

# Wie entstehen Innovation und Fortschritt?

## Zur Diskussion um "Scheininnovationen" und "echte Innovationen"

Von Hans-Nikolaus Schulze-Solce

Innovation im Sinne von Fortschritt wünschen wir uns alle, sie ist an sich nicht strittig, Strittig ist, was ist Innovation und was wollen wir für welche Innovation bezahlen. Die Finanzierbarkeit kann dabei nicht ignoriert werden und die Frage nach dem Wert von Innovationen ist verständlich. Leider hat sich um die Frage des Wertes eine unglückliche Debatte entwickelt. Unglücklich deshalb, weil auf der Basis von Vorurteilen und mangelnder Sachkenntnis eine falsche Vorstellung von Innovation entstanden ist, die in dem Unwort "Scheininnovationen" gipfelt. Der "Schein Innovation" wird die „richtige“ oder „echte“ Innovation gegenübergestellt.

Die Gesundheitspolitik hat es sich zur Aufgabe gemacht, die „echte“ bzw. „richtige“ Innovation zu fordern. Das ist eine erfreuliche und lobenswerte Absicht. Inwieweit die Maßnahmen des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) diese Absicht unterstützen, erscheint aus meiner Sicht fraglich. Dies liegt zum großen Teil am mangelnden Verständnis von Innovation und wie Innovation entsteht.

Zunächst möchte ich einige Mythen durchleuchten, die sich um den Begriff Analoga alias Me-Too alias "Scheininnovationen" gebildet haben. Dann werde ich aus der Sicht eines forschenden Arzneimittelherstellers beschreiben, wie Innovation entsteht und worauf die Bereitschaft beruht, in die Forschung zu investieren.

### **Erster Mythos: Analoga sind austauschbar, überflüssig, wertlos**

Das ist falsch. Analoga sind durchaus nicht gleich. Wäre das der Fall, warum musste dann Lipobay als einziger Lipidsenker vom Markt gezogen werden? Warum ist von der Gruppe der H-2-Blocker zur Behandlung der Magenübersäuerung und von Geschwüren im Magen-Darmtrakt selbst auf dem damaligen Entwurf der Positivliste der erste Vertreter, Cimetidin

nicht mehr enthalten gewesen? Weil durchaus teilweise relevante Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von analogen Substanzen in einer Therapiekategorie bestehen.

In der Welt der Antibiotika hat die Entwicklung vom nur injizierbaren Penicillin mit schmalen Spektrum zu oral verabreichbaren Breitbandpenicillinen nur durch Veränderung von analogen Substanzen stattgefunden. Oft ist erst der zweite oder dritte Vertreter einer Substanzklasse zum Therapiestandard geworden.

Auf Vorteile in der Anwendbarkeit von pharmazeutischen Innovationen soll nicht zusätzlich eingegangen werden. Aber es ist anzumerken, dass anders zu sein in der Medizin und der Biologie schon einen Wert darstellt. Auf dem Prinzip biologischer Vielfalt beruht das ganze Prinzip der Evolution.

In der Behandlung von Krebs haben wir heute Chancen und Überlebensraten, die man sich früher kaum erträumt hätte. Schaut man den Fortschritt des einzelnen Moleküls an, sind es alles nur kleine Schritte, die sich summieren.

Fazit: Analoga sind weder ohne weiteres austauschbar, überflüssig oder wertlos. Sie repräsentieren das Prinzip des wissenschaftlichen Fortschritts. Es gibt keine „echten“ und keine "Scheininnovationen", es gibt nur kleinere und größere Innovationen.

