



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 11  
September 2020  
ISBN 2364-916X

# Europäisches HTA-Verfahren: Fortschritte und Fallstricke

---

**HEFTE DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG**

HEFT 1

**Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse**

HEFT 2

**Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?**

HEFT 3

**Adaptive Pathways – Chancen und Risiken**

HEFT 4

**AMNOG 2.0 – Informationsprobleme**

HEFT 5

**Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?**

HEFT 6

**Arztinformation via Software: Wege und Ziele**

HEFT 7

**Arztinformation via Software – Orientierung oder Steuerung?**

HEFT 8

**Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken**

HEFT 9

**Kontextuelle Evidenz – Wege zur gezielten Therapie**

HEFT 10

**Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?**

HEFT 11

**Europäisches HTA-Verfahren: Fortschritte und Fallstricke**

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

[HTTPS://WWW.AERZTEZEITUNG.DE/KOOPERATIONEN/PLATTFORM-ZUR-NUTZENBEWERTUNG](https://www.aerztezeitung.de/kooperationen/plattform-zur-nutzenbewertung)

# Inhalt

EDITORIAL

**„Ich bin überzeugt von Europa – als Erbe der Vergangenheit und Hoffnung für die Zukunft“** 6

PETER LIESE

**Europäische Nutzenbewertung – die Sicht der europäischen Politik** 8

ORTWIN SCHULTE

**Verhandlungsperspektiven zur EU-HTA-Verordnung** 10

SABINE MAYRHOFER / HARALD ENZMANN

**Das Zusammenspiel von Zulassung und Nutzenbewertung** 16

MARCUS C. GUARDIAN

**Nutzenbewertungen und Early Advice des EUnetHTA** 30

EDITH FRÉNOY

**Europäische Nutzenbewertung: Die Perspektive der Industrie** 38

THOMAS KAISER

**Perspektive des IQWiG zur europäischen Nutzenbewertung – ein Zwischenruf** 44

ANTJE BEHRING

**Nutzenbewertung im europäischen Kontext – Blickweise des G-BA** 52

STEFAN HUSTER

**Aktuelle Fragen der Festsetzung der Erstattungsbeträge** 62

---

FLORIAN STAECK

**Die fachlichen Hürden sind benannt – die EU-Staaten müssen politisch Farbe bekennen** 70



# Ziele der Plattform

Seit der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 verfügt Deutschland über ein inzwischen etabliertes und weitgehend anerkanntes ‚lernendes System‘ zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens (Health Technology Assessment, HTA). Die Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden).

Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und der Krankenkassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kassenverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe gemacht, im kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten, angewendet und weiterentwickelt werden,
- ob und inwieweit patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,

- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung, z. B. auch bei der Weiterentwicklung der gesetzlichen Rahmenbedingungen zum AMNOG, zu ermöglichen.

Zudem verstärkt sich durch den 2018 von der Europäischen Kommission eingebrachten Verordnungsentwurf die europäische Perspektive beim Health Technology Assessment innovativer Arzneimittel. Die Begleitung des Spannungsfeldes zwischen der etablierten nationalen Bewertung und der angestrebten europäischen HTA-Harmonisierung ist ebenfalls ein zentrales Anliegen der Plattform.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich, über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. und die Xcenda GmbH an.

## **Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung**

# „Ich bin überzeugt von Europa – als Erbe der Vergangenheit und Hoffnung für die Zukunft“

Von Professor Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserin, lieber Leser!  
Als Titel für dieses Editorial dient ein Zitat – das der Rede der Bundeskanzlerin vor dem Europäischen Parlament zu Beginn der deutschen EU-Ratspräsidentschaft am 8. Juli 2020 entnommen ist. Das Thema ‚Gesundheit‘ zieht sich dabei als roter Faden durch die Rede, dominiert allerdings weniger von der Diskussion über eine Konsolidierung der fragmentierten europäischen Nutzenbewertung, sondern von dem alles überschattenden Thema der Corona-Pandemie.

Gerade die Pandemie und der oft chaotische Umgang mit dieser globalen gesundheitlichen Herausforderung zeigt, wie wichtig derzeit eine gleichermaßen nüchterne und empathische politische Führung ist. Während die USA angesichts der Pandemie jegliche internationale Zusammenarbeit im Bereich Gesundheit aufkündigt und aus der Weltgesundheitsorganisation austritt, tritt Frau Merkel in ihrer Rede für Grundrechte und Zusammenhalt ein.

Uneingeschränkt gilt die Notwendigkeit des Zusammenhalts auch für das Thema ‚Fortschritte und Fallstricke beim Europäischen HTA-Verfahren‘, dem Thema dieses Berichtshefts. So liegt dem Heft die ‚Vision eines konvergierenden Nutzwert-Begriffs innerhalb der EU‘ zugrunde.

- Die ersten beiden Beiträge widmen sich dabei dem aktuellen parlamentarischen Verfahren. Aufgrund des eigenen ärztlichen Erfahrungshintergrunds und als Sprecher der EVP-Fraktion im Ausschuss für Umweltfragen und Volksgesundheit des Europäischen Parlaments ist Peter Liese tief mit der Materie vertraut. Trotz der bedauerlichen Verzögerung sind die aus seiner Sicht formulierten Bedenken überwindbar und das parlamentarische Verfahren wird seinen Lauf nehmen. Ministerialrat Ortwin Schulte leitet das Referat für Gesundheitspolitik in der Vertretung der Bundesrepublik Deutschland in Brüssel. Sein Beitrag eröffnet einen tiefen Blick in die Meilensteine und Schwie-

rigkeiten des Verhandlungsfortschritts im Trilog zwischen der EU-Kommission, dem Europäischen Rat und dem Europäischen Parlament.

- Die Vorbildfunktion des Regelwerks der Europäischen Zulassungsbehörde EMA für den Vorschlag einer EU-HTA-Verordnung wird im Beitrag von Herrn Schulte mehrmals aufgegriffen und in den Ausführungen von Sabine Mayrhofer und Harald Enzmann seitens des BfArM vertieft. Letzterer ist seit 2018 ‚Chair‘ des ‚Committee for Proprietary Medicinal products for Human Use‘ (CHMP) und somit an zentraler Stelle in den europäischen Zulassungsprozess eingebunden. Zwar seien Unterschiede zwischen der europäisch einheitlich gehaltenen Bewertung von Nutzen und Risiko und der aktuell nationalen Beurteilung des (Zusatz-) Nutzens unvermeidbar. Allerdings gilt es durch intensiven Austausch mit den verschiedenen Entscheidungsträgern die jeweiligen Evidenzanforderungen anzunähern oder zumindest widerspruchsfrei zu gestalten.

- Einen Einblick in die Arbeitsweise und Arbeitsfelder des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) vermittelt der Beitrag des Chief Operating Officers, Marcus Guardian. Derzeit arbeiten 83 HTA-Organisationen aus mehr als 30 Ländern im Rahmen von EUnetHTA zusammen.

- Edith Frénoy ist beim europäischen Pharmaverband für den Bereich Market Access zuständig und stellt aus Sicht der Industrie spezifische Verbesserungsvorschläge vor – wie die gemeinsame Definition der Anforderungen; die Beteiligungsrechte der Industrie; die Bindungswirkung der Berichte, die Definition des rechtlichen Rahmens und die Sicherstellung der Vereinbarkeit mit dem AMNOG.

Die beiden folgenden Beiträge geben die Perspektive zentraler deutscher Akteure wider:

- In seinem ‚Zwischenruf‘ verweist Herr Kaiser (IQWiG) auf die Notwendigkeit von Vollständigkeit und Transpa-

renz im europäischen Nutzenbewertungsverfahren. Weiterhin ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die spezifische Versorgungssituation der Länder bzw. Gesundheitssysteme zu berücksichtigen.

- Aus Sicht des G-BA reflektiert die Leiterin der Abteilung für Arzneimittel, Frau Behring, die Entwicklungen rund um den Verordnungsvorschlag. Dabei wird sich der langfristige Erfolg von EUnetHTA letztendlich daran messen lassen, ob und wie weit erwartete Vorteile für die beteiligten Akteure tatsächlich auch eintreten werden.

- Abschließend berichtet Herr Huster von der Arbeit der Schiedsstelle und verweist darauf, dass eine Europäisierung des HTA bei dem deutschen Governance-Problem (GKV-Spitzenverband entscheidet über Zusatznutzen und verhandelt nachfolgend den Preis) einen Ausweg eröffnen könnte, jedoch bei anderen zentralen Problemen des AMNOG-Verfahrens (wie der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der Bindung der Preisfindung an den G-BA-Beschluss) nicht förderlich erscheint.

Ein, offener und kontroverser Austausch ist gerade angesichts zunehmend autokratischer Tendenzen in vielen Ländern ein Privileg, das es zu pflegen und zu schützen gilt. Das Berichtsheft gibt einen Überblick über die oft konfliktären Perspektiven zum Verordnungsvorschlag der Kommission. Der eingangs erwähnte Zusammenhalt ergibt sich dabei durch das gemeinsame Anliegen aller Akteure, die Versorgung der Patienten zu optimieren und langfristig zu sichern. In diesem Sinne bedanke ich mich herzlich bei den ReferentInnen und TeilnehmerInnen der teils virtuellen Veranstaltung sowie bei den SponsorInnen, ohne deren Unterstützung der Austausch gar nicht möglich wäre.

**Kontakt:**

**[joerg.ruof@r-connect.org](mailto:joerg.ruof@r-connect.org)**

# Europäische Nutzenbewertung – die Sicht der europäischen Politik

Dr. Peter Liese | Mitglied des Europäischen Parlaments

*Die Etablierung eines europäischen HTA-Assessments gestaltet sich als langwieriger Prozess, der vielfältigen Abstimmungsbedarf insbesondere mit großen Mitgliedsländern ausgelöst hat. Die daraus erwachsenen Verzögerungen sind bedauerlich, denn im Status quo werden die Potenziale einer besseren Zusammenarbeit von Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen nicht ausreichend ausgeschöpft. Die bisherigen parlamentarischen Beratungen haben deutlich gemacht, dass alle dabei geäußerten Bedenken überwindbar sind. Dem kann auch eine stufenweise Einführung der europäischen Nutzenbewertung Rechnung tragen, die derzeit erwogen wird.*

Das Verfahren um die Einführung eines europäischen HTA-Assessments ist eines der zentralen und wichtigsten Verfahren der europäischen Gesundheitspolitik der vergangenen Jahre. Es zeichnet sich durch vielfältigen Abstimmungsbedarf und einen sehr langwierigen Prozess aus. Über die vergangenen Jahre wurden jedoch verschiedentlich Fortschritte erzielt. So ist das Europäische Parlament auf viele der Bedenken, die einige der großen Mitgliedstaaten im Rahmen der Subsidiaritätsrüge vorgebracht haben, bereits im Frühjahr 2019 eingegangen. Kontinuierliche Beratungen finden zudem in den Arbeitsgruppen des Ministerrates statt.

Die verzögerte bzw. noch nicht vorhandene Gesetzgebung ist bedauerlich und führt verschiedentlich zu Problemen:

- So werden zum Beispiel personelle und institutionelle Ressourcen nicht optimal genutzt. Hochqualifizierte Wissenschaftler und die entsprechenden nationalen Institutionen wie zum Beispiel IQWiG oder G-BA führen in den verschiedenen Ländern mehrmals die gleiche Arbeit durch. Vielfältig werden ähnliche Prozesse wiederholt – woraus Ineffizienzen resultieren.
- Auch seitens der Unternehmen ergeben sich Vielfachbelastungen. Erforderliche Unterlagen sind in jedem Land separat einzureichen, obwohl sich die wissenschaftliche Bewertung zum Beispiel eines Überlebensvorteils von drei Monaten etwa in Frankreich nicht von Deutschland oder den Niederlanden unterscheiden sollte.
- Zudem werden derzeit die Potenziale, die in einer besseren Zusammenarbeit von Zulassung und HTA-Verfahren auf europäischer Ebene liegen, nicht genutzt. Durch eine bessere Vernetzung dieser beiden Verfahren wäre eine Optimierung der Effizienz und Steuerung hinsicht-



lich Innovationen zu erreichen. Sehr frühzeitig könnte so zum Beispiel Unternehmen signalisiert werden, welche Moleküle relevante Innovationen bzw. einen relevanten Mehrwert darstellen und wo eher von Scheinnovationen auszugehen ist.

Die Bedenken, die es hinsichtlich eines vereinheitlichten europäischen HTA-Verfahrens gibt, sind bekannt und wurden im parlamentarischen Verfahren umfassend diskutiert. Diese sind ernst zu nehmen, stellen sich jedoch als überwindbar dar. Wenn man beispielsweise die intensiv erörterte Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet, so ist selbstverständlich möglich, dass in Rumänien, Deutschland oder Portugal unterschiedliche Standardbehandlungen in einem Therapiegebiet vorherrschen. Dies ist auf europäischer Ebene zu berücksichtigen und spricht

dann eher für eine inklusive Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also die Einbeziehung verschiedener möglicher Komparatoren. Grundsätzlich kann durch eine solche Vorgehensweise vermieden werden, dass die nationalen HTA-Institutionen die europäischen Assessments verdoppeln bzw. wiederholen. Ausnahmesituationen sind denkbar. In diesen Fällen kann eine wissenschaftliche Zusatzanalyse auf nationaler Ebene sachgerecht und erforderlich sein.

Derzeit zeichnet sich ein stufenweises Vorgehen bei der Einführung einer europäischen Nutzenbewertung ab. So könnten sich europäische HTA-Verfahren beispielsweise zuerst auf Arzneimittel aus dem Indikationsgebiet der Hämato-Onkologie fokussieren. Aufgrund des in der Regel bedrohlichen Krankheitsverlaufes scheint hier besondere Dringlichkeit geboten und verzögerte Markteintritte, die sich durch nationale HTA-Verfahren häufig ergeben, sind hier aus Sicht der Patienten als besonders problematisch einzuschätzen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass in den nächsten Monaten ein gemeinsamer Standpunkt der Mitgliedstaaten erarbeitet wird, der dann mit Kommission und Parlament im Trilog abgestimmt, und bis Ende 2020 im Gesetzgebungsverfahren umgesetzt wird. Die künftige Vorgehensweise sollte sich durch deutlich mehr Verbindlichkeit als die bisherige Joint Action 3 auszeichnen. Eine Ansiedlung des europäischen HTA-Assessments unter dem Dach der Europäischen Zulassungsbehörde EMA ist nicht avisiert. Dagegen zeichnet sich eine enge Anbindung an die Europäische Kommission ab, mit starkem Einfluss der Mitgliedstaaten. Die Nutzung der hohen personellen und institutionellen Kompetenz der Mitgliedstaaten wird dabei eine große Bedeutung zukommen.



**Dr. Peter Liese** ist Mitglied der CDU und des Landesvorstandes der CDU in Nordrhein-Westfalen. Von 2012 bis 2018 war er im CDU-Bundesvorstand tätig. Er studierte Medizin in Marburg, Aachen und Bonn Medizin und praktizierte viele Jahre in einer Gemeinschaftspraxis für Allgemeinmedizin und Innere Medizin. Seit 1994 ist er Mitglied im Europäischen Parlament und dabei unter anderem Mitglied und Koordinator (Sprecher) der EVP im Ausschuss für Umweltfragen, Volksgesundheit und Lebensmittelsicherheit. Liese ist zudem Vorsitzender der CDU-NRW Europagruppe.

# Verhandlungsperspektiven zur EU-HTA-Verordnung

Ministerialrat Ortwin Schulte | Leiter des Referats für Gesundheitspolitik in der Ständigen Vertretung der Bundesrepublik Deutschland bei der EU, Brüssel

*Die Ausgangslage ist durch einen sehr langwierigen Prozess gekennzeichnet, die Spannungslinien ziehen sich über die EU-Kommission, den Europäischen Rat und das Europäische Parlament (EP) hinweg. Die Zuständigkeitsverteilung zwischen der Europäischen Union und ihren Mitgliedstaaten im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich ist komplex. Der Vorschlag für eine EU-HTA-Verordnung strebt an, unter weitgehender Übernahme des Regelungsvorbildes der Zulassung auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu harmonisieren. Bestehende Bedenken mit Blick auf das Subsidiaritätsprinzip sollten durch eine rechtssicher formulierte Charakterisierung der EU-HTA-Bewertung adressiert werden. Ein weiteres Feld intensiver Diskussion stellen Abstimmungsprozesse bei der Entscheidungsfindung dar. Durch den Ausbruch der COVID-19-Krise ist das laufende Gesetzgebungsverfahren in nicht vorhersehbarer Weise unterbrochen worden. Die begrenzten Kapazitäten der europäischen Gesundheitspolitik müssen nun gemäß aktueller Prioritäten neu verteilt werden. Mögliche positive Effekte einer – den Sachverstand der HTA-Stellen in den Mitgliedstaaten einbeziehenden – EU-Regelung auf die Effizienz der Systeme sind zu berücksichtigen.*

**A**usgangslage  
Der nach einem auch für Verhältnisse in der Europäischen Kommission ungewöhnlich langwierigen Vorbereitungsprozess vorgelegte Vorschlag für eine EU-HTA-Verordnung wird seit Januar 2018 von den beiden Mitgesetzgebern der EU verhandelt. Während das Europäische Parlament – zunächst mit der spanischen Sozialistin Soledad Cabezon-Ruiz als Berichterstatterin, der in der neuen Legislaturperiode des Europäischen Parlaments der deutsche Sozialdemokrat Tiemo Wölken folgte – seine Stellungnahme im 2018 abgab und nach den Europawahlen für die neue Legislaturperiode im EP bestätigte, hat der Rat noch keine förmliche Position bezogen.

Unter bislang fünf Ratsvorsitzen (Bulgarien, Österreich, Rumänien, Finnland und Kroatien) wurden intensive Verhandlungen auf Ebene der Ratsarbeitsgruppe Pharma geführt, jedoch noch keine förmliche Position beschlossen, weder ein Gemeinsamer Standpunkt noch eine Allgemeine Ausrichtung. Zwei Jahre Verhandlungen im Rat ohne eine förmliche Annäherung einer Position kommen in der Rechtsetzung der Europäischen Union zwar bei politisch schwierigen Bereichen gelegentlich vor; es bleibt aber bemerkenswert, dass der in den letzten Jahren nahezu einzige umfassende Rechtsetzungsvorschlag der Europäischen Kommission im Bereich der europäischen Gesundheitspolitik so wenig vorankommt.

Interinstitutionell führt der langsame Verhandlungsfortschritt durchaus zu Spannungslinien, die Europäische Kommission klagt über eine angenommene Blockadehaltung des Rates und das Europäische Parlament wirft dem Rat ebenfalls Verzögerungstaktik vor. Im Folgenden werden einige Gründe dargelegt, auf denen diese Verhandlungslage beruht und abschließend ein Blick auf die COVID-19-Krise und ihren möglichen Einfluss auch auf das

## Meilensteine des Verhandlungsfortschritts

Zeitpunkt	Aktivität
Februar 2018	Subsidiaritätsrügen nationaler Parlamente
Juni 2018	Politische Orientierungsaussprache beim EPSCO-Rat
seit Juli 2018	gemeinsame Papiere DEU/FRA
Dezember 2018	gemeinsamer Brief der GesMin von DEU, FRA, ESP, POL, CZE und BGR

Abbildung 1: Politische Orientierungspunkte aus Sicht der Mitgliedsstaaten. Die Festlegung einer förmlichen Position zur EU-HTA-Verordnung steht nach wie vor aus.



**Ministerialrat Ortwin Schulte** ist Leiter des Referats für Gesundheitspolitik in der Ständigen Vertretung der Bundesrepublik Deutschland bei der Europäischen Union in Brüssel. Nach dem Studium der Rechtswissenschaften in Bonn und München begann er seine berufliche Laufbahn 1992 im Bundesgesundheitsministerium. Von 2001 bis 2005 leitete er das Gesundheitsreferat im Bundeskanzleramt und von 2005 bis 2007 die Task Force zur Europäischen Ratspräsidentschaft im Gesundheitsministerium. Im Anschluss übernahm er von 2008 bis 2016 das Referat ‚Grundsatzfragen der europäischen und internationalen Gesundheitspolitik‘. Seit 2011 ist er zudem Assoziationsprofessor an der Medizinischen und Pharmazeutischen Universität in Chisinau, Moldawien.

laufende Gesetzgebungsvorhaben EU-HTA geworfen (siehe Abb. 1).

## 2. Kompetenzverteilung zwischen EU und den Mitgliedstaaten in der Gesundheitspolitik

Die Zuständigkeitsverteilung zwischen der Europäischen Union und ihren Mitgliedstaaten im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich ist komplex, folgt aber einem seit Jahrzehnten bewährten Grundprinzip: Die Anforderungen an Qualität und Sicherheit werden im umfangreichen EU-Sekundärrecht nahezu vollständig harmonisiert. Vorläufiger Höhepunkt dieser Entwicklung war die Gründung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA, kürzlich von London nach Amsterdam umgezogen). Diese hat die Aufgabe, die breite Mehrzahl der Arzneimittelzulassungsverfahren durchzuführen. Dies ist keineswegs ein monolithischer Prozess, sondern erfolgt auf Grund einer austarierten Zuständigkeitsverteilung zwischen der EMA als zentraler Koordinierungsinstanz und den Arzneimittelzulassungsbehörden der Mitgliedstaaten. In jedem Zulassungsverfahren wird dabei eine nationale Behörde als Berichterstatter (Rapporteur) und Mitberichterstatter (Co-rapporteur) benannt.

Das so in der EMA-Verordnung der EU genau beschriebene und im Streitfall auch für den Antragsteller vor dem Europäischen Gerichtshof rechtsschutzfähige Verfahren produziert weltweit anerkannte und in vielen Fällen global wegweisende Ergebnisse. Das Verfahren betrifft aber nur Qualität und Sicherheit, der Preis des Produkts und das Preis-/Nutzen-Verhältnis sind nicht Verfahrensgegenstand.

Der Vorschlag für eine EU-HTA-Verordnung strebt an, unter weitgehender Übernahme des Regelungsvorbildes der EMA auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu harmonisieren; es wird aber keine eigenständige Agentur gegründet, sondern ein mit HTA-Auf-

gaben betrautes Sekretariat bei der Europäischen Kommission gebildet. Für diese materielle, aber nicht organisatorische Anlehnung kann angeführt werden, dass es eine logische Erweiterung des bisherigen EMA-Verfahrens ist und das Grundprinzip der EMA – der systematische Einbezug des Sachverständigen von 27 einzelstaatlichen Behörden in eine Verwaltungsentscheidung auf EU-Ebene – auch für die Nutzenbewertung gilt.

Dagegen spricht aber, dass die Erweiterung der EU-Zuständigkeit in einen sehr sensiblen, seit Jahrzehnten von vielen Mitgliedstaaten zäh verteidigten Politikbereich hineinragt: Die EU-HTA-Verordnung produziert Verfahrensergebnisse, die wichtige Vorentscheidungen für die Kostensteuerung und die Ressourcenallokation im nationalen Gesundheitssystem treffen.

