

**„Kriterien für die Beurteilung von
Arzneimittelinnovationen“**

**Positionspapier
der
Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
unter Mitarbeit der
Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische
Verfahrenstechnik**

Mitglieder der Expertengruppe „Arzneimittelinnovation“ waren

Prof. Dr. Henning Blume, Dr. Klaus Brauer, Prof. Dr. Theo Dingermann, Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Prof. Dr. Peter Kleinebudde, Prof. Dr. Klaus Mohr, Prof. Dr. Hartmut Morck, Prof. Dr. Dr. Drs. h.c. Ernst Mutschler, Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Walter Schunack, Dr. Martin Weiser, Dr. Ilse Zündorf

Vorwort

Das Gesundheitswesen in Deutschland steht vor großen Herausforderungen. Medizinischer Fortschritt und demografische Entwicklung sowie angemessene Qualität und Wirtschaftlichkeit der Gesundheitsversorgung sind zentrale Themen der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion. Vor allem im Bereich der Arzneimittelversorgung sollen zukünftig Einsparungen durch den Verzicht auf solche Arzneistoffe erreicht werden, die, wie es heißt, nur einen geringfügigen bzw. keinen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber einem als Innovatorwirkstoff eingeführten Medikament einer Wirkstoffklasse aufweisen. Aber wie sicher kann man zum Zeitpunkt der Markteinführung eines neuen Arzneimittels erkennen, dass es keinen zusätzlichen Nutzen hat?

Mit dem hier vorgestellten Positionspapier über die „Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“ hat sich die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft intensiv mit der Frage beschäftigt, ob in der Arzneimittelforschung nur große Sprünge Erfolge erzielen oder nicht gerade auch die vermeintlich kleinen Verbesserungen, die so genannten Schrittinnovationen, letztendlich zu großem Erfolg und den therapeutischen Durchbrüchen führen.

Es ist nicht Ziel des Positionspapiers, den Pharmaunternehmen das Wort zu reden oder nur die derzeitige Gesundheitspolitik zu kritisieren. Vielmehr werden wissenschaftliche Gesichtspunkte vorgestellt, die berücksichtigt werden sollten, wenn es gilt, die Messlatte auf der richtigen Höhe zu positionieren.

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

(Präsidentin der DPhG und Vorsitzende der Expertengruppe
„Arzneimittelinnovationen“)

Inhalt

1. Präambel
2. Unterschiedliche Innovationstypen: Definitionen, Charakteristika, Relevanz, Beispiele
 - 2.1 Allgemeine Definition einer Innovation
 - 2.2 Sprunginnovationen
 - 2.3 Schrittinnovationen
 - 2.4 Scheininnovationen
3. Kriterien für mögliche Innovationen
 - 3.1 Stoff-Kriterien
 - 3.1.1 Enantiomerenreinheit
 - 3.1.2 Löslichkeit und Stabilität
 - 3.1.3 Prodrug-Prinzip
 - 3.1.4 Struktur, funktionelle Gruppen
 - 3.2 Pharmakodynamische Kriterien
 - 3.2.1 Selektivität für Zielstrukturen
 - 3.2.2 Wirkspektrum
 - 3.2.3 Indikationsanspruch
 - 3.3 Pharmakokinetische Kriterien
 - 3.3.1 Resorption
 - 3.3.2 Bioverfügbarkeit
 - 3.3.3 Biotransformation
 - 3.3.4 Eliminationscharakteristika
 - 3.3.5 Eliminationshalbwertszeit
 - 3.4 Pharmazeutisch-technologische Kriterien
 - 3.4.1 Problematische Hilfsstoffe
 - 3.4.2 Lösungsvermittlung
 - 3.4.3 Modifiziert freisetzen­de Arzneiform und Drug-Targeting
 - 3.4.4 Applikationswege
 - 3.4.5 Haltbarkeit/Stabilität
 - 3.4.6 Robustheit
 - 3.4.7 Applizierbarkeit
 - 3.5 Interaktionskriterien
 - 3.5.1 Metabolisierungsenzyme

3.5.2 Transportsysteme

3.5.3 Eiweißbindung

4. Ergebnis

1. Präambel

Fragen zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln – insbesondere die Frage, wie und wann der innovative Charakter neuer Arzneimittel beurteilt werden kann – haben mit den Neuregelungen des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG), das zum Jahresbeginn 2004 in Kraft getreten ist, erheblich an Bedeutung gewonnen.

Das Gesetz sieht vor, über ein neu eingerichtetes „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) eine „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln“¹ zu institutionalisieren. Damit sollen „Anreize“ geschaffen werden, „dass die pharmazeutische Industrie ihre Anstrengungen verstärkt auf echte Innovationen mit therapeutischem Mehrwert“² konzentriert. Das GMG definiert allerdings weder im Gesetzestext noch in der Gesetzesbegründung, was als „echte Innovation mit therapeutischem Mehrwert“ anzusehen ist.

Das neue „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ soll gleichwohl im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) insbesondere für „jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen“³ Nutzenbewertungen erarbeiten. Für die Erarbeitung der Bewertungen legt das IQWiG nach Vorstellung des Gesetzgebers selbst „einheitliche Methoden“⁴ fest. Es soll ein Verfahren etabliert werden, „das den Beteiligten die Bewertungskriterien transparent macht und eine Beteiligung durch entsprechende Mitwirkungs- und Anhörungsrechte sicherstellt“⁵.

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) wird sich am wissenschaftlichen und wissenschaftspolitischen Diskurs über die Beurteilung neuer Arzneimittel beteiligen. Das vorliegende Positionspapier der DPhG

¹ § 35b SGB V

² Gesetzesbegründung zu § 35b SGB V

³ § 35b Abs. 1 SGB V

⁴ loc. cit.

⁵ Gesetzesbegründung zu §35b Abs. 1 SGB V

„Kriterien für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen“ liefert dazu einen ersten Beitrag. Es umreißt einen Kriterienkatalog für die Beurteilung von Arzneimittelinnovationen. Dabei kommt neuen Wirkstoffen (new chemical entities) eine besondere, aber nicht immer allein ausschlaggebende Bedeutung zu. Denn es wäre eine pharmazeutisch und medizinisch nicht zu begründende Verengung der Perspektive, die Frage nach dem Innovationsgehalt eines Arzneimittels – so wie es das Sozialgesetzbuch V (SGB V) tut – allein am Wirkstoff festzumachen. Das Positionspapier berücksichtigt deshalb auch, dass Arzneiformen als innovativ gewürdigt werden können.

Bei der nach Maßgabe des GMG für alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen abzugebende Nutzenbewertung soll unterschieden werden zwischen⁶

1. Arzneimitteln mit verbesserter Wirkung, deren Wirkstoffe einem neuen Wirkprinzip unterliegen (Stufe A),
2. Arzneimitteln mit verbesserter Wirkung, die dem Wirkprinzip eines bereits zugelassenen Arzneimittels entsprechen (Stufe B),
3. Arzneimitteln ohne verbesserte Wirkung, deren Wirkstoff einem neuen Wirkprinzip unterliegt oder dem Wirkprinzip eines bereits zugelassenen Arzneimittels entspricht (Stufe C).

Bezugspunkt der Differenzierung der Nutzenbewertung für neue Arzneimittel soll die bereits vorhandene „bestmögliche Therapie“⁷ sein. Dieser Ausdruck, wie auch die Formulierung „echte Innovationen mit therapeutischem Mehrwert“, bleiben im Rahmen des GMG unbestimmte Rechtsbegriffe.

Die Nutzenbewertung durch das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ wirkt sich in zwei Richtungen aus:

- Die Bewertung soll die fachliche Basis für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu verabschiedenden Arzneimittelrichtlinien⁸ sein, in denen festgelegt wird, ob überhaupt – und wenn ja unter welchen Bedingungen – bestimmte Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen;

⁶ Gesetzesbegründung zu § 35b Abs. 1 SGB V

⁷ Gesetzesbegründung zu § 35b Abs. 1 SGB V

⁸ § 92 SGB V

- Die Bewertung liefert die fachliche Basis für die vom G-BA zu treffenden Entscheidungen über die Frage, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge gebildet werden können⁹. Auch Arzneimittel mit patentgeschützten Arzneistoffen sind nach den Bestimmungen des GMG grundsätzlich in Festbetragsgruppen einzugliedern. Auszunehmen sind davon nur solche Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren „Wirkungsweise neuartig ist“ und die zugleich „eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkung, bedeuten“¹⁰. Als neuartig gilt ein Wirkstoff nur, solange derjenige Wirkstoff, der in der Festbetragsgruppe als erster in den Verkehr gebracht worden ist, noch unter Patentschutz steht¹¹. Sobald dieser erste Wirkstoff seinen Patentschutz verloren hat, können weitere Wirkstoffe der gleichen Gruppe – auch wenn sie noch patentgeschützt sind – zusammen mit dem ersten Wirkstoff und davon abgeleiteten Generika in eine Festbetragsgruppe gestellt werden. Das gilt auch für ganz neu hinzukommende patentgeschützte Arzneistoffe mit analoger Wirkungsweise.

Es ist zu hinterfragen, ob mit diesen deutschen Regelungen – dem Ziel des GMG entsprechend – wirklich „der Anreiz zur Entwicklung von innovativen Arzneimitteln erhalten“¹² bleibt oder – so der noch weiter gehende, hochgesteckte Anspruch des GMG – ob sich die Bedingungen für Innovationen sogar verbessern¹³, indem „Anreize dafür geschaffen [werden], dass die pharmazeutischen Unternehmen ihre Anstrengungen verstärkt auf echte Innovationen mit therapeutischem Mehrwert konzentrieren“. Voraussetzung für die Wirksamkeit solcher Anreize wäre, dass schon zu Beginn einer Neuentwicklung abseh- und einplanbar ist, ob sie beim Markteintritt als „echt“ innovativ oder nur als Scheininnovation eingestuft wird. Nur bei Einstufung als „echte Innovation“ würde sich der Patentschutz der Neuentwicklung wirtschaftlich positiv auswirken, denn nur dann wäre das neue Arzneimittel vor der sofortigen Eingliederung in eine Festbetragsgruppe geschützt. Nur dann

⁹ § 35 Abs. 1

¹⁰ §35a Abs. 3 Satz 4 SGB V

¹¹ §35 Abs. 1 Satz 4 SGB V

¹² Gesetzesbegründung zu §35 Abs. 1a SGB V

¹³ Gesetzesbegründung zu §35b SGB V

trifft auch zu, dass „für den Hersteller Aussicht besteht, bei Abgabe dieser Arzneimittel zulasten der Krankenkassen höhere Preise zu erzielen“¹⁴.

