

# Arzneimittelentwicklung

Von Target bis Launch

Matthias Klüglich



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-458-2

© 2018 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Titelbild: Shutterstock, Inc.

Umgestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmeler, Aulendorf

Satz: rdz GmbH, St. Augustin

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

# Inhalt

<b>Vorwort</b>	.....	9
<b>1 Einleitung</b>	.....	11
<b>2 Grundlagenforschung und therapeutische Rationale</b>	.....	21
2.1 Theorie der Krankheitsentstehung	.....	21
2.2 Unmet Medical Need	.....	25
2.3 Vom Target zum pharmakologisch aktiven Molekül	.....	26
2.4 Vom pharmakologisch aktiven Molekül zur klinischen Wirkung	.....	29
2.5 Chemische Forschung	.....	33
2.6 Biopharmazeutische Forschung	.....	35
2.7 Schutz des geistigen Eigentums	.....	37
<b>3 Präklinische Entwicklung</b>	.....	40
3.1 Chemistry, Manufacturing, Control	.....	40
3.1.1 Chemische Entwicklung	.....	40
3.1.2 Formulierungsentwicklung	.....	41
3.1.3 Analytik und Stabilität	.....	42
3.2 Pharmakologie, Toxikologie, Pharmakokinetik	.....	45
3.2.1 Target Engagement	.....	45
3.2.2 Experimentelle Pharmakologie	.....	46
3.2.3 Sicherheitspharmakologie	.....	48
3.2.4 Toxikologie	.....	49
3.2.5 Pharmakokinetik	.....	60
<b>4 Klinische Entwicklung</b>	.....	67
4.1 Target Product Profile und klinischer Entwicklungsplan	.....	67
4.2 Design klinischer Prüfungen	.....	78
4.2.1 Allgemeine Aspekte	.....	78
4.2.2 Erstanwendung	.....	83
4.2.3 Paralleldesign	.....	86
4.2.4 Crossover	.....	87
4.2.5 Rollover	.....	88

4.2.6	Seamless Design	.....	89
4.2.7	Adaptives Design	.....	90
4.2.8	Outcome Trial	.....	91
4.2.9	PROBE-Design	.....	91
4.2.10	Pragmatic Trial	.....	92
4.2.11	Statistische Grundlagen	.....	93
4.2.12	Quality by Design	.....	103
4.3	Klinisches Prüfprogramm	.....	104
4.3.1	Ethische Normen	.....	104
4.3.2	Pharmakovigilanz	.....	106
4.3.3	Phase 1	.....	109
4.3.4	Phase 2	.....	119
4.3.5	Phase 3	.....	120
4.3.6	Phasenüberlappung	.....	125
4.3.7	Planung, Durchführung und Bericht einer klinischen Prüfung	.....	130
4.3.8	Operatives Management	.....	135
4.3.9	Market Access, Gesundheitssystem und Gesundheitsbehörden	.....	141
4.3.10	Sonderfall Pädiatrie	.....	146
4.3.11	Seltene/vernachlässigte Erkrankungen	.....	151
4.3.12	Submission und Approval – der Zulassungsprozess	.....	152
<b>5</b>	<b>Gesetzliche und regulatorische Rahmenbedingungen</b>	.....	160
5.1	Von der Leitlinie zur Gesetzgebung	.....	160
5.1.1	International Council for Harmonisation and Good Practice	.....	160
5.1.2	Leitlinien	.....	163
5.1.3	Qualitätsmanagement	.....	169
5.1.4	Arzneimittelgesetz	.....	170
5.1.5	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung	.....	173
5.2	Die klinische Studie im regulatorischen Kontext	.....	174
5.2.1	Unterlagen	.....	174
5.2.2	Genehmigung (Deutschland)	.....	180
5.2.3	EU-Verordnung 536/2014	.....	182
<b>6</b>	<b>Gibt es ein Erfolgsrezept?</b>	.....	184
6.1	Krankheitsbilder, Therapieoptionen und Entwicklungserfolge	.....	184
6.1.1	Blutdruck, Schlaganfall und Herzinfarkte	.....	184
6.1.2	Das Cholesterin und die Gefäße	.....	187

6.1.3	Prophylaxe und Therapie des Apoplex	.....	189
6.1.4	Blutzucker und mehr	.....	191
6.1.5	Angriffe von innen und außen – Probleme der Abwehr	.....	195
6.1.6	Atemwege offenhalten	.....	199
6.1.7	Wenn die Lunge von innen vernarbt	.....	202
6.1.8	Kampf dem Krebs	.....	205
6.2	Klinische Entwicklung – besondere Herausforderungen	.....	210
<b>7</b>	<b>Ökonomische Aspekte</b>	.....	212
7.1	Wirtschaftliches Umfeld	.....	212
7.2	Finanzierung und Budget	.....	215
7.2.1	Überall Risiko	.....	215
7.2.2	Alles im Plan	.....	218
7.2.3	Budgetierung für das kommende Jahr	.....	220
7.3	Personalmanagement	.....	220
7.3.1	Einige allgemeine Regeln	.....	220
7.3.2	Interne und externe Mitarbeiter	.....	221
7.3.3	Der Full Time Equivalent	.....	223
<b>8</b>	<b>Innovative Konzepte</b>	.....	228
8.1	Pharmakologische Innovation	.....	228
8.1.1	Personalisierte und stratifizierte Medizin	.....	228
8.1.2	Von der Chemie zur Biologie	.....	231
8.1.3	Integrierte Konzepte	.....	232
8.1.4	Kreative Innovation	.....	233
8.2	Operative Innovation	.....	234
8.2.1	Digital Trials	.....	234
8.2.2	Risikomanagement	.....	236
8.2.3	Prozesssteuerung	.....	236
8.3	The Big Picture – Quo vadis?	.....	238
	<b>Abkürzungen</b>	.....	241
	<b>Literatur</b>	.....	246
	<b>Der Autor</b>	.....	249
	<b>Sachverzeichnis</b>	.....	251

---

# Vorwort

---

Wie entsteht ein Medikament? Arzneimittelentwicklung ist *Hightech* an der Schnittstelle von Biologie, Chemie, Ethik, Informationstechnologie, Medizin, Pharmazie, Statistik und vielen weiteren natur- und geisteswissenschaftlichen Disziplinen. Das vorliegende Buch ermöglicht einen ersten Einblick in die Welt der Arzneimittelentwicklung, vom Verständnis der Krankheitsentstehung über das pharmakologische Wirkparadigma zu den konkreten Entwicklungsschritten. Es richtet sich an Ärzte und Apotheker, an Mitarbeiter in den Forschungs- und Entwicklungsbereichen der Arzneimittelindustrie, an Patienten, Prüfteams und Study Nurses, an alle, die sich auf die eine oder andere Weise mit der Entstehung von Medikamenten beschäftigen und einen Blick über den Zaun werfen möchten.

An vielen Stellen werden englische Fachbegriffe benutzt oder finden sich zusätzlich zu den deutschen Übersetzungen im Text. Sie sind kursiv gekennzeichnet. Die Verwendung der englischen Sprache für diese Begriffe trägt der Tatsache Rechnung, dass eine deutsche Übersetzung zwar möglich ist, im Arbeitsalltag aber selten genutzt wird. Die Kenntnis der originalsprachlichen Fachbegriffe erleichtert den Einstieg in vertiefende Literatur und hilft im Gespräch mit Fachkolleginnen und -kollegen. Die Begriffe *klinische Studie* und *klinische Prüfung* werden meist in gleicher Bedeutung verwendet. Eine *klinische Prüfung* setzt voraus, dass ein Medikament oder ein Medizinprodukt geprüft wird. Eine *klinische Studie* kann eine *klinische Prüfung*, oder auch eine nicht-interventionelle Studie oder Methodenstudie sein, wenn z. B. der Krankheitsverlauf anhand von Biomarkeruntersuchungen aufgeklärt werden soll. Der Begriff *klinische Studie* umfasst also sowohl *klinische Prüfungen* als auch *andere klinische Studien*.