### **Zweiter Mythos: Analoga haben überhohte Preise, sie sind immer teurer (als was?)**

Das ist ebenso falsch. Wie viele Untersuchungen (u. a. von IGES<sup>1</sup>) gezeigt haben, ergibt sich in analogen Wirkstoffklassen in Abhängigkeit von Ähnlichkeit und Zeitpunkt des Markteintritts eher das Gegenteil. Es ergeben sich dadurch sogar Einsparungen für die Kostenträger,

1 IGES = Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH

### **Dritter Mythos: Die Entwicklungskosten von Analoga sind viel niedriger als von "echten" Innovationen**

Auch das ist falsch. Jede Variante eines Moleküls erfordert die volle Testung im Tierversuch und in der Klinik. Außerdem muss die pharmazeutische Qualität individuell nachgewiesen und Produktionsmethoden müssen entwickelt werden. Alles in allem erreichen die Entwicklungskosten ungefähr die gleiche Höhe wie bei einem Erstwirkstoff. Natürlich ist die Aussicht auf Erfolg, das heißt, dass das Wirkprinzip funktioniert, etwas größer und die Wahrscheinlichkeit, eine verträgliche Substanz zu haben, ist auch größer, selbst wenn auch hier nichts garantiert ist.

Das Risiko ist also größer bei neu eingeschlagenen Wegen. Die Entwicklungskosten des Moleküls - und die höchsten Ausgaben liegen in der späteren Entwicklungsphase - sind allerdings bei beiden etwa gleich.

#### **Wie Innovation entsteht**

Bleiben wir beim Risiko. Für neue Wirkstoffklassen, also Substanzen, die zur Zeit der Entwicklung noch kein Pendant auf dem Markt haben, ergeben sich folgende Anforderungen bzw. Risiken:

1. Die Substanz muss wirksam und sicher sein und sie muss den Mindestanforderungen an pharmazeutischer Qualität genügen. Das entspricht den ersten drei Hürden, die durch die Zulassungsbehörden überprüft werden.
2. Es ergibt sich das Risiko der Konkurrenz. Die dort entwickelte Substanz kann eher am Markt sein oder auch besser sein. (Die meisten neuen Wirkstoffklassen entstehen in Parallelforschung. Die Vorstellung, man kopiert mal schnell, was andere bereits erfolgreich eingeführt haben, ist ebenfalls falsch.)
3. Das neue Behandlungsprinzip muss sich in der Therapie und am Markt bewahren, Bis sich z. B. Beta-blocker und Statine in ihren jeweiligen Therapiegebieten durchgesetzt haben, ist ein Jahrzehnt vergangen. Erfolg oder Misserfolg einer neuen Substanz lässt sich schwer voraussagen.

Für den zweiten und besonders den dritten Punkt wächst das Risiko je pionierhafter man sich verhält, Je höher die Hürden, die zu überwinden sind, oder anders gesagt: je höher der Ausschuss, umso höher wird auch der Preis für das sein müssen, was übrig bleibt. Je größer die Unsicherheit für ein Resultat

solchen Aufwandes ist, eine entsprechende Belohnung zu bekommen (reward for innovation), desto geringer die Bereitschaft, in die Zukunft zu investieren. Wenn man damit rechnen muss, dass sich der Patentschutz durch Einschluss in die Festbetragsregelung de facto verkürzt, dann sinkt die Bereitschaft, Investitionsrisiken auf sich zu nehmen. Patent ist sicher nicht gleichbedeutend mit dem Nutzen der geschützten Substanz, aber in Abwesenheit eines verlässlichen Systems zur Nutzenbewertung, ist es leichtsinnig, das Grundprinzip des Schutzes geistigen Eigentums zu verletzen.

Der wahre Trugschluss, man könne „echte“ Innovationen oder sagen wir jetzt besser, nur die großen Schritte, durch Regulation erreichen, liegt in der falschen Vorstellung, man könne ins Labor gehen und die Wunschsubstanz bestellen. So ist es leider nicht, sonst wäre die Therapie für Krebs und AIDS längst gefunden. Man kann zwar Forschung planen aber nicht die Ergebnisse. Es ist ein Suchprozess, der durch Kenntnisse, besondere Techniken und Erfahrungen optimiert werden kann, der aber letztendlich trial and error bleibt. Die augenblicklich systematische Diskriminierung von Schrittinnovationen geht von der irrigen Meinung aus, jemand würde hunderte von Millionen Euro investieren, mit dem Ziel, eine Scheinnovation zu vermarkten.