Die Befürworter der EU-HTA-Idee weisen an dieser Stelle gerne darauf hin, dass der eigentlich sakrosankte Bereich nationaler Gesundheitssystemsteuerung – nämlich die Preisfestsetzung und die Ausgestaltung des Leistungskataloges – nicht Gegenstand der EU-Entscheidung sei. Dies ist prinzipiell richtig, ändert aber an den verbreiteten Bedenken wenig, da in der EU-Nutzenbewertung ein schwer auf nationaler Ebene abänderbares Präjudiz für die Frage der Erstattbarkeit und der Preisbildung gesehen wird.

Schon ein solches Präjudiz ist aus dieser Sicht mit der in Art. 168 Abs. 7 AEUV ausdrücklich gewährleisteten Autonomie der nationalen Gesundheitssysteme unvereinbar. Die routinemäßige Prüfung von EU-Rechtsetzungsiniciativen durch die nationalen Parlamente hat in vier Fällen (Deutschland, Frankreich, Tschechische Republik, Polen) zu förmlichen Subsidiaritätsrügen geführt; diese können schon wegen Unterschreitung des für eine sogenannte „gelbe Karte“ erforderlichen Quorums von elf nationalen Parlamenten zwar den Rechtsetzungsprozess nicht aufhalten, sie stellen jedoch ein politisch wirkmächtiges Indiz für

die tiefe Verwurzelung grundlegender Bedenken in den genannten vier Mitgliedstaaten dar.

Die Europäische Union ist vom Grundsatz des Prinzips der begrenzten Einzelermächtigung geprägt. Sie hat nur die Zuständigkeiten, die ihr durch den Primärgesetzgeber in den europäischen Verträgen zugestanden worden ist. Deshalb ist die Entscheidung über die zitierte Rechtsgrundlage für eine sekundärrechtliche Regelung keine Formalie; vielmehr werden hier die Weichen gestellt und der Handlungsrahmen definiert. Es kann nicht überraschen, dass die Europäische Kommission eine Rechtsgrundlage ausgewählt hat, die der EU weitgehende Handlungsfreiheit zubilligt: Art. 114 AEUV, der die Regelungen zur Gewährleistung eines Binnenmarktes betrifft und horizontal in allen binnenmarktrelevanten Politikfeldern gilt, auch in der Gesundheitspolitik.

Demgegenüber verweisen die skeptischen Mitgliedstaaten darauf, dass in einer sekundärrechtlichen Regelung mit unmittelbarer Relevanz für die Systemsteuerung der Gesundheitssysteme eine Bestimmung des EU-Vertrages die Gesundheitspolitik regelt, die nur einen stark begrenzten Handlungsrahmen schafft: Art. 168 AEUV.

Vermittelnde Auffassungen – unter anderem vom Europäischen Parlament vertreten – gehen dahin, beide Rechtsgrundlagen zu zitieren. Die Erfahrung mit schwierigen Rechtsetzungsprojekten in der EU lehrt, die Rechtsgrundlage erst zu diskutieren, wenn der Inhalt der EU-Regelung einigermaßen feststeht. Nach zweijährigen Verhandlungen ist ziemlich klar, dass eine vorsichtige Regelung, die nationale Handlungsspielräume betont, besser unter Art. 168 AEUV passen wird, während eine im Regelfall abschließende Nutzenbewertung auf EU-Ebene besser zu Art. 114 AEUV passt.

**3. Gerichtliches Rechtssystem**

Die Frage, inwieweit die Arbeitsergebnisse von EU-HTA-Prozessen für die nationalen Gesundheitssysteme verbindlich sind, ist zweifellos der politische Kern der Diskussion im Rat der EU. Hiermit hängt die Frage nach dem gerichtlichen Rechtsschutz eng (und in der öffentlichen Diskussion der vergangenen Monate manchmal ununterscheidbar) zusammen. Es erscheint aber wichtig, dass bei der Frage nach der Kompetenz nationaler oder europäischer Gerichte ein zusätzlicher – und aus Sicht einiger Mitgliedstaaten besonders bedeutsamer – Aspekt relevant wird: Eine drohende Überlagerung nationaler Rechtssysteme durch Rechtsschutz in der Gerichtsbarkeit der Europäischen Union (siehe Abb. 2).

Klar ist dabei zunächst, dass Nutzenbewertungsentscheidungen staatlicher Stellen oder (nach entsprechender Delegation der Entscheidungsmacht durch nationale Gesetze) von Selbstverwaltungsinstitutionen Verwaltungsakte darstellen, die in aller Regel die Rechtsverhältnisse zumindest mit Wirkung für den Antragsteller regeln und damit belastende Regelungen enthalten können. Eingreifen-

de Verwaltungsakte unterliegen nach Art. 19 Abs. 4 des Grundgesetzes der gerichtlichen Kontrolle durch die Gerichte. Die Rechtsschutzausgestaltungen sind in vielen Mitgliedstaaten der EU sehr ausgefeilt und differenzieren private und öffentliche Interessen zum Beispiel hinsichtlich der Durchführung eines Vorverfahrens, der Zumessung von Beurteilungsspielräumen an die handelnden Institutionen, der aufschiebenden Wirkung von Einsprüchen und Klagen und der Kostenfolgen.

Diesen nationalen Rechtssystemen droht bei Gewährung gerichtlichen Rechtsschutzes gegen Verfahrensergebnisse der EU-HTA-Bewertung eine Überlagerung. Ein EU-Verfahren der Nutzenbewertung geht einem nationalen Verfahren der Nutzenbewertung (oder – je nach Mitgliedstaat – der Kosten/Nutzenbewertung) zeitlich voraus und dieser zeitliche Vorrang besteht dann naturgemäß auch bei Inanspruchnahme gerichtlichem Rechtsschutzes gegen die abschließende Schlussentscheidung auf nationalstaatlicher Ebene. Es ist damit (vielleicht) nicht rechtlich zwingend geboten, dass nationale Rechtsschutzverfahren ausgesetzt werden, bis die europäische Gerichtsbarkeit entschieden hat; es ist aber pragmatisch sehr naheliegend. Deshalb muss der gerichtliche Rechtsschutz stets mitbedacht werden, wenn es um die Beurteilung des Ausmaßes von Eingriffen in die nationale Steuerungskompetenz des Gesundheitswesens geht.

Der Schlüssel für eine Kompetenzen der Mitgliedstaaten schonende Ausgestaltung des gemeinschaftlichen Sekundärrechts zu EU-HTA liegt damit in der präzisen Beschreibung des rechtlichen Charakters der EU-HTA-Bewertung. Sowohl das europäische wie auch die Mehrzahl der nationalen Verwaltungsrechtsvorschriften der Mitgliedstaaten kennen dabei die Unterscheidung zwischen einerseits entscheidungsvorbereitenden Akten, die keine rechtliche Außenwirkung entfalten und eigenständigen Verwaltungs-

**Positionen zum Rechtsschutz**

Rechtsschutz	Vorschlag EU-Kommission	Idee Deutschland/Frankreich
Europäisches Gericht (Luxemburg)	Ja, alle Verfahrensbeteiligten hinsichtlich wissenschaftlicher Bewertung	Nein, Gefahr der Überlagerung nationaler gerichtlicher Verfahren
nationaler Rechtsweg	Ja, hinsichtlich Gesamt-HTA-Entscheidung	Ja, hinsichtlich aller Aspekte und nationalem Recht

Abbildung 2: Vorschlag der Kommission und von Deutschland/Frankreich zum Rechtsschutz im Rahmen des EU-HTA-Verfahrens.

entscheidungen, die ein in sich abgeschlossene Regelung enthalten und deshalb zumindest vom Antragsteller (je nach Verfahrensstellung dritter Institutionen und Unternehmen aber auch ggf. von weiteren Personenkreisen) angegriffen werden können. Eine rechtssicher formulierte Charakterisierung der EU-HTA-Bewertung als entscheidungsvorbereitende Maßnahme wäre deshalb eine wichtige Vorbedingung, um bestehende Bedenken mit Blick auf das Subsidiaritätsprinzip auszuräumen.

#### 4. Abstimmungen bei der Entscheidungsfindung

Entscheidungen im Bereich des Binnenmarktes und auch für gesundheitsrelevante Regelungen werden im Rat seit längerer Zeit nicht mehr nach dem Einstimmigkeitsprinzip getroffen, um die Handlungsfähigkeit der EU zu sichern und Mitgliedstaaten mit abweichenden Auffassungen dazu zu bringen, Kompromisse ernsthaft zu erwägen und im Bedarfsfall Bündnisse zu formen.

Auch die EU-HTA-Verordnung muss im Rat der EU von 55 Prozent der Mitgliedstaaten, die gleichzeitig 65 Prozent der EU-Bevölkerung repräsentieren, angenommen werden. Umgekehrt können mindestens vier Mitgliedstaaten, die 35 Prozent der EU-Bevölkerung repräsentieren die Annahme einer Entscheidung verhindern.

Dieses Grundprinzip für Regelungen des sekundären Gemeinschaftsrechts gilt in vielen Fällen auch für Durchführungsentscheidungen im sogenannten tertiären Gemeinschaftsrecht. Die Beschlussfassung nach dem Komitologieprinzip setzt in vielen Bereichen ebenfalls voraus, dass eine qualifizierte Mehrheit der Mitgliedstaaten zustimmt. In der EU-HTA-Verordnung hat die Europäische Kommission jedoch für Abstimmungsentscheidungen in der Koordinierungsgruppe der Mitgliedstaaten die einfache Mehrheit der nicht gewogenen Stimmen der Mitgliedstaaten als Prinzip gewählt.

Hiergegen richtet sich aus zwei Gründen Widerspruch einer beachtlich großen Gruppe von Mitgliedstaaten: Ersten halten es viele Mitgliedstaaten für eine Verkenning der Prinzipien wissenschaftlichen Arbeitens, wenn überhaupt eine Abstimmungsmöglichkeit über wissenschaftlich begründete Bewertungen eröffnet wird. Wissenschaftliche Bewertungen sind danach keiner Abstimmung zugänglich und Konflikte in der Bewertung müssen durch eine Aufnahme in den Bewertungsbericht widerspiegelt werden und dürfen nicht in einer administrativen Entscheidung festgelegt werden.

Zweitens wird für die nicht-wissenschaftlich ausgerichteten Durchführungsentscheidungen bezweifelt, ob Abstimmungen mit einfacher Mehrheit der nicht gewogenen Stimmen akzeptabel sind. Es überrascht nicht, dass größere Mitgliedstaaten insoweit für die qualifizierte Mehrheit mit Stimmengewichtung eintreten, während kleinere Mitgliedstaaten für das Prinzip „one country, one vote“ sind.

#### Mögliche Verfahren zur Streitbeilegung

Kategorie	Vorschlag EU-Kommission	Idee Deutschland/Frankreich
wissenschaftliche Fragen	<b>Konsensbemühung</b> – notfalls Abstimmung mit einfacher Mehrheit der nicht gewogenen Stimmen	<b>Konsensprinzip</b> , keine Abstimmungen, Mindermeinungen wiedergeben
organisatorische Fragen	<b>einfache Mehrheit</b> der nicht gewogenen Stimmen	<b>qualifizierte Mehrheit</b> der gewogenen Stimmen (55 % MS mit 65 % Bev.)

Abbildung 3: Mehrere Mitgliedsstaaten halten wissenschaftliche Bewertungen für keiner Abstimmung zugänglich. Sie fordern, Konflikte müssten sich im Bewertungsbericht widerspiegeln.

Mehrheitsfragen sind Machtverteilungsfragen, die vielleicht erst in einer späten Phase der Einigung entschieden werden können. Hier genügt der Hinweis, dass es dabei auch um eine Rückversicherungsmöglichkeit im Notfall geht, die für den unwahrscheinlichen Fall grundlegender Fehlentwicklungen in der HTA-Praxis Vorsorge treffen. Bei Geltung der qualifizierten Mehrheit erhalten Mitgliedstaaten mit personell gut ausgestatteten HTA-Stellen die Möglichkeit, in Abstimmung untereinander in einer im EU-Vertrag vorgezeichneten Form förmlich zu intervenieren. Auch das ist Teil der Gesamtbeurteilung, inwieweit nationale Handlungsspielräume gesichert werden können (siehe Abbildung 3).

### **5. Perspektiven vor dem Hintergrund der COVID-19-Krise**

Die COVID-19-Krise ist in das laufende Gesetzgebungsverfahren in nicht vorhersehbarer Weise hereingebrochen und hat die Verhandlungen zu EU-HTA im Rat für einige Monate unterbrochen. Es handelt sich – auch im Vergleich zu anderen Rechtsetzungsvorhaben der europäischen Gesundheitspolitik in den letzten Jahren – um ein ungewöhnlich komplexes Rechtsetzungsprojekt mit den bereits dargelegten intensiven Auswirkungen auf die in mitgliedstaatlicher Autonomie gesteuerten Gesundheitssysteme.

Aus organisatorischer Sicht ist nicht sicher, ob in den kommenden Monaten wieder Gelegenheit besteht, Ratsarbeitsgruppen und später auch interinstitutionelle Trilogie vor Ort in Brüssel mit Anreise der Expertinnen und Experten aus den Mitgliedstaaten durchzuführen. Eine Verlegung der Verhandlungen in virtuelle Videokonferenzen ist zwar möglich, aber mit erheblichen Abstrichen in der Verhandlungsdynamik verbunden; zudem werden auch schwierige Fragen von Transparenz, prozeduraler Korrektheit und Vertraulichkeitsgewährleistung aufgeworfen.

Aus inhaltlicher Sicht dürfte nach zwei Jahren Verhandlungen klar sein, dass der stark am Binnenmarktprinzip orientierte Vorschlag der Europäischen Kommission grundlegender Änderungen bedarf, bevor er im Rat mit qualifizierter Mehrheit angenommen werden wird. Es wird daher die Frage gestellt werden müssen, ob die innere Logik des 2017 erarbeiteten Vorschlags noch in die durch eine viele Gesundheitssysteme übermäßig belastende und das gesamte Wirtschaftsleben in der EU stark in Mitleidenschaft ziehende Gesundheitskrise vollständig veränderte politische Landschaft passt. Hierfür kann angeführt werden, dass eine auf EU-Ebene erfolgende, den Sachverstand aller HTA-Stellen in den Mitgliedstaaten einbeziehende EU-Regelung die Effizienz der Systeme verbessern kann.

Dagegen spricht aber der immense Erwartungsdruck an den EU-Gesetzgeber bezüglich einer angemessenen Antwort auf die COVID-19-Krise, etwa hinsichtlich aufgetretener Lieferengpässe, grenzüberschreitender Solidarität der Systeme und elektronischer Lösungen zur Kontaktnachverfolgung. Die begrenzten Kapazitäten der europäischen Gesundheitspolitik müssen insoweit gemäß den in den Institutionen der EU gesehenen Prioritäten verteilt werden.

*Der hier vorgelegte Beitrag gibt ausschließlich die persönliche Auffassung des Autors wider.*

# Das Zusammenspiel von Zulassung und Nutzenbewertung

Dr. Sabine Mayrhofer, Dr. Harald Enzmann | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

*Bei der Zulassung innovativer Arzneimittel in der Europäischen Union ist die Zulassungsbehörde Teil einer Entscheidungskette vom Entwicklungsbeschluss eines Unternehmens bis zur individuellen Behandlungsentscheidung. Unterschiede zwischen der europäisch einheitlichen Nutzen-Risiko-Bewertung für die Zulassung und der (Zusatz-)Nutzenbewertung der verschiedenen nationalen Health Technology Assessment-Einrichtungen (HTA) sind unvermeidbar. Ein Austausch zwischen den verschiedenen Entscheidungsträgern einschließlich Industrie und Patientinnen- bzw. Patientenvertretenden hat sich als hilfreich erwiesen, die Anforderungen von Nutzenbewertung und Zulassung anzunähern oder zumindest widerspruchsfrei zu gestalten.*

**D**ie Zulassung eines Arzneimittels ist nur ein Teilschritt bei der Einführung innovativer Arzneimittel

Die Anforderungen an die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung innovativer neuer Medikamente haben sich in den letzten Jahren verändert und werden sich weiterhin verändern.<sup>1</sup> Von besonderer Bedeutung ist, dass sich Preis- und Erstattungsentscheidungen als zusätzliche Hürde für eine erfolgreiche Entwicklung erwiesen haben.<sup>2</sup> Die Marktzulassung wird nicht mehr als das letzte und entscheidende Ziel der pharmazeutischen Entwicklung angesehen. Sie macht ein Medikament nicht notwendigerweise für Patientinnen und Patienten verfügbar (wie es in vielen Teilen Europas lange Zeit der Fall war), und sie garantiert nicht mehr den wirtschaftlichen Erfolg.

Andere Entscheidungsträger mit anderen Zielen, Mandaten und Entscheidungskriterien bauen auf den Nutzen-Risiko-Entscheidungen und wissenschaftlichen Begründungen der Zulassungsbehörden auf. Die Marktzulassung ist nur einer von mehreren Schritten auf dem Weg eines Medikaments zur routinemäßigen Anwendung in der klinischen Praxis.

Aus Sicht der Patientinnen und Patienten oder der Öffentlichkeit ist es vergleichsweise irrelevant, durch welchen der Entscheidungsträger der Zugang zu einem innovativen Arzneimittel letztendlich verhindert wird. Scheinbare oder tatsächliche Widersprüche in der wissenschaftlichen Begründung der verschiedenen Entscheidungsträger sind schwer vermittelbar und können dazu führen, dass das gesamte System als widersprüchlich und für die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten wenig hilfreich infrage gestellt wird.

Eine Entscheidung, beispielsweise des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for



Human Use, CHMP) der European Medicines Agency (EMA), über das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines innovativen Arzneimittels und dessen detaillierte wissenschaftliche Begründung wird von Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten und der interessierten Öffentlichkeit der wissenschaftlichen Bewertungen desselben Arzneimittels durch andere Einrichtungen gegenübergestellt werden. Wir dürfen wenig oder kein Verständnis erwarten, wenn die vorgeblich objektive wissenschaftliche Bewertung durch zwei wissenschaftliche Gremien zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen kommt, und dadurch die Verfügbarkeit des Arzneimittels für Patientinnen und Patienten infrage gestellt wird.

Vermeintliche oder tatsächliche Widersprüche in der wissenschaftlichen Bewertung eines neuen Arzneimittels durch verschiedene Entscheidungsträger können auf un-

terschiedlichen Ebenen auftreten: schon innerhalb des Systems der europäischen Arzneimittelzulassung durch die EMA können die wissenschaftlichen Komitees zu unterschiedlichen, scheinbar oder tatsächlich widersprüchlichen Ergebnissen kommen. Beispielsweise kann die Bewertung durch den CHMP zu dem Ergebnis führen, dass ein „Significant clinical benefit“ im Sinne von Reg. (EC) 726/2004 gezeigt wurde, während der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bei Bewertung der identischen Datenlage zum Ergebnis kommt, dass kein „Significant benefit“ im Sinne von Reg. (EC) 141/2000 vorliegt.

Auf globaler Ebene können unterschiedliche Ergebnisse der Bewertung eines Arzneimittels durch verschiedene Zulassungsbehörden ebenfalls eine potenzielle Quelle der Verunsicherung von Patientinnen und Patienten sein. Auch



**Dr. Harald Enzmann** leitet die Stabsstelle EU und internationale Angelegenheiten beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn. Seit 2005 ist er zudem Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) der europäischen Zulassungsbehörde EMA. Seit Oktober 2016 ist er ‚Vice-Chairperson‘ und seit September 2018 ‚Chairperson‘ des CHMP.



**Dr. Sabine Mayrhofer** ist wissenschaftliche Mitarbeiterin des BfArM in der Stabsstelle EU und Internationale Angelegenheit. Seit 2003 arbeitet sie an der Zusammenarbeit des BfArM mit den verschiedenen nationalen Zulassungsbehörden im europäischen Netzwerk der EMA und an den im Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA behandelten zentralisierten europäischen Zulassungsverfahren im Zuständigkeitsbereich des BfArM.

wenn EMA und die Food and Drug Administration der USA (FDA) bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in der weit überwiegenden Mehrzahl der Verfahren zu vergleichbaren oder identischen Ergebnissen kommen,<sup>3</sup> bleibt es bei den erfreulicherweise seltenen Fällen, für die am Ende eine unterschiedliche Zulassungsentscheidung getroffen wurde, schwierig zu erklären, warum das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patientinnen und Patienten auf der einen Seite des Atlantik positiv, auf der anderen jedoch negativ sein soll.

Demgegenüber sind die unterschiedlichen Entscheidungskriterien und die dadurch gegebenenfalls auch voneinander abweichenden Entscheidungen für die europäische Arzneimittelzulassung einerseits und Fragen der nationalen Preisgestaltung und Kostenübernahme andererseits noch eher erklärbar. Die Unterschiede in der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch EMAs CHMP und der Bewertung des (Zusatz-)Nutzens eines Arzneimittels durch HTA-Einrichtungen können nachvollziehbar dargestellt und gemeinsame Ansätze können entwickelt werden, mit denen beides ohne Doppelarbeit erfasst werden kann.<sup>4</sup>

Mit dem Bewusstsein dieser wechselseitigen Abhängigkeit entwickeln Zulassungsbehörden zunehmend das Selbstverständnis, letztendlich nur einer von mehreren Entscheidungsträgern in einem komplexen Prozess zu sein, der irgendwo in der Forschung beginnt und an dessen Ende die Behandlungsentscheidung der einzelnen Patientin und des einzelnen Patienten und ihrer Ärztinnen und Ärzte steht.

Damit einher geht auch die Erkenntnis, dass es die pharmazeutische Entwicklung behindert und den Zugang der Patientinnen und Patienten zu innovativen Medikamenten verzögert, wenn die Entscheidungskriterien der verschiedenen Entscheidungsträger für aufeinander folgende Entscheidungen stark unterschiedlich sind und teilweise als

sich gegenseitig ausschließend empfunden werden. Daher bleibt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zwar unverändert die Grundlage für die Marktzulassung von Arzneimitteln, diese muss jedoch so weit möglich mit den vorhergehenden und nachfolgenden Entscheidungen anderer kompatibel sein. Widersprüchliche wissenschaftliche Bewertungen schaden der Glaubwürdigkeit des gesamten Systems und sind durch die Zusammenarbeit aller Entscheidungsträger zu vermeiden. Damit stehen die Zulassungsbehörden vor neuen Herausforderungen bei ihrer wissenschaftlichen Bewertung neuer Arzneimittel und in ihrer Kommunikation mit anderen Entscheidungsträgern und Interessengruppen.