Arzneimittelentwicklung ist ein weites Feld. Der Blickwinkel des vorliegenden Buches ist zwangsläufig geprägt vom Werdegang und Berufsweg des Autors. Für die medizinhistorischen Aspekte des einleitenden Kapitels habe ich die sehr zu empfehlende „Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin“ von W. Eckart [70] zu Rate gezogen. Die Beschreibung der statistischen Testverfahren basiert auf der „Methodik klinischer Studien“ von M. Schumacher und G. Schulgen [74], darüber hinaus hat mich Dr. Gerhard Nehmiz in Spezialfragen beraten. Wichtige Anregungen aus dem Buch „Planung und Budgetierung“ von R. Rieg [73] sind in das Kap. 7 eingeflossen. Aus den beiden online verfügbaren Publikationen „Protein Therapeutics“ (J. M. Carton, W. R. Strohl) und „Similarities and differences in the discovery and use of biopharmaceuticals and small-molecule chemotherapeutics“ (J. Samanen) habe ich Details zur Geschichte und Entwicklung der Biotechnologie übernommen. Am allermeisten verdanke ich meinen klinischen und klinisch-pharmakologischen Lehrern, Prof. Dr. Martin Middeke, Prof. Dr. Heinrich Holzgreve, Prof. Dr. Thomas v. Arnim, Dr. Birgit Gergelyfy, Dr. Thomas Beier, Dr. Waclaw Adamus †, Dr. Dr. Bernd Disse und Dr. Thor Voigt. Den vielen Kollegen in Forschung und Entwicklung bei Boehringer Ingelheim und in der Abteilung F&E Projektmanage-

ment unter Dr. Peter Bette habe ich Einblicke in die pharmakologische Grundlagenforschung und ein Verständnis der nichtklinischen Aufgabenpakete der Arzneimittelentwicklung zu verdanken. Die Poliklinik der LMU München, das Rotkreuzklinikum München, die frühere Hoechst AG und die Firma Boehringer Ingelheim haben es mir ermöglicht, über mehr als 27 Jahre an vielen spannenden Entwicklungsprojekten mitzuarbeiten. In diesen Zeiten habe ich viel erlebt und gelernt. Das vorliegende Buch wäre ohne die langjährige Tätigkeit ganz besonders in der Arzneimittelentwicklung bei Boehringer Ingelheim nicht möglich geworden. Für alle Aussagen und Interpretationen trage ich jedoch allein die Verantwortung.

Biberach an der Riss, Herbst 2017

*Matthias Klüglich*

# 1 Einleitung

## From *Bench to Bedside* oder Wissenschaft statt Voodoo

Seit Zehntausenden von Jahren sucht der Mensch nach Mitteln und Möglichkeiten, Krankheit zu heilen. Es liegt im Dunkel der Geschichte, wann erstmals Arzneistoffe gezielt einem Patienten zugeführt wurden, um sein Leiden zu lindern oder den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Eine unüberschaubare Vielzahl an Heilmitteln und Heilmethoden wurde ausprobiert und z. T. über lange Zeiträume angewandt. Die Hoffnung auf Heilung durch Intervention ist so alt, wie das Menschheitsgedächtnis reicht. Funde steinzeitlicher Kulturen zeigen Schädeltrepanationen, sie waren weit verbreitet.<sup>1</sup> Der Mediziner ist aus frühzeitlichen Sozialstrukturen nicht wegzudenken. Sein Wissen über Heilkräuter ist ebenso gefragt wie seine transzendentalen Erkenntnisse.

Das Bedürfnis nach Heilung schließt religiöse Dimensionen ein. Die Grenzen zwischen Arzt, Heiler und Schamane verfließen. Heilung hat in der Wahrnehmung des Patienten eine transzendente Komponente. Sie wird zur persönlichen Lebenserfahrung. Das individuelle Erleben besitzt eine eigene Wirklichkeit, die weder unterschätzt noch gar belächelt werden darf. Körper und Seele werden als gleichermaßen heilsbedürftig wahrgenommen. Die Worte der Bibel klingen vielen, die im westlichen Kulturkreis aufgewachsen sind, vertraut: „... der dir alle deine Sünde vergibt und heilet alle Gebrechen ...“ [1]. In anderen Religionen findet sich eine entsprechend enge Beziehung zwischen körperlichem und seelischem Heil. Heute widmet sich die Psychosomatik der Erforschung des Einflusses psychischen Befindens auf die somatische Gesundheit. Die Neuropsychimmunologie untersucht die Interdependenz von Nervensystem, Immunabwehr und seelischem Erleben.

Das individuelle Bewusstsein bildet die Brücke von der Innenwelt des Organismus zu seiner Umwelt. Heilung wird zuerst von einer positiven Interaktion mit dem sozialen Umfeld erhofft. Es liegt jedoch in der Natur des Menschen, Heilung darüber hinaus als von außerhalb des Ich kommende, von seelischen und sozialen Bezügen unabhängige, direkt körperlich wirksame Kraft denken zu wollen. Die Menschheit sucht nach Mitteln und Möglichkeiten, Krankheiten vorhersagbar und nicht abhängig von der seelischen Befindlichkeit des Patienten oder von religiösen Bedingungen bekämpfen zu können. Der Arzt beginnt, sich vom Priester und Schamanen zu lösen. Ob dabei materielle, rational erfassbare oder immaterielle Prinzipien eine Rolle spielen, bleibt lange Zeit irrelevant. Zu bruchstückhaft sind die Kenntnisse physiologischer und biochemischer Zusammenhänge. Wer heilt, hat Recht.

---

1 Eine Heilmethode, deren therapeutisches Konzept spekulativ bleibt.



Wie lassen sich Erkenntnisse über Heilmittel gewinnen, wovon sich Hinweise auf therapeutische Wirksamkeit ableiten? An erster und wichtigster Stelle steht die zufällige Beobachtung, verbunden mit hellwacher Aufmerksamkeit. Tiere lecken ihre Wunden – Speichelflüssigkeit hat tatsächlich aufgrund ihres Gehalts an Lysozym, Immunoglobulin A, Laktoferrin und Histatin eine antibakterielle Wirkung und das im Speichel enthaltene Opiorphin wirkt schmerzstillend. In der Bibel wird berichtet, dass Jesus einen Blinden heilt, indem er die Augen des Blinden mit Speichel bestreicht [1]. Der Schimmelpilz *Claviceps purpurea*, das Mutterkorn, befällt Getreide und war lange Zeit eine häufige Verunreinigung v. a. im Roggen. Die im Mutterkorn enthaltenen Alkaloide wirken vasokonstringierend. Aufgrund der hierdurch verursachten Durchblutungsstörungen kommt es nach Verzehr zu Halluzinationen und Bauchkrämpfen. Finger und Zehen können absterben, das klinische Bild wird als Ergotismus bezeichnet. Wie der Name des Pilzes andeutet, lässt sich aus diesen Eigenschaften aber auch eine therapeutische Wirkung ableiten. Die Inhaltsstoffe des Mutterkorns regen die Wehen an und fördern die Blutstillung nach der Geburt. Das haben aufmerksame Beobachter früh bemerkt. Ein weiteres Beispiel: die Bezeichnung der Tollkirsche als *Atropa belladonna*. Eine Tollkirschenvergiftung führt zu zentralnervösen Störungen, der Mensch wird toll. Wird atropinhaltige Flüssigkeit aber ins Auge getropft, weitet sich aufgrund der parasympholytischen Wirkung die Pupille. Große Augen und weite Pupillen werden als besonders schön wahrgenommen. Daher die Bezeichnung *Atropa belladonna* für die schwarze Tollkirsche. Auch das Warfarin,<sup>2</sup> das millionenfach zur Dauerantikoagulation eingesetzt wird, verdankt seine Entdeckung aufmerksamer Beobachtung und Neugier. In den 1920er-Jahren bemerkten Farmer eine gefährliche, manchmal sogar tödliche Blutungsneigung ihrer Kühe. Bei genauer Beobachtung stellten sie fest, dass die Tiere besonders dann bluteten, wenn sie feuchtes, leicht angegorenes Heu gefressen hatten. Ein Farmer brachte einen Ballen des verdächtigen Heus in ein biochemisches Labor. Es ließ sich zeigen, dass durch den Fermentationsprozess aus zwei Molekülen Coumarin das Dicoumarol wurde, ein Vitamin-K-Antagonist. Eine stärker wirksame Variante des Dicoumarol ist das bis heute eingesetzte Warfarin [2].

