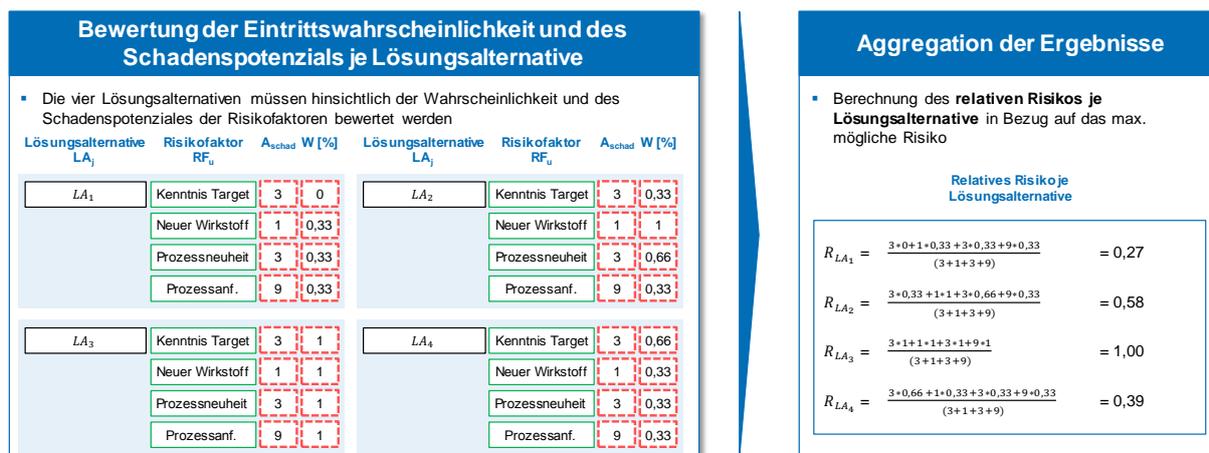


Abbildung 4-7: Ermittlung des relativen Risikos

### Schritt 4

Die Lösungsalternativen wurden mit Hilfe der in den Schritten zuvor berechneten Werte der relativen Kosten und des relativen Risikos in das Kosten-Risiko-Portfolio eingetragen. Die Einordnung der Lösungsalternativen in das Kosten-Risiko-Portfolio unterstützt das Unternehmen bei Entscheidungen zur Lösungsraumsteuerung mit Hilfe von Handlungsempfehlungen (siehe Kapitel 4.4).

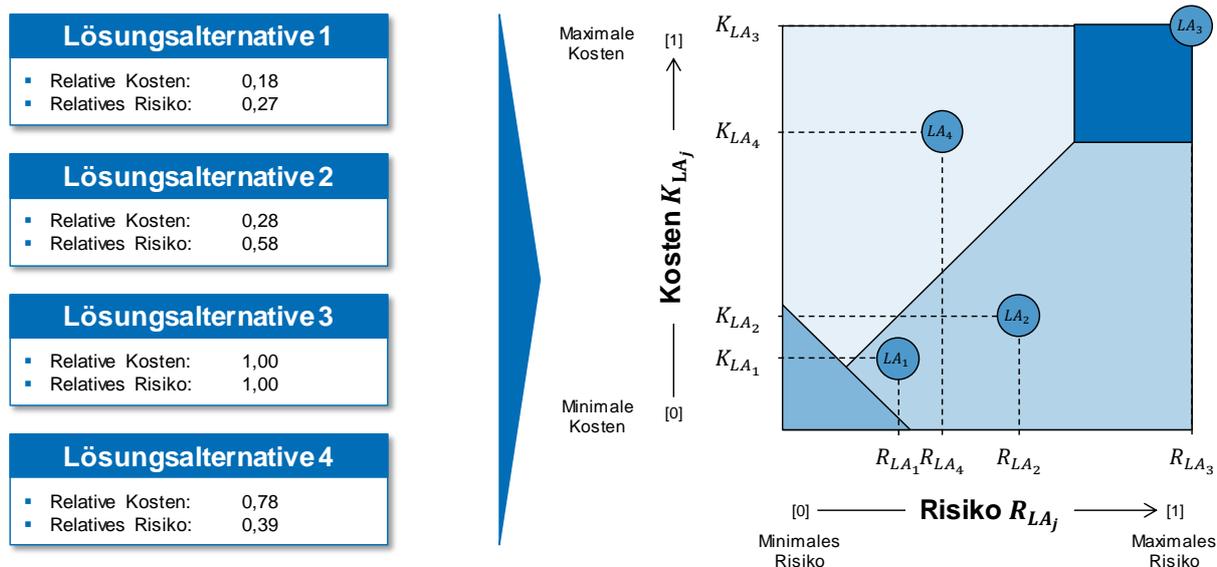


Abbildung 4-8: Aufbau des Kosten-Risiko-Portfolios

Die Ergebnisse der dritten Forschungsprojektphase umfassen die Berechnung der relativen Kosten und des relativen Risikos der phasenspezifischen Lösungsalternativen sowie deren Einordnung in das Kosten-Risiko-Portfolio.

#### 4.4. Handlungsmaßnahmen zur operativen Lösungsraum-Steuerung

Ziel des Arbeitsschritts war es, Handlungsmaßnahmen aus dem Kosten-Risiko-Portfolio abzuleiten. Das Kosten-Risiko-Portfolio dient der übersichtlichen Gegenüberstellung von Kosten und Risiken in einem Portfolio. Durch die integrierte Bewertungslogik von Kosten- und Risikowerten können verschiedene Lösungsalternativen systematisch im Portfolio abgebildet werden. Auf der Ordinate werden die Kosten mit Werten zwischen 0 (minimale Kosten) und 1 (maximale Kosten) aufgetragen. Das Risiko wird auf der Abszisse von 0 (minimales Risiko) bis 1 (maximales Risiko) verortet. In Abbildung 4-9 sind die vier Handlungsfelder des Kosten-Risiko-Portfolios in Anlehnung an das Unsicherheits-Konvergenzgrad-Portfolio definiert (LUED16). Sie erleichtern die Interpretation des Kosten-Risiko-Portfolios durch generische Handlungsmaßnahmen. Das Handlungsfeld I beinhaltet die dreieckige Fläche in dem Kostenbereich von 0 bis 0,25 und dem Risikobereich von 0 bis 0,25. Das Handlungsfeld IV beschreibt die rechteckige Fläche kostenseitig von 0,75 bis 1 und risikoseitig von 0,75 bis 1. Das Handlungsfeld II befindet sich oberhalb der Winkelhalbierenden des Portfolios abzüglich der Anteile von Handlungsfeld I und IV. Entsprechendes gilt für Handlungsfeld III unterhalb der Winkelhalbierenden.

Im Folgenden werden die Handlungsempfehlungen je Handlungsfeld beschrieben. Liegt eine Lösungsalternative im Handlungsfeld I, so sollte sie weiterverfolgt werden. Hierbei entstehen lediglich geringe Kosten bei geringem Risiko. Lösungsalternativen, die aufgrund ihrer Werte

im Handlungsfeld II liegen, können verfolgt werden, da das verhältnismäßig geringe Risiko die hohen Kosten rechtfertigt. Unter Berücksichtigung der absoluten Kostenskala sollten Lösungsalternativen in der Regel weiterverfolgt werden. In Handlungsfeld III liegende Lösungsalternativen können verfolgt werden, jedoch ist das Risiko einer Zielverfehlung groß. Sind die absoluten Kosten überschaubar, können die Lösungsalternativen in der Regel weiterverfolgt werden. Lösungsalternativen, die in Handlungsfeld IV liegen, sollten ausführlich untersucht und diskutiert werden, da hohe Kosten bei hohem Risiko bestehen. Dabei ist zu beachten, dass die in diesem Handlungsfeld liegenden Lösungsalternativen unter Umständen aus strategischen Gründen für das Unternehmen relevant sein können.

Bei der Ableitung von Handlungsmaßnahmen für die jeweiligen Lösungsalternativen ist stets zu beachten, dass es sich um relative Kosten- und Risikowerte handelt. Die absolute Höhe der jeweiligen Werte darf deswegen nicht außer Acht gelassen, sondern muss berücksichtigt werden.