## **2. Die Interaktion der Zulassungsbehörden mit verschiedenen Entscheidungsträgern**

Im Interesse von Patientinnen und Patienten und für die Glaubwürdigkeit des Systems suchen die europäischen Zulassungsbehörden den Austausch mit vorgeschalteten und nachgeschalteten Entscheidungsträgern (siehe Abbildung 1). Während das gemeinsame Ziel die möglichst erfolgreiche Behandlung von Patientinnen und Patienten ist, sind die für die jeweilige Entscheidung maßgeblichen Kriterien abhängig von den Zielen, dem Mandat und dem Verantwortungsbereich des jeweiligen Entscheidungsträgers. Eine Übersicht über diese im Entscheidungsprozess für ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Patientinnen und Patienten in Deutschland verwendet werden soll, gibt Abbildung 2.

Die Entscheidung über den Beginn oder die Fortsetzung der in der Regel globalen, klinischen Entwicklung liegt in der Verantwortung des Managements der forschenden Pharmaindustrie. Das wesentliche Entscheidungskriterium wird dabei die Erwartung des wirtschaftlichen Erfolges des Arzneimittels sein. Dass diese Erwartung mit einer hohen

### Interaktion der Zulassungsbehörden mit verschiedenen Entscheidungsträgern

**Zweiseitige Kommunikation zwischen Zulassungsbehörde und vorgeschalteten Entscheidungsträgern**

- Wissenschaftliche Beratung für Entwickler, Information über Produkte in der Entwicklung

**Zweiseitige Kommunikation zwischen Zulassungsbehörde und nachgeschalteten Entscheidungsträgern**

- Objektive Informationen für Patienten und Ärzte, Mitwirken von Patientinnen und Patienten an der Bewertung
- Transparente Bewertung zur Verwendung durch HTA-Einrichtungen, Dialog zwischen EMA und EUnetHTA

**Glaubwürdigkeit des Systems hängt von der Konsistenz der wissenschaftlichen Bewertung ab**

- zwischen Zulassungsbehörden, z.B. EMA und FDA
- zwischen HTA-Einrichtungen (zumindest in der EU)
- zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen  
häufigste Unterschiede: Surrogatendpunkte und Subgruppen

Quelle: Dr. Enzmann, Dr. Mayrhofer

Abbildung 1: Im Interesse der Glaubwürdigkeit des Gesamtsystems suchen die europäischen Zulassungsbehörden den Austausch mit vorgeschalteten und nachgeschalteten Entscheidungsträgern.

### Entscheidungsträger bei der Arzneimittelzulassung und ihre maßgeblichen Kriterien

Entscheidung	Klinische Entwicklung	Marktzulassung	Zusatznutzen	Preis- und Erstattung	Behandlungsentscheidung
Ausdehnung	Global	Europäisch (EU)	National	National	Individuell
Entscheidungsträger	Entwickler, Pharmaindustrie	EMA (Europäische Kommission)	HTA-Einrichtungen, IQWiG, G-BA	Kostenträger, GKV, Spitzenverband	Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzte
Wichtigstes Entscheidungskriterium	Profit	Nutzen-Risiko Verhältnis	Zusatznutzen	Kosteneffizienz	Behandlungserfolg
Evidenzstärke	Erwartung	Evidenz	Evidenz	Verhandlung (nicht öffentlich)	Erwartung

Quelle: Dr. Enzmann, Dr. Mayrhofer

Abbildung 2: Die Akteure auf verschiedenen Ebenen treffen ihre Entscheidungen auf der Basis unterschiedlicher Kriterien: Vom globalen Maßstab bei der klinischen Entwicklung bis zur individuellen Therapieentscheidung durch den Arzt/Ärztin.

Unsicherheit behaftet ist, zeigt sich daran, dass die große Mehrzahl der klinischen Entwicklungsprojekte am Ende nicht erfolgreich ist.<sup>5</sup>

Für ein innovatives Arzneimittel entscheidet die Marktzulassung die Europäische Kommission, basierend auf der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die EMA. Die hohe Transparenz, welche Evidenz für den Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich ist, trägt entscheidend dazu bei, dass die meisten zur Zulassung eingereichten Arzneimitteln positiv bewertet und damit zugelassen werden. Die Bewertung des Zusatznutzens und Entscheidungen über Preis und Erstattungsfähigkeit erfolgt in Deutschland auf nationaler, in anderen EU-Mitgliedstaaten zum Teil auch auf regionaler Ebene. Der Umfang des Zusatznutzens wird auf der Basis von präspezifizierten Kriterien bewertet. Unterschiedliche Bewertungen, beispielsweise durch die Einbeziehung gesellschaftlicher Wertvorstellungen sind dabei möglich.<sup>6</sup>

Wichtig ist, dass das Ergebnis der Zusatznutzenbewertung und seine Begründung veröffentlicht wird. Diese Transparenz ermöglicht eine wissenschaftliche Diskussion der verschiedenen HTA-Einrichtungen über die jeweiligen Methoden, deren Weiterentwicklung und macht künftige Entscheidungen gut vorhersehbar. Im Gegensatz werden Verhandlungen über und die Gründe für die nationale Entscheidung über den erstattungsfähigen Preis vertraulich behandelt. Die Entscheidung zur Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit einem bestimmten Arzneimittel erfolgt auf der individuellen Ebene, abhängig in erster Linie von der Erwartung eines Behandlungserfolges für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten, wenngleich auch ökonomische Überlegungen in diese Entscheidung einfließen können.<sup>7</sup>

In der Regel wird diese Erwartung sich nicht auf Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels für die-

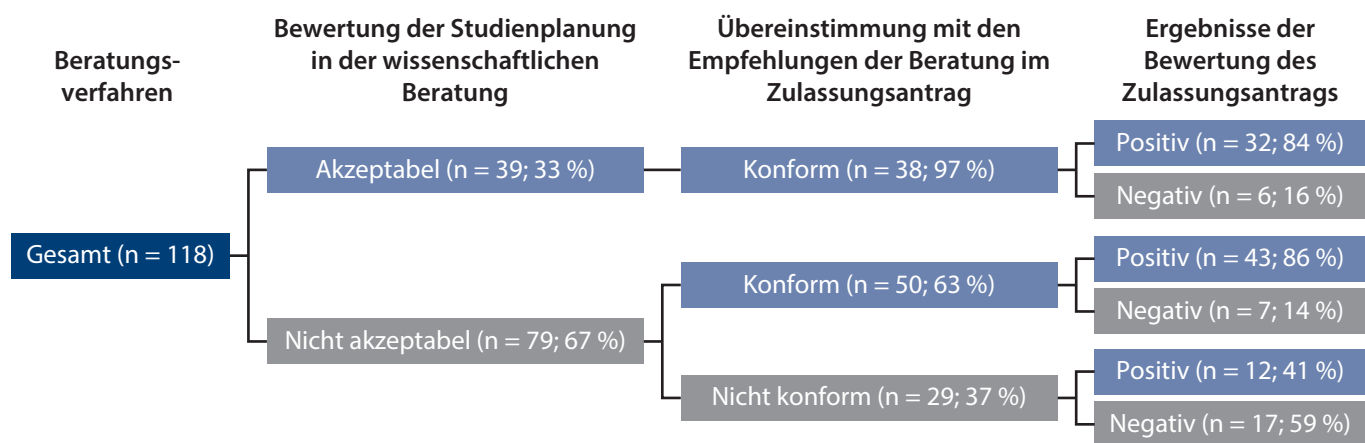
sen bestimmten Patienten bzw. diese bestimmte Patientin stützen können, sondern auf die wissenschaftliche Bewertungen der Zulassungsfähigkeit und des Zusatznutzens zurückgreifen.

Auf europäischer Ebene und innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten wird durch einen intensivierten multilateralen Austausch zwischen akademischen Forschungseinrichtungen, pharmazeutischer Industrie, Zulassungsbehörden, HTA-Einrichtungen, Kostenträgern sowie Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten die Konvergenz der verschiedenen Anforderungen, in jedem Fall jedoch ihre Vereinbarkeit, angestrebt, um letztendlich den Zugang der Patientinnen und Patienten zu innovativen Arzneimitteln zu erleichtern. Für die Zulassungsbehörden sind dabei die wissenschaftliche Beratung für die Entwickler von Arzneimitteln, die Zusammenarbeit mit HTA-Einrichtungen und Kostenträgern und der Austausch mit Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung.

## 2.1 Wissenschaftliche Beratung

Die in der Regel von der pharmazeutischen Industrie zu treffende Entscheidung über den Beginn oder die Fortführung der Entwicklung eines Arzneimittels wird von den Zulassungsbehörden in erster Linie durch die angebotene wissenschaftliche Beratung unterstützt. Diese ist ein wertvolles Instrument zur Vermeidung von Missverständnissen und hilft, die Entwicklung des Arzneimittels schon in der Planungsphase besser auf die Anforderungen der Zulassungsbehörden auszurichten. Der beträchtliche Einfluss der wissenschaftlichen Beratung auf die Erfolgsaussichten der Entwicklung ist gut belegt. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Marktzulassung wesentlich höher war, wenn während der Entwicklung die Inhalte der wissenschaftlichen Beratung durch die EMA berücksichtigt wurden<sup>8</sup> (siehe Abbildung 3).

### Wissenschaftliche Beratung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Zulassung



Quelle: Hofer MP et al: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. Nature Reviews Drug Discovery 2015; 14: 302–303

Abbildung 3: Der beträchtliche Einfluss der wissenschaftlichen Beratung auf die Erfolgsaussichten der Entwicklung ist gut belegt. Werden die Inhalte der EMA-Beratung berücksichtigt, steigen die Chancen der Marktzulassung.

Da eine Marktzulassung keineswegs den Zugang der Patientinnen und Patienten zu einem Arzneimittel garantiert, wenn die Bewertung durch die HTA-Einrichtungen und Entscheidung der Kostenträger eine Kostenerstattung ausschließen, wurde die Möglichkeit der gemeinsamen bzw. parallelen wissenschaftlichen Beratung durch Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen geschaffen.<sup>9,10</sup> Ziel ist hierbei, dass die Anforderungen transparent und vorhersehbar sind, und dass die Anforderungen der Zulassungsbehörden und der HTA-Einrichtungen miteinander vereinbar sind. Dies heißt nicht, dass sie identisch sein werden. Unterschiedliche Fragestellungen und unterschiedliche Entscheidungskriterien werden nicht selten zu unterschiedlichen Anforderungen führen.

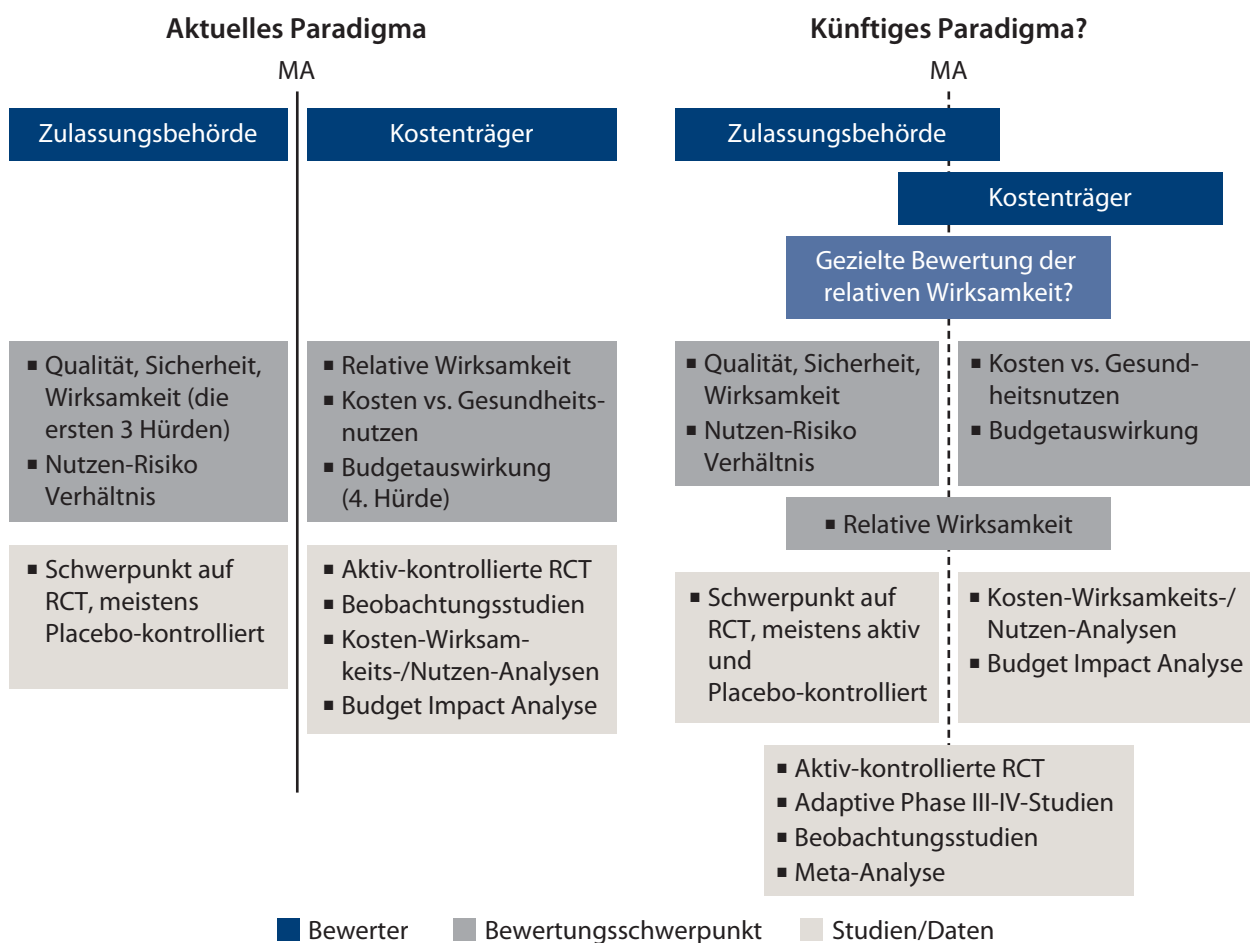
Es kann jedoch angestrebt werden, den Überschneidungsbereich möglichst groß zu gestalten oder die Anforder-

derungen der Zulassungsbehörde vollständig in die weitergehenden Anforderungen der HTA-Einrichtungen einzuschließen. Dies ist häufig möglich, wenn die von der Zulassungsbehörde benötigten Daten zum Beleg eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses geringer sind als die von den HTA-Einrichtungen erwarteten Daten, die darüber hinaus eine Quantifizierung des Nutzens, auch im Vergleich zu anderen Therapien ermöglichen sollen.

#### 2.2 Zusammenarbeit mit HTA-Einrichtungen

Der etablierte und fortlaufende Dialog zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen, in erster Linie zwischen EMA und dem European Network for Health Technology Assessment, (EUnetHTA), trägt dazu bei Doppelarbeit, Widersprüche und daraus resultierende Verzögerungen zu verhindern. Das gemeinsame, bereits vor zehn Jahren for-

**Zulassungsbehörde und Kostenträger nähern sich an, haben aber nach 10 Jahren noch Differenzen**



Quelle: Eichler, HG et al. Nat Rev Drug Disc, 2010, 277–291

Abbildung 4: Bereits vor zehn Jahren wurde im Rahmen der EUnetHTA das Ziel formuliert, die Bewertung im Kontext der Zulassung bestmöglich in die Beratung über den (Zusatz-)Nutzen einzubringen.

multierte Ziel ist, die Bewertung im Rahmen der Zulassungsentscheidung bestmöglich in die darauf aufbauende Bewertung des (Zusatz-)Nutzens einzubringen und dadurch Synergien und Überschneidungen bestmöglich zu

nutzen (siehe Abbildung 4). Von Seiten der HTA-Einrichtungen wird dabei an die Zulassungsbehörden kommuniziert, was aus Sicht der HTA-Einrichtungen in den Bewertungsberichten der Zulassung von besonderem Wert ist,

was eine entsprechende Anpassung der European Public Assessment Reports<sup>11</sup> der EMA ermöglicht.<sup>12</sup>

Umgekehrt gibt der Dialog mit EUnetHTA der EMA die Gelegenheit, die innere Logik ihrer Nutzen-Risiko-Bewertung zu erklären und gegebenenfalls bei der richtigen Interpretation ihrer Bewertungsberichte behilflich zu sein. Dabei ist wesentlich, gegenüber anderen Entscheidungsträgern größtmögliche Transparenz über diesen Austausch zu schaffen. Zu diesem Zweck werden beispielsweise die Protokolle der gemeinsamen Sitzungen veröffentlicht.<sup>13</sup>

Neben dem intensiven Austausch zwischen EUnetHTA und EMA gibt es zahlreiche gemeinsame Aktivitäten zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen auf nationaler Ebene. Diese Parallelaktivitäten erscheinen unvermeidbar, solange sich die Bewertungen durch nationale HTA-Einrichtungen innerhalb der Europäischen Union deutlich voneinander unterscheiden. Während bei der Zulassung von Arzneimitteln bestehende nationale Divergenzen beispielsweise in der Frage der geeigneten Vergleichstherapie gegebenenfalls unter Führung der EMA adressiert und in einer gemeinsamen europäischen Position zusammengeführt werden, fehlt diese Notwendigkeit zur Festlegung einer europäischen Position auf Seite der HTA-Einrichtungen. Beginnend mit der Etablierung der EMA war es den Zulassungsbehörden möglich, trotz der Verschiedenheit der nationalen pharmakologischen Lehrmeinungen und trotz der Unterschiede der pharmazeutischen und medizinischen Traditionen in den Mitgliedstaaten einen Weg zu einer verbindlichen europäischen Position zu finden. Es ist daher verständlich, dass bei unterschiedlichen Auffassungen darüber, welche Vergleichstherapie in den pivotalen Studien als Kontrollarm verwendet werden soll, häufiger der Empfehlung der EMA als den heterogenen Positionen verschiedener HTA-Einrichtungen gefolgt wird.<sup>14</sup>

Gegenwärtig können weder EUnetHTA noch kleinere

Gruppen wie FiNoSe,<sup>15</sup> eine Kooperation der HTA-Einrichtungen von Fimea (Finnland), NoMA (Norwegen) und TLV (Schweden), eine der EMA entsprechende Rolle übernehmen. Die Organisation der verschiedenen HTA-Einrichtungen in einer EU-weiten Struktur, die dem europäischen regulatorischen Netzwerk unter Führung der EMA vergleichbar ist, erscheint vorteilhaft.

Es ist zu erwarten, dass die bestehenden Unterschiede auf ökonomischem Gebiet einer einheitlichen Bewertung der Preisgestaltung und Erstattungsfähigkeit auf absehbare Zeit im Wege stehen werden. Trotzdem könnte durch eine derartige europäische Struktur der HTA-Einrichtungen die Konvergenz der Nutzenbewertung, langfristig möglicherweise sogar eine einheitliche europäische Bewertung des medizinischen Nutzens und der medizinisch sinnvollen Anwendung eines Arzneimittels gefördert werden.

### 2.3 Austausch mit Patientinnen und Patienten

Das gemeinsame Ziel aller an der Entwicklung von neuen Arzneimitteln beteiligten Entscheidungsträger ist die Nutzung dieser Arzneimittel durch Patientinnen und Patienten. Dies setzt eine Akzeptanz der Arzneimittel durch die Patientinnen und Patienten voraus und muss deren Wahrnehmung und Sichtweise einbeziehen. Bei Arzneimitteln, die in der Europäischen Union im zentralisierten Verfahren der EMA zugelassen werden, ist auf den verschiedensten Ebenen eine entsprechende Beteiligung etabliert. Dabei werden Patientinnen oder Patienten, nach Möglichkeit mit dem entsprechenden Krankheitsbild, in die Entscheidungsfindung in den wissenschaftlichen Komitees der EMA einbezogen.

Patientinnen und Patienten sind auch an der wissenschaftlichen Beratung beteiligt, über EMAs Scientific Advice Working Party an der Beratung für die Entwickler von neuen Arzneimitteln und über EMAs Scientific Advisory

Groups an der Beratung der klinischen Expertinnen und Experten für den CHMP. Seit die EMA bereits 2006 eine ständige Arbeitsgruppe für Patientinnen- und Patientenorganisationen (Patient & Consumer Working Party, PCWP)<sup>16</sup> etabliert hat, ist eine kontinuierliche Zusammenarbeit mit einem breiten Spektrum von Patientinnen- und Patientenorganisationen erreicht worden.

Neben einem regelmäßigen Austausch zwischen den Patientenorganisationen und der EMA und ihren wissenschaftlichen Komitees in der PCWP ist über diese Organisationen auch gewährleistet, dass für praktisch jede Erkrankung eine entsprechende Beteiligung von betroffenen Patientinnen und Patienten an der Entscheidungsfindung gewährleistet werden kann. Daneben haben auch einzelne Patientinnen und Patienten die Möglichkeit zur Mitarbeit in den Verfahren der EMA, wenn sie ihr diesbezügliches Interesse bei der EMA registrieren lassen. In allen Fällen werden klar definierte und transparente Kriterien angelegt, um eine größtmögliche Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten bzw. der entsprechenden Organisationen, insbesondere vom finanziellen Einfluss einzelner Arzneimittelhersteller, sicherzustellen.

### **3. Unterschiedliche Bewertungen durch HTA-Einrichtungen und Zulassungsbehörden**

Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen können zu unterschiedlichen und scheinbar widersprüchlichen Bewertungen und Entscheidungen kommen. Ein früher und wiederholter Austausch zwischen allen Beteiligten, der pharmazeutischen Industrie, Zulassungsbehörden, HTA-Einrichtungen, Kostenträgern, klinischen Expertinnen und Experten bzw. deren Fachverbänden und Patientinnen und Patienten kann helfen, dieses wo möglich zu vermeiden.

Wo dies, bedingt durch die unterschiedlichen Aufgaben und Mandate der Entscheidungsträger, nicht möglich ist,

kann eine entsprechende Zusammenarbeit helfen, die Gründe für die Unterschiede transparent zu machen und so deren Akzeptanz durch Patientinnen und Patienten und die Gesellschaft zu fördern. Unterschiedliche Denkweisen von HTA-Einrichtungen und Zulassungsbehörden finden sich häufig beispielsweise bei den im Folgenden diskutierten Fragestellungen.

#### **3.1 Klinische Überlegenheit versus Nicht-Unterlegenheit**

Für eine positive Zulassungsentscheidung ist die Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer allgemein anerkannten Vergleichstherapie ausreichend. Aus Sicht von HTA-Einrichtungen und Kostenträgern kann die bloße Nichtunterlegenheit jedoch keine höheren Kosten als für die eingeführte Vergleichstherapie rechtfertigen. Letzteres ist aber für den Entwickler des neuen Arzneimittels möglicherweise nicht wirtschaftlich attraktiv. Der daraus resultierende niedrige Produktpreis kann den Zulassungsinhaber sogar dazu veranlassen, sich gegen eine Vermarktung des bereits zugelassenen Arzneimittels zu entscheiden.