Die Reihe pharmakologisch aktiver Bestandteile von Pilzen, Früchten, Kräutern und Samen, deren therapeutische Wirkung der Wissenschaft oder dem Menschheitsgedächtnis bekannt ist, ließe sich fortsetzen. Die Symptome, die der Einnahme folgen, sind lange bekannt und vorhersehbar, ohne dass sich Ursache und Wirkung auf physiologischer und biochemischer Ebene beschreiben lassen. Das Wissen um die reproduzierbare, verlässliche Wirkung wird von Generation zu Generation und horizontal über die Grenzen von Volksgruppen und Gesellschaften hinweg weitergereicht. Neue therapeutische Konzepte werden auf Basis persönlicher oder gesellschaftlicher Erfahrung und aus der Tradition heraus entwickelt. Was früher einmal geholfen hat, wird weiter angewendet, manchmal auch verändert oder verfeinert.

Die Bezeichnung „Erfahrungsmedizin“ ist bis in die Gegenwart nicht unüblich und weckt als vermeintlicher Gegenentwurf zur „Schulmedizin“ die Vorstellung uralter Menschheitserfahrung. Im Bereich der nicht verschreibungspflichtigen Alltagsmedizin begegnen uns zahlreiche erfahrungsbasierte Behandlungskonzepte. Kamillentee wird eine wundheilende Wirkung zugeschrieben. Baldrian beruhigt, Hopfen hilft einzuschlafen. Das Gift der Eibe, Pfeil- und Mordgift, aber auch immer wieder naturheilkundlich eingesetzt, ist heute in der Behandlung von Krebserkrankungen unverzichtbar geworden. Die chinesische Kräutermedizin bezieht sich auf eine jahrtausendealte Tradition. Die Idee der Impfung entstand aus der Erfahrung heraus, dass

---

2 In Deutschland Marcumar®, mit vergleichbarem Wirkstoff.

- Verblindet oder offen?
- Statisch oder adaptiv?
- Explorativ oder konfirmatorisch?
- Auf Überlegenheit (*Superiority*), Nicht-Unterlegenheit (*Inferiority*) oder Gleichwertigkeit (*Equivalence*) ausgerichtet?

## Randomisierung

Random bedeutet zufällig oder stichprobenartig. Um das Jahr 1920 beschrieb R. A. Fisher (1890–1962)<sup>5</sup> die Randomisierung als Grundvoraussetzung eines Experiments, das statistisch belastbare Ergebnisse erzielen soll. Etwa 20 Jahre später übertrug Austin Bradford Hill (1897–1991) das von Fisher postulierte Prinzip der Randomisierung auf klinische Prüfungen. Fisher war Mathematiker, Biologe und Genetiker. Bradford Hill war ein Arzt, der sich epidemiologischen Fragestellungen widmete und die Fähigkeit besaß, eine Brücke von der theoretischen Wissenschaft in die praktische Durchführung zu schlagen [21]. In einer klinischen Prüfung ist Randomisierung die zufallsgesteuerte Zuteilung zu einer von mehreren möglichen, per Design festgelegten Behandlungen. Randomisierung vermeidet *Bias*<sup>6</sup> in der Behandlungszuteilung. Dadurch werden nicht nur die Studienergebnisse verlässlicher. Es steigt auch die Wahrscheinlichkeit, Effekte überhaupt nachweisen zu können. Eine Behandlungszuweisung kann sequenziell und offen randomisiert oder, besser, mit einer Verblindung kombiniert werden. Offene, unverblindete Randomisierung ist wiederum anfällig für *Bias*.

### Beispiel

Eine offene Randomisierungsliste gibt sequenziell entweder das aktive Medikament oder Placebo vor. Patient 1 erhält Behandlung B, Patient 2 erhält Behandlung A, Patient 3 erhält Behandlung A usw. Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten der Reihe nach aufgerufen werden. Dem nächsten Patienten in der Reihe wartender Kandidaten soll die jeweils nächste Behandlung nach Randomliste zugeteilt werden. Das sequenzielle Vorgehen kann aber leicht untergraben werden. Durch bewusstes oder unbewusstes Vorziehen oder Wartenlassen eines Patienten kann sich ein *Bias* einschleichen.

*Bias* bei randomisiertem, aber unverblindetem Design lässt sich durch *Allocation Concealment* verhindern. Die Medikationsabgabe erfolgt dann durch einen unabhängigen Apotheker. Grundsätzlich ist aber für randomisierte Studien ein verblindetes Design vorzuziehen.

Der Randomplan enthält die zufallsgenerierte Verknüpfung der Patientennummer mit der Behandlung oder Medikationsnummer. Die Verknüpfung ist meist in Blöcke aufgeteilt. Besonders in Studien mit niedriger Teilnehmerzahl pro Prüfzentrum wird dadurch sichergestellt, dass alle Behandlungsmöglichkeiten am Prüfzentrum auch wirklich vorkommen. Ein Viererblock bedeutet, dass sich unter vier aufeinander folgenden Zuweisungen *jede* der möglichen Behandlungen *mindestens einmal findet*. In einer Studie mit zwei Therapiearmen würde also jede der

<sup>5</sup> Ronald Aylmer Fisher, nach dem der *Fisher's Exact Test* benannt ist.

<sup>6</sup> *Bias* kann als Befangenheit oder Voreingenommenheit übersetzt werden, s. auch Kap. 4.2.11.

Behandlungen A und B mindestens einmal bei vier sequenziell randomisierten Patienten vorkommen.

Eine Randomisierung erfolgt nicht zwingend im Verhältnis 1:1. Bei lebensbedrohlichen oder anderweitig schweren Erkrankungen, wenn die Hoffnung der Patienten auf Besserung durch Studienteilnahme sehr groß ist, kann in placebokontrollierten Studien in einem Verhältnis randomisiert werden, das die aktive Behandlung begünstigt, z. B. im Verhältnis 3:2. Bei unbalancierter Randomisierung ist die Chance des einzelnen Patienten größer, das aktive Prüfmedikament zu erhalten. Aus rationaler Sicht ist ein Vorteil gegenüber Placebo noch nicht bewiesen, und das muss den Patienten auch klar und deutlich mitgeteilt werden. Dennoch liegt oft die Hoffnung von Patient, Prüfarzt und auch Sponsor auf der neuen Therapie und auf diese möglicherweise verzweifelte Hoffnung darf man, solange wissenschaftlich vertretbar, eingehen. Eine unbalancierte Randomisierung erhöht die Attraktivität der Studie.

