

5 Darstellung der Ergebnisse

5.1 Ergebnisse aus den Experteninterviews

Der Leitfaden, anhand dessen die Experteninterviews geführt wurden, richtete sich nach der Einteilung der möglichen Ansprüche an Arzneimittel nach der vorläufigen Liste der Qualitätsdeterminanten (siehe Anlage 9.1, S. 168 und Anlage 9.2, S. 169). Aufgrund dieser Gliederung folgt nun auch die Darstellung der Ergebnisse, die anhand dieser Interviews gewonnen wurde, dieser Struktur und verwendet die Kategorien

- äußerliche Qualitätsdeterminanten,
- wirkungsbezogene Qualitätsdeterminanten,
- distributionsbezogene Qualitätsdeterminanten und Rückmeldungen des Marktes,
- herstellungs- und herkunftsbezogene Qualitätsdeterminanten,
- wissenschaftliche Qualitätsdeterminanten und Arzneimittelwerbung,
- kostenbezogene Qualitätsdeterminanten und
- Qualitätsdeterminanten, die das subjektive Arzneimittelbild betreffen.

Innerhalb dieser Qualitätsdeterminanten-Gruppen wurde unter Voranstellung der international einheitlichen Ansprüche und Qualitätserwartungen die jeweilige Sachlage für die einzelnen betrachteten Kulturkreise beschrieben, wie sie sich aus der Befragung ergeben haben. Die in der vorläufigen Determinantenliste unter „Image“ zusammengefassten Aussagen wurden bei der Auswertung im Kategoriensystem in zwei Einzelkategorien unterteilt, eine Kategorie „Imagefaktoren“ und eine Kategorie „wissenschaftliche Faktoren/Werbung“. Innerhalb dieser Gliederung werden die Daten weiter nach den Unterkategorien (vgl. Anlage 9.3) strukturiert dargestellt. Die Darstellung in diesem Kapitel geschieht rein deskriptiv, im Diskussionskapitel 6 werden die Ergebnisse der einzelnen Kategorien bezüglich der Länder gegenübergestellt und interpretiert.

5.1.1 Äußerliche Qualitätsdeterminanten

Allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Allgemein ist in den Europa, USA und Japan, die im Arzneimittelbereich Hochkosten- und -preismärkte darstellen und in der Arzneimittelversorgung an der Weltspitze liegen, eine Entwicklung hin zu spezifischer anwenderbezogenen Medikamenten zu beobachten. Dies drückt sich vor allem in der Tatsache aus, dass bei Arzneimittelpackungen für den Patienten immer mehr Einzeldo-

sis-Abpackungseinheiten (etwa Fertigspritzen, verblisterte Tabletten) hergestellt werden, die zwar auf der einen Seite teurer sind als Mehrdosenbehältnisse, andererseits aber auch einen höheren Produktschutz bieten und zum Teil auch anwenderfreundlicher sind. Allerdings ist das Maß, in dem dieser Trend zur Kleinpackung auftritt, eng verbunden damit, wie das Gesundheitssystem und die Erstattung in dem jeweiligen Land strukturiert ist (E SAG 6³). Aufgrund ihrer höheren Haltbarkeit und der einfacheren Anwendung werden trockene Arzneiformen (feste orale Formen, aber auch z.B. Lyophilisate) den Liquida vorgezogen, wenn dies bei einer konkreten Erkrankung machbar ist und entsprechende Arzneiformen verfügbar sind (E SAN).

Werden Defekte oder kleine Verunreinigungen an einem Arzneimittel betrachtet, so stellt sich in jedem Land die Frage, wo die Linie zwischen einem nicht akzeptierten „Fehler“ und einer noch akzeptierten „Nicht-Perfektion“ gezogen werden muss. Ein Großteil der Diskussion um kosmetische Defekte wird nach einhelliger Meinung der meisten befragten Experten auf einer irrationalen Ebene geführt. Die unterschiedliche, subjektive Setzung dieser Grenzwerte gibt dem Hersteller die Möglichkeit, seine Ware nur für bestimmte Länder freizugeben, wenn er weiß, dass eine Nicht-Perfektion in diesen Ländern noch akzeptiert wird, und sichergestellt ist, dass es sich um ein rein optisches Problem ohne jegliche pharmakologische Relevanz handelt; es gibt aber gerade in den Industrienationen eine gesteigerte subjektive Erwartungshaltung der Öffentlichkeit an „reinste Arzneimittel“, dass also Medikamente absolut keinerlei Nebenprodukte enthalten dürfen (E BHC). Danach sind solche rein optischen, unbedeutenden Mängel eigentlich nur eine Marketingherausforderung und kein eigentliches Qualitätsproblem (E SGK). Dabei ist es sehr schwierig, einen nach technischen Möglichkeiten beim Arzneimittelhersteller optimierten Prozess mit sehr geringer Ausschussrate noch zu verbessern (E SGK). Bei härtester Herangehensweise könnten, so ein Packmittelexperte, bei entsprechend intensiver Betrachtung bei einhundert Prozent der Produkte kosmetische Fehler entdeckt werden, weshalb der konkreten Einstellung des Vertriebslandes entsprechend Grenzmuster definiert werden müssen, um überhaupt markttaugliche Ware herstellen zu können. Die meisten kosmetischen Defekte können automatisiert im Produktionsprozess erkannt werden; wenn ein Kunde jedoch noch höhere Ansprüche an die Arzneimittelqualität hat, kann die produzierte Ware zusätzlich noch einmal manuell nachsortiert werden – dies ist allerdings sehr teuer.

Das Verpackungsmaterial für ein Arzneimittel wird in erster Linie spezifisch nach den physikalischen, chemischen und anwendungsbezogenen Erfordernissen des Arzneimittels gewählt; individuelle, subjektive Kundenanforderungen werden erst zweitrangig berücksichtigt. Hier zeigt sich der Pharmamarkt als relativ konservativ und nicht primär kundenorientiert (E SAN). Gestaltungsmerkmale werden nach pragmatischen Gesichtspunkten gewählt, beispielsweise wird bei der Einfärbung

³ Fundstellenverweise: vgl. Tabelle 1: Interviewpartner Experteninterviews (S. 39)

von Gummiteilen die Farbe Grau bevorzugt, da eventuell auftretende störende, aber völlig unbedenkliche graue Partikel für das Auge vor grauem Hintergrund nur schwer zu entdecken sind und somit dem besorgten Kunden weniger auffallen (E WES). Auch ist der Pharmamarkt, gerade unter Betrachtung von Packmitteln, im Vergleich zu anderen Branchen ein relativ kleiner Sektor und muss bei vielen Rohstoffen auf die am Weltmarkt vorhandenen Produkte zurückgreifen (etwa Rohkartonagen), anstatt eigens entwickelte Komponenten verwenden zu können (E THE).

Beim Verpackungsmaterial ist in den großen Industrienationen zu beobachten, dass in vielen Bereichen (etwa Ampullen/Vials) leicht zu verarbeitende und anzuwendende, moderne Kunststoffe die klassischen Materialien wie Glas verdrängen (E SAG 4). Allerdings gilt dies nicht uneingeschränkt: Kunststoff findet sich beispielsweise als Liquida-Primärverpackung vornehmlich im großvolumigen Bereich und bei preisgünstigen Standardlösungen, wohingegen im hochpreisigen Spezialitätenmarkt weiterhin als Primärpackmittel Glas verwendet wird, da für Glas langjährige Erfahrungswerte bestehen, die auf diese teuren und in relativ niedrigen Zahlen vertriebenen Arzneien angewendet werden können (E SGK). Recyclingmaterialien, wie Recyclingpappe, sind aufgrund ihrer technologisch häufig schlechteren Eigenschaften und der Kontaminationsgefahr auf dem Arzneimittelsektor eine Randerscheinung (E THE).

Während Arzneistoffe und Fertigarzneimittel häufig dem internationalen Handel und somit weiten Verschiffungswegen unterliegen, trifft dies für Verpackungsmaterialien kaum zu. Diese werden nach einhelliger Aussage aller befragten Packmittelexperten meist lokal bezogen, da weite Transporte unwirtschaftlich und die örtlichen Anbieter von Packmitteln besser mit den lokalen Anforderungen ihrer Abnehmer vertraut sind.

Die äußerliche Gestaltung eines Arzneimittels ist, wie oben erwähnt, bislang weniger einer zeitnahen Entwicklung unterworfen, sondern tendenziell konservativ. Wichtige Faktoren der Aufmachung sind der Wiedererkennungswert und häufig die gestalterische Einordnung in das Portfolio des Herstellers (Logo, Farben etc.). Nach Meinung einiger Experten schränkt sich diese Sichtweise aber gerade für den Markt der OTC- sowie sonstiger selbst gezahlter Arzneimittel ein (E SAG 6). Hier wächst die Bedeutung individueller gestalterischer Merkmale aus Marketinggründen, etwa hin zu mehr Farbigkeit der Verpackung oder sonstiger auffälliger Gestaltung; ein Nachziehen des R-Marktes bei diesen Aspekten wird von dem befragten Faltschachtelhersteller auch beobachtet (E THE). Riskant für den pharmazeutischen Hersteller ist bei Arzneimitteln eine Veränderung des Designs eines bereits vermarkteten Medikaments, da die Hülle gerade beim Patienten häufig mit dem Inhalt gleichgesetzt wird. Eine Veränderung bedeutet somit für den Kunden zunächst ein Vertrauensverlust in die Qualität, da das Präparat als insgesamt „neu“ wahrgenommen wird. Dies kann

erst allmählich überwunden werden. Bisweilen denken Patienten sogar, bei dem neu gestalteten Produkt handele es sich um eine Fälschung (E SAG 6).

Die Handhabung von Arzneimitteln durch medizinisches Personal und Patienten spielt eine wachsende Rolle, auch unter dem Aspekt der zunehmenden Selbstmedikation in der westlichen Welt. Ist ein Produkt im Handling kompliziert, induziert dies gerade bei unregelmäßigen, ungeübten Anwendern nicht selten eine Produktreklamation (E SAN) und führt zu verringerter Compliance (E SAG 6). Dies ist auch der Fall, wenn nicht alle für die unmittelbare Anwendung notwendigen Medizinprodukte in der Packung vorhanden sind (z.B. Spritzenadeln o.ä.). Daher ist ein Trend hin zu Fertiganwendungen wie Fertigspritzen zu beobachten (E WES). Eine zu schwierige Handhabung eines Arzneimittels wird weltweit als Qualitätsmangel des Produktes aufgefasst und stellt eine Herausforderung für den Hersteller dar der er mit Produktoptimierung und Schulungsmaßnahmen beim Kunden begegnen muss (E SAG 6).

Ein in den drei betrachteten Ländern erst aufkommendes Problem ist das der Arzneimittelfälschungen. Dieses Problem schwappt nach Meinung der Qualitätsexperten in den nächsten Jahren von den Billigländern auch auf die Hochpreismärkte, die in dieser Arbeit beschrieben werden. Betroffen sind vor allem teure Medikamente mit hohen Gewinnmargen, oft auch so genannte Lifestyle-Medikamente. Hiergegen müssen sich die Hersteller künftig mit Fälschungssicherheits-Merkmalen rüsten, um die Qualität der Produkte, die unter ihrem Namen verkauft werden, wahren zu können (E THE). Offene, also für den Verbraucher sichtbare Sicherheitsmerkmale gegen Arzneimittelfälschungen sind bei den Herstellern von Medikamenten für die westlichen Industrieländer bisher noch nicht gut akzeptiert. Die Hersteller wollen den Markt nicht zu verunsichern, indem sie ihre Arzneimittel so gestalten, dass der Kunde annehmen könnte, es gäbe Schwierigkeiten mit falschen Produkten auf dem Markt (ebd.).

Deutschland

Europa ist Vorreiter beim Trend hin zu mehr Einzeldosispackungen gebrauchsfertiger Arzneimittel. Speziell für Deutschland lässt sich feststellen, dass seit der Einführung der Praxisgebühr 2004 eine Bevorzugung von Arzneimittelgroßpackungen bei Dauermedikationen zeigt, um eben wo möglich die Zusatzbelastung durch häufige Arztbesuche zu umgehen (E SDG). Ein zusätzlicher Grund für die wachsende Bedeutung von Großpackungen ist allgemein deren vergleichsweise günstigerer Preis bei wachsendem Kostenbewusstsein in der Bevölkerung (ebd.). Allerdings muss laut Aussage einer anderen Expertin die Aussage zu bevorzugten Packungsgröße hinsichtlich aktueller Einflüsse aus dem Vertriebs- und Erstattungsumfeld relativiert werden; es bestünde hierbei langfristig gesehen eher eine Wellenbewegung bei den favorisierten Packungsgrößen und kein einseitiger Trend (E SAG 6).

Die Bewertung der Sauberkeit und der Makellosigkeit stellt sich in Deutschland differenziert dar. Auffällig ist, dass, im Einklang mit dem Rest Westeuropas, kosmetische Defekte an Arzneimitteln und ihren Verpackungen vom Verbraucher relativ unkritisch gesehen werden und nur sehr selten zu Reklamationen führen; der Arzt und der Patient übersehen kleinere Mängel bereitwillig (E SDG, E SGK, E WES, E SAN):

„Cosmetic defects would be no source of a complaint in Europe.”

(E SAN)

Lediglich bei sehr teuren Produkten wird auch komplette Makellosigkeit erwartet und folglich kosmetische Fehler vermehrt von Patienten reklamiert. Generell in allen Preislagen stammen die meisten Beanstandungen aber nicht von Ärzten oder Patienten, sondern aus der vorgeschriebenen Fertigarzneimittelprüfung der Apotheken (E SDG). Ein Phänomen in Deutschland ist es allerdings, dass gerade bei teuren Arzneimitteln in manchen Fällen die Kulanz der Hersteller durch den Patienten ausgenutzt wird, um mittels einer Reklamation billig an neue Medikamente zu kommen (etwa durch Reklamation einer kleinen Restmenge in einer Arzneimittelpackung; ebd.).

Bei Verpackungsmaterialien ist laut einem Packmittelexperten trotz der weiten Verbreitung von Glas deutlich ein US-amerikanischer Einfluss, also ein Trend hin zu Kunststoffen, festzustellen (E SGK). Allerdings ist der Umgang und die Anwendung von Verpackungsmaterialien für Arzneimittel in Europa flexibler als in Japan oder USA, da die Zahl der behördlich zugelassenen Ausgangsstoffe und Materialien hier größer und näher an aktuellen Entwicklungen ist (ebd.). Die vermehrte Kunststoffverwendung wird sogar als besonders umweltfreundlich (etwa im Vergleich zu Glas) dargestellt (E SAN).

Kritisch betrachtet wird in Europa die Situation der Re- und Parallelimporte. Der offene Binnenmarkt erlaubt – bei vorhandener Zulassung im jeweiligen Land – den freien Warenverkehr innerhalb der Europäischen Union auch mit Arzneimitteln, die aber, um den gesetzlichen Vorschriften des Vertriebslandes zu entsprechen, in der Regel in eine den Vorschriften des jeweiligen Landes entsprechende Verpackung umgepackt werden müssen. Die neu verpackten Medikamente werden nach Erfahrung der befragten Experten nicht so stark wie Originalpräparate von den zuständigen Behörden überwacht, weshalb die umgepackte Ware bezüglich der Verpackung und der Aufmachung oft nur von geringerer Qualität ist, was etwa als zerschnittene Blister oder umetikettierte Tuben und Flaschen in Erscheinung tritt. (E SAN). Ein weiteres Problem des Warenverkehrs ist in Europa und auch in Deutschland im zunehmenden Internethandel zu beobachten, durch den auch vermehrt Arzneimittelfälschungen durch unseriöse Anbieter und somit Produkte sehr niedriger Qualität, die eine Gefahr für die Arzneimittelsicherheit darstellen, den Patienten erreichen (E WES).

Eine Auffälligkeit des deutschen Arzneimittelmarkts stellte die für Deutschland zuständige Reklamationsbeauftragte des Schering-Konzerns fest: Während anderswo eine Änderung der

Gebrauchsinformation zu einem Medikament zu Verunsicherung und Kritik führen kann, gibt es in Deutschland auch den umgekehrten Fall, dass der Patient eine kontinuierliche Veränderung gar erwartet, quasi als Nachweis für die Fortentwicklung eines Arzneimittels (E SDG).

Vereinigte Staaten von Amerika

Die äußerlichen Faktoren der Arzneimittelqualität in den USA, zumindest was die Arzneiform angeht, werden zunächst von den befragten europäischen und amerikanischen Experten unterschiedlich betrachtet. Während die Amerikaner konstatierten, dass es bei ihnen weder besondere Bevorzugung noch Ablehnung bestimmter Arzneiformen gäbe (E BER 1; E BER 2), herrschte bei den europäischen Experten die Ansicht, es sei etwa „Allgemeinwissen“, dass Suppositorien und andere rektale Formen in den USA sehr unbeliebt sind (E SAG 6). Eine besondere Beliebtheit und Tradition besitzen in den Vereinigten Staaten die lose Verpackung von Solida in Dosen und Gläsern (E SAN). Sowohl für den Endverbraucher (quasi als „Familienpackung“; E SGK) als auch für die ausgeeinzelte Abgabe in Apotheken und anderen Ausgabestellen stehen große Packeinheiten für Solida zur Verfügung (E SAN; E BHC; E SGK). Allerdings betont ein Qualitätsfunktionsleiter, dass auch und gerade Großpackungen eine Herausforderung für den Hersteller sind, da auch bei ihnen die Stabilität des Inhalts über den ganzen Verwendungszeitraum gesichert bleiben muss (E BHC).

Die Verblisterung von Arzneimitteln, wie sie in anderen Kulturkreisen üblich ist, entwickelt sich in USA gerade erst, angetrieben von der Erkenntnis, welche Vorteile Blister bieten, beispielsweise bei Kalenderpackungen und ähnlichen speziellen Anforderungen (E SAN). Auch in der Entwicklung von Arzneimitteln in Fertiganwendungen, wie etwa Fertigspritzen, liege man „um Jahre“ hinter etwa dem europäischen Markt zurück (E WES).

Das äußere Erscheinungsbild hinsichtlich optischer und kosmetischer Mängel überschneidet sich in den USA in weiten Teilen mit den europäischen Vorstellungen. So werden hier Produktionsfehler meist nur reklamiert, wenn sie ein Sicherheitsrisiko für das Produkt darstellen (E BER 1). Zudem kommen solche Reklamationen hauptsächlich bei alten, etablierten Arzneiformen, wie etwa Tabletten oder Infusionsflaschen vor, wenn hier die Qualitätswahrnehmung beim Kunden gegenüber der gewohnten Parameter gesunken ist (ebd.; E BER 2). Eine Gefahr besteht allerdings, dass ein solches als sinkende Qualität wahrgenommenes mangelhaftes optisches Erscheinungsbild sehr schnell, wie überhaupt alle Mängel am Medikament, in den USA auf die Reputation des Herstellers als Ganzes zurückschlagen kann (E BER 2).

Beim Verpackungsmaterial von Arzneimittleinheiten zeigt sich in den USA eine systembedingte Problematik des Umgangs mit der Optimierung vorhandener Materialien und somit auch mit der Anpassung vorliegender Regularien. So sind etwa die Spezifikationen und andere Vorschriften zu althergebrachten Verpackungsmaterialien wie Glas nur unter großem Aufwand modernisier- und

anpassbar (deshalb wird in USA bis heute noch hauptsächlich das chemisch zwar hochwertige, aber im Vergleich mit billigeren, modernen Gläsern in mehrfacher Hinsicht unterlegene Borosilikatglas verwendet; E SGK). Daher wird eher, bevor man ein vorhandenes Material verändert, ein neues, neu definierbares Material eingesetzt – aus diesem Grund spielen die unterschiedlichsten, modernen Kunststoffe in der Arzneimittelverpackung in den USA eine so wichtige Rolle (ebd.). Im klinischen Bereich wünscht man sich dabei aus logistischen Gründen eine Volumenreduktion des gesamten Packmaterials, im privaten Bereich sowie etwa aus Umweltschutzaspekten ist diese Packmittelverringernur nur von nebensächlicher Bedeutung für den amerikanischen Kunden (E BER 1; E SAG 7).

Auf der anderen Seite ist die Verpackung von Arzneimitteln in den Vereinigten Staaten in Teilen soweit uninteressant, als dass – gerade bei akut anzuwendenden Medikationen – der Apotheker oder ein sonstiger Drogist dem Patienten häufig nur aus einer Großpackung ausgeeinzelte Arzneimittel in individueller ad-hoc-Verpackung und mit apothekeneigenen Gebrauchsinformationen mitgibt (E BER 2; E SAG 6; E SAG 7). Dabei steigen auch die potentiellen Arzneimittelrisiken (u.a. Kontamination, Fehlinformation, Stabilität), was aber vom Hersteller nicht mehr beeinflussbar ist (E BHC). Hier erkennt man - für den Fall der Betrachtung von Akutmedikationen - eine große Diskrepanz zwischen den einerseits behördlich geforderten werkseitigen Hochleistungsverpackungen für Arzneimittel und andererseits der gelebten Praxis im Arzneimittelalltag (E SAG 6).

Ein amerikanisches Ziel der Arzneimitteldarstellung mittels der Verpackung ist die beste Werbung für das Produkt. Beim medizinischen Fachpersonal ist vor allem der Wiedererkennungswert und eine optimale Lesbarkeit der relevanten Informationen wichtig (E BER 2). Bei OTC- und freiverkäuflichen Arzneimitteln spielt der Werbefaktor eine bedeutende Rolle (siehe Abschnitt 5.1.5). An dieser Stelle sei aber angemerkt, dass gerade zusätzliche Beilagen in der Arzneimittelpackung, wie Blisteretuis oder besondere, patientengerechte Informationen zur Krankheit in den USA eine vergleichsweise große Rolle spielen (E SAG 7).

Eine große Herausforderung für Arzneimittelhersteller stellen die Anforderungen an die einfache Handhabung der Arzneimittel für den US-Markt dar. Da in Amerika durch das Gesundheitssystem bedingt ein großer Teil der Medikamente vom Patienten selbst appliziert werden, müssen diese besonders simpel im Gebrauch sein. Gerade komplexe und schwierig zu handhabende Arzneiformen sind hier ein großes Problem, speziell für Zielgruppen wie alte und körperbehinderte Menschen (E BER 1; E BER 2; E SAG 6; E WES). Anwenderfreundlichkeit und zusätzliche Schulungen der Anwender bei komplexen Arzneimitteln sind also für den US-Markt wichtig, auch um hohe Preise zu rechtfertigen und die Reklamationsraten zu senken (E SAN). Eine weitere Aufgabe in einem Markt mit großen Selbstmedikationsanteil ist die Qualitätsanforderung, dass Arzneimittel nur kurzzeitig

bzw. in einfachen Anwendungsintervallen angewendet werden müssen. Das Erfüllen dieser Forderung ist essentiell für eine Steigerung der Patientcompliance in den Vereinigten Staaten und somit für die Herbeiführung des therapeutischen Erfolgs (E BER 2).

Japan

In Japan werden für die Abgabe an den Patienten kleine Packungseinheiten bevorzugt. Dies ist neben einer bereitwilligen Anwendung von Spritzen eine in Japan beliebte Maßnahme, die Zahl der Arztkontakte zu erhöhen (E NSK, E SAG 8). Infusionen werden in Japan lieber mit technisch hoch entwickelten Kartuscheninfusionsapparaten anstatt einfacher Infusionsflaschen angewendet (E SAG 6). Neben den genannten Spritzen sind daneben im japanischen Gesundheitswesen feste Formen wie Pulver, Granulate und Tabletten als Arzneiformen beliebt (E SAG 8, E GSK). Allerdings ist anzumerken, dass im Rahmen der Arztdispensierung in Japan noch immer die Auseinanderlegung von Medikamenten weit verbreitet ist (E SAG 8).

Ein Thema, zu dem fast alle befragten Experten ausführliche Erfahrungen berichteten, war die japanische Haltung zu kosmetischen Defekten. Für Japan-Produkte verfolgen die Hersteller eine Null-Toleranz-Strategie bezüglich kosmetischer Fehler („Japan-Qualität“), da diese quasi in jedem Fall zu Reklamationen führen (E WES, E SGK, E GSK). Auch kleinste Fehler (eine Expertin nannte als Beispiel den nicht vollständigen Druck des Querbalkens in einem „A“ im Chargeneindruck, eine andere das nur millimeterweise Verrutschen eines Klebeetiketts) sind keinesfalls akzeptabel (E SAG 3; E SAG 6; E SAG 8). Die Grundeinstellung der japanischen Kunden ist die, dass ein kleiner Fehler am Produkt auf den gesamten Produktionsprozess und sogar auf die allgemeine Sorgfalt des herstellenden Unternehmens an sich rückschließen lässt (E NSK, E GSK):

“And the culture is when they see a product where the appearance is for them substandard, then in their culture it makes them think that in fact the product itself is substandard. For a pharmaceutical, if they see some visual blemish on the tablet, in their own mind they think there is a lack of care making it and that may well mean that there is a lack of efficacy of the product, or the product may be substandard.”

(E SAN)

Mehrere Experten stellten fest, dass diese optische Fixierung der Japaner kein Phänomen alleine des Arzneimittelwesens sei, sondern dass sämtliche (Industrie-)Produkte für diesen Markt für das Auge aufbereitet seien (E SAG 3; E SAG 6; E BHC); die japanische Kultur stütze sich sehr stark auf ästhetische Werte (E SAN). Ein Verpackungsexperte formulierte dies sogar so, dass er behauptete, das japanische Auge sehe mehr als die Hochleistungskamera bei der optischen Endkontrolle bei den Arzneimittelherstellern (E SGK). Daher werden in der Regel die Produkte, die in den japanischen

Markt verbracht werden sollen, zu einhundert Prozent auf visuelle Defekte manuell nachkontrolliert, bevor sie ausgeliefert werden (E WES, E THE, E GSK, E SAG 3, E SAG 4, E SAG 8).

Einer der Experten führt diese Forderung nach größtmöglicher Fehlerreduzierung auf ein gegenseitiges Aufschaukeln aller Herstellungs- und Vertriebsstufen zurück: Jeder Beteiligte des Produktions- und Vertriebsprozess' packt auf die vorherigen Forderungen noch etwas drauf, so dass am Ende eben überhaupt keine noch so kleine Abweichung toleriert werden kann (E SGK). Ein zusätzlicher Aspekt der Forderung nach „Japan-Qualität“ ist es, dass im Falle von beim Verbraucher auftauchenden fehlerhaften Produkten die jeweilige Vertriebsfirma nach den fernöstlichen gesellschaftlichen Regeln öffentlich um Verzeihung bitten muss, was teilweise demütigende Züge annehmen kann (ebd.).

Die Auswahl des Verpackungsmaterials für ein Arzneimittel für den japanischen Markt unterliegt in gewissen Maßen auch Kriterien, wie die Optik optimiert und Kontaminationen minimiert werden können. Beispielsweise sagte ein Japanexperte aus, dass hierfür bei einer Wahlmöglichkeit anstatt Pappmaterialien lieber Kunststoffe verwendet würden, da bei Pappe immer die Gefahr des Abriebs und somit von Kontaminationen bestünde (E GSK). Ein weiteres Kriterium für die Auswahl des Verpackungsmaterials ist die technische Verletzungssicherheit: Aus Japan werden ansonsten außergewöhnliche Forderungen an die Hersteller an das Design eines Arzneimittels herangetragen wie etwa das Vermeiden spitzer Ecken oder scharfer Kanten an Faltschachteln und Blistern, um möglichen Verletzungen vorzubeugen (E THE). Ein modernes, individuelles Design der Verpackung ist weniger wichtig; traditionelle Packungen sind wohl akzeptiert (E SAN, E SAG 8).

Die Handhabung von Arzneimitteln sollte in Japan auch einfach sein, denn ein komplizierter Gebrauch wird schnell als Qualitätsmangel angesehen (E GSK). Bei den Experten des Schering-Konzerns tauchte beispielsweise immer wieder das Stichwort „Haft- und Gleitreibung“ der Kolbenstopfen von Fertigspritzen und Kartuschen auf, was ein spezielles Japanproblem ist. Die Japaner sind im Vergleich mit Europa oder USA besonders anspruchsvoll, dass der Ausdrückwiderstand aus den genannten Produkten innerhalb einer engen Spezifikation bleibt (E SAG 3).

5.1.2 Wirkungsbezogene Qualitätsdeterminanten

allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Pharmakologische Qualitätsdeterminanten entstehen weniger aus Kundenansprüchen als vielmehr aus regulatorischen Forderungen an den klinischen Forschungsprozess. Deshalb machten die im Rahmen dieser Arbeit befragten Experten hierzu auch nur wenige Aussagen.