Die neuen gesetzlichen Regelungen könnten auf den ersten Blick geeignet sein, Hersteller von einer Neuentwicklung abzuhalten, mit der von vornherein keine therapeutische Verbesserung beabsichtigt wird – eine Neuentwicklung, über die nur eine Marktbeteiligung mit einer Analog-Substanz („Me-too-Präparat“) angestrebt wird. Diese Auswirkung des Verfahrens wäre – jedenfalls auf den ersten Blick – grundsätzlich zu begrüßen. Jedoch könnte das Verfahren auch diejenigen Hersteller entmutigen, die sich eine Neuentwicklung *mit* therapeutischer Verbesserung vornehmen und bereit sind, dafür erhebliche – intellektuelle und finanzielle – Ressourcen einzusetzen. Hinzu kommt, dass es nur in Ausnahmefällen möglich ist, frühzeitig einzuplanen und vorauszubestimmen, wie Neuentwicklungen später eingeordnet werden, weil

1. beim Start einer Neuentwicklung oft noch gar nicht bekannt ist, woran sie sich bei einer eventuellen Marktzulassung wird messen lassen müssen. Ein Grund dafür ist, dass auf der Basis von allgemein zugänglichen Ergebnissen der Grundlagenforschung Entwicklungsprojekte von Arzneimitteln oft mehr oder weniger gleichzeitig oder nur gering zeitversetzt starten. Welches Projekt mit welchem Ergebnis als erstes abgeschlossen werden kann, ist dabei kaum zu prognostizieren.
2. im Voraus nicht einplanbar ist, dass ein Entwicklungsprojekt als Sprunginnovation (und nicht nur als Schrittinnovation) enden wird.

Schrittinnovationen sind unter den Regelungen des GMG aber kaum noch interessant. Ihnen droht, nicht als therapeutische Verbesserung anerkannt zu werden; damit würden sie bei Eintritt in den Markt nach den Regelungen des GMG sofort in eine Festbetragsgruppe eingegliedert werden können – evtl. in eine Gruppe, zu der bereits Generika von älteren Arzneimitteln gehören, die (zutreffend oder nicht) als vergleichbar angesehen werden. Damit ist ein Preisniveau vorgegeben, das die Neuentwicklung von Arzneimitteln eher unattraktiv als reizvoll erscheinen lässt¹⁵.

¹⁴ Gesetzesbegründung zu § 35 Abs. 1a SGB V

¹⁵ Festbeträge sind Höchstpreise für die Erstattung. Sie dürfen zwar überschritten werden; weil die Differenz zum Festbetrag vom Versicherten zusätzlich zur gesetzlichen Zuzahlung zu bezahlen ist, wirken Festbeträge

Es kann vor diesem Hintergrund nicht erwartet werden, dass die neuen Regelungen des SGB V ohne Einfluss auf die Bereitschaft und die Möglichkeit bleiben, durch neue Wirkstoffe – wie häufig in der Vergangenheit – schrittweise zur Verbesserung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils einer Arzneistoffgruppe beizutragen.

Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt der Zulassung oder des Marktzugangs – von Ausnahmen abgesehen, die zudem meist erst *ex post* deutlich werden – ein hinreichend sicheres Urteil über neue Arzneimittel noch nicht möglich ist. Die frühe Einordnung und Nutzenbewertung wird daher nicht selten schwierig oder gar unmöglich sein.

Es steht daher zu befürchten, dass Deutschland in Zukunft darauf angewiesen sein wird, verbesserte Möglichkeiten der Arzneitherapie noch viel häufiger als bisher aus dem Ausland übernehmen zu müssen – aus Ländern wie den USA oder Japan, in denen die Rahmenbedingungen für die Suche nach Arzneimittelinnovationen günstiger sind.

Wie und wann über den Innovationsgehalt neuer Arzneimittel entschieden wird, grenzt die Bedingungen für die Möglichkeit von Innovationen ein¹⁶. Wenn über den Innovationsgehalt neuer Arzneimittel zum falschen Zeitpunkt und/oder in unangemessener Weise entschieden wird, muss dies erhebliche, negative Auswirkungen auf die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel haben. Das vorliegende Positionspapier macht dies an Beispielen aus der jüngeren Geschichte der modernen Arzneimittelforschung deutlich.

Nach Auffassung der Autoren dieses Positionspapiers müssen die Rahmenbedingungen des AMG in einer Weise umgesetzt werden, dass Fortschritt möglich bleibt – besser noch, dass die Anreize für weiteren Fortschritt verstärkt werden. Zu frühe Festlegungen über den Innovationsgehalt und den Nutzen neuer Arzneimittel blockieren Erfahrungsprozesse, die

jedoch in der Regel wie Höchstbeträge: Abgesehen von bislang wenigen Ausnahmen sahen sich die Hersteller bislang genötigt, die Preise auf Festbetragsniveau abzusenken. Ob dies so bleibt, nachdem durch das AMG auch noch patentgeschützte Arzneimittel in Festbetragsgruppen eingegliedert werden können, wird abzuwarten sein. Der Fall des Lipidsenkers Atorvastatin (Sortis[®]) könnte als Hinweis angesehen werden, dass die Industrie ihre bisherige Reaktion auf Festbeträge – den Preis auf Festbetragsniveau abzusenken – überdenkt.

¹⁶ Diese Formulierung spielt auf Kants „Kritik der reinen Vernunft“ an. Die Anschauungsformen „Raum“ und „Zeit“ sind für Kant die Bedingung der Möglichkeit, dass wir Erfahrungen machen können.

unerlässlich für den medizinisch-pharmazeutischen Fortschritt sind. Zwar wäre grundsätzlich zu begrüßen, wenn die Neueinführung von Arzneimitteln ohne zusätzlichen therapeutischen Nutzen finanziell unattraktiv gemacht und dadurch der Arzneimittelmarkt übersichtlicher würde. Wir sehen aber auch die Schwierigkeit, dass – anders als erhofft – Forschungsaktivitäten jedenfalls dann nicht auf innovative Entwicklungswege umgelenkt werden, wenn ein therapeutischer Mehrwert zum Zeitpunkt der Markteinführung nicht sicher beurteilbar ist. Dies ist oft der Fall: Der therapeutische Nutzen ist bei vielen, insbesondere Krankheitskomplikationen-verhütenden Wirkprinzipien, zum Zeitpunkt der Markteinführung nicht geklärt.

Es muss Sorge dafür getragen werden, dass potentielle therapeutische Verbesserungen zum Zeitpunkt der Markteinführung nicht übersehen werden. In diesem Positionspapier werden Kriterien zusammengestellt, die bei der Beurteilung des Innovationsgehaltes eines neuen Arzneimittels Beachtung verdienen. Dabei müssen Innovationen nicht immer große Sprünge in der Entwicklung sein. Vielmehr können auch viele kleine Innovationen in einer Wirkstoffgruppe in Summe einen Quantensprung für die Arzneimitteltherapie bedeuten.

In Bezug auf ein Arzneimittel können Innovationen pharmakodynamischer, pharmakokinetischer, technologischer oder auch toxikologischer Natur sein. Alle diese Aspekte sollen in Bezug auf ihre Bedeutung und Innovationshöhe beleuchtet werden¹⁷.

¹⁷ Anmerkung: Die Apotheken sind nach der durch das GMG vorgenommenen Umstellung des Honorierungssystems von einer verzögerten oder versiegenden Einführung von Innovationen *in wirtschaftlicher Hinsicht* praktisch nicht mehr negativ tangiert. Ihr Ertrag ist – anders als vor der Neuregelung – bei den in der Regel ja höherpreisigen Innovationen unter dem Strich nicht mehr höher als beim Einsatz älterer, niedrigpreisigerer Therapieregime. Im Gegenteil: Die Bevorratung sehr hochpreisiger Arzneimittel ist inzwischen für die Apotheken mit erheblichen Risiken verbunden. Gleichwohl bleiben Apotheker als Pharmazeuten von ihrem beruflichen Selbstverständnis her interessiert, dass Anreize für die Entwicklung von Arzneimittelinnovationen, dass Fortschritte bei der Therapie mit Arzneimitteln erhalten bleiben.

2. Innovationstypen: Definitionen, Charakteristika, Relevanz, Beispiele

2.1 Allgemeine Definition einer Innovation

Der Begriff der Innovation wird im Französischen seit dem 13. Jahrhundert, im Englischen seit dem 16. Jahrhundert verwendet – beides noch in der unspezifischen Bedeutung von „Neuerung“. Dabei schwingen bewertende Konnotationen zunächst nicht mit. In der deutschen Lexikographie wird der Begriff seit der Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert verwendet – zunächst nur in juristischen und botanischen Kontexten¹⁸.

In der modernen Verwendung des Innovationsbegriffes wird der bloß beschreibende Charakter des Begriffs (im neutralen Sinn einer Neuerung) durch zwei Bewertungsebenen ergänzt. Auf der ersten Bewertungsebene wird die (echte) Neuartigkeit einer Neuerung beurteilt. Auf einer zweiten Bewertungsebene wird die (zusätzliche) Nützlichkeit als Kriterium herangezogen. Die Unterscheidung zwischen „echten“ Innovationen und „Scheininnovationen“ kann sich auf jede der Bewertungsebenen allein oder auf beide zusammen beziehen.

Die Bewertung einer Innovation nach dem Kriterium der Neuartigkeit mag zuweilen schon in der Zeit der Erfindung absehbar sein. Für die (wichtigere) Bewertung einer Innovation nach dem Kriterium der zusätzlichen Nützlichkeit gilt dies nur eingeschränkt. Häufig lässt sich erst *ex post* (und mit gehörigem zeitlichem Abstand zur Einführung der Erfindung) abschätzen, wie eine Innovation zu beurteilen ist. Die Beurteilung setzt voraus, dass eine Neuerung der breiteren Erfahrung ausgesetzt wird. Sie muss deren Stellenwert im Vergleich zu konkurrierenden (alten oder ebenfalls neuen) Lösungsansätzen darlegen, bevor eine hinreichende (freilich nie endgültige) Bewertung vorzunehmen ist. All dies gilt auch für Innovationen auf dem Feld der Arzneimittel.