Zu Recht sehr selten genutzt wird ein als adaptive Randomisierung bezeichnetes Verfahren. Bereits im Begriff steckt ein Widerspruch, denn die reine Zufallszuteilung erlaubt keine Anpassung. Vor allem bei Studien mit sehr kleinen Fallzahlen kann es dennoch sinnvoll sein, die Wahrscheinlichkeit der Zuweisung zu einer bestimmten Behandlungsgruppe adaptiv zu erhöhen. Wenn zufällig eine Behandlung deutlich unterrepräsentiert ist, die Gesamtfallzahl aber bald erreicht ist, wird mittels Adaptation überzufällig häufig in die bislang zu wenig zugewiesene Behandlung randomisiert. Bei einer anderen Form der adaptiven Randomisierung wird die Chance, einer bestimmten Gruppe zugeteilt zu werden in dem Maße erhöht, wie in dieser Gruppe eine gute Wirkung beobachtet wurde. Diese Form der adaptiven Randomisierung wird in der klinischen Entwicklung aber praktisch nicht genutzt. Das Prinzip scheitert bereits daran, dass eine kontinuierliche Interimauswertung der Daten vorliegen müsste, was aus statistischen Gründen nicht möglich ist.

### Kontrolle durch Placebo

Schon immer wurden neue Arzneistoffe an Menschen getestet und mit der eigenen Erfahrung verglichen. Geht es dem Patienten *besser als erwartet*, wird der Erfolg dem Arzneimittel zugeschrieben. Geht es ihm schlechter als erwartet, so war es nur ein verzweifelter Versuch, zu helfen. Im „als erwartet“ steckt ein Vergleich. Die Erwartung des behandelnden Arztes beruht auf der Erinnerung an Patienten mit derselben Erkrankung, die nicht das neue Heilmittel erhielten. Er vergleicht, historisch, mit früheren Patienten. Als Kontrolle in klinischen Studien ist der historische Vergleich jedoch problematisch. Rahmenbedingungen, Lebensgewohnheiten, Diagnosekriterien und Therapiemöglichkeiten ändern sich. Die Prognose der Erkrankung hat sich gebessert, weil die Ernährung gesünder als früher ist. Die Erinnerung, persönlich oder in publizierter Form, täuscht. Sie ist selektiv, v. a. dramatische Verläufe bleiben präsent. Manche Verzerrung lässt sich zwar in historisch kontrollierten Studien bewusst ausschließen. Diagnostische Kriterien und Therapieverläufe z. B. können anhand von Patientenakten retrospektiv überprüft werden. Dennoch ist der Erkenntnisgewinn aus historischen Kontrollen grundsätzlich gering. Der Vergleich mit der historischen Erfahrung eignet sich eher für eine *Hypothesis Generation* und noch nicht für einen Wirksamkeitsnachweis.

Was ist ein Placebo? Der Begriff Placebo wurde zunächst benutzt, um ganz allgemein die Behandlung mit einem als pharmakologisch unwirksam angesehenen Scheinmedikament zu beschreiben. Im Jahr 1863 verabreichte der Arzt Austin Flint (1812–1886) seinen Rheumapatienten eine extrem verdünnte Tinktur aus Bitterholz, von der er annahm, dass sie wirkungslos ist. Der Zustand der Patienten besserte sich dennoch, woraus Quint schlussfolgerte, dass die Er-

krankung selbstlimitierend ist. Er nahm an, sicherlich zu Recht, dass der Glaube, ein wirksames Medikament zu erhalten, die Genesung fördert. Das lateinische Wort *placebo* bedeutet „ich werde gefallen“. Die Übersetzung erklärt die heutige Bedeutung des Begriffs jedoch nicht. Seine ursprüngliche Verwendung geht auf einen Brauch zurück. Seit dem 14. Jh. rezitierten bestellte Klageweiber bei Beerdigungen den neunten Vers des 116. Psalms. Dieser lautet in der lateinischen Bibelübersetzung, der Vulgata, *placebo Domino in regione vivorum*, übersetzt „Ich werde dem Herrn gefallen im Lande der Lebendigen“ [1]. Weil die Klageweiber nicht die eigentlich Trauernden waren, sondern sich diesen lediglich zum Verwechseln ähnlich verhielten, wurde das erste Wort der rezitierten Psalmzeile zum Begriff für das Nachahmen eines Originals. Ein Placebo war jemand, der einen anderen nachmacht [22].

Eine Kontrolle in Zusammenhang mit einer *interventionellen* Studie ist eine konkrete, per Protokoll vorgesehene Behandlung, die als Vergleich für die Prüfsubstanz dient. Diese Vergleichsbehandlung gilt, ebenso wie die Behandlung mit Studienmedikament, als Intervention. Sie ist nicht einfach keine Behandlung. Sie kann sich auch nicht auf eine außerhalb der Studie befindliche Patientengruppe beziehen. Allerdings gibt es Ideen, Placebogruppen aus verschiedenen interventionellen klinischen Prüfungen zusammenzufassen und als Vergleich für unterschiedliche Wirkstoffe zu nutzen. Damit ließe sich die Fallzahl in den jeweiligen Placebogruppen individueller Studien reduzieren. Allerdings müsste das Design der beteiligten Interventionsstudien sehr ähnlich, möglichst identisch sein. An der Forderung nach Vergleichbarkeit des Designs und an der operativen Schwierigkeit, klinische Daten zwischen Sponsoren auszutauschen, scheitert das *Pooling* von Placebogruppen meist.

## Verblindung

Verblindung verhindert *Bias*, dient der Glaubwürdigkeit der Daten, der *Data Integrity*, und wird deshalb in klinischen Prüfungen sehr ernst genommen. Als doppelblind wird eine Studie bezeichnet, wenn weder Patient noch Prüfarzt die Behandlungszuweisung kennen. Auch die für die Studie verantwortlichen Projektleiter, Studienkoordinatoren, Datenmanager, Statistiker, Onsite Monitore, das gesamte *Trial Team* bleiben bei einer doppelblinden Studie bis zum Datenbankschluss verblindet. Der Randomcode findet sich auf einer computerisierten Liste, auf die nur ein vom Studienteam unabhängiger Mitarbeiter Zugriff hat. Unvermeidbare Entblindungen, wenn z. B. in der pharmakokinetischen Analytik Plasmawerte gemessen werden, sind organisatorisch vom Studienteam zu isolieren. Manchmal ist eine lückenlose Verblindung aufgrund der spezifischen Eigenschaften der Intervention nicht möglich. Wenn z. B. für eines der Medikamente regelmäßig eine Dosiskorrektur erfolgen muss, für das andere jedoch nicht, lässt sich nur mit unangemessen hohem Aufwand eine tatsächliche Verblindung der Behandlungen erwirken. Unterscheiden sich lediglich Aussehen oder Anwendungsart, wie bei Medikamenten, die mit verschiedenen Inhalationsgeräten inhaliert werden, kann mittels *Double-Dummy*-Technik verblindet werden. Dabei erhält jeder Patient zunächst scheinbar beide Behandlungen. Nur eins der beiden Prüfpräparate enthält jedoch aktive Prüfsubstanz, während das andere Präparat in Wirklichkeit ein Placebo ist.