Der Patient selbst hat in der Regel wenig Einfluss auf Faktoren, die die Wirkweise eines Arzneimittels beeinflussen; er muss sich am Markt bei den angebotenen Präparaten bedienen und hat nur

über die üblichen Marktmechanismen Einfluss auf die Arzneimittelauswahl. Ausnahme bilden hier eventuelle Unverträglichkeiten und Allergene, aufgrund derer der Hersteller unter Umständen sein Arzneimittel gemäß dem Patientenbedürfnis anpassen muss (E BHC). Ansonsten vertrauen die Anwender in Sachen klinischer Produktqualität den zuständigen Arzneimittelzulassungs- und -kontrollbehörden. Die von diesen Behörden betriebene Praxis der vereinfachten Zulassung und der verminderten klinischen Anforderungen an Medikationen für seltene Leiden (orphan drugs) oder Onkologika mit weniger Auflagen zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität wird hierbei uneingeschränkt willkommen geheißen (E SAN).

Die regulatorischen Spezifikationen, also die technischen Anforderungen, an die Generika gelten international in gleicher Weise genauso wie für die Originalpräparate. Eine Expertin vermutet allerdings, dass bezüglich der Wirksamkeit tendenziell an die Originalpräparate subjektiv in allen Ländern höhere Ansprüche gestellt werden als an Generika (E SAG 6).

Deutschland

Im Rahmen der Experteninterviews machten die Befragten zu den Kategorien der wirkungsbezogenen Qualitätsdeterminanten in Deutschland oder Europa trotz des entsprechenden Moduls des Interviewleitfadens keine konkreten Aussagen, weshalb hierfür für die spätere Gegenüberstellung und Diskussion die Daten aus der Dokumentenanalyse herangezogen werden müssen.

Vereinigte Staaten von Amerika

Das US-amerikanische Gesundheitssystem mit diversen, kompliziertesten Erstattungsmodellen für Arzneimittel und häufiger Unter- oder gar keiner Krankenversicherung hat zu einer Sachlage geführt, in der, anders als in den meisten anderen Ländern, viele Arzneimittel, die anderswo unter R-Vorschriften fallen, OTC- oder gar freiverkäuflich sind (E SAG 2). Dies führt teilweise zu einem verminderten Risikobewusstsein der Amerikaner gegenüber Arzneimittelrisiken. Folge ist etwa, dass bestimmte Arzneimittel (aus der vorgenannten Großpackung heraus) prophylaktisch eingenommen werden, wie etwa die vorbeugende Anwendung von Analgetika (E BHC).

Die Anwendung generischer Arzneimittel ist in der amerikanischen Öffentlichkeit ein vieldiskutiertes Thema (E SAG 2). Allgemein sind Generika in Amerika wohl akzeptiert, was damit zusammenhängt, dass sie in den meisten Fällen einer einfacheren Erstattbarkeit und niedrigeren Preisen als Originalpräparate unterliegen (E BER 2). Es gilt aber auch für Generika in den USA, dass die Einhaltung der amerikanischen Qualitätsspezifikationen und GMP-Regeln Vorrang vor eventuellem Kostendruck haben, also die Qualität nicht aufgrund finanzieller Interessen sinken darf (E SAG 2).

Japan

Mehrere der befragten Experten unterstützten die schon aus der Literatur bekannte These, dass viele Japaner glauben, dass sich die japanische Physiologie erheblich von der anderer Rassen unterscheidet (E SAG 1; E SAG 2, E BHC). Daher müssen auch Arzneimittel speziell auf den japanischen Körper hin zugeschnitten sein, oder zumindest müssen bei der Arzneimittelentwicklung klinische Daten von japanischen Patientenkollektiven erhoben werden. Häufig müssen zumindest auch besondere Phase-II- und Phase-III-Studien an japanischen Patientenkollektiven für eine Zulassung vorliegen (E SAG 8).

In den Interviews konnte auch bestätigt werden, dass im japanischen Kulturkreis das Vertrauen in die Therapie mit Arzneimitteln vergleichsweise hoch ist. Im Gegenzug ist die Bewertung von Arzneimittelrisiken nicht so differenziert ausgeprägt wie anderswo, das heißt, es werden gerne und viel Medikamente genommen. Dies geschieht dann aber meist in niedrigeren Dosierungen.

Generika stehen die Japaner sehr kritisch gegenüber; sie haben fast keine wirtschaftlich relevante Bedeutung in Japan. Dies liegt einerseits an der Preispolitik des Staates, durch die Generika gegenüber den Originalpräparaten keinen wesentlichen ökonomischen und preislichen Vorteil haben, andererseits am hohen Servicebedürfnis der Ärzte, die durch intensive Außendienstkontakte mit den pharmazeutischen Herstellern umworben werden möchten – und dies ist so teuer, dass es sich oft nur für Originalpräparate lohnt (E SAG 8, E SAN).

5.1.3 Distributionsbezogene Qualitätsdeterminanten und Rückmeldungen des Marktes

allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Da die Arzneimitteldistributionssysteme sehr länderspezifisch sind, lassen sich nur wenige international gültige Beobachtungen zu diesem Aspekt anstellen. Als internationales Problem mit dem Bezug qualitativ nicht den Erwartungen der Verbraucher entsprechender Arzneimittel fasst eine Expertin drei Bezugsquellen zusammen: 1. Re- und Parallelimporte; 2. Tourismus und 3. Internethandel. All diese Quellen vermitteln im Zweifelsfalle Arzneimittel, die dem engen Netz der üblichen Arzneimittelüberwachung häufig nicht entsprechen (E SAG 6). Allerdings werden von Patienten- und von regulatorischer Seite gerade Importarzneimittel aufgrund ihres geringeren Preises häufig als Arzneimittel zweiter Wahl mit geringeren Ansprüchen an das äußere Erscheinungsbild akzeptiert.

Reklamationen werden von den Experten zunächst als Qualitätsindikator verstanden, als ein Rückkopplungsmechanismus auch zum Aufdecken von Prozessschwächen bei der Arzneimittelherstellung (E BHC). In allen Ländern lassen sich drei Haupttendenzen beim Reklamieren beschreiben: Einerseits werden (berechtigterweise) Arzneimittel mit schlechter, also instabiler Rezeptur reklamiert, wenn sie dem Patienten als nicht mehr brauchbar erscheinen (E SAG 2). Weiters finden sich gehäuft

unbegründete Reklamationen (objektiv keine Fehler feststellbar) im Bereich der teuren Arzneimittel, die primär auf den Ersatz des Produktes durch den Hersteller ausgerichtet sind (E SAN). Dritte Hauptgruppe bilden die Reklamationen von Arzneimitteln, die schwierig in der Anwendung sind und mit denen der Kunde nicht zurechtkommt (E SAG 6). Gemäß der Aussagen aller befragten Reklamationsexperten gibt es sehr viele unbegründete neben begründeten Reklamationen; es werden also häufig fehlerfreie Produkte reklamiert. Eine zusätzliche Beobachtung der Arzneimittelhersteller ist es auch, dass vermehrt Reklamationen über offizielle Kanäle, wie etwa Arzneimittelkommissionen oder Behörden, an die Firmen herangetragen werden und nicht auf direktem Wege vom Kunden zum Hersteller. Hier werden für den Verbraucher in bequemer Weise Einrichtungen genutzt, die eigentlich als Instrumente der staatlichen Pharmakovigilanz und für ernste Vorfälle gedacht sind (E SAN).

Deutschland

Die deutschen Apotheken nehmen ihre starke systemische Stellung bewusst wahr und versuchen, laut der deutschen Reklamationsexpertin des Schering-Konzerns etwa erkennbar aus der Zahl der Reklamationen, die aus Apotheken stammen, eine hochqualitative und sichere Arzneimittelversorgung der Bevölkerung zu leisten (E SDG).

Europa ist bezüglich des Reklamationsverhaltens zweigeteilt: Während im nördlichen Europa häufiger reklamiert wird, finden sich im mediterranen Raum vergleichsweise niedrige Reklamationszahlen (E SAN). Deutschland nimmt eine Zwischenstellung ein und zeigt ein moderates Reklamationsverhalten. Beschwerden kommen hauptsächlich aus Apotheken (E SDG).

Produktreklamationen von deutschen Patienten werden nach Aussage der genannten Reklamationsexpertin hauptsächlich über Servicehotlines an die Unternehmen herangetragen. Die Kunden sind dabei in vielen Fällen ängstliche und übervorsichtige Patienten, so dass das Problem schnell durch einfache Aufklärung behoben werden kann (ebd.). Für die Behandlung reklamierter, defekter Produkte sind Ersatzmuster in Deutschland zwar wichtig (E SAG 3), bei sehr teuren Produkten sucht der Arzneimittelhersteller aber auch – unter Wahrung des Kundeninteresses – alternative Wege der Behandlung der Patientenbeschwerden, auch in Hinblick auf eventuellen Missbrauch der Kulanz des pharmazeutischen Unternehmers (E SDG).

Regelmäßige Anstiege von Reklamationszahlen sind zu verzeichnen bei Neueinführungen von Produkten, bei der Änderung der Formulierung einer Arzneiform oder bei Neuerungen im Packmittdesign; die hier zu verzeichnenden Peaks sind aber nur kurzfristig und verschwinden schnell wieder, wenn sich der Verbraucher an das Neue gewöhnt hat (ebd.).

Vereinigte Staaten von Amerika

Laut der befragten USA-Experten werden R- und OTC-Arzneimittel in den USA grundsätzlich als qualitativ gleichwertig bei Ärzten und Patienten angesehen. Allerdings bevorzugen die Patienten, wenn eine Einflussmöglichkeit ihrerseits besteht, die Verwendung verschreibungspflichtiger Medikamente, da diese – im Gegensatz zu allen OTCs – in vielen Fällen von der Krankenkasse erstattet werden können (E BER 2). Dabei werden auch die hohen Preise in den USA meist akzeptiert, da im Falle von Dauermedikationen der Patient regelmäßig kostenlose Musterpackungen bekommt und sich somit der Durchschnittspreis für den Bezug dieses Arzneimittels senkt (E SAG 7).

Eine Gefährdung aus Sicht vieler Amerikaner stellt der Bezug von Arzneimitteln über den Online-Versandhandel dar. Gerade abgelaufene Arzneimittel und Arzneimittelfälschungen kommen über diesen Weg auf den US-Markt und erschüttern so das Vertrauen in die Arzneimittelqualität als solche und in die pharmazeutische Industrie (E BER 2).

Reklamationen unterscheiden die einfachen, etablierten Arzneiformen, die, wenn überhaupt, meist aufgrund visueller Defekte reklamiert werden, von modernen, hochtechnologischen und komplexen Arzneiformen (zum Beispiel transdermalen therapeutischen Systemen), bei denen sich die Beschwerden meist auf Anwendungsschwierigkeiten beziehen (E BER 1).

Große Unterschiede bestehen in Amerika in der Anzahl der Reklamationen von Muster- und von Verkaufspackungen. Fast sämtliche Beanstandungen beziehen sich trotz der hohen Zahl der ausgegebenen Arzneimittelmuster auf (bezahlte) Verkaufspackungen. Insofern sind die Qualitätsanforderungen an die kostenlosen Arzneimittelmuster sehr viel geringer als an die gezahlten Einheiten, der Preis ist also ein entscheidendes Qualitätskriterium (ebd.; E SAG 6).

Die Reklamationen werden in USA von Ärzten und Patienten gleichermaßen an die Hersteller herangetragen. Dabei ist der bevorzugte Reklamationsweg die direkte Kommunikation mit dem pharmazeutischen Unternehmen, häufig auch über Telefonhotlines (E BER 1).

Japan

Die befragten Experten für den japanischen Arzneimittelmarkt bestätigten, dass in Japan immer noch der Markt für verschreibungspflichtige Medikamente der eindeutig wichtigere ist; OTC-Produkte bleiben bisher von untergeordneter Bedeutung (E SAG 8; E SAN). Ausgabestellen für die Medikamente sind neben den Apotheken Arztpraxen, Kliniken und Hospitäler, die aus dem Arzneimittelverkauf einen wesentlichen Teil ihres Umsatzes generieren (E SAG 8). Aufgrund der Teilfinanzierung der Dienstleistungen der behandelnden Mediziner heraus lassen sich hohe Preise aber rechtfertigen (ebd.). Weiter schränkt die Wirtschaftlichkeit ein, dass – gerade in Krankenhäusern –

die Arzneimittel nicht primär nach Preisen, sondern oft nach festen Lieferantenschlüsseln eingekauft werden. Dies schränkt die Wettbewerbssituation zusätzlich ein.

Wie oben dargestellt, ist die Akzeptanzschwelle für Fehler in Arzneimitteln in Japan sehr niedrig. Dies wird dem Hersteller durch Reklamationen bekannt, die vom Markt an ihn herangetragen werden, und diese Reklamationsraten sind vergleichsweise höher als in USA oder Europa (E SAG 6; E SAN). Dabei stammen die große Mehrzahl solcher Beschwerden von den behandelnden Ärzten. Im Falle einer Beschwerde des Patienten wendet sich dieser meist zuerst an die Stelle, wo er das Produkt empfangen hat (Arzt, Krankenhaus, Apotheke) und diese leitet dies dann an den Hersteller weiter (E NSK).

5.1.4 Herstellungs- und herkunftsbezogene Qualitätsdeterminanten

allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Die Arzneimittelqualität bezogen auf die einzelnen Arzneimittelhersteller werden von Seiten der Industrie als nicht länderspezifisch, sondern eher fabrikantenspezifisch bezeichnet:

"Es gibt keine unterschiedlichen Niveaus. Es gibt nur unterschiedliche Ansichten, wie man etwas realisiert. Man kann das als Goldstandard oder Platinstandard sehen; man kann aber auch sagen, dass das in der Mehrzahl der Fälle vernünftige Ansichten sind, wie man bestimmte Dinge umsetzen muss, die in den Gesetzen drin stehen."

(E BHC)

Die Grundlage für die Produktqualität eines Arzneimittels aus Herstellersicht liegt also in den regulatorischen Bestimmungen, die international in den betrachteten Regionen ein gemeinsames Ausgangsniveau bilden; die Auslegung dieser Regeln variiert in Teilen und führt so zu unterschiedlichen Qualitätswahrnehmungen. So sehen die Hersteller die Produktqualität des Medikaments nicht nur über das Produkt selbst definiert, sondern auch und vor allem über die Prozessqualität der Herstellung und deren Stabilität, wobei die einzuhaltenden Parameter vorher (etwa in Spezifikationen) definiert sein müssen. Rückkopplungsmechanismen sind notwendig, damit kein defektes Produkt an Dritte weitergegeben wird. Hierbei stellt einer der Experten aus einer Qualitätsfunktion fest, dass heute das Qualitätsmanagement im Arzneimittelbereich eigentlich Compliance-Management ist, also die Umsetzung und Erfüllung von Kundenwünschen, die als externe und interne Regularien formuliert sind (ebd.).

Bei der Durchführung von Qualitätsprüfungen an Arzneimitteln darf der Produzent in allen betrachteten Ländern theoretisch – nach Gesetzestext – eine genauere Analyseverfahren der regulatorisch vorgegebenen vorziehen, wenn er die Gleichwertigkeit sicherstellen kann – allerdings im Zweifel auf eigenes Risiko (beispielsweise die Ergebnisse einer potentiometrischen Titration übertragen

auf die vorgeschriebene Titration mit Farbstoffindikator nach Arzneibuch; E SAG 4). So übertrifft die Pharmaindustrie bisweilen die Anforderungen ihrer Kunden.

Positive Erfahrungen der Arzneimittelkunden mit einem Medikament werden meist mit dem spezifischen Produkt (und dessen Markennamen) verbunden, negative Aspekte mit dem gesamten Herstellerunternehmen (E SAN). Eine entscheidende Rolle nimmt der Außendienst der Herstellerfirma und seine Zusammenarbeit mit den Kunden (Ärzten/Apothekern) ein, mit der das Herstellerimage gezielt gepflegt werden kann und wird (E SAG 6).

Als „Anwalt der Bürger“ haften die Zulassungs- und Kontrollbehörden des jeweiligen Landes für die Gesundheit der Patienten. Die Behörden sind hierbei genauso genommen auch Kunden der Pharmaindustrie (E BHC). Allerdings ist den Kunden nur selten bewusst, dass und in welchem Maß ihre Behörden diese Überwachungsaufgabe für sie wahrnehmen (E SAN). Gerade bei den Zulassungsverhandlungen gehen die Anforderungen an die Arzneimittelqualität in Form unterschiedlicher Spezifikationen zur Qualitätsprüfung in den Ländern teilweise auseinander (E SAG 3). Dies hat aber häufig pragmatische Gründe: Die Zulassungen in den Ländern erfolgen in der Regel zeitlich versetzt, und in der Zwischenzeit haben sich die Spezifikationen herstellerseitig weiterentwickelt. In den Ländern mit der „alten“ Spezifikation ändert der Arzneimittelhersteller die Qualitätsparameter aber in der Regel nicht, da ein solcher nachträglicher Prozess einerseits teuer ist, andererseits schwer kalkulierbare Risiken birgt (etwa Änderungen in bisher unbezweifelten Passagen; E SAG 4).

Die befragten Experten aus der Pharmaindustrie stimmen darin überein, dass Qualitätsforderungen, die allgemein regulatorisch festgelegt sind, immer einseitig von den Behörden und nie von den Herstellern vorgeschlagen werden. Die Behörden unterhalten wissenschaftliche Gremien, die solche Vorschriften erarbeiten und in den offiziellen Prozess der Umsetzung einbringen. Solche allgemeinen Regelungen müssen dann etwa bei der Zulassung neuer Arzneimittel beachtet werden, auch wenn ihre objektive Notwendigkeit vom Hersteller nicht nachvollzogen werden kann (E BHC).

Das Land, wo ein Produkt hergestellt wird, interessiert zwar die Behörde des Vertriebslandes, dem Verbraucher ist dies aber in der Regel nicht einmal bekannt, da in der Triade auf der Arzneimittelpackung nur die lokale Vertriebsgesellschaft angegeben ist. Ansonsten werden einheimische Produkte überall bevorzugt (E SAN). Innerhalb der Triade ähneln sich die offiziellen Forderungen an Arzneimitteln aus Arzneibüchern, Musterdossiers und ähnlichen Werken, und aufgrund des ICH-Prozess' beeinflussen sich diese Anforderungen an die Arzneimittelqualität auch gegenseitig im Sinne einer weiteren Angleichung (E BHC; E SAG 1). Allerdings sind in allen drei Ländern noch übrige länderspezifische Vorschriften in den Zulassungsverhandlungen meist nicht verhandelbar (E SAG 4). Sind für die großen Industrienationen die Qualitätsspezifikationen erst einmal festgelegt, so werden

diese auch für den Vertrieb in weniger entwickelte Länder angewandt, da eine mehrgleisige Produktion schlicht zu teuer wäre (E SAG 3).

Das Thema Versorgungssicherheit ist international wichtig. Allerdings berühren Versorgungsengpässe eher die Interessen der Hersteller im Sinne der Sicherung eigener Marktanteile, da in den meisten Fällen dem Patienten alternative Arzneimittel zur Verfügung stehen. Dennoch wird der Hersteller eines nicht lieferbaren Arzneimittels im Zweifelsfall von seinem Kunden als weniger qualifiziert betrachtet als jener, der konstant liefert (E BHC). Somit ist es für den Hersteller ein internes Qualitätskriterium, alternative Versorgungswege von vornherein als Absicherung eigener Marktanteile und Kundenzufriedenheit zu etablieren (E THE).

In Anbetracht eines hohen Konkurrenz- und Preisdrucks überlegt sich jeder einzelne Hersteller, wie viel GMP er sich leisten kann und will (E SAG 3). Dem gegenüber steht, dass von offizieller Seite die Forderung nach Arbeits- und Prüfmethode nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik besteht; eine Rückentwicklung gar ist ausgeschlossen (E SAG 4; E BHC). Trotzdem haben sich nach Aussage und Meinung eines Leiters der Qualitätsfunktion eines Großkonzerns seit 1970 neunzig Prozent der GMP-Regeln nicht verändert (E BHC).

Deutschland

Bei den europäischen und auch den deutschen Arzneimittelherstellern wird der Ansatz verfolgt, dass es wichtig ist, für die Produktion von Medikamenten gut ausgebildete Fachkräfte zu beschäftigen und auch den hohen Bildungsstand durch ein Schulungs- und Ausbildungssystem für die Mitarbeiter zu wahren (E SAG 3, E BHC). Gerade für die deutsche Behörde ist es wichtig, dass die Hersteller ihr Metier und ihre Prozesse gut beherrschen (E SAG 1, E SAG 5, E SAN). Andererseits gibt ein Experte aus einer Qualitätsfunktion zu bedenken, dass im europäischen Raum die Behörden detaillierte Guidelines für die Etablierung von Produktionsprozessen zur Sicherung der Produktqualität herausgeben, und die Einhaltung dieser Guidelines teilweise als wichtiger erachtet wird als vom Unternehmen entwickelte interne Kontrollmechanismen im QMS und somit über den eigentlichen Glauben an den Sachverstand der Hersteller gesetzt wird (E BHC).

Die behördlichen Anforderungen zwischen USA und Europa unterscheiden sich hauptsächlich darin, wie die Behörde diese Anforderungen überwacht (E BHC). Bei der tatsächlichen Umsetzung der (gleichen) Ansprüche gibt es jedoch deutliche Unterschiede, wie eine Produktionsexpertin beschreibt:

“Aber wir haben nie bemerkt, dass zwischen unseren Regelungen und denen der FDA Welten stehen. Die FDA ist in Wirklichkeit dazu bereit, Gleichartigkeit zu akzeptieren. (...) Bei uns ist das nicht egal: Hier wird es vorgeschrieben, wie man vorgehen muss.

Insofern meine ich, die europäischen Regeln sind sehr, sehr oft sehr viel strenger. Sie werden aber nicht so hart inspiziert, und man wird nicht so an den Pranger gestellt.”

(E SAG 3)

Man beobachtet also die Gegensatzpaare USA: lockerere Regeln ↔ strengere Kontrolle und Europa: strengere Regeln ↔ lockerere Kontrollen. Die gleiche Expertin macht aber auch die Aussage, dass, nachdem ein pharmazeutischer Betrieb von der amerikanischen Behörde kontrolliert und abgenommen wurde, die europäischen Beamten genau wissen, wo sie suchen müssen, um noch Probleme gemäß der europäischen Vorschriften zu finden. Im Allgemeinen arbeiteten hier die deutschen und europäischen Behörden wissenschaftlicher, fundierter, gründlicher und umfangreicher als die amerikanischen, allerdings nicht strenger (ebd.). Eine Sonderrolle, die von mehreren Experten angemerkt wurde, nehmen Parenteralia ein: Hier stellen die Europäer höhere und strengere Qualitätsansprüche an die Produkte als die Behörden aus anderen Ländern.

Im Falle der Einführung eines Präparates als Generikum sind die europäischen Behörden allerdings bisweilen bereit, die strengen Qualitätsvorschriften, die für das Originalpräparat galten, in einigen weniger kritischen Punkten zu lockern, um schnell kostengünstige Arzneien auf den Markt bringen zu können (E SAG 2). Beim Vergleich zwischen OTC- und R-Arzneimitteln werden keinerlei Unterscheidungen der Qualitätsanforderungen bei der Zulassung und Überwachung gemacht (E SAG 1).

In Sachen Versorgungssicherheit sind die europäischen staatlichen Vorschriften weniger streng als teilweise in den anderen Kulturkreisen, und man baut auf die Selbstregulierung des Marktes. Es besteht aber die Einschränkung, dass die Behörden einem pharmazeutischen Unternehmen untersagen können, ein Produkt vom Markt zu nehmen, wenn dadurch ein erheblicher Nachteil für die Versorgung der Patienten entstehen würde (E SAG 1).

Vereinigte Staaten von Amerika

Der zentrale charakteristische Punkt bei der Arzneimittelherstellung in den USA ist, so stimmen alle befragten Experten überein, ist die korrekte (nicht die umfangreichere!) Dokumentation aller vorgeschriebenen Prozesse. Die amerikanische Behörde FDA (Food & Drug Administration), die stellvertretend für alle Abnehmer die durch den Herstellungsprozess erzielbare Arzneimittelqualität überwacht, wird von verschiedenen Experten so beschrieben, dass sie einen Standpunkt einnimmt, dass sie erwartet, zunächst von den Herstellern grundsätzlich hintergangen zu werden (E SAG 3; E SAG 5; E SAN). Durch die exakte Dokumentation der durchgeführten Prozesse nach Maßgabe des Qualitätsmanagementsystems überwacht nun die FDA die aus ihrer Sicht qualitätsgemäße Produktion und will so eventuellen „Betrug“ ausschließen. Der wichtigste Punkt ist dabei, dass die Prozesse auf dem Papier für sie eindeutig beweisbar sind (E SAG 1). Eine europäische Expertin be-

schrieb es sogar so, dass nach europäischer Sicht die amerikanischen Produktionsanlagen „heruntergekommen“ sein könnten, aber die FDA akzeptiert dies, wenn nur die Prozessdokumentation gemäß ihrer Vorgaben stimmt; insofern nimmt diese Dokumentation in den USA eine vorrangige Position vor dem eigentlichen Herstellungsprozess insgesamt ein (E SAG 7). Die Dokumentation für die Arzneimittelzulassung, das Dossier, ist im Regelfall im Vergleich in den USA am umfangreichsten (E SAG 2). Hierbei setzen die Amerikaner oft auf die in der ICH ausgehandelten Vorgaben noch einen Zusatz hinzu und machen so die Vorgaben strenger als im internationalen Schnitt (E SAG 3). Allerdings wurde dies von den Behörden erkannt, und man ist bestrebt, dies sowie die umfangreiche amerikanische Bürokratie zur Qualitätskontrolle zu vermindern (E SAG 1).

Eine Auffälligkeit der USA ist die Anforderungen der Arzneimittelhersteller bezüglich des Personals. Im Gegensatz zu den anderen Kulturkreisen ist der Behörde wichtig, dass vor allem ein funktionierendes, verantwortliches Management vorhanden ist (E BHC). Die Mitarbeiter der unteren Ebenen dagegen sind oft nur angelernt und unterliegen zur Sicherung der Produktqualität einem strikten Kontrollsystem durch ihre Vorgesetzten (E SAG 3).

Der Name des Herstellers fließt in die Qualitätsbewertung ein, wenn Unregelmäßigkeiten bei einem Arzneimittel auftauchen. Ein negatives Auffallen eines Produkts weitet sich in den USA sehr leicht auf das gesamte herstellende Unternehmen und all seine Produkte aus (E BER 2).

Die amerikanische Behörde, die FDA, wird von vielen Arzneimittelherstellern außerhalb der USA als besonders streng gefürchtet. Die sei allerdings nach Aussage einiger der befragten Experten nur auf Unkenntnis und nicht auf real strengere Anschauungen der FDA zurückzuführen (E WES, E SAG 3). Dabei ging die FDA gegen amerikanische Firmen sogar gestrenger vor als gegen ausländische Firmen. Vor allem wegen der drastischen Maßnahmen der FDA, und hier vornehmlich wegen der öffentlichen Anprangerung der Firmen, die Fehler begangen haben, wird die Behörde gefürchtet (E BHC; E SAG 3; E SAG 1; E SAG 5).

Die Überwachungspraxis der Behörden mit dem Schwerpunkt auf der Überprüfung der Dokumentation ist auch teilweise in dem Umstand begründet, dass Teile des Behördenpersonals nicht über eine umfangreiche, fachspezifische pharmazeutische Ausbildung verfügen und sich aus Unkenntnis der wissenschaftlichen Hintergründe schlicht strikt an die offiziellen Vorgaben halten müssen (E SAG 5). Andererseits betonen mehrere USA-Experten, dass zwar Qualitätsvorschriften, wie etwa jene des amerikanischen Arzneibuchs USP, als wissenschaftlich sehr hochwertig gelten und eingehalten werden müssen, dass aber die meisten veröffentlichten Richtlinien der Behörde nur bedingt textgetreu zu verfolgen sind. Wichtig ist für die Hersteller, auf dem aktuellen Stand von „the agency’s current thinking“ zu bleiben, der sich fortlaufend weiterentwickelt (E SAG 1; E SAG 3; E SAG 4).