¹⁸ Vgl. Joachim Ritter, Karlfried Gründer (Hrsg.), *Historisches Wörterbuch der Philosophie*, Band 4; im botanischen Kontext bezeichnete Innovation „die Verjüngung eines pflanzlichen Organismus durch Sprosse, die an älteren Pflanzenteilen entstehen“. Die Analogie zu dem, was im Folgenden als (Schritt-)Innovation bezeichnet wird, ist evident.

2.2 Sprunginnovationen

Als Sprunginnovationen gelten Arzneistoffe, die ohne Orientierung an bereits bekannten Wirkstoffen völlig neu entwickelt wurden und als erste Vertreter einer neuen Stoffklasse einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt markieren. Prominente Vertreter für Sprunginnovationen sind z.B. Cimetidin (H_2 -Rezeptor-Antagonist), Propranolol (β -Adrenozeptor-Antagonist), Lovastatin (HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoff), Captopril (ACE-Hemmstoff), Omeprazol (Protonenpumpen-Hemmstoff) und Sumatriptan (5-HT_{1B/1D}-Rezeptor-Agonist).

Allerdings ist erst im Nachhinein – auf der Basis breiterer therapeutischer Evidenzen und Erfahrungen im Versorgungsalltag – eine sichere Erkennung von Sprunginnovationen möglich. Dies gilt insbesondere für Pharmaka zur Vermeidung von Krankheitskomplikationen (z.B. bei arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), bei denen sich die Erkenntnisse zunächst auf Surrogatparameter beschränken müssen, solange die angestrebte Beeinflussung von Mortalität, Morbidität und Lebensqualität noch nicht festgestellt werden konnte. Auch Aspekte der Arzneimittelsicherheit (seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen) könnten erst auf der Basis höherer Anwenderzahlen offenkundig werden.

Zum Zeitpunkt der Zulassung ist es daher vielfach kaum möglich, einen neuen Arzneistoff oder eine neue Darreichungsform wissenschaftlich befriedigend zu bewerten.

Sprunginnovationen besitzen zwar die größte Innovationshöhe, sie weisen aber hinsichtlich des Arzneistoffs nicht selten noch Schwächen auf (z.B. zu geringe Selektivität für die gewünschte Zielstruktur, ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften, etc.). Nachfolgende Arzneimittel, die das gleiche Wirkprinzip repräsentieren, können therapeutisch relevant verbesserte Eigenschaften aufweisen – im Sinne einer Schrittinovation. In bestimmten Fällen sind solche Schrittinovationen sogar an die Stelle der Sprunginnovation getreten, wenn letztere unter breiterer Anwendung toxische Effekte aufwiesen, die zum Aussetzen oder Widerruf der Zulassung führten. Bekannte Beispiele aus neuerer Zeit für Sprunginnovationen, die ihre Zulassung verloren haben, sind Tolcapon (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) und Troglitazon („Insulin-

Sensitizer“), die beide wegen Lebertoxizität aus dem Handel genommen wurden. Nach erneuter Sicherheitsbewertung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA ist Tolcapon seit dem 7. März 2005 wieder zugelassen. Wären nicht parallel durch Schrittinnovationen Nachfolgepräparate wie z.B. Entacapon (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) sowie Pioglitazon bzw. Rosiglitazon („Insulin-Sensitizer“) entwickelt worden, hätte es in diesen Stoffklassen keine zugelassenen Arzneimittel mehr gegeben. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob sich die vermutete Prognoseverbesserung für Typ-2-Diabetiker durch Glitazone in klinischen Studien bestätigen wird.

Sprunginnovationen gibt es nicht nur im Bereich der Arzneistoffe, sondern (bei einem eingeführten Arzneistoff) auch bei den Arzneiformen. In den vergangenen Jahrzehnten hat es durch die Entwicklung von neuartigen Arzneiformen erhebliche Therapiefortschritte gegeben. Beispiele hierfür sind die Ersteinführung von Dosieraerosolen, Pulverinhalatoren, transdermalen therapeutischen Systemen, oralen Retardpräparaten oder parenteralen Depotsystemen wie Implantate oder bioabbaubare Mikropartikel. Wie bei den Arzneistoffen ist auch bei den Arzneiformen manche Sprunginnovation durch Schrittinnovationen mit verbessertem Nutzen/Risiko-Verhältnis abgelöst worden. Beispielsweise wurden FCKW-haltige Dosieraerosole durch FCKW-freie Dosieraerosole und Pulverinhalatoren ersetzt und die frühen transdermalen Reservoirsysteme sind inzwischen durch moderne robustere und kleinere Matrixsysteme abgelöst worden. Durch die Weiterentwicklung und Abwandlung von Arzneiformen und deren Prinzipien im Rahmen von Schrittinnovationen können sowohl die therapeutischen Möglichkeiten als auch die Arzneimittelsicherheit erheblich verbessert werden.

2.3 Schrittinnovationen

Fortschritt wird nicht nur durch große Schritte erreicht, sondern oft auch durch kontinuierliches Weiterentwickeln des einmal Erreichten, also auch durch schrittweise Innovationen. Dabei können kleine Schritte in ihrer Gesamtheit oftmals ebenso wertvoll sein wie Sprunginnovationen.

Schrittinnovationen auf der Ebene der Arzneistoffe zeichnen sich meist¹⁹ durch eine schrittweise Optimierung bekannter Wirkstoffe aus. Den auf diesem Weg entstandenen Arzneistoffen wird häufig der innovative Charakter abgesprochen oder es wird ihnen höchstens eine geringe Innovationshöhe zuerkannt, da die Molekülstruktur der Ausgangsverbindung oft nur sehr geringfügig verändert wurde. Eine auf dem Papier geringfügig anmutende Strukturänderung kann jedoch die pharmakologischen Eigenschaften deutlich verändern und den therapeutischen Nutzen relevant steigern, wie unten an Beispielen illustriert wird. Die Verbesserungen innerhalb einer Wirkstoffgruppe hinsichtlich Wirkung, Nebenwirkungen, Behandlungsspektrum oder Einnahmemodalitäten sind bei den therapeutisch bedeutsamsten Arzneistoffen meist nur durch stufenweise Abwandlungen erreicht worden. Davon zeugen die vielen Arzneistoffe, die man der so genannten zweiten oder dritten Generation einer Wirkstoffklasse zurechnet. Die systematische, an der chemischen Struktur orientierte Klassifizierung von Arzneistoffen und das Hervorheben bestimmter pharmakologischer Gemeinsamkeiten darf auf keinen Fall dazu verleiten, alle der Leitsubstanz einer Wirkstoffklasse folgenden Wirkstoffen *a priori* als lediglich nachahmende „Me-too-Präparate“ abzutun. Die große Mehrzahl der derzeit prominentesten Arzneistoffe ist durch Schrittinnovationen entstanden.

Das Verfahren, Arzneistoffe durch schrittweise Strukturmodifikationen in ihrem Wirkprofil zu verändern, wurde der Natur abgeschaut. So unterscheiden sich z.B. nur durch eine Methylgruppe, aber deutlich im Wirkprofil:

- Noradrenalin und Adrenalin
- Morphin und Codein
- Theophyllin und Coffein

Nur durch eine Hydroxylgruppe, aber ebenfalls klar in den pharmakologischen Eigenschaften, unterscheiden sich:

- Dopamin und Noradrenalin
- Digitoxin und Digoxin

¹⁹ Eine Ausnahme sind z.B. Substanzen wie Zolpidem oder Zopiclon, die sich in ihrer chemischen Struktur von den Benzodiazepinen unterscheiden, aber im Prinzip am gleichen Rezeptor (wenn auch an etwas anderer Stelle) binden und gegenüber den Benzodiazepinen höchstens eine Schrittinnovation darstellen.

An wenigen Beispielen sei dargestellt, dass wichtige Arzneistoffe durch schrittweise Strukturveränderungen entstanden sind:

- Adrenalin (unselektiver adrenerger Agonist) → Isoprenalin (β -selektiver Agonist) → Terbutalin (β_2 -selektives kurzwirksames Antiasthmatikum) → Salmeterol (zur Langzeittherapie geeignetes Antiasthmatikum)
- Carbutamid (orales Antidiabetikum mit unerwünschter chemotherapeutischer Komponente) → Tolbutamid (reines orales Antidiabetikum) → Glibenclamid (zusätzlich stark erhöhte Wirkpotenz)
- Penicillin G (nur parenteral applizierbar; schmales Wirkspektrum) → Penicillin V (peroral applizierbar; schmales Wirkspektrum) → Ampicillin (breites Wirkspektrum; relativ schlecht resorbierbar) → Amoxicillin (Spektrum wie Ampicillin, aber besser resorbierbar)
- Cimetidin (niedrige Wirkpotenz; aber antiandrogene Wirkung bei höherer Dosierung sowie Hemmung des Abbaus anderer Arzneistoffe) → Ranitidin bzw. Famotidin (höhere Wirkpotenz, geringes Risiko von antiandrogenen Wirkungen und Arzneistoff-Interaktionen)

Auch bei β -Blockern, Diuretika, ACE-Hemmern, Calciumantagonisten, Gyrasehemmern, Cephalosporinen, H_1 -Antihistaminika, Aldosteronrezeptor-Antagonisten, etc. lässt sich die Optimierung von Arzneistoffen durch schrittweise Strukturveränderungen leicht demonstrieren (vgl. Kap. 3).

Vor allem durch schrittweise Veränderung von Naturstoffen sind wichtige Arzneistoffe entstanden: Cortison → Prednison, Ergometrin → Methylethergometrin, Tetracyclin → Doxycyclin, Progesteron → Norethisteron, Estradiol → Ethinylestradiol, etc. Durch die letztgenannten Schrittinnovationen wurde es überhaupt erst möglich, orale Kontrazeptiva zu entwickeln.

Schrittinnovationen können auch durch neue Darreichungsformen erreicht werden, welche die therapeutischen Möglichkeiten verbessern. Die ersten transdermalen therapeutischen Systeme waren Membranpflaster, bei denen der Wirkstoff in einem Reservoir vorlag und über eine Membran gesteuert freigesetzt wurde. Durch Schrittinnovationen konnte die Anwendungsdauer verlängert, die Verwendung von hautunfreundlichen Hilfsstoffen vermindert,

durch Umstellung auf Matrixsysteme die Freisetzung robuster gestaltet und die Dicke und Fläche der Pflaster stark verkleinert werden.

