

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus dem Institut für Medizinische Soziologie
Direktorin: Prof. Dr. Adelheid Kuhlmei

EINE UNTERSUCHUNG ZU ANFORDERUNGEN AN ARZNEIMITTEL IN
DEUTSCHLAND, DEN VEREINIGTEN STAATEN VON AMERIKA UND JAPAN
ANHAND AUSGEWÄHLTER BEISPIELE
AUS DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
Doctor rerum medicarum

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Florian Alois Nebel
aus Flörsheim am Main

Referent: Prof. Dr. A. Kuhlmei

Korreferent: Prof. Dr. H. G. Schweim

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 01. Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung und Hintergründe.....	5
2	Stand der Forschung und des Wissens	8
2.1	Definitionen von Produkt- und Arzneimittelqualität.....	8
2.2	Qualitätsmanagementsysteme.....	11
2.3	Medizin und Kulturen.....	13
2.4	Arzneimitteldistribution	19
2.5	Zusammenfassung.....	27
3	Zusammenfassung und Ableitung der Forschungsfragestellung.....	29
4	Material und Methodik der Untersuchung.....	32
4.1	Vorüberlegungen	32
4.2	Experteninterviews.....	33
4.2.1	Methodische Vorüberlegung.....	33
4.2.2	Auswahl der Experten	36
4.2.3	Leitfaden für die Interviews.....	40
4.2.4	Durchführung und Auswertung der Interviews	42
4.3	Dokumentenanalyse.....	46
4.3.1	Methodische Vorüberlegung.....	46
4.3.2	Auswahl der Dokumente und untersuchte Dokumentenklassen.....	48
4.3.3	Datengewinnung aus den Dokumenten.....	54
5	Darstellung der Ergebnisse.....	59
5.1	Ergebnisse aus den Experteninterviews.....	59
5.1.1	Äußerliche Qualitätsdeterminanten	59
5.1.2	Wirkungsbezogene Qualitätsdeterminanten.....	67
5.1.3	Distributionsbezogene Qualitätsdeterminanten und Rückmeldungen des Marktes.....	69
5.1.4	Herstellungs- und herkunftsbezogene Qualitätsdeterminanten	72
5.1.5	Wissenschaftliche Qualitätsdeterminanten und Werbung.....	79
5.1.6	Kostenbezogene Qualitätsdeterminanten.....	81
5.1.7	Qualitätsdeterminanten, die das subjektive Arzneimittelbild betreffen.....	84
5.2	Ergebnisse aus der Dokumentenanalyse.....	84
5.2.1	Qualitätsdeterminanten in den Zulassungsdossiers.....	84
5.2.2	Qualitätsdeterminanten in den Herstellungs- und Arbeitsvorschriften	91
5.2.3	Qualitätsdeterminanten in den Prüfvorschriften/Qualitätsspezifikationen	97
5.2.4	Qualitätsdeterminanten aus der Reklamationsauswertung.....	103
5.2.5	Qualitätsdeterminanten in der Arzneimittelwerbung.....	108
5.2.6	Qualitätsdeterminanten aus Marktstudien	120
5.2.7	Zusammenfassung der Qualitätsdeterminanten aus den Dokumenten	129

5.3	Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse	131
5.3.1	Äußerliche Qualitätsdeterminanten	131
5.3.2	Wirkungsbezogene Qualitätsdeterminanten.....	133
5.3.3	Distributionsbezogene Qualitätsdeterminanten und Rückmeldungen des Marktes.....	134
5.3.4	Herstellungs- und herkunftsbezogene Qualitätsdeterminanten	134
5.3.5	Wissenschaftliche Qualitätsdeterminanten und Werbung.....	136
5.3.6	Kostenbezogene Qualitätsdeterminanten.....	137
5.3.7	Qualitätsdeterminanten, die das subjektive Arzneimittelbild betreffen.....	137
6	Diskussion.....	138
6.1	Erörterung der regionalen und globalen Ansprüche an Arzneimittel und ihrer Bedeutungen.....	138
6.1.1	Formulierung der Ansprüche	138
6.1.2	Bewertung der Ansprüche an Arzneimittel	142
6.1.3	Internationale Konsensmöglichkeiten und notwendige Unterscheidungen	146
6.2	Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand	150
6.3	Mögliche Bedeutung der Ergebnisse für die pharmazeutische Industrie, Ärzte und Patienten	156
7	Zusammenfassung / Abstract.....	160
8	Literaturverzeichnis	162
9	Anlagen.....	168
9.1	Anlage: Vorläufige Liste der Qualitätsdeterminanten	168
9.2	Anlage: Allgemeine Leitfadenmodule.....	169
9.3	Anlage: Struktur des Kategoriensystems.....	171
9.4	Anlage: Gliederung von Modul 3 des CTD.....	173
9.5	Anlage: Dokumente „Herstellungs- und Arbeitsvorschriften“	175
9.6	Anlage: Dokumente „Prüfvorschriften“	178
9.7	Anlage: Dokumente „Werbematerial“	180
9.8	Anlage: Dokumente „Marktstudien“	183
9.9	Anlage: Fehlerklasseneinteilung.....	184
9.10	Anlage: Abkürzungsverzeichnis	185
10	Danksagung	187
11	Anlagen zum Promotionsverfahren.....	189
11.1	Lebenslauf.....	189
11.2	Erklärung.....	190