„Die cGMP [current good manufacturing practices, *Anm. d. Verf.*] haben die Amerikaner eingeführt, um auszudrücken, dass das kein statisches Modell ist, sondern ein dynamisches...“

(E BHC)

Wichtig ist hierbei festzustellen, dass die FDA auch bei vielen Prozessen nicht auf die Gleichheit mit den Vorschriften beharrt, sondern auf die Gleichartigkeit (zum Beispiel bei der Wasseraufbereitung: Ionenaustauscher anstatt Destillation; E SAG 3).

Ein bereits dargestelltes Problem ist der Umgang mit einmal verbindlich festgeschriebenen Vorgaben in den USA: Solche Regeln, etwa Spezifikationen, werden nur ungern wieder geändert, da dies riskant und teuer für den Hersteller werden kann, wenn die Behörde daraufhin ein ganzes Zulassungsdossier oder ähnliches nochmals in Augenschein nimmt und überprüft. Deshalb gelten in Amerika noch viele nach wissenschaftlichen Standpunkten veraltete Regeln neben moderneren Varianten weiter (E SGK).

Eine Beobachtung, die zwar bei allen drei betrachteten Kulturkreisen auftritt, aber in den Vereinigten Staaten besonders ausgeprägt ist, ist die deutliche Bevorzugung einheimischer Arzneimittel. Sowohl die Behörden als auch die Kunden bevorzugen die amerikanischen Arzneimittel, geleitet vom in der amerikanischen Gesellschaft immanenten Selbstvertrauen in die grundsätzliche Überlegenheit amerikanischer Produkte (E SAG 5; E SAN). Ausländische Produkte werden mit Argwohn betrachtet, wobei diese oft von Unkenntnis der fremden Regeln und Gepflogenheiten geprägt ist; im Falle Europa spielt auch ein Vorbehalt gegen das europäische föderale Vielfaltssystem mit (E SAG 2; E SAG 5).

Die Versorgungssicherheit ist auch ein großes Thema in den USA. Es ist für einen Hersteller fatal, wenn er sein Produkt nicht kontinuierlich liefern kann, denn ein einmal verlorener Kunde kehrt nur selten wieder zu ihm zurück (E BER 2). Eine staatliche Regulierung gibt es hier allerdings nicht.

Japan

Zunächst lässt sich den Interviews entnehmen, dass sich das Verhältnis japanischer Arzneimittelhersteller mit ihren Kunden und den Behörden dergestalt von den anderen Ländern unterscheidet, dass hier das gegenseitige Vertrauen Grundlage für die Beziehungen bildet. Man geht davon aus, dass man in einer Geschäftsbeziehung nie belogen wird, und auch dem Hersteller von Pharmazeutika wird das Vertrauen entgegengebracht, dass sein Produkt optimal ist (oder zumindest so, wie beworben). Dies hat vor allen Dingen Wurzeln in der japanischen Tradition. Es geht darum, in jeder Beziehung die eigene „Ehre“ zu wahren und nicht das „Gesicht zu verlieren“ (E SAG 3). Folge bei einem Vertrauensbruch sind drastische Maßnahmen wie öffentliche Entschuldigungen mit devoten Zügen, um die Ehre des Unternehmens wieder herzustellen (E BHC; E SGK). Schließlich sind die

Hersteller auch bemüht, die in sie gesetzten Erwartungen zu übertreffen und mehr zu leisten, als etwa in den Zulassungsunterlagen festgeschrieben ist und im Zweifelsfall niemanden zu enttäuschen. Aus gleichem Grund findet sich in Japan auch weniger offizielle Dokumentation zu den durchgeführten Herstellungs- und Prüfprozessen, da die durchgeführten Prüfungen eher der eigenen Absicherung als einer Rechtfertigung vor dritter Stelle dienen (E BHC; E SAN; allerdings ist auch hier eine Tendenz zur internationalen Angleichung, also der Ausweitung der Dokumentation und Bürokratie, zu beobachten). Durchweg üblich waren bisher in Japan 100%-Endkontrollen der Produkte, um auszuschließen, dass defekte Ware auf den Markt gelangt; Stichprobenkontrollen sind meist undenkbar. Allerdings gibt es eine langsame Entwicklung weg von der absoluten Qualitätskontrolle hin zu Denkkarten, die eher die Optimierung der Produktionsprozesse forcieren, um möglichst fehlerfreie Waren zu garantieren (E SAG 1; E SAG 4).

Der Kontakt und die gegenseitige Beurteilung zwischen Arzneimittelhersteller und Zulassungs-/Kontrollbehörde ruhen in Japan stark auf der Ebene der persönlichen Beziehung:

„In Japan spielen sehr stark die [gesellschaftlichen; *Anm. d. Verf.*] Formalien eine Rolle, genauso wie persönliche Kontakte und Beziehungen.“

(E BHC)

Daher wird auch die Behörde etwa in Zulassungsverhandlungen einen Antrag nicht ablehnen, sondern verschleppen, um das Gegenüber nicht zu brüskieren (E SAG 8). Das kann zu sehr langen Zulassungsprozessen führen. Andererseits ist die Wichtigkeit des persönlichen Kontakts auch ein Grund dafür, weshalb die japanischen Behörden bei ausländischen Herstellern nur wenig bekannt sind; die Kommunikation findet bei nicht-japanischen Unternehmen fast ausschließlich über die japanischen Tochtergesellschaften des jeweiligen Konzerns statt (E BHC, E SAN). Weiterhin kommt das Vertrauensverhältnis zwischen Behörde und Produzent zum Ausdruck, indem die Vorschriften der Arzneibücher sowie der jeweiligen Spezifikationen in Japan grundsätzlich verhandelbar sind. Es wird also weniger auf die starre Vorschrift als auf den Konsens beider Seiten gebaut (E SAG 4; E SAN).

Obwohl der japanische Pharmamarkt in großem Maße von Importen abhängt, bestehen in Japan deutliche Einfuhrhürden. Zunächst muss der pharmazeutische Unternehmer in Japan eine Einfuhr- und eine Herstellerlaubnis der Behörden besitzen, bevor er überhaupt ein Arzneimittel importieren darf (E SAG 1). Daneben war bisher meist auch eine nochmalige Qualitätskontrolle des Importgutes durch die ortsansässige Vertriebsgesellschaft üblich (E SAG 1; E SAG 3; E SAG 8). Einige der befragten Experten erachten einen Teil dieser Einschränkungen gar als Elemente einer Marktabschottung Japans nach außen (E SGK). Ein Phänomen wie Re- und Parallelimporte, wie es gerade auf dem europäischen Arzneimittelmarkt zwecks Kostendämpfung auftritt, wird von den Experten für

den japanischen Markt als undenkbar eingeordnet, da dabei die hohen Ansprüche an Sauberkeit und Makellosigkeit nicht garantiert sind.

Die Versorgungssicherheit des Arzneimittelbezuges muss in Japan von zwei Seiten her betrachtet werden. Einerseits weiß der Patient durch das Auseinandernehmen der Medikamente durch den Arzt häufig nicht, welche Medikation er erhält, was eine Produkttreue von Patientenseite (im Gegensatz zum Arzt) sehr erschwert (E SAG 8). Andererseits kann die zuständige Behörde einem Hersteller untersagen, eines seiner Produkte vom Markt zurückzuziehen, wenn hierdurch die Versorgung zur Behandlung einer bestimmten Indikation beeinträchtigt würde (E SAG 1). Somit hat die Versorgungssicherheit einen hohen Stellenwert, wird aber nur bis zur Stufe des Arzneimitteldistributors wahrgenommen.

5.1.5 Wissenschaftliche Qualitätsdeterminanten und Werbung

allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Die Vorstellungen, in welchem Maße die eigenen Ansprüche an Medikamente eine wissenschaftliche Grundlage haben müssen, unterscheidet sich in weiten Teilen bei Ärzten, Patienten und auch bei den Behörden in den drei Kulturkreisen. Die Behörden etwa stellen mit Hilfe ihrer mit Wissenschaftlern besetzten Fachgremien Gebote für die Arzneimittelhersteller auf, jeweils (mit etwas systembedingter Zeitverzögerung) nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu arbeiten. Auch vorhandene Produkte und Methoden sollen beständig weiterentwickelt und verbessert werden. Die Hersteller auf der anderen Seite müssen neben ihren modernen Prüfmethoden teilweise noch ältere Arzneibuchmethoden zur Qualitätsprüfung anwenden, um den regulatorischen Erfordernissen voll zu entsprechen; hier besteht eine Diskrepanz zwischen dem Anspruch an modernste Methoden und der Wirklichkeit der Verpflichtung auf alte Systeme (E SAG 4; E BHC).

Bei den Patienten besteht eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen kurzfristiger und Dauermedikation: Patienten mit Dauermedikation fordern und haben einen weitaus höheren und differenzierteren Informationsgrad zu ihren Arzneimitteln (E SAG 3). Hinzu kommt, dass mit der Schwere der Krankheit die Informiertheit des Anwenders steigt und sie Risiken der bei chronischen Krankheiten oft angewendeten stärkeren Arzneimittel besser bewerten können (E SAN). Veränderungen, die dem Patienten nicht direkt auffallen, sind dagegen eher unwichtig (etwa Fortschreibung der Gebrauchsinformation; E SAG 6)

Eine zunehmende Rolle in der subjektiven Wahrnehmung spielt die Arzneimittelwerbung. Der Umfang dieser Werbung steigt stetig. In allen betrachteten Ländern ist ein signifikanter Einfluss der Arzneimittelwerbung auf das Verhalten und die Einschätzung eines Patienten gegenüber einem Medikament festzustellen. Auch bei Ärzten wirkt sich die Propaganda der Pharmaindustrie auf die

Qualitätsvorstellungen aus; allerdings hier in enger Zusammenarbeit mit der Darstellung eines Produktes durch Meinungsführer des entsprechenden Bereichs (E SAN).

Deutschland

Werbung zu Arzneimitteln ist in Deutschland nur für OTC-Produkte erlaubt; nach Aussage einiger Fachleute im Interview wäre die direkte Bewerbung verschreibungspflichtiger Produkte beim Patienten sogar von den Herstellern und Ärzten verpönt. Diese Kreise erachten, wie auch der Gesetzgeber, den deutschen Patienten im Bereich der eigenverantwortlichen Arzneimittelanwendung nicht für mündig, verantwortliche Entscheidungen selbst zu treffen (E SAG 2). Dem steht aber die Entwicklung entgegen, dass im europäischen Raum die Patienten sich immer mehr bemühen, Informationen zu ihren Medikationen zu erhalten. Diesem erhöhten Bedürfnis nach Informiertheit müssen die Hersteller begegnen durch die Bereitstellung des entsprechenden Materials (E SAN).

Vereinigte Staaten von Amerika

In den USA ist ein Dualismus zwischen dem Festhalten an alten Arzneimitteln und der Begeisterung über Innovationen zu beobachten. Einerseits wird häufig an etablierten Arzneiformen festgehalten, auch, weil eine Veränderung regulatorisch kompliziert ist. Andererseits sind die Amerikaner offen für neue Technologien, wenn diese einen Fortschritt und eine Vereinfachung bieten (E SAN). Dabei hängt der Akzeptanzwert für Neuerungen eng zusammen mit der behandelten Krankheit; je komplexer die Krankheit, desto höher die Akzeptanz (E BER 2). Bei der Packungsgestaltung wird in USA eine Linie des modernen, ansprechenden Designs verfolgt. Meist ist im Vergleich zu Arzneimittelpackungen der anderen beiden betrachteten Kulturkreise ein deutlicher werbender Effekt zu beobachten, um den systembedingten Anforderungen mit häufiger Patienteneinbindung beim Arzneimittelauswahlprozess zu entsprechen (E SAG 7; E THE). Hierbei spielt auch der Wiedererkennungswert und das Ausschließen möglicher Verwechslungen des Produkts, gerade in Bezug auf Dauerpatienten, eine tragende Rolle (E BER 2).

Allerdings bewegt sich die Arzneimittelinformation des Patienten häufig nicht über diese Ebene hinaus. Der amerikanische Patient weiß nach Ansicht der Experten meist nur wenig über die wissenschaftlichen Zusammenhänge seiner Medikation (E BER 2). Trotzdem steigt das Informationsbedürfnis beständig. Dem wird mit einer erhöhten Aufklärung durch die Hersteller begegnet, auch über den Weg der Arzneimittelwerbung verschiedenster Art, so dass der Patient zum „informed consumer“ wird (oder werden kann) und auch auf fachlicher Ebene mit seinem Mediziner sprechen kann (E BER 2; E SAG 7). Als Folge entspringt mittelbar daraus aber auch eine höhere Verklagungsrate der pharmazeutischen Industrie vor Gericht durch ihre Kunden, da durch mehr Informiertheit auch

mehr Angriffspunkte durch den medizinischen Laien gegeben sind; die Klagekultur ist tief in der amerikanischen Gesellschaft verwurzelt (E SAG 1; E BHC).

Augenfällig bei den Interviews war auch die Erkenntnis, dass trotz der strengen Reglementierung und Überwachung des US-amerikanischen Arzneimittelwesens teilweise bestimmte OTC- und frei- verkäufliche Medikamente – im Gegensatz zu den beiden anderen Kulturen – keine volle Zulassung der Behörden benötigen, um in den Markt verbracht werden zu dürfen im Sinne einer Zugangserleichterung (E SAG 1).

Die Werbung für Arzneimittel spielt in den Vereinigten Staaten eine sehr wichtige Rolle. Als Besonderheit ist hier auch die direkte Werbung an den Patienten für verschreibungspflichtige Arzneimittel gestattet. Diese direct-to-consumer (DTC) Werbung wird von den Herstellern in vielen Fällen intensiv genutzt (E SAG 2). Eine amerikanische Expertin bedeutete sogar, dass die Wichtigkeit der Werbung noch zunimmt (E BER 2). Die Arzneimittelwerbung wird von der Kontrollbehörde FDA überwacht, um zu versuchen, die Informationen zu den beworbenen Medikamenten auf einem qualitativ hochwertigen Niveau zu halten (E SAG 7). Ein wichtiges Werbemittel ist die Aufklärung über die Erstattbarkeit eines Produkts, die einen großen Teil der Wahrnehmung des Patienten ausmacht (E SAG 7).

Japan

Bei der Informiertheit zu einem Pharmazeutikum ist streng zwischen Arzt und Patient zu unterscheiden: Während bei den Medizinerinnen ein hoher Grad an Informiertheit besteht, kennen die Patienten häufig nicht einmal den Namen ihres Arzneimittels, da sie es nur in einem Tütchen vom Arzt aus einer Großpackung verpackt bekommen. Daher sind auch die Ärzte in Japan das primäre Werbeziel mittels eines aufwändigen Außendienstnetzes. Die Ärzte wollen intensiv beraten werden und erwarten von den Firmen zusätzliche persönliche Services und Leistungen (E SAG 8). Dies ist ein weiterer Faktor, der zu den hohen japanischen Arzneimittelpreisen beiträgt.

5.1.6 Kostenbezogene Qualitätsdeterminanten

allgemein anerkannte / international gültige Determinanten

Die Arzneimittelhersteller haben, um auf dem Markt konkurrenzfähig zu bleiben, ein großes Interesse, ihre Kosten zu minimieren und ihre Wettbewerbsfähigkeit zu bewahren. Wenn aber ein Arzneimittel aus dem Patentschutz ausscheidet, kann der Preisdruck durch billigere Generika so groß sein, dass auch die Qualitätsanforderungen, etwa an Packmittel, herstellerseitig etwas gesenkt werden müssen (E WES). Dies darf sich aber, wie, keinesfalls auf die Wirksamkeit oder die Risiken für den Kunden negativ auswirken; diesbezüglich sind Abstriche auch bei hohem Kostendruck un-

möglich (E THE). Änderungen dürfen nur an für Patienten absolut unkritischen Stellen vorgenommen werden. Auch hier gilt die Maxime: Je teurer das Arzneimittel, desto aufwändiger ist häufig auch seine Aufmachung. Indes machen die Hersteller keine Unterschiede im Herstellungsprozess bei Medikamenten verschiedener Preislagen, was die Qualitätsspezifikationen angeht; hier spielen die Verbraucherpreise keine Rolle (E SAG 6). An niedrigpreisige Arzneimittel werden andererseits vom Kunden weniger Qualitätsanforderungen gestellt als an die teuren Arzneimittel, das heißt, der Kunde verlangt (weltweit) von einem teuren Arzneimittel auch entsprechend hohe Produktqualität, wohingegen in manchen Ländern bei billigen Arzneimitteln die Ansprüche niedriger sind (E SAN; E SAG 6). Dies führt auch, wie erwähnt, zu höheren Reklamationsraten für teure Arzneimittel im Vergleich zu ihren günstigeren Gegenständen.

Doch unterschiedliche Qualitätssysteme für den Hoch- und Niedrigpreismarkt sind für die Hersteller genauso unwirtschaftlich wie Systemunterscheidungen für hoch- und weniger entwickelte Länder (E BHC). Nur die bisweilen auf Kundenanforderung durchgeführte manuelle Sortierung eines Produkts kann restliche Qualitätsmängel aus der Produktion nochmals verringern, ist aber äußerst kostspielig (E SGK).

Ein einschneidender Unterschied in der Qualitätswahrnehmung der Arzneimittel zeigt sich bei der Betrachtung der Tatsache, wer für die Kosten eines Arzneimittels aufkommt. So werden Medikamente, für die der Patient selber aufkommen muss, in vielen Fällen (innerhalb der jeweiligen Preisklasse) viel kritischer beurteilt und mehr Qualitätsmängel festgestellt als bei Arzneimitteln, die ein anderer Kostenträger zahlt (E SAG 6). Allerdings ist dies nur eine generelle Linie, von der es in den Kulturkreisen merkliche unterschiedliche Ausprägungen gibt.

Deutschland

In Deutschland vertritt der Arzneimittelverbraucher die Linie, dass hohe Qualität auch viel kostet – im Gegenzug sind die Erwartungen an billige Arzneimittel geringer (E SDG). Allerdings werden, gerade aus Gründen der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen und politisch so gewollt, in Deutschland viele preisgünstige Arzneimittel und vor allem Generika verschrieben und konsumiert (E SAG 2). (Der Rückschluss, dass wegen der Wichtigkeit billiger Arzneimittel auf dem Markt auch die Qualitätsanforderungen generell gesenkt sind, kann allerdings in keinem Experteninterview geschlossen werden.) Das Preisbewusstsein im Arzneimittelbereich in Deutschland ist durchaus auch staatlich induziert, ein Preiskampf politisch zwecks Kostenbeschränkung gewollt (E SAG 6).

Einer der Packmittelexperten machte zudem noch eine ordinalskalare Einordnung der relativen Preislinien, die in der Triade für das Verpackungsmaterial für Medikamente aufgewandt wird: In Europa wird nach Japan und den USA am wenigsten Geld in die Verpackung gesteckt; insofern

werden relativ gesehen die geringsten Ansprüche (trotzdem unter Wahrung eines hohen Niveaus im Vergleich mit dritten Regionen) an diese gestellt (E WES).

Vereinigte Staaten von Amerika

In den USA unterliegen Arzneimittelpreise nur in geringem Maße dem staatlichen Interesse, sondern hauptsächlich Marktkriterien (E WES). Entscheidend wichtig für ein Medikament ist seine Erstattbarkeit: Der wirtschaftliche Erfolg und somit auch das Ansehen eines Arzneimittels hängt direkt davon ab, ob es in die Erstattungskataloge der Krankenversicherer aufgenommen wird oder nicht (E SAG 7). Die Versicherer wiederum betreiben Kostenminimierung und erstatten oft nur ein günstiges Medikament innerhalb einer Medikamentenklasse (E BER 2). Und für die überhaupt nicht versicherten 15% der US-amerikanischen Bevölkerung, die alles selber zahlen müssen, ist die Höhe des Preises erst recht oft das entscheidende Kriterium bei der Wahl eines Medikaments (E SAG 7).

Trotzdem sind die USA ein Hochpreismarkt für Arzneimittel. Dies wird von den Patienten aber in weiten Teilen akzeptiert, gerechtfertigt durch viele Faktoren wie gutem Kundenservice oder etwa der weitläufigen Versorgung mit Musterpackungen. Allerdings sinkt der Anteil der ausgegebenen Muster in den Vereinigten Staaten beständig (E BER 2).

Ein direkter Zusammenhang des Preises mit der erwarteten Qualität eines Arzneimittels ist in den Vereinigten Staaten jedoch nicht feststellbar:

„I'm not sure that there is a perception that higher price has anything to do with product quality.“

(E BER 2)

Japan

Die Preise für Medikamente bewegen sich in Japan im Vergleich mit Europa auf einem relativ hohen Niveau. Dabei korreliert der hohe japanische Preis auch mit der Qualitätserwartung der Kunden: Für die generell hohen Preise wird auch hohe Qualität erwartet (E SAG 8). Die spezielle „Japan-Qualität“ begründet diese hohen Preislinien für japanische Medikamente, die in Einzelfällen um ein Mehrfaches über den üblichen Preisen liegen können (E WES). Ein weiterer Faktor für die hohen Preise ist das teure Arztdispensierwesen.

Die Arzneimittelpreise unterliegen in Japan nicht unmittelbar den Gesetzen des Marktes, sondern staatlicher Regulation. Es besteht immer die Gefahr, dass sich eine einmal initiierte Preissenkung zu einer Preisspirale und somit zum totalen Preisverfall (und Wirtschaftlichkeitsverlust) einer ganzen Arzneimittelgruppe entwickeln kann (E SAG 8). Auch daher versuchen die Hersteller, oft neue Arzneimittelentwicklungen bzw. –weiterentwicklungen im Markt zu platzieren, die wieder auf hohes

Preisniveau gesetzt werden können (ebd.). Dies ist von der Behörde teilweise gewollt, um den medizinischen Fortschritt von staatlicher Seite anzukurbeln.

5.1.7 Qualitätsdeterminanten, die das subjektive Arzneimittelbild betreffen

Die befragten Arzneimittel- und Packmittelexperten stimmen darin überein, dass der Pharmamarkt in allen Ländern ein traditioneller Markt ist, auf dem sprunghafte Änderungen von keinem Beteiligten gern gesehen sind. Die Hersteller sind bedacht, konstante Produkteigenschaften zu liefern. Dies führt auch dazu, dass bei Veränderung eines bekannten Produkts bei dessen regelmäßigen Anwendern die Reklamationsrate kurzfristig steigt (E SAN). Ein hoher (positiver) Bekanntheitsgrad eines Produktes (z.B. Aspirin®) führt zudem beim Verbraucher zur Vorstellung, dass dieses Produkt – unabhängig von seinen konkreten Eigenschaften – auch qualitativ hochwertig sind (E BHC).

5.2 Ergebnisse aus der Dokumentenanalyse

Die aus der Dokumentenanalyse erhaltenen Daten werden im Folgenden nicht wie bei den Experteninterviews in streng nach Kategorien dargestellter Weise beschrieben, sondern nach Dokumentenklassen und Inhalt geordnet. Diese Art der Präsentation der Daten erscheint sinnvoll, um Zusammenhänge und Argumentationslinien zu erkennen. Dennoch wurden auch die Aussagen aus der Dokumentenanalyse zu den Forschungsfragen im Kategoriensystem kodiert, um schließlich in Kapitel 6 die Ergebnisse mit jenen aus der Expertenbefragung zusammenführen und bewerten zu können.

5.2.1 Qualitätsdeterminanten in den Zulassungsdossiers

Die Dokumentenanalyse zu Arzneimittelzulassungsdossiers erfolgte anhand des Beispiels des Arzneimittels Primovist®, das seit 2004 in der EU zugelassen ist und sich in Japan und in den Vereinigten Staaten im Zulassungsverfahren befindet. Primovist® ist ein Magnetresonanzkontrastmittel und enthält als Wirkstoff Gadoxetsäure-Dinatrium (Gd-EOB-DTPA·2Na) und wird als Injektionslösung sowohl in Vials als auch in Fertigspritzen dargereicht.

Die Dossiers wurden in diesem Falle ausgehend vom zuerst fertig gestellten europäischen Dokument erstellt, weshalb dieses auch hier als Ausgangsbasis für die Analyse verwendet wird; folglich können aus den europäischen Unterlagen keine spezifischen regionalen Informationen erkannt werden; es wurden immer die Abweichungen vom europäischen Urdokument beschrieben und im Folgenden zusammengefasst. Hierbei muss beachtet werden, dass sich die japanischen und amerikanischen Dokumente noch nicht im endgültigen Zustand befinden und sich Details im Rahmen des Zulassungsverfahrens noch ändern werden. Die hier ausgewertete Grundstruktur mit den erkennbaren Unterschieden jedoch ist beispielhaft für die Ansprüche aus den Kulturkreisen.

Das Dossier existiert im CTD-Format⁴ jeweils für alle drei Länder. Dieses Format ergab sich aus den bisherigen Harmonisierungsunternehmungen der ICH, um die Zulassungsprozesse in der Triade anzugleichen. Daher sind auch die große Mehrzahl der Angaben in diesem Teil des Dossiers in den drei Ländern identisch. In der nachfolgenden Liste werden die *Unterschiede* aufgezählt, die dennoch zwischen den einzelnen Modulen 3 der Dossiers bestehen, und die nicht auf eine reine Aktualisierung der Dokumente durch neuere Daten oder durch Verlagerung des Produktionsstandortes bedingt durch die zeitverzögerte Einreichung in den einzelnen Ländern entstanden sind.

Zur Erläuterung: In den Dossiers werden drei Ausgangsstoffe (Gadoliniumoxid, Gd₂O₃; EOB-DTPA und Gadoxetsäure-Dinatrium) beschrieben, jeweils unter der Kennzahl 3.2.**S** (für „substance“), sowie das Produkt Primovist unter der Kennzahl 3.2.**P** (für „product“). 3.2.**A** steht für „appendices“, 3.2.**R** für „regional information“.