Ein anderes Beispiel sind die oralen osmotischen Systeme (OROS), welche eine von der Hydrodynamik unabhängige Freisetzung zeigen. Die Ersteinführung mit Indometacin als Arzneistoff und Kaliumchlorid als osmotisch aktivem Hilfsstoff brachte zwar die gewünschten Freisetzungsprofile, führte jedoch aufgrund von Nebenwirkungen durch das Kaliumchlorid zu Todesfällen. Daraufhin wurde das Produkt aus dem Handel genommen und das Prinzip OROS war zunächst in Frage gestellt. Erst nach längerer Zeit kamen erneut OROS, allerdings mit Natriumchlorid als osmotisch aktiven Hilfsstoff in den Handel. Eine weitere Schrittinovation bestand in der Entwicklung der Zweikammersysteme (push-pull-Systeme), in denen quellbare Polymere anstelle der osmotisch aktiven Hilfsstoffe eingesetzt wurden. Zusätzlich können mit den Zweikammersystemen auch schwer lösliche Arzneistoffe verabreicht werden.

2.4. Scheininnovationen

Als „Scheininnovationen“ („me-too“-Substanzen) gelten Wirkstoffe, die die gleiche Zielstruktur adressieren wie ein bereits eingeführter Wirkstoff, und die auch ansonsten keine relevante therapeutische Neuerung darstellen. Selbst wenn ein Arzneistoff gegen eine *neue* Zielstruktur gerichtet ist, wird er in der politischen Diskussion durchaus als Scheininnovation klassifiziert, wenn von ihm – weil noch kein zwingender Beleg des Gegenteils vorliegt – angenommen werden kann, dass er gegenüber bekannten Arzneimitteln keine therapeutische Verbesserung darstellt. Diese Sicht ist nach Auffassung der Arbeitsgruppe zu restriktiv.

Für die Arbeitsgruppe sind Wirkstoffe, die einem neuen Wirkprinzip unterliegen, keine Scheininnovationen, sondern echte Innovationen – und zwar in Bezug auf das Wirkprinzip. Auch wenn sich herausstellen sollte, dass der Wirkstoff mit neuem Wirkprinzip keinen verbesserten Nutzen erbringt, so wäre er doch als neuartig anzusehen und damit zumindest ein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn. Wir hätten es dann mit einer Innovation ohne zusätzlichen Nutzen zu tun. Zum Zeitpunkt der Zulassung beziehungsweise der Markteinführung wird es allerdings schwer sein zu entscheiden, ob die Wirkung

des neuen Arzneistoffes mit neuem Wirkprinzip keine verbesserte Wirkung zeigt. Dies lässt sich erst nach hinreichenden klinischen Erfahrungen beurteilen. Beispielsweise hätte man bei der Einführung der AT₁-Rezeptor-Antagonisten eventuell mutmaßen können, sie repräsentierten zwar ein neues Wirkprinzip, böten aber gegenüber den gleichfalls hemmend in das Renin-Angiotensin-System eingreifenden ACE-Inhibitoren keinen Vorteil. In jedem Falle wäre der Terminus „Scheininnovation“ aus unserer Sicht unangemessen gewesen. Tatsächlich bieten die AT₁-Antagonisten für bestimmte Fälle Vorteile. Vor diesem Hintergrund erscheint es uns unangemessen, wenn Arzneimittel der „Stufe C“ („Arzneimittel *ohne* verbesserte Wirkung, deren Wirkstoff einem neuen Wirkprinzip unterliegt oder dem Wirkprinzip eines bereits zugelassenen Arzneimittels entspricht“)²⁰ pauschal als „Scheininnovationen“ eingestuft würden.

Diese Einstufung kann allerdings bei jenen neuen Arzneistoffen zur Diskussion stehen, deren Wirkprinzip bereits zugelassenen Arzneimitteln entspricht. Solange in diesen Fällen nicht durch Studien belegt ist, dass die Arzneimittel Vorteile (pharmakodynamischer, pharmakokinetischer oder technologischer Art) aufweisen, kann hier von Scheininnovationen (Me-too) gesprochen werden. Gleichwohl erscheint es uns problematisch, solche immerhin zunächst noch patentgeschützten neuen Arzneimittel sofort nach Marktzulassung in eine Festbetragsgruppe mit anderen, älteren Arzneistoffen des gleichen Wirkprinzips einzugliedern. Solche Sanktionsmechanismen sollten behutsam eingesetzt werden. Mögliche Vor- oder auch Nachteile in einer Gruppe von Arzneimitteln mit gleichem Wirkprinzip sind zum Zeitpunkt des Marktzugangs eines neuen Arzneimittels oft noch nicht mit hinreichender Zuverlässigkeit nachweisbar.

Fazit zum Begriff „Innovation“:

Wirkstoffe, die ein neues Wirkprinzip verkörpern und die eine neue chemische Stoffklasse darstellen, sowie völlig neue Darreichungsformen werden in aller Regel als (Sprung-)Innovationen akzeptiert. Allerdings fehlen zum Zeitpunkt der Markteinführung oft noch große Endpunktstudien, so dass sich der therapeutische

²⁰ § 35b Gesetzesbegründung zu Abs. 1

Wert und das Sicherheitsprofil von Sprunginnovationen zuverlässig erst zu einem späteren Zeitpunkt beurteilen lassen.

Der Innovationsgrad von Schrittinnovationen sowohl auf der Ebene der Arzneistoffe als auch auf der Ebene der Darreichungsform ist zum Zeitpunkt der Markteinführung oft weniger gut abschätzbar, so dass bei manchen dieser Arzneimittel ein therapeutischer Mehrwert erst später deutlich wird. Diese Schwierigkeit ist bei der Bewertung des Innovationsgrades zum Zeitpunkt der Markteinführung zu beachten. Eine faire Bewertung des Innovationsgrades setzt zwingend voraus, dass gerade diesen Arzneimitteln die Möglichkeit zum Beleg der therapeutischen Evidenz und der Bewährung im Versorgungsalltag eingeräumt wird. Dies gilt gleichermaßen für neue Arzneistoffe wie für neue Darreichungsformen.

Aus pharmazeutischer Sicht besonders zu kritisieren ist, wenn bei der Bewertung einer Innovation nach dem Kriterium der Neuartigkeit und der zusätzlichen Nützlichkeit fast ausschließlich der Wirkstoff und kaum die spezielle Arzneiform Berücksichtigung findet. Dies ist eine unzulässige Verkürzung der Problematik, da nicht Wirkstoffe, sondern Arzneimittel zugelassen, verordnet und eingesetzt werden. Über die Nützlichkeit entscheiden nicht allein Eigenschaften des Wirkstoffes, es entscheidet das Arzneimittel in toto.

3. Kriterien für mögliche Innovationen

Eine Innovation kann von verschiedenen Kriterien getragen sein. Dies kann sowohl die Verbesserung der rein stofflichen Eigenschaften eines Arzneistoffes wie Löslichkeit oder Stabilität sein, aber auch des pharmakologisch/toxikologischen Profils und nicht zuletzt die günstigere "Formulierung" des Arzneimittels, die allesamt zur Optimierung der Therapie beitragen können.

3.1 Stoff-Kriterien

3.1.1 Enantiomerenreinheit

Viele synthetische Arzneistoffe sind als Racemate im Handel, ungeachtet dessen, dass sich Spiegelbildisomere in ihrer pharmakologischen Wirkung häufig deutlich unterscheiden oder ein Enantiomer keine klinisch relevante Wirkung (Distomer) entfaltet und somit zu einer – im Hinblick auf den therapeutischen Effekt – unnötigen Belastung des Organismus mit einem Fremdstoff führt.

Die Frage, ob die Anwendung einer enantiomeren Form anstelle des Racemats therapeutisch sinnvoll ist, hängt vom konkreten Wirkstoff ab und kann nicht pauschal beurteilt werden.

Eine niedrigere Dosis ist nicht ein Vorteil an sich. Das Hauptkriterium für die Beurteilung eines Arzneistoffes ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis. Die zugeführte Substanzmenge ist unwichtig, solange das Dosisniveau keine Bedeutung für das Nutzen/Risiko-Verhältnis hat. Wenn also das Fortlassen eines unwirksamen Enantiomers im Vergleich zum Racemat nicht zu einer Verbesserung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses führt, sondern nur zur Halbierung der täglich zugeführten Fremdstoffmenge, kann dies nicht als verbesserte Wirkung angesehen werden.

Dexibuprofen ist das S(+)-Enantiomer des racemischen Ibuprofens und wird wie dieses zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer nicht-selektiven Hemmung der Cyclooxygenase, wobei Dexibuprofen das

pharmakologisch aktivere Enantiomer (Eutomer) ist. Es ist allerdings bekannt, dass das R-Enantiomer des Ibuprofens auf enzymatischem Wege in die S-Form umgewandelt wird, während die S-Form keine Racemisierung erleidet. Somit bringt die Anwendung des enantiomerenreinen Dexibuprofens keine therapeutischen Vorteile gegenüber dem racemischen Ibuprofen.

Esomeprazol ist das S-Enantiomer des racemischen Omeprazols und führt über die Blockade der H^+/K^+ -ATPase zu einer Unterdrückung der Salzsäure-Sekretion im Magen. Wie alle übrigen Protonenpumpeninhibitoren stellt Omeprazol ein Prodrug dar, das im stark sauren Milieu der Belegzellen des Magens in die achirale Wirkform transformiert wird. R- und S-Form unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik: Esomeprazol zeigt eine höhere Bioverfügbarkeit, was in erster Linie darauf zurückzuführen ist, dass es vor allem durch das langsamer arbeitende Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt wird, während das R-Enantiomer fast ausschließlich durch das schneller metabolisierende CYP2C19 abgebaut wird. Dies würde prinzipiell für die Bevorzugung von Esomeprazol sprechen. Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit sind die Unterschiede zwischen Racemat und Esomeprazol jedoch wenig überzeugend.