Tatsächlich geht die Entscheidung zu forschen und zu entwickeln davon aus, zu verbessern. Das Bessere ist der Feind des Guten und wer nicht wagt, der gewinnt auch nicht. Bei allem Verständnis für die Notwendigkeit, den Anspruch besser zu sein auch zu belegen, muss darauf hingewiesen werden, dass evidence based medicine ad ultimo und Innovation sich letztendlich gegenseitig ausschließen. Und die oft zu hörende Meinung, „wozu brauchen wir das, was wir haben ist doch ausreichend“, bedeutet Stillstand.

#### **Das Beispiel Insulin**

Schauen wir uns ein paar Beispiele an, um die bereits angesprochenen Fragen konkret zu beleuchten. Dazu <sup>5011</sup> der Diabetes und seine Therapie dienen, weil Zuckerkrankheit und Insulin auch dem medizinischen Laien weitgehend bekannt sind.

1923 wurde erstmalig das Insulin von der Firma Lilly in die Therapie eingeführt. Ein Segen für die betroffenen Patienten und ein Meilenstein der Medizingeschichte. Wenn wir das für uns bewerten, dann wird man wohl relativ schnell Einigkeit erzielen und von

einem Breakthrough sprechen, einer „wahren, echten oder richtigen“ Innovation. In jedem Fall von einem großen Schritt nach vorn.

Was ist aber noch verbesserungsfähig? Das Wirkprofil hat in Wirkdauer und -Intensität, gegenüber dem fein regulierten physiologischen Insulinspiegelverlauf, einige Schwächen. Die Reinheit lässt zu wünschen übrig, der Produktionsaufwand ist nicht unerheblich und die Ausbeute schlecht. Schließlich wäre es natürlich ideal, wenn man Insulin nicht mehr spritzen müsste.

1982 kam das Humaninsulin. Das erste gentechnologisch hergestellte Arzneimittel überhaupt und das erste Mal das richtige menschliche Insulin. Denn bis dahin hatte man Insulin vom Rind und vom Schwein verwendet, gewonnen aus den Bauchspeicheldrüsen dieser Tiere.

Wie sieht die Bewertung aus heutiger Sicht aus? Klinisch ist der Unterschied zum Schweineinsulin unerwartet gering ausgefallen. Die geringere Anzahl immunologischer Reaktionen als auf Tierinsulin ist zu vernachlässigen und die Kontrolle des Blutzuckers nahezu identisch.

Pharmakologisch-klinisch nach heutiger Sicht eine „Scheininnovation“, die eine völlig oberflächige produktionstechnische Spielerei ohne klinische Relevanz darstellt. Wahrscheinlich würde man im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht lange mit der Einordnung in die Festbetragsgruppe warten. 1982 gab es noch keine Festbeträge, die gentechnologische Arzneimittelherstellung hat in Deutschland ein bisschen länger gebraucht, um anerkannt zu werden, hat sich aber letztendlich nicht aufhalten lassen. Gott sei Dank.

Heute wissen wir, dass wir den Bedarf an Insulin für die weltweit gestiegene Anzahl an Diabetikern aus Tierbauchspeicheldrüsen gar nicht mehr decken konnten und die Panik, die sich bei weiterer Verwendung von Rinderinsulin beim Auftreten von BSE entwickelt hatte, wollen wir uns gar nicht erst ausmalen.

Was ist am Humaninsulin verbesserungsfähig? Nach wie vor das Wirkprofil und die Anwendungsweise. Was wäre noch festzuhalten? Die Problematik, bei der Nutzenbewertung zum richtigen Urteil zu kommen, insbesondere, wenn man zu früh urteilt.