⁴ vgl. Anlage 9.4 (S. 173); Erläuterung in Abschnitt 4.3.2

**Unterschiede in den einzelnen Abschnitten der Primovist®-Dossiers in Modul 3
(USA/Japan im Vergleich zum EU-Dossier)**

USA	
Section in CTD	
3.2.S.1.3	<i>(general properties)</i> Die Ausgangsstoffe der Synthese von EOB-DTPA werden nicht in einzelnen Monographien beschrieben, sondern in einer zusammengefassten Liste mit den wichtigen Spezifikationen der Stoffe.
3.2.S.3.1	<i>(elucidation of structure and other properties)</i> Gd ₂ O ₃ wird nicht explizit beschrieben; zusätzliche „characterization of production batches“ von EOB-DTPA
3.2.S.3.2	<i>(impurities)</i> zusätzliche Prüfung auf Lösungsmittelrückstände aus der EOB-DTPA-Synthese
3.2.S.4.3	<i>(validation of analytical procedures)</i> fünf zusätzliche Berichte zur Validierung der Untersuchungen des Zwischenprodukts EOB-DTPA
3.2.S.4.4	<i>(batch analyses)</i> keine Chargenanalysen von Gd ₂ O ₃ ; zwei zusätzliche Chargenanalysen von EOB-DTPA
3.2.P.3.2	<i>(batch formula)</i> Die Chargenrezeptur wird nicht im Fließtext, sondern als eigenes, eingefügtes Dokument aufgeführt.
3.2.P.3.4	<i>(control of critical steps and intermediates)</i> zusätzlicher Bericht zur Diskussion kritischer Prozessschritte
3.2.P.5.3	<i>(validation of analytical procedures)</i> zwei zusätzliche Berichte zur laborinternen Vergleichspräzision der Analysemethoden sowie ein zusätzlicher Bericht zur kinetisch-turbidimetrischen Analyse von Bakterienendotoxinen
3.2.P.5.4	<i>(batch analyses)</i> 13 zusätzliche Analysenzertifikate
3.2.P.7	<i>(container closure system)</i> unterschiedliche Dokumentation aufgrund unterschiedlicher Packungsgrößen für jeden Markt
3.2.P.8.3	<i>(stability data)</i> keine Angaben der Stabilitäten nach 24 und 36 Monaten
3.2.R	<i>(regional information)</i> Beigabe zweier executed batch records (ausgeführte Chargen-Herstellungsdokumentation als Muster)

Japan		
3.2.S.1.3	<i>(general properties)</i>	zusätzlich Angabe der Löslichkeit der Gadoxetsäure in verschiedenen Lösungsmitteln; nicht Angabe des Dampfdrucks der Gadoxetsäure
3.2.S.2	<i>(manufacture)</i>	keine Beschreibung der Herstellung des Zwischenprodukts Gadoxetsäure, da dieses nur in situ entsteht
3.2.S.2.2	<i>(description of manufacturing process and process controls)</i>	zusätzliche Beschreibung der Wiedereinführung missglückter Chargen (Gd_2O_3 , EOB-DTPA) in den Produktionsprozess; zusätzlich ausführliches Fließdiagramm zur Synthese von EOB-DTPA
3.2.S.2.3	<i>(control of materials)</i>	hier wird bei der EOB-DTPA-Synthese 25%ige Ammoniaklösung verwendet (ROW: 22%)
3.2.S.3	<i>(characterization)</i>	Beschreibung eines spezifischen Enantiomers der EOB-DTPA; kein Bericht zu chemisch-pharmazeutischen Eigenschaften der Gadoxetsäure und kein Bericht zur Strukturbestätigung hierzu
3.2.S.3.1	<i>(elucidation of structure and other characteristics)</i>	zusätzliche Berichte zur Löslichkeit von Gd_2O_3 bzw. Gadoxetsäure in verschiedenen Lösungsmitteln, zur Struktur von Gd_2O_3 , zur Chargenbeschreibung von Gd_2O_3 , zur Herstellung des Referenzstandards zur Gadoxetsäure sowie zur optischen Erscheinung der Gadoxetsäure
3.2.S.3.2	<i>(impurities)</i>	detaillierte Beschreibung von Verunreinigungen und Grenzwerten zu Gd_2O_3 bzw. EOB-DTPA
3.2.S.4.2	<i>(analytical procedures)</i>	zusätzliche Prüfung auf Enantiomerenreinheit, Wassergehalt
3.2.S.4.3	<i>(validation of analytical procedures)</i>	zusätzliche Berichte zu Verunreinigungen von Gd_2O_3 bzw. Gadoxetsäure mit As, Al und Pb inklusive Validierungsberichte
3.2.S.4.4	<i>(batch analyses)</i>	zusätzlich Chargenanalyse von Gd_2O_3
3.2.S.4.5	<i>(justification of specification)</i>	zusätzlich mehrere ausführliche Rechtfertigungen der Spezifikationen von Zwischenprodukten und Verunreinigungen
3.2.S.5	<i>(reference standards or materials)</i>	ausführlichere Darstellungen zum Referenzstandard der Zwischenprodukte inklusive Validierungen; zusätzliche Angabe des Arbeitsstandards inklusive Zertifikat

3.2.S.7	<i>(stability)</i>	zusätzlicher Bericht zum Einfluss der Verunreinigungen auf die Produktstabilität
3.2.S.7.2	<i>(post-approval stability protocol and stability commitment)</i>	kein Bericht zur Stabilität von Gd ₂ O ₃ nach der Vermarktung
3.2.S.7.3	<i>(stability data)</i>	weniger beschriebene Stabilitätschargen; andere Einlagerungszeiten von EOB-DTPA; Bericht über Hygroskopizität bei Lagerung in verschiedenen Feuchtigkeiten fehlt
3.2.P.2.5	<i>(microbiological attributes)</i>	zusätzliche Validierungsberichte der mikrobiologischen Eigenschaften verschiedener Verpackungsgrößen/-arten
3.2.P.3.2	<i>(batch formula)</i>	Analysenzertifikat von Calciumcarbonat nicht aufgeführt
3.2.P.4.1	<i>(specifications)</i>	alle Referenzen nur bezogen auf das japanische Arzneibuch; kein Vermerk der Konformität mit TSE-Richtlinien; hier zusätzliche Aufführung von Calciumcarbonat, aber nicht von Caloxetsäure
3.2.P.4.4	<i>(justification of specification)</i>	keine Rechtfertigungen der Spezifikation zu Natriumhydroxid, Salzsäure, Trometamol und Caloxetsäure sowie keine Analysenzertifikate hierzu
3.2.P.4.5	<i>(excipients of human or animal origin)</i>	zusätzlicher Vermerk des Fehlens TSE-gefährdeter Stoffe
3.2.P.4.6	<i>(novel excipients)</i>	zusätzlich Spezifikationen zu Caloxetsäure
3.2.P.5.3	<i>(validation of analytical procedures)</i>	zusätzlich Validierungsberichte zu Verunreinigungen
3.2.P.5.4	<i>(batch analyses)</i>	zusätzlich Chargenanalyse auf bakterielle Endotoxine
3.2.P.5.5	<i>(characterization of impurities)</i>	einige Verunreinigungen sind nicht näher erforscht und werden nur generisch benannt; insgesamt mehr Spezifikationen und Analysen zu Verunreinigungen
3.2.P.5.6	<i>(justification of specifications)</i>	zusätzliche Rechtfertigungen der Spezifikationen und Validierungsberichte zu den Verunreinigungen

3.2.P.6	<i>(reference standards or materials)</i>	weniger Angaben zu Referenzstandards von Caloxet- und Gadoxetsäure; zusätzlich Fließdiagramm zur Synthese der Gadoxetsäure, Charakterisierung des Referenzstandards hierzu; Validierungsberichte hierzu zu einigen Verunreinigungen
3.2.P.7	<i>(container closure system)</i>	unterschiedliche Dokumentation aufgrund unterschiedlicher Packungsgrößen für jeden Markt
3.2.P.8	<i>(stability)</i>	zusätzliche Validierungsberichte zu den Verunreinigungsanalysen; zusätzliche Tabellen mit detaillierter Aufschlüsselung der Stabilität nach kurzen Zeitintervallen
3.2.P.8.3	<i>(stability data)</i>	keine Angaben der Stabilitäten nach 24 und 36 Monaten
3.2.A.2	<i>(adventitious agents safety evaluation)</i>	zusätzlicher Ausschluss der Kontamination mit flüchtigen Substanzen
3.2.A.3	<i>(excipients)</i>	zusätzliche genaue Beschreibung von Caloxetsäure inklusive Syntheseweg und Qualitätsspezifikationen (anstatt der Aussage „Qualität wird durch den Herstellungsprozess sichergestellt“)

Zusammenfassung der Unterschiede in den Dossiers

Die meisten Unterschiede in den Dossiers zu Primovist® in den drei Ländern ergeben sich aus der Tatsache, dass die Zulassungsunterlagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei den Behörden eingereicht wurden und sich in der Zwischenzeit die Erkenntnisse zu dem Arzneimittel weiterentwickelt haben. Daher sind einige Teile des Dossiers aktualisiert und mit jüngeren Zahlen belegt. Ansonsten sind die Unterschiede zwischen den Akten der einzelnen Kulturkreise wegen der Forcierung der Harmonisierung der Dokumente nur minimal und oft unbedeutend für diese Untersuchung beziehungsweise rein pragmatisch veranlasst. Hierbei wurde versucht, alle Dossiers möglichst einheitlich zu gestalten, und teilweise wurden zu diesem Zweck auch Angaben in eines der Dossiers aufgenommen, die in einzelnen Ländern nicht explizit erforderlich sind. Spezifische Qualitätsvorstellungen für die einzelnen Ländern lassen sich nur in Einzelfällen aus den Daten ablesen.

Im *japanischen Dossier* fallen einige Punkte auf, die sich von den anderen Unterlagen besonders abheben. Zunächst wird in weiten Teilen auf eine detaillierte Charakterisierung mit physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gadoxetsäure verzichtet, da diese nur ein nicht isoliertes in-situ-Zwischenprodukt im Herstellungsprozess ist. Weiterhin ist besonders auffällig, dass die Beschreibung und die Analyse von Verunreinigungen auf verschiedenen Prozessstufen eine große Bedeutung

besitzt. Die Spezifikationen, Analysevorschriften und Validierungsberichte hierzu sind Japan-spezifisch und werden mit großer Gründlichkeit im Dossier bearbeitet. Hierzu zählt auch die Konzentration auf ein Enantiomer des Wirkstoffs unter weitgehendem Ausschluss seines chiralen Partners. Ein weiteres Spezifikum, das von den japanischen Behörden gesondert gefordert wird, ist die Angabe der Löslichkeit einzelner Zwischen- und Endprodukte in einigen Lösungsmitteln. Zudem fällt eine in vielen Fällen die erweiterte Beschreibung einzelner Faktoren auf, so etwa bei der Charakterisierung von Referenzstandards zu Zwischen- und Endprodukten. Überhaupt ist das Modul 3 des CTD für Japan umfangreicher, und es werden auch viele Daten aufgeführt, die regulatorisch entbehrlich wären. Hierbei gingen die Verfasser des Dossiers sehr strikt nach den theoretischen japanischen Anforderungen vor und brachten nur selten Modifikationen ein. Dafür wurden auch einige übliche, aber nicht in den japanischen Vorgaben aufgeführte Daten ausgelassen, um den Gesamtumfang (in geringem Maße) zu verringern.

Die Bezüge auf Vorschriften in Arzneibüchern berufen sich im japanischen Dossier fast ausschließlich auch auf das japanische Arzneibuch, während in den anderen Kulturkreisen ein Bezug auf möglichst viele Arzneibücher bevorzugt wird.

Der im japanischen und amerikanischen Dossier auftauchende Punkt der Wiedereinbringung missglückter Chargen in den Herstellungsprozess fehlt im europäischen Dossier, weil es zum Zeitpunkt seiner Einreichung bei der Behörde noch wenige Erfahrungen mit der Produktion gab und mithin noch keine Verfahrensweisen diesbezüglich berichtet werden konnten.

Im *US-Dossier* sticht nur wenig gegenüber dem EU-Dossier heraus. Lediglich Punkte wie ausführlichere Diskussion kritischer Prozessschritte oder zusätzliche Validierungsberichte fallen auf. Hier, in diesem jüngsten der drei Dossiers, ist erkennbar, dass große Mühe in die Angleichung der Zulassungsunterlagen in der Triade gelegt wurde.

Die Unterschiede in den Dossiers, die sich auf die Verpackung beziehen, sind selbsterklärend, wenn man beachtet, dass in den drei Regionen verschiedene Packungsgrößen und -gestaltungen, je nach Marktwünschen, verkauft werden. Da jede einzelne Arzneimittelverpackung eine eigene Spezifikation mit den entsprechenden Zusatzdokumenten benötigt, sind die Dossiers in diesem Punkt oft verschieden. Die unterschiedlichen Angaben der Stabilitätsdaten in den Ländern (hauptsächlich verschiedene Intervalle) ist teils regulatorisch bedingt, teilweise (speziell in Japan) wurden zusätzliche, vorhandene Informationen in das Dossier aufgenommen, um späteren Rückfragen vorzubeugen.

Zusammenfassend sind aus den sehr umfangreichen Materialien der Dossiers nur kleine relevante Unterschiede zwischen den Kulturkreisen und ihren Qualitätsanforderungen ersichtlich. Zudem lassen sich aus den stark formalisierten Zulassungsdokumenten nur wenige Feststellungen zu den Denkweisen hinter den einzelnen kulturspezifischen Anforderungen gewinnen. Die prägende Er-

kenntnis aus diesen Materialien ist die Harmonisierung der Anforderungen in diesen drei Kulturkreisen in weiten Teilen.

5.2.2 Qualitätsdeterminanten in den Herstellungs- und Arbeitsvorschriften

Die analysierten Arbeitsanweisungen mitsamt Anlagen wurden allesamt der Schering-Datenbank „PlanetOne“ entnommen, in der sämtliche global und lokal gültigen Dokumente dieser Dokumentenklasse systematisch verwaltet werden. Die globalen Vorschriften gelten für den gesamten Schering-Konzern, die lokalen Vorschriften gelten für jeweils einen Standort. Die Datenbank ist Teil des QMS des Konzerns und wird auch von den Kontrollbehörden im Rahmen von Inspektionen begutachtet.

Die Dokumentauswahl aus der Datenbank erfolgte mit Filteroperationen, mit denen gezielt alle Dokumente ausgesucht wurden, die irgend einen speziellen Bezug auf einen der betrachteten Kulturkreise im Text aufweisen (Adressangaben wurden nicht berücksichtigt). Hierbei stellte sich heraus, dass alle relevanten Dokumente (vgl. Anhang 9.5, S. 175) zum einen nur spezifisch für Produkte für Japan und die USA Sonderregelungen vorsahen (bzw. eine unscharfe Formulierung „hängt vom Land ab“), also Abweichungen vom üblichen „EU-Standard“ darstellten, zum anderen in dieser Datenbank auf wenige, international ausliefernde Produktionsstandorte beschränkt waren: das Scheringwerk in Berlin (systematische Dokumentennamen mit „PBE...“), das Werk Bergkamen („PKA...“), das Werk Weimar („PPG...“) sowie die globalen Konzernvorschriften („PBA...“).

Die Arbeitsanweisungen sind unspezifisch nach Arzneiformenklassen geordnet. Da diese Einteilung für eine Darstellung der Untersuchungsergebnisse gemäß der Forschungsfragestellung nicht optimal ist, werden die Befunde im Folgenden nach Kulturkreisen geordnet dargestellt.

Die Fehlerbewertungslisten, die Teil der Arbeitsanweisungen sind, ordnen verschiedene Fehler-Eigenschaften der Arzneimittel einer von vier Fehlerklassen (defect classes, DC) zu, vgl. Anlage 9.9 (S. 184). Gerade in der Einordnung in diese Fehlerklassen, also in der Akzeptanz der Anzahl gewisser Produktfehler innerhalb einer Produktionseinheit (Charge), sind Länderunterschiede zu finden; das heißt, einige Produktionsfehler sind in manchen Kulturkreisen eher akzeptiert als in anderen. Je niedriger hierbei die Defektklasse beziffert ist, desto weniger Defekte dürfen vorkommen.

Japan

Ein großer Teil der länderspezifischen Arbeitsvorschriften bezieht sich auf Spezialregelungen für Produkte für den japanischen Markt. Bei der Erfassung aller dieser Regelungen und der Kodierung im Kategoriensystem zeigte sich eine Beschränkung der Beobachtungen aus den Arbeitsvorschriften auf die Kategorie „äußerliche Faktoren“, dort mit einer Konzentration auf die Unterkategorien „Sauberkeit, Makellosigkeit“ und „Verpackungsmaterial“.

Grundsätzlich gilt für alle Produkte für den japanischen Markt: Wenn ein Defekt zu einem hohen Reklamationsrisiko führt, ist er als DC1 zu werten, darf also nie vorkommen (ROW: DC2; vgl. PBA00219). In der nachfolgenden Tabelle sind zunächst die einzelnen möglichen Produktdefekte dargestellt, bei denen für Japan-Produkte eine strengere Fehlerklasse angewandt wird:

Defekt	AQL - Japan	AQL - ROW	Quelle
Liquids - solution with slight color or slight odor deviation (deviation from specification) – sensory test	S-AQL	DC3	PBA00221
Liquids - solution with slight turbidity hardly noticeable by user	S-AQL	DC3	PBA00221
Liquids - solution with non-critical contamination but visible (e.g. fibers > 2 mm)	S-AQL	DC2	PBA00221
Liquids - solution with non-critical contamination, hardly detectable (e.g. fibers ≤ 2 mm)	S-AQL	DC4	PBA00221
Liquids - deviation of filling level – in specification	DC3	DC4	PBA00221
Package imprint reversed, inverted or unsuitable position, not misleading	S-AQL	DC4	PBA00221
Liquids (bottle), label – foreign particle between foil and label	S-AQL	DC4	PBA00221
Syringes package – hair/biological matter in the blister	DC1	DC2	PBA00221
Syringes package – particles in blister	DC2	DC1	PBA00221
Liquids - double labelling; parts of label folded over	S-AQL	DC4	PBA00221
Liquids – labels changed color due to aging	S-AQL	DC4	PBA00221
Blister Dragees/Tabletten: sichtbare Brüche oder Splitter	DC1	DC1-3	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: erkennbare Verformung	DC1	DC2-4	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: sichtlich verschiedene Farbe	DC1	DC2-4	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: falsche Position der/des Prägung/Drucks	DC1	DC3-4	PPG01757 PBA00223
<i>[Blister Dragees/Tabletten: fehlende(r) Prägung/ Druck]</i>	<i>DC1</i>	<i>DC1</i>	<i>PPG01757</i> <i>PBA00223</i>
Blister Dragees/Tabletten: undeutliche Prä-	DC1	DC3-4	PPG01757

gung/Druck			PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: Fehldruck/unleserliche Buchstaben/falsche Schrift	DC1	DC1-4	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: sichtbare Kratzer oder Deformierungen	DC1	DC2-4	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: falsche Position der Blisternäpfe bzw. der Alufolie (Folientext nicht lesbar)	DC1	DC1-4	PPG01757 PBA00223
<i>[Blister Dragees/Tabletten: sichtbar fremdes Folienmaterial in der Folie]</i>	<i>DC1</i>	<i>DC1</i>	<i>PPG01757</i> <i>PBA00223</i>
Blister Dragees/Tabletten: Fremdmaterial in Blisternäpfen > 200 µm	DC1	DC1-4	PPG01757 PBA00223
Blister Dragees/Tabletten: Fremdmaterial an anderer Stelle des Blisters > 300 µm	DC1	DC1-4	PPG01757 PBA00223
sichtbarer Schmutz	DC1	DC1-4	PPG01757 PBA00223

Tabelle 3: Abweichende Fehlerklassen bei Japan-Produkten

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass es sich bei den höher bewerteten Produktfehlern in Japan immer um Defekte handelt, die die optische Erscheinung beeinträchtigen, also vom üblichen Erscheinungsbild des Arzneimittels abweichen. Dazu zählt auch eine höhere Bewertung von Verunreinigungen an oder in der Arzneimittleinheit.

Diese höhere Bewertung des Sichtbaren lässt sich aus den Arbeitsvorschriften auch ersehen an den umfangreichen Regeln, die zusätzliche visuelle Kontrollen für Japan-Produkte vorschreiben. So müssen etwa Fertigspritzen, nachdem sie maschinell auf mögliche Defekte hin kontrolliert worden sind, nochmals zu einhundert Prozent visuell vom menschlichen Auge nachkontrolliert werden, um jeden möglichen kosmetischen Defekt auszuschließen (vgl. PBE01502 und PBE01788). Ähnlich verhält es sich bei festen Arzneiformen, also hier bei Tabletten und Dragees: Zusätzlich zur üblichen Überprüfung der produzierten Arzneimittelchargen müssen bei Japanware nochmals 1250 Formlinge visuell auf mögliche kosmetische Defekte hin untersucht werden (vgl. PPG00766). Auch bei der vollautomatischen Endverpackung von Vials in Faltschachteln gelten für Japanware verschärfte Bedingungen: Neben den üblichen Kontrollen müssen zusätzlich nochmals mit einem Kamerasystem die vollständige Befüllung der Faltschachtel, die Korrektheit der Bördelkappen- und Bördelkappenringfarbe sowie die Etikettenanwesenheit auf den Vials geprüft werden, um mögliche Defekte, die gegebenenfalls zu Reklamationen führen könnten, auszuschließen (vgl. PBE01142).

Eine weitere japanische Eigenheit ist der Drucktest, der auf Infusionskartuschen (für automatische Infusionsapparate) durchgeführt werden muss. Hierbei wird die Kartusche in eine Versuchsanordnung gespannt und mit hohem Druck auf den Kolbenstopfen überprüft, ob alle Flansche, die Verschlusskappe und der Glaskörper dem applizierten Druck standhalten (vgl. PBA00221).

Zwei Eigenheiten zum nicht produktberührenden Verpackungsmaterial waren den Arbeitsvorschriften in Bezug auf Japan zu entnehmen. Erstens gibt es für den japanischen Markt ein spezielles eingebautes Aufhängesystem (Hängerlabel) für die Aufhängung von Infusionsflaschen am Ständer. Dieses besteht aus einer zusätzlich aufgetragenen Kunststoffschleife von relativ hoher Tragkraft, die zusätzlich zur üblichen Aufmachung auf die Infusionsflasche aufgebracht wird (vgl. PBE00932). Zweitens wird bei Infusionsflaschen für Japan, anders als für Ware für den Rest der Welt, ein zusätzliches Produktetikett auf die Verschlusskappe der Flasche aufgebracht, damit diese auch in der Draufsicht auf den Deckel identifizierbar sind (vgl. PBE00152).

Eine Spezialvorschrift tauchte bei der Untersuchung der Arbeitsanweisungen auch zur Laborprüfung von festen Arzneimitteln auf. Dort heißt es, dass als Zusatz zur üblichen Vorgehensweise im Falle einer HPLC-Analyse von Japanware vor der eigentlichen Untersuchung nochmals ein Systemeignungstest der HPLC-Anlage explizit durchgeführt werden muss (vgl. PPG00706).

Schließlich ließ sich aus den Arbeitsvorschriften ersehen, dass es im internen Buchungssystem einen Spezialstatus für Zwischenprodukte (also nicht endverpackte Ware) gibt, die zwar die üblichen Kontrollen bestanden hat, aber nicht die verschärften Prüfungen etwa für Japan. Solches Zwischenprodukt erhält dann einen Pharmazeutische-Qualität-Status von „eingeschränkt freigegeben“, also freigegeben für alle Märkte außer einigen bestimmten mit schärferen Anforderungen, darunter in der Regel Japan; es wird also eine Unterscheidung verschiedener Arzneimittelqualitäten getroffen (vgl. PBE00863).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Arbeitsvorschriften, die spezielle Regelungen für den japanischen Markt enthalten, durchweg in die Kategorien „Sauberkeit/Makellosigkeit“, „Verpackungsmaterial“ und „Handhabung“ einzuordnen sind, sich also auf das Erscheinungsbild und den Umgang mit dem Medikament beziehen. Die Beschränkung der Determinanten der Arzneimittelqualität bei der Betrachtung der Arbeitsvorschriften auf äußerliche Determinanten liegt in der Natur dieser Dokumente, und doch ist eine starke Konzentrierung der Japan-Vorschriften auf die kosmetischen Defekte des Erscheinungsbildes des Arzneimittels herauszustellen. Hier wird eine sehr hohe Bewertung dieser Faktoren durch den japanischen Markt deutlich, der der Hersteller durch entsprechende Regeln bei der Produktion nachkommen muss.

Vereinigte Staaten von Amerika

Für Arzneimittel, die für den US-amerikanischen Markt hergestellt werden, finden sich auch eine Reihe von speziellen Regelungen in den Arbeitsvorschriften für die Arzneimittelproduktion. Zunächst folgt auch hier eine tabellarische Aufstellung einzelner Qualitätsfaktoren, die bei der Bewertung von US-Ware in eine andere Fehlerklasse eingeordnet wird als die Ware, die für den restlichen Weltmarkt bestimmt ist.

Defekt	AQL – USA	AQL – ROW	Quelle
patch with text on the backing	DC1	<i>keine Bezeichnung</i>	PBA00222
verschmierter Druck; doppelter Druck	DC3	DC3-4	PPG01753 PBA00223
kleine Unebenheiten; ungleichmäßige Film-/Drageehülle	DC3	DC2-4	PPG01753 PBA00223
unterschiedliche Farbintensität	DC3	DC2-4	PPG01753 PBA00223
unleserlicher oder unvollständiger Druck/Prägung	DC2-3	DC1-4	PPG01753 PBA00223
<i>[uneinheitlich befilmt/ dragiert]</i>	<i>DC2-3</i>	<i>DC2-3</i>	<i>PPG10753 PBA00223</i>
fehlende Prägung/Druck	DC2	DC1	PPG01753 PBA00223
zerbrochene Tabletten	DC2	DC2-3	PPG01753 PBA00223
<i>[falsche Prägung/ Druck]</i>	<i>DC1</i>	<i>DC1</i>	<i>PPG01753 PBA00223</i>
<i>[falsche Farbe/ falsche Druckfarbe]</i>	<i>DC1</i>	<i>DC1</i>	<i>PPG01753 PBA00223</i>

Tabelle 4: Abweichende Fehlerklassen bei US-Produkten

Aus vorstehender Tabelle wird ersichtlich, dass für US-Produkte tendenziell höhere Anforderungen an ein makelloses Erscheinungsbild eines Arzneimittels gestellt werden als im Rest der Welt, allerdings ist dies schwächer ausgeprägt als etwa in Japan. Auffällig ist eine engere, genauere Begrenzung der Defekte und somit eine unmissverständlichere Formulierung der Aufgaben.

In den Arbeitsanweisungen finden sich einige Laborvorschriften, die eingehalten werden müssen, damit ein Arzneimittel für den US-Markt freigegeben werden kann. Zusätzlich zu den üblichen Prüfungen müssen folgende Punkte beachtet werden:

- vor HPLC-Analysen muss immer eine Systemeignungsprüfung durchgeführt werden (ist explizit gefordert);

- vor der Überprüfung der Freisetzungsgeschwindigkeit aus festen Arzneiformen muss Temperatur und Rührgeschwindigkeit der Apparatur gesondert kontrolliert werden;
- bei eben dieser Freisetzungsprüfung muss das eingesetzte Wasser wöchentlich auf mikrobielle Verunreinigung geprüft werden.

Mit diesen zusätzlichen Kontrollen sollen unsichtbare Kontaminationen noch zuverlässiger explizit ausgeschlossen werden (vgl. PPG00706).

Ebenso wie für Japanware muss für feste Arzneiformen für den US-Markt eine zusätzliche Stück-sichtung zusätzlich zur üblichen Chargenprüfung durchgeführt werden. Auch hier müssen 1250 Formlinge nochmals auf das Auftreten von kosmetischen Defekten hin visuell untersucht werden, um mögliche Fehler auszuschließen (vgl. PPG00766).

Einen großen Stellenwert legen die Arbeitsanweisungen für Produkte für den US-Markt auf die Dokumentation der Arbeitsprozesse. Es wird eine akribische Dokumentation *lege artis* gefordert, und speziell für USA-Chargen werden strenge Regeln aufgestellt. So gelten zusätzliche Anforderungen an die Prüfprotokolle der Chargenprüfung im Labor, und nicht nur die offiziellen Dokumente, sondern auch die Rohdaten aus dem Labor müssen mit größter Sorgfalt niedergeschrieben werden. Die zusätzlichen Dokumentationspflichten ziehen sich durch bis zur Festlegung zusätzlicher Freigabebestimmungen für Produkte, die von der Qualitätskontrolle für den Vertrieb in den Vereinigten Staaten freigegeben werden sollen (vgl. PPG00706). Zur zusätzlichen Dokumentation gibt es für die Produktion auch spezielle Formblätter für US-Ware.

Einer Arbeitsanweisung lässt sich entnehmen, dass Rückstellmuster von Produkten, die auf dem US-Markt vertrieben werden sollen, im Rückstellmusterlager getrennt von den anderen Mustern gelagert werden müssen (vgl. ebd.). Dies ist aber offenbar nur eine Vorschrift, die aus staatlichen Regularien stammt und außer durch größere Vorsicht nicht weiter zu begründen ist.

Für die Produktion von Medikamenten für die USA müssen diejenigen (deutschen) Mitarbeiter, die für ihre Herstellung eingesetzt werden, besondere Schulungen zu den speziellen Anforderungen für diesen Markt durchgeführt werden. Diese Unterweisungen müssen auch speziell festgehalten, dokumentiert werden (vgl. PPG00706). Überdies lässt sich einer Arbeitsanweisung entnehmen, dass bei US-Produkten sichergestellt werden muss, dass gewisse Personen (und Unternehmen), die bei den Behörden erheblich negativ aufgefallen sind und in einer offiziellen „debarment list“ der US-Behörden enthalten sind, keinen Anteil an der Arzneimittelherstellung haben dürfen; dies bezieht sich auch speziell auf Zuliefererbetriebe für die pharmazeutische Industrie (vgl. PBA00044).

Schließlich ist festzuhalten, dass der im oben stehenden Abschnitt „Japan“ angeführte Buchungsvermerk der eingeschränkten Freigabe von Ware, die bestimmte Länder ausschließt, auch für die Vereinigten Staaten von Amerika gilt.

Zusammenfassend kann bei der Untersuchung der Arbeitsanweisungen mit US-Bezug festgehalten werden, dass auch für diesen Markt eine verschärfte, präzisere Beurteilung kosmetischer Defekte an Arzneimitteln zu beobachten ist, wohlgleich nicht so sehr wie für Japanware. Darüber hinaus fällt gerade bei US-Produkten auf, dass hier härtere Dokumentationspflichten für Prozessdokumentationen gelten, mit denen der Behörde gegenüber Arbeitsvorgänge nachgewiesen werden können.