Viele Prüfarzte können der Versuchung nicht widerstehen, nach Hinweisen auf die tatsächliche Behandlung zu suchen, selbst wenn ihnen bewusst ist, dass Verblindung aus regulatorischen und wissenschaftlichen Gründen unerlässlich ist. Sie sind fest davon überzeugt, persönlich von *Bias* frei zu sein. Ein beliebtes Verfahren, um das Verblindungsgeheimnis zu lüften, ist der Zungentest auf Bitterkeit. Fast alle Wirkstoffe schmecken bitter, Placebos jedoch nicht. Letzteren werden nur dann Bitterstoffe, wie z. B. Chinin, zugesetzt, wenn es sich um Trinklösungen

handelt. Besonders neugierige Prüfarzte nehmen von Infusionen einen Tropfen auf die Zunge, oder Zerschneiden eine der vom Patienten zurückgebrachten Tabletten oder öffnen eine Kapsel, um sie auf Bitterkeit zu testen. Solches Verhalten ist weder pfiffig noch ein Spaß. Es ist unwissenschaftlich und schadet in letzter Konsequenz der Belastbarkeit der Studienergebnisse, und damit zukünftigen Patienten.

Mit dem Begriff Dreifachverblindung soll ausgedrückt werden, dass nicht nur Patient und Prüfarzt, sondern alle an der Studie unmittelbar beteiligten Personen, auch im Team des Sponsors, gegenüber der tatsächlichen Behandlung verblindet sind. Im allgemeinen Sprachgebrauch der klinischen Entwicklung hat sich diese Bezeichnung aber nicht durchgesetzt. Der beschriebene Sachverhalt, Verblindung des gesamten Studienteams, gilt i. d. R. auch für Studien, die als doppelblind bezeichnet werden.

Wenn von Anfang an erwartet wird, dass eine Stichprobe inhomogen ist, kann per Protokoll festgelegt werden, wie viele Patienten mit einem bestimmten Merkmal mindestens oder höchstens in die Studie aufgenommen werden sollen. Die Randomisierung wird in Strata durchgeführt. Mittels Stratifizierung lässt sich vermeiden, dass zufällig oder nichtzufällig eine bestimmte Gruppe überrepräsentiert wird und die Ergebnisse verzerrt.

#### Beispiel

Ein neues Medikament zur Behandlung der rheumatischen Arthritis soll getestet werden. Der Wirkstoff greift in das immunologische Geschehen ein, indem er die Aktivität eines Interleukins hemmt. Manche Patienten wurden bereits früher mit einem ähnlichen Medikament behandelt, andere nicht. Diejenigen, die bisher noch keine vergleichbare Therapie erhalten haben, werden als *treatment naïve* bezeichnet. Es könnte sein, dass die beiden Patientengruppen, mit und ohne Vorbehandlung, unterschiedlich auf den neuen Wirkstoff reagieren. Der Anteil von *Treatment-naïve*-Patienten, also solcher, die noch nie mit einem Interleukinantagonisten behandelt wurden, liege bei ca. 85 % aller Patienten. Auch die 15 % vorbehandelten Patienten sind von Interesse und sollen nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Das Gesamtergebnis soll für die Stichprobe repräsentativ sein, sie soll das Verhältnis Vorbehandelter/Nichtvorbehandelter korrekt widerspiegeln. Der Anteil vorbehandelter Patienten darf nicht zufallsbedingt oder aufgrund eines Selektions-Bias<sup>7</sup> höher liegen als in der Gesamtpopulation. Vor erstmaliger Zuteilung der Medikation muss der Prüfarzt daher für jeden Patienten den Behandlungsstatus, also ob es eine Vorbehandlung gab oder nicht, erfassen. Das Randomisierungsprogramm ist so aufgesetzt, dass jeweils nur eine vordefinierte Zahl von Patienten mit und ohne Vorbehandlung randomisiert werden kann. Prüfarzt und Patient müssen wissen, dass, sobald 15 % vorbehandelte Patienten oder 85 % nicht-vorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen wurden, die Randomisierung für diese Patienten geschlossen wird.

Für kleine Studien kann es sinnvoll sein, die Randomisierung nach Merkmalen zu stratifizieren. Das zufallsbedingte Ausbalancieren einzelner Merkmale greift nämlich erst bei großen Zahlen. Potenzielle Einflussfaktoren wie der Vorbehandlungsstatus im o. g. Beispiel, können bei kleiner

<sup>7</sup> Vorbehandelte Patienten sind vielleicht besonders an einer Studienteilnahme mit einem neuen Wirkstoff interessiert.

# 6 Gibt es ein Erfolgsrezept?

Soll für die Zukunft sinnvoll geplant werden, dann lohnt ein Blick in die Vergangenheit. Welches *Target* war erfolgreich? Welches Produkt hat alle Hürden genommen und sich auf dem Markt durchgesetzt? Erfolg definiert sich nach dem erzielten Fortschritt, aber auch nach der kommerziellen Umsetzung. Erfolg in der Arzneimittelentwicklung ist dabei nur bedingt steuerbar. Unerwartete Hindernisse ebenso wie überraschende Glückstreffer machen die Entwicklungsarbeit spannend.

## 6.1 Krankheitsbilder, Therapieoptionen und Entwicklungserfolge

### 6.1.1 Blutdruck, Schlaganfall und Herzinfarkte

Eine chronische Hypertonie hat prognostische Relevanz. Das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenschäden ist umso größer, je länger die Hypertonie besteht und umso höher der Blutdruck ist. Der Hochdruck an sich verursacht selten Beschwerden. Erst bei sehr hohen Werten treten Symptome wie Schwindel, Kopfschmerz und Konzentrationsschwäche auf.

Lässt sich eine organische Ursache des Bluthochdrucks diagnostizieren, z. B. eine Nierenarterienstenose, ein Phäochromozytom oder ein Conn-Syndrom, liegt eine sekundäre Hypertonie vor. Eine Arteriosklerose mit Verlust der Wandelastizität führt zur isolierten systolischen Hypertonie. Bleibt die Ätiologie des Bluthochdrucks unbekannt, handelt es sich um eine primäre oder essentielle Hypertonie. Oft liegt bei diesen Patienten eine familiäre Belastung vor. Adipositas, natriumreiche Ernährung und überwiegend sitzende Lebensweise erhöhen bei prädisponierten Personen das Hypertonierisiko. Normal ist ein systolisch/diastolischer Blutdruckwert bis 140/90 mmHg. Für die Blutdrucklangzeitmessung gelten ein Tagesmittel bis 135/85 mmHg und ein Gesamtmittelwert von 130/80 mmHg als Obergrenze. Eine Untergrenze für den normalen Blutdruck gibt es nicht.

Der Nachweis der Gültigkeit der Blutdrucknormalwerte wurde über die Senkung des erhöhten Blutdrucks unter eine willkürlich festgelegte Grenze geführt. Mit anderen Worten, da sich bei medikamentöser Absenkung des Blutdrucks unter einen Zielwert von 140/90 mmHg die kardiovaskuläre Prognose verbessert, ist diese Grenze sinnvoll. Diabetiker und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko profitieren von einer stärkeren Blutdrucksenkung. Die Validierung der medikamentösen Therapie, also der Nachweis, dass die Behandlung zu einer Prognoseverbesserung führt, wurde in klinischen Studien mit Praxisblutdruckmessung durchgeführt.

Franklin D. Roosevelt starb noch an den Folgen eines massiv erhöhten Blutdrucks. Wenige Jahre später standen erstmals wirksame Blutdrucksenker zur Verfügung. Manche, wie das Hydralazin, werden heute noch verwendet. Etliche der frühen Antihypertonika wurden allerdings wegen ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils inzwischen wieder vom Markt genommen.