Zur Rechtfertigung eines höheren Preises verlangen HTA-Einrichtungen und Kostenträger einen fundierten Nachweis eines Zusatznutzens, vorzugsweise durch einen direkten Vergleich mit der etablierten Standardtherapie. Diese Unterschiede in den Anforderungen an die regulatorische Nutzen-Risiko-Bewertung und die HTA-Schlussfolgerungen zu Preis und Erstattungsfähigkeit erhöhen die Komplexität der für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels nötigen Studien und den dafür nötigen Aufwand. Wenn diese unterschiedlichen Anforderungen nacheinander abgearbeitet werden, kann es zu einer Duplizierung klinischer Studien kommen, was die Entwicklungskosten erhöht und den Zugang der Patientinnen und Patienten zu innovativen Produkten verzögert.



Studien, die so angelegt sind, dass sie die Erwartungen der Zulassungsbehörden und gleichzeitig auch der HTA-Einrichtungen erfüllen, sind im Interesse sowohl der Patientinnen und Patienten als auch der pharmazeutischen Industrie, da Doppelarbeit vermieden und die tatsächliche Verfügbarkeit des Arzneimittels durch frühzeitige Entscheidungen über Preis und Erstattung beschleunigt wird. Seit 2010 ist die parallele wissenschaftliche Beratung durch EMA und HTA-Einrichtungen zu einem wichtigen Treiber für die Konvergenz der Anforderungen der europäischen Regulierungsbehörden und HTA-Gremien geworden. Dabei verringern diese gemeinsamen bzw. parallele Beratungen nicht nur die Unterschiede zwischen den Erwartungen der Regulierungsbehörden und den HTA-Einrichtungen, sondern fördern auch die Entwicklung gemeinsamer Positionen der zahlreichen europäischen HTA-Einrichtungen.

### **3.2 Erkrankungsspezifische versus gesamtgesellschaftliche Sichtweise**

Zulassungsbehörden können sich hinsichtlich der Bedeutung von Nutzen und Risiken bzw. der Relevanz der in klinischen Studien erhobenen Endpunkte vergleichsweise problemlos der Perspektive der Patientinnen und Patienten annähern. Dies wird auch dadurch vorangetrieben, dass Patientinnen und Patienten bzw. Patienten- und Patientinnenvertretende auf verschiedenen Ebenen in regulatorische Überlegungen einbezogen werden.<sup>18</sup>

Regulatoren können die Werteskala der Patientinnen und Patienten in ihre Nutzen-Risiko-Entscheidungen einbeziehen, ohne dass geprüft werden muss, ob das Gewicht, das Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung den spezifischen Nutzen und Risiken eines Arzneimittels beimessen, auch für Patientinnen und Patienten mit einer anderen Erkrankung die gleiche Bedeutung hätte. Im Gegensatz dazu müssen die Kostenträger die Inte-

ressen verschiedener Patientinnen- und Patientengruppen, die um begrenzte Ressourcen konkurrieren, gegeneinander abwägen. Klinische Endpunkte, die einen Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen ermöglichen (z. B. Mortalität, Hospitalisierung oder Arbeitsfähigkeit) werden daher für HTA-Einrichtungen nützlicher sein als Endpunkte, bei denen die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten und ihre krankheitsspezifischen Präferenzen eine größere Rolle spielen.

### **3.3 Surrogatparameter versus „harte klinische“ Endpunkte**

Das im vorhergehenden Absatz angesprochene Bestreben der HTA-Einrichtungen, ihre Entscheidungen auf allgemeine, d. h. für praktisch alle Erkrankungen anwendbare Endpunkte zu basieren, die für Patientinnen und Patienten unmittelbar wahrnehmbar und gleichzeitig objektiv messbar sind, gerät fast zwangsläufig in Konflikt mit dem Bemühen der Zulassungsbehörden, die frühzeitige Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel zu fördern. Die widersprüchlichen Anforderungen von Zulassungsbehörde und HTA-Einrichtungen, aber auch vielversprechende Ansätze zu deren Überwindung, werden besonders deutlich am Beispiel des ursprünglichen Konzepts der adaptiven Zulassung (Adaptive Licensing).<sup>19</sup>

Es ist einer der Grundzüge der adaptiven Zulassung, als ersten Schritt das Arzneimittel möglichst schnell für eine möglicherweise kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten einzuführen, für die dieses Medikament die höchste Wirksamkeit und die beste Sicherheit zeigt. Erst im Anschluss soll dann die Indikation auf weitere Patientinnen und Patienten mit derselben Erkrankung und mit einem weniger herausragenden, aber immer noch positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgeweitet werden. Ein anderes Prinzip der adaptiven Zulassung ist, eine frühe Zulassung

auf der Basis von Surrogatparametern zu ermöglichen, und die Bestätigung durch konventionelle, „harte“ klinische Endpunkte erst später, beispielsweise im Rahmen einer bedingten Zulassung (Conditional Marketing Authorization) einzufordern. Gerade bei Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf ansprechen, kann durchaus als erster Schritt eine bedingte Zulassung für eine kleine Subpopulation mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis erfolgen, die auf Surrogatendpunkten und der Verpflichtung beruhen, später eine Bestätigung mit konventionellen klinischen Endpunkten vorzulegen. Sobald das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die klinischen Endpunkte bestätigt ist, würde die bedingte Zulassung in eine vollständige Zulassung umgewandelt.

Für den Nachweis der Wirksamkeit in einer anderen, weniger idealen Patientenpopulation kann derselbe Surrogatparameter verwendet werden; dies umso mehr, da das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis, das für die bedingte Zulassung in der ersten „idealen“ Patientenpopulation gezeigt wurde, in der Folge durch (auch von den HTA-Einrichtungen akzeptierte) konventionelle, „harte“ klinische Endpunkte bestätigt wurde, was die Validität des Surrogatparameters unterstreicht. Auf der Grundlage dieser Surrogatdaten können daher die Zulassungsbehörden die Indikation leicht auf eine größere Patientinnen- und Patientenpopulation ausdehnen.

Für eine Erweiterung einer Indikation ist jedoch kein der „bedingten“ Zulassung vergleichbares Verfahren vorgesehen, d.h. die spätere Bestätigung durch harte klinische Endpunkte kann hier nicht zur Bedingung gemacht werden. Das führt dazu, dass für die Zielpopulation der erweiterten Indikation die Ergebnisse des Surrogats höchstwahrscheinlich nicht in einer randomisierten Studie mit konventionellen klinischen Endpunkten bestätigt werden.

Während dies für die regulatorische Schlussfolgerung eines positiven Nutzen-Verhältnisses akzeptabel sein mag, kann dies für HTA-Einrichtungen eine unbefriedigende Situation schaffen.

Für die Bewertung des Nutzens eines Medikaments und die Ableitung seines angemessenen Preises bevorzugen HTA-Einrichtungen konventionelle, „harte“ klinische Endpunkte; die der initialen Zulassung zu Grunde liegenden Surrogatparameter werden von HTA-Einrichtungen häufig als ungeeignet betrachtet. Der erste Preis für das Medikament wird daher eher auf klinischen Endpunkten und nicht auf Surrogaten basieren, auch wenn dies zu Verzögerungen führt. In Rahmen einer adaptiven Zulassung, wie oben beschrieben, sind Daten zu den konventionellen klinischen Endpunkten häufig nur aus den konfirmatorischen Studien verfügbar, die den Wechsel von der bedingten zur vollständigen Zulassung ermöglichen, d.h. nur für die initial untersuchte Untergruppe mit der höchsten Wirksamkeit und den geringsten unerwünschten Wirkungen.

Die erweiterte Indikation wird in der Folge wahrscheinlich Patientenpopulationen umfassen, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis, zwar immer noch positiv, aber weniger hervorragend ist als bei dieser ersten „idealen“ Untergruppe. Die Patientenpopulation, für die das Medikament indiziert ist, wird durch die Erweiterung der Indikation vergrößert. Gleichzeitig erscheint es plausibel, dass der durchschnittliche Nutzen pro Patient bei dieser neuen und breiteren Indikation geringer sein wird als bei der allerersten „idealen“ Untergruppe. Wenn der Preis des Arzneimittels seinen Nutzen widerspiegeln soll, würde die Erweiterung der Indikation eine Anpassung des Preises erfordern.

Es gibt jedoch für die neue breitere Indikation keine Daten zu konventionellen klinischen Endpunkten aus randomisierten kontrollierten Studien, und diese werden von den Zulassungsbehörden zur Bestimmung eines positiven

Nutzen-Risiko-Verhältnisses auch nicht benötigt und daher nicht gefordert. Obwohl inzwischen verschiedene Ansätze entwickelt wurden, diese Sollbruchstelle zwischen der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und des (Zusatz-) Nutzens zu adressieren, bleibt dieser Widerspruch gegenwärtig noch häufig bestehen.<sup>20,21</sup> Es erscheint jedoch bemerkenswert, dass für Arzneimittel, die im Rahmen des Priority Medicines-Programms (PRIME) der EMA besonders intensive wissenschaftliche Beratung erhielten, häufiger (auch) klinische Endpunkte und weniger häufig ausschließlich Surrogatparameter erhoben wurden.<sup>22</sup>

#### 4. Abschließende Bemerkungen

Die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines innovativen Arzneimittels durch Zulassungsbehörden kann nicht identisch sein mit der Quantifizierung seines Nutzens oder Zusatznutzens durch HTA-Einrichtungen, die auf dieser Grundlage eine Entscheidung über Preis- und Kostenersatzung treffen müssen. Der Gefahr unnötiger Doppelarbeit kann durch eine gesamtheitliche Entwicklungsstrategie begegnet werden, die den frühen und wiederholten Austausch zwischen den verschiedenen Entscheidungsträgern beinhaltet, das gemeinsame Arbeiten an den Schnittstellen und die Bereitschaft aller, die Bewertung anderer in die eigene Bewertung und Entscheidungsfindung einzubeziehen.

Die europäisch einheitliche und verbindliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch die EMA hat gegenwärtig kein entsprechendes Gegenüber auf Seite der HTA-Einrichtungen. Die freiwillige Zusammenarbeit kleinerer Gruppen von HTA-Einrichtungen in lockeren Gruppen wird absehbar nicht zur Entwicklung einer einheitlichen europäischen Sichtweise führen können.<sup>23</sup> Eine Einführung der EMA vergleichbaren europäischen Harmonisierung der medizinischen Bewertung neuer Arzneimittel durch HTA-

Einrichtungen könnte helfen, Widersprüche zu vermeiden und die Glaubwürdigkeit des Systems insgesamt zu stärken. Ein entsprechender Ansatz wurde von der europäischen Kommission erarbeitet, wobei gegenwärtig offen ist, ob und wann er zumindest teilweise umgesetzt werden kann.<sup>24</sup>

Der ökonomische Teil erscheint gegenwärtig zu heterogen, in den einzelnen Mitgliedstaaten zu unterschiedlich für eine einheitliche europäische Entscheidungsfindung. In Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung des medizinischen Nutzens innovativer Arzneimittel würde jedoch eine zukünftige, starke europäische HTA-Einrichtung die Entwicklung einer einheitlichen europäischen Sichtweise fördern. Eine Entwicklung hin zu „mehr Europa“ bei der Nutzenbewertung, ähnlich wie sie bei der Zulassung durch die Schaffung der EMA katalysiert wurde, würde auch die Abstimmung von europäischen Zulassungsentscheidungen und den nachfolgenden Bewertungen durch HTA-Einrichtungen erleichtern.

*Der Artikel basiert auf einem Vortrag bei der Frühjahrstagung der Plattform zur Nutzenbewertung am 13. März 2020. Wiedergegeben wird die persönliche Sicht der Autoren, der Artikel beschreibt nicht die Position des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder der European Medicines Agency (EMA).*

#### Literatur

<sup>1</sup> Breckenridge A, Eichler HG, Jarow JP (2016): Precision medicine and the changing role of regulatory agencies. *Nature reviews. Drug discovery* 15(12): 805–806. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.206>

<sup>2</sup> Ciani O, Jommi C (2014): The role of health technology assessment bodies in shaping drug development. *Drug design, development and therapy* 8: 2273–2281. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49935>

<sup>3</sup> Kashoki, M, Hanaizi, Z, Yordanova, S, Veselý, R, Bouygués, C, Llinares, J, Kweder, SL (2020). A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014-2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 107(1): 195–202. <https://doi.org/10.1002/cpt.1565>

<sup>4</sup> Eichler HG, Enzmann H, Rasi G (2019): Added therapeutic benefit and drug licensing. *Nature reviews. Drug discovery* 18(9): 651–652. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00068-x>

- <sup>5</sup> Wong CH, Siah KW, Lo AW (2019): Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics* (Oxford, England) 20(2): 273–286. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxx069>
- <sup>6</sup> Angelis A, Lange A, Kanavos P (2018): Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* 19(1): 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
- <sup>7</sup> Hifinger M, Hilgsmann M, Ramiro S, Severens JL, Fautrel B, Watson V, Boonen A (2017): Patients' preferences and economic considerations play an important role in treatment decisions: a discrete choice experiment among rheumatologists. *Rheumatology* (Oxford, England) 56(1): 68–76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew328>
- <sup>8</sup> Hofer MP, Jakobsson C, Zafiroopoulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J, Hemmings RJ (2015): Regulatory watch: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nature reviews. Drug discovery* 14(5): 302–303. <https://doi.org/10.1038/nrd4621>
- <sup>9</sup> Tafuri G, Pagnini M, Moseley J, Massari M, Petavy F, Behring A, Catalan A, Gajraj E, Hedberg N, Obach M, Osipenko L, Russo P, Van De Castele M, Zebedin EM, Rasi G, Vamvakas S (2016): How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *British journal of clinical pharmacology* 82(4): 965–973. <https://doi.org/10.1111/bcp.13023>
- <sup>10</sup> Khan S, Carter M (2019): European Medicines Agency-Health Technology Assessment Parallel Consultation Platform: An Industry Perspective. *Clinical pharmacology and therapeutics* 105(4): 822–825. <https://doi.org/10.1002/cpt.1337>
- <sup>11</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
- <sup>12</sup> Berntgen M, Gourvil A, Pavlovic M, Goettsch W, Eichler HG, Kristensen FB (2014): Improving the contribution of regulatory assessment reports to health technology assessments—a collaboration between the European Medicines Agency and the European network for Health Technology Assessment. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 17(5): 634–641. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.04.006>
- <sup>13</sup> <https://eunetha.eu/minutes-from-the-ema-eunetha-july-2019-meeting-now-available/>
- <sup>14</sup> Tafuri G, Lucas I, Estevão S, Moseley J, d'Andon A, Bruehl H, Gajraj E, Garcia S, Hedberg N, Massari M, Molina A, Obach M, Osipenko L, Petavy F, Petschulies M, Pontes C, Russo P, Schiel A, Van de Castele M, Zebedin-Brandl EM, Vamvakas S (2018): The impact of parallel regulatory-health technology assessment scientific advice on clinical development. Assessing the uptake of regulatory and health technology assessment recommendations. *British journal of clinical pharmacology*, 84(5): 1013–1019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13524>
- <sup>15</sup> Stephens, T (2019): PNS24 Nordic Collaborations On Procurement And Health Technology Assessment: Concepts, Components, And Outlook. *Value in Health* 22(3): S767. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1926>
- <sup>16</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/patients-consumers-working-party>
- <sup>17</sup> Tafuri G, Pagnini M, Moseley J, Massari M, Petavy F, Behring A, Catalan A, Gajraj E, Hedberg N, Obach M, Osipenko L, Russo P, Van De Castele M, Zebedin EM, Rasi G, Vamvakas S (2016): How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *British journal of clinical pharmacology* 82(4): 965–973. <https://doi.org/10.1111/bcp.13023>
- <sup>18</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/incorporating-patients-views-during-evaluation-benefit-risk-european-medicines-agency-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/incorporating-patients-views-during-evaluation-benefit-risk-european-medicines-agency-scientific_en.pdf)
- <sup>19</sup> Eichler HG, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, Ferguson J, Garner S, Honig P, Hukkelhoven M, Lim JC, Lim R, Lumpkin MM, Neil G, O'Rourke B, Pezalla E, Shoda D, Seyfert-Margolis V, Sigal EV, Sobotka J, Hirsch G (2012): Adaptive I-licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91(3): 426–437. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.345>
- <sup>20</sup> Eichler HG, Bedlington N, Boudes M, Bouvy JC, Broekmans AW, Cerreta F, Faulkner SD, Forda SR, Joos A, Le Cam Y, Mayer MH, Pirard V, Corriol-Rohou S, ADAPT SMART Consortium (2019): Medicines Adaptive Pathways to Patients: Why, When, and How to Engage?. *Clinical pharmacology and therapeutics* 105(5): 1148–1155. <https://doi.org/10.1002/cpt.1121>
- <sup>21</sup> Eichler HG, Barker R, Bedlington N, Bouvy JC, Broekmans AW, Bucsecs A, Cerreta F, Corriol-Rohou S, Granados A, Le Cam Y, Schuurman A (2018): The evolution of adaptiveness: balancing speed and evidence. *Nature reviews. Drug discovery*, 17(12): 845–846. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.90>
- <sup>22</sup> Neez E, Hwang TJ, Sahoo SA, Naci H (2020): European Medicines Agency's Priority Medicines Scheme at 2 Years: An Evaluation of Clinical Studies Supporting Eligible Drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics* 107(3): 541–552. <https://doi.org/10.1002/cpt.1669>
- <sup>23</sup> Eatwell E, Swierczyna A (2019): Emerging voluntary cooperation between European healthcare systems: Are we facing a new future?. *Medicine Access @ Point of Care* 3: <https://doi.org/10.1177/2399202619852317>
- <sup>24</sup> Vella Bonanno P, Bucsecs A, Simoens S, Martin AP, Oortwijn W, Gulbinović J, Rothe C, Timoney A, Ferrario A, Gad M, Salem A, Hoxha I, Saueremann R, Kamusheva M, Dimitrova M, Petrova G, Laius O, Selke G, Kourafalos V, Yfantopoulos J, Godman B (2019): Proposal for a regulation on health technology assessment in Europe - opinions of policy makers, payers and academics from the field of HTA. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 19(3): 251–261. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1575730>



# Nutzenbewertungen und Early Advice des EUnetHTA

Marcus C. Guardian | Chief Operating Officer; Europäisches Netzwerk für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (EUnetHTA)

*Seit 2005 hat sich das europäische Netzwerk für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA) schrittweise im Rahmen von sogenannten Joint Actions (JAs) entwickelt, nämlich JA1, JA2 und JA3. Derzeit arbeiten 83 HTA-Institutionen aus mehr als 30 Ländern unter dem Dach des EUnetHTA zusammen. Das zentrale Modell des EUnetHTA bietet den methodischen Rahmen für Bewertungen der relativen Wirksamkeit (Relative Effectiveness Assessment, REA), bei der die vier klinischen Bereiche in die Bewertungen von EUnetHTA einbezogen werden. Innerhalb des EUnetHTA leiten die französische und deutsche HTA-Institution – die Haute Autorité de Santé (HAS) bzw. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – die Aktivitäten im Rahmen von gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen (Early Dialogues). Gemeinsam mit der Europäischen Arzneimittelagentur hat EUnetHTA ein Portal für alle Early Dialogues geschaffen, an denen HTA-Institutionen beteiligt sind. Bis September 2019 sind 80 Absichtserklärungen (Letters of Intent) eingegangen, aus denen 56 Early Dialogues hervorgegangen sind. Im Rahmen der JA3 wurden insgesamt 14 REA eingeleitet, und für acht REAs wurden bisher Abschlussberichte veröffentlicht.*

Den Ausgangspunkt für EUnetHTA stellte eine Aufforderung der Europäischen Kommission im Jahr 2005 dar, der 35 HTA-Organisationen in ganz Europa Folge nachkamen. 2010 wurde die „Joint Action 1“ (JA1) auf den Weg gebracht, mit der eine effektive und nachhaltige HTA-Kooperation in ganz Europa etabliert werden soll. Am Ende von JA1 wurde die erste gemeinsame pharmazeutische Bewertung von Pazopanib durchgeführt.<sup>1</sup> Auf der Basis dieser früheren Kooperationserfahrungen wurde 2012 JA2 gestartet. JA2 beinhaltete unter anderem den weiteren Ausbau der grenzüberschreitenden HTA-Kooperation und Entwicklung von praktischen Tools und Konzepten. Die dritte Periode der Geschichte des EUnetHTA (JA3) begann 2016 und läuft bis 2021. Die Definition und Implementierung eines nachhaltigen Modells für die HTA-Kooperation in ganz Europa ist das Ziel dieser dritten Periode der Joint Action und gemeinsamen Finanzierung (Joint Funding). Derzeit arbeiten 83 HTA-Institutionen aus mehr als 30 Ländern unter dem Dach des EUnetHTA zusammen (siehe Abbildung 1).

## Das zentrale Modell des EUnetHTA

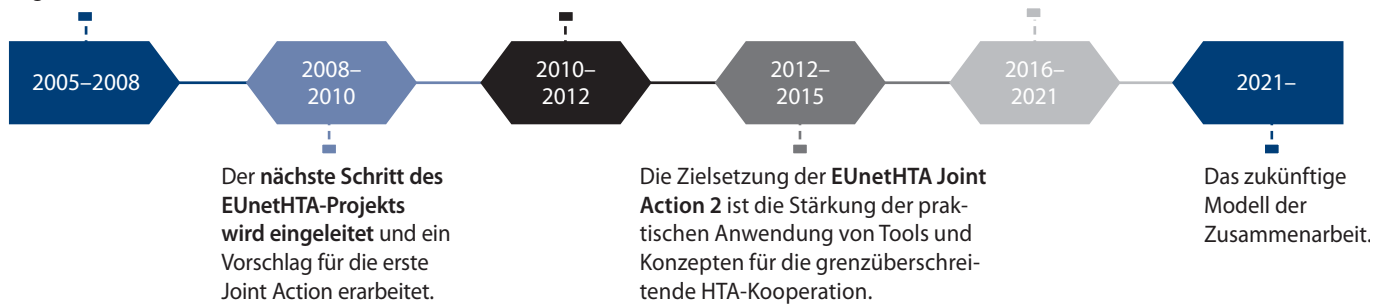
Im Dezember 2012 veröffentlichte EUnetHTA seinen ersten methodischen Rahmen, d. h. Version 1.0 des zentralen EUnetHTA Modells. In den darauf folgenden JA 2 und JA 3 wurde dieses zentrale Modell weiterentwickelt. Die aktuelle Version des Modells umfasst neun Bereiche, die weiter in vier klinische Bereiche, die Bestandteil der schnellen und frühen Bewertungen der relativen Wirksamkeit (Relative Effectiveness Assessment, REA) und fünf nicht klinische Bereiche aufgeteilt sind (d. h. Kosten- und wirtschaftliche Bewertung, ethische Analyse, organisatorische Aspekte, Patienten- und soziale Aspekte sowie rechtliche Aspekte) und innerhalb des nationalen Geltungsbereichs der jeweiligen

## Geschichte des EUnetHTA

Einer Aufforderung der Kommission kamen 35 Organisationen in Europa nach und das **EUnetHTA-Projekt** beginnt.