Levocetirizin ist das aktive R-Enantiomer des racemischen Cetirizins. Es ist indiziert bei allergischen Erkrankungen wie saisonaler und perennierender Rhinitis sowie chronischer Urtikaria. Der Wirkmechanismus besteht in der Blockade von Histamin- H_1 -Rezeptoren. Da das R-Enantiomer im Vergleich zum Racemat mit doppelt so hoher Affinität an die humanen Rezeptoren bindet, ist es fast ausschließlich für die antihistaminerge Wirkung verantwortlich. Die Einzeldosis von Levocetirizin beträgt 5 mg, die des Racemats 10 mg.

3.1.2 Löslichkeit und Stabilität

Durch Variation der chemischen Struktur können die physiko-chemischen Eigenschaften von Arzneistoffen, wie Wasserlöslichkeit und Lipophilie verändert werden. Dies kann dazu führen, dass ein bisher nur parenteral applizierbarer Stoff peroral verfügbar wird und umgekehrt. Ein Beispiel für den Gewinn einer peroralen Applizierbarkeit ist das 5-Fluorouracil-Derivat Capecitabin.

Als Beispiel für eine verbesserte Wasserlöslichkeit kann das Insulin-Analogon Insulin glargin genannt werden. Strukturabwandlungen des Insulin-Moleküls führen zu einer Veränderung des isoelektrischen Punktes – mit der Folge, dass es als klare Lösung subkutan applizierbar wird und nicht die Handhabungsschwierigkeiten einer sich absetzenden Suspension mit sich bringt.

Proteine sind meistens aufgrund eines enzymatisch katalysierten proteolytischen Abbaus instabil. Durch die Verbindung eines Proteins mit Polyethylenglykol-(PEG)-Molekülen, einer so genannten Pegylierung, können wesentlich längere Halbwertszeiten erzielt werden. Beispiele hierfür sind die Peg-Interferone, Peg-Filgastrim oder Peg-Asparaginase.

3.1.3 Prodrug-Prinzip

Unter Prodrugs versteht man Substanzen, die selbst biologisch weitgehend inaktiv sind und erst im Organismus auf enzymatischem oder nicht-enzymatischem Weg in die aktive Form umgewandelt werden. Das Prodrug-Prinzip kann in vielfältiger Weise angewandt werden, um pharmakokinetische, pharmakodynamische oder toxikologische Eigenschaften eines Wirkstoffs zu verbessern.

Ein charakteristisches Beispiel für eine Verbesserung der Resorption ist das Virustatikum Valganciclovir. Durch die Bildung eines Valin-Esters des Ganciclovirs konnte die Bioverfügbarkeit nach peroraler Applikation von 6 % auf 60 % verbessert und damit die benötigte Dosis deutlich reduziert werden, um einen therapeutisch wirksamen Spiegel von Ganciclovir im Plasma aufzubauen. Offenbar wird dieser Aminosäure-Ester – im Gegensatz zur Muttersubstanz – durch ein Transportsystem für Di- und Tripeptide aufgenommen.

3.1.4 Struktur, funktionelle Gruppen

Neue Wirkstoffe, die in ihrer Grundstruktur einer bereits bekannten Substanzklasse entsprechen und die sich strukturell durch die Einführung neuer funktioneller Gruppen unterscheiden, werden häufig pauschal als Analog-

Präparate oder als Me-too-Produkte bezeichnet und sehen sich zunehmender Kritik ausgesetzt. Diese ist gerechtfertigt, wenn die chemische Veränderung ohne Konsequenz für den therapeutischen Nutzen ist.

Grundsätzlich können aber durch die konsequente Weiterentwicklung bekannter Leitstrukturen und Wirkprinzipien die pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und toxikologischen Eigenschaften verbessert werden. Eine Vielzahl von Beispielen findet sich bereits unter Punkt 2.3 (Schrittinnovationen). Ein weiteres Beispiel für die gezielte Abwandlung einer bekannten Wirkstoffklasse ist die Entwicklung der Glucocorticoide. Durch die bloße Einführung einer Doppelbindung in das Steroidgerüst und durch Halogenierung einerseits, sowie durch Methylierung bzw. Hydroxylierung andererseits, konnte sowohl die antiphlogistische Wirkung erhöht, als auch gleichzeitig die mineralocorticoide Wirkung eliminiert werden.

Durch geringfügige Modifikationen des Spironolactonmoleküls erhält man den selektiven Aldosteronrezeptorantagonisten Eplerenon. Aufgrund des verbesserten Selektivitätsprofils ist Eplerenon nach der bisherigen Datenlage nebenwirkungsärmer als Spironolacton.

Auch die Entwicklung der Gyrasehemmstoffe ist ein Beispiel dafür, wie durch gezielte Molekülvariationen aus Wirkstoffen mit einem schmalen Wirkungsspektrum, geringer Wirkstärke und ungünstiger Pharmakokinetik hochwirksame Antibiotika entwickelt wurden, die sich durch ein breites Wirkungsspektrum, Wirksamkeit gegen atypische Erreger und Problemkeime sowie eine verbesserte Gewebegängigkeit auszeichnen.

3.2 Pharmakodynamische Kriterien

3.2.1 Selektivität für Zielstrukturen

Von guten Arzneistoffen wird im Allgemeinen erwartet, dass sie mit hoher Selektivität an die für eine Therapie relevante Zielstruktur binden (Rezeptor, Enzym, Transportprotein, etc.). Dies gewährleistet in aller Regel eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit.

Die Basis für Selektivität²¹ ist typischerweise eine höhere Bindungsneigung (Affinität) zur gewünschten Zielstruktur im Vergleich zu den Affinitäten an anderen Zielstrukturen, über die unerwünschte Effekte vermittelt werden könnten.

Wenn der erste Vertreter eines neuen Wirkprinzips (im Sinne einer Sprunginnovation) eingeführt wird, ist die Selektivität meist noch nicht optimal ausgeprägt (z.B. Propranolol als unselektiver β -Adrenozeptor-Antagonist). Strukturelle Variationsspielräume bieten nicht selten ein erhebliches Optimierungspotential hinsichtlich der Selektivität, dies ist die Basis für Schrittinnovationen auf der Ebene der chemischen Struktur einer Wirkstoffgruppe (z.B. β_1 -selektive β -Blocker wie Metoprolol, Bisoprolol).

Augenscheinlich wird eine Affinitätssteigerung zur Zielstruktur vielfach durch eine erhebliche Dosis-Reduktion. Entscheidend für die Beurteilung eines therapeutischen Mehrwertes ist aber nicht das Dosis-Niveau, sondern die Erweiterung der therapeutischen Breite bzw. die Verbesserung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses. Entsprechend angelegte klinische Studien sind notwendig, um zu zeigen, dass eine in pharmakologischen Testsystemen gezeigte Selektivitätssteigerung auch klinisch zu einer relevanten Verbesserung führt. Die Notwendigkeit, denkbare Vor- und Nachteile einer Selektivitätssteigerung in geeignet angelegten klinischen Studien zu prüfen, wurde beispielsweise jüngst bei den selektiven COX-2-Inhibitoren deutlich.

²¹ Der Begriff Selektivität wird in der Pharmakologie – anders als im üblichen Sprachgebrauch – nicht im Sinne der Ausschließlichkeit gebraucht, sondern im Sinne der bevorzugten Bindung einer Substanz an eine bestimmte Zielstruktur im Vergleich zu anderen möglichen Zielstrukturen.

Einschränkend ist zu bedenken, dass eine Steigerung der Selektivität für eine Zielstruktur nicht zwingend einen therapeutischen Fortschritt darstellen muss. So gelten beispielsweise heute Neuroleptika (z.B. Clozapin), welche eine Affinität zu mehreren Neurotransmitter-Rezeptoren aufweisen, als wertvolle Werkzeuge für die Behandlung der Schizophrenie. Unter den Antidepressiva haben trotz der Einführung der selektiven Wiederaufnahmehemmer, die zweifellos einen therapeutischen Fortschritt darstellten, auch die alten unselektiven trizyklischen Antidepressiva nach wie vor bei bestimmten Indikationen (z.B. bei starker Suizidgefährdung) einen therapeutischen Stellenwert.

Eine Nutzen/Risiko-Analyse kann immer nur an der konkreten Indikation und nach einem angemessenen Anwendungszeitraum durchgeführt werden. Wegen der offensichtlichen Heterogenität der in Frage kommenden Patienten stellen neue Wirkstoffe oft für eine Teilpopulation einen erheblichen Fortschritt dar, für einen anderen Teil der Patienten hingegen kaum einen Fortschritt oder gar eine Gefahr. Somit ist es angemessen, Innovationen nicht pauschal für die relevante Therapie, sondern für konkrete Patientengruppen zu bewerten, denen diese Therapie zugänglich gemacht wird.

3.2.2 Wirkspektrum

Am Beispiel der Gruppe der Fluorchinolone zeigt sich der Nutzen der Erweiterung des Wirkspektrums im Bereich der antimikrobiellen Therapeutika. Während die Fluorchinolone der zweiten Generation, wie Norfloxacin, ihre antibiotische Potenz im Wesentlichen gegen gramnegative Bakterien entfalten, sind die Fluorchinolone der bisher letzten Generation, wie z.B. Levofloxacin oder Moxifloxacin, sowohl gegen gramnegative wie -positive, aber auch gegen atypische Erreger und Anaerobier wirksam.

3.2.3 Indikationsanspruch

Unterscheiden sich zwei Wirkstoffe in ihrer chemischen Struktur, dann lässt sich der Indikationsanspruch nach Durchführung entsprechender klinischer Studien

in der Regel meist leicht auf unterschiedliche pharmakologische Charakteristika der beiden Wirkstoffe zurückführen.

Beispiele für Indikationsmodifikationen auf der Basis von Molekülvariationen lassen sich in großer Zahl nennen, z.B. die Entwicklung von Diuretika und oralen Antidiabetika ausgehend von Sulfonamiden, die Entwicklung der ersten Antibiotika hin zu den Breitbandantibiotika und vieles mehr.

Eine Zulassungserweiterung kann aber auch für ein Präparat erteilt werden, das den gleichen Wirkstoff enthält wie ein Vergleichspräparat, das aber durch zusätzliche klinische Studien einen Beleg für eine Indikationsausweitung erbracht hat. Ein solcher Nachweis ist als Fortschritt zu werten, da evidenzbasiert eine breitere therapeutische Anwendung eines „alten“ Wirkstoffs möglich ist.