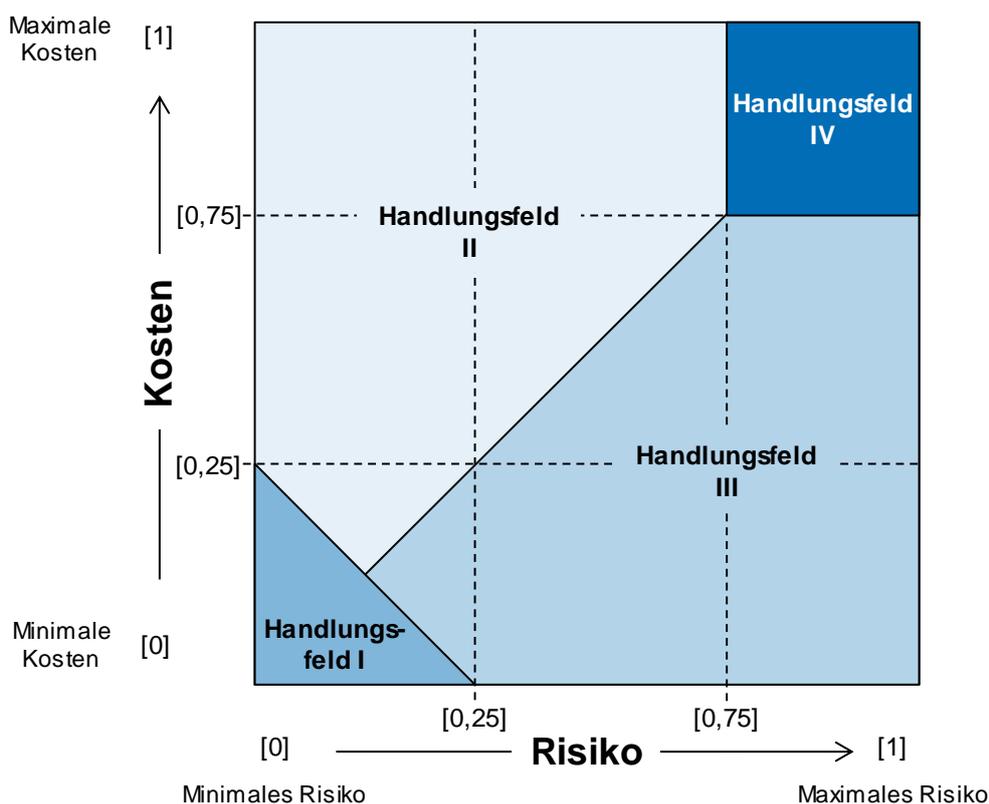


Abbildung 4-9: Kosten-Risiko-Portfolio mit Handlungsfeldern

Das Ergebnis der vierten Forschungsprojektphase umfasst die hergeleiteten Handlungsempfehlungen je Handlungsfeld im Kosten-Risiko-Portfolio, anhand derer eine Empfehlung zur Weiterverfolgung von Lösungsalternativen gemacht werden kann.

## 5. Ergebnistransfer in die Wirtschaft

In Kapitel 5 soll der Ergebnistransfer in die Wirtschaft aufgezeigt werden. Zur Validierung der Methodik und Sicherstellung der praktischen Relevanz wurde eine empirische Studie durchgeführt, deren Ergebnisse in Kapitel 5.1 vorgestellt werden. Anschließend wird in Kapitel 5.2 die Entwicklung einer anwendungsnahen Demonstrator-Lösung zur Erarbeitung des Kosten-Risiko-Portfolios vorgestellt, welche in Kombination mit einem Bedienungsleitfaden Industriepartnern zur Verfügung gestellt wurde.

### 5.1. Empirische Studie zur Validierung der Methoden [AS 600]

Im Rahmen des Forschungsprojekts „InnoSpace“ wurde eine empirische Studie zur Validierung der Methoden durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebogenstudie erläutert. Ihr Ziel war es, die Verbreitung des Ansatzes der Lösungsraum-Steuerung zur Steigerung der Entwicklungseffizienz in der Arzneimittelbranche zu ermitteln.

An der empirischen Fragebogenstudie, bestehend aus 28 Fragen, haben 35 Unternehmen teilgenommen. Von den teilnehmenden Unternehmen haben 76 % eine Mitarbeiterzahl von unter 500 Mitarbeitern und 63 % einen jährlichen Umsatz von weniger als 100 Mio. Euro. Somit gehört ein Großteil der befragten Unternehmen dem Sektor der klein- und mittelständischen Unternehmen an, was die typischen Unternehmensverhältnisse in der deutschen Pharmaindustrie widerspiegelt.

Rund 33 % der befragten Unternehmen stellen Produkte im Bereich der Arzneimittel her. Werden zusätzlich die Produktkategorien Medizinprodukte und NEM<sub>1</sub>/EBD<sub>2</sub> betrachtet, liegt der Anteil der teilnehmenden Unternehmen, die dem Umfeld der Pharmaindustrie angehören, bei über 75 %. Die meisten Produkte der Unternehmen entstehen aus optimierenden Entwicklungen (33 %) sowie Neu-/Produktentwicklungen (27 %). Aber auch generische Entwicklungen (18%) und Indikationserweiterungen (16 %) werden von den Unternehmen durchgeführt. Nur 6 % der Unternehmen betreiben hingegen den Entwicklungsprojekttypen der Grundlagenforschung.

Insgesamt betreiben 66,6 % der befragten Unternehmen eine unsystematische Lösungsraum-Steuerung, wohingegen 33,4 % den Lösungsraum von Entwicklungsprojekten systematisch steuern. Diejenigen Unternehmen, die die Lösungskonzepte unmittelbar zu Beginn der Entwicklung bestimmen (11,0 %) sowie diejenigen, die das Lösungskonzept nach sporadischer Betrachtung mehrerer Konzeptalternativen (55,6 %) festlegen, bilden die Gruppe der Nicht-

---

<sup>1</sup> Nahrungsergänzungsmittel  
<sup>2</sup> Ergänzende bilanzierte Diät

Anwender einer systematischen Lösungsraum-Steuerung. Eine systematische Lösungsraum-Steuerung und die Festlegung auf ein finales Lösungskonzept erfolgt bei 27,8 % der befragten Unternehmen nach regulärer Betrachtung mehrerer Konzepte. Nur 5,6 % der befragten Unternehmen legen sich nach einem definierten Auswahl- und Reduktionsprozess auf ein finales Lösungskonzept fest (vgl. Abbildung 5-1).

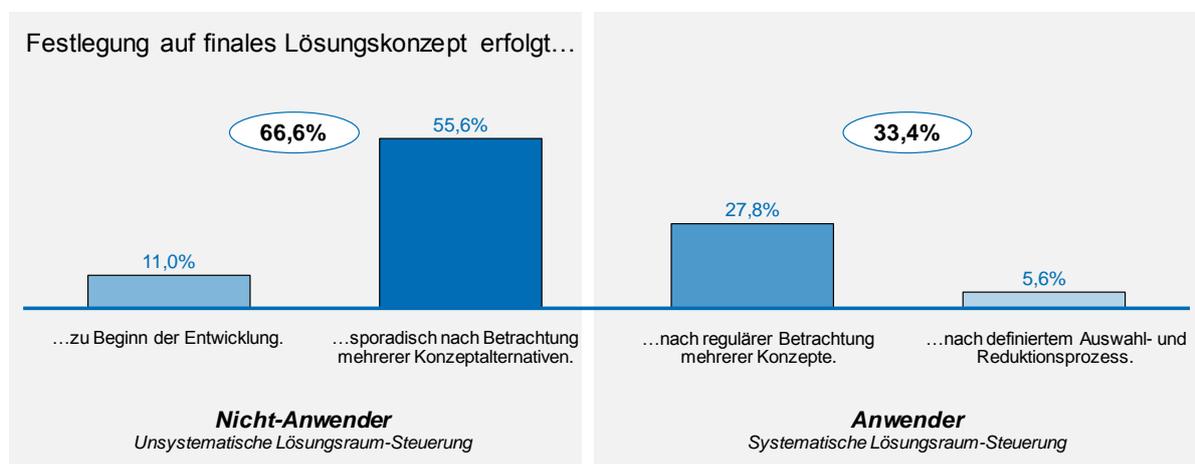


Abbildung 5-1: Anwendungsgrad einer systematischen Lösungsraum-Steuerung

Neben der Aufnahme der Verbreitung einer systematischen Lösungsraum-Steuerung zielte die Studie darauf ab, die Phasen des Entwicklungsprozesses zu validieren und die Verwendung von Lösungsalternativen innerhalb der einzelnen Entwicklungsphasen zu prüfen.

Am Anfang eines Entwicklungsprozesses steht die Phase *Screening*, in der eine Vielzahl an Wirkstoffen hinsichtlich der Erfüllung der gewünschten Wirkung getestet wird. Hinzu kommen chemische Tests, Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie Verteilungsuntersuchungen. 42 % der befragten Unternehmen verfolgen in dieser Phase verschiedene Lösungsalternativen (vgl. Abbildung 5-2).

Im Anschluss an das Screening folgt die Phase der *Prälinik*, in der die Voraussetzungen für spätere klinische Prüfungen am Menschen geschaffen werden. Dabei werden die aus dem Screening favorisierten Substanzen hinsichtlich Toxikologie, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik in Zellversuchen und an Tiermodellen getestet. In dieser Entwicklungsphase verfolgen weniger als 20 % der befragten Unternehmen verschiedene Lösungsalternativen.