**EUnetHTA Joint Action 1:** Eine effektive und nachhaltige HTA-Kooperation in ganz Europa etablieren, die einen Zusatznutzen darstellt.

Die Zielsetzung der **EUnetHTA Joint Action 3** ist die Definition und Implementierung eines nachhaltigen Modells für die HTA-Kooperation in ganz Europa.



Quelle: EUnetHTA

Abbildung 1: Auf Basis früherer Kooperationserfahrungen wurde 2012 die erste von drei Joint Actions etabliert.

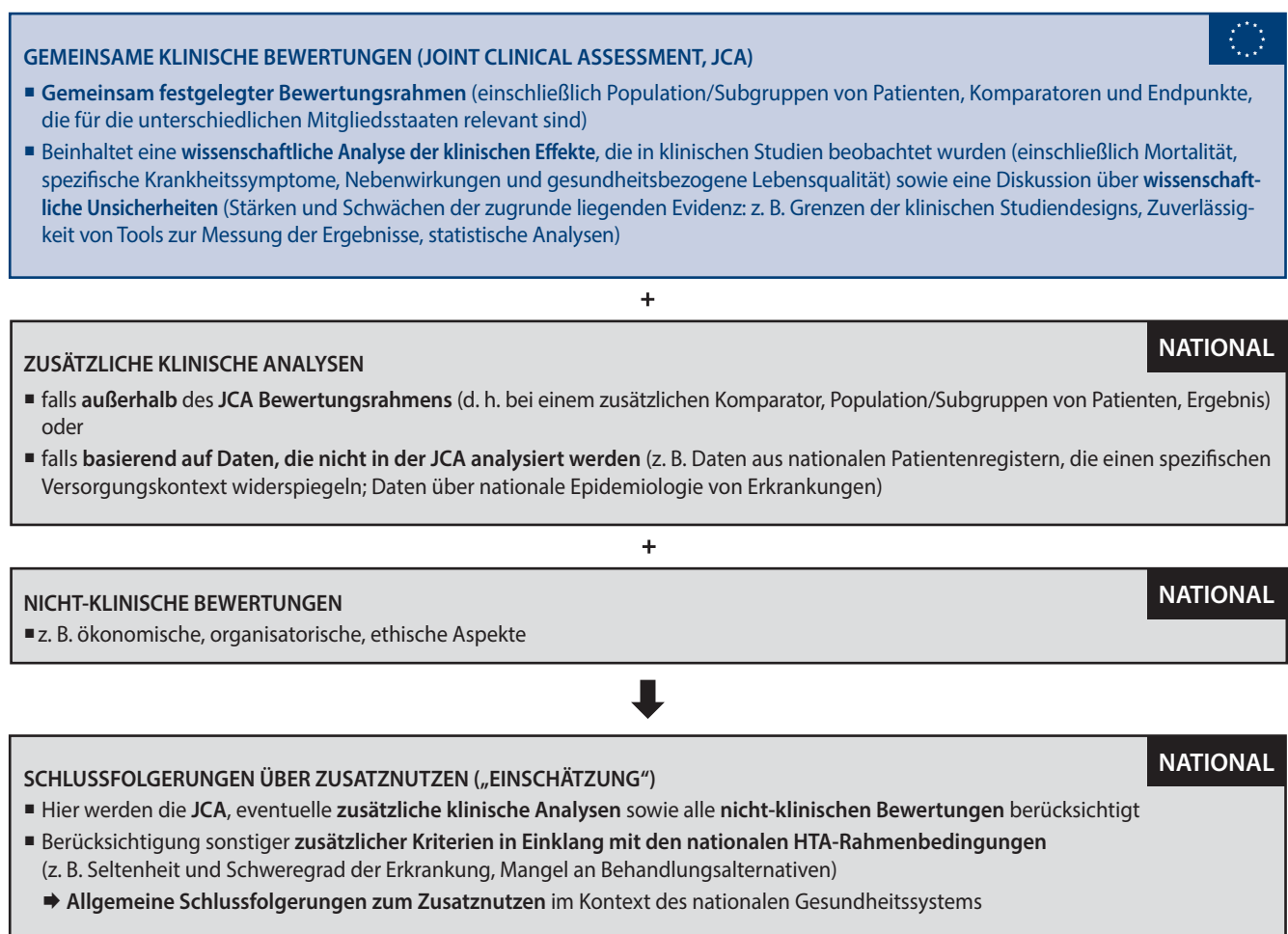


**Marcus C. Guardian** machte nach seinem Studium in internationalem Recht an der TU Dresden und Betriebswirtschaft an der Qingdao Universität sowie diplomatischen Studien an der Leicester Universität Karriere in Netzwerkentwicklung, strategischer Führung und Policy Management. 2016 übernahm er als COO (Chief Operating Officer) die Leitung für das operative Geschäft im Rahmen der dritten EUnetHTA Joint Action 3. Parallel dazu rief er die International Horizon Scanning Initiative (IHSI) ins Leben, in der er als Geschäftsführer ein Netzwerk aus internationalen Akteuren aufbaut.

Staaten bleiben. Da EUnetHTA keine Empfehlungen zum Zusatznutzen bzw. Erstattungsrahmen gibt, beschränkt sich sein Fokus auf i) Beschreibung des Gesundheitsproblems und der aktuellen Nutzung der Technologie, ii) Beschreibung und technische Eigenschaften einer Intervention und iii) vergleichenden Bewertung der Sicherheit und iv) klinischen Wirksamkeit.

Abbildung 2 zeigt den Umfang der vorgeschlagenen gemeinsamen klinischen Bewertungen auf europäischer Ebene und die nachfolgenden nationalen Verantwortlichkeiten. Die nationalen Aktivitäten können zusätzliche klinische Analysen, Bewertungen und die nicht-klinischen Komponenten des zentralen Modells sowie die abschließende Einschätzung enthalten, bei der der „Zusatznutzen“ der innovativen Arzneimittel ermittelt wird.

## Klinische Bewertungen auf europäischer Ebene und nationale Verantwortlichkeiten



Quelle: EUNETHTA

Abbildung 2: Die auf die gemeinsamen klinischen Bewertungen auf europäischer Ebene aufbauenden nationalen Aktivitäten können zusätzliche klinische wie auch nicht-klinische Bewertungen umfassen.

### Die Elemente des EUNETHTA-Produktlebenszyklus

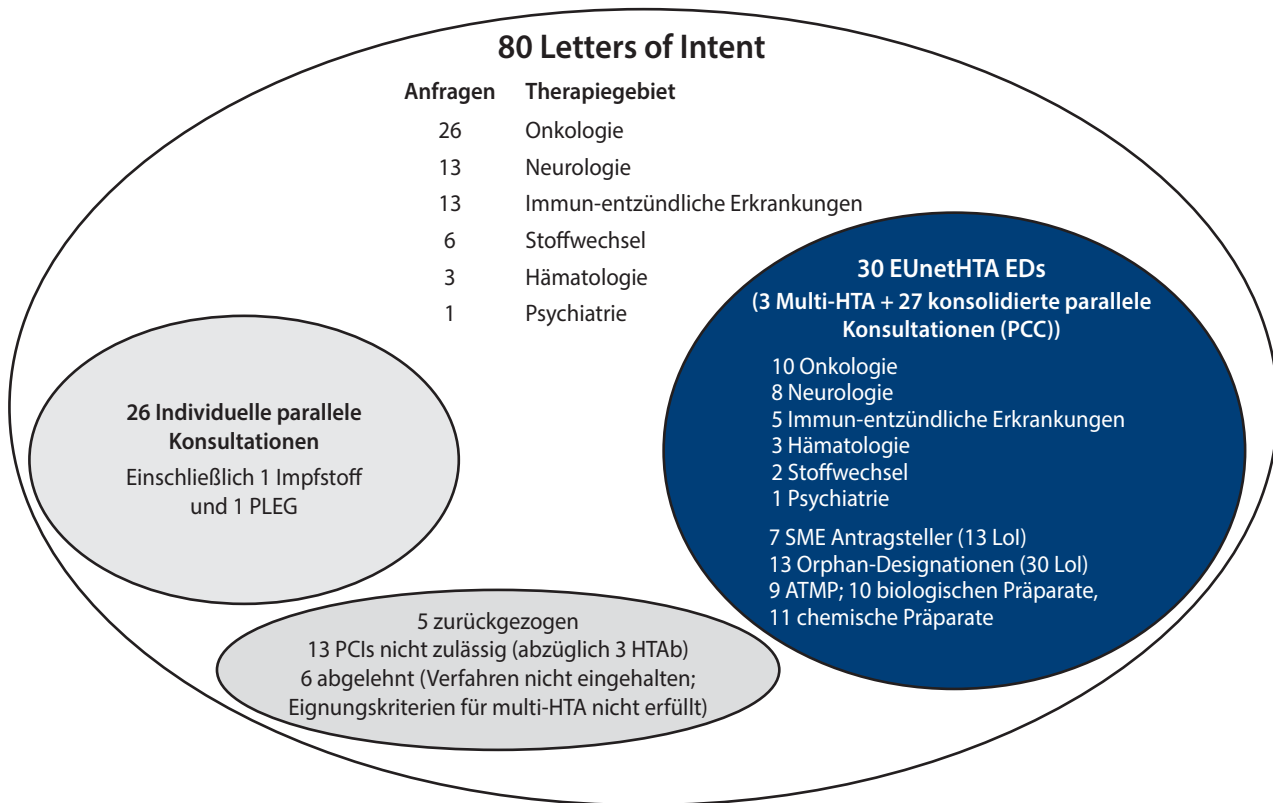
Ziele des EUNETHTA sind kontinuierliches Horizon Scanning, Themenfindung, Auswahl und Priorisierung. Ein entsprechender Pilotprojektplan wurde während der EUNETHTA

TA JA3 entwickelt und im März 2019 veröffentlicht.<sup>3</sup> Im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels finden folgende spezifische EUNETHTA Aktivitäten statt:

- Early Dialogues mit der Industrie entweder in Zusam-



**Frühe Beratungen von Juli 2017 bis September 2019**



Quelle: EunetHTA

Abbildung 3: Ausgehend von den 80 Absichtserklärungen (Lol) wurde in 56 Fällen ein Early Dialogue eingeleitet. In 69 Prozent dieser Verfahren wurden als Folge dann Änderungen am Entwicklungsplan vorgenommen.

menarbeit mit den Aufsichtsbehörden (parallele Konsultationen) oder Multi-HTA Early Dialogue vor der Markteinführung eines Arzneimittels.

- Die gemeinsamen Bewertungen umfassen die Festlegung des Bewertungsumfangs (Population / Intervention / Komparator / Ergebnis), und die abschließenden Bewertungen können parallel zum Genehmigungsverfahren stattfinden und unmittelbar nach der Veröffentli-

chung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (European Public Assessment Report, EPAR) veröffentlicht werden.

- Schließlich können zusätzliche Datenerfassung und Post-Licensing Evidence Generation (PLEG) zwischen Hersteller und EUnetHTA diskutiert werden, um mögliche Datenlücken zu ermitteln und Möglichkeiten zu deren Behebung vorzuschlagen.

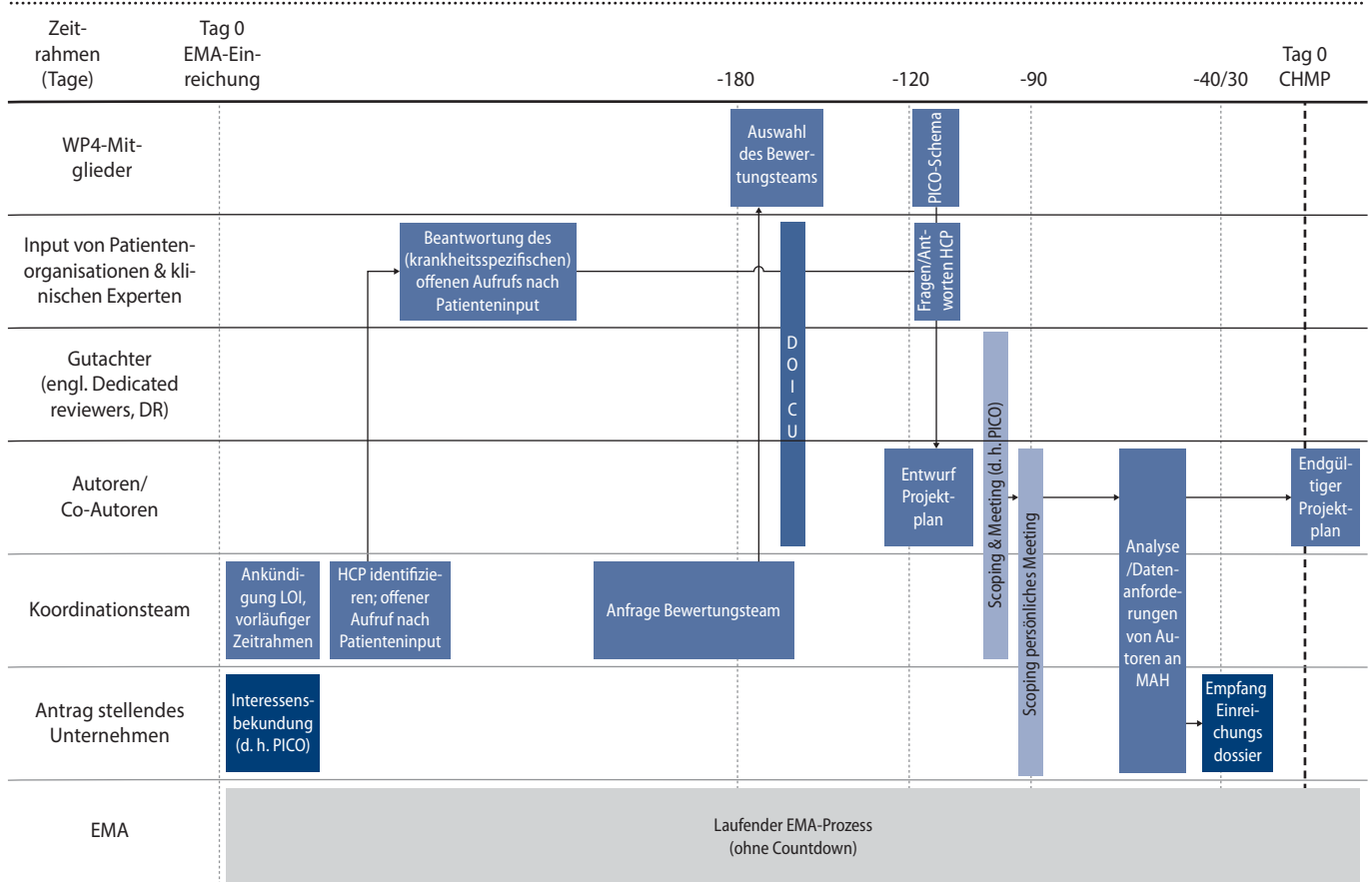
### Die Early Dialogues des EUnetHTA

Die französischen und deutschen HTA-Institutionen – die Haute Autorité de Santé (HAS) bzw. der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) – agieren als Portal für alle pharmazeutischen Early Dialogues, an denen HTA-Institutionen beteiligt sind. Die Arbeitsgruppe für Early Dialogue (Early

Dialogue Working Party, EDWP) priorisiert die Anfragen und koordiniert die Interaktion mit den entsprechenden nationalen HTA-Institutionen, die mitwirken möchten.

Zwischen Juli 2017 und September 2019 wurden insgesamt 80 Absichtserklärungen (so genannte Letters of Intent) im Bereich Hämatologie / Onkologie, neurologische

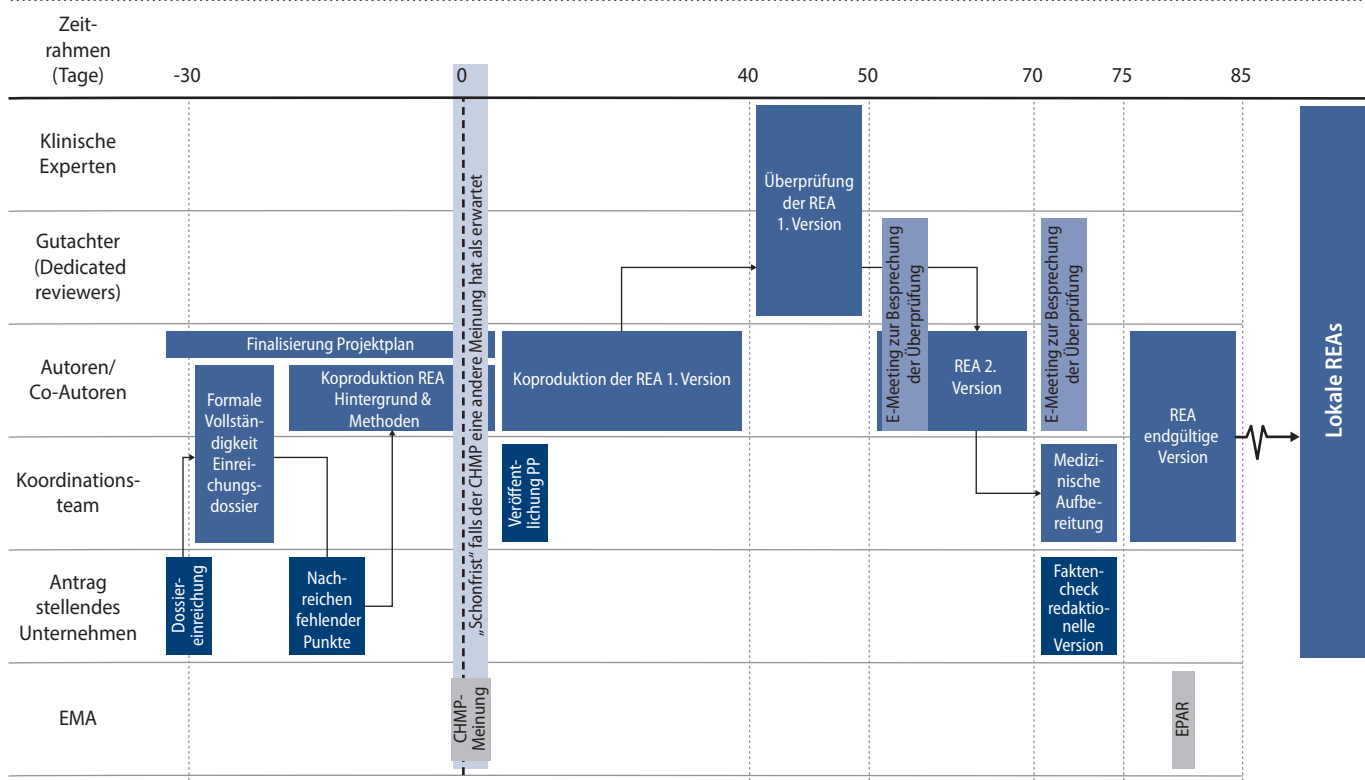
### Abläufe und Aktivitäten in der Scoping-Phase



Quelle: EunetHTA

Abbildung 4: Scoping-Phase für EUnetHTA Relative Effectiveness Analyses (REA): Diese reicht von der Einreichung des LOI durch das Unternehmen bis zur Erstellung des endgültigen Projektplans durch EUnetHTA

### Abläufe und Aktivitäten in der Bewertungsphase



Quelle: EunetHTA

Abbildung 5: Bewertungsphase für EUnetHTA Relative Effectiveness Analyses (REA): Diese umfasst den finalisierten Projektplan durch die EUnetHTA bis hin zur Finalisierung des endgültigen REA.

Erkrankungen und immun-entzündliche Erkrankungen eingereicht, die den größten Teil der Einreichungen ausmachen. Manche Lol wurden zurückgezogen, waren unzulässig bzw. wurden abgelehnt, und in 56 Fällen wurden Early Dialogues eingeleitet. Ungefähr die Hälfte der Early Dialogues wurden mit hoher Priorität berücksichtigt (Multi-HTA oder konsolidierte parallele Konsultationen, PCC (n = 30)) im Vergleich zu niedriger Priorität (n = 26 individuelle parallele Konsultationen, PCI). In 69 Prozent dieser

56 Verfahren wurden Veränderungen am Entwicklungsplan vorgenommen (siehe Abbildung 3).

#### Gemeinsame Bewertung von Arzneimitteln

Derzeit führt EUnetHTA nur selektive Bewertungen von neuen Arzneimitteln durch. Die Themen für die gemeinsamen Bewertungen werden nach folgenden vier Kriterien priorisiert: i) ob das Thema von internationalem, nationalem oder regionalem Interesse ist, ii) dessen Berücksichti-

gung, iii) ob die nationalen Partner des EUnetHTA Interesse daran haben, als Teil des Autorenteams für ein spezielles Präparat mitzuwirken und iv) die Machbarkeit in Bezug auf die Fristen.

Abbildungen 4 und 5 zeigen die zeitlichen Abläufe und Aktivitäten der beiden Phasen der pharmazeutischen REA: die Scoping- und die Bewertungsphase.