Insulinanaloga. Hier handelt es sich um Variationen des Insulinmoleküls, die eine veränderte Resorption

zur Folge haben und dadurch den Wirkeintritt und die Wirkdauer verändern. Es gibt kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga, die entsprechend angewendet, es erlauben, dem physiologischen Insulinspiegelverlauf näher zu kommen. Aus der Sicht des Patienten kann man sich das auch so vorstellen. Wenn ein Diabetiker eine Mahlzeit einnimmt, muss er ungefähr eine halbe Stunde vorher sein (Normal-) Insulin spritzen. Wenn er seine Essenszeit nicht genau planen kann, ist das unangenehm. Wenn er aus irgendeinem Grunde das Essen dann nicht eine halbe Stunde später einnimmt oder einnehmen kann, ist es noch unangenehmer. Dann rutscht er in die Unterzuckerung.

Wenn er mit kurzwirksamen Analoga eingestellt ist, kann er unmittelbar vor dem Essen oder sogar kurz danach spritzen. Das ist für die Betroffenen sehr viel besser. Die Patienten mögen deshalb diese kurzwirksamen Analoga. Sie sind natürlich teurer als die Normalinsuline, deswegen mögen sie die Krankenkassen nicht, vor allen Dingen, weil sie der Ansicht sind, dass das klinische Ergebnis im Sinne relevanter Endpunkte kaum verbessert ist.

Es gibt noch andere kontroverse Aspekte zum Thema Insulinanaloga. Aber das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat gerade begonnen, diese Fragen zu bearbeiten. Die Pharmaunternehmen sind gebeten worden, dazu Daten einzureichen. Es ist gewissermaßen ein laufendes Verfahren.

Für unsere Diskussion wollen wir festhalten: Schrittnovation, Wert der Innovation strittig. Hat man das schon vorher gewusst, war diese Entwicklung völlig unsinnig oder überflüssig? Hätte man lieber gleich sagen sollen, das Insulin ist heute schon so ausgereift, die Chance, klinisch relevant bessere Ergebnisse zu erzielen, ist gering, also nehmen wir von jedem Verbesserungsversuch Abstand. Zahlt die Anwendungserleichterung gar nichts? Würde man heute mit der Perspektive Festbetrag, noch einmal je den Versuch unternehmen; das Profil des Insulinmoleküls zu verbessern? Wenn das deutsche System weltweit wirksam wäre, ist die Frage mit nein zu beantworten.

Deutschland ist zwar ein großer Markt, aber solange in den USA die Verhältnisse anders sind, wird es das Streben nach und die Investition in Verbesserung weiter geben.

Seit Jahren wird nach einer Möglichkeit gesucht, Insulin auch ohne Spritzen in den Körper zu bekommen.

Mit Insulin beladene Pflaster zur Aufnahme über die Haut haben sich als Sackgasse erwiesen. Vielversprechender ist die Inhalation über die Lunge. Zurzeit hat die Firma Pfizer die Nase vorn. Sie werden ihr Produkt wahrscheinlich vor Lilly einführen. Denkt man an das Paradigma unserer Gesundheitspolitik, nur echte Innovationen zu fördern, in anderen Worten, die anderen mit der Aussicht auf unattraktive Festbeträge zu belohnen, müsste Lilly eigentlich die Entwicklung abbrechen. Da kann nur ein Oberflüssiges Analogon, eine "Scheininnovation" dabei heraus kommen. Lilly wird das wahrscheinlich nicht tun, denn man geht davon aus, dass das eigene Produkt besser sein wird als das von Pfizer.

Aber wie wird das unser Erstattungssystem sehen? Werden sie überhaupt die Vorteile für den Patienten honorieren? Denn natürlich wird pulmonales Insulin nicht so preiswert sein, wie inzwischen generisches Insulin ist. Die Schlussfolgerung wäre: Bleiben wir also lieber beim generischen Insulin. Wir entwickeln uns nicht weiter. Eine Einstellung, die Stillstand bedeutet und eine Niederlage im globalen Wettbewerb.