Während der *Pharmazeutischen Entwicklung* wird die optimale Darreichungsform identifiziert. Die Entwicklung der Formulierung, des Herstellprozesses und der analytischen Methoden sowie die Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen gehören zu dieser Entwicklungsphase. Auffällig ist der hohe Anteil der Unternehmen, welche in dieser Phase alternative Lösungen verfolgen (84 %). So ist in dieser Phase der Anteil an Unternehmen, welche verschiedene Lösungsalternativen betrachten, höher als in der Screening-Phase.

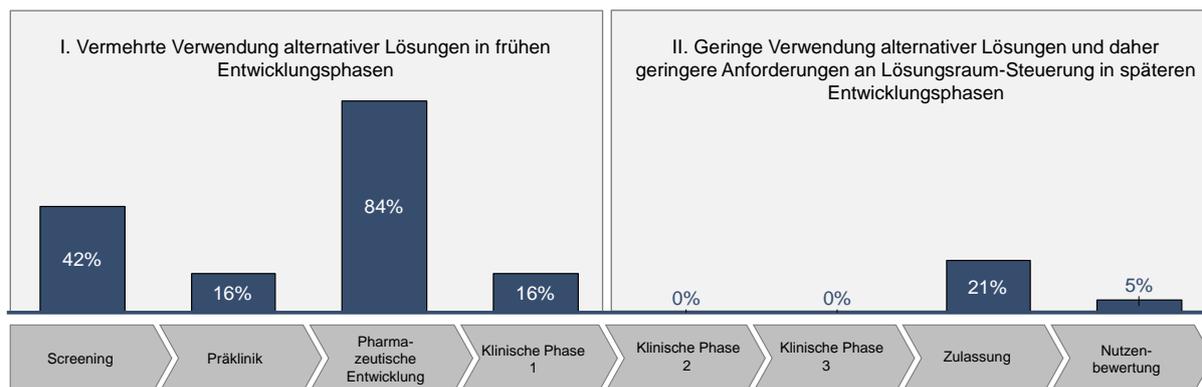


Abbildung 5-2: Verwendung von Lösungsalternativen

In der nachfolgenden *Klinischen Phase 1*, in der die entwickelte Substanz an meist gesunden Probanden (20 bis 80 Probanden) hinsichtlich Verträglichkeit getestet wird, wird der Lösungsraum von den meisten Unternehmen bereits stark eingeschränkt. Nur noch 16 % der befragten Unternehmen verfolgen hier alternative Lösungen.

In den darauffolgenden Entwicklungsphasen *Klinische Phase 2* und *Phase 3* werden die Wirkstoffe an Patienten erprobt. Zunächst wird in *Phase 2* an 100 bis 300 Patienten die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung genauer untersucht, woraufhin in *Phase 3* ein weltweiter Rollout mit einer großen Anzahl von Patienten gestartet wird, um den Wirkstoff zu erproben. In diesen Phasen verfolgen die Unternehmen keine verschiedenen Lösungsalternativen.

Ist die Erprobung abgeschlossen, muss die *Zulassung* des Medikaments für verschiedene Märkte bei den jeweiligen nationalen bzw. europäischen Zulassungsbehörden durchgeführt werden. Etwa ein Fünftel der Unternehmen verfolgen in dieser Phase verschiedene Lösungsalternativen, hier als „Zulassungsstrategien“ zu interpretieren.

Unmittelbar nach Markteinführung muss eine *Nutzenbewertung* des eingeführten Medikaments durchgeführt werden. Der Zusatznutzen wird anhand eines Vergleichs mit dem zu diesem Zeitpunkt aktuellen Goldstandard ermittelt. Dies ist zwingend erforderlich, damit die gesetzlichen Krankenkassen die Entscheidung treffen, ob und zu welchem Kurs sie das Medikament ausgeben. Lediglich fünf Prozent der Unternehmen betrachten in dieser Phase unterschiedliche Lösungsalternativen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass ein Großteil der befragten Unternehmen derzeit noch keine systematische Lösungsraum-Steuerung in den Innovationsprozess integriert hat, obwohl verschiedene Lösungsalternativen in den einzelnen Entwicklungsphasen betrachten werden. Die Unternehmen verfolgen vor allem in den frühen Entwicklungsphasen vermehrt alternative Lösungen. Zwar betrachten auch diverse Unternehmen in der Phase Zulassung verschiedene

Lösungsalternativen (vgl. Abbildung 3-3), jedoch entstehen diese durch alternative Zulassungsverfahren und nicht durch alternative Lösungsmöglichkeiten der Arzneimittelhersteller hinsichtlich eines Medikaments.

Der hohe Anteil der befragten Unternehmen, die in den Phasen *Screening* und *Pharmazeutische Entwicklung* verschiedene Lösungsalternativen verfolgen, wird durch zwei Teil-Entwicklungsprozesse hervorgerufen. Zunächst wird ein passender Wirkstoff in den Entwicklungsphasen *Screening* und *Prälinik* entwickelt, woraufhin in den folgenden Phasen das Medikament als solches aus dem Wirkstoff weiterentwickelt wird.

Der Grund dafür, dass Unternehmen keine systematische Lösungsraum-Steuerung einführen, hängt mit den vermeintlichen Problemen und Risiken zusammen. Die befragten Unternehmen sehen vor allem das fehlende Verständnis einer systematischen Lösungsraum-Steuerung, einen erhöhten Ressourcenbedarf sowie eine sich schwierig gestaltende Definition von Zielen und Anforderungen als Probleme. Hinzu kommen Risiken hinsichtlich einer Kostenüberschreitung aufgrund von alternativen Lösungen, der Parallelität von Teilprojekten und somit einem erhöhten Managementaufwand sowie hinsichtlich der Verfolgung unterschiedlicher Projektziele.

Die Darstellung der Auswirkungen einer systematischen Lösungsraum-Steuerung erfolgte anhand der Dimensionen Kosten, Budget, Zeit und Erfolgsquote (vgl. Abbildung 5-3). So sind bei rund 29 % der Unternehmen durch die Einführung einer Lösungsraum-Steuerung die Entwicklungskosten von Entwicklungsprojekten gesunken. Ein Anstieg der Entwicklungskosten fand bei rund 35 % statt, bei weiteren 35 % hatte die Einführung keine Auswirkung auf die Entwicklungskosten. Somit wirkt sich die Einführung einer systematischen Lösungsraum-Steuerung bei 64 % positiv oder neutral auf die Entwicklungskosten aus. Betrachtet man die Einhaltung des vorgegebenen Budgets, so konnten 47 % der teilnehmenden Unternehmen keine Veränderung gegenüber der Ausgangssituation feststellen. Bei weiteren 24 % hat sich die Budgeteinhaltung verbessert. Somit ist die Budgetsituation bei den meisten Unternehmen besser oder unverändert (71 %), wohingegen nur ein Teil der Unternehmen mit steigenden Budgetverfehlungen zu kämpfen hat (29 %).

Die größte positive Auswirkung der Einführung einer systematischen Lösungsraum-Steuerung ist in Bezug auf die Einhaltung der Zeit festzustellen. Bei insgesamt 82% der anwendenden Unternehmen wurde die Einhaltung der zeitlichen Rahmenbedingungen verbessert oder ist konstant geblieben. Nur bei einem kleinen Anteil der Unternehmen hat die systematische Betrachtung und Steuerung von Lösungsalternativen zu Zeitverzögerungen geführt. In Bezug auf

die Erfolgswahrscheinlichkeit eines Entwicklungsprojekts hat die Einführung einer systematischen Lösungsraum-Steuerung bei einem Großteil der Unternehmen (77 %) positive oder keine Auswirkungen.

Die Anwendung der Lösungsraum-Steuerung im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln führt somit weder zu höheren Kosten noch zu einer längeren Projektlaufzeit. Vielmehr zeigen die Studienergebnisse, dass eine gute Lösungsraum-Steuerung bei richtiger Anwendung sogar ihr grundlegendes Ziel zur Kosten- und Zeitreduktion ermöglicht.