Diuretika wirken entwässernd und gleichzeitig vasodilatierend. Der Wasserverlust wird in kurzer Zeit wieder ausgeglichen. Die Vasodilatation bleibt jedoch bestehen und senkt dauerhaft den Blutdruck, so die vereinfachte Theorie. Betablocker blockieren die sympathische Signalübertragung. Die Blockade führt zwar zu einer leichten Vasokonstriktion peripherer Arterien, was theoretisch einen geringfügigen Blutdruckanstieg verursachen könnte. Der Effekt der Sympathikusreduktion überwiegt aber. Propranolol war der erste Betablocker. Im Jahr 1963 publizierte B. Pritchard eine kleine Studie mit 24 Patienten, von denen 16 eine Hypertonie und acht eine Angina pectoris hatten. Sowohl bei den Hypertonikern als auch bei normotensiven Patienten mit Angina pectoris ließ sich eine deutliche Blutdrucksenkung nachweisen [43]. Inzwischen gibt es mehr als 20 verschiedene, kardi selektive Betablocker. Für Diuretika und Betablocker konnte in großen interventionellen Studien nachgewiesen werden, dass sie das Risiko eines Herzinfarkts reduzieren. Calciumantagonisten blockieren den Calciumeinstrom in die glatte Muskelzelle und führen über eine Reduktion der Gefäßspannung zur Blutdrucksenkung. Bei den Calciumantagonisten lassen sich Dihydropyridintyp und Verapamiltyp, zu dem auch Diltiazem zählt, unterscheiden. Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin und Nitrendipin wirken schnell und können zur notfallmäßigen Blutdrucksenkung eingesetzt werden. Sie verursachen eine periphere Vasodilatation und wirken leicht frequenzbeschleunigend, während der Verapamil-Typ neben der Blutdrucksenkung den Puls verlangsamt.

ACE-Hemmer binden das Angiotensin Converting Enzym und verhindern so die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II, das eine stark vasokonstringierende Wirkung besitzt. Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1(AT1)-Blocker blockieren direkt die Angiotensinrezeptoren der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand. Reninantagonisten hemmen Renin und reduzieren so die Aktivierung der Renin-Angiotensin-Kaskade. Die Reninproduktion wird durch das Nebennierenrindenhormon Aldosteron gefördert. Das Mineralokortikoid Aldosteron, das die Natriumrückresorption fördert, hat auch selbst eine blutdrucksteigernde Wirkung. Aldosteronantagonisten senken den Blutdruck.

ACE-Hemmer sind, wie Betablocker, auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz geeignet. In einer weithin beachteten Studie, der HOPE-Studie, ließ sich nachweisen, dass der ACE-Hemmer Ramipril protektiv bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wirkt, selbst wenn noch keine Herzinsuffizienz vorliegt [44]. AT1-Blocker wie Valsartan, Olmesartan oder Telmisartan werden ebenfalls sowohl als Antihypertensiva wie auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Ein prophylaktischer Nutzen bei Hochrisikopatienten ließ sich nachweisen. Aliskiren bindet das Enzym Renin, das die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I katalysiert. Spironolacton hemmt das Mineralokortikoid Aldosteron. Reninantagonisten, AT1-Blocker, ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten greifen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) ein und führen so zu einer Blutdrucksenkung. In der ONTARGET-Studie wurde untersucht, ob das intensive Herunterregulieren des RAAS durch Kombination der beiden Behandlungsprinzipien ACE-Hemmung und AT1-Rezeptorblockade einen prognostisch besonders günstigen Effekt hat. Dies war nicht der Fall. Im Gegenteil, die Kombination erhöht das Risiko für einen Nierenschaden [45]. Aliskiren setzt am Beginn der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade an, Spironolacton an dessen Anfang und Ende. Beide senken den Blutdruck. Ähnlich wie Telmisartan in der ONTARGET-Studie, wurde auch der Effekt des Aliskiren zusätzlich zum ACE-Hemmer bei normotensiven Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung untersucht. Eine Verbesserung der Prognose konnte in der zusätzlich mit Aliskiren behandelten Gruppe nicht beobachtet werden, im Gegenteil, es kam häufiger zu einer potenziell gefährlichen Hyperkaliämie [46].

Abbau der Protease-Inhibitoren zu bremsen und damit höhere Wirkspiegel bei besserer Verträglichkeit zu ermöglichen. Gegen neuere Protease-Inhibitoren wie Nelfinavir, Amprenavir und Atazanavir finden sich weniger resistente HI-Viren, was gegenüber den älteren Präparaten einen wichtigen Vorteil darstellt. Der jüngste Vertreter der Klasse der Protease-Inhibitoren, Tipranavir, hat keine Peptidstruktur. Gegen Tipranavir entwickeln sich deshalb weniger Resistenzen als gegen die Protease-Inhibitoren auf Peptidbasis. Tipranavir ist auch bei fortgeschrittener Resistenz gegen Protease-Inhibitoren noch wirksam. *Attachment*-Inhibitoren und *Entry*-Inhibitoren verhindern den Eintritt von HI-Viren in die Wirtszelle. Sie blockieren entweder die Bindung des Virus an den CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-Rezeptor durch Besetzung der Glykoproteinbindungsstelle am Virus selbst, oder sie blockieren die Co-Rezeptoren (CCR5 [*c-c Chemokine Receptor Type 5*] und CXCR4 [*c-x-c Motif Chemokine Receptor Type 4*]) der T-Lymphozyten. Fusionsinhibitoren verhindern die Verschmelzung der Virus-hülle mit der Zellwand. Integraseinhibitoren wie Raltegravir (Isentress®) hemmen ein anderes zentrales Enzym des HIV-Stoffwechsels, die Integrase. Sie wird benötigt, um die Virus-DNA in die Wirt-DNA zu integrieren. Mittlerweile ist auch der komplexe Vorgang der Virusreifung so weit aufgeklärt, dass eine pharmakologische Intervention möglich ist. Sogenannte Maturase-Inhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Eine HIV-Infektion sollte früh und möglichst intensiv mittels Kombination mehrerer antiretroviraler Medikamente therapiert werden (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART). *Hit early and hard*. Ziel ist es, den Ausbruch der Erkrankung AIDS zu verhindern. Ähnlich wie bei der Tuberkulose gelingt es nicht, die HIV-Infektion komplett zu eliminieren. Durch Dauerbehandlung kann sie aber soweit unter Kontrolle gebracht werden, dass ein nahezu normales Leben möglich ist.

Was lässt sich aus der klinischen Entwicklung der AIDS-Medikamente lernen?

### **Vor die Therapie haben die Götter die Aufklärung der Pathogenese gestellt**

Die Geschichte der Entwicklung antiretroviraler Medikamente macht deutlich, dass eine profunde Kenntnis pathophysiologischer Zusammenhänge die wichtigste Voraussetzung für den Erfolg ist. Zunächst musste die Vorgehensweise des Virus aufgeklärt und die Einzelschritte des Zellbefalls, der Einbau der Virus-DNA in das Genom des Zellkerns und die Virusreplikation aufgeklärt werden. Erst danach war es möglich, Moleküle zu suchen, die Schlüsselpositionen besetzen und damit den Lebens- und Vermehrungszyklus des Virus unterbrechen. Das Andocken des Virus an die Zelle wird durch die *Entry*-Inhibitoren blockiert. Fusionsinhibitoren verhindern die Verschmelzung der Viruswand mit der Zellwand. Durch Bindung von Wirkstoffen an die reverse Transkriptase wird die Umwandlung der Virus-RNA in DNA verhindert. Der Einbau des Virusgenoms in das Zellgenom wird durch die Integrase-Inhibitoren gestoppt. Protease-Inhibitoren bringen den Bauplan für die Replikation eines neuen Virus durcheinander. Der Siegeszug der antiretroviralen Therapie wäre ohne die Grundlagenforschung und die Aufklärung der pathogenetischen Zusammenhänge einer HIV-Infektion nicht möglich gewesen.