Man kann einwenden, Insulin gibt es schon fast hundert Jahre, die Entwicklung ist ausgereift. Es hat andere Ansätze zur Behandlung des Diabetes gegeben und es gibt sie weiterhin. Mutige neue Wege, keine Analoga. Einer davon war die Oberlegung, nicht nur die Bauchspeicheldrüse zu stimulieren, um mehr Insulin auszuschütten, sondern die Empfindlichkeit für Insulin an den Zellen zu erhöhen, um auf diese Weise dem Problem von zu wenig Insulinwirkung zu begegnen.

Die erste Substanz aus dieser Gruppe, der Glitazone, musste vom Markt genommen werden, die zweite und dritte sind noch verfügbar - gut, dass wir hier Analoga hatten. Der Blutzuckereffekt dieser Substanzklasse ist nicht unbedingt besser, trotzdem haben sie ihre Bedeutung in der Therapie und wer weiß, vielleicht wirkt sich das Wirkprinzip günstig auf die fortschreitende Progression des Typ 2 Diabetes aus. Das werden wir aber erst wissen, wenn die Substanzen längst generisch sind.

Ein anderes Beispiel: Das in Arizona lebende Gila-Monster frisst nur ein paar Mal im Jahr. Den Rest der Zeit schaltet es seinen Pankreas und die Insulinproduktion ab. Der Stoff, der bei Nahrungsaufnahme wieder anschaltet, heißt Exenatide, kürzlich in den USA unter dem Handelsnamen „Byetta“ auf den Markt

gekommen. In Deutschland wird es wahrscheinlich Ende nächsten Jahres eingeführt werden. Byetta® ist sozusagen ein intelligentes Insulin, genauer gesagt ein Inkretin, das nur arbeitet, wenn Blutzucker da ist. Das hat Vorteile.

Wie lange wird es dauern, bis Byetta® die Chance hat, die gleiche Evidenz vorzulegen, wie sie für Insulin bereits vorhanden ist? 5 Jahre, 10 Jahre? Wird die Evidenz dann auch besser sein? Wird man dabei möglicherweise Obersehen, dass es andere Vorteile gibt? Die Anforderungen sind hoch, aber die Herausforderungen, die Therapie noch besser zu machen, auch.

### **Innovation muss belohnt werden**

Jeder erwartet, dass die Möglichkeiten, Diabetes, Alzheimer, Krebs usw. zu behandeln, in 5 bis 10 Jahren besser sein werden als heute. Wer wird sich darum kümmern? Wer ist bereit, die notwendigen Investitionen zu tätigen, wenn die Hürden und damit die Risiken so hoch sind?

Innovationen erfolgen in großen und kleinen Schritten. Die kleinen sind genauso wichtig wie die großen. Es gibt keinen Fortschritt nur in großen Schritten. „Echte bzw. richtige“ Innovationen sind eine falsche Vorstellung, eine Hybris. Je höher man die Latte von Erwartungen und Hürden legt, umso teurer wird es werden.

Forschung kann man planen, die Ergebnisse nicht. Innovation muss belohnt werden, sonst wird keiner bereit sein, das Risiko der erheblichen Investitionen zu tragen. Wenn die Verhältnisse, wie sie zurzeit in Deutschland durch das Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) bestehen, in der ganzen Welt bestehen würden, dann würden die Investitionsentscheidungen anders aussehen. Daran zeigt sich, dass Jumbogruppen zum Einsparen zwar nützlich, aber ordnungspolitisch nicht tragfähig sind.

Eine Nutzenbewertung ist legitim, muss aber klinische, ökonomische und Patienten Outcomes und Interessen berücksichtigen. Sie muss fair und transparent sein. Sie muss vor allen Dingen mit dem Dilemma des richtigen Zeitpunktes fertig werden. Das Dilemma besteht darin, dass man so früh wie möglich wissen mochte, woran man ist und es aber leider viel Zeit braucht, bis man es tatsächlich wissen kann.

Wichtig ist: Wir müssen Chancen nutzen, nicht blockieren. ©gpk