So wurde die Acetylsalicylsäure zunächst nur als Analgetikum/Antiphlogistikum eingesetzt. Erst später wurde ihre Bedeutung als Thrombozyten-Aggregationshemmer erkannt und durch große Studien belegt. Dies ist zweifelsohne als eine relevante Innovation zu werten, obwohl es sich hier „nur“ um einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn handelt, der aber für viele Patienten von erheblichem Nutzen ist.

3.3 Pharmakokinetische Kriterien

3.3.1 Resorption

Voraussetzung für eine systemische Wirksamkeit eines Wirkstoffes, der nicht in die Blutbahn gegeben wird, ist seine Resorption ins System. Eine Resorption ist unerwünscht, wenn der Arzneistoff keine systemische Wirkung entfalten soll, sondern topisch angewendet wird, um direkt in der Nähe des Applikationsortes wirksam zu werden. Diese unterschiedlichen Ziele müssen bei einer Beurteilung der Resorbierbarkeit eines Wirkstoffes berücksichtigt werden.

Ein wichtiges Beurteilungskriterium bei gewünschter systemischer Wirkung nach peroraler Zufuhr ist die Frage, ob ein Wirkstoff intraindividuell und interindividuell gleich resorbiert wird. Um gut steuerbare therapeutische Effekte erzielen zu können, sind möglichst gute und wenig schwankende Resorptionseigenschaften wünschenswert.

Konkrete Beispiele:

- Die lokal an der luminalen Seite der Enterozyten wirkende Acarbose wird nur zu weniger als 2 % resorbiert. Die Entwicklung eines besser resorbierbaren Analog-Produktes wäre keineswegs vorteilhaft.
- Das systemisch wirkende Diuretikum Chlorothiazid wird nur zu ca. 20 % aufgenommen, wohingegen Hydrochlorothiazid zu 100 % resorbiert wird.
- Die Resorptionsrate von Furosemid ist mit 20 bis 70 % intra- und interindividuell stark schwankend; dagegen wird das strukturell sehr ähnliche Torasemid relativ konstant zu ca. 80 % resorbiert.

3.3.2 Bioverfügbarkeit

Mitentscheidend für die Wirkung eines Arzneimittels ist dessen Bioverfügbarkeit. Ein hohes Ausmaß der Bioverfügbarkeit kann zwar oft, aber keineswegs generell als positives Kriterium gelten. Auch die Einschränkung der Bioverfügbarkeit kann therapeutisch sinnvoll sein, nämlich dann, wenn systemische Wirkungen unerwünscht sind. Dies gilt wiederum für die "Topika", z.B. bestimmte Laxanzien, die nur im Darm, oder inhalative Glucocorticoide, die lokal appliziert nur im Bereich des Bronchialbaumes wirken sollen.

In anderen Fällen, in denen eine systemische Wirksamkeit angestrebt wird, ist umgekehrt eine hohe Bioverfügbarkeit wünschenswert, da dies eine Dosisreduktion im Vergleich zum schlechter bioverfügbaren Wirkstoff zur Folge haben könnte. Wichtig ist, dass die Bioverfügbarkeit keineswegs immer mit der Resorbierbarkeit korreliert. Dies ist bei Stoffen mit ausgeprägter präsystemischer Elimination ("First-Pass-Effekt") der Fall. Aus diesem Grund sind beide Parameter getrennt zu bewerten. Beispielsweise besitzt der β -Blocker Penbutolol bei > 90 %iger Resorbierbarkeit eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit, wohingegen Carvedilol bei 90 %iger Resorbierbarkeit wegen eines ausgeprägten *First-Pass*-Effektes nur eine 30 %ige Bioverfügbarkeit aufweist.

3.3.3 Biotransformation

Lipophile Arzneistoffe können den Organismus in der Regel nur wieder verlassen, wenn sie biotransformiert und dabei hinreichend hydrophil gemacht werden. Andererseits können insbesondere oxidative Transformationsschritte eventuell Risiken hinsichtlich Allergenität, Mutagenität und Kanzerogenität mit sich bringen. Somit können Veränderungen der (für die Ausscheidung evtl. notwendigen) Metabolisierungswege sowohl positive als auch negative Auswirkungen haben.

Therapeutisch relevant sind zum Beispiel die Unterschiede bei der Biotransformation von Benzodiazepinen. Arzneistoffe (wie Diazepam), die zunächst in einer Phase-I-Biotransformation (Hydroxylierung) auf die der Ausscheidung vorangehende Kopplungsreaktion (Phase-II-Biotransformation, z.B. Glucuronidierung) vorbereitet werden müssen, erfordern insbesondere bei Älteren besondere Aufmerksamkeit. Während die Phase-II-Biotransformation der Benzodiazepine mit fortschreitendem Alter nicht beeinträchtigt ist, nimmt die Fähigkeit zur Phase-I-Biotransformation mit dem Alter ab. Benzodiazepine, die vor der Ausscheidung nur gekoppelt (Phase-II-Biotransformation) werden müssen, bergen also bei Älteren geringere Kumulationsrisiken. Vergleichbare Überlegungen greifen auch bei Betablockern. Atenolol muss z.B. für die

Ausscheidung nicht oxidativ biotransformiert werden, Metoprolol wird dagegen bevorzugt oxidativ metabolisiert.

3.3.4 Eliminationscharakteristika

Leber- und Nierenerkrankungen können das Eliminationsverhalten von Pharmaka entscheidend beeinflussen. Wird beispielsweise bei einem vorrangig renal eliminierten Wirkstoff die Dosierung bei Niereninsuffizienz nicht angepasst, kann es insbesondere bei Verbindungen mit geringer therapeutischer Breite zu toxischen Effekten kommen. So wurden zum Beispiel zahlreiche Vergiftungsfälle nach Gabe des Herzglykosids Digoxin bei nierenkranken Patienten beobachtet. Dagegen sind solche Nebenwirkungen bei dem Einsatz von Digitoxin, das sowohl über die Galle als auch über die Nieren ausgeschieden wird, nicht zu befürchten.

Umgekehrt wird man bei Lebererkrankungen hepatisch eliminierte Stoffe nicht oder allenfalls nur bedingt einsetzen. Durch Veränderung der Lipophilie/Hydrophilie-Charakteristika der Wirkstoffe sind Anpassungen in die eine oder andere Richtung möglich.

3.3.5 Eliminationshalbwertszeit

Insbesondere bei einer Langzeittherapie ist aus Compliance-Gründen eine einmal tägliche Gabe wünschenswert. Bezogen auf den Arzneistoff ist das jedoch nur möglich, wenn der eine entsprechende Eliminationshalbwertszeit aufweist. Andererseits kann eine lange Wirkdauer wegen der dadurch bedingten Kumulationsgefahr und der eingeschränkten Steuerbarkeit des Plasmaspiegels auch von Nachteil sein.

Während sich beispielsweise bei den Antihypertonika Stoffe mit langer Halbwertszeit als günstig erwiesen, sind bei chirurgischen Eingriffen oder in der Intensivmedizin Substanzen mit rascher Eliminationskinetik erforderlich (z.B. der rasch hydrolysierbare β -Blocker Esmolol).

3.4 Pharmazeutisch-technologische Kriterien

3.4.1 Problematische Hilfsstoffe

Ein Verzicht auf problematische Hilfsstoffe kann die Verträglichkeit von Arzneimitteln verbessern. Ein Beispiel dafür ist die Möglichkeit, auf Konservierungsmittel durch Verwendung von neuartigen Applikationssystemen und Packmitteln wie dem COMOD-System oder die Verwendung von Einmaldosenbehältern zu verzichten. Wichtige Anwendungen dazu finden sich bei Nasentropfen, Augentropfen oder Lösungen für Vernebler.

Ein anderes Beispiel ist die Verwendung von Mischmizellen anstelle von Kosolvenzien (z.B. bei Diazepam) oder der Einsatz von Nanopartikeln bei Injektionspräparaten, um die Löslichkeit von Arzneistoffen sicherzustellen. Besondere Bedeutung hat der Verzicht auf problematische Hilfsstoffe bei Arzneimitteln für Kinder.

Aus Umweltschutzgründen wurden in Dosieraerosolen die Ozonschicht schädigenden FCKWs durch Treibmittel mit geringerer Umwelttoxizität ersetzt. In einigen Fällen, z.B. für Beclometasondipropionat, konnte gleichzeitig der lungengängige Anteil gegenüber herkömmlichen Dosieraerosolen verdoppelt werden, da der Arzneistoff nicht mehr suspendiert, sondern gelöst vorliegt.

3.4.2 Lösungsvermittlung

Die Bereitstellung von Lösungen anstelle von Suspensionen für schwer lösliche Arzneistoffe weist eine Reihe von Vorteilen auf. Die Lösung ist physikalisch stabil, der Arzneistoff kann direkt vom Körper aufgenommen werden und es gibt keine Partikel, die z.B. bei Anwendung am Auge Reizungen hervorrufen könnten.

Viele moderne Arzneistoffe sind so schlecht wasserlöslich, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels dadurch beeinträchtigt werden kann. Arzneiformen, die eine ausreichend hohe und genügend schnelle Auflösung des Arzneistoffs gewährleisten, machen bestimmte Anwendungen erst möglich.

3.4.3 Modifiziert freisetzende Arzneiform und Drug-Targeting

Die Modifizierung der Freisetzung soll die Pharmakokinetik eines Arzneistoffes in therapeutisch vorteilhafter Weise beeinflussen. Dadurch können gegenüber einer nicht modifiziert freisetzenden Arzneiform zusätzliche therapeutische Ziele erreicht werden.

Beispielsweise wird die Anwendung von 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erst möglich, wenn es in verzögert freisetzenden Arzneiformen dargereicht wird; Mesalazin muss von der luminalen Seite auf die Schleimhaut einwirken, aber es erreicht tiefe Darmabschnitte nur, wenn seine Resorption in den oberen Darmabschnitten verhindert wird.