5.2.3 Qualitätsdeterminanten in den Prüfvorschriften/Qualitätsspezifikationen

Als Datenpool für die Dokumentenanalyse der Prüfvorschriften und Qualitätsspezifikationen diente die Schering-Datenbank „GlobeDoc“, in der konzernweit alle zulassungsrelevanten Dokumente abgelegt sind. Die Vorschriften, anhand derer die Fertigarzneimittel auf ihre Qualität hin untersucht werden, sowie die Auflistung der genauen Spezifikationen für die Länder, gehören zu den zulassungsrelevanten Dokumenten und sind meist auch in den entsprechenden Dossiers enthalten. Der Forschungsfrage entsprechend wurden alle Prüfvorschriften und Qualitätsspezifikationen aus der Datenbank herausfiltriert, die einen direkten, speziellen Länderbezug zu einem der drei betrachteten Kulturkreise haben. Es stellte sich heraus, dass die Spezifikationen der Arzneimittel in den Dokumenten nur selten nach Verkaufsland aufgeschlüsselt sind; für zehn Produkte fanden sich allerdings insgesamt 35 Dokumente (vgl. Anhang 9.6, S. 178), in denen Länderunterschiede festzustellen sind. Bei diesen Schering-Produkten handelt es sich um folgende Produkte (ausgehend von einer Produktpalette von insgesamt ca. vierhundert Schering-Produkten):

Produktname	Arzneiform
Avaden [®] -1	Filmtablette
Betaferon [®] -Mannitol-Formulierung	Lyophilisat
Fludara oral [®]	Filmtablette
Ilomedin [®] -10	Injektions-/Infusionslösung
Iopamiron [®] -300	Injektions-/Infusionslösung
Iopamiron [®] -370	Injektions-/Infusionslösung
Ultravist [®] -240	Injektions-/Infusionslösung
Ultravist [®] -300	Injektions-/Infusionslösung
Ultravist [®] -370	Injektions-/Infusionslösung
Yasmin [®] -30	Filmtablette

Tabelle 5: Produkte für die Dokumentenanalyse "Prüfvorschriften/Qualitätsspezifikationen"

Die Vorschriften sind aufgeteilt in zwei Teile: einen Teil, der die Durchführungsanleitungen der Prüfungen im Labor enthält (Prüfvorschrift), und einen Teil, der die bei der Durchführung dieser Analyse zu ermittelnden Daten enthält (Qualitätsspezifikation). Die Durchführung der Prüfungen ist im Allgemeinen bei einem Präparat immer gleich; lediglich bei den zu ermittelnden Messwerten (Spezifikationen) werden bisweilen Unterschiede zwischen einzelnen Märkten gemacht. Auch kommt es vor, dass in einem Land zusätzlich zu den üblichen Prüfungen noch länderspezifische Prüfungen durchgeführt werden müssen.

Dennoch zeigt sich, dass in der übergroßen Anzahl der Fälle für alle Kulturkreise die gleichen Qualitätsprüfungen am Fertigarzneimittel durchgeführt werden, wie sie aus dem internationalen Harmonisierungsprozess heraus entstanden sind. Die Unterschiede entstehen in vielen Fällen, gerade wo es um die Festlegung von Grenzwerten geht, aus den ländereigenen Arzneibuchvorschriften heraus. Im Folgenden werden jene Fälle aufgezeigt, in denen bei der Datenanalyse Diskrepanzen zwischen den Ländern aufgetaucht sind.

Avaden[®]-1

Für die Filmtablette Avaden-1 gibt es für die Produktprüfung jeweils eine Spezifikation für Japan und eine für den Rest der Welt (ROW). Diese unterscheiden sich in der Prüfung auf Abbauprodukte des Wirkstoffs Estradiol. In beiden Fällen werden jeweils identisch zwei unterschiedliche HPLC-Analysen durchgeführt; die Grenzwerte für Abbauprodukte unterscheiden sich bei beiden Prüfungen. Bei der ersten Prüfung (HPLC 1) dürfen in japanischem Produkt pro einzeltem Abbauprodukt nicht mehr als 0,5% der Ausgangsmenge an Estradiol vorliegen (sowohl direkt nach der Produktion

als auch am Ende der Verwendbarkeitsfrist), während dieser Wert für ROW mehr als die Hälfte niedriger, nämlich bei 0,2% liegt.

Die zweite Prüfung, bei der Spezifikationsunterschiede auftauchen, ist die HPLC-Prüfung zur Bestimmung der Auflösungsrate des Estradiols in einer Prüflösung und Apparatur nach Arzneibuch. Hierbei müssen bei der japanischen Probe bei den verschiedenen Einzeluntersuchungen 10-15% weniger Estradiol nach dem Prüfzeitraum für die Auflösung (30 Minuten) wiedergefunden werden als in ROW.

Die Grenzwerte für die Abbauprodukte und des Dissolutionstests sind also hier in Japan nicht so streng wie im Rest der Welt.

Betaferon[®]-Mannitolformulierung

Die Qualitätsspezifikation für die Betaferon-Mannitolformulierung liegt in zwei Versionen vor: je eine für Europa und eine für ROW. In der europäischen Vorschrift sind hierbei drei zusätzliche Prüfungen sowie zwei unterschiedliche Akzeptanzintervalle angegeben. Zusätzlich wird die Einhaltung der Spezifikation bezüglich der Massegleichförmigkeit, einem SDS-PAGE mit Western Blotting sowie eine Fiduzialgrenze bei der Bestimmung eines bestimmten biologischen Aktivitätswerts angegeben. Das Annahmintervall für diese Aktivität ist auch für Europa enger gesetzt als das für ROW. Als fünfter Unterschiedspunkt unterscheidet sich die Referenz für die Farbe der rekonstituierten Lösung: In ROW wird diese gegen eine Standard-Vergleichslösung gemessen, während in Europa lediglich eine subjektive Farbangabe vorgegeben ist.

Somit ist die europäische Prüfvorschrift in vier der fünf unterscheidenden Punkte strenger. Zusätzlich ist hier anzumerken, dass das europäische Produkt nur von einem einzigen, europäischen Hersteller bezogen werden darf, während das Produkt für ROW auch zusätzlich von einem bestimmten amerikanischen Unternehmen hergestellt werden darf.

Fludara-oral[®]

Zur Prüfvorschrift der Filmtablette Fludara-oral gibt es je eine Spezifikation für Japan und eine für ROW. Diese unterscheiden sich in zwei Punkten: einerseits in den Grenzwerten für die Abbauprodukte, andererseits im Annahmintervall bei der HPLC-Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. In Japan dürfen mehr Abbauprodukte vorhanden sein: max. 1,3% des Wirkstoffs Fludarinphosphat darf zum Hauptabbauprodukt umgesetzt sein (ROW: max. 0,8%); die Summe aller Abbauprodukte darf in Japan 3,0% betragen (ROW 2,5%). Bei der Prüfung auf die Gleichförmigkeit des Gehalts pro Tablette gilt für Japan ein Annahmintervall bei der HPLC-Analyse von 70% bis 125%, während in ROW nur Werte zwischen 85% und 115% des Nominalwertes angenommen werden. Auch hier zeigt sich eine weniger strenge Sichtweise in der japanischen Spezifikation.

Ilomedin®-10

Für die Inhalationslösung Ilomedin existieren unterschiedliche Qualitätsspezifikationen für USA und ROW, wobei in ROW die Packungsgrößen 1 ml und 2 ml in einem Dokument behandelt sind, in USA jedoch in zwei getrennten Dokumenten. Folgende Unterschiede zwischen USA und ROW treten auf: Zunächst wird im ROW-Dokument für jedes identifizierbare Abbauprodukt des Wirkstoffes Iloprost ein Grenzwert von maximal 0,2% festgelegt, ohne diese Abbauprodukte näher zu spezifizieren. Unidentifizierbare Abbauprodukte erhalten einen Grenzwert von 0,5%; alle Abbauprodukte zusammen 2,0%. In den entsprechenden beiden Spezifikationen (1 ml- und 2 ml-Packungen) für die USA werden jeweils sieben bekannte Verunreinigungen aufgezählt und jeweils der Grenzwert 0,2% zugeordnet. Die nicht identifizierbaren Abbauprodukte dürfen bei der 1 ml-Packung maximal 0,5%, bei der 2 ml-Packung allerdings nur 0,25% erreichen. Der Summenwert liegt wieder wie bei ROW bei 2,0%.

Eine weitere Diskrepanz ist bei der Messung des Füllvolumens festzustellen: Während in USA die volumetrische Messung in Millilitern nur auf eine Nachkommastelle genau durchgeführt werden muss, sieht die ROW-Spezifikation die um eine Zehnerpotenz genauere durchzuführende Messung auf zwei Nachkommastellen vor.

Aus den Ilomedin-Spezifikationen lässt sich also ersehen, dass bei den Grenzwerten der Abbauprodukte in USA eine genauere Dokumentation der Einzelstoffe zu finden ist, die eigentlichen Werte aber (fast) gleich sind. Bei der Analyse des Füllvolumens genügt eine geringere Genauigkeit.

Ilomedin®-Ware für den US-Markt wird nicht von Schering selbst, sondern von einem lokalen Lizenznehmer produziert.

Iopamiron®

Für die Injektions- (kleine Volumina) bzw. Infusionsflasche (große Volumina) Iopamiron-300 existiert eine allgemeine Qualitätsspezifikation sowie mehrere länderspezifische Spezifikationen, darunter eine für Japan. Zwischen dem japanischen Dokument und der ROW-Spezifikation besteht ein relevanter Unterschied, und zwar bei der Analyse der partikulären Verunreinigung der Lösung. Diese wird mittels eines automatischen Partikelzählers bestimmt, jedoch unterscheiden sich die erlaubten Grenzwerte. In der ROW-Spezifikation ist ein Grenzwert von nicht mehr als 6000 Partikel einer Größe $\geq 10 \mu\text{m}$ und 600 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ für alle Füllvolumina bis zur 100 ml-Infusionsflasche bzw. 100 ml-Kartusche vorgesehen; darüber wird volumenbezogen gerechnet. Demgegenüber zeigt die Qualitätsspezifikation für Japan schon ab den 100 ml-Volumina diese volumenbezogene Berechnung: Es dürfen pro Milliliter maximal 25 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und maximal 3 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ in der Lösung vorhanden sein, was auf das Gesamtvolumen von 100 ml pro Einheit 25 000 bzw. 3000

Partikel erlaubt. Diese Werte stellen eine vier- bis fünffach höhere Toleranz der partikulären Verunreinigung des Japanprodukts an dieser Stelle dar.

Das gleiche partikuläre Verunreinigungsprofil bei den 100 ml-Gebinden ist auch bei der Wirkstärke Iopamiron-370 anzutreffen. An dieser Stelle ist anzumerken, dass das japanische Verunreinigungsprofil große Ähnlichkeit mit dem allgemeinen Profil besitzt. Für andere Länder (z.B. Frankreich) existiert zum Beispiel ein komplett anderes Profil. Das spezielle Profil beruht im Wesentlichen auf Arzneibuchvorschriften.

Ultravist®

In der Gruppe der Qualitätsspezifikationen für Ultravist (in den Wirkstärken 240, 300 und 370 [mg Jod pro ml]) gibt es jeweils zur allgemeinen Spezifikation noch jeweils eine sowohl für die Vereinigten Staaten als auch für Japan, wobei sich bei Ultravist-240 jene für USA und ROW entsprechen. Zwischen dem USA- und dem ROW-Dokument (300 und 370) bestehen Unterschiede in der Messgenauigkeit bei der Bestimmung der Isomerenverteilung E1/E2 bzw. Z1/Z2 und der Iopromid-Gehaltsbestimmung, jeweils aus einer HPLC-Analyse ermittelt, sowie bei der potentiometrischen Gehaltsbestimmung des Natrium-Calcium-Edetats von einer Zehnerpotenz: Die entsprechenden Werte müssen nach der amerikanischen Spezifikation auf eine Nachkommastelle genauer bestimmt werden (bis auf die erste Nachkommastelle der entsprechenden Prozentzahl). In den übrigen Messungen sind für USA und ROW die gleichen Werte vorgeschrieben.

Zwischen den japanischen Spezifikationen und denen für ROW gibt es, für alle Wirkstärken gleich, mehrere Unterschiede: Es werden unterschiedliche pH-Intervalle, Amin-Abbauprodukte, Wirkstoffgehaltswerte und partikuläre Verunreinigungen gefordert. Beim pH-Wert sind für ROW Intervalle von 6,5-8,0 bzw. 6,3-8,0 (vor/nach Verwendbarkeitsfrist) erlaubt; in der japanischen Spezifikation betragen diese Werte nur 6,5-7,8 respektive 6,3-7,8 und sind somit strenger. Die Werte, wie viel Amin sich aus dem Wirkstoff Iopromid abspalten darf, sind in ROW mit maximal 0,025% vor und maximal 0,2% am Ende der Verwendbarkeitsfrist strenger gefasst als die japanischen, die vor der Frist auch 0,05%-0,10% Aminabbau erlauben. Das erlaubte Intervall des Wirkstoffgehalts an Iopromid liegt in ROW bei 95%-105% bzw. 94%-105% (vor/nach Verwendbarkeitsfrist), während die japanischen Intervalle mit 96,5%-103,5% bzw. 95%-105% deutlich enger gefasst sind. Bei der partikulären Verunreinigung ist der gleiche Sachverhalt bei den 100 ml-Flaschen wie bei den Iopamiron-Prüfungen zu beobachten.

Insgesamt zeigt sich bei der Untersuchung der Ultravist-Prüfdokumente ein uneinheitliches Bild: Die USA-Vorschriften fordern lediglich in einer Messreihe eine höhere Genauigkeit der Werte. Die speziellen Japan-Vorschriften sind in den sich unterscheidenden Messkategorien in zwei Fällen enger gefasst, in zwei Fällen erlauben die Intervalle einen breiteren Spielraum.

Yasmin®

In der gültigen Prüfvorschrift für die Filmpillete Yasmin existiert eine kleine Unterscheidung zwischen den amerikanischen und den ROW-Spezifikationen hinsichtlich der erlaubten mikrobiellen Belastung des Produkts. Zwar ist einheitlich hausintern für Pilzkontamination 100 koloniebildende Einheiten (KBE) und für *Escherichia coli* kein Vorkommen erlaubt, doch sind in der ROW-Spezifikation zusätzlich die Grenzwerte nach Europäischem Arzneibuch mit $5 \cdot 10^3$ Pilz-KBE und $5 \cdot 10^2$ E.-coli-KBE angegeben, was die hausinternen, strengeren Werte wiederum relativiert. Die US-Vorschrift ist also hier strenger als die allgemeine Vorschrift, da die im Zweifelsfall gültigen, weiter gefassten Werte explizit nicht genannt sind.

Zusammenfassung

Die kleine Zahl der gefundenen länderspezifischen Qualitätsspezifikationen zur Prüfung von einzelnen Parametern bei der Produktion von Arzneimitteln (insgesamt nur 10 unterschiedliche Produkte aus einer Palette von ca. 400 von Schering produzierten Arzneimitteln – ohne Berücksichtigung der Wirkstärken –) zeigt die hohe internationale Übereinstimmung im Bereich der Spezifikationen. Fast alle diese physikalischen und chemischen Qualitätsvorschriften sind in den drei Kulturkreisen identisch und unterscheiden sich nur in seltenen Ausnahmefällen. Deshalb wurden auch nur die Fälle mit Unterschieden bei den Ländern untersucht.

Da alle Qualitätsspezifikationen sich auf die Reinheit und somit weiter auf die Makellosigkeit beziehen, werden sie als „äußerliche“ Faktoren im Kategoriensystem eingeordnet. Die einzelnen oben dargestellten Ergebnisse sind zwar inhaltlich meist nur Artefakte, dennoch kann an ihnen die tendenzielle Strenge der einzelnen Landeszulassungs- bzw. -kontrollbehörde im Vergleich mit den anderen ersehen werden. In folgender Tabelle ist dargestellt, wie sich die Spezial-Spezifikationen gegenüber der allgemeinen (ROW-) Spezifikation unterscheiden:

Produkt	Japan	USA	Deutschland/ Europa
Avaden [®]	–		
Betaferon [®] - Mannitolformulierung			+
Fludara-oral [®]	–		
Ilomedin [®]		(+)	
Iopamiron [®]	–		
Ultravist [®]	±	+	
Yasmin [®]		+	
+ : strenger / (+): tendenziell strenger / ± : uneinheitlich / -- : weniger streng			

Tabelle 6: Einordnung länderspezifischer Prüfvorschriften/Qualitätsspezifikationen gegenüber ROW

Aus vorstehender Tabelle ist ersichtlich, dass bei den gefundenen Unterscheidungen die Qualitätsspezifikationen für Produkte für den US-amerikanischen Markt eher strenger sind als in anderen Ländern. Jene Vorschriften, die die japanische Behörde fordert, sind dagegen meist weniger streng, erlauben also weitere Freiräume. Da für den europäischen Markt nur eine Beobachtung vorliegt, kann hier keine Aussage getroffen werden.

5.2.4 Qualitätsdeterminanten aus der Reklamationsauswertung

In diesem Abschnitt werden die drei Dokumente „The Processing of Complaints 2003/2004/2005 –Annual Report–“, also die Reklamationsberichte der zuständigen Funktion des Schering-Konzerns für die entsprechenden drei Jahre ausgewertet. Hierbei handelt es sich um die Berichte zu technischen Reklamationen, also nicht um Beschwerden, die die Arzneimittelwirkung betreffen, sondern der Erscheinung am Produkt und den Umgang damit. Als Kennzahl kann festgehalten werden, dass 2003 95,5% aller Reklamationen weltweit technische Reklamationen und nur 1,0% Verdachtsfälle medizinische Reklamationen waren⁵.

Zunächst stellen die drei Reports einhellig fest, dass von den drei untersuchten Kulturkreisen – unabhängig von den Verkaufszahlen – die meisten Reklamationen aus den Vereinigten Staaten von Amerika kommen; Deutschland und danach Japan folgen mit Abstand. Die Statistiken machen Unterschiede, ob eine Reklamation berechtigt ist, ob also ein Fehler am Produkt vorliegt oder plausibel

⁵ Technische Reklamation: Meldung von Dritten zum Verdacht von Qualitätsmängeln bei Arzneimitteln und Wirkstoffen, die bereits im Verkehr sind, sowie bei klinischen Prüfpräparaten, die bereits an die Prüfstandorte verteilt wurden. Medizinische Reklamation: Meldung von Dritten zum Verdacht von Qualitätsmängeln in Zusammenhang mit Nebenwirkungsmeldungen bei Patienten.

erscheint, oder ob sie nicht berechtigt ist, das Produkt also innerhalb aller im Produktionsprozess festgelegten und überprüften Spezifikationen liegt. In der folgenden Aufstellung ist der Anteil der gerechtfertigten Reklamationen weltweit, gemessen an der Gesamtzahl der Reklamationen, gezeigt:

Jahr	Prozentsatz der berechtigten Reklamationen
2003	65%
2004	73%
2005	63%

Hieraus ist zu entnehmen, dass im Untersuchungszeitraum bis zu 37% der Reklamationen zu herstellerseitig einwandfreien Produkten gestellt wurden und keine Mängel der Produktqualität zu beobachten war. Als weitere Kennzahl für das Verständnis der Relevanz der reklamierten Parameter dient die Angabe aus dem Jahr 2003, dass 9,6 ppm der verkauften Packungen bei den Top-20-Scheringprodukten reklamiert wurden.

Die einzelnen Produkte werden auf den Märkten Deutschland – Vereinigte Staaten – Japan in unterschiedlichem Maße vertrieben; viele Arzneimittel werden in dem einen oder anderen Land gar nicht angeboten. Daher wird im Folgenden die Darstellung anhand der Produkte vorgenommen und die Länderunterscheidung nachgeordnet betrachtet.

Nach dem Kategoriensystem sind all die in den ausgewerteten Dokumenten gefundenen Reklamationen der Kategorie „äußerliche Qualitätsdeterminanten“ zuzuordnen. Die häufigen Reklamationsgründe, die mit der Handhabung des Produkts zusammenhängen, sind eine Subkategorie zu diesem Punkt.

Auf der folgenden Seite findet sich zunächst eine Tabelle der Top-20-Scheringprodukte mit Angabe der Reklamationsraten von 2003 bis 2005 sowie der Arzneiform. Im oberen Teil der Tabelle sind farblich unterlegt die relativ stark reklamierten Produkte (>10 ppm der vertriebenen Packungen) aufgeführt, danach die Produkte, die zu weniger Problemen führen (<10 ppm der vertriebenen Packungen).

Für den weltweiten Markt lässt sich anhand dieser Tabelle feststellen, dass Beschwerden zu Arzneimitteln wesentlich von der jeweiligen Arzneiform abhängen. Unter den stark reklamierten Präparaten finden sich viele komplexe Arzneiformen mit gegebenenfalls besonderen Applikationshinweisen sowie Parenteralia in Verbindung mit speziellen Applikationssystemen, während etwa die einfach anzuwendenden oralen Arzneiformen allesamt im Bereich der niedrigen Reklamationsraten liegen. Gerade die drei meistreklamierten Präparate, *[Alpha]*, *[Charlie]* und *[Hotel]*, sind Medikamente, die in ihrer Anwendung sehr kompliziert sein können und daher auf Kundenprobleme beim Gebrauch stoßen.

Präparat	berechtigte Reklamationen in ppm der vertriebenen Pkg.			Arzneiform
	2003	2004	2005	
[Alpha] ⁶	606,8	1614,3	1511	Injektionslösung
[Bravo]	194,5	283,3	121	Infusionslösungskonzentrat
[Charlie]	139,5	481,5	401	Arzneimittel mit lokaler Wirkstofffreisetzung
[Delta]	26,4	62,0	33,6	Injektionslösung
[Echo]	138,1	33,3	12	v.a. Infusionskartusche
[Foxtrot]	74,1	22,6	85,2	Injektionslösung
[Golf]	47,4	51,5	44,2	Injektionslösung (v.a. in Kartuschen)
[Hotel]	933,7	982,9	1046	Arzneimittel mit lokaler Wirkstofffreisetzung
[India]	k.A.	4,7	4,8	Salbe/Creme
[Juliett]	2,8	4,8	1,9	Tablette
[Kilo]	4,8	4,4	1,7	Filmtablette
[Lima]	2,4	1,2	1,7	Dragée
[Mike]	1,9	1,1	1,5	Dragée
[November]	1,8	k.A.	k.A.	Injektions-/Infusionslösungskonzentrat
[Oscar]	2,6	1,2	1,6	Dragée
[Papa]	0,4	0,5	0,4	Dragée
[Quebec]	2,1	k.A.	k.A.	Filmtablette
[Romeo]	1,4	2,7	1,0	Tablette
[Sierra]	4,5	1,2	2,0	Dragée
[Tango]	8,0	4,4	6,9	Injektions-/Infusionslösung
[Uniform]	k.A.	0,4	6,9	Dragée
[Victor]	1,6	1,1	1,1	Dragée

Tabelle 7: Reklamationsraten der Top-20-Scheringprodukte (weltweit)

⁶ Die Produktnamen sind aus unternehmenstaktischen Gründen verschlüsselt. Aus gleichem Grund finden sich nachfolgend meist nur Umschreibungen von Arzneiform und Applikationsweise.

[Alpha]

[Alpha] ist ein Arzneimittel, das als Injektionslösung angeboten wird und eine aufwändige Applikation erfordert, die meist vom Erkrankten selbst durchgeführt wird. Die Produktreklamationen zu [Alpha] begründet sich 2003 in erster Linie mit dem als zu hoch empfundenen Ausdrückwiderstand der mitgelieferten Spritze. Dazu kommen noch Probleme mit überfüllten Spritzen, die eine Kontamination einer (optionalen) Applikationshilfe bewirken können. 2004 änderte sich das Reklamationsprofil hin zu den Beschwerden über die schwierige Entfernung des Spritzenverschlusses (Tipcap), der fast zwei Drittel der Reklamationen ausmachte, und dem Bruch der Spritzen. Auch 2005 stellten brechende Injektionsspritzen die größte Gruppe der Beschwerden.

In Japan bereitete [Alpha] auch Probleme, da es durch fehlerhafte Vorbereitung der Applikation zu einer Trübung der Lösung kommen konnte, was zu Reklamationen führte. Eine Trübung der Lösung, die durch ein Primärpackmittel ausgelöst werden könnte, wurde in diesem Zuge durch Austausch der potentiellen Quelle der Trübung ausgeschaltet und als Beschwerdegrund bleibt nur die fehlerhafte Anwendung durch den Anwender.

[Charlie]

[Charlie] ist ein Arzneimittel zur äußerlichen Anwendung mit längerer Anwendungsdauer. Hauptreklamationsgrund war über den gesamten Beobachtungszeitraum immer der Verbleib des Arzneimittels an der Applikationsstelle, wobei in den drei Jahren 89-94% aller weltweiten Reklamationen hierzu aus den Vereinigten Staaten kamen. Die relativen Anteile dieses Beschwerdegrundes an allen technischen Reklamationen zu [Charlie] sind wie folgt:

	USA	ROW
2003	66%	75%
2004	66%	47%
2005	94%	89%

Ein weiterer Reklamationsgrund, der wiederholt beim Produkt [Charlie] bemängelt wurde, war die Bildung von Kristallen, die mit dem bloßen Auge zu sichtbaren Veränderungen führt und somit als kosmetischer Fehler zu werten ist (pharmakologisch ist die Kristallbildung nebensächlich).

Bei allen Beschwerden zu den konkreten Applikationsproblemen führten die Untersuchungen dazu, dass das Produkt innerhalb der festgelegten und in der Arzneimittelzulassung aufgeführten Spezifikationen bleibt und keine Einschränkungen in der Anwendung zu erwarten sind. Der kom-

plexe Umgang und der schwierige Gebrauch dieser Arzneiform ergab aber eine Sachlage, in der im Jahr 2005 ca. 400 ppm der verkauften [*Charlie*]-Einheiten beim Hersteller reklamiert wurden.

[Hotel]

Bei [*Hotel*] handelt es sich ebenfalls um ein lokal zu applizierendes Arzneimittel, das über eine längere Zeitdauer angewandt wird. Dieses Arzneimittel wird vom Arzt angebracht. Der weitaus wichtigste Reklamationsgrund mit mehr als der Hälfte der berichteten Beschwerden waren Probleme bei der Applikation wegen des schwierigen Umgangs mit dem Arzneimittel und der mitgelieferten Applikationshilfe. Hierbei teilte sich die beobachtete Problematik in unterschiedliche Teilkomplikationen bei den verschiedenen Schritten der Arzneimittelanwendung. Die Ursache dabei liegt aber aus Sicht der Reklamationsexperten des pharmazeutischen Herstellers im ungeübten Umgang des Arztes mit dieser Arzneiform und somit in Handhabungsfehlern, die durch den komplexen Gebrauch des Medikaments entstehen. Gerade diese hoch komplizierte Arzneiform mit sehr schwieriger Anwendung stellt sogar für den Fachmann Arzt, der bei dieser Arzneiform als einziger mit der Applikation befasst ist, eine Herausforderung dar.

Sonstige Produkte

Bei den sonstigen Produkten überwogen auch Handhabungsschwierigkeiten als Reklamationsgründe. Beim Kontrastmittel [*Golf*] etwa stellten Probleme mit dem Anschluss der vorgefüllten Spritze an ein Entnahmesystem die größten Schwierigkeiten dar, sei es, dass die Verschlusskappe der Spritze unbeabsichtigt geöffnet wurde, sei es, dass der Anschlussstutzen beim Verbinden mit dem Applikationssystem wegen zu großer angewandter Kraft abbrach. Beim Kontrastmittel [*Echo*], das fast ausschließlich als Kartusche für einen Infusionsautomaten in Japan vertrieben wird, begründeten sich die meisten Beschwerden im als zu hoch empfundenen Ausdrückwiderstand, der angewendet werden muss, um das Arzneimittel aus der Kartusche auszutreiben.

Selten hingegen waren es tatsächliche Produktionsfehler, die (berechtigterweise) zur Reklamation führten. Hierzu zählen zum Beispiel Beschädigungen im Primärpackmittel oder Bruch. Bei den Liquida bewegen sich diese Gründe bei unter zehn Prozent aller beobachteten Beschwerden. Bei Solida und bei Semisolida, die ohnehin selten reklamiert werden, sind diese Art von Fehlern dagegen in der Mehrzahl – allerdings auf niedrigem Niveau; es gibt also hier insgesamt nur sehr wenige Reklamationen, wobei der Gebrauch in der Regel fast nie zu einer solchen führt. Ein regelmäßiger Fehler bei Semisolida in Tuben etwa ist das Auslaufen der Tube wegen mangelhafter Versiegelung, ein bekanntes und regelmäßig auftretendes, generelles Problem mit dieser Arzneimittelverpackung. Gerade bei Tabletten und Dragées spielen Defekte wie gebrochene Arzneiformen, aber auch das Fehlen von Packungsbestandteilen (im Blister oder in der Arzneimittelschachtel) eine wichtige Rolle. Doch ge-

rade bei Beschwerden wie jener öfter auftauchenden, dass in einer Mehrfachpackung ein Blister gefehlt habe oder dass Blister mit unterschiedlichen Chargenbezeichnungen verpackt waren, sind aus Herstellersicht nicht nachvollziehbar bzw. diese Defekte müssen außerhalb der Einflussphäre des pharmazeutischen Unternehmers entstanden sein.