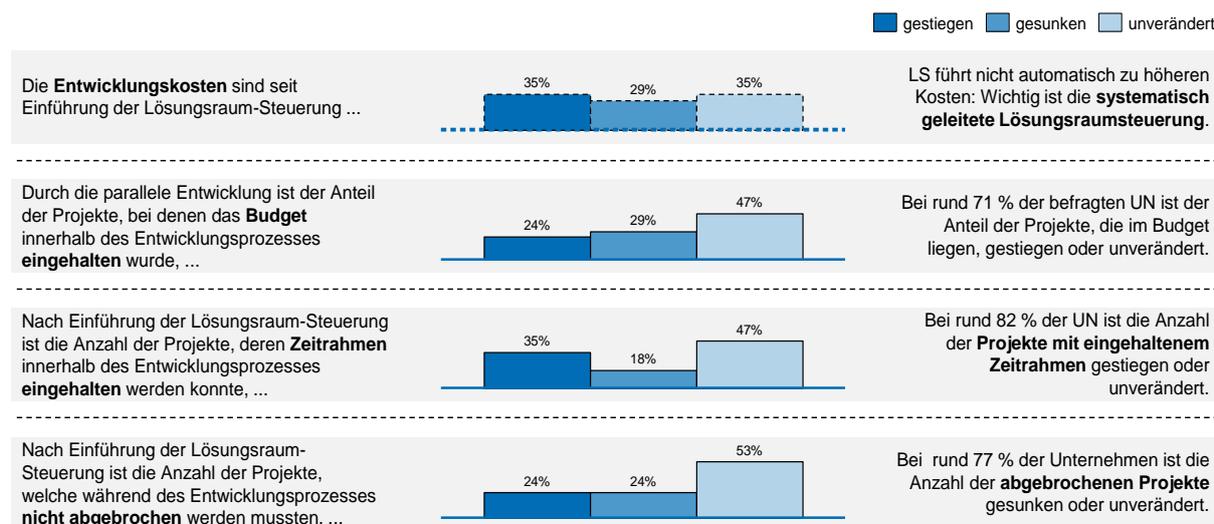


Abbildung 5-3: Auswirkungen der Lösungsraum-Steuerung

## 5.2. Entwicklung einer anwendungsnahen Demonstrator-Lösung [AS 500/700]

Ziel dieses Arbeitspaketes war die Entwicklung einer anwendungsnahen Demonstrator-Lösung. Um die erarbeiteten Ergebnisse und die gewonnenen Erkenntnisse den Unternehmen der Arzneimittelbranche zugänglich zu machen, wurden diese in Form eines webbasierten Softwaretools implementiert. Das Softwaretool unterstützt bei der Bewertung von Lösungsalternativen und Entwicklungsprojekten hinsichtlich der im Forschungsprojekt erarbeiteten Kriterien Risiko und Kosten. Ferner lassen sich darin die Zusammenhänge zwischen diesen Größen abbilden und typologisieren.

### Anforderungen

Die folgenden Anforderungen an einen Demonstrator wurden workshopbasiert ermittelt. Er muss intuitiv bedienbar sowie klar strukturiert sein, eine übersichtliche Darstellung muss gewährleistet sein. Die Speicherung von Projektdaten muss im Tool gewährleistet sein. Des

Weiteren muss die Möglichkeit vorhanden sein, neben der Auswahl der vordefinierten Freiheitsgrade, Kostentreiber und Risikofaktoren phasenspezifisch weitere dieser genannten Elemente zu ergänzen. Nur so kann die Anwendbarkeit und unternehmensspezifische Tauglichkeit sichergestellt und der Ergebnistransfer gefördert werden. Das Software-Tool soll darüber hinaus webbasiert realisiert werden, wenngleich dies eine erhöhte Anforderung an die Datensicherheit stellt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass der Zusatzaufwand durch Installation, Wartung und Pflege der unternehmensinternen IT-Abteilungen minimiert wird.

### **Umsetzung**

Die Erstellung des Kosten-Risiko-Portfolios mithilfe des Demonstrators erfolgt in einem sechsstufigen Vorgehen (vgl. Abbildung 5-4). Im ersten Schritt können die relevanten Entwicklungsphasen mit den entsprechenden Freiheitsgraden ausgewählt werden. Hierbei besteht die Möglichkeit, weitere Freiheitsgrade hinzuzufügen. Anschließend werden die relevanten Kostentreiber identifiziert, gegebenenfalls werden weitere Kostentreiber ergänzt und bewertet. Über eine drop-down Auswahlleiste kann je Kostentreiber die relative Höhe der Kosten und je Lösungsalternative die Relevanz des Kostentreibers ausgewählt und damit die Bewertung vorgenommen werden. Dazu berechnet der Demonstrator aus den Eingaben die relativen Kosten je Lösungsalternative im Verhältnis zu den maximal möglichen Kosten (100%). Im dritten Schritt werden die relevanten Risikofaktoren identifiziert und gegebenenfalls neue Risikofaktoren hinzugefügt und bewertet. Die Risikobewertung kann in einem vierten Schritt über eine drop-down Auswahl der Eintrittswahrscheinlichkeit und des Schadenspotenzials je Lösungsalternative vorgenommen werden. Der Demonstrator errechnet das relative Risiko je Lösungsalternative in Bezug auf das maximal mögliche Risiko (100%). Anschließend erfolgt im fünften Schritt automatisiert der Aufbau des Kosten-Risiko-Portfolios. Unter Beachtung der Handlungsempfehlungen kann im letzten Schritt die Auswahl der präferierten Lösungsalternative erfolgen.

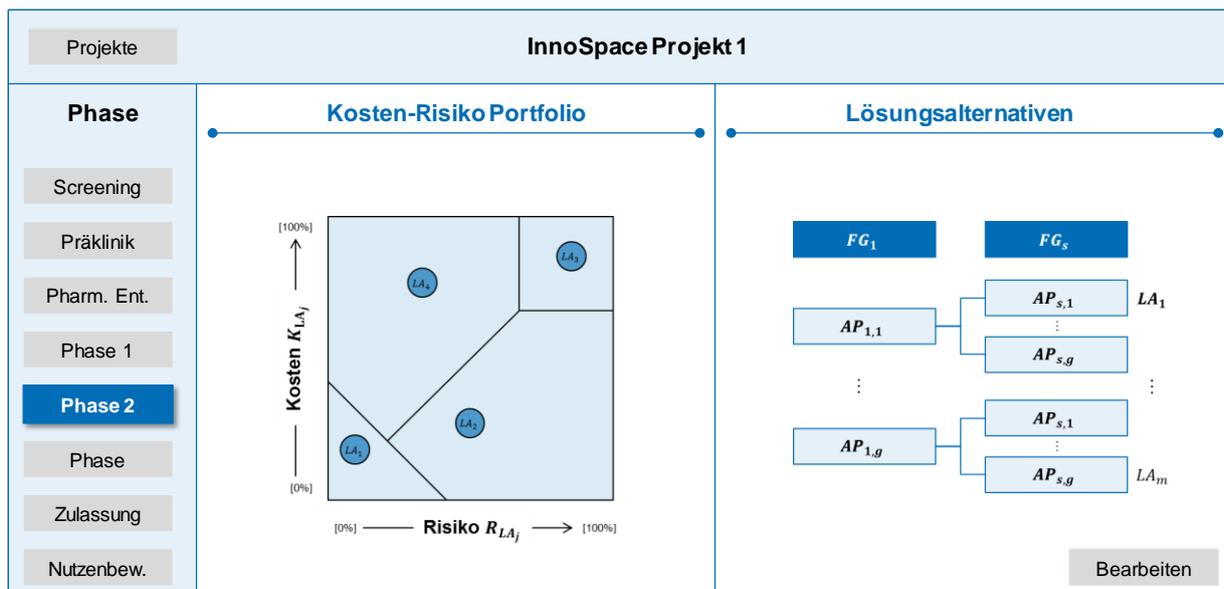


Abbildung 5-4: Ansicht des webbasierten Demonstrator-Cockpits

Alle Vorgehensschritte wurden in einem Leitfaden zur Bedienung der Demonstrator-Lösung dokumentiert und den interessierten Unternehmen gemeinsam mit einem Zugang zur Web-Plattform für die Software zur Verfügung gestellt. Dadurch wurde es mittelständischen Arzneimittelherstellern ermöglicht, die entwickelte Methodik anforderungsgerecht im Rahmen von eigenen Entwicklungsprojekten einzusetzen. Das große Interesse an der Software Lösung impliziert die Anwendungsgerechtigkeit, welche bei der gesamten Bearbeitung des Forschungsprojektes stets im Vordergrund gestanden hat.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem abschließenden Kapitel werden zunächst die Kernergebnisse des Forschungsprojekts „InnoSpace“ zusammengefasst. Anschließend wird der Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf gerichtet.

Ziel des Forschungsprojekts zur risikobasierten Lösungsraum-Steuerung von Entwicklungsprojekten in der Arzneimittelbranche war die Verbesserung der Innovationsproduktivität von mittelständischen Unternehmen. Mittels einer Fragebogenstudie, an der 35 Unternehmen teilgenommen haben, wurde die Methodik validiert.

Trotz des kostenintensiven und langfristigen Innovationsprozesses legt die Mehrheit der Unternehmen das finale Lösungskonzept entweder zu Beginn der Entwicklung oder nach sporadischer Betrachtung mehrerer Lösungsalternativen fest. Somit wird keine systematische Lösungsraum-Steuerung im Sinne einer frühen Aufweitung des Lösungsraums und einer entwicklungsbegleitenden Eingrenzung der Lösungsalternativen betrieben, obwohl viele Unternehmen verschiedene Lösungsalternativen in den frühen Phasen des Entwicklungsprozesses betrachten.