Parenterale Depotarzneiformen wie Implantate (z.B. Goserelin) oder Mikropartikel (z.B. Leuprorelin) können einen Arzneistoff über Wochen, Monate bis hin zu Jahren gleichmäßig freisetzen. Durch die großen Dosierungsintervalle werden umständliche Dosierungsschemata umgangen. Eines von vielen Beispielen ist die Schwangerschaftsverhütung durch Gabe von Hormonen, insbesondere in Regionen der Dritten Welt, bei der die Compliance ein großes Problem darstellt. Eine weitere Möglichkeit der modifizierten Freisetzung ist die pulsatile Freisetzung. Bei einigen Therapien kann der therapeutische Effekt nur durch Fluktuationen im Plasmaspiegel erreicht werden. Während die kontinuierliche Infusion von Gonadotropin zu unerwünschter Sterilität führt, ist eine physiologisch pulsatile Gonadotropinsekretion therapeutisch erforderlich. Das kann durch parenterale Pumpsysteme erreicht werden. Hier können durch denselben Arzneistoff entgegengesetzte Effekte erzielt werden, je nach der Kinetik des Anflutens des Arzneistoffs.

Drug-Targeting meint Ansätze, Arzneistoffe gezielt zum Wirkort zu transportieren und dort anzureichern. Besonders bei hochwirksamen Arzneistoffen wie Zytostatika können auf diese Weise unerwünschte Arzneimittelwirkungen deutlich reduziert werden. Dadurch können Therapiezyklen verlängert, Therapieerfolge erhöht sowie die Verträglichkeit von Arzneimitteln verbessert werden. Beispielsweise ist der Einsatz von

modifizierten Liposomen eine Methode, die Therapie mit Amphotericin oder Doxorubicin zu verbessern.

3.4.4 Applikationswege

Die Anwendung von Arzneimitteln, die nicht peroral zugeführt werden können (z.B. wegen fehlender Resorbierbarkeit, hoher präsystemischer Elimination oder Schluckstörungen), mittels Injektion oder Infusion ist in der Regel mit Schmerzen am Applikationsort verbunden. Einige dieser Arzneimittel können nur stationär verabreicht werden. Alternative Applikationswege bieten die Möglichkeit einer schmerzfreien und/oder häuslichen Anwendung. Die schmerzfreie Gabe ist besonders bei Kindern und bei chronischen Erkrankungen vorteilhaft. Wege hierzu sind die sublinguale bzw. buccale, die nasale und die transdermale Zufuhr von Arzneimitteln.

Eine weitere Alternative zur parenteralen Gabe stellt die inhalative Zufuhr dar, die besonders im Falle der systemischen Gabe von Insulin sehr hilfreich sein könnte und sich momentan im Zulassungsverfahren befindet; anstelle der subkutanen Spritze wird das Insulin als Pulver inhaliert.

Arzneiformen für eine lokale Therapie erreichen mit erheblich geringerer Arzneistoffmenge häufig den gleichen Effekt wie eine systemische Therapie. Werden Glucocorticoide als Aerosol inhalativ gegeben, kann die Dosierung auf weniger als 10 % gegenüber der oralen Gabe gesenkt werden. Die lokale Therapie reduziert die systemischen Nebenwirkungen drastisch. Das ist insbesondere bei der Dauertherapie, z.B. bei Asthma, von großer Bedeutung.

3.4.5 Haltbarkeit/Stabilität

Arzneimittel mit verbesserter Stabilität und Haltbarkeit führen zu einer einfacheren Handhabung und zu einer Erhöhung der Arzneimittelsicherheit. Wenn Produkte verfügbar werden, die nicht mehr unter speziellen Bedingungen gelagert werden müssen oder kühlkettenpflichtig sind, erhöht sich die Arzneimittelsicherheit (Beispiel: Desmopressin). Es können durch längere Haltbarkeiten die Kosten für verfallene Arzneimittel gesenkt werden. Wenn die

Haltbarkeit für eine flüssige Arzneiform verbessert wird, kann dadurch oft eine komplizierte Handhabung eines Arzneimittels erleichtert werden. Beispielsweise können so Fehler hinsichtlich der Dosierung oder einer möglichen Kontamination bei der Herstellung von Lösungen oder Suspensionen aus gefriergetrockneten Pulvern vermieden werden, was die Arzneimittelsicherheit erhöht.

3.4.6 Robustheit

Die Veränderung einer Arzneiform kann auch eine größere Robustheit gegenüber physiologischen Einflüssen beinhalten, was zu einer einheitlicheren Freisetzung des Arzneistoffs führen kann.

Beispielsweise führt der Ersatz einer Erosionsmatrix durch ein orales osmotisches System (OROS) bei grundsätzlich ähnlichen *In-vitro*-Freisetzungsprofilen zu einer einheitlicheren Arzneistofffreisetzung *in vivo*. Während die Erosion des Matrixsystems von der Hydrodynamik im Magen-Darm-Trakt abhängt, ist das beim OROS nicht der Fall.

Ein anderes Beispiel bezieht sich auf überzogene Arzneiformen. Wenn bei einer überzogenen Retard-Tablette ein Riss auftritt, kommt es zu einem Versagen des Freisetzungsprinzips und damit zu einer unkontrollierten und plötzlichen Freisetzung des Arzneistoffs. Eine robustere Formulierung stellt eine multipartikuläre Arzneiform dar, bei der z.B. die Arzneistoffdosis auf mehrere hundert Pellets verteilt ist, die jeweils mit einem funktionellen Polymerüberzug versehen sind. Selbst wenn einzelne Pellets Risse aufweisen, wird der größte Teil der Dosis wie erwünscht freigesetzt.

Von großer Bedeutung ist auch die Robustheit der Freisetzung einer peroralen Arzneiform gegenüber Nahrungsmiteleinflüssen. Besonders bei Retard-Arzneiformen können je nach Art und Menge der Nahrung drastische Unterschiede in der Freisetzung bewirkt werden. Hier können robuste Arzneiformen im Vergleich zu herkömmlichen innovativen Charakter haben.

3.4.7 Applizierbarkeit

Unter der Überschrift der besseren Applizierbarkeit von Arzneimitteln sind viele Maßnahmen von unterschiedlicher Bedeutung zusammengefasst. Einige haben die Therapiemöglichkeiten revolutioniert und sind aus dem Arzneimittelschatz nicht mehr wegzudenken. Durch geeignete Arzneiformen und Applikationshilfen (Devices) kann die Applikation vereinfacht und die Therapie sicherer gemacht werden. Die Compliance steigt und die Zahl der Therapiefehler sinkt. Alle diese Produkte ermöglichen grundsätzlich keine therapeutischen Effekte, die nicht auch mit einfacheren Zubereitungen erzielbar wären, und dennoch tragen sie in der täglichen Praxis – manchmal erheblich, manchmal nur ein wenig – zum Therapieerfolg bei.

Ein Beispiel sind die Insulin-Pens, welche die herkömmlichen Insulin-Spritzen weitgehend abgelöst haben. Bei den Pulverinhalatoren gibt es inzwischen einfach zu bedienende Mehrdosen-Geräte wie Diskus, Turbohaler, Novolizer oder Maghaler neben den Kapselsystemen. Bei den parenteralen Arzneiformen sind beispielsweise Zweikammerspritzen anstelle von Vials und Spritzen auf dem Markt (z.B. für Leuprorelin). Dadurch wird die Zubereitung der applikationsbereiten Darreichungsform erleichtert, was zusätzlich zu einer Erhöhung der Arzneimittelsicherheit führt.

Bei der Anwendung von festen Arzneiformen an Kindern muss auf die Applizierbarkeit besonders geachtet werden. Für kleine Kinder bieten hier Arzneiformen Vorteile, die nicht nur geschluckt, sondern auch über Ernährungssonden verabreicht werden können. Die Schluckbarkeit wird erhöht, wenn anstelle einer größeren Tablette oder Kapsel viele kleine Partikel gegeben werden können. Die Schluckbarkeit kann ebenfalls durch dispergierbare Tabletten oder so genannte Schmelztabletten verbessert werden.

Arzneiformen, die bezogen auf den jeweiligen Applikationsort zu verlängerten Dosierintervallen führen, können die Compliance verbessern. Hierunter zählen unter anderem orale Retardformen einschließlich der einmal täglich zu dosierenden so genannten Uno-Präparate, parenterale Depotformen, transdermale Pflaster, Vaginalringe, Spiralen oder Augeninserte.

Ein wichtiges Kriterium für die Akzeptanz eines Arzneimittels stellt, vor allem bei Kindern, deren organoleptische Qualität in Bezug auf Geschmack, Geruch und Textur dar. Maßnahmen einer erfolgreichen Geschmackskaschierung führen zu einer erhöhten Therapietreue und verbessern die Lebensqualität von Patienten, insbesondere in der Dauertherapie.

Viele Arzneimittel müssen individuell und flexibel dosiert werden. Das ist wiederum besonders wichtig, wenn Arzneimittel in unterschiedlichen Altersstufen bei Kindern verwendet werden sollen. Hier stellen beispielsweise multipartikuläre feste Arzneiformen mit geeigneten Dosierhilfen oder eingeschränkt auch teilbare Tabletten eine Vereinfachung der Anwendung dar.

3.5 Interaktionskriterien

3.5.1 Metabolisierungsenzyme

Die meisten Interaktionen sind dadurch gekennzeichnet, dass zwei Stoffe über dieselben Cytochrom-Systeme interagieren – entweder inhibierend oder stimulierend. Bei neuen Substanzen ist es deshalb von Vorteil, wenn sie über andere Wege als über Cytochrom-P450 verstoffwechselt werden.

Von den am Arzneistoffmetabolismus beteiligten Cytochrom-P450-Enzymen sind die Isoenzyme CYP1A2/2C9/2C19/2D6 und 3A4 besonders wichtig. CYP3A4 wird auch in Enterozyten exprimiert und ist mitverantwortlich für den ausgeprägten First-Pass-Effekt zahlreicher Arzneistoffe (Ciclosporin, Midazolam, Saquinavir, Simvastatin). Schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen treten auf, wenn der durch Cytochrom-P450-Enzyme katalysierte Metabolismus von Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite durch Induktion (Johanniskraut, Rifampicin) oder Inhibition (Grapefruitsaft, Ketoconazol) beeinflusst wird.

Zum Beispiel verstärken oral applizierbare Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol) die arrhythmogene Nebenwirkung von Terfenadin (aus diesem Grund aus dem Handel), weil sie den durch CYP3A4 katalysierten Metabolismus des Antiallergikums hemmen. Johanniskraut induziert CYP3A4 und senkt dadurch die Plasmaspiegel von CYP3A4-Substraten, wie zum Beispiel Ciclosporin oder Midazolam.