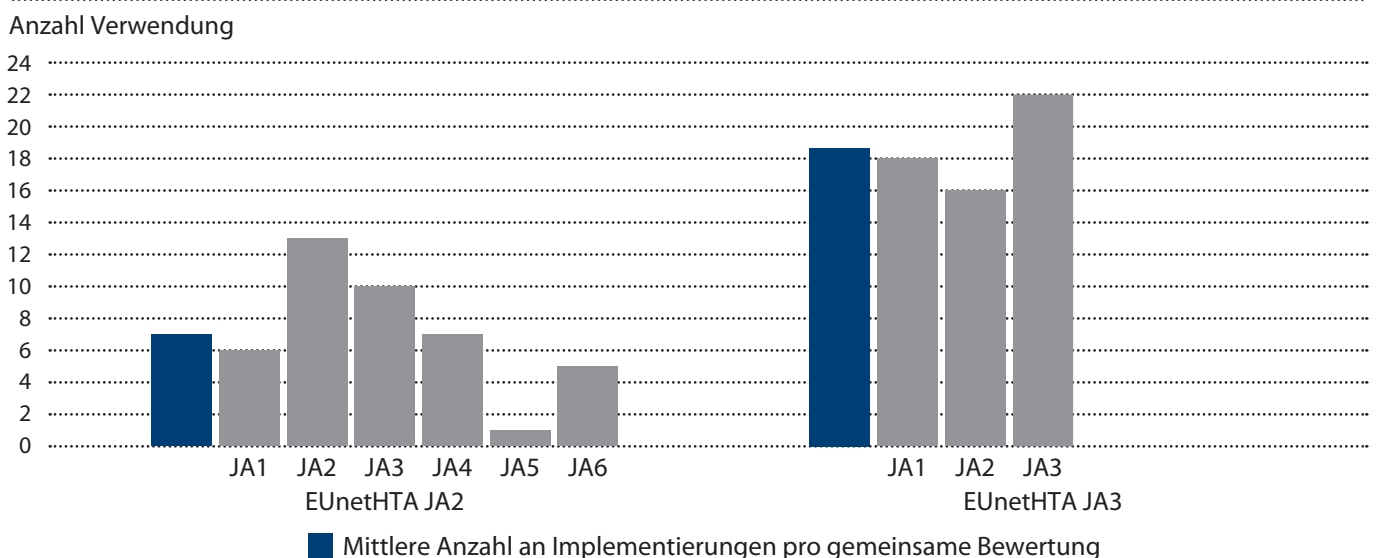
Im Rahmen von JA3 wurden insgesamt 14 REAs eingeleitet, und für acht REAs wurden bereits Abschlussberichte veröffentlicht. Eine weitere REA (Enasidenib bei akuter myeloischer Leukämie) wurde beendet, da das Produkt vom Markt genommen wurde. Innerhalb der vorhergehenden Förderperiode wurden eine (JA1) bzw. sechs (JA2) REAs veröffentlicht. Eine kürzlich durchgeführte Analyse REAs, die vom EUnetHTA veröffentlicht wurden, ergab,

dass die Zeitintervalle zwischen der EMA-Zulassung und der EUnetHTA-Bewertung seit JA3 bei < 80 Tagen und die Anzahl der HTA-Institutionen, die als (Co-)Autoren mitwirkten, zwischen zwei (bei sechs REAs) und > 10 (Pazopanib) lag, und EUnetHTA in sieben Verfahren Evidenz berücksichtigte, die nicht aus RCT stammte.<sup>4</sup>

Darüber hinaus hat die Implementierung von gemeinsamen Bewertungen von Arzneimitteln (Pharma Joint Assessments) seit JA3 deutlich zugenommen, was auf eine stärkere nationale Berücksichtigung von gemeinsamen Bewertungen hinweist (siehe Abbildung 6).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die methodischen Rahmen- und Arbeitsprozesse des EUnetHTA seit JA3 erheblich verbessert und standardisiert wurden, die nationale Berücksichtigung von EUnetHTA-Bewertungen

### Implementierung der gemeinsamen Bewertung



Quelle: EunetHTA

Abbildung 6: Die Umsetzung der gemeinsamen Bewertungen von Arzneimitteln hat mit dem Joint Action-Programm 3 deutlich zugenommen. Das weist auf eine stärkere nationale Berücksichtigung von gemeinsamen Bewertungen hin.

zugenommen hat und die Empfehlungen im Rahmen der Early Dialogues von den pharmazeutischen Herstellern gut angenommen wurden und Auswirkungen auf die jeweiligen Entwicklungsprogramme gezeigt haben. Nun ist EUnetHTA bereit für den nächsten Schritt in Richtung integrierte klinische HTA-Bewertungen auf europäischer Ebene.

*Haftungsausschluss: Die in diesem Artikel zum Ausdruck gebrachten Ansichten sind die des Autors und spiegeln nicht unbedingt die des niederländischen Instituts für das Gesundheitswesen (Dutch National Health Institute, ZIN), der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) oder einer ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen wider.*

#### Literatur

<sup>1</sup> <https://eunetha.eu/wp5-ja1-pilot-pazopanib-reportappendix/> (Zugriff am 9. April 2020).

<sup>2</sup> [https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/HTACoreModelForScreeningTechnologies1-0Final\\_0-1.pdf](https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/HTACoreModelForScreeningTechnologies1-0Final_0-1.pdf) (Zugriff am 9. April 2020).

<sup>3</sup> <https://eunetha.eu/services/horizon-scanning/> (Zugriff am 9. April 2020).

<sup>4</sup> Giuliani G, Chassagnol F, Traub D, Schaub V, Ruof J. „Systematische Übersichtsarbeit zu den Bewertungen der relativen Wirksamkeit (REAs) beim europäischen Netzwerk für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (EUnetHTA)“ (Review of Relative Effectiveness Assessments (REAs) at the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)). Value Health 2019; 22; Beilage 3: S611; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1097>.

# Europäische Nutzenbewertung: Die Perspektive der Industrie

Edith Frénoy | Director Market Access, HTA policy lead at the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

*Die bisherige freiwillige Zusammenarbeit nationaler HTA-Institutionen im Rahmen von EUnetHTA hat ihre Grenzen erreicht: Ein klarer Rechtsrahmen mit definierten Beteiligungsrechten und -pflichten aller Akteure ist notwendig, um effektiv und nachhaltig zusammenarbeiten zu können, und den Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu beschleunigen. EFPIA, als europäischer Verband der pharmazeutischen Industrie begrüßt den Gesetzesentwurf der europäischen Kommission, da dieser, die europäische Zusammenarbeit der nationalen Gremien in einem strukturierten Verfahren zusammenführt und die jeweiligen Fähigkeiten und Erfahrungen für höchste Qualitätsstandards gezielt eingebracht werden können. Spezifische Verbesserungsvorschläge beziehen sich auf die i) gemeinsame Definition der Anforderungen in der Scoping-Phase; ii) die Beteiligungsrechte seitens der Industrie; iii) die Bindungswirkung der europäischen Berichte; iv) die Definition eines klaren rechtlichen Rahmens; und v) die Sicherstellung der Vereinbarkeit mit dem AMNOG.*

**E** **FP**IA, als europäischer Verband der pharmazeutischen Industrie, hat die europäische HTA-Zusammenarbeit seit der Gründung von EUnetHTA in den Jahren 2006/07 begleitet. EFPIA-Mitglieder haben an verschiedenen Pilotprojekten zur Bewertung klinischer Evidenz teilgenommen und konnten diese gemeinsam mit EUnetHTA erfolgreich umsetzen. Nach vielen Jahren der freiwilligen Zusammenarbeit ist jedoch sichtbar geworden, dass das Potenzial temporär finanzierter EUnetHTA-Programme seine Grenzen erreicht hat: Ein klarer Rechtsrahmen mit definierten Beteiligungsrechten und -pflichten aller Akteure ist notwendig, um effektiv und nachhaltig zusammenarbeiten zu können, und den Zugang zu innovativen Arzneimitteln auf nationaler und regionaler Ebene zu beschleunigen.

EFPIA hat sich 2018 für den Gesetzesentwurf der Europäischen Kommission ausgesprochen, da es dieser ermöglicht, die jeweiligen Fähigkeiten und Erfahrungen nationaler HTA-Institutionen in einem strukturierten Verfahren auf europäischer Ebene mit höchsten Qualitätsstandards gezielt einzubringen. Obwohl der Gesetzesentwurf im Allgemeinen befürwortet wird, gibt es dennoch Verbesserungsvorschläge. Diese resultieren hauptsächlich aus den Erfahrungen der EFPIA-Mitgliedsunternehmen sowie der anderen Stakeholder, die bisher im Rahmen der langjährigen EUnetHTA-Zusammenarbeit gemacht wurden.<sup>1</sup>

## Gemeinsame Definition der Anforderungen

Die Möglichkeit, in einer Scoping-Phase die zentralen Elemente der Bewertung – dazu zählen Endpunkte, die Festlegung von Patientengruppen und einer zweckmäßigen Vergleichstherapie – gemeinsam zu definieren, ist von zentraler Bedeutung. Es erscheint in diesem Zusammenhang weder rational noch zielführend, im europäischen Bewer-

tungsprozess die durchaus unterschiedlichen nationalen klinischen HTA-Bewertungsprozesse in ihrer bisherigen Form kumulativ abzubilden. Insbesondere die von EMA und EUnetHTA angebotene gemeinsame frühe wissenschaftliche Beratung mit Einbindung der zentralen Akteure einschließlich der EMA soll ja hier bereits die Weichen für eine gemeinsame, national verwendbare spätere Bewertung auf EU-Ebene stellen.

### **Beteiligungsrechte für die Industrie**

Nach bisherigen Erfahrungen der Industrie im Rahmen von EUnetHTA ist die Möglichkeit zum transparenten Austausch mit den zuständigen HTA-Institutionen während des Bewertungsprozesses sinnvoll, um aufkommende Fra-



**Edith Frénoy** ist Direktorin Market Access, HTA Policy Lead beim Europäischen Verband der pharmazeutischen Industrie (EFPIA), der repräsentativen Stimme der forschenden pharmazeutischen Industrie in Europa. Von September 2019 bis April 2020 wurde Edith Frénoy zum vfa entsandt und hat dort im Bereich Patient Access & Global Reimbursement Regulation gearbeitet. 2007 wechselte sie zur EFPIA. Frau Frénoy hat die französische und deutsche Staatsbürgerschaft und machte ihren Master of Science in Gesundheitsökonomie an der London School of Economics sowie ihren Master of Arts in European Studies am College of Europe.

gen direkt beantworten zu können. Um sicherzustellen, dass der europäische Bericht nahtlos in die nationalen Systeme eingebunden werden kann, sollte es darüber hinaus einen Mechanismus zur Konfliktlösung geben, der sicherstellt, dass der pharmazeutische Unternehmer am Ende des Bewertungsprozesses sowohl formale Fehler als auch aus seiner Sicht Abweichungen in der Interpretation gegenüber den durchführenden HTA-Institutionen zumindest aufzeigen kann.

### **Bindungswirkung der europäischen Berichte**

Aus Sicht der Industrie ist es außerdem von zentraler Bedeutung, dass die Ergebnisse der europäischen Nutzenbewertung anschließend in nationalen Bewertungsentscheidungen direkt verwendet werden und es auf Ebene der Mitgliedstaaten keine nachgelagerte Neubewertung der bereits auf EU-Ebene geprüften Evidenzbasis gibt. Eine flexible Ausgestaltung, die ein Abweichen vom europäischen Bewertungsprozess und eine freie Neuinterpretation seiner Ergebnisse regelhaft ermöglicht, würde letztlich dazu führen, dass die Anreize für die am EU-Prozess Beteiligten für eine gemeinsame Beurteilung der klinischen Evidenz und damit für einen europäischen Meinungsbildungsprozess fehlen. Die systematische Einbindung der Mitgliedsstaaten in die Ausgestaltung des gemeinsamen Bewertungsprozesses wird vom Verordnungsvorschlag daher bewusst gefordert.

### **Rechtsrahmen**

Insgesamt ist ein rechtlich klar definierter Rahmen notwendig, der einerseits transparente Verfahrensabläufe, andererseits mögliche Interessenkonflikte z.B. hinsichtlich der Vertraulichkeit eingereicherter Daten sicherstellt. Die Kommission kann im europäischen Prozess die Übersicht über die Einhaltung der prozeduralen Schritte überneh-

## Empfehlungen der Industrie für künftige gemeinsame Bewertungen (1)

### Empfehlungen zum Verfahren der gemeinsamen Bewertungen

#### Empfehlung 1: In allen Bewertungsteams sollte ein erfahrener Autor mitwirken

Um eine hohe Qualität der gemeinsamen Bewertungen zu gewährleisten, sollte ein erfahrener Autor in die Bewertungen einbezogen werden. Dadurch wird ein hohes Maß an Vertrauen und Kompetenz bei der Verwendung der vom EUnetHTA entwickelten REA-Methoden gewährleistet. Das Bewertungsteam sollte während des gesamten Prozesses ausreichende Ressourcen nutzen.

#### Empfehlung 2: Systematische Einbeziehung von Patientenorganisationen und externen klinischen Experten

Patientenorganisationen und externe klinische Experten sollten systematisch in alle gemeinsamen Bewertungen einbezogen werden. Deren Input sollte in der Scoping- und Bewertungsphase berücksichtigt werden, um die Qualität der gemeinsamen Bewertungen zu maximieren. In allen Prozessschritten sollte transparent sein, welche Kriterien für ihre Auswahl verwendet und wie ihr Input berücksichtigt wurde.

#### Empfehlung 3: Einheitliches Vorgehen bei allen Scoping-Meetings

Alle Meetings in der Scoping-Phase sollten einheitlich durchgeführt werden, und die Hersteller sollten die PICO-Elemente und die beste Methodik für die Bewertung mit den Autoren diskutieren können. Die Autoren sollten dafür verantwortlich sein, dass die daraus resultierende PICO durch aussagekräftige wissenschaftliche Evidenz gestützt wird, und dass alle Entscheidungen, die in der Scoping-Phase getroffen werden, für den gesamten Bewertungsprozess gelten. Eine verbesserte Kommunikation zwischen Hersteller und Bewertungsteam würde zudem dazu beitragen, den Prozess zu beschleunigen.

#### Empfehlung 4: Einführung eines Review-Meetings

Im Rahmen eines Review-Meetings können Hersteller, Patientenorganisationen und klinische Experten den Berichtsentwurf mit dem Bewertungsteam diskutieren. Die Überprüfung der sachlichen Richtigkeit sollte bei allen künftigen Bewertungen ein obligatorischer Prozessschritt sein.

### Empfehlungen zur Vertraulichkeit der gemeinsamen Bewertungen

#### Empfehlung 5: Schaffung von EUnetHTA Rahmenbedingungen für Vertraulichkeit

Vor Beginn der Bewertungen an sollten Rahmenbedingungen zur Gewährleistung der Vertraulichkeit geschaffen werden. Hierdurch kann gewährleistet werden, dass die beste und relevanteste Evidenz für die gemeinsame abschließende Bewertung verwendet wird, die Qualität gesteigert und die Notwendigkeit einer späteren Integration von Evidenz reduziert wird, was letztlich ihre Verwendung maximieren würde.

Quelle: EFPIA, An industry perspective on the current EUnetHTA process for harmonized assessment – real world evidence.

men und schafft dabei die Voraussetzungen für einen Prozess, in den die beteiligten Akteure und vor allem die breite europäische Öffentlichkeit ihr Vertrauen setzen können.

#### Vereinbarkeit mit dem AMNOG

Eine europäische Nutzenbewertung hieße für Deutschland konkret, dass der G-BA als höchstes Gremium der Selbst-



## Empfehlungen der Industrie für künftige gemeinsame Bewertungen (2)

### Empfehlungen zur Problemlösung in der Bewertungsphase

#### Empfehlung 6: Einführung eines Mechanismus zur Problemlösung

Die Einführung eines systematischen Mechanismus zur Lösung von Problemen sollte in Erwägung gezogen werden (als letztes Mittel), um die Stringenz der Bewertungsphase zu erhöhen und die Ergebnisse zu verbessern, auf der anderen Seite jedoch auch um zu demonstrieren, dass der Prozess unparteiisch ist und das Bewertungsteam die Verantwortung trägt.

### Empfehlungen zur Governance

#### Empfehlung 7: Einheitliches Vorgehen bei allen Bewertungen

Alle Bewertungen sollten einheitlich durchgeführt werden: sie sollten sich auf ein europäisches Konzept auf der Basis von EUnetHTA-Methoden stützen, das an die wissenschaftlichen Herausforderungen durch die unterschiedlichen Technologien angepasst werden kann. Unterschiedliche nationale Autoren sollten zu den gleichen Ergebnissen gelangen können.

#### Empfehlung 8: Einvernehmliche Einigung bei Änderungen am EUnetHTA-Prozess

Falls Konzepte verändert werden müssen, sollte dies vor Beginn der Bewertungen auf der Basis von Gesprächen mit der Industrie vereinbart und mit dem Hersteller abgestimmt werden, der an der Bewertung beteiligt ist.

#### Empfehlung 9: Bereitstellung von Ressourcen und EUnetHTA-Zeitplan setzen mit Schwerpunkt auf qualitativ hochwertigen gemeinsamen Berichten

Der Zeitplan und die Bereitstellung von Ressourcen für die gemeinsamen Bewertungen sollten einen qualitativ hochwertigen Bericht ermöglichen. Die Industrie möchte ebenfalls eine zeitnahe Veröffentlichung erreichen, in Anlehnung an das Genehmigungsverfahren. Der zeitliche Ablauf des Prozesses sollte sich automatisch an Änderungen im Genehmigungsverfahren anpassen. Umstände, in denen die Qualität des Berichts durch eine gewisse Flexibilität im zeitlichen Ablauf gesteigert werden kann, sollten offen mit dem Bewertungsteam diskutiert werden: dies würde letztlich der Gesamtqualität der abschließenden Bewertungen zugutekommen und die Verwendung im nationalen Kontext fördern.

#### Empfehlung 10: Klar definierter Prozess zur Eskalation von Prozessproblemen

Alle Beteiligten profitieren von einem klaren Regelwerk zur Eskalation und Lösung von Prozessproblemen.

Quelle: EFPIA, An industry perspective on the current EUnetHTA process for harmonized assessment – real world evidence.

verwaltung im Gesundheitswesen seine zentrale Funktion behalten und weiterhin – auf Basis des unter deutscher Beteiligung erstellten europäischen Berichts – eine Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens neuer Arzneimittel festlegen würde. Gleichmaßen fänden die nachge-

lagerten Verhandlungen eines wirtschaftlichen Erstattungsbetrages auch weiterhin zwischen dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und dem pharmazeutischen Unternehmer statt.

Das IQWiG, welches bisher im Auftrag des G-BA eine Be-

wertung der klinischen Daten zur Ableitung einer Empfehlung über den Zusatznutzen durchführt, würde zukünftig auf europäischer Ebene am Nutzenbewertungsprozess beteiligt. Dabei könnten die Rahmenbedingungen des AM-NOG, wie beispielsweise die Festlegung einer, für den deutschen Versorgungskontext adäquaten, zweckmäßigen Vergleichstherapie, im Rahmen der sogenannten Scoping-Phase in den europäischen Prozess eingebracht, mit HTA-Experten anderer Mitgliedstaaten erörtert werden und dort Anwendung finden. Analog zum Format der frühen Beratung, welches auf nationaler Ebene bereits eine sehr große Nachfrage erfährt, ließen sich Aspekte wie Studiendesign und Endpunkte im Rahmen der europäisch gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen bereits früh in der Arzneimittelentwicklung und Studienplanung direkt mit allen Prozess-Beteiligten besprechen und umsetzen. Da G-BA und IQWiG bereits heute maßgeblich in die Methodenentwicklung, Qualitätssicherung und Evidenzgenerierung von EUnetHTA involviert sind, würden sie keineswegs an Bedeutung bei der Nutzenbewertung einbüßen.

EFPIA erhofft sich nun, dass sich der Stillstand der Verhandlungen im Rat der EU auflöst, und dass eine Lösung im besten Sinne der Patienten, der Gesundheitssysteme und der Industrie gefunden wird. Für Europa und Deutschland bietet sich die Chance, Divergenzen bei der Bewertung des klinischen Nutzens und der Integration innovativer Therapien in den nationalen Gesundheitssystemen anzugleichen, ohne dabei die nationale Souveränität in der Erstattung in Frage zu stellen oder das hohe Gute des zeitnahen Patientenzuganges zu innovativen Arzneimitteln in Deutschland zu beeinträchtigen.

#### Literatur

<sup>1</sup> EU-level collaboration on joint clinical assessment of medicines in a post-COVID-19 world. Abzurufen unter: <https://efpia.eu/media/547508/efpia-an-industry-perspective-on-the-current-eunetha-process-real-world-evidence.pdf>



# Perspektive des IQWiG zur Europäischen Nutzenbewertung – ein Zwischenruf

Dr. Thomas Kaiser | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

*Im Rahmen der Plattformtagung im März 2020 hatte das IQWiG Gelegenheit zu einem kurzen „Zwischenruf“ zur Perspektive des IQWiG zur europäischen Nutzenbewertung. Dabei wurden folgende Punkte angesprochen: 1. Eine europäische Nutzenbewertung benötigt Vollständigkeit und Transparenz. 2. Eine europäische Nutzenbewertung muss die spezifische Versorgungssituation der einzelnen Länder bzw. Gesundheitssysteme berücksichtigen.*

*Im vorliegenden Beitrag wird aufgezeigt, welcher Informationsgewinn durch die gesetzlich vorgeschriebene Vollständigkeit und Transparenz der Studienergebnisse im AMNOG-Verfahren erreicht wurde und welche Unterschiede diesbezüglich auf europäischer Ebene bestehen. Zum 2. Punkt wird am Beispiel der Vergleichstherapie dargelegt, warum eine europäische Nutzenbewertung die Versorgungssituation in den einzelnen Ländern berücksichtigen muss, wenn sie das sein soll, was die EU-Kommission erreichen möchte: die wissenschaftliche Grundlage für Erstattungsentscheidungen in den einzelnen Ländern der EU.*

**Hintergrund**  
Innerhalb der Europäischen Union (EU) ist die Zulassung neuer Arzneimittel in weiten Teilen harmonisiert. Ein Großteil der Zulassungen erfolgt zentral auf Basis einer Bewertung der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency). Die Zulassung selbst wird durch die Europäische Kommission erteilt, die ein zentrales Register der in der EU zugelassenen Arzneimittel führt.<sup>1</sup>

Nachfolgende Entscheidungen dazu, ob und unter welchen Bedingungen neue Arzneimittel verordnungsfähig sind (z. B. zu welchem Preis, mit oder ohne Einschränkungen gegenüber dem zugelassenen Anwendungsgebiet), werden auf Länderebene getroffen. Diesen Entscheidungen liegen in der Regel nationale Nutzenbewertungen durch nationale HTA-Agenturen (Health Technology Assessment) zugrunde. In Deutschland ist hierbei seit 2011 insbesondere die frühe Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ausschlaggebend.<sup>2</sup> Der Großteil der Berichte zur frühen Nutzenbewertung wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt, Beschlüsse zur Nutzenbewertung trifft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA).

Viele der national arbeitenden HTA-Agenturen, darunter auch das IQWiG, haben sich einem Netzwerk Europäischer HTA-Agenturen angeschlossen, das 2009 gegründet wurde (EUnetHTA). Ziele des Netzwerks, das sich inzwischen in einer verlängerten dritten EU-geförderten Projektphase befindet (Joint Action 3)<sup>3</sup>, sind die Etablierung eines nachhaltigen Netzwerks zum Wissensaustausch zwischen den HTA-Agenturen sowie die Förderung guter Praxis von HTA-Methoden und Prozessen, um dadurch einen effizienten Einsatz der HTA-Ressourcen zu ermöglichen.<sup>4</sup> Der Austausch innerhalb von EUnetHTA hat viel zum gegenseitigen

gen Verständnis bezüglich der Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Agenturen sowie der Anforderungen und gesetzlichen Rahmenbedingungen der nationalen Gesundheitssysteme beigetragen.