Ursächlich für die geringe Anzahl an Unternehmen, die eine systematische Lösungsraum-Steuerung in den Innovationsprozess integriert haben, ist das vermeintliche Risiko von steigenden Kosten und einer verlängerten Entwicklungszeit durch die Betrachtung von verschiedenen Lösungskonzepten. Die Studie widerlegt diese Befürchtungen durch die Erfahrungen der Unternehmen, die bereits Anwender der systematischen Lösungsraum-Steuerung sind. Vielmehr wird durch die erfolgreiche Einführung das Ziel einer Kosten- und Zeitreduktion erreicht.

Aufbauend auf den Studienergebnissen wurde eine integrierte Bewertungslogik zur Steuerung des Lösungsraumes in Abhängigkeit vom Entwicklungsprojekttyp für kleine und mittelständische Arzneimittelhersteller abgeleitet. Dazu erfolgte die Modellierung der Wirkzusammenhänge zwischen den relevanten Dimensionen Risiko, Kosten und Zeit. Anschließend wurde eine Demonstratorlösung in Form eines Softwaretools aufgebaut, um die Ergebnisse für die Unternehmen anwendbar zu machen. Mithilfe dieser Softwarelösung werden die Wirkzusammenhänge zwischen den einzelnen Dimensionen abgebildet und typologisiert. Durch eine anwenderfreundliche Gestaltung des Softwaretools wurde die Handhabung vereinfacht und der Ergebnistransfer sichergestellt.

Aufbauend auf den Ergebnissen des Forschungsprojektes wurden zwei Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsvorhaben identifiziert. Einerseits sollte geprüft werden, in welcher Form

eine Automatisierung der entwickelten Methodik durch systemfallende Daten möglich ist. Dabei sind die Anforderungen an die Inputdaten in Bezug auf Menge, Art und Qualität zu definieren und anschließend mit den vorhandenen Daten im Entwicklungsumfeld abzugleichen. Ein weiterer Ansatzpunkt stellt die aufbau- bzw. ablauforganisatorische Ausgestaltung der Lösungsraum-Steuerung in Entwicklungsprozessen dar. Die systematische Bewertung der nachfolgenden Lösungsräume erfolgt in der produzierenden Industrie bereits heute basierend auf Ansätzen der agilen Entwicklung. Die Übertragung von Ansätzen zur Agilisierung des Entwicklungsprozesses von Arzneimitteln birgt ein großes Potenzial, Neuprodukte zukünftig mit höherem Kundenerfüllungsgrad in einer kürzeren Time-to-market zu entwickeln.

## Literaturverzeichnis

- [AMG15] Richtlinie AMG (Dezember 2015). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln.
- [ARNO12] Arnoscht, J.; Aryobsei, A.; Lean Innovation: Wie effizient ist Ihre Entwicklungsabteilung?, Complexity Management Journal 02/2012, S.8-12
- [BFAD13] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. URL: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/_node.html) [Stand: 2013]
- [BMGG16] Bundesministerium für Gesundheit: Arzneimittel. URL: <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/a/das-gesetz-zur-neuordnung-des-arzneimittelmarktes-amnog.html> [Stand: 10.02.2016]
- [BPIF12] BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Pharmadaten 2012. URL: [http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten\\_2012\\_DE.pdf](http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2012_DE.pdf) [Stand: 12.2012]
- [BPIF14] BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Pharmadaten 2014. URL: [http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten\\_2014\\_DE.pdf](http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2014_DE.pdf) [Stand: 10.2014]
- [CARD01] Cardinal, L.: Technological Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Use of Organizational Control in Managing Research, 12(1),19-36, 2001
- [DELL11] Dellas, C.: Crashkurs Pharmakologie, 3. Aufl. München: Urban&Fischer Verl., 2011
- [FLED15b] DocCheck Flexikon – Das Medizinlexikon zum Medmachen: Arzneimittel. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Arzneimittelentwicklung> [Stand: k.A.]
- [FLED15c] DocCheck Flexikon – Das Medizinlexikon zum Medmachen: Arzneimittel. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Phase-II-Studie> [Stand: k.A.]
- [FLED15d] DocCheck Flexikon – Das Medizinlexikon zum Medmachen: Arzneimittel. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Phase-III-Studie> [Stand: k.A.]
- [GBAI15] Gemeinsamer Bundesausschuss: (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/> [Stand: 12.01.2015]
- [GRAE11] Gräfe, K. H.; Lutz, W.; Bönisch, H.: Pharmakologie und Toxikologie, Georg Thieme Verlag KG, 2011
- [HERD14] Herdegen, T.: Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 3. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme, 2014
- [KINK04] Kinkel, S.; Lay, G.: Automobilzulieferer in der Klemme. Fraunhofer-ISI, Karlsruhe, 2004
- [KRUE97] Krüger, W.: Kernkompetenz-Management. Steigerung von Flexibilität und Schlagkraft im Wettbewerb, Wiesbaden, Gabler, 1997
- [LEND09] Lenders, M.: Beschleunigung der Produktentwicklung durch Lösungsraum-Management, Aachen, Apprimus-Verlag, 2009
- [LUED16] Lüdtke, B.: Lösungsraum-Steuerung in der Produktentwicklung, Aachen, Apprimus-Verlag, 2016
- [NORD15] Nordmark-Pharma, Pharmazeutische Entwicklung. URL: <http://www.nordmark-pharma.de/de/f-e/pharmazeutische-entwicklung/kernkompetenzen.html> [Stand: k.A.]
- [NOVA15] Novartis Pharma, Phasen der Arzneimittelentwicklung. URL: <https://www.novartis.ch/de/phasen-der-arzneimittelentwicklung> [Stand: k.A.]

- [PHAR15] Pharmazeutische Zeitung – PZ, Pharmamarkt 2014: Umsatzwachstum um 6 Prozent: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 20.02.2015
- [PUEM05] Pümpin, C.; Amann, W.: SEP – strategische Erfolgspositionen. Kernkompetenzen aufbauen und umsetzen, Bern: Haupt, op. 2005
- [REIC09] Reichwald, R.; Piller, F.: Interaktive Wertschöpfung. Open Innovation, Individualisierung und neue Formen der Arbeitsteilung, Gabler, Wiesbaden 2009
- [SCHU10] Schuh, G.; Baum, H.; Lenders, M.; Müller, J.: Lean Innovation – Effizienzsteigerung bei der Entwicklung fluidtechnisch-mechatronischer Systeme. Wt Werkstatttechnik online, Jahrgang 100, Heft 4, Springer-CDI-Verlag, 2010
- [SCHU13] Schuh, G.: Lean Innovation, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2013
- [SCHU13d] Schuh, G.; Rudolf, S.; Riesener, M.: Lean Innovation in der Arzneimittelbranche - Steigerung der Innovationsproduktivität mittelständischer Arzneimittelhersteller durch strategisch orientierte Zielbildung, Apprimus-Verlag, Aachen, 2013
- [STAT15] statista - Das Statistik-Portal, Anteil der Forschungs- und Entwicklungsausgaben am Gesamtumsatz der Pharmaindustrie in den Jahren 2006 bis 2020. URL: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/311796/umfrage/anteil-der-forschungs-und-entwicklungsausgaben-am-gesamtumsatz-der-pharmaindustrie/> [Stand: k.A.]
- [STRA13] Strampp, W.: Lineare Algebra mit Mathematica und Maple., Springer, 2013
- [UNID15] Grandoch, M.: Institut für Pharmakologie Universitätsklinikum Essen: Arzneimittelprüfung. URL: [https://www.uni-due.de/imperia/md/content/pharmakologie/arzneimittelpr\\_fung\\_internetversion.pdf](https://www.uni-due.de/imperia/md/content/pharmakologie/arzneimittelpr_fung_internetversion.pdf) [Stand: k.A.]
- [VFAA14] VfA – Die forschenden Pharma-Unternehmen, So entsteht ein neues Medikament, 18.02.2014, URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> [Stand: 18.02.2014]
- [VFAA14] VfA – Die forschenden Pharma-Unternehmen, So entsteht ein neues Medikament, 18.02.2014, URL: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/so-entsteht-ein-medikament.html> [Stand: 18.02.2014]
- [VFAD10] VfA – Die forschenden Pharma-Unternehmen, Wie entsteht ein neues Medikament, 19.November.2010, URL: <https://www.vfa.de/download/wie-entsteht-ein-neues-medikament.pdf> [Stand: 19.11.2010]
- [WOMA04] Womack, J.; Jones, D.: Lean Thinking, Frankfurt: Campus, 2004