10 Danksagung

Eine Dissertation ist nie Werk eines Einzelnen, immer gibt es eine ganze Reihe von Menschen, die den Verfasser beraten, unterstützen, kritisieren und auch loben. All diesen bin ich zum tiefen Dank verpflichtet für ihre Mühen, ihre Geduld und für ihren Anteil, den sie zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Vom Institut für Medizinische Soziologie der Charité in Berlin sind dies insbesondere

- Frau Professor Dr. Adelheid Kuhlmei, die sich vorbehaltlos meiner und meines Themas angenommen und es letztlich zum erfolgreichen Abschluss geleitet hat;
- Herrn Professor Dr. Maik Winter, der mich bei der Konzeptionierung der Arbeit an die Hand genommen hat, mit mir zusammen die gesamte Methodik entwickelt und meine Untersuchungen bis zur Verfassung des Dissertationsschrift immer begleitet hat;
- Frau Dr. Dagmar Dräger, die sich als Nachfolgerin von Herrn Winter als mein persönlicher Betreuer sehr schnell in die komplexe Materie eingearbeitet hat und mir sehr empathisch bei der Vervollständigung der Dissertationsschrift geholfen hat.

Von der Schering AG, die während meiner Promotionszeit viele Turbulenzen erlebte und heute die Bayer Schering Pharma AG ist, danke ich von Herzen

- allen, die mir das Stipendium ermöglicht haben, das mir erst die Freiheit gab, mich ganz der Dissertation zuzuwenden und sie zügig fertigzustellen;
- Herrn Dr. Michael Bock, der mir als mein Mentor immer zur Seite stand und mich immer aufs Neue ermutigt hat, mir bei Schering sehr viele Türen geöffnet und Informationen beschafft hat und schließlich durch seinen gutem Rat maßgeblichen Anteil an den Ergebnissen dieser Arbeit besitzt;
- Herrn Dr. Martin Bock, der mir als alter Hase bei unzähligen kleineren und größeren wissenschaftlichen und praktischen Fragen zur Pharmaindustrie weiterhelfen konnte, insbesondere, wenn die Japaner betroffen waren, und dabei viel Engagement und Geduld gezeigt hat;
- Frau Dr. Sylvia Anger, die mir viele praxisnahe und praxisferne pharmazeutische Sachverhalte sowie andere komplexe Zusammenhänge einleuchtend erklärte;
- allen anderen Mitarbeitern der Abteilung Pharmaceutical Production Sites Coordination, die mich freundschaftlich aufgenommen und meine Untersuchungen immer wieder auf die zielführende Bahn gelenkt haben;

- Herrn Dr. Thomas Wozniewski, der mir an kritischen Punkten meiner Arbeit immer wieder entscheidende Impulse gegeben hat und somit als „deus ex machina“ entscheidend zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Schließlich danke ich auch jenen, die mich im privaten Bereich stets während meiner Promotionszeit unterstützt haben, ganz besonders meiner Familie, die mir – aus der Ferne – nach besten Kräften geholfen und mich beraten haben in diesem Lebensabschnitt, sowie meinen Freunden und Bundesbrüdern in Berlin und Würzburg, die mich je nach Bedarf ermutigt und geleitet, auf den Boden der Tatsachen geholt oder auch nur abgelenkt haben.

Danke.

11 Anlagen zum Promotionsverfahren

11.1 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11.2 Erklärung

Ich, Florian Alois Nebel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Determinanten pharmazeutischer Qualität - Eine Untersuchung zu Anforderungen an Arzneimittel in Deutschland, den Vereinigten Staaten von Amerika und Japan“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

[Datum]

[Unterschrift]