Gegenstand der Zusammenarbeit in EUnetHTA sind u. a. Beratungen pharmazeutischer Unternehmer gemeinsam mit der EMA im Vorfeld der Nutzenbewertung und der Zulassung sowie gemeinsame Nutzenbewertungen auf freiwilliger Basis. Die Diskussion über eine gemeinsame Nutzenbewertung hatte durch den Verordnungsentwurf der EU-Kommission im Jahr 2018 erheblich an Dynamik gewonnen.<sup>5</sup> Dieser Verordnungsentwurf wurde in vielen europäischen Ländern, auch in Deutschland, kritisch diskutiert. Viele der Diskussionspunkte wurden in der Plattformtagung im März 2019 angesprochen und sind im Tagungsband dokumentiert.<sup>6</sup> Auch mehr als zwei Jahre nach Veröffentlichung des Verordnungsentwurfs gibt es keinen Kon-



**Dr. Thomas Kaiser** ist Arzt und Systementwickler. Nach seiner Tätigkeit als Programmierer hat er in Köln Medizin studiert und einige Jahre im Bereich der Inneren Medizin gearbeitet. Im Jahr 2002 hat er das Institut für evidenzbasierte Medizin in Köln mitbegründet. Seit 2004, dem Gründungsjahr des IQWiG, ist er dort in der Ressortleitung Arzneimittelbewertung tätig, seit 2011 als Doppelspitze gemeinsam mit Dr. Beate Wieseler.

sens zur gemeinsamen Nutzenbewertung auf europäischer Ebene, und die Corona-Pandemie hat inzwischen zu einer Veränderung der Prioritäten in der europäischen Gesundheitspolitik geführt.<sup>7</sup> Ungeachtet dessen ist es sinnvoll, wichtige Grundsätze für eine gemeinsame europäische Nutzenbewertung aus Perspektive des IQWiG zu beschreiben. Denn diese sind auch für freiwillige gemeinsame Bewertungen im Rahmen von EUnetHTA sinnvoll.

Im Rahmen der Plattformtagung im März 2020 hatte das IQWiG Gelegenheit zu einem kurzen Zwischenruf zu diesem Thema. Aufgrund der zeitlichen Beschränkung konnten in diesem Zwischenruf nicht alle Grundsätze dargelegt werden. Es wurden daher nur zwei wichtige Punkte angesprochen, die dementsprechend auch nachfolgend dargestellt werden:

1. Eine europäische Nutzenbewertung benötigt Vollständigkeit und Transparenz.
2. Eine europäische Nutzenbewertung muss die spezifische Versorgungssituation der einzelnen Länder bzw. Gesundheitssysteme berücksichtigen.

### **Eine europäische Nutzenbewertung benötigt Vollständigkeit und Transparenz**

Aus der Perspektive des IQWiG sind die Vollständigkeit der Daten und die Transparenz des Verfahrens unabdingbare Voraussetzungen für eine sachgerechte Nutzenbewertung. Das gilt auf nationaler wie europäischer Ebene gleichermaßen. Nur wenn alle (relevanten) Daten vorliegen, kann das Ergebnis der Nutzenbewertung unverzerrt sein. Und nur wenn die Nutzenbewertung selbst transparent ist, kann sie verstanden, diskutiert und sachgerecht in Beschlüssen und in der täglichen Praxis umgesetzt werden. Das Beispiel AM-NOG in Deutschland zeigt, dass Vollständigkeit und Transparenz möglich sind und mit einem erheblichen Erkenntnisgewinn zugunsten informierter Entscheidungen für das

Gesundheitssystem als Ganzes sowie für die konkrete Therapieentscheidung verbunden sind.

### **Vollständigkeit und Transparenz sind möglich:**

#### **Das Beispiel AMNOG**

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Nutzenbewertung nach AMNOG sind in Paragraph 35a des Sozialgesetzbuches (SGB) V und der zugehörigen AM-NutzenV beschrieben.<sup>8, 9</sup> Dazu gehören auch Vorgaben zu den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu übermittelnden Daten und zur Transparenz des Verfahrens. Zwei Aspekte sind dabei von zentraler Bedeutung:

1. Der pU „[übermittelt] alle Ergebnisse, Studienberichte und Studienprotokolle von Studien zum Arzneimittel [...], für die der Unternehmer Sponsor war, sowie alle verfügbaren Angaben über laufende oder abgebrochene Studien mit dem Arzneimittel, für die der Unternehmer Sponsor ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, und entsprechende Angaben über Studien von Dritten, soweit diese verfügbar sind.“<sup>9</sup>

2. Der pU „kennzeichnet Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Dossier. Diese Kennzeichnung darf der Pflicht zur Offenlegung der Studienergebnisse nicht entgegenstehen.“<sup>9</sup>

Der Gesetzgeber hat dabei erkannt, dass beide Komponenten für eine sachgerechte Nutzenbewertung erforderlich sind: Weder eine unvollständige, aber transparente Nutzenbewertung, noch eine vollständige, aber intransparente Nutzenbewertung stellen eine valide Entscheidungsgrundlage dar. Befolgt der pU eine dieser Vorgaben nicht, kann er für sein Arzneimittel keinen Zusatznutzen beanspruchen. Aufgrund dieser eindeutigen Vorgaben und Sanktionen haben die pUs daher in der Vergangenheit nur in wenigen Einzelfällen Vollständigkeit oder Transparenz mit den entsprechenden Folgen verweigert (z. B.<sup>10,11</sup>).

Dass sich durch diese Vorgaben zur Vollständigkeit und Transparenz ein erheblicher Erkenntnisgewinn ergibt, hat das IQWiG bereits im Jahr 2015 anhand einer Auswertung der bis dahin abgeschlossenen frühen Nutzenbewertungen dargelegt.<sup>12</sup>

Abbildung 1 illustriert diesen Erkenntnisgewinn zu Studienergebnissen im Vergleich zu sonstigen öffentlich verfügbaren Quellen. Sowohl in Publikationen in Fachzeitschriften, in den öffentlich zugänglichen Zulassungsberichten der EMA als auch in Studienregistern sind jeweils nur deutlich weniger als die Hälfte der eigentlich verfügbaren Informationen zu Studienergebnissen enthalten.

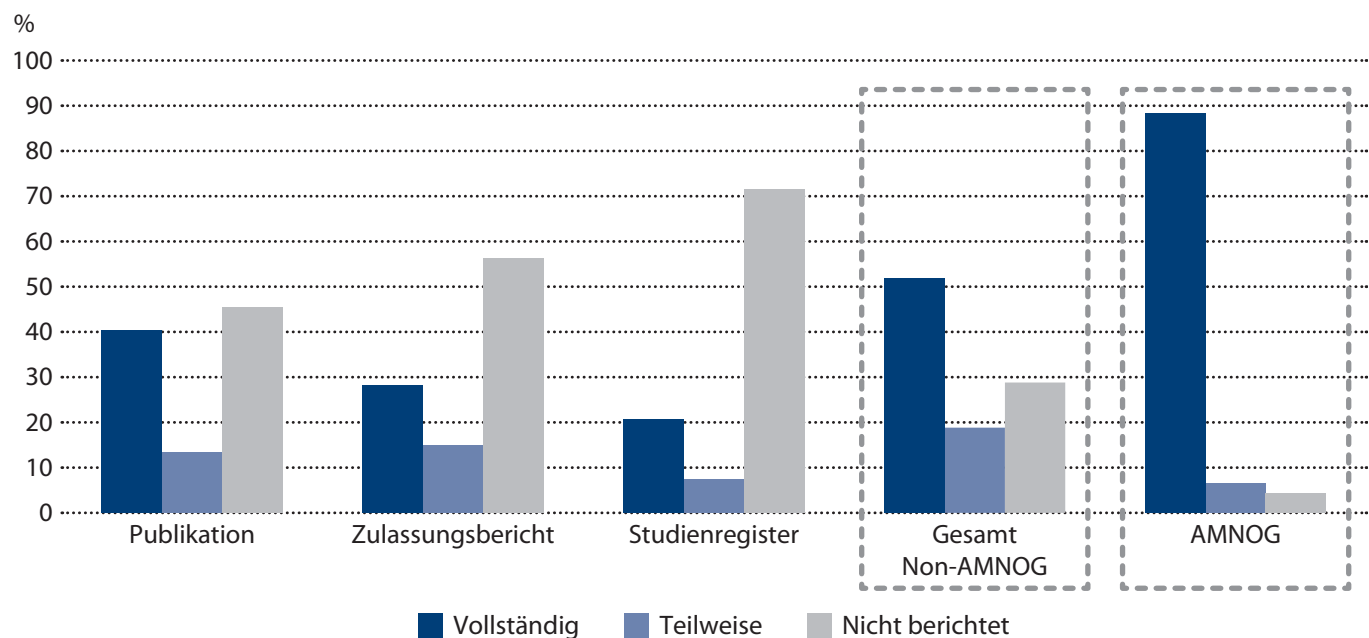
Bei gemeinsamer Betrachtung dieser drei Quellen stehen nur für etwa 50 Prozent der Studienergebnisse die Informationen vollständig zur Verfügung, etwa 30 Prozent der Studienergebnisse sind in keiner der drei Quellen berichtet. Dem gegenüber enthalten die im AMNOG-Verfahren öffentlich zugänglichen Quellen (Module 1 bis 4 des Dossiers des pU, Nutzenbewertung des IQWiG, Beschluss des G-BA) nahezu vollständige Informationen zu Studienergebnissen.

### **Vollständigkeit und Transparenz auf europäischer Ebene: Raum für Verbesserung**

Ein Blick nach Europa zeigt: Vollständigkeit und Transparenz sind nicht selbstverständlich, und die daraus resultierenden Informationsdefizite nachweisbar.

Sehr deutlich wird dies bei den Bewertungen, die HTA-Agenturen für Entscheidungen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien durchführen. Regelmäßig sind dort große Teile der Berichte geschwärzt, und offenbar stehen den Agenturen nicht alle Informationen, die im Rahmen des AMNOG vorgelegt werden (müssen), zur Verfügung. Dies wird nachfolgend beispielhaft anhand der Bewertungen zu Baricitinib bei Rheu-

## Verfügbarkeit von Studienergebnissen in unterschiedlichen Quellen



Quelle: Köhler 2015 [12]

Abbildung 1: In Publikationen in Fachzeitschriften, in Studienregistern und in den öffentlich zugänglichen Zulassungsberichten der EMA sind weniger als die Hälfte der eigentlich verfügbaren Informationen zu Studienergebnissen enthalten.

matoider Arthritis bzw. Palbociclib bei Brustkrebs illustriert:

- Baricitinib: In der Studie RA-BEAM wurde eine Behandlung mit Baricitinib mit einer Behandlung mit Adalimumab verglichen. Unter Baricitinib traten häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, das Ergebnis war statistisch signifikant. Diese Ergebnisse wurden im AMNOG-Verfahren veröffentlicht.<sup>13</sup> Die Informationen lagen auch der zuständigen britischen HTA-Agentur offenbar vor, aber die Ergebnisse wurden im Bericht des NICE geschwärzt.<sup>14</sup>
- Palbociclib: Für den Vergleich von Palbociclib + Letrozol mit Letrozol lagen zwei Studien vor, PALOMA-1 und

PALOMA-2. Die Studie PALOMA-2 stellt mit etwa viermal mehr Patientinnen den Großteil des Informationskörpers dar. In beiden Studien zeigte sich für die Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Effektrichtung lag dabei in der kleinen Studie PALOMA-1 zugunsten von Palbociclib + Letrozol, in der größeren Studie PALOMA-2 zuungunsten von Palbociclib + Letrozol. Diese Ergebnisse wurden im AMNOG-Verfahren veröffentlicht.<sup>15</sup> In der Bewertung des NICE heißt es hingegen: „No OS data were available from PALOMA-2 ...“<sup>16</sup>

Auch bei den Bewertungen im EUnetHTA-Verbund kann

man derzeit nicht von Vollständigkeit und Transparenz ausgehen. Hierzu ein Beispiel aus der aktuell laufenden Projektphase Joint Action 3: Im Bericht PTJA04 wurde der neue Wirkstoff Sotagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 untersucht.<sup>17</sup>

Im Rahmen eines sogenannten „Fact Check“ hat der pU noch vor Veröffentlichung des Berichts Gelegenheit zur Kommentierung erhalten. Im Rahmen dieses „Fact Checks“ widerspricht der pU der Veröffentlichung von Studienergebnissen, die er im Dossier als vertraulich gekennzeichnet hatte, und die Autoren des Berichts ziehen folgende Konsequenz:<sup>18</sup> „The authors were not allowed to use the confidential information from the submission dossier attachments and have removed this information from the document upon request from the MAH.“

Um welche Informationen es sich handelt und welche Konsequenzen sich daraus ergeben, bleibt offen. Es ist kaum vorstellbar, dass ein solcher Bericht Grundlage einer nationalen Erstattungsentscheidung sein kann, noch ließe sich auf einer solchen Basis ein sachgerechtes Stellungnahmeverfahren durchführen.

#### **Position der Pharmazeutischen Industrie: Zurück in die Steinzeit der Intransparenz?**

Das Beispiel EUnetHTA zeigt für den Fall Sotagliflozin, dass die Intransparenz Folge der Forderungen des zuständigen pUs ist. Auch die Intransparenz der NICE-Bewertungen ist allgemein darauf zurückzuführen. Dies und die Position des NICE werden am Beispiel Palbociclib deutlich. Neben dem oben adressierten Informationsdefizit zur Gesamtmortalität der PALOMA-2-Studie wurden, wie üblich, viele Studienergebnisse im NICE-Bericht zu Palbociclib geschwärzt.<sup>16</sup> Mit dem Ziel der Veröffentlichung dieser Informationen wurde ein Freedom-of-Information-Act-Verfahren eingeleitet. Dieses und die zugehörige Antwort des

NICE wurden veröffentlicht.<sup>20</sup> Dort heißt es unter anderem von Seiten des NICE: „On balance, we therefore believe that protecting the commercial interests of Pfizer and of NICE outweighs the public interest in disclosure...“ sowie „The information is academic in confidence (AIC). It is the most recent overall survival (OS) data cut from the PALOMA-1 trial. It was marked AIC by the company, as it has not yet been published.“

#### **Was bedeutet das konkret?**

**1.** Der pU untersagt aus kommerziellem Interesse die Veröffentlichung von Studienergebnissen, die für die Bewertung offenbar relevant sind. Aus Sicht des NICE sind die kommerziellen Interessen wichtiger als das öffentliche Interesse an den Daten.

**2.** Der pU untersagt die Veröffentlichung von Studienergebnissen auch mit dem Argument, dass diese noch nicht einer Fachzeitschrift publiziert wurden. Aus Sicht des NICE stellt die bislang fehlende Publikation in einer Fachzeitschrift ein valides Argument dar, um der Öffentlichkeit Ergebnisse zur Gesamtmortalität vorzuenthalten.

In Deutschland hat sich der Gesetzgeber aus gutem Grund für den entgegengesetzten Weg entschieden (siehe z. B. oben die Ausführungen zum Informationsgehalt in Fachzeitschriften). Es wird allerdings größerer Anstrengungen bedürfen, diesen transparenten und unabhängigen Weg auch auf europäischer Ebene beizubehalten. Das zeigt nicht nur das Beispiel Sotagliflozin.

Es ist offenbar das Ziel der pharmazeutischen Industrie, den mit NICE etablierten Weg der Intransparenz allgemein auf die europäische Ebene zu übertragen, wie in Besprechungen zwischen EUnetHTA und der EFPIA (European Association of Pharmaceutical Industries and Associations) deutlich wird.<sup>19</sup>



### **Eine europäische Nutzenbewertung muss die spezifische Versorgungssituation der einzelnen Länder bzw. Gesundheitssysteme berücksichtigen**

Wenn man den Begriff „europäische Nutzenbewertung“ im Sinne des Verordnungsentwurfs der EU-Kommission versteht, dann beschreibt dies zunächst einmal folgendes Ziel: Erstellung eines gemeinsamen Bewertungsberichts, der die Grundlage für Erstattungsentscheidungen in den einzelnen Ländern der EU darstellt. Dabei unterscheidet die Kommission zwischen klinischen und nichtklinischen Dimensionen.<sup>5</sup> Der gemeinsame Bewertungsbericht soll sich auf die klinischen Dimensionen beschränken, zum einen, weil Erstattungsentscheidungen Aufgabe der nationalen Behörde sind, zum anderen aber auch, weil aus Sicht der EU-Kommission „nichtklinische Bewertungen oftmals stärker vom jeweiligen nationalen oder regionalen Kontext beeinflusst“ seien.<sup>5</sup>

In ihrem Kommentar zum Verordnungsentwurf kritisiert die Bundesärztekammer diese Einordnung des Bewertungsgegenstands durch die EU-Kommission:<sup>20</sup> „Methodisch ist die Trennung in klinische und nichtklinische Dimensionen artifiziell und verkennt, dass die Durchführung eines HTAs bereits zu Beginn ein Gesamtkonzept erfordert, aus dem hervorgehen sollte, auf welche Dimensionen sich die Nutzenbewertung erstrecken wird. Dies bestimmt maßgeblich den Umfang und die Inhalte der durchzuführenden Literatur- bzw. Evidenzrecherchen.“ Am Beispiel der Vergleichstherapie wird nachfolgend verdeutlicht, warum auch die „klinischen Dimensionen“, d. h. die Bewertung der Studien, maßgeblich vom jeweiligen nationalen oder regionalen Kontext beeinflusst werden kann.

Aus einer rein deutschen Perspektive (die nicht die des IQWiG ist) wäre es unproblematisch, wenn europäische Bewertungsberichte exakt den im Rahmen des AMNOG erstellten Nutzenbewertungen entsprächen. Aus der Pers-

pektive anderer Ländern ist es hingegen offen, ob eine spezifische AMNOG-Bewertung eine geeignete Entscheidungsgrundlage für die lokale Erstattungsentscheidung sein kann. Warum ist dies der Fall, und warum ist dies auch zwingend anders, als es im Rahmen der Zulassung gehandhabt wird?

Während bei der Zulassung die Fragestellung „Kann ein Arzneimittel eingesetzt werden, weil es mehr nutzt als schadet?“ bearbeitet wird, ist die Frage der Nutzenbewertung „(Unter welchen Bedingungen) sollte das Arzneimittel eingesetzt werden, weil ein besseres Therapieergebnis im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu erwarten ist?“. Die Frage der Nutzenbewertung nimmt demnach Bezug zur lokalen (ggf. länderspezifischen) Situation. Die Folgen liegen auf der Hand: Eine AMNOG-Bewertung, in der z. B. ein neues Arzneimittel mit einer Chemo-Immuntherapie verglichen wird, weil dies den derzeitigen Versorgungsstandard in Deutschland darstellt, wäre für Länder, in denen die Chemo-Immuntherapie nicht zur Verfügung steht, unbrauchbar.

Abbildung 2 zeigt in diesem Zusammenhang beispielhaft die Verfügbarkeit der im Jahr 2018 von der EMA empfohlenen Onkologika in ausgewählten europäischen Ländern, basierend auf einer aktuellen Analyse des wissenschaftlichen Instituts der privaten Krankenversicherungen (WIP).<sup>21</sup> Daraus wird deutlich, dass regelhaft nicht von gleichen Versorgungsstandards in Europa ausgegangen werden kann.

Wenn man das oben genannte Ziel, dass ein gemeinsamer europäischer Bewertungsbericht Grundlage für Erstattungsentscheidungen in den einzelnen Ländern der EU darstellen soll, ernst nimmt, dann muss dieser Bericht lokale Gegebenheiten berücksichtigen. Es ist also erforderlich, dass ein solcher Bericht nicht nur eine einzelne Fragestellung bearbeitet (Vergleich des neuen Arzneimittels mit ei-

## Verfügbarkeit der im Jahr 2018 von der EMA empfohlenen Onkologika in ausgewählten europäischen Ländern

Wirkstoff	Indikation	Verfügbarkeit						
		DE	NL	GB	FI	CH	BE	ES
Rucaparib	Eierstockkrebs, Eileiterkrebs, primärer Bauchfellkrebs	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Tisagenlecleucel	B-Zell-Lymphome, akute lymphatische Leukämie	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
Axicabtagen-Ciloleucel	B-Zell-Lymphome	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Neratinib	Hormon-Rezeptor-positiver Brustkrebs	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗
Encorafenib	malignes Melanom	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Binimetinib	malignes Melanom	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Durvalumab	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Abemaciclib	Hormon-Rezeptor-positiver Brustkrebs	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Brigatinib	nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Apalutamid	nicht metastasiertes Prostatakarzinom	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗

✓ Wirkstoff verfügbar ✗ Wirkstoff nicht verfügbar

Legende: DE: Deutschland. NL: Niederlande. GB: Großbritannien. FI: Finnland. CH: Schweiz. BE: Belgien. ES: Spanien.

Quelle: Alle Angaben gemäß Analyse des WIP 1/2020 [21].

Abbildung 2: Die unterschiedliche Verfügbarkeit neuer Onkologika zeigt, dass regelhaft nicht von gleichen Versorgungsstandards in Europa ausgegangen werden kann.

ner wie auch immer gewählten Vergleichstherapie), sondern die ggf. unterschiedlichen Fragestellungen der beteiligten Länder adressiert. Und das Ergebnis mag sein, dass für die (gemeinsame) Fragestellung einiger Länder direkt vergleichende Studien vorliegen (weil die vom pU für die Studie gewählte Vergleichsbehandlung dem Versorgungsstandard dieser Länder entspricht), für die (gemeinsame) Fragestellung anderer Länder jedoch nicht. In solchen Fällen könnte es daher z.B. erforderlich sein, dass zusätzlich

indirekte Vergleiche gegenüber dem Versorgungsstandard dieser anderen Länder vorgelegt werden.

Wenn man hingegen, wie teilweise wahrnehmbar, unter einer gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung primär versteht, dass den pharmazeutischen Unternehmen die Dossiererstellung erleichtert werden soll, dann wird das Ziel einer tatsächlich brauchbaren europäischen Nutzenbewertung deutlich verfehlt.