# Anhang

## Phasensteckbriefe und Definitionen

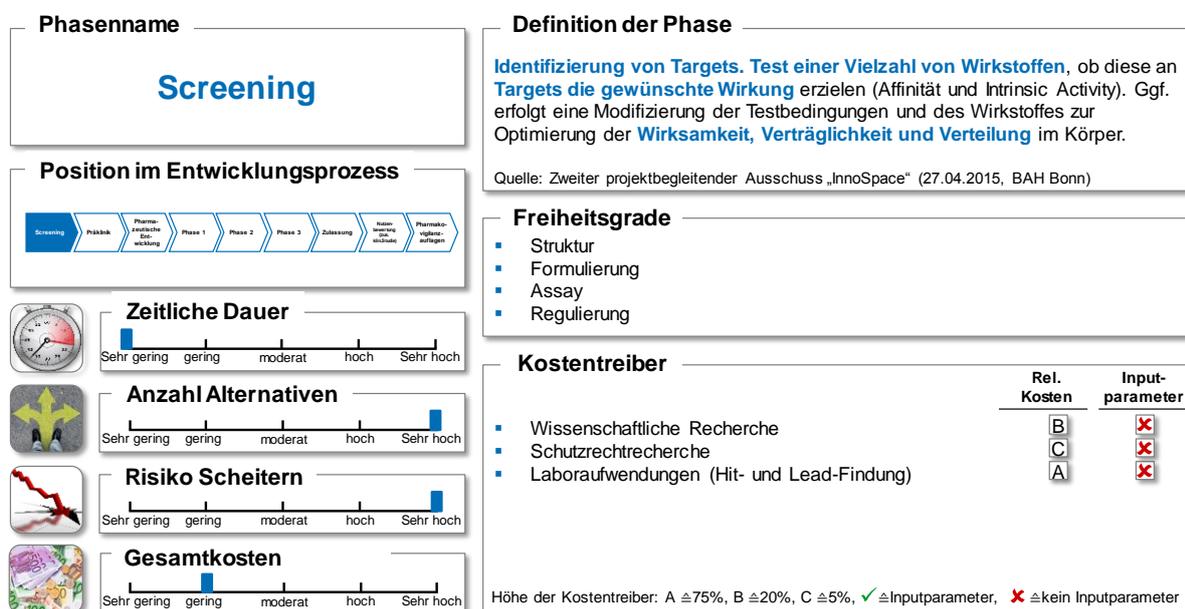


Abbildung A- 1: Phasensteckbrief Screening

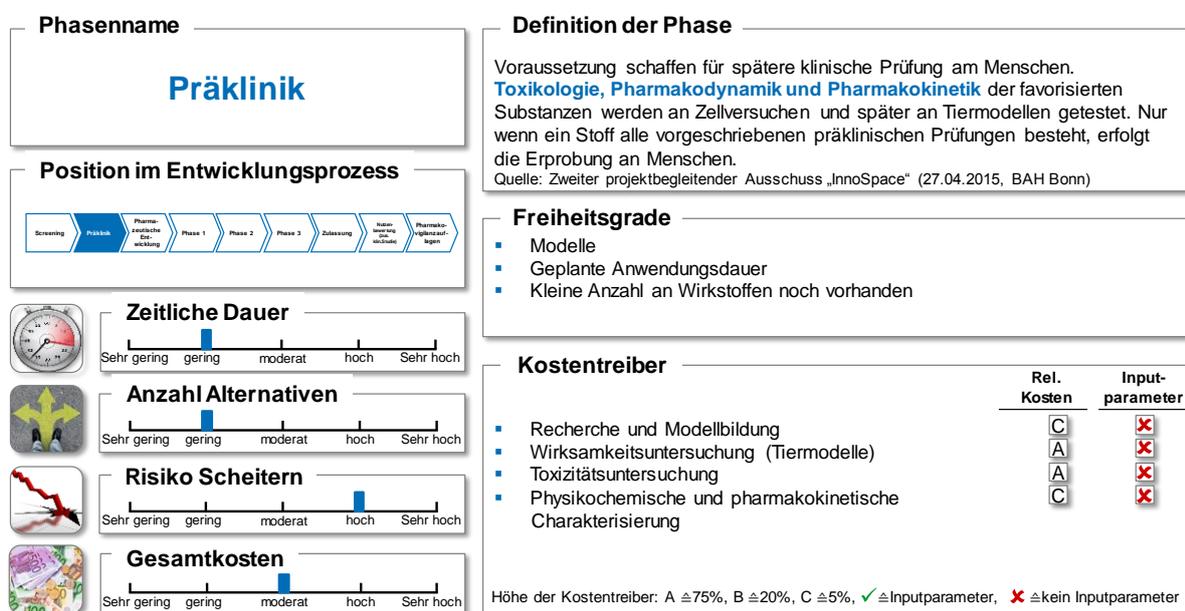


Abbildung A- 2: Phasensteckbrief Prälinik

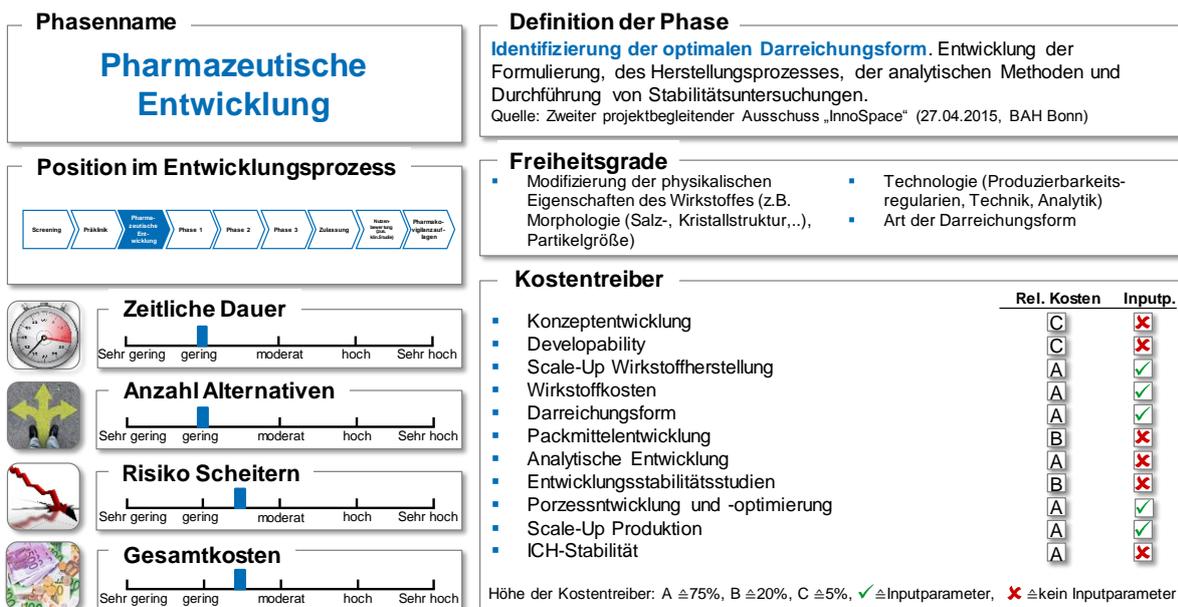


Abbildung A- 3: Phasensteckbrief Pharmazeutische Entwicklung

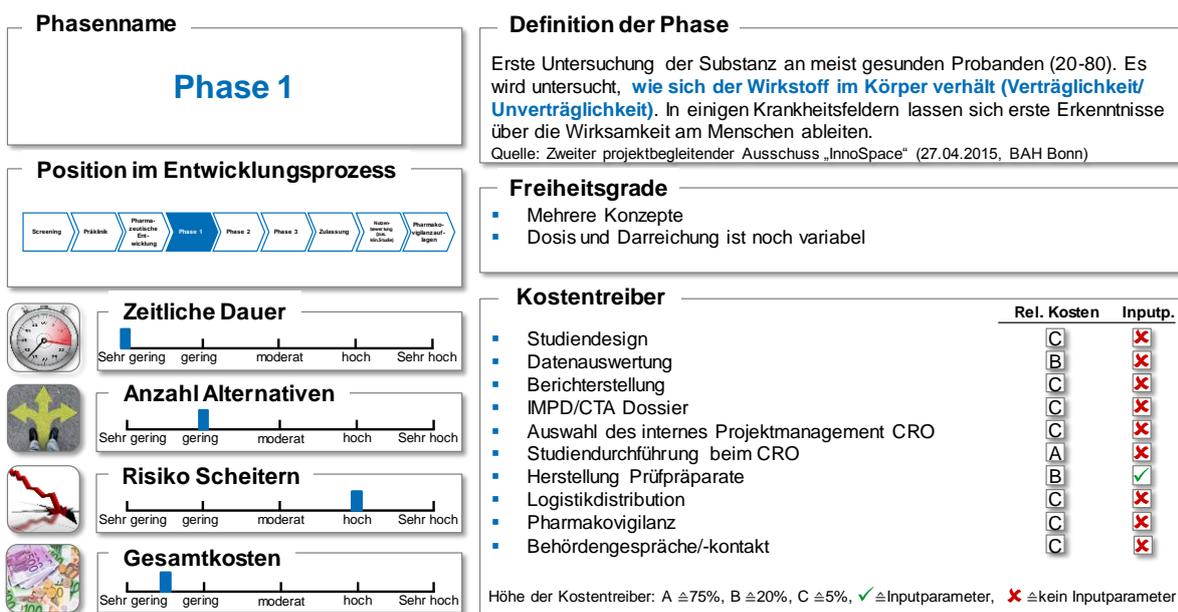


Abbildung A- 4: Phasensteckbrief Phase 1

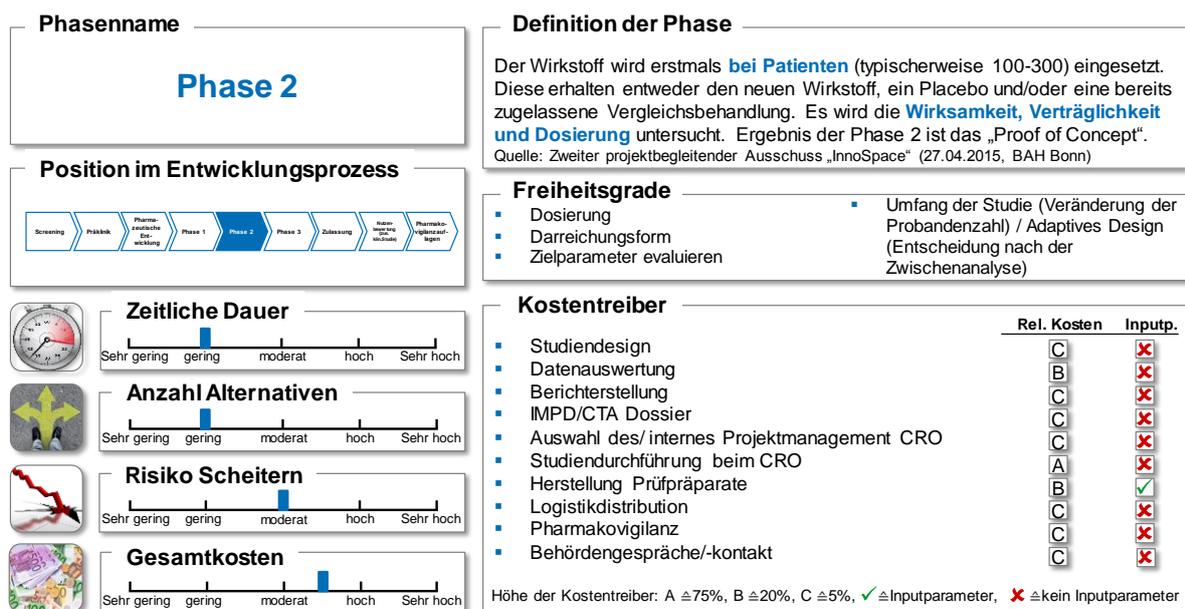


Abbildung A- 5: Phasensteckbrief Phase 2

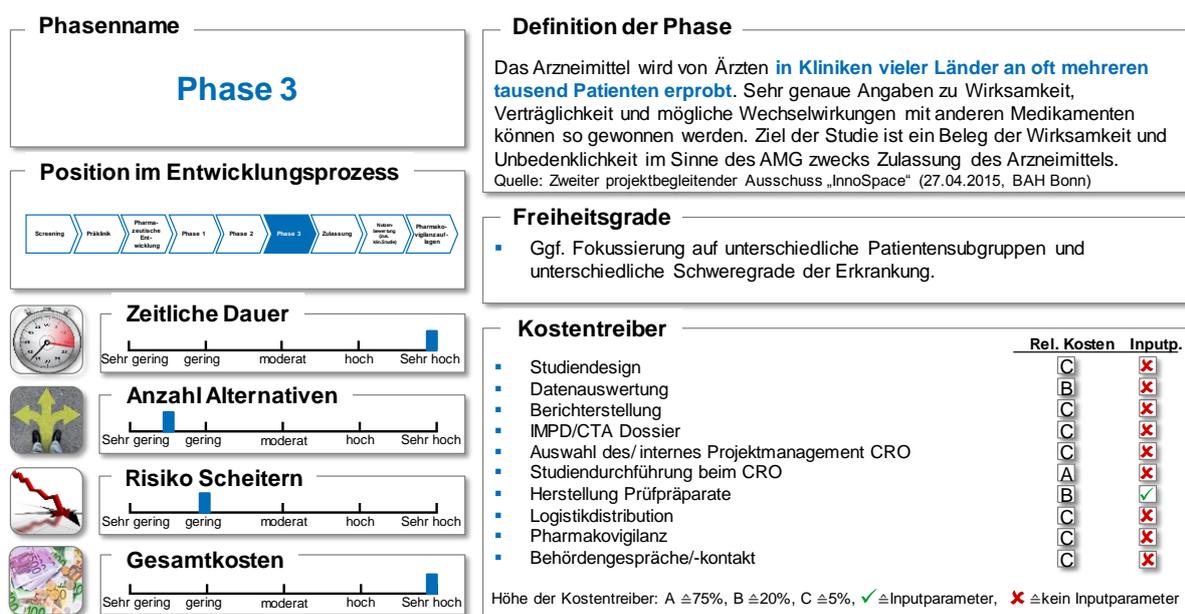


Abbildung A- 6: Phase 3

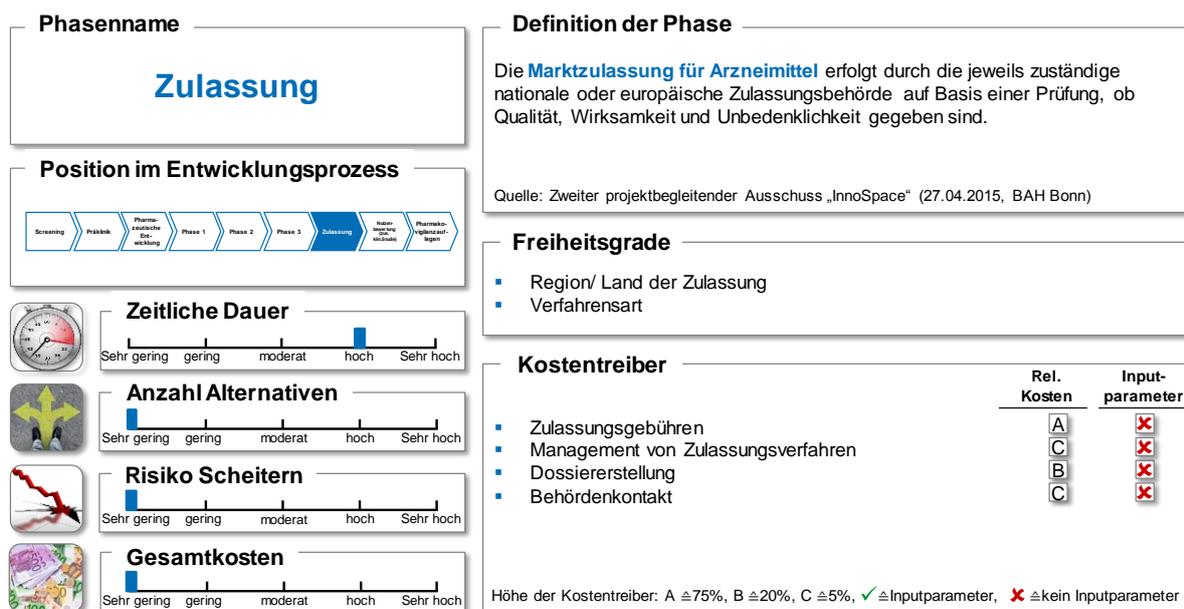


Abbildung A- 7: Phasensteckbrief Zulassung

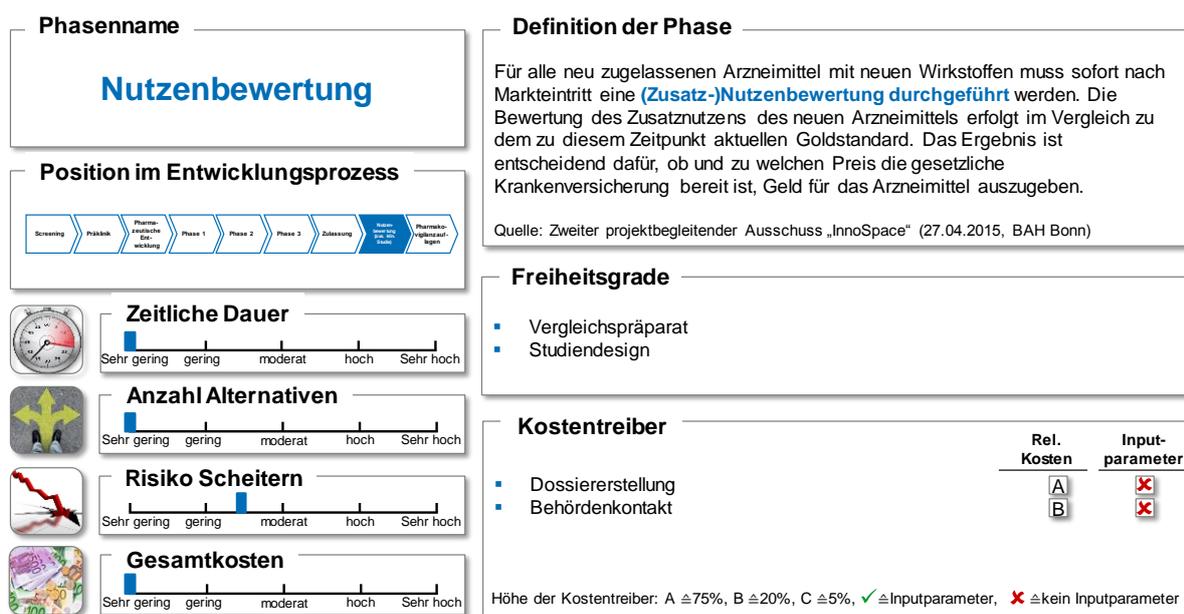


Abbildung A- 8: Phasensteckbrief Nutzenbewertung

| Definition                 |  |
|----------------------------|--|
| <b>Anzahl Alternativen</b> | Anzahl verfolgter Arzneimittelalternativen   |
| <b>Freiheitsgrade</b>      | Ein Freiheitsgrad kann als eine Möglichkeit zur Festlegung von Eigenschaften eines Systems verstanden werden   |
| <b>Kostentreiber</b>       | Die Gesamtkosten einer Entwicklungsphasen ergeben sich aus den Kostentreibern der Phase  |
| <b>Gesamtkosten</b>        | Gesamtkosten der Entwicklungsphase im Verhältnis zu den übrigen Entwicklungsphasen   |
| <b>Risiko Scheitern</b>    | Risiko für das Scheitern der Entwicklungsanstrengungen   |
| <b>Zeitliche Dauer</b>     | Zeitliche Dauer für das Durchlaufen einer Entwicklungsphase  |
| <b>Relative Kosten</b>     | Anteilige Kosten innerhalb einer Entwicklungsphase   |
| <b>Inputparameter</b>      | Kostentreiber, die Inputparameter sind, müssen für die jeweilige Entwicklungsphase und das entsprechende Entwicklungsprojekt definiert werden und sind für die Höhe der anderen Kostentreiber maßgeblich |

| Abkürzungen |   |
|-------------|---|
| <b>AMG</b>  | Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz)  |
| <b>CRO</b>  | Contract Research Organisation  |
| <b>CTA</b>  | Clinical Trial Application  |
| <b>ICH</b>  | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| <b>IMPD</b> | Investigational Medicinal Product Dossier   |

| Grundlegende Anmerkungen |   |
|--------------------------|---|
| <b>Prozessfolge</b>      | Die Reihenfolge der Entwicklungsphasen wurde vereinfachend als linear angenommen. Iterationsschleifen sollten weitestgehend vermieden werden, treten in der Realität jedoch auf |

Abbildung A- 9: Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Anmerkungen