### **Bei großem *Unmet Medical Need* muss es schneller gehen**

Üblicherweise dauert eine klinische Entwicklung vier bis zehn Jahre. Zahlreiche, aufeinander aufbauende klinische Prüfungen müssen geplant, durchgeführt und ausgewertet werden. Allein die Planung einer multizentrischen, multinationalen Studie dauert mindestens zwölf, manchmal bis zu 24 Monate. Je nach Rekrutierungsgeschwindigkeit, Behandlungsdauer pro Patient und Fallzahl kann es noch mehrere Jahre dauern, bis die Studie abgeschlossen ist. Für



Auswertung und Berichterstellung müssen nochmals einige Monate veranschlagt werden. Die erfreulich schnelle Aufklärung der pathogenetischen Zusammenhänge der HIV-Infektionen ebnete den Weg für eine Reihe potenzieller Therapien. Die Hoffnung auf eine wirksame AIDS-Therapie war bei den Betroffenen groß. Verständlicherweise wollten AIDS-Patienten Ende der 1980er-Jahre nicht jahrelang auf eine wirksame Therapie warten und inzwischen sterben. Besonders in den USA haben Patienteninteressengruppen intensive Diskussionen mit der Zulassungsbehörde FDA geführt. Die FDA akzeptierte deutlich verkürzte Entwicklungszeiten, um den Preis einer geringeren Beweiskraft des Studienprogramms. Den Patientenvertretern war bewusst, dass sie damit ein größeres Risiko eingehen. Die Verlässlichkeit des Nutzen-Risiko-Profiles zum Zeitpunkt der Zulassung war deutlich geringer, als dies üblicherweise für ein neues Medikament gefordert wird. Der Umfang der geforderten Daten und die Belastbarkeit der Datenlage wurde in Relation zur Dringlichkeit, zum *Unmet Medical Need*, gesehen und entsprechend reduziert.

### **Der Markt ist gnadenlos**

Patienten in Entwicklungsländern verfügen i. d. R. nicht über die finanziellen Ressourcen, um sich eine moderne HIV-Therapie zu leisten. Von vielen Non Governmental Organisations (NGO) wird daher gefordert, den Generika-Export in Entwicklungsländer schon vor Ablauf der Patentfrist zu genehmigen. Erfahrene Generika-Entwickler, z. B. in Indien, können jederzeit eigene Versionen aller gängigen HIV-Medikamente zur Verfügung stellen. Was auf den ersten Blick sinnvoll und ethisch geboten erscheint, nämlich kostengünstige Alternativen schon vor Patentablauf zur Verfügung zu stellen, birgt bei genauer Betrachtung ein Risiko. In Entwicklungsländern frei verkäufliche Generika könnten ihren Weg in die reichen Industrienationen finden. Der Markt für das patentgeschützte Medikament würde einbrechen. Langfristig stünde weniger Kapital für die AIDS-Forschung zur Verfügung, denn kein Unternehmen kann ohne Aussicht auf *Return on Investment* in Forschung und Entwicklung investieren (s. Kap. 2.2). Spezielle Programme zur Direktabgabe von AIDS-Medikamenten an Patienten, in der Zusammenarbeit zwischen Pharmafirmen und lokalen Gesundheitsorganisation bieten eine Möglichkeit, dieses Dilemma zu adressieren.

### **Rheumatoide Arthritis**

Entzündliches Rheuma ist eine Autoimmunerkrankung. Synovialschleimhaut und andere körpereigene Gewebe vorwiegend des Skelett- und Bewegungsapparats werden vom Immunsystem fälschlicherweise als fremd eingestuft und attackiert. Eine genetische Prädisposition spielt in den meisten Fällen eine Rolle. Die häufigste Form des entzündlichen Rheumas ist die rheumatoide Arthritis. Äußerst schmerzhaft Gelenkentzündungen zählen zu den zentralen Symptomen. Im Endstadium sind die Gelenke steif und verformt. Auch innere Organe, wie Lunge oder Herz können betroffen sein.

Gegen die starken Schmerzen der entzündeten Gelenke werden symptomatisch Analgetika gegeben. Kortikosteroide und NSAIDs mildern die Entzündungsaktivität. Sie werden auch bei vielen anderen, nicht-rheumatischen Formen von Gelenk-, Muskel- und Sehnenentzündungen eingesetzt. Die Basistherapie der rheumatischen Arthritis besteht aus wöchentlich dosiertem Methotrexat. Methotrexat wirkt wie die anderen *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARD) Sulfasalazin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Cyclosporin A, Azathioprim und Gold unspezifisch immunsupprimierend. Leflunomid, das in den 90er-Jahren gezielt als mildes Immunsuppressivum entwickelt wurde, hemmt die Dihydroorotat-Hydrogenase, ein Enzym des

# Sachverzeichnis

5-Fluorouracil	207	Bias	79, 81, 91, 94
6-Mercaptopurin	207	Big Data	233
Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion (ADME)	35, 60, 62f, 65, 77, 119, 125	Biologicals	32, 35f, 45, 51, 61f, 66, 231
Acridinium	200	Biomarker	34
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)	195	Biosimilar	29, 124
Adalimumab	198	Bioverfügbarkeit	63, 114
Adaptives Design	90	Bleomycin	207
Adriamycin	207	Blockbuster	212f, 228, 233
Adverse Event	106	Bortezomib	208
Afatinib	208f	Budgetierung	128, 135, 217f, 220
Aliskiren	185	Bundesamt für Strahlenschutz	181
Allopathie	13, 15	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	146, 180
Alteplase	189	Busulfan	207
Ames-Test	55	Canagliflozin	193
Amprenavir	196	Captopril	76
Anakinra	198	Carboplatin	207
Analytik	42	Carmustin	207
Anti-drug Antibody (ADA)	59	Case Report Form	137
Apoplex	189	Cerivastatin	188
Arbeitnehmerüberlassung	222	Certolizumab	198
Area under the Curve (AUC)	61, 63f	Chemistry, Manufacturing, Control	40
Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	162, 173	Chinese Food and Drug Administration (CFDA)	142
Arzneimittelgesetz (AMG)	170	Chlorambucil	207
Asthma bronchiale	147, 199ff	Chloroquin	197
Atazanavir	196	Chlorthalidon	186
Atenolol	187	Chorea Huntington	22
Atorvastatin	188	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	149, 199ff
Attrition Rate	68	Cisplatin	207
Audit	169	Clinical Development Plan	67f, 74
Azathioprim	197, 203f	C <sub>max</sub>	61
Azathioprin	207	Common Technical Document (CTD)	152
Basket-Trial	229	Compassionate Use	159
Bayes	90	Corrective Action - Preventive Action (CAPA)	169
Behörde, lokale	181	Crossover	87
Benefit-Risk Assessment	175	Cyclophosphamid	207