Zusammenfassende Erkenntnisse der Reklamationsauswertungen

Im direkten Vergleich der Reklamationszahlen einzelner Produkte sticht bei der Analyse des vorhandenen Datenmaterials heraus, dass bei gleichem Präparat der prozentuale Anteil von Beschwerden pro verkaufter Menge in den Vereinigten Staaten durchweg deutlich erhöht ist. Dies spiegelt sich aber nicht immer in der Zahl der berechtigten Reklamationen wider; häufig sind amerikanische Reklamationen auch unbegründet und die Zahl der berechtigten liegt nahe am Weltschnitt. Die übergroße Zahl der Reklamationen bei den häufig reklamierten Produkten bezieht sich auf Anwendungsschwierigkeiten. Hier liegt also ein Qualitätsproblem durch die komplizierte Handhabung des Produktes vor, weniger ein Problem im Herstellungsprozess. Dabei sind zwei Tendenzen zu beobachten: 1. je komplexer die Arzneiform, desto mehr Reklamationen kommen vom Markt; 2. schwierige Arzneiformen, die der Patient selbst anwendet, werden häufiger reklamiert.

Eine weitere Beobachtung ist die tendenzielle Zunahme aller Reklamationen über die betrachteten Jahre bei gleichzeitiger Stagnation der berechtigten Reklamationen weltweit, auch wenn bei einzelnen Produkten starke Schwankungen zu beobachten sind. Dies bedeutet einerseits eine Erhöhung der Reklamationsfreudigkeit beim Kunden, andererseits auch eine relativ stabile Beherrschung der Produktionsprozesse beim Arzneimittelhersteller. Bezogen auf die drei betrachteten Kulturkreise sind die unberechtigten Beschwerden in den Vereinigten Staaten am häufigsten.

Die Betrachtung der drei konsekutiven Reklamationsberichte des Schering-Konzerns erlaubt die Feststellung, dass die gemachten Beobachtungen relativ konstant sind beziehungsweise in den aufgezeigten Margen schwanken. Dadurch können sie für ihren Teil als richtig angesehen werden.

5.2.5 Qualitätsdeterminanten in der Arzneimittelwerbung

Die hier gefundenen Ergebnisse der Werbungsauswertung beziehen sich auf die Werbekampagnen für das Produkt Betaferon[®] (USA: Betaseron[®]), zu denen für das Jahr 2005 Werbematerial in den Schering-Datenbanken vorhanden war, ergänzt durch Originalmaterial aus dem Archiv der Firma in Berlin sowie einer Materialsammlung der japanischen Vertriebsgesellschaft Nihon Schering K.K. (NSKK). Das Arzneimittel Betaferon wurde im Rahmen dieser Untersuchung als Beispiel gewählt, da es a) ein relativ neues Produkt war, b) intensiv beworben wurde, c) in allen drei betrachteten Ländern vermarktet wurde und d) aufgrund seiner Komplexität hohen Informationsbedarf be-

sitzt. Diese Vorteile überwiegen die nachteilige Eigenschaft, dass es sich um ein verschreibungspflichtiges Produkt für eine spezielle Erkrankung handelt, für die Zwecke dieser Arbeit erheblich.

Die dargestellten Daten versuchen, jene Aspekte aufzuzeigen, die in der Werbung aufgegriffen werden und im Zusammenhang mit der Qualitätswahrnehmung des Arzneimittels im jeweiligen Kulturkreis stehen. Dabei wird davon ausgegangen, dass in der Werbung eben jene Punkte als Verkaufsargumente aufgegriffen werden, die aus Sicht der jeweiligen Zielpopulation wichtige Eigenschaften eines Medikaments sind und dessen Qualität mit ausmachen. Aufgrund der Verschiedenheit der einzelnen Materialien erfolgt allerdings nur eine Aufstellung der deutlich exzerprierbaren Argumente aus dem Material, die die Forschungsfragestellung betreffen, keine komplette Beschreibung der Dokumente. Dabei gliedert sich die Aufzählung zunächst nach Vertriebsland und in zweiter Ebene nach der angesprochenen Zielgruppe; diese Daten konnten dann so ins Kategorisierungssystem übertragen werden.

Schering Deutschland GmbH und Schering AG (für Europa)

Für den europäischen Markt liegt umfangreiches Werbematerial vor, mit welchem für das Multiple-Sklerose-Arzneimittel Betaferon[®] geworben wird. Dieses Material ist in englischer Sprache verfasst, aber deutlich als Kampagne gestaltet und in den einzelnen europäischen Ländern in Landessprache für die Verwendung auf dem jeweiligen Markt übersetzt. Dieser Abschnitt stellt zunächst das gesamteuropäische Material vor, am Ende wird dann auf die spezifisch deutschen Dokumente eingegangen.

Als Werbung, die an die *Ärztenschaft* gerichtet ist, liegen vier Broschüren, die mehrere wissenschaftliche Statements verschiedener Forscher zu Studien mit Betaferon[®] beinhalten, vor (278; 283; 286; 301⁷). Dies sind zwei Sonderdrucke wissenschaftlicher Verlage im Rahmen von allgemeinen, firmenunabhängigen Symposien, eine Broschüre zu einem von Schering veranstalteten Symposium und eine Pressemeldung der Schering AG zu den Ergebnissen jener Studie, die auch Teil des Inhalts der drei genannten Symposien war. All diese Dokumente versuchen die Werbung bei den Ärzten mit Mitteln der Überzeugung mit wissenschaftlichen Argumenten aus klinischen Studien, die die Überlegenheit des Arzneimittels anhand spezifischer klinischer Parameter aufzeigen wollen. Dazu werden Kennzahlen und Ergebnisse der Studien erläutert und mit wissenschaftlicher Argumentation erläutert. Ein weiteres Dokument der europäischen Betaferon[®]-Werbung aus dem Untersuchungszeitraum ist ein Faltblatt (299) für speziell für die Behandlung von MS-Patienten geschulte Krankenschwestern. In diesem Dokument werden Zusammenfassungen von Inhalten einer Tagung für solche Schwestern aufgeführt, die als Fortbildung für diese im Umgang mit MS-Patienten veranstaltet

⁷ Karteinummer der Dokumente; vgl. Anhang 9.7 (S. 180)

wurde. Dabei handelt es sich um Vorstellung von möglichen Problemen und den Umgang damit im MS-Alltag, ein kurzes wissenschaftliches Update zu neuen Erkenntnissen aus der Forschung sowie konkrete Handlungshinweise und -vorschläge zum Patientenkontakt mit betroffenen Erkrankten.

Zweite Kategorie der europäischen Ärzterwerbung für Betaferon[®] sind Magazinanzeigen (280; 289) in medizinischen Fachzeitschriften. Diese Anzeigen zeigen verschiedene Bildmotive, die aber alle das gleiche darstellen: einen Wettbewerb von vier Teilnehmern, bei denen einer eindeutig besser ist als andere (Kanus, Holzfäller, Läufer etc.). Dies muss als Hinweis des Präparats Betaferon[®] im Wettbewerb mit seinen Konkurrenzpräparaten verstanden werden. In diesen Anzeigen wird für einen Einsatz der Betaferon[®]-Therapie zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung geworben, da dieser laut Werbeaussage ein Vorteil für den weiteren Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose sein kann. Die Werbung argumentiert hier nicht mit wissenschaftlichen Argumenten, sondern mit subjektiven Impulsen, die die Überlegenheit des Produkts suggerieren sollen; sie sind rein nach Marketinggesichtspunkten gestaltet.

Die dritte Kategorie des Werbematerials für Ärzte sind die Faltblätter und Broschüren, mit denen der pharmazeutische Außendienst Betaferon[®] im Gespräch mit den Medizinern bewirbt. Dabei gehen die aufwändig gestalteten Broschüren immer auf ein Einzelthema zu den wissenschaftlich erforschten Produkteigenschaften ein. Es wurden neun solcher Dokumente ausgewertet (277; 281; 282; 290; 293; 311; 321; 326; 327). Die Ansprüche an das Präparat, das bei den Ärzten mit Belegen aus der Arzneimittelentwicklung beworben werden sollten, beziehen sich dem Material auf sechs zentrale, teilweise wiederkehrende Themen:

- die Verbesserung klinischer Parameter unter der Betaferon[®]-Therapie;
- die Überlegenheit des Präparates im direkten Vergleich zu Konkurrenzpräparaten;
- der Vorteil eines frühen Beginns der Therapie mit dem Präparat;
- die genaue Erläuterung der zugrunde liegenden wissenschaftlichen Studien;
- die konkreten praktischen Vorteile für den Patienten bei Durchführung der Betaferon[®]-Therapie (insbesondere beim Umgang mit dem Präparat);
- die Vorstellung von Applikationshilfen für den Patienten.

Noch einmal konzentriert, lassen sich drei Argumentationslinien belegen, mit denen den Erwartungen der Ärzte an das Arzneimittel begegnet wird: der medizinische Fortschritt der Therapie, die wissenschaftliche Fundiertheit der Daten sowie die Therapieeinfachheit für den Patienten.

Das im europäischen Raum auf den *Patienten* hin konzipierte Werbematerial zu Betaferon teilt sich in zwei Kategorien: Einerseits das produktspezifische Material, andererseits das erkrankungsspezifische Material. Als produktspezifisches Material wurden drei Faltblätter ausgewertet (291; 292; 322). Das erste Dokument stellt dem Patienten das Betreuungsprogramm „Betaplus[®]“ des Schering-

Konzerns für Betaferon[®]-Patienten vor. Es zeigt auf, welche Angebote ihm in diesem Programm zur Verfügung stehen: weitere, ausführliche Informationsmöglichkeiten zu Krankheit und Therapie, Therapie- und Applikationshilfen und fachliche Unterstützung bei Fragen und Problemen. Das zweite Faltblatt stellt die Internetpräsenz von Schering für MS-Patienten vor. Darin sind vier Hauptkategorien enthalten: eine Informationsdatenbank zur Multiplen Sklerose, eine „Community“-Plattform zum Austausch zwischen MS-Patienten, ein Serviceteil sowie der Internetbasierte Teil des Betaferon[®]-Patientenprogramms Betaplus[®]. Das dritte Faltblatt schließlich ist eine bebilderte Anleitung zur Anwendung der Applikationshilfe Betaject[®], mit deren Hilfe das subkutane Spritzen des Arzneimittels erleichtert werden soll.

Dieses produktspezifische Material hat die Intention der Kundenbindung durch zusätzlichen Service des Herstellers für den Patienten. Es werden weiterführende Produkte für die Behandlung angeboten sowie Informationen und Unterstützungsangebote zur Verfügung gestellt. Mit dem Informationsmaterial kann der Patient sich zwar auch über wissenschaftliche Hintergründe und Wirkweisen seiner Medikation aufklären, der Schwerpunkt dieser Dokumente liegt aber eindeutig auf dem Servicegedanken, um Wünschen der Erkrankten zu begegnen. Faktoren wie Preis, Erstattung oder ähnliches spielen beim europäischen Material keine Rolle.

Das erkrankungsbezogene Patientenwerbematerial liegt als achteilige Broschürenserie vor (287; 312-318; 328). Diese Broschüren erklären patientengerecht die Krankheit Multiple Sklerose, deren Diagnose und symptomatische Behandlung sowie die kausale Behandlung der MS mit Interferonen, deren Vorteile und schließlich den Alltag mit der Behandlung und deren letztlich Nutzen. Diese Serie ist ausgelegt, um dem höheren Informationsbedürfnis der chronisch erkrankten MS-Patienten entgegenzukommen und ist eigentlich auch als Teil einer Serviceleistung durch den Hersteller zu betrachten, die aber nicht direkt mit der Produktqualität und der Begegnung der Ansprüche an diese zusammenhängt.

Für den Untersuchungszeitraum 2005 wurde neben dem überregional verwendeten Informationsmaterial mit drei spezifischen Druckerzeugnissen in Deutschland bei Ärzten für die Betaferon[®]-Therapie geworben: einer vierseitigen Broschüre mit wissenschaftlichen Artikeln zur Multiple-Sklerose-(MS-)Therapie (297), einer Karte mit den aktuellen Diagnosekriterien für MS (279) und einer vierseitigen Broschüre zur Vorstellung des so genannten „ACT-Programms“ der Schering Deutschland GmbH zur MS-Aufklärung (324).

Alle drei Dokumente sind in ihrer Intention gleich, dass sie sich mehrheitlich mit wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Krankheitsbild der MS beschäftigen, und die Therapieempfehlung zu Betaferon[®] erfolgt eher nebenbei. Die kurze Broschüre, die das ACT-Programm vorstellt (324), enthält gar keinen Hinweis auf das Präparat Betaferon, sondern bezieht sich nur auf das Programm, das

über die Erkrankung Multiple Sklerose und deren Therapieoptionen aufklären will; somit bietet die Broschüre lediglich eine Hilfe für den behandelnden Arzt, wo er weitere Informationen zu dieser Krankheit erhalten kann. Lediglich die Kontaktadresse, die mit Schering Deutschland GmbH angegeben ist, ist ein Hinweis auf den Werbungscharakter dieses Dokuments.

Die Arztbroschüre (297) zu Behandlungsmöglichkeiten der MS ist aufgemacht wie ein Ausschnitt aus einer wissenschaftlichen Zeitschrift mit vier Artikeln, die über Studien mit dem Arzneimittel Betaferon[®] berichten. Dieses Dokument bezieht sich eindeutig auf das Präparat, allerdings ist als Herausgeber der Broschüre nicht Schering, sondern eine (offenbar unabhängige) wissenschaftliche Gesellschaft angegeben. Auch in diesem Werbematerial überwiegt der Aspekt der wissenschaftlichen Aufklärung des Arztes über Behandlungsmöglichkeiten über der Anpreisung des Präparats.

Das dritte Dokument, eine kleine Karte (279) mit aktuellen Diagnosekriterien für die Krankheit MS, trägt zwar – als einziges der drei untersuchten Akten – den präparatspezifischen Betaferon[®]-Schriftzug in einer Ecke, wirbt aber im Inhalt nicht spezifisch für das Produkt. Dieses „Werbe-Material“ ist als Arbeitshilfe nach neuesten forschungsmäßige Erkenntnissen ebenso bestrebt, eine Einwirkung auf die Therapieentscheidung des Arztes durch akademische Aufklärung, nicht durch gezielte Produkthanpreisung, zu erlangen.

Das verfügbare Material zur Patienteninformation deutscher MS-Erkrankter besteht aus fünf Dokumenten: einer 22seitigen Broschüre über die Vereinbarkeit von Beruf und der Krankheit aus dem ACT-Programm (325) sowie vier zusammengehörige Dokumente (2 Broschüren [308; 309], 1 Therapiepass [310], 1 DVD [319]) gleicher Aufmachung spezifisch zur Anwendung des Produkts Betaferon[®].

Die Broschüre „ACT-Jobguide“, die ein Teil der Patienteninformation im Rahmen des ACT-Programms zur MS-Aufklärung bildet, ist ein Anleitung für Multiple-Sklerose-Patienten für den Umgang mit ihrer Krankheit im Berufsleben. Die Broschüre hat den Charakter eines Praxisleitfadens und behandelt Themen wie dem Umgang mit Erkrankung und Therapie im Berufsalltag, Erfahrungsberichte, arbeitsrechtliche Fragen sowie Anlaufstellen für weitere Informationen. Dabei wird das Produkt Betaferon[®] nicht erwähnt und die einzige Verknüpfung mit der Firma Schering ist der Hinweis auf den Herausgeber. Ziel dieser Broschüre ist Patientenaufklärung zur Krankheit und ein sichererer Umgang mit ihr im Alltag sowie die Klärung von Patientenfragen, die bei einer MS-Erkrankung auftauchen können. Diese Broschüre stellt keine direkte Produktwerbung dar, ermutigt aber allgemein zu einer MS-Therapie.

Die anderen vier Dokumente stellen einen Teil der Aufklärung von Patienten, die konkret mit Betaferon[®] behandelt werden (eine direkte Patientenwerbung ist in Deutschland für verschreibungspflichtige Arzneimittel aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes, HWG, in der Regel verboten). Diese

Dokumente zeigen u.a. das gleiche/ähnliche Titelbild und sind in der Gestaltung einander angeglichen. Die erste Broschüre (308) ist ein 44seitiger Leitfaden, der eine Erstaufklärung bzw. Zusammenfassung für den Patienten mit wichtigen Themen zu seiner Krankheit und zur Therapie darstellt. Hier werden Basisinformationen zur MS, die Wirkweise von Betaferon[®] sowie der praktische Umgang damit beschrieben sowie weiteres Servicematerial für die Betaferon[®]-Therapie vorgestellt. Diese Broschüre soll einen Gesamtüberblick über die Therapie geben und ist quasi zentrales Stück der Patientenkampagne „Betaplus[®]“, die Schering für die Betaferon[®]-Patientenbetreuung unterhält.

Die zweite Broschüre (309) ist ein Faltblatt, das die Internetpräsenz des Betaplus[®]-Programms vorstellt. Dieses Faltblatt enthält einen Überblick über die Themen, die auf dieser Site behandelt werden. Sie sind in drei Komplexe eingeteilt: „Community“, einer Austauschplattform für Betroffene; „Service“ mit wissenschaftlicher, patientengerechter Aufklärung, Therapieinformationen sowie weiterer Erklärung praxisrelevanter Fragen; schließlich „Alles über MS“ als ausführliche Darstellung der Erkrankung mit Hintergründen.

Der Therapiepass (310) ist ein kleines Faltblatt, in dem der behandelnde Arzt die Betaferon[®]-Therapie vermerkt, Kontrolltermine einträgt und das eine Service-Rufnummer enthält. Der Pass beinhaltet keine weitere Aufklärung des Patienten, sondern stellt nur eine Gedankenstütze dar. Schließlich gehört zu dem Material noch eine DVD (319), die in drei Kapiteln die korrekte Anwendung des komplexen Arzneimittels Betaferon[®] sowie die Verwendung der Injektionshilfen Betaject[®] und Betaject[®]-light beschreibt. Die Filme stellen dabei in Einzelschritten mit sehr genauer Anleitung und deutlicher bildlicher Darstellung die korrekte Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels sowie den generellen Umgang damit dar.

Weiteres Werbematerial innerhalb dieser Patientenkampagne, die Bestandteil des von Schering angebotenen „Startersets“ für Betaferon[®]-Patienten sind, aber für diese Arbeit nicht vorlagen, sind eine Kühltasche für den Transport des Arzneimittels, ein Modul („Betaferon[®]-Station“) zur Erleichterung einzelner Handgriffe der Zubereitung und Applikation des Medikaments, Kühlkompressen, eine Memoscheibe zur Planung der nächsten Anwendung und ein Patiententagebuch.

Das Patienten-Werbematerial zeigt eine Konzentration auf folgende Aspekte, die für den Patienten an ihrem Arzneimittel wichtig sind:

- Umgang mit der Krankheit im täglichen Leben;
- genaue Anleitung zum richtigen Umgang mit dem Medikament;
- zusätzliches Material zur Erleichterung der Therapie;
- Verweise auf weitere Informationsquellen.

Wissenschaftliche Hintergründe zur Krankheit und zur Behandlung werden zunächst nicht oder nur im Überblick gegeben, sind aber auf Nachfrage erhältlich. Das Material ist sehr sachlich gehalten

und hat primär informativen Charakter; die vorhandenen werbenden Elemente treten eindeutig in den Hintergrund.

Die in den vorstehenden Abschnitten beschriebene Auswertung betrifft Werbematerial anhand des Beispiels Betaferon[®], das als verschreibungspflichtiges Medikament nur einen Teil der in Deutschland beworbenen Produkte repräsentiert. Als verschreibungspflichtiges Medikament darf nach dem Heilmittelwerbegesetz (HWG) für Betaferon[®] nur in Fachkreisen geworben werden; das beschriebene Patientenmaterial darf nur auf Anforderung ausgegeben werden. Die Arzneimittelwerbung in Deutschland wird streng durch das HWG reglementiert, das unter anderem viele Pflichtangaben sowie eine ganze Reihe in der Arzneimittelwerbung (speziell außerhalb der Fachkreise) verbotenen Aussagen und Werbemittel vorgibt. Dies dient dem Zweck, den Patienten zu schützen und seine Beratung zu verschreibungspflichtigen Präparaten nur durch qualifizierte, unparteiische Fachkreise (in der Regel Ärzte) zu garantieren. Die umfangreichen Patientenwerbematerialien zu Betaferon[®], die vorstehend aufgeführt sind, sind dennoch für die Beantwortung der Forschungsfragestellung aussagekräftig, da das Produkt sehr beratungsintensiv, die Werbung daher sehr detailliert und in die Tiefe gehend ist. Mithin bietet das Arzneimittel hierdurch eine umfangreiche exemplarische Darstellung intensiver Werbematerialien mit deutlichen kulturspezifisch erkennbaren Schwerpunkten. Das Material ist somit für die hier angestellte Auswertung anderen, durch das HWG stärker eingeschränkten Materialien überlegen, insbesondere gegenüber Arzneimitteln der Selbstmedikation, deren Werbung durch regulatorische Vorgaben nur noch im engen Rahmen speziell „deutsche“ Schwerpunktsetzung zulässt.

Berlex Laboratories Inc.

Das in der ausgewerteten Datenbank hinterlegte Werbematerial für Betaseron[®] besteht für den Untersuchungszeitraum nur aus einer kleinen Anzahl von Dokumenten von Berlex, der US-Tochter des Schering-Konzerns, die im Folgenden ausgewertet werden. Durch die Kenntnisse aus anderen Dokumentenklassen, aus den Experteninterviews und der Literaturrecherche lassen diese Dokumente jedoch die Bewertung als für diesen Markt exemplarisches Material und somit auswertbar zu.

Zur Bedeutung der Arzneimittelwerbung in den USA muss man wissen, dass die FDA Kriterien für die Arzneimittelwerbung und deren Inhalt festlegt und auch überwacht (vgl. Woloshin et al. 2001). Dazu gehört insbesondere, dass ausreichend Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zu Risiken und zur Effizienz der Arzneien genannt werden. Allerdings muss die Werbung vor Veröffentlichung nicht von der Behörde freigegeben werden. Im Gegensatz zum deutschen Werbeverbot für verschreibungspflichtige Arzneimittel zum Zwecke des Patientenschutzes etwa vor stark wirksamen Arzneimitteln (die Risikobeurteilung und somit die Präparatewahl soll von den medizinischen Fachkreisen vollzogen werden) zielt die US-amerikanische Überwachung der

Werbung für solche Produkte auf die umfassende Aufklärung des potentiellen Kunden, damit dieser die Risiken selbst einschätzen und ein geeignetes Präparat im Arzt-Patienten-Gespräch vorschlagen kann.

Die Ärztenwerbung von Berlex für das Produkt Betaseron[®] zeigt vor allem Studienergebnisse auf und vergleicht diese mit den Ergebnissen von Studien zu Konkurrenzpräparaten. Dazu stellt das Material spezifische Vorteile für den Patienten in relativen Zahlen (z.B. „Verbesserung um X Prozent“) dar.

Das ausgewertete Material besteht bei der *Ärztwerbung* aus einer zwölfseitigen Broschüre und zwei Informationskarten für den Einsatz im Arztgespräch (275, 295, 296). Die Broschüre mit dem Namen „Start strong – stay strong“ fokussiert drei Hauptaussagen: die Nutzen zum Beginn der Therapie, Langzeit-Vorteile der Betaseron[®]-Therapie sowie die positiven Auswirkungen der Verwendung dieses Präparats auf die Patientencompliance/Therapietreue. Hierbei werden viele Graphen dargestellt, mit denen einfache numerische Ergebnisse aus den Studien erläutert werden sollen. Die Graphen zeigen meist ein duales Ergebnis einerseits mit, andererseits ohne die Betaseron[®]-Therapie und versuchen so, die spezifischen Vorteile des Präparats zu unterstreichen. In den (wenigen) Texten der Dokumente sind zentrale Begriffe und Zahlen, die die werbende Aussage untermauern sollen, deutlich hervorgehoben. Als Grundaussage der Broschüre lässt sich herauslesen, dass neben den wissenschaftlichen Argumenten zu den Vorteilen des Präparates eben auch die Erleichterung der Behandlung für den Patienten und somit die Patientencompliance erhöht wird. Die beiden Informationskarten, die der Argumentation im Beratungsgespräch des Mitarbeiters des Arzneimittelherstellers mit dem Arzt dienen, greifen einmal spezifische, besonders wichtige Daten aus den klinischen Studien auf und erklären diese Einzelparameter nochmals deutlicher, andererseits vergleichen sie direkt die Studien mit jenen zu Konkurrenzpräparaten und stellen die spezifischen Vorteile der eigenen Arbeiten und des eigenen Präparates heraus. Insgesamt lässt sich die Ärztenwerbung charakterisieren als hoch verdichtete, optisch klar dargestellte Informationen mit zwei Fokussen, einen hauptsächlich auf dem medizinischen Nutzen und einen zweiten auf der Compliance.

Die US-amerikanische *Patientenwerbung*, die spezifisch für diesen Markt im Untersuchungszeitraum zugänglich war, besteht aus einer Magazinanzeige (273). Diese Anzeige zeigt eine Sportlerin im Liegestütz kommentiert mit den Worten: „When it comes to relapsing forms of MS... Fight Hard.“ Diese Werbung spricht Patienten an, die bereits eine MS-Therapie bekommen, und bietet beim Wechsel hin zu Betaseron[®] eine 30tägige kostenlose Versorgung mit dem Präparat sowie zwei Monatsversorgungen zu einem rabattierten Preis an. Ziel dieser Anzeige ist also einerseits der Appell an den Kampfeswillen gegen die Krankheit, andererseits der Preisfaktor. Wissenschaftliche Argumente werden, bis auf Pflichttexte, in dem konkreten Beispiel nicht näher erläutert.

日本シエーリング株式会社 (*Nihon Schering K.K.*)

Das japanische Werbematerial (das komplett als Originalmaterial vorlag) zeigt einige Besonderheiten im Vergleich mit den Dokumenten aus den anderen Kulturkreisen auf. Zunächst ist augenfällig, wie hochwertig und auch teuer das Material gestaltet ist. Das gesamte Material ist absolut makellos und ästhetisch sehr ansprechend und aufwändig, unter Verwendung teurer Materialien angefertigt. Der zweite augenfällige Faktor ist, dass es sich beim japanischen Material sehr überwiegend um Arzt- und nicht um Patientenwerbung handelt. Der dritte auffällige Punkt ist der Inhalt der Arztwerbung, der sich mehrheitlich um die Erkrankung Multiple Sklerose und weniger um das Produkt Betaferon[®] dreht.

Die erste und umfangreichste Kategorie des untersuchten japanischen Materials ist die *Arztwerbung*, anhand derer der Außendienstmitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens das Produkt beim Mediziner anpreist. Dies sind zwei Ringbücher mit Präsentationsfolien (427; 430) und sieben große Faltblätter, die jeweils anhand von kurzen Darstellungen einzelne Erkrankungs- bzw. Therapieaspekte aufgreifen (437-443). Dabei sind die Faltblätter Auszüge aus den vorgenannten, umfangreicheren Ringbüchern, die für konkrete Sachgespräche eingesetzt werden. Dieses Präsentationsmerkmal weist als Eigenheit auf, dass es sich sehr intensiv mit der Erkrankung MS an sich beschäftigt. Es wird der Krankheitsverlauf und die Diagnose (vor allem mit MRI) sehr ausführlich dargestellt und dabei häufig auf Grafiken zur konkreten Erläuterung der Inhalte zurückgegriffen. In einem Teil des Materials wird die Wirkung des Arzneimittels Betaferon[®] gegen die Behandlung mit einem Placebo dargestellt, jedoch unspezifisch und ohne direkte Darstellung und Anpreisung des Präparats selbst. Dagegen werden viele Illustrationen des Krankheitsverlaufs mit und ohne Betaferon[®]-Therapie gezeigt. Diese duale Darstellung überwiegt – neben der allgemeinen Beschreibung der Krankheit – im gesamten Material: das Verum wird gegen ein Placebo veranschaulicht, immer paarweise gegeneinander aufgezeigt.