|   |  |
|---|--|
| <b>Analytische Entwicklung</b>                | Entwicklung, Optimierung und Validierung von Analysemethoden gemäß ICH-Anforderungen für chemisch-synthetische sowie pflanzliche Wirksubstanzen                                    |
| <b>Arzneiformentwicklung</b>                  | Ermittlung optimaler Prozessbedingungen, Produkteigenschaften sowie Stoffmengen  |
| <b>Auswahl internes Projektmanagement CRO</b> | Aufstellung Projektteam zur Steuerung der Contract Research Organisation   |
| <b>Behördengespräche/-kontakt</b>             | Organisatorische Tätigkeiten   |
| <b>Berichterstellung</b>                      | Reporting  |
| <b>Darreichungsform</b>                       | Entwicklung der Darreichungsform   |
| <b>Datenauswertung</b>                        | Bestimmung einer geeigneten Methode zur Datenauswertung und Auswertung der Daten   |
| <b>Developability</b>                         | Entwicklungsfähigkeit von Neuprodukten, physikalische Machbarkeit  |
| <b>Dossiererstellung</b>                      | Erstellung eines Dossiers  |
| <b>Entwicklungsstabilitätsstudien</b>         | Durchführung von Stabilitätsstudien (z.B. unter Stressbedingungen) zur Identifizierung der geeigneten Primärpackmittel, Gewinnung erster Erkenntnisse über langfristige Stabilität |
| <b>Herstellung Prüfpräparate</b>              | Herstellung von Prüfpräparaten   |
| <b>ICH-Stabilität</b>                         | Angaben zu Qualität und Herstellung des Prüfproduktes, den toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen und Daten aus früheren klinischen Prüfungen                        |
| <b>IMPD/CTA Dossier</b>                       | IMPD/ CTA-Dossier als Basis für die Genehmigung klinischer Tests durch die zuständigen Behörden der EU   |
| <b>Konzeptentwicklung</b>                     | Entwicklung eines neuen Arzneimittelkonzeptes  |
| <b>Laboraufwendungen</b>                      | Hit- und Lead-Findung  |
| <b>Logistikdistribution</b>                   | Verfügbarkeit der Prüfpräparate für alle Studienteilnehmer sicherstellen: „Clinical Supply Chain Management“   |
| <b>Management von Zulassungsverfahren</b>     | Organisatorische Tätigkeiten   |

Abbildung A- 10: Darstellung relevanter Kostentreiber (I/II)

|  |  |
|--|--|