Cyclosporin A	197	Fludarabin	207
Cytarabin	207	Fluorouracil	208
Dabigatran	76, 190f	Fluvastatin	188
Dacarbazin	207	Folinsäure	208
Dapagliflozin	193	Food and Drug Administration (FDA)	143
Data Monitoring Committee	83, 89, 102, 124	Formoterol	200
Datenbank, klinische	136	Forschung, chemische	33
Daunorubicin	207	Freelancer	222
Declaration of Helsinki	105	Full Time Equivalent (FTE)	218, 223
Development Safety Update Report	109	Galenik	41
Diabetes mellitus	191	Gantt Chart	68f, 72
Digital Trial	234	Gefitinid	208
Docetaxel	207	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	145
doppelblind	81, 83	Genotoxizität	55
Dose Limiting Toxicity	86	Gentherapie	22, 168, 232, 239
Doxyrubicin	207	Gesundheitskosten	212f
Drop-out	101	Gesundheitssystem	212
Dysharmonie	13, 23	Glibenclamid	192
Efavirenz	195	Glimepirid	192
Embolie	189	Glycopyrronium	200
Empagliflozin	193	Gold	197
Enalapril	76	Good Clinical Practice (GCP)	162
End-of-Phase 2 Meeting	77	Good Laboratory Practice (GLP)	51, 163
Endpunkte	96	Good Manufacturing Practice (GMP)	161
Entscheidungsbaum	72f	Grundlagenforschung	26, 28
Epixaban	190f	Halbwertszeit	61, 64
Erfahrungsmedizin	12	Harmonie	13, 21f
Erlotinib	208	Hepatitis	212
Erstanwendung	76, 83, 109	HERG-Kanal	118
Etanercept	198	Hexamethonium	110
Ethikkommission	180	High Throughput Screening (HTS)	28, 34
EU-Verordnung 536/2014	182	Homöopathie	15
European Medicines Agency (EMA)	144	Humoralpathologie	13f
evidenzbasiert	18f	Hydralazin	184
Exenatid	193	Hydrochlorothiazid	186f
Expected Monetary Value-Analyse	237	Hydroxychloroquin	197
Explorativ	94, 123	Hydroxydaunorubicin	207
Fahrsimulator	117	Hyperlipidämie	187
Fallzahl	94	Hypertonie	32f, 184, 187
Feasibility	123	idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)	97, 202f
Fehler der ersten Art	98	Imatinib	208
Fehler der zweiten Art	98	Immunotoxizität	56
First Pass Effect	60	Indacaterol	200
First-in-Class	75	Indinavir	195
Flowchart	139f	Infliximab	198

Informed Consent	16, 87, 151, 162, 170, 177	Mevastatin	188
Inspektion	169	Microdose-Studie	119
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	120, 142, 145	Mikronucleus-Test	55
Insulin	192	Minimal Anticipated Biological Effect Level (MABEL)	111
Interactive Response Technology	92	Modellierung	64
Interaktion	113, 118, 125, 176f	Moxifloxacin	118
Interaktionsstudie	63	Mukoviszidose	22
Interimsanalyse	102	Multiple Rising Dose	63, 76, 84
International Council for Harmonisation (ICH)	161	Multiplizitätskorrektur	100
Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	177	Mutation	23
Investigator's Brochure	175	N-Acetylcystein	203f
Irinotecan	207	Nebenwirkung	107
Kanzerogenität	56	Nelfinavir	196
Kaplan-Meier-Methode	100	Nevirapin	195
Karzinom	205	New Biological Entity (NBE)	29
Kausalitätsbewertung	107	New Chemical Entity (NCE)	29
Kompartimentmodell	61	Niereninsuffizienz	63, 116
Konfirmatorisch	95, 121, 123	Nifedipin	185
Kooperation	215	Nintedanib	202f, 205, 208f
Kortikosteroid	197, 200, 204	Nitrendipin	185
Kosten-Nutzen-Betrachtung	141	No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)	56, 110f
Krankheitsmodelle	117	Nullhypothese	96, 98
Krebs	205	Odds Ratio	99
Lamivudin	195	Off Label	146
Launch	78, 121	Off Target	28, 32, 85
Lead Optimization	34	Offshoring	222
Leberinsuffizienz	63, 116	Olmesartan	185
Leflunomid	197	Olodaterol	200
Leitlinien	163	Orphan Disease	25, 151
Linagliptin	193	Outcome Trial	91
Liraglutid	193	Outsourcing	222
Lomustin	207	Oxaliplatin	207
Lovastatin	188	Oxaplatin	208
Lungenentzündung	27	Paclitaxel	207
Market Access	141	Pädiatrischer Entwicklungsplan	146ff
Maximalkonzentration	61, 64	Paralleldesign	86
Maximum Tolerated Dose	85f, 112	Patent	37
Me-too	75	Patentschutz	37
Medizin, personalisierte	228	Patient-Reported Outcome	120, 198
Medizin, stratifizierte	228	Patienten, alte	116
Metaanalyse	103	Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	180
Metformin	192	Pemetrexed	207
Methotrexat	197, 207	Periodic Safety Update Report	109
Metoprolol	187		

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	143	Saquinavir	195
Pharmakodynamik	60	Saxagliptin	193
Pharmakokinetik	60	Scale-up	40
Pharmakologie, experimentelle	46f	Schlüssel-Schloss-Prinzip	18, 29, 32
Pharmamärkte	142	Seamless Design	89
Phasen der klinischen Entwicklung	125ff	Serious Adverse Event	106f
Phototoxizität	54	Sicherheitspharmakologie	46, 48
Pioglitazon	193	Signaldetektion	108f
Pirfenidon	202ff	Signaturenlehre	14, 18
Placebo	80	Signifikanz	98
Plasmaproteinbindung	62	Simulation	64f
Pneumonie	27	Simvastatin	188
Populationspharmakokinetik	63	Single Rising Dose	63, 76, 83f
Pragmatic Trial	92	Sitagliptin	193
Pravastatin	188	Sofosbuvir	212
Prednison	207	Sorafenib	208
Proarabazin	207	Source Data	137
PROBE-Design	91f	Spironolacton	185
Projektplanung	128	Stabilität	42, 44f
Proof of Principle (PoP)	31, 73, 76, 117, 119, 201	Standardarbeitsanweisung (SOP)	169
Propranolol	185, 187	Stickstoff-Lost	207
Prüfbroschüre	175	Stratifizierung	82f
Prüfplan	138, 175	– stratifizierte Medizin	228
Psychometrie	117	Streptokinase	189
Qualitätskontrolle	44	Studienbericht	139
Quality by Design	103	Studienprotokoll	78
Raltegravir	196	Sulfasalazin	197
Ramipril	76, 185	Sunitinib	208
Randomisierung	79	Target	26, 32, 34, 36, 50, 54
Rekrutierung	135f	– Engagement	45
Repaglinid	192	– Identifizierung	26
Reproduktionstoxizität	53	– Product Profile (TPP)	31, 67
Rezeptor	27, 29, 48, 59	Telmisartan	185
Rhabdomyolyse	188	Testverfahren	98
Rheumatoide Arthritis	197	Thalidomid	53
Risiko, relatives	99	Theophyllin	200
Ritonavir	195	Thorough-QT	117
Rituximab	198	– Thorough QT-Studie	125
Rivaroxaban	190f	Timolol	187
Roflumilast	47, 200	Tiotropium	200
Rolover	88	Tipranavir	196
Rosiglitazon	193f	tissue Plasminogen Activator (tPA)	189
Salbutamol	200	Tocilizumab	198
Salmeterol	200	Torsade de Pointes	118
		Toxikologie	49
		Toxizität, akute	51

Toxizität, chronische	51	Verteilungsvolumen	61, 64
Translation	30	Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften	171
Trastuzumab	208	Vildagliptin	193
Triamteren	187	Vinblastin	207
Troglitazon	193f	Vincristin	207
Umbrella-Trial	229f	Vinorelbin	207
Unerwünschtes Ereignis	106f	Vitamin-K-Antagonisten	190, 203
Unmet Medical Need	25f, 57, 74, 88, 142	Ximelagatran	190f
Urokinase	189	Zidovudin	195
Valsartan	185	Zulassung	154, 156, 158
Verapamil	185	Zytogenese-Test	55
Verblindung	81		
Verpackung	42		