**Literatur**

- <sup>1</sup> European Commission. Public Health – Union Register of medicinal products (Website). URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm).
- <sup>2</sup> Deutscher Bundestag (2010). Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22. Dezember 2010. Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
- <sup>3</sup> EUnetHTA. Statement on the Joint Action 3 Prolongation (Website). URL: <https://eunetha.eu/statement-on-the-joint-action-3-prolongation/>.
- <sup>4</sup> EUnetHTA. Our history and Governance (Website). URL: <https://eunetha.eu/about-eunetha/history-of-eunetha/>.
- <sup>5</sup> Europäische Kommission (2018). Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU vom 31.01.2018 (COM 2018 51 final). URL: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/DE/COM-2018-51-F1-DE-MAIN-PART-1.PDF>.
- <sup>6</sup> Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung (Schriftenreihe). Heft 8, März 2019. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Europaeische-Nutzenbewertung-Chancen-und-Risiken-d134.pdf>.
- <sup>7</sup> Kabinett billigt Spahns zweites Corona-Pandemie-Paket. Ärzte-Zeitung 29.04.2020. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Kabinett-billigt-Spahns-zweites-Corona-Pandemie-Paket-409030.html>.
- <sup>8</sup> SGB V Handbuch (2017). Sozialgesetzbuch V Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2017.
- <sup>9</sup> Bundesministerium für Gesundheit (2019). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV); Stand: 09.08.2019. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
- <sup>10</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (16.10.2014). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin%20degludec\\_2014-05-01-D-109\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf).
- <sup>11</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (2017). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid (21.09.2017). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Tenofoviralfenamid\\_D-280\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4558/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofoviralfenamid_D-280_TrG.pdf).
- <sup>12</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015; 350: h796.
- <sup>13</sup> Lilly Deutschland GmbH (2017). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Baricitinib (Oluminant (R)), Modul 4A. Stand: 30.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1845/2017-03-30\\_Modul4A\\_Baricitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1845/2017-03-30_Modul4A_Baricitinib.pdf).
- <sup>14</sup> National Institute for Health and Care Excellence (2017). Single Technology Appraisal: Baricitinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis [ID979]. Committee Papers – Pre-Meeting Briefing (May 2017). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/documents/committee-papers>.
- <sup>15</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017). Palbociclib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung vom 23.02.2017; Auftrag A16-74 (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-74\\_Palbociclib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf)
- <sup>16</sup> National Institute for Health and Care Excellence (2017). STA Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/documents/committee-papers-5>.
- <sup>17</sup> EUnetHTA Joint Action 3 WP 4 (2019). Sotagliflozin as an adjunct to insulin therapy to improve glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus with a body mass index  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, who have failed to achieve adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy. Project ID: PTJA04. Version 1.3, 07.06.2019. URL: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/06/PTJA04-Final-Assessment-Report-V1.pdf>.
- <sup>18</sup> EUnetHTA Joint Action 3 WP 4 (2019). Input from manufacturer on the 2nd draft assessment „Sotagliflozin for adult patients with type 1 diabetes mellitus and with a body mass index (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> who have inadequate glucose control using optimised insulin or insulin analogues“. Project ID: PTJA04. June 2019. URL: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/06/PTJA04-Comments-MAH-fact-check-V1.pdf>
- <sup>19</sup> EUnetHTA – EFPIA Technical Meeting. Summary and overview of action points. 02.12.2019. URL: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/05/EUnetHTA-EFPIA-Technical-Meeting-2-December-Final-Summary.pdf>
- <sup>20</sup> Bundesärztekammer (2018). Fachliche Einschätzung der Bundesärztekammer zum Vorhaben der EU-Kommission zur Zentralisierung medizinischer Nutzenbewertungen (HTA). Stand: 20.04.2018. URL: [https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/QS/HTA\\_EU.pdf](https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/QS/HTA_EU.pdf).
- <sup>21</sup> Yordanova D, Wild F (2020). Zugang zu onkologischen Medikamenten – ein europäischer Vergleich. WIP-Analyse 1/2020. Stand: Februar 2020. URL: [http://www.wip-pkv.de/fileadmin/user\\_upload/WIP-Analyse\\_1\\_2020\\_Zugang\\_zu\\_onkologischen\\_Medikamenten.pdf](http://www.wip-pkv.de/fileadmin/user_upload/WIP-Analyse_1_2020_Zugang_zu_onkologischen_Medikamenten.pdf).

# Nutzenbewertung im europäischen Kontext – die Blickweise des G-BA

Dr. Antje Behring | Leiterin der Abteilung Arzneimittel im Gemeinsamen Bundesausschuss

*Der Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission vom 31. Januar 2018 zur Förderung der europäischen HTA-Zusammenarbeit war in den letzten zwei Jahren Gegenstand heftiger Kontroversen. Diese führten im Zuge der parlamentarischen Diskussion und der Diskussionen in den Ratsarbeitsgruppen zur Weiterentwicklung der Verordnung, dennoch bleiben bislang aus Sicht des G-BA wesentliche Fragestellungen unbeantwortet und ungelöst. Die Klarstellung und Einigung wesentlicher Kernthemen bevor die EU-HTA-Regulation wirksam wird, ist eine essenzielle Voraussetzung für die Akzeptanz der Verordnung bei den einzelnen Mitgliedsstaaten. Der G-BA hat sich im Rahmen des EUnetHTA-Projekts kontinuierlich an einer strukturierten und nachhaltigen Zusammenarbeit der HTA-Behörden in Europa beteiligt. Wie stabil dieses Konzept der bislang projektbasierten freiwilligen Zusammenarbeit ist, wird sich nach Auslaufen der Joint Action 3<sup>1</sup> und auch im Rahmen der Bewältigung der derzeitigen SARS-CoV-2-Pandemie zeigen. Es wird sich daran messen lassen müssen, ob und wie weit erwarteten Vorteile für HTA-Institutionen, pharmazeutische Unternehmen und Entscheidungsträger der Mitgliedstaaten eintreten.*

## **F**ortentwicklung des Verordnungsvorschlags vom 31. Januar 2018

Mit Bezug auf den Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission vom 31. Januar 2018 waren aus Sicht des G-BA grundsätzlich die nachfolgenden Aspekte der europäischen Nutzenbewertungen kritisch zu bewerten (siehe auch<sup>2</sup>).

1. Rechtsgrundlage Art. 114 AEUV
2. Verbindlichkeit der Übernahme der europäischen Nutzenbewertungen (Joint Clinical Assessments, JCA)
3. Kompetenzen der Europäischen Kommission (EC)
4. Verfahrensablauf und Anforderungen an Qualität und Transparenz.

Insbesondere war die unklare Abgrenzung zwischen der Verbindlichkeit einer europäischen Bewertung (Assessment) und dem verbleibenden Ermessensspielraum der nationalen Entscheidung (Appraisal) ein Kritikpunkt. Denn mit einer verbindlichen Übernahme eines EU-HTA-Berichts ist dessen Anpassung für eine Entscheidung für die nationalen Versorgungssysteme nur eingeschränkt möglich und relevante Fragestellungen, die sich ggf. für die spezifische Versorgungslage ergeben, blieben unbeantwortet. Diese Fragestellungen können sich auf alle Aspekte der klinischen Studie beziehen, wie beispielsweise, inwieweit die für den Versorgungskontext bedeutsamen Patientenpopulationen betrachtet wurden, inwiefern die eingesetzten Therapien dem Versorgungsstandard entsprechen (sei es die zweckmäßige Vergleichstherapie oder der fachinformationskonforme Einsatz des in Rede stehenden Arzneimittels) oder inwiefern die betrachteten Endpunkte mit dem Wertesystem des jeweiligen Gesundheitssystems konform gehen.

Das Europäische Parlament hat in erster Lesung im Februar 2019 seine Position zu dem Verordnungsvorschlag beschlossen, welche durch das neu gewählte Europäische Parlament im Oktober 2019 bestätigt wurde.

Insbesondere positionierte sich das Europäische Parlament dahingehend, dass mehr auf die Bedarfe der nationalen Gesundheitssysteme eingegangen wird und damit mehr Flexibilität für die Nutzung der EU-HTA-Bewertungen geschaffen wird. Darüber hinaus wurde vom Parlament in Bezug auf die Rechtsgrundlage (Ergänzung des Artikels 168 Absatz 4 AEUV), die Rolle der EU – Kommission, die Mehrheitsverhältnisse bei Abstimmungsverfahren und zur wissenschaftlichen Evidenzbasierung klar Standpunkt bezogen. Des Weiteren wurde sich für die Möglichkeit einer ergänzenden nationalen Bewertung ausgesprochen, sofern bestimmte Aspekte nicht in der gemeinsamen europäischen Bewertung enthalten waren.

Die Beratungen im Rat wurden während der bulgarischen, österreichischen und rumänischen Präsidentschaft fortgeführt, wobei sich unter anderem mit den Aufgaben und der Zusammensetzung der Koordinierungsgruppe, prozessuale Abläufe gemeinsamer klinischer Bewertungen

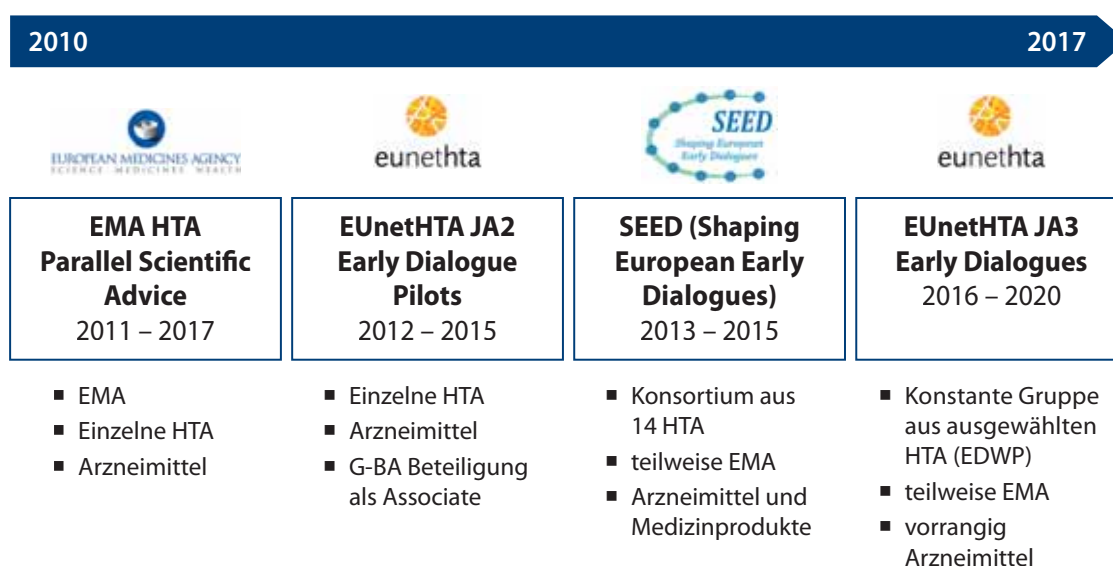


**Dr. Antje Behring** ist seit 2011 Referentin der Geschäftsstelle des G-BA und seit Juni 2020 Abteilungsleiterin der Abteilung Arzneimittel. Von 2009 bis 2011 war sie als beratende Apothekerin bei der BARMER in Bayern tätig. Vor Pharmaziestudium und Promotion arbeitete sie als Physiotherapeutin im ambulanten und stationären Bereich.

und wissenschaftlicher Beratungen befasst wurde. Ein Sachstandsbericht über die Fortschritte während der finnischen Ratspräsidentschaft wurde auf der Tagung des Rates „Beschäftigung, Sozialpolitik, Gesundheit und Verbraucherschutz“, 9./10. Dezember 2019 veröffentlicht. Während der finnischen Ratspräsidentschaft wurde sich vorrangig darüber ausgetauscht, dass die europäischen Bewertungen schrittweise beginnen sollen, welche und wie viele Gesundheitstechnologien der Verpflichtung zur Durchführung von Joint Clinical Assessments (JCA) unterliegen, wie die Verfahren zur Durchführung, Aktualisierung und Genehmigung einer JCA erfolgen sollen, welche die Verpflichtungen für pharmazeutische Unternehmer und die Mitgliedstaaten bestehen. Insbesondere kritisch ist zu diskutieren, welche Konsequenzen eine offizielle Listung der bewerteten Gesundheitstechnologien nach sich zieht.

Bei all dem Bemühen um eine Einigung und Verständigung bei der Ausformulierung der Verordnung bleibt aus Sicht des G-BA jedoch der Abschluss der maßgeblichen Vorarbeit außer Acht: Die Ergebnisse der EUnetHTA Joint Action 3 (JA 3) sind bislang noch nicht in einem Abschlussbericht zusammengefasst und konnten nicht in die Diskussionen einfließen. Offensichtlich ist, dass Schwierigkeiten aus der EUnetHTA JA 3 darin liegen, dass bislang keine verbindliche Rechtsgrundlage für die Durchführung von europäischen Nutzenbewertungen besteht. So können Anlaufschwierigkeiten in Bezug auf die „Rekrutierung“ von pharmazeutischen Unternehmern, die freiwillig ihre Produkte und die entsprechenden Daten für eine EUnetHTA-Nutzenbewertung bereitstellen, erklärt werden. Andere Aspekte, wie beispielsweise eine Verständigung auf einzureichende Unterlagen; Inhalt, Aussage und Format einer Nutzenbewertung, Prozessabläufe, Zusammenspiel mit vorangegangenen Schritten im Rahmen eines „Life cycle approach“ einer Gesundheitstechnologie (wissenschaftliche Beratun-

### Europäische Beratungsverfahren - Beteiligung des G-BA



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Der G-BA ist seit Jahren an europäischen Beratungsverfahren beteiligt. Doch erst mit dem Joint-Action-Programm 3 (JA 3) ist ein stabiles Verfahren der Zusammenarbeit von HTA-Agenturen und der EMA etabliert worden.

gen oder Horizon scanning etc.) sind unabhängig von der Einreichung von Nutzenbewertungsdossiers vorzubereiten. Diese Vorgänge bilden eine wesentliche Grundlage für die Ausgestaltung der Regulation.

#### Beteiligung des G-BA an EUnetHTA

Die EU fördert die Zusammenarbeit bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien durch Unterstützung der gemeinsamen Aktionen „EUnetHTA“ um die Einrichtung eines nachhaltigen europäischen Netzwerks für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment, HTA) und um evidenzbasierte, nachhaltige und angemessene Entscheidungen im Gesundheitswesen in den Mitgliedstaaten zu unterstützen. Es sind 81 Partner-

institutionen in der dritten Förderperiode an EUnetHTA Joint Action (JA3) beteiligt, welche von den entsprechenden Behörden der Mitgliedstaaten benannt wurden und den unterschiedlichen „Arbeitspaketen“ (Work Packages, WP) zugeteilt sind. Der G-BA beteiligt sich als Co-Lead im WP5: „Evidence Generation – Early Dialogues“, welches die Beratung pharmazeutischer Unternehmer zur klinischen Studienplanung organisiert und durchführt. Lead-Partner ist die HAS (Haute Autorité de Santé, Frankreich).

Mit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahre 2011 haben der G-BA und die Geschäftsstelle den Auftrag bekommen pharmazeutische Unternehmer zu klinischen Studien zu beraten. Somit war der G-BA bereits seit 2011 an Pilotprojekten zu europäi-

schen Beratungen beteiligt. Vorläuferprojekte für das derzeitige aktuelle Projekt im Rahmen der EUnetHTA JA 3 sind EUnetHTA JA2 sowie das SEED-Projekt (Shaping European Early Dialogues), bei denen jeweils Piloten europäischer Beratungen (Early Dialogue Pilots) durchgeführt wurden (siehe Abbildung1).

Im Laufe von EUnetHTA JA 3 wurde ein stabiles Verfahren für die Zusammenarbeit der verschiedenen beteiligten HTA-Agenturen und der europäischen Zulassungsbehörde EMA etabliert und eine ständige Kern-Arbeitsgruppe eingerichtet, um die Beratungsabläufe und Abstimmungsprozesse effizient und konsistent zu gestalten. Allein in der Joint Action 3 hat der G-BA an über 30 europäischen Beratungen teilgenommen.

Neben den Arbeitspaketen bemüht sich EUnetHTA um eine transparente und engere Zusammenarbeit mit der EMA. Es finden regelmäßige Treffen aller beteiligten Institutionen statt. Dadurch soll ein besseres beiderseitiges Verständnis für Fragestellungen der europäischen HTA-Institutionen und Zulassungsbehörde gefördert werden. So befasst sich ein Teilprojekt, an dem auch der G-BA beteiligt ist, beispielsweise mit den Herausforderungen, die die Formulierung eines zugelassenen Anwendungsgebietes eines Arzneimittels für die HTA-Prozesse darstellt. Der Austausch über die Genese eines Anwendungsgebietes und die Bedeutung der damit definierten, zugelassenen Patientenpopulation für HTA-Bewertungen, führte zu einem besseren Verständnis der gegenseitigen Problemstellungen.

### **Unterschiede EUnetHTA – Nutzenbewertung und AMNOG-Nutzenbewertung**

Die Abläufe der im Rahmen von EUnetHTA durchgeführten Nutzenbewertung und der AMNOG-Nutzenbewertung unterscheiden sich derzeit in wesentlichen Aspekten, weisen aber auch in bestimmten Schritten Gemeinsamkeiten auf.

### **Festlegung der der Nutzenbewertung zu Grunde zu legenden Fragestellung(en)**

Für die Nutzenbewertung in Deutschland ist die zu beantwortende Fragestellung bereits im Paragraphen 35a SGB V, der AM-NutzenV sowie in der Verfahrensordnung des G-BA und den entsprechenden Modulvorlagen festgelegt: nämlich die Bewertung des Ausmaßes Zusatznutzens des Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dessen therapeutische Bedeutung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems. Über die Definition des Nutzens und des Zusatznutzens ist auch festgelegt, welche patientenrelevante therapeutische Effekte (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität, Verringerung von Nebenwirkungen) insbesondere für einen Zusatznutzen zu berücksichtigen sind. Die zu bewertende Patientenpopulation ist definiert über das zugelassene Anwendungsgebiet.

Bei Orphan Drugs gelten die Ausnahmen, dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie der Bewertung zu Grunde zu legen ist, ein Zusatznutzen bereits aufgrund der erteilten Zulassung belegt ist und die Bewertung auf Basis der Zulassungsstudien zu erfolgen hat.

Vor Beginn einer Nutzenbewertung in Deutschland haben sich die pharmazeutischen Unternehmer in der Regel (in über 96 Prozent der Verfahren) vom G-BA zu der heranzuziehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu Endpunkten und Erhebungsinstrumenten, den heranzuziehenden Daten oder sonstigen methodischen oder prozessualen Fragestellungen beraten lassen. Die Niederschrift des Beratungsprotokolls ist dem einzureichenden Dossier beizulegen und liegt somit auch den bewertenden Institutionen vor. Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt regelhaft eine systematische Evidenzsynopse zu Grunde.

Im Unterschied zu diesem Vorgehen erfolgt die Festlegung der Eckpunkte der europäischen Nutzenbewertung im Rahmen eines sogenannten Scoping-meetings der bewertenden Institutionen und des pharmazeutischen Unternehmens. Vor Durchführung des Scoping-meetings beantworten die in den europäischen Ländern verantwortlichen Institutionen eine Abfrage (Scoping survey) zu für die Bewertung relevanten Patientengruppen, Komparatoren und Endpunkte (analog PICO-Schema), damit die verschiedenen nationalen Fragestellungen in der europäischen Bewertung berücksichtigt werden können. Dieser Verfahrensschritt ist in den entsprechenden Projektplänen der jeweiligen Bewertungen dargelegt.

Folglich wird in den europäischen Bewertungsberichten entweder mehr als nur eine Fragestellung zu beantworten sein oder es findet sich ein Kompromiss aus den verschiedenen Anforderungen. Insofern ist nachvollziehbar, dass es keine auf das jeweilige Gesundheitssystem maßgeschneiderte Nutzenbewertung sein kann, relevante Informationen für die einzelnen Nationen dürfen dennoch nicht fehlen. Für den Lernprozess im Rahmen der Entwicklungsphase der europäischen Bewertungen wäre es dennoch interessant, wenn bei den durch EUnetHTA durchgeführten Joint-Assessments transparenter dargestellt werden könnte, aus welchen Anforderungen sich die finale Fragestellung der Nutzenbewertung zusammensetzt und das Ergebnis der Umfrage der befragten Institutionen nachvollziehbar wäre.

Die der Nutzenbewertung zugrunde zu legende Fragestellung hat unmittelbare Auswirkungen auf den Bewertungsbericht. Am Beispiel der Bewertungsberichte zu Polatuzumab vedotin in dem Anwendungsgebiet „rezidivierendes oder refraktäres diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL)“ wird dies deutlich. Zu diesem Wirkstoff liegen sowohl ein EUnetHTA-Bewertungsbericht<sup>3</sup> (Hauptautor: In-

stitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, [IQWiG], Co-Autor: Haute Autorité de santé [HAS]) als auch eine Nutzenbewertung des G-BA<sup>4</sup> (durchgeführt von der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA) vor.

In der europäischen Nutzenbewertung wurden zwei Teilpopulationen unterschieden, nämlich eine Patientengruppe mit Versagen einer Erstlinientherapie und eine zweite mit Versagen von zwei oder mehr Vortherapien. Hintergrund ist, dass sich diese Populationen zum einen hinsichtlich ihrer Prognose und zum anderen hinsichtlich der etablierten und zugelassenen Behandlungsoptionen und somit sich in Bezug auf den heranzuziehenden Vergleich unterscheiden.

Da es sich bei Polatuzumab vedotin um ein Orphan-Drug handelt, ist in Deutschland eine Unterscheidung der Fragestellung aufgrund der verschiedenen heranzuziehenden Komparatoren nicht möglich und die Studienpopulation, wie sie in der Zulassungsstudie untersucht wurde, ist in Gänze zu betrachten. Auch in der Europäischen Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Gesamtstudie ergänzend abgebildet.

#### **Vorgaben in Bezug auf einzureichende Dokumente**

Aufgrund der verpflichtenden Nutzenbewertung in Deutschland muss jedes neue Arzneimittel und subsequent jedes neue Anwendungsgebiet eines solchen neuen Arzneimittels die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Eine Nicht-Einreichung oder eine unvollständige Dossiereinreichung hat unmittelbare Konsequenzen für die anschließenden Erstattungsverhandlungen. Im Rahmen des EUnetHTA-Projekts ist eine Einreichung für die Unternehmen freiwillig. Diese nicht systematische Auswahl an Produkten führt dazu, dass die bislang durchgeführten europäischen Bewertungen ein nicht-repräsentatives Bewer-



tungsergebnis der zugelassenen Arzneimittel darstellen. Möglicherweise melden sich vorrangig Unternehmen, deren Studienergebnisse überdurchschnittlich positiv sind.

Zudem sind die Unternehmen nicht verpflichtet, vollständige Unterlagen einzureichen und systematische bibliographische Literatur- oder Studienrecherchen mit einer angemessenen Aktualität durchzuführen, auch wenn dies in dem EUnetHTA *Submission Template* empfohlen wird. In diesem Template fehlen zum Teil konkrete (methodische und strukturelle) Vorgaben in Bezug auf Auswertungen, Angaben zur verwendeten Methodik und Darstellung der klinischen Endpunkte und deren Ergebnisse. Folglich sind die für die Bewertung erforderlichen Informationen, verglichen mit den dezidierten Angaben in AMNOG-Dossiers, nicht immer vorhanden.

Bei den beiden o.g. Bewertungsberichten zu Polatuzumab vedotin war die Datenbasis jedoch annähernd gleich. So wurde in beiden Fällen die Zulassungsstudie GO29365 mit den Studienarmen C und D (Datenschnitte vom 30. April 2018 sowie 11. Oktober 2018) sowie dem Studienarm G (Datenschnitt: 15. März 2019) herangezogen. Im europäischen Verfahren wurden allerdings zum Datenschnitt vom 11. Oktober 2018 ausschließlich die Mortalitätsdaten berichtet, Angaben zu unerwünschten Ereignissen fehlten. Diese waren im AMNOG-Verfahren vorhanden und konnten in der Dossierbewertung dargestellt werden. Welche Unterlagen einzureichen sind, ist für die frühe Nutzenbewertung konkret durch die AM-NutzenV und die Verfahrensordnung (Modulvorlagen) vorgegeben. Diese Unterlagen umfassen alle Dokumente, die auch der Zulassung vorgelegen haben sowie Dokumente, die von den Zulassungsbehörden erstellt wurden, wie beispielsweise vorläufige Bewertungsberichte. Somit stehen dem G-BA alle relevanten Dokumente zur Verfügung.