3.5.2 Transportsysteme

Ein Efflux-Transporter der die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen sehr stark beeinflusst, ist das P-Glykoprotein (P-gp), ein transmembranäres 170-kDa-Protein, das zur Familie der ABC-(ATP binding cassette)-Transporter gehört. P-gp wird unter anderem in den apikalen Membranen der Epithelien des Dünndarms, der proximalen Nierentubuli sowie der Blut-Hirn-Schranke exprimiert und sorgt sowohl für eine limitierte Bioverfügbarkeit von oral applizierten Arzneistoffen als auch für die rasche biliäre und renale Elimination dieser Substanzen.

So wird die geringe orale Bioverfügbarkeit von Paclitaxel hauptsächlich auf die Expression von P-gp in den Endothelzellen des Duodenum zurückgeführt. P-gp-Substrate sind zum Beispiel Digoxin und Indinavir, der Betablocker Talinolol sowie die Zytostatika Paclitaxel und Vinblastin. Die Bioverfügbarkeit des P-gp-Substrats Digoxin wird durch die gleichzeitige Gabe des potenten P-gp-Inhibitors Chinidin drastisch erhöht, so dass es durch eine Inhibition von P-gp zu Arzneimittelinteraktionen kommen kann. Interessant ist, dass sowohl die Expression von CYP3A4 als auch von P-gp über den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) gesteuert wird. Aus diesem Grund wird auch die Bioverfügbarkeit von P-gp-Substraten durch Johanniskrautextrakte und anderen PXR-Agonisten erniedrigt. In diesem Sinne wäre eine Entwicklung von Substanzen, die keine Substrate des P-gp darstellen, als innovativ einzustufen.

3.5.3 Eiweißbindungen

Eine weitere pharmakokinetische Größe, die – weil beeinflussbar – für Interaktionen eine Rolle spielt, ist die Plasmaeiweißbindung. Arzneistoffe werden in ihrer Plasmatransportform vorwiegend an Albumin gebunden. Die Bindung kann unterschiedlich stark sein. Obwohl nur der freie Arzneistoff am Wirkort einen pharmadynamischen Effekt verursacht, hat die Eiweißbindung für die Verteilung und Wirkung nur bei Arzneistoffen mit extrem hoher Proteinbindung (z.B. Phenprocoumon) klinische Relevanz.

4. Ergebnis

Dieses Positionspapier zeigt:

- Die Frage, ob ein neues Arzneimittel als mehr oder weniger innovativ einzustufen ist, kann nicht ausschließlich an der Neuartigkeit der Struktur des Arzneistoffes, seinen daraus folgenden pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften oder an der Neuartigkeit der Darreichungsform festgemacht werden. Entscheidend ist, ob das neue Arzneimittel einen Schritt zur Verbesserung pharmakotherapeutischer Möglichkeiten bedeutet und wie groß diese zusätzliche Nützlichkeit ist. Frühzeitige Festlegungen in der Frage, ob ein neues Arzneimittel als innovativ oder nur analog („scheininnovativ“) anzusehen ist, können jedoch im Hinblick auf das längerfristige Patientenwohl durchaus sowohl schwierig als auch problematisch sein, insbesondere wenn damit – wie bei der Nutzenbewertung des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) – ein Sanktions- oder Belohnungsmechanismus in Gang gesetzt wird. So können sich Klassifizierungen, die auf dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Entscheidung gerechtfertigt waren, im Nachhinein als unzutreffend erweisen. Dies gilt beispielsweise, wenn der Repräsentant eines neuen Wirkprinzips wegen neu entdeckter Risiken vom Markt genommen werden muss, so dass nun eine vormalige Analog-Substanz zum Repräsentanten des Wirkprinzips wird. Der Sanktionsmechanismus kann dazu führen, dass mögliche Schrittinnovationen unentdeckt bleiben, weil Hersteller das Risiko der Entwicklung weiterer Vertreter des Wirkprinzips angesichts der Gefahr einer Einordnung als Analog-Substanz scheuen. Zeitpunkt und Art der Entscheidung über den Innovationsgehalt von Arzneimitteln beeinflussen somit nachhaltig die Bedingungen für die Möglichkeit von Innovationen. Schädlich sind zu frühzeitige Festlegungen unabhängig von ihrer Richtung: Sowohl falsch positive als auch falsch negative Einstufungen blockieren oder erschweren den nachhaltigen Fortschritt in der Arzneitherapie. Bei einer fälschlich negativen Einstufung (im Sinne einer „Scheininnovation“) besteht die Gefahr, dass dem Hersteller ausreichende Mittel für die weitere Erforschung des möglicherweise überlegenen therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels nicht mehr zur

Verfügung stehen. Unter den Rahmenbedingungen des GKV-Modernisierungsgesetzes wäre so manche „Pseudoinnovation“ nicht auf dem Markt erschienen, aber es stünden wohl auch einige unbestritten nützliche Arzneimittel nicht zur Verfügung, wichtige Arzneimittelgruppen hätten sich nie etablieren können, von vielen anderen wüssten wir nichts über therapeutisch relevante Untergruppen.

- Ein Blick in die Wissenschaftsgeschichte – insbesondere auch in die Arzneimittelgeschichte – zeigt, dass Schrittinnovationen nicht gering geschätzt werden sollten. Wissenschaftlicher Fortschritt findet nicht nur durch wissenschaftliche Revolutionen, also durch radikalen Wechsel von Paradigmen, sondern auch in Phasen der „normal science“, also durch schrittweise Weiterentwicklung des Wissens²² statt. Dies lässt sich auch auf die Arzneimittelforschung übertragen. Die einseitige Belohnung von Sprunginnovationen (z.B. durch Freistellung von Erstattungsbeschränkungen) behindert Fortschritt. Viele wichtige Projekte der Arzneimittelforschung wären niemals begonnen worden, wenn die Aussicht auf Refinanzierung davon abhängig gewesen wäre, dass mit dem Projekt eine Sprunginnovation gelingt.
- Letztlich ist ohne Alternative: Die Bedingungen für einen kritischen und rationalen Diskurs über Arzneimittelneuentwicklungen müssen nachhaltig und kontinuierlich verbessert werden. Dazu ist es unerlässlich, dass spätestens mit Beginn der Markteinführung eines Arzneimittels alle relevanten Forschungsergebnisse öffentlich zugänglich gemacht werden, um der Fachwelt ein begründetes Urteil über Nutzen und Risiken, über Vorteile und Nachteile zu diesem Zeitpunkt zu erleichtern²³. Dieses Urteil darf mit der Marktzulassung nicht als abgeschlossen angesehen werden. Es kann nach der Markteinführung Jahre brauchen, den therapeutischen Wert einer Innovation mit befriedigender Sicherheit beurteilen zu können.

²² Die Unterscheidung zwischen Phasen der „normal science“ und (mehr oder weniger ausgeprägten) „scientific revolutions“, in denen ein „Paradigmenwechsel“ stattfindet, geht auf den amerikanischen Wissenschaftstheoretiker und -historiker Thomas S. Kuhn (1922-1996) und sein Buch „The Structure of Scientific Revolutions“ (1962) zurück. Die Diskussion um Kuhn sorgte für ein neues Verständnis der Dynamik des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts.

²³ siehe dazu auch: U. Holzgrabe, M. Schubert-Zsilavec, F. Stanislaus, E. Mutschler, T. Dingermann: Statement der DPhG zur Offenlegung aller klinischen Studien. PZ 149, 3194 (2004); DAZ 144, 4992 (2004)

- Neuerung darf nicht automatisch Überlegenheit für sich beanspruchen. Fachkreise und Patienten sollten wissen und zusätzlich darauf aufmerksam gemacht werden, dass schon aus statistischen Gründen die Gefahr der Entdeckung schwerwiegender Nebenwirkungen bei neu eingeführten Arzneimitteln größer ist als bei „altbekannten“ Medikamenten.

Das durch das GMG initiierte neue „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ kann zum Diskurs über den therapeutischen Nutzen von Arzneimitteln wichtige Beiträge leisten, insbesondere wenn es über Diskussionen und Entscheidungsprozesse im Institut offen informiert und sich Argumenten von außen nicht verschließt.

Bei der Beurteilung des Innovationsgehaltes eines neuen Arzneimittels ist sachlich unerheblich, aus welchen Motiven die Forschung und Entwicklung des Arzneimittels betrieben wurde. Die Motive können altruistisch oder höchst egoistisch eingefärbt sein. Es kann der Wille dominieren, Gutes zu tun – oder die Absicht, ein bestehendes Patent zu umsteuern, um einem Unternehmen und seinen Shareholdern Gewinne zu sichern. All dies – die Wissenschaftstheorie spricht vom „Entstehungskontext“ von Erkenntnissen – spielt nur als Motivationsfaktor, als Beiwerk eine Rolle. Letztlich zählt allein das Ergebnis: Welchen Beitrag leistet die Neuerung zugunsten der Patienten und für das Interesse der Solidargemeinschaft, keine nutzlosen Ausgaben zu tätigen? Im Rahmen einer zweckfreien Wissenschaft wäre evtl. schon die bloße Neuartigkeit hoch einzuschätzen. Im Rahmen der Arzneimittelforschung und -entwicklung ist es jedoch, wie zumeist in angewandten Wissenschaften: Mehr als die bloße Neuartigkeit zählt die zusätzliche Nützlichkeit. Wie plausibel, wie stringent, wie kritikresistent diese zu belegen ist (also der „Begründungskontext“), ist für die Beurteilung letztlich entscheidend. Es ist in der Wissenschaftsgeschichte eher außergewöhnlich als normal, wenn über die Einschätzung einer Neuerung sofort Konsens herrscht. Typischerweise werden im Begründungskontext innerhalb der „scientific community“ die Argumente auf ihre Belastbarkeit geprüft. Es braucht Zeit und gut angelegte klinische Studien, um den therapeutischen Wert neuer Arzneimittel beurteilen zu können. Neue Arzneimittel müssen sich zudem im Versorgungsalltag bewähren können. Restriktive Eingriffsmöglichkeiten wie der Ausschluss von

der Erstattungsfähigkeit oder die sofortige Eingliederung neuer Arzneimittel in Festbetragsgruppen sind mit großer Behutsamkeit einzusetzen, damit die Bedingungen für die Entwicklung (weiterer) Innovationen nicht verschlechtert werden.