Die zweite Art der Arztwerbung besteht aus zwei dicken Monographien (48 bzw. 60 Seiten), die sich mit der Wirkung des Wirkstoffs von Betaferon[®], Interferon- β -1b, befassen (431; 436). Das eine Dokument bezieht sich dabei direkt auf das Präparat Betaferon[®], das andere unspezifischer auf den Wirkstoff. In den Monographien ist umfangreiches Datenmaterial zu Eigenschaften sowie Parameter aus der klinischen Entwicklung des Arzneimittels beschrieben. Dabei gehen die Darstellungen weit über die üblichen, in Fachinformationen und Pflichttexten enthaltenen Daten hinaus und zeigen auch sehr viel detailliertere Angaben aus der klinischen Erforschung des Medikaments auf.

Die dritte Kategorie der Arztwerbung besteht aus Dokumenten, die eine fortlaufende Information der Ärzte zu aktuellen Daten zu dem Produkt Betaferon[®] bieten. Es handelt sich dabei um zwei Faltblätter mit Expertenstatements von Symposien (432; 435) sowie eine von Nihon Schering K.K.

herausgegebene Sammelmappe, die alle in einem bestimmten Zeitraum in 2005 erschienenen Publikationen, die das Produkt betreffen, zusammenstellt. Auch bei diesen Dokumenten handelt es sich um wissenschaftliches Material, das Erkenntnisse zum Wirkstoff darlegt, ohne auf das Produkt als Industrieerzeugnis und konkretes Präparat, als Objekt und Werbeziel einzugehen.

Insgesamt ist bei der japanischen Arzneimittelwerbung, die auf die Ärzte ausgerichtet ist, festzustellen, dass sie sehr stark auf wissenschaftliche Hintergründe zu Erkrankung und Therapie ausgerichtet ist. Sie bewegt sich dabei auf einer Ebene sehr hoher Detailtiefe. Die Darstellung erfolgt hauptsächlich mit der Bewerbung eines therapeutischen Nutzens gegenüber der Nichtbehandlung; die Auseinandersetzung mit Konkurrenzpräparaten wird nur an einer einzigen Stelle (und dort nur indirekt) herangezogen. Das den Ärzten zur Verfügung gestellte Datenmaterial ist sehr umfangreich und geht in vielen Fällen weit über für die Therapie notwendige Informationen hinaus.

Das Material, das Betaferon[®]-Patienten zur Verfügung gestellt wird, ist dagegen von begrenztem Umfang; es liegen fünf Dokumente vor. Davon sind zwei Broschüren (428; 429), zwei unterschiedliche Starterpakete für Betaferon-Neupatienten (445; 446) und eine VHS-Kassette mit zugehörigem Faltblatt (434; 444).

Die erste Broschüre beschreibt die Applikationshilfe BetaAssist[®], die dem Patienten das Spritzen von Betaferon[®] erleichtern soll (entspricht etwa dem europäischen Betaject[®]). In einer Bilderreihe ist ausführlich die Anwendung der Applikationshilfe dargestellt und durch entsprechende Texte ergänzt. Es fällt auf, dass die japanische Applikationshilfe – im Gegensatz zu denen aus ROW – ein zusätzliches Bauteil zum Abziehen der Schutzhülle von der Kanüle besitzt, die ein Verletzungsrisiko mit der spitzen Nadel nochmals verringern soll.

Die zweite Broschüre ist die Vorstellung des japanischen Internetportals zur Betreuung von Betaferon[®]-Patienten. Dieser Webauftritt entspricht der schon oben dargestellten europäischen Site mit den Untergliederungen „MS Resources“ („Alles über MS“ in Deutschland), „Community“ und „Service“. Auch dieser Internetauftritt stellt hauptsächlich eine Serviceleistung an die Patienten dar, um besser mit ihrer Erkrankung und der Therapie umgehen zu können.

Als umfangreiches Werbe- bzw. Informationsmaterial für den Patienten sind die beiden Starterpakete anzusehen, einmal das „Betaferon[®] Starter Set“ (445), zum anderen das „BetaAssist[®] Starter Set“ (446). Das Betaferon[®]-Starterset beinhaltet in einer aufwändig gestalteten Pappkassette folgende Artikel:

- ein Begrüßungsschreiben;
- eine 28seitige Ringbuch-Broschüre mit vielen Bildern, in der detailliert die Zubereitung und die Anwendung von Betaferon[®] beschrieben ist;

- eine bebilderte, doppelseitige DIN-A3-Karte, auf der der Inhalt der Ringbuch-Broschüre nochmals übersichtlich zusammengefasst ist;
- ein 80seitiges Buch mit einigen Hintergründen zur Multiplen Sklerose sowie ausführlichen Praxistipps zum Umgang mit der Krankheit im Alltag;
- ein Tagebuch zur Dokumentation der Betaferon[®]-Anwendung;
- die bereits oben dargestellte Broschüre mit der Vorstellung des japanischen Betaferon[®]-Internetportals und
- eine VHS-Kassette, die ausführlich, in Einzelschritten und sehr klar die Zubereitung und Anwendung des Präparats schildert.

Das BetaAssist[®] Starter Set enthält folgende Bestandteile in einer gleich gestalteten Pappkassette:

- ein Begrüßungsschreiben;
- eine 16seitige Ringbuch-Broschüre mit vielen Bildern, in der detailliert die Verwendung der Applikationshilfe „BetaAssist[®]“ dargestellt wird;
- eine Kontakt-Postkarte zur Rücksendung an NSKK und
- eine VHS-Kassette, die ausführlich, in Einzelschritten und sehr klar die Anwendung der Applikationshilfe schildert.

Zusätzlich liegt beim japanischen Material eine VHS-Videokassette mit zugehörigem Faltblatt (434; 444) vor, auf der durch viele Interviews und Aussagen von MS-Experten und –Erkrankten einige Hintergründe zu der Erkrankung geliefert werden, allerdings auf nicht streng wissenschaftlichem, sondern laienfreundlichem Weg (durch die Kassette führt z.B. ein Zeichentrickkaninchen). Auf den genauen Inhalt dieses Dokuments soll hier aber nicht näher eingegangen werden.

Das gesamte Patientenmaterial ist deutlich auf einen Hauptzweck hin gestaltet: Der Patient soll die optimale Anleitung bekommen, wie das Arzneimittel in korrekter Weise angewandt wird. Durch die redundante Darstellung der genauen Vorgehensweise (z.B. Broschüre und Faltkarte und Video) sollen mögliche fehlerhafte Anwendungen oder ähnliche Probleme, die gegebenenfalls zu Beschwerden führen könnten, minimiert und wo möglich ausgeschlossen werden. Auch stellt das Patientenmaterial eine Serviceleistung für den Erkrankten dar; durch die aufwändige Gestaltung wird ihm suggeriert, dass der Arzneimittelhersteller sich sehr um ihn sorgt. Der Aufklärungsgedanke zur Krankheit selbst, ihren wissenschaftlichen Hintergründen und der Wirkweise der Therapie mit Betaferon[®] wird aber, wenn überhaupt, nur ganz am Rande gestreift.

Unter Zugrundelegung des Kategoriensystems zu dieser Arbeit lassen sich aus dem japanischen Werbematerial zwei Beobachtungen entnehmen: die optimale Selbstdarstellung des Herstellers und seines Produkts sowie der intensive Kontakt und die Serviceleistung des Herstellers gegenüber Arzt und Patient. Bei dem Material für Ärzte ist vor allem eine wissenschaftliche Ausrichtung zur Krank-

heit und zur allgemeinen Therapie sowie eine sehr umfassende Information zu verzeichnen, während beim Patienten vor allem Umgang mit Arzneimittel und Krankheit im Alltag, also das Handling, forciert wird. Faktoren wie Erwerb und Preise spielen beim japanischen Material keine Rolle.

Zusammenfassung der Auswertung des Werbematerials

Im Folgenden sind für die drei Kulturkreise die Anforderungen von Ärzten und Patienten an Arzneimittel, wie sie in der ausgewerteten Stichprobe des Werbematerials beobachtet wurden, zusammengestellt.

Deutschland/Europa

Ärzte	Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Argumente und Studien • wissenschaftliche Vorteile/Unterschiede zu Konkurrenzpräparaten • Verbesserung klinischer Parameter • konkrete Vorteile für den Patienten; Erleichterung der Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Betreuung/Serviceprogramm des Arzneimittelherstellers • Alltagstipps für Erkrankte • ausführliche Anwendungsanleitungen • auf Nachfrage Hintergrundinformationen

Tabelle 8: Anforderungen aus der Arzneimittelwerbung - Deutschland/Europa

USA

Ärzte	Patienten
<ul style="list-style-type: none">• Nutzen der Therapie/Studien zum Beleg der Vorteile des Präparats• Erhöhung der Patientencompliance	<ul style="list-style-type: none">• wirksame Bekämpfung des Übels „Krankheit“• Preis- und Erstattungsargumente

Tabelle 9: Anforderungen aus der Arzneimittelwerbung - USA

Japan

Ärzte	Patienten
<ul style="list-style-type: none">• Ästhetik• Schwerpunkt auf Erkrankung und deren Diagnose• Bewerbung des Präparates fast nebensächlich• kaum Bezüge auf Konkurrenzpräparate• hohe wissenschaftliche Detailtiefe	<ul style="list-style-type: none">• Betreuung/Serviceprogramm des Arzneimittelherstellers• Alltagstipps für Erkrankte• sehr genaue Anwendungsanleitungen• kaum Hintergründe der Erkrankung

Tabelle 10: Anforderungen aus der Arzneimittelwerbung – Japan

5.2.6 Qualitätsdeterminanten aus Marktstudien

In der Studienbank MARIS der Schering AG wurden neun Studien gefunden, die in mindestens einem der drei Kulturkreise durchgeführt wurden und die in einzelnen Punkten Aussagen machen, die zur Beantwortung der Forschungsfragestellung weiterverwendet werden können. Dabei handelt es sich bei den Aussagen lediglich um Fragmente im Bezug auf den Forschungsgegenstand, da die gefundenen Studien ganz andere Schwerpunkte haben. Die verwendeten Dokumente zu diesen Studien sind in Anlage 9.8 (S. 183) aufgezählt.

Anforderungen der Ärzte

Die wichtigsten Anhaltspunkte in der Dokumentenart „Marktstudien“, die eine Aussage zur Anforderung der Ärzte an Arzneimittel machen, sind die von ihnen angegebenen Kriterien, die sie bei der Entscheidung für ein Präparat heranziehen. In Studie A⁸, die sich in drei Fragen auf die Auswahlkriterien von Arzneimitteln zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms (CRC) bezieht, stellen sich diese Kriterien wie in der folgenden Grafik aufgezeigt dar. Die Kriterien gelten hierbei für das bevorzugte Präparat erster Präferenz bei Stufe-III-CRC (Q45), das bevorzugte Präparat erster Präferenz bei Stufe-IV-CRC (Q54) und zweiter Präferenz bei Stufe-IV-CRC (Q57).

⁸ Buchstabencode: vgl. Anlage 9.8 (S. 183)

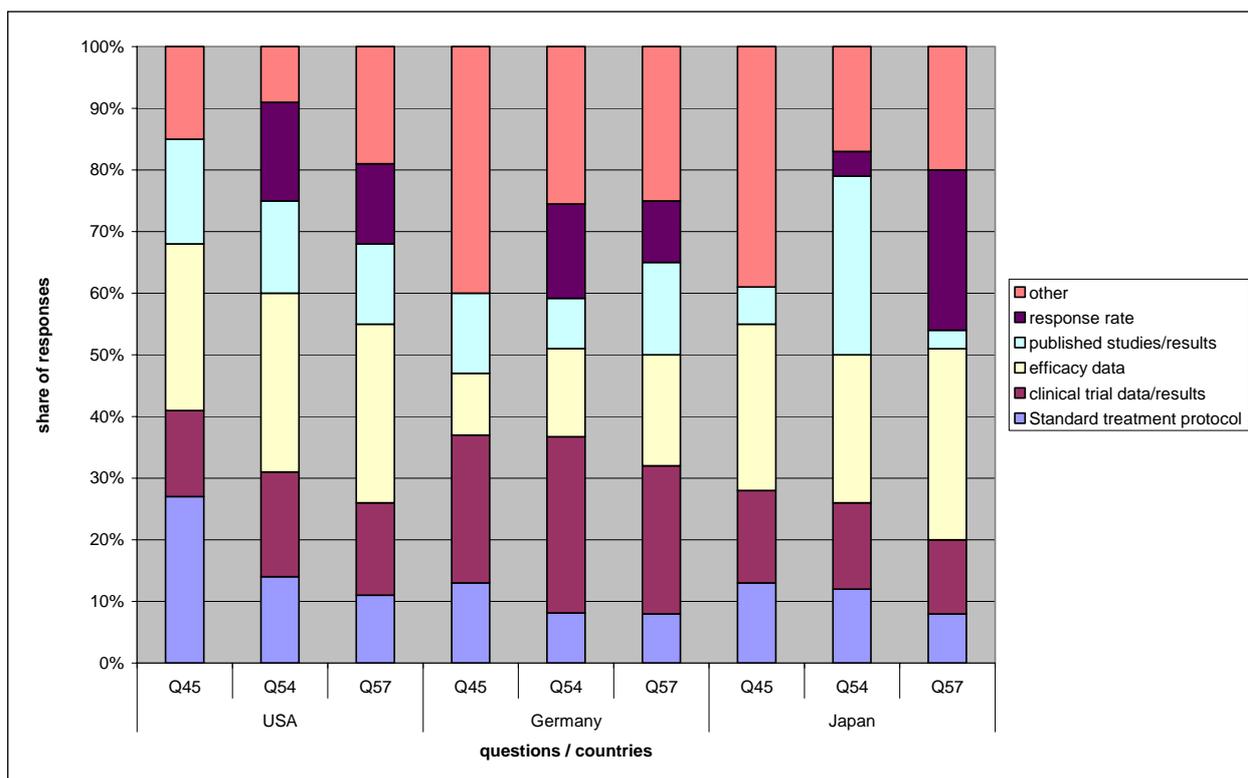


Abbildung 5: Auswahlkriterien für CRC-Arzneimittel; CRC Tracking Study 2004 (vgl. Studie A/Anlage 9.8, S. 183)

Der Grafik lassen sich folgende Beobachtungen entnehmen:

- die Arzneimitteleffizienz-Daten spielen in Deutschland im direkten Vergleich mit den anderen Ländern der Triade eine geringere Rolle;
- dafür spielen die Daten aus den klinischen Studien der Hersteller in Deutschland relativ gesehen eine größere Rolle als in USA und Japan;
- die Standardbehandlung ist besonders in USA für die Präparatentscheidung wichtig, während hier in Deutschland und Japan nicht aufgeführte Gründe („other“) höhere Wichtigkeit haben.

Ansonsten sind die Schwankungen der Angaben dieser Studie innerhalb der Kulturkreise so stark, dass sich daraus keine verlässlichen Feststellungen treffen lassen.

In der folgenden Tabelle ist gemäß Dokument C aufgezeigt, welche Faktoren bei den Ärzten die Präparateauswahl, nach eigener Aussage der befragten Ärzte und allgemein für alle Indikationen, also nicht auf eine spezifische Krankheit bezogen, maßgeblich beeinflussen sollen:

How likely are the following factors to affect or impact your prescribing decisions?				
(% of surveyed physicians who answered "very probably")				
	Germany	US	Japan	Total
patient history	32%	34%	20%	33%
formulary list	30%	31%	10%	31%
reference databases	22%	29%	13%	29%
availability of sample packets	17%	29%	8%	24%
availability of sample vouchers	17%	27%	3%	22%
interaction databases	13%	23%	15%	21%
patient requests based on information seen on TV/Internet	12%	24%	10%	20%
patient requests based on information from family members/friends	15%	24%	8%	20%
Office visit from a sales representative	17%	21%	8%	19%
eDetails	13%	18%	13%	17%

Tabelle 11: Auswahlkriterien für Arzneimittel; Datamonitor's eHealth Physician Insight Survey (vgl. Studie C/Anlage 9.8, S. 183) [Werte „Total“ unter Einbeziehung weiterer Länder in der Studie]

Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass in Japan alle aufgeführten Entscheidungskriterien weit unterdurchschnittlich angewandt werden; die Arztentscheidung in Japan beruht dort also häufig auf anderen Faktoren als den angegebenen/abgefragten. Gerade Arzneimittelmuster haben anscheinend eine sehr geringe Bedeutung in Japan, was sicherlich mit dem Dispensierrecht der Ärzte zusammenhängt. In USA dagegen spielen Ärztemuster eine sehr wichtige Rolle. Auch andere äußere Einflussfaktoren wie externe Datenbanken und Patientenwünsche spielen in den Vereinigten Staaten eine weitaus größere Rolle als in Deutschland oder Japan.

Dem Dokument H kann eine grafische Darstellung entnommen werden, die verschiedene Auswahlkriterien für ein Arzneimittel zur Behandlung der speziellen Indikationen erektile Dysfunktion (ED) bzw. Ejaculatio praecox (EP) durch Allgemeinmediziner (PCP) bzw. Urologen in den Vereinigten Staaten von Amerika darstellt:

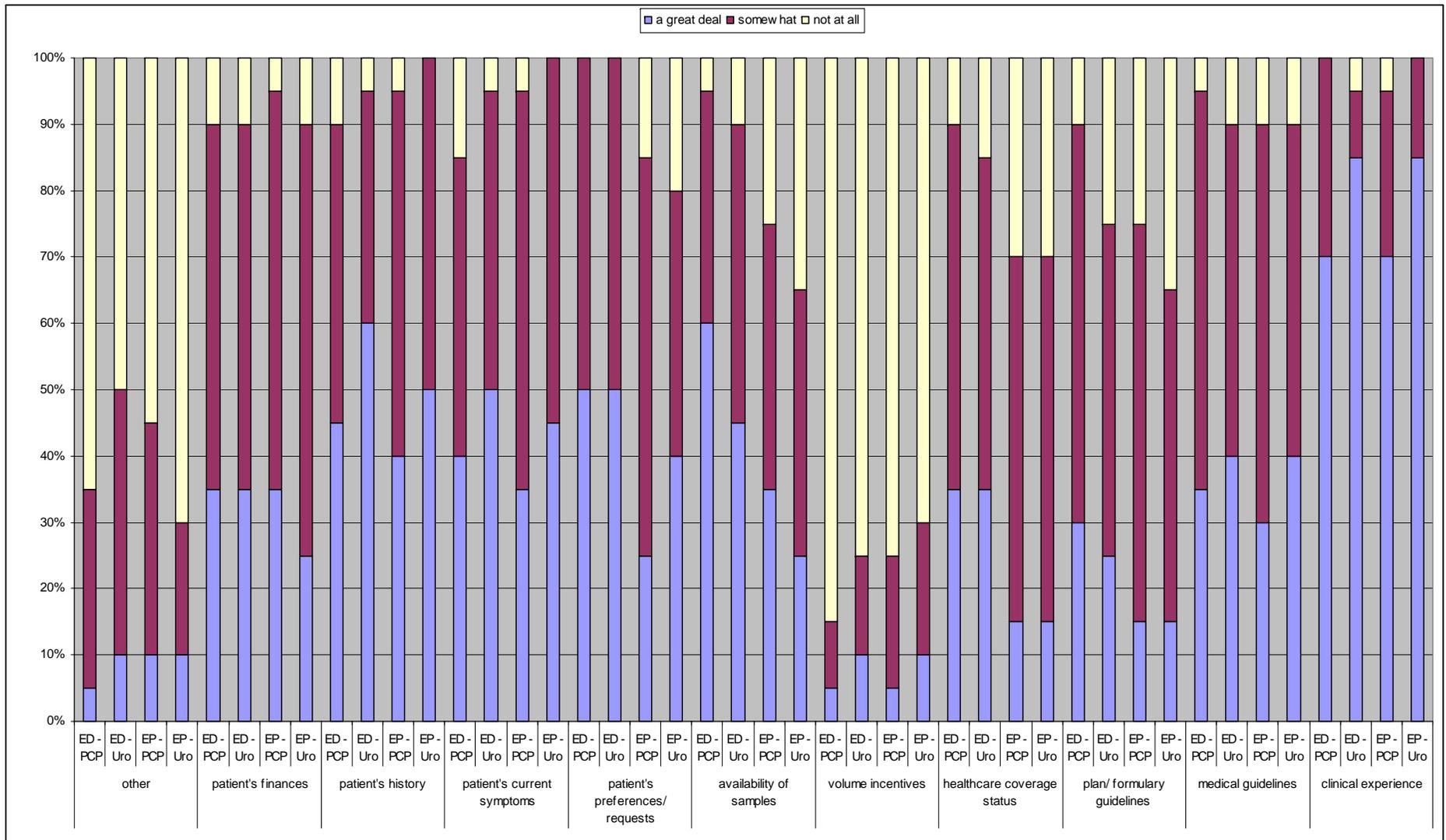


Abbildung 6: Auswahlkriterien für Arzneimittel bei ED/EP; Sexual Dysfunction [2005] (vgl. Studie H/Anlage 9.8, S 183)

Folgende Beobachtungen kann man für die USA anhand der Darstellung machen:

- wichtigstes Kriterium sind die klinischen Erfahrungen mit dem Arzneimittel;
- in zweiter Linie wird bei diesen Indikationen der Patientenwunsch sowie die individuelle Krankheitsgeschichte berücksichtigt;
- bei diesen Indikationen sind finanzielle Faktoren nicht von hoher Priorität.

Allerdings sind diese Daten mit Vorsicht zu betrachten, da die Indikationen „Erektile Dysfunktion“ und „Ejaculatio praecox“ keine klassischen Erkrankungen sind und auch von den Versicherern nur eingeschränkt anerkannt werden; mithin handelt es sich bei den Medikamenten um so genannte Lifestyle-Arzneimittel, die nicht repräsentativ sind.

Schließlich existiert als Studie mit dem Untersuchungsgegenstand der Einflussfaktoren auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte noch das Dokument F, wofür aber nur sehr eingeschränkt Zahlenmaterial und mehrheitlich Zusammenfassungen in Textform vorliegen. Die Hauptaussagen dieses Dokuments, das allgemein gehalten und auf internationale Verhältnisse in den Industriestaaten hin konzipiert ist, sind:

- Die beste Therapie wird ggf. trotz höherer Kosten bevorzugt, wenn ein vernünftiges Nutzen/Risiko-Verhältnis und eine gute Patientencompliance vorhanden sind.
- Danach spielen im Allgemeinen die Arzneimittelkosten die wichtigste Rolle.

Somit besitzt also, neben den wissenschaftlichen Daten aus der klinischen Prüfung des Wirkstoffs zur Pharmakologie und Toxikologie, die Mitarbeit des Behandelten eine große Bedeutung.

In zwei weiteren Studien (B und G; Studie B als allgemein gehaltene Studie zum generellen Arzneimittelbild [Deutschland] und Studie G als Studie zu topischen Arzneimitteln, speziell zur Behandlung der Onychomykose [Deutschland und Japan]) wird eine Bewertung zu den Anforderungen an die Anwenderfreundlichkeit eines Präparates abgefragt. Auf einer Skala von 1 bis 10 (1=„nicht wichtig“ und 10=„sehr wichtig“) wird die Anwenderfreundlichkeit von den Ärzten so bewertet:

- B: 9,2
- G: 7,4

Dabei wird in B, der allgemeinen Studie, die Anwenderfreundlichkeit mit zu den wichtigsten Produkteigenschaften überhaupt gezählt, während im speziellen Fall des Topikums in G dieses Merkmal eher ins Mittelfeld aller erhobenen Determinanten fällt.

Der nächste Faktor, der für Ärzte bei der Beurteilung eines Arzneimittels eine potentielle Rolle spielt, sind Arzneimittelmuster. Wiederum finden sich hierzu in zwei Studien, B und C, Aussagen. In Studie B bewerten die Ärzte das kostenlose Muster mit 8,1 (Skala 1-10 wie oben), was im Zusammenhang mit den in dieser Studie abgefragten Determinanten keine große Wichtigkeit darstellt. Die Daten aus Studie C sind in Tabelle 11 (S. 122) dargestellt: In Deutschland beschreiben 17% der Ärz-

te Muster als wichtig für ihre Produktentscheidung, während dies in den USA viel entscheidender und in Japan fast unbedeutend ist.

Neben den oben schon aufgezeigten Auswahlkriterien für Arzneimittel, die auf dem wissenschaftlichen Hintergrund beruhen, der zu diesen Produkten geliefert wird, macht Studie B noch einige weitere Aussagen zur allgemeinen Bewertung der Wissenschaftlichkeit und der zur Verfügung gestellten Materialien. Diese Bewertungen durch deutsche Ärzte zu den Fragen nach Bedeutung von medizinischer Beratung, gut dokumentiertem Material, konkrete und klare wissenschaftlichen Aussagen, evidence based medicine und Forschungsaktivität des Unternehmens bewegen sich in einem Bereich von 8,4 bis 9,2 und sind somit in einem relativ engen Intervall hoch bewertet. Die Wissenschaftlichkeit besitzt für die deutschen Ärzte einen hohen Stellenwert.

Der Einfluss und die Wirkung von Patientenwerbung (also nicht der Ärztewerbung!), wie sie von den Medizinern wahrgenommen wird, ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

In the past month, how frequently have your patients asked you about a particular medication based on the following methods of advertising?				
	Germany	US	Japan	
Television ads	2,8	3,5	2,2	1= never 2= rarely 3= occasionally 4= frequently 5 = always
Print ads	3,2	3,4	2,6	
Disease website	3,0	3,0	2,4	
Product website	2,7	2,8	2,3	
Online ads	2,3	2,8	2,2	
emails	2,2	2,6	2,3	

Tabelle 12: Einfluss von Patientenwerbung; Datamonitor's eHealth Physician Insight Survey (2005) (vgl Studie C / Anlage 9.8, S. 183)

Dieser Aufstellung lässt sich entnehmen, dass die Patientenwerbung gemäß dieser Studie generell in den Vereinigten Staaten am einflussreichsten ist und in Japan eine relativ geringe Rolle einnimmt; Deutschland steht in einer Mittelstellung. Gerade die Fernsehwerbung und die Werbung in Printmedien spielen eine herausragende Rolle im Arzneimittelwesen der USA. Die meisten anderen Werte in allen drei Ländern bewegen sich mehrheitlich in einem statistischen Mittel mit jeweiliger länderspezifischer Tendenz wie dargestellt (unter der Annahme, dass die Wahlmöglichkeit 5=always wenig sinnvoll ist).

Zur Akzeptanz von Innovationen liegt im Studienmaterial wiederum nur für Deutschland eine Aussage vor, wo in der bereits mehrfach zitierten Studie B die Einstellung der befragten Ärzte gegenüber Innovationen im Arzneimittelmarkt und ihrer Wichtigkeit Werte zwischen 8,0 und 8,2 auf der Skala von 1 bis 10 angegeben werden. Diese Werte sind abermals im Vergleich mit den anderen

abgefragten, hier aber uninteressanten Werten relativ niedrig und Innovationen somit auf hohem Niveau relativ wenig wichtig.

In allen drei Ländern spielen laut Studie F die Arzneimittelkosten für den Arzt eine merkliche Rolle bei der Beurteilung und der Verordnung eines Medikaments. Am herausragendsten ist dies in den Vereinigten Staaten: Hier sagen die Ärzte nach dieser Studie aus, dass die Erstattbarkeit und der Preis eines Medikaments häufig bei der Präparatewahl mit die wichtigste Rolle spielen. In den den Daten aus dieser Studie gegenübergestellten Nicht-US-Ländern spielen diese Faktoren eine signifikant geringere Rolle. Auch Studie B bewertet mit der Kennzahl von 9,1 das Preis-Leistungs-Verhältnis eines Arzneimittels sehr hoch und damit in einer Wichtigkeitsklasse mit der Anwenderfreundlichkeit.

Insgesamt geben die betrachteten Studien zu einigen Kategorien zur Forschungsfrage Detailsichten, die häufig das bisher gewonnene Bild ergänzen und untermauern, aber aufgrund der Unterschiedlichkeit und Unzusammenhängigkeit der Studien nur zur Veranschaulichung bereits gewonnener Erkenntnisse verwendet werden können.

Anforderungen der Patienten

Die Patientenanforderungen an Arzneimittel werden hier ebenfalls nach den Hauptkategorien des Kategoriensystems dargestellt. Den untersuchten Studien lassen sich aber keine Daten zur ersten Kategorie, den äußerlichen Qualitätsdeterminanten, entnehmen. Daher beginnt die Darstellung mit den pharmakologischen Determinanten, wozu in den Studien Material zur Patienteneinschätzung von Arzneimittelrisiken, der Wirkweise von Arzneimitteln sowie dem Vertrauen in alternative Behandlungsansätze gemacht werden.

In Studie H wird für die USA untersucht, weshalb Patienten eine Therapie mit Arzneimitteln gegen die erektile Dysfunktion abbrechen. In diesem Falle fällt auf, dass Faktoren wie Kosten und Nebenwirkungen bzw. Risiken für die US-amerikanischen erst in zweiter und dritter Linie überhaupt eine Rolle spielen. Wichtig ist für die Patienten in weitaus mehr als der Hälfte der Fälle bei allen untersuchten Präparaten die klinisch erwünschte Wirksamkeit sowie deren Effizienz. Dies ist besonders eindrucksvoll, da gerade diese Lifestyle-Medikation mit hohen Kosten und auch Risiken verbunden ist.

In Studie I wird die Meinung von Frauen in den Vereinigten Staaten zu oralen Kontrazeptiva untersucht. Dem umfangreichen Zahlenwerk lassen sich folgende interessante Aspekte entnehmen: Knapp die Hälfte aller Befragten schätzen an einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva die Einfachheit und Bequemlichkeit der Behandlung, weit vor der Beachtung potentieller Risiken oder Nebenwirkungen, die nur für 35 und 40 Prozent für die Frauen wichtig sind. Der größte Nachteil einer Therapie wiederum sind die Kosten, die auf die Patientinnen zukommen. Bei der Frage nach der

Akzeptanz von Generika ergab sich, wie der folgenden Abbildung zu entnehmen, eine tendenzielle Zustimmung zur Anwendung von Nachahmerpräparaten:

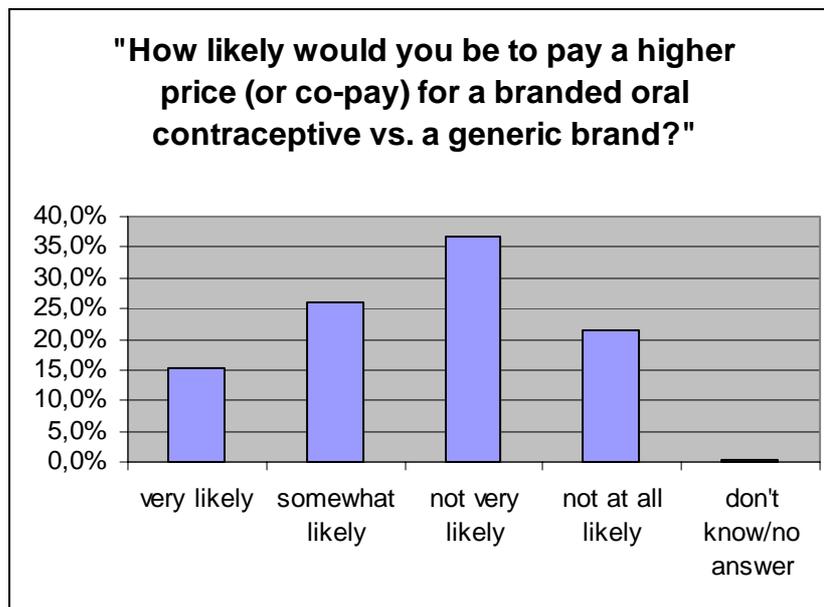


Abbildung 7: Akzeptanz von Generika / The 2004 Gallup Study of the Market for Oral Contraceptives (vgl. Studie I / Anlage 9.8, S. 183)

Studie E lässt sich entnehmen, dass speziell in Deutschland eine vergleichsweise hohe Akzeptanz alternativer Therapieansätze und der Homöopathie im Gegensatz zum übrigen Europa zu beobachten ist. Auf die Frage „I prefer to use alternative medicine and homeopathy over pharmaceuticals whenever possible.“ antworteten in Deutschland 63% mit „agree“ und 34% mit „disagree“, während die Relationen im Raum EU/Australien (als Vergleich) 51% (agree) respektive 41% (disagree) betragen. Somit sticht Deutschland auch im eigenen Kulturraum mit der Akzeptanz der genannten Methoden vor der Schulmedizin heraus.

In der Studie D, die primär den Umgang von Patienten mit elektronischen Medien im Gesundheitswesen befasst, sind folgende beiden für die hier behandelte Forschungsfragestellung interessanten Datentabellen enthalten:

How strongly do you agree or disagree with the following statement: “Healthcare information provided by pharmaceutical companies is more trustworthy than healthcare information provided by other organizations”?			
	Germany	Japan	US
Disagree strongly	18%	0%	10%
Disagree	30%	27%	28%
Neither agree nor disagree	45%	62%	51%
Agree	7%	12%	10%
Agree strongly	0%	0%	2%

Tabelle 13: Akzeptanz von Information der Pharmaindustrie; Datamonitor's eHealth Consumer Insight Survey: 2005 Survey Result Overview (Studie D / vgl Anlage 9.8, S. 183)

Under what circumstances would you be most likely to fill a prescription?			
	Germany	Japan	US
None—I would fill the prescription regardless of how I receive the drug	42%	69%	54%
I receive a drug sample from my physician	28%	13%	25%
I receive a coupon (or voucher) for a specific prescription medication from my physician to fill at the pharmacy	16%	10%	13%
I download and print a coupon (or voucher) from the internet and take to my physician to request the prescription	11%	8%	5%
Other	3%	0%	3%

Tabelle 14: Kriterien zur Einlösung einer Verschreibung; Datamonitor's eHealth Consumer Insight Survey: 2005 Survey Result Overview (Studie D / vgl Anlage 9.8, S. 183)

Aus Tabelle 13 lässt sich erschließen, dass in allen drei Kulturkreisen den Herstellern von Arzneimitteln eher miss- als vertraut wird, jedoch in unterschiedlichem Maße. Das tendenziell größte Misstrauen legen in diesem direkten Vergleich die Deutschen in die Pharmaindustrie, während sich die Japaner vor einer eindeutigen Aussage scheuen und eher einen Mittelwert belegen und die Antworten der US-Amerikaner über das gesamte Feld der Antwortmöglichkeiten streuen. Dennoch ist bei allen das explizite Vertrauen in die Informationen, die die Hersteller zur Verfügung stellen, mit 7-12% sehr gering.

In Tabelle 14 interessiert vor allem die erste Zeile: ob der Patient eine Verschreibung in jedem Fall einlöst. Hier zeigt sich ein Bild, das nur teilweise mit den bisherigen Beobachtungen übereinstimmt. Während die meisten Japaner in jedem Fall ihre ärztliche Verschreibung erfüllen würden,

würden dies in USA nur knapp über und in Deutschland sogar deutlich weniger als die Hälfte der Befragten in dieser Studie auf jeden Fall tun. Hier zeigt sich eine Skepsis in diesen beiden Länder gegen verschreibungspflichtige Arzneimittel allgemein, auch wenn diese Zahlen aufgrund der Zielrichtung der Studie nicht absolut, sondern nur als Neigung betrachtet werden können. Diesen Angaben der Studie D steht etwa die Studie I entgegen, die für amerikanische Frauen herausstellt, dass in Fragen der Familienplanung 81,9% der Befragten ihrem Arzt vertrauen, was aber sicherlich wiederum einen Sonderfall darstellt.

Zur Frage, welche Rolle die Arzneimittelkosten zur Wahrnehmung eines Medikaments beitragen, finden sich nur in zwei Studien, die lediglich auf die Vereinigten Staaten bezogen sind, Aussagen. Wie bereits erwähnt, stellen die Kosten eines Präparates gemäß Studie H nur einen geringen Anteil der Gründe für einen Abbruch einer medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion; die Werte liegen bei den verschiedenen Präparaten weit hinter pharmakologischen Faktoren bei 20% und weniger und sind somit meist nebensächlich. Studie I untersucht die Erstattung von oralen Kontrazeptiva bei Amerikanerinnen; 77,9% bekommen irgend eine Art der Erstattung für diese Arzneimittel. Da diese beiden Zahlen nur Spezialfälle beschreiben und nicht in Kontext mit den anderen Kulturkreisen gesetzt werden können, müssen entsprechende Daten aus den anderen Untersuchungsmaterialien gewonnen werden.

Insgesamt kann aus den Daten, die aus vorhandenen wissenschaftlichen Studien entnommen wurden, ersehen werden, dass zwar die Tendenzen vieler gewonnener Erkenntnisse bestätigt werden, die Daten selbst aber nur in sehr begrenztem Maße zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit herangezogen werden können. Dafür sind die Studien zu unterschiedlich und zu wenig themenbezogen und die Daten zu bruchstückhaft und zerstreut. Allerdings wäre es auch in einigen Fällen ein Informationsverlust, manche dieser nun bekannten Daten nicht in die vergleichende Diskussion in Kapitel 6 einzubringen, um eine möglichst umfassende Darstellung der Beantwortung der Forschungsfrage zu unterstützen.

5.2.7 Zusammenfassung der Qualitätsdeterminanten aus den Dokumenten

Die dargestellten Daten beschreiben Aspekte der Ansprüche an die Qualität von Arzneimitteln in den Kulturkreisen aufgrund von Dokumenten, die teilweise sehr unterschiedliche Herkunft, Bedeutung und Funktion besitzen. Daher ist es umso beeindruckender, dass aus ihnen gemeinsame Grundlinien bei den Ansichten zu den Ansprüchen ersichtlich sind und wie sich diese darstellen.

In den meisten Dokumentenklassen wird sehr deutlich, wie weit die Ansprüche sich in den einzelnen Ländern gleichen. Aufgrund des mit Nachdruck betriebenen Harmonisierungsprozess in den regulatorischen Angelegenheiten sowie bedingt durch Globalisierung und Ökonomisierung sind die Arzneimittelhersteller bestrebt, möglichst viele ihrer Prozesse einheitlich zu gestalten. Gerade in den

Zulassungsdossiers, in den Arbeits- und Herstellungsvorschriften und in den Prüfvorschriften wird dies klar erkenntlich. Andererseits lassen sich bei diesen Dokumentengruppen einige Unterschiede erkennen, die offenbar nicht wissenschaftlich oder speziell durch die dortige Kultur bedingt sind, sondern historisch gewachsen und lediglich bislang noch nicht vereinheitlicht sind.

In den drei genannten Dokumentenklassen stellt sich Japan dar als das Land, das noch die meisten eigenen Sonderregeln und -bedingungen vorhält. Dies wird etwa beim Dossier deutlich, wo Verunreinigungen im Arzneimittel sowie dessen Zwischenprodukte im Herstellungsprozess mit großer Akribie – entsprechend der japanischen Reinheitsidealen – ausgeschlossen werden sollen. Die Vorstellung von der Makellosigkeit zeigt sich auch in den Herstellungsvorschriften, dort vor allem in den Fehlerbewertungslisten, wo viele Defekte am Arzneimittel als sehr ernst zu nehmende Mängel bewertet werden. Daher fordern die Vorschriften für Japanware auch umfangreiche zusätzliche Kontrollen auf visuelle Makellosigkeit. In den Reklamationen taucht dieser Gesichtspunkt wieder auf und ergibt somit ein Bild von der zentralen Anforderung einer perfekten Optik eines Arzneimittels in diesem Land.

Aus den Herstellungs- und Prüfvorschriften lässt sich für die Vereinigten Staaten herauslesen, dass hier die Angaben zu den durchzuführenden Prozessen in einigen Punkten präziser formuliert sind. Dazu werden für US-Ware auch punktuell mehr Kontrollen im Herstellungsprozess durchgeführt. Schließlich muss die Produktion der US-Arzneimittel auch intensiver dokumentiert werden als in den Vergleichsregionen. Der Kontroll- und Überwachungsfaktor als Anspruch an die Arzneimittelherstellung zur Sicherung der Qualität wird aus den auf die Vereinigten Staaten bezogenen analysierten Dokumente vernehmlich.

Aus der Reklamationsauswertung, aus der Arzneimittelwerbung sowie den untersuchten Studien ergibt sich, dass die einfache Handhabung eines Medikaments für Ärzte und Patienten eine wichtige Rolle spielt. Besonders für Anwender in den USA besitzt dieser Umstand besonders große Bedeutung. Ebenso sticht in den USA auch die Bewertung der Kosten einer Arznei heraus, welche in Deutschland und Japan nur von untergeordneter Wichtigkeit ist. Schließlich ist aus den Dokumenten ersichtlich, dass auch dem konkreten Nutzen eines Medikaments, der häufig durch Erfahrungswerte belegt ist, in den USA große Geltung eingeräumt wird.

Für den japanischen Markt lassen sich in den marktbezogenen Dokumenten Schwerpunkte auf Ästhetik und Service feststellen, was die Qualitätsvorstellung durchdringt. Gerade auf die Ärzteschaft bezogen zeigen die Dokumente auch ein vermehrtes Interesse an wissenschaftlichen Details als Kriterium zur Bewertung eines Arzneimittels. Im Rahmen ihrer umfangreichen und oft persönlichen Kundendienstleistungen stellen die japanischen Arzneimittelanbieter Ärzten und Kunden auch sehr umfangreiches Datenmaterial zu ihren Produkten zur Verfügung.

Die letztgenannten Dokumentenklassen weisen für Deutschland wiederholt auf die Tatsache hin, dass hier die Wissenschaftlichkeit eines Arzneimittels mit hohen Ansprüchen von der Ärzteschaft, aber auch von den Patienten, begleitet wird. Neben einem auch hier ausgeprägten Servicegedanken spielt die akademische Darlegung der Arzneimitteleigenschaften und -hintergründe für die deutschen Kunden nach der vorhandenen Datenlage eine bedeutende Rolle.

5.3 Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse

In den folgenden Übersichten sind die gewonnenen Daten aus den Experteninterviews und der Dokumentenanalyse zusammengefasst und konzentriert dargestellt. Hierbei werden ergänzend die Kenntnisse aus der Literaturrecherche (vgl. Kapitel 2) herangezogen, um ein möglichst geschlossenes Bild der Ergebnisse anhand der Beispiele zu erlangen, aufgrund dessen nachfolgend die Forschungsfragestellungen diskutiert werden können. In der folgenden Darstellung wird auf den konkreten Bezug auf das jeweilige Produkt bzw. Unternehmen verzichtet.

5.3.1 Äußerliche Qualitätsdeterminanten

Das Äußere eines Arzneimittels liefert den ersten prägenden Eindruck eines Produktes selbst. Dieser Eindruck ist zunächst meist subjektiv, trägt aber zur Beurteilung der Qualität wesentlich bei. Die Einordnung in der folgenden Tabelle, die die Daten aus den einzelnen Analyseninstrumenten zusammenführt und gegenüberstellt, erfolgt gemäß dem Kategoriensystem der Gedankenreihe Arzneiform – Sauberkeit und Makellosigkeit – Verpackungsmaterial - Aufmachung – Handhabung – Abgabeform – Fälschungen.

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • viele verblisterte AM • Vorreiter bei gebrauchsfertigen AM • Auseinzelung verboten 	<ul style="list-style-type: none"> • häufig Großpackungen, sowohl für die Auseinzelung als auch als Endverbraucherpackung (Solid) • langsame Zunahme von einzelverpackten Fertiganwendungen • kaum rektale AM 	<ul style="list-style-type: none"> • häufig Kleinpackungen • Auseinzelung üblich • häufig vom Arzt zu applizierende AM

Tabelle 15: Gegenüberstellung der äußerlichen Faktoren (Teil I)

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • nur gravierende Defekte sind für den Kunden problematisch • Schönheitsfehler fallen weniger auf 	<ul style="list-style-type: none"> • gravierende Defekte sind für den Kunden problematisch • Schönheitsfehler fallen meist nur an etablierten Arzneiformen auf • tendenziell strengere Bewertung von Defekten im Produktionsprozess 	<ul style="list-style-type: none"> • jedwede, auch kleinste Fehler am AM sind nicht akzeptabel • optische Erscheinung des AM muss absoluter Makellosigkeit entsprechen • jeder Defekt wird auf einen mangelhaften Produktionsprozess mit der Gefahr weiterer Fehler zurückgeführt • intensiver Versuch des Ausschluss' aller möglichen Mängel während der Produktion
<ul style="list-style-type: none"> • flexibler Umgang mit Packmaterialien • viele Werkstoffe bei der AM-Verpackung • Probleme mit der Verpackung von Re-/Parallelimporten 	<ul style="list-style-type: none"> • unflexibler Umgang mit Packmaterialien; schwierige Anpassung vorhandenen Materials • Präferenz für Kunststoffverpackungen • hohe Behördenanforderungen an Industrieverpackungen, aber teilweise Auseizelung in Apotheken in individuelle Packungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Auswahl des Packmaterials auch nach ästhetischen Gründen • Anforderung der makellosen Verpackung • AM-Verpackung muss besonders verletzungssicher sein
<ul style="list-style-type: none"> • Einfachheit der Handhabung: mittlere Wichtigkeit aufgrund Zunahme der Selbstmedikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Einfachheit der Handhabung ist kritischer Unterscheidungspunkt für Ärzte und Patienten • Viel Selbstmedikation und Eigenapplikation der Patienten, daher einfache Anwendung der AM wichtig • Anwenderfreundlichkeit ist wichtig für Patientencompliance und Therapieerfolg • Anwenderfreundlichkeit teilweise zur Rechtfertigung hoher Preise 	<ul style="list-style-type: none"> • Einfachheit der Handhabung von untergeordneter Wichtigkeit • technische Sicherheit der Anwendung wichtig • „Leichtgängigkeit“ der Anwendung wichtig

Tabelle 16: Gegenüberstellung der äußerlichen Faktoren (Teil II)

5.3.2 Wirkungsbezogene Qualitätsdeterminanten

Die Beurteilung der pharmakologischen Faktoren eines Arzneimittels stellt nur einen nebensächlichen Aspekt bei der Beantwortung der Forschungsfragestellung dar. Daher entstehen zu diesem Abschnitt aus den analysierten Daten nur vergleichsweise wenige Ergebnisse zur Verfügung. In der folgenden Tabelle sind die ermittelten Daten geordnet nach den Subkategorien Wirkweise/Wirkprinzip – Bewertung potentieller Arzneimittelrisiken – Notwendigkeit – Generika dargestellt, wie sie sich aus den beiden verwendeten Forschungsmethoden ergeben haben:

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • AM-Effizienz zählt teilweise nicht zu primären Faktoren • kritische Bewertung von AM-Risiken 	<ul style="list-style-type: none"> • durch Marktsystem hohe Eigenverantwortlichkeit des Patienten bei der Abschätzung von Arzneimittelrisiken (Wechselwirkungen bzw. Nebenwirkungen bei Selbstmedikation) • insgesamt geringeres Risikobewusstsein der Patienten gegenüber Arzneimitteln 	<ul style="list-style-type: none"> • geringe Dosierung zur Risikominimierung • dafür: Polypharmazie
<ul style="list-style-type: none"> • breite Akzeptanz von Generika und nahezu gleiche Einordnung wie Originalpräparate 	<ul style="list-style-type: none"> • breite Akzeptanz von Generika und nahezu gleiche Einordnung wie Originalpräparate 	<ul style="list-style-type: none"> • Generika spielen fast keine Rolle

Tabelle 17: Gegenüberstellung der wirkungsbezogenen Faktoren

5.3.3 Distributionsbezogene Qualitätsdeterminanten und Rückmeldungen des Marktes

Die aus dem Kategoriensystem entstehende Ordnung der distributionsbezogenen Qualitätsaspekte verdichten sich nach der Datenerhebung auf drei zentrale Punkte: Arzneimittelmusterpackungen – Bedeutung von verschreibungsfreien und verschreibungspflichtigen Arzneimitteln - Reklamationen. Aus der folgenden Gegenüberstellung der Ergebnisse wird deutlich, dass in diesem Punkt, bedingt durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme in den drei betrachteten Kulturkreisen, signifikante Verschiedenheiten herrschen, die weiter unten in Kapitel 6 interpretiert werden sollen.

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> AM-Muster besitzen eingeschränkte Bedeutung 	<ul style="list-style-type: none"> AM-Muster sind häufig und spielen eine wichtige Rolle teilweise Senkung des Therapiepreises durch viele Musterpackungen 	<ul style="list-style-type: none"> AM-Muster unwichtig
<ul style="list-style-type: none"> wachsende Bedeutung der Selbstmedikation OTC- und R-AM werden vom Verbraucher gleichwertig gesehen 	<ul style="list-style-type: none"> große Bedeutung der Selbstmedikation Gleiche Bewertung von OTC und R, aber Bevorzugung von R aus finanziellen Gründen 	<ul style="list-style-type: none"> Selbstmedikation weniger bedeutend
<ul style="list-style-type: none"> Ärzte und Patienten reklamieren zurückhaltend; Reklamationen stammen meist von Apotheken Reklamationen von Kunden nur wegen Erstattung kommen gelegentlich vor 	<ul style="list-style-type: none"> viele Reklamationen, davon auch viele unberechtigte viele Beschwerden zur Handhabung von AM Reklamationen fast ausschließlich zu (teil-)gezahlten AM Produktmängel schädigen schnell den Ruf des Herstellers 	<ul style="list-style-type: none"> jeder Defekt kommt zur Reklamation aufwändiger Versuch der Hersteller, peinliche Reklamationen möglichst auszuschließen

Tabelle 18: Gegenüberstellung der distributionsbezogenen Faktoren

5.3.4 Herstellungs- und herkunftsbezogene Qualitätsdeterminanten

Das herstellende Unternehmen zeigte sich in der Beurteilung der Ansprüche an Arzneimittel als äußerst bedeutsam. Ebenso ist die zuständige Behörde sowie ihre Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie, ihre Arbeits- und Vorgehensweise essentiell zum Verständnis der spezifischen Anforder-

rungen an Arzneien. Zur Bedeutung des Herstellerlandes allerdings ergab sich aus den analysierten Materialien nur wenig Datenmaterial. Im folgenden sind die Beobachtungen in den einzelnen Ländern gegenübergestellt:

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • sehr umfangreiche behördliche Vorgaben für die AM-Produktion • umstandsbezogener Umfang der Kontrolle der Einhaltung aller Vorschriften durch Behörden 	<ul style="list-style-type: none"> • häufig Übertreffen internationaler Vorgaben • Behördenüberwachung vielfach aufgrund der Bewertung von Dokumentationen • zeitnahe Anpassung/Erweiterung behördlicher Vorgaben nach state-of-the-art • öffentliche Bekanntmachung von Herstellervergehen als starke disziplina-re Maßnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • vertrauensgeprägter Umgang zwischen Behörden und Herstellern • Behörde vertraut, dass die Hersteller nur beste Ware produzieren wollen • weniger intensive Behördenüberwachung der Hersteller
<ul style="list-style-type: none"> • Herstellungsland unwichtig 	<ul style="list-style-type: none"> • Bevorzugung amerikanischer Produkte und tendenzielles Misstrauen gegenüber ausländischer Ware 	<ul style="list-style-type: none"> • Einfuhrhürden trotz Importabhängigkeit • keine Re-/Parallelimporte
<ul style="list-style-type: none"> • wenig Regulation der kontinuierlichen Marktversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> • kontinuierliche Marktversorgung nur durch Marktmechanismen 	<ul style="list-style-type: none"> • staatliche Überwachung der kontinuierlichen Marktversorgung

Tabelle 19: Gegenüberstellung der hersteller- und herkunftsbezogenen Faktoren

5.3.5 Wissenschaftliche Qualitätsdeterminanten und Werbung

Im Zuge der Datenerhebung ergab sich die große Wichtigkeit einer eigenen Kategorie, in die die Wissenschaftlichkeit des Umgangs mit den Arzneimitteln sowie, damit verknüpft, die Bedeutung der Arzneimittelwerbung eingeordnet werden kann. Gerade in diesem Punkt ist eine genaue Aufschlüsselung der Zielgruppe von Informationen, also medizinisches Fachpersonal oder Patienten, unumgänglich, weshalb hier in vier großen Abschnitten die entsprechenden Daten gegenübergestellt werden:

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • klinische Studien und wissenschaftliche Dokumentation für Ärzte wichtig • Ärzte und Behörden betrachten Arzneimittelwesen teilweise als akademische Disziplin 	<ul style="list-style-type: none"> • Ärzte entscheiden bei AM-Wahl häufig aufgrund von Erfahrungen und Meinungsführern 	<ul style="list-style-type: none"> • tiefes Fachwissen bei Ärzten
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten erwarten Dienstleistung vom AM-Hersteller • Informiertheit der Patienten wächst; Nachfrage nach Material aus der Pharmaindustrie 	<ul style="list-style-type: none"> • großes (theoretisches) Informationsbedürfnis beim AM-Kunden • umfangreiches Informationsangebot der Pharmaindustrie für ihre Kunden 	<ul style="list-style-type: none"> • geringes Wissen der Patienten zu Erkrankung und AM-Therapie
<ul style="list-style-type: none"> • Arztwerbung mit starkem wissenschaftlichen Schwerpunkt 	<ul style="list-style-type: none"> • Arztwerbung mit Argumentation zur Überlegenheit des Präparats und mit Patientencompliance 	<ul style="list-style-type: none"> • sehr detailreiche wissenschaftliche Information in der Arztwerbung • Produktpreisung bei Arztwerbung fast „nebenbei“ • Übererfüllung von hohen Arzterwartungen (Servicegedanke) im Rahmen der Werbung
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwerbung nur für OTC • Patientenwerbung hauptsächlich nach Marketingaspekten und ohne tiefere fachliche Hintergründe 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwerbung allgemein zulässig und auch wichtig • große Bedeutung von Preis und Erstattbarkeit in der Patientenwerbung • starkes Marketingelement bei Patientenwerbung wegen ausgeprägter Selbstmedikation 	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenwerbung meist nur über Servicedienstleistungen bei bestehender Therapie

Tabelle 20: Gegenüberstellung der wissenschaftlichen Faktoren und der Werbefaktoren

5.3.6 Kostenbezogene Qualitätsdeterminanten

Die erhobenen Daten zeigten in allen drei Ländern immer wieder eine herausragende Bedeutung von Kosten und Preisen für die Einschätzung eines Arzneimittels. In der folgenden Übersicht sind diese Ergebnisse zusammengefasst, wie sie sich aus den sehr unterschiedlichen finanziellen Modellen der jeweiligen Systeme ergeben:

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • wichtige Rolle der Arzneimittelpreise in der öffentlichen Diskussion • politisch erzwungene niedrigere Preise • höhere Erwartungen der Kunden an teure AM • Kosten sind kein werbewirksamer Faktor 	<ul style="list-style-type: none"> • durch marktwirtschaftliches System große Bedeutung von AM-Preisen • relativ freie Preisbildung • Erstattbarkeit bestimmt wirtschaftlichen Erfolg eines AM • Preis korreliert nicht zwingend mit einer Erwartungshaltung des Kunden • hohe Preise gut akzeptiert aufgrund von Zusatzleistungen der Hersteller 	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Preise akzeptiert für Hochtechnologieprodukte wie AM • „Japan-Qualität“ treibt AM-Preise nach oben • staatlich kontrolliertes Preiswesen • Gefahr des Preisverfalls bei älteren Präparaten • Preis wird meist nicht als Qualitätskriterium wahrgenommen

Tabelle 21: Gegenüberstellung der Kostenfaktoren

5.3.7 Qualitätsdeterminanten, die das subjektive Arzneimittelbild betreffen

Schließlich werden im Folgenden jene Aspekte zusammengefasst, die Einfluss ausüben auf die subjektive Einschätzung eines Arzneimittels und die keiner der oben angeführten Kategorien zugeordnet werden konnten. Diese Daten zeigen noch einmal spezielle Denkweisen und Verhaltensmuster in den jeweiligen Ländern auf, die letztlich auch in die Diskussion der Ansprüche an Arzneimittel mit einbezogen werden müssen.

Deutschland	Vereinigte Staaten	Japan
<ul style="list-style-type: none"> • AM sind gut, wenn sie ihrem Nutzen im vollen Umfang entsprechen • Arzneimittelwesen wird als sicher empfunden • hoher angenommener Sachverstand im Pharmabereich 	<ul style="list-style-type: none"> • Trend schwankt zwischen traditionellen Vorstellungen und Innovationen • Arzneimittel sind Waffen gegen das Übel Krankheit • moderne Erscheinung ist bei modernen Arzneimitteln wichtig 	<ul style="list-style-type: none"> • alle makellosen AM sind gut • die Arzneimitteltherapie ist anderen Therapien oft überlegen • Arzneimittel sollen nicht modern sein, sondern verlässlich

Tabelle 22: Gegenüberstellung der subjektiven Faktoren