| <b>Physikochemische und pharmakokinetische Charakterisierung</b> | <u>Einordnung des Verhaltens eines Arzneimittels im menschlichen Körper:</u><br>Die <i>physikochemische Charakterisierung</i> des Arzneimittels verfolgt eine Beschreibung der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes. Die <i>pharmakokinetische Charakterisierung</i> beschreibt die Aufnahme des Arzneimittels (Resorption), Verteilung des Arzneimittels (Distribution), biochemischer Um- und Abbau (Metabolisierung) und Ausscheidung des Arzneimittels (Exkretion). |
| <b>Packmittelentwicklung</b>                                     | Entwicklung wirkstoffspezifischer Primär- und Sekundärverpackung   |
| <b>Pharmakovigilanz</b>  | Laufende und systematische Überwachung der Sicherheit eines Fertigarzneimittels für Mensch oder Tier mit dem Ziel, dessen unerwünschte Wirkungen zu entdecken, zu beurteilen und zu verstehen  |
| <b>Prozessentwicklung und -optimierung</b>                       | Entwicklung und Optimierung des Herstellungsprozesses  |
| <b>Recherche und Modellbildung</b>                               | Prozess der Suche nach Molekülen, die an den Angriffspunkten gebunden werden können  |
| <b>Scale-Up Produktion</b>                                       | Überführung von Labormaßstab und Pilotanlage hin zu industrieller Produktion   |
| <b>Scale-Up Wirkstoff</b>  | Scale-Up von Labor- auf Produktionsmaßstab   |
| <b>Schutzrechtrecherche</b>                                      | Recherche nach zu berücksichtigenden Schutzrechten, Patenten und Gebrauchsmustern  |
| <b>Studiendesign</b>   | Prüfplan, Auswahl der Probanden/Patienten, Festlegung der zu messenden Parameter, Art der Dosierung, Art der Kontrollgruppe  |
| <b>Studiendurchführung beim CRO</b>                              | Organisatorische Tätigkeiten   |
| <b>Toxizitätsuntersuchung</b>                                    | Der erste Schritt der präklinischen Untersuchung ist die Bestimmung der Beziehung zwischen Dosierung und Toxizität (bspw. Auswirkungen über die Zeit, Effekte auf Organe, Umkehrbarkeit von Effekten)  |
| <b>Wirksamkeitsuntersuchung (Tiermodelle)</b>                    | Test verschiedener natürlicher und synthetischer Stoffe im Labor, teilweise mit Versuchstieren   |
| <b>Wirkstoffkosten</b>   | Kosten der eingesetzten Wirkstoffe   |
| <b>Wissenschaftliche Recherche</b>                               | Wissenschaftliche Recherche zur Identifizierung potenzieller Angriffspunkte einer Krankheit  |
| <b>Zulassungsgebühren</b>  | Gebühren   |

Abbildung A- 11: Darstellung relevanter Kostentreiber (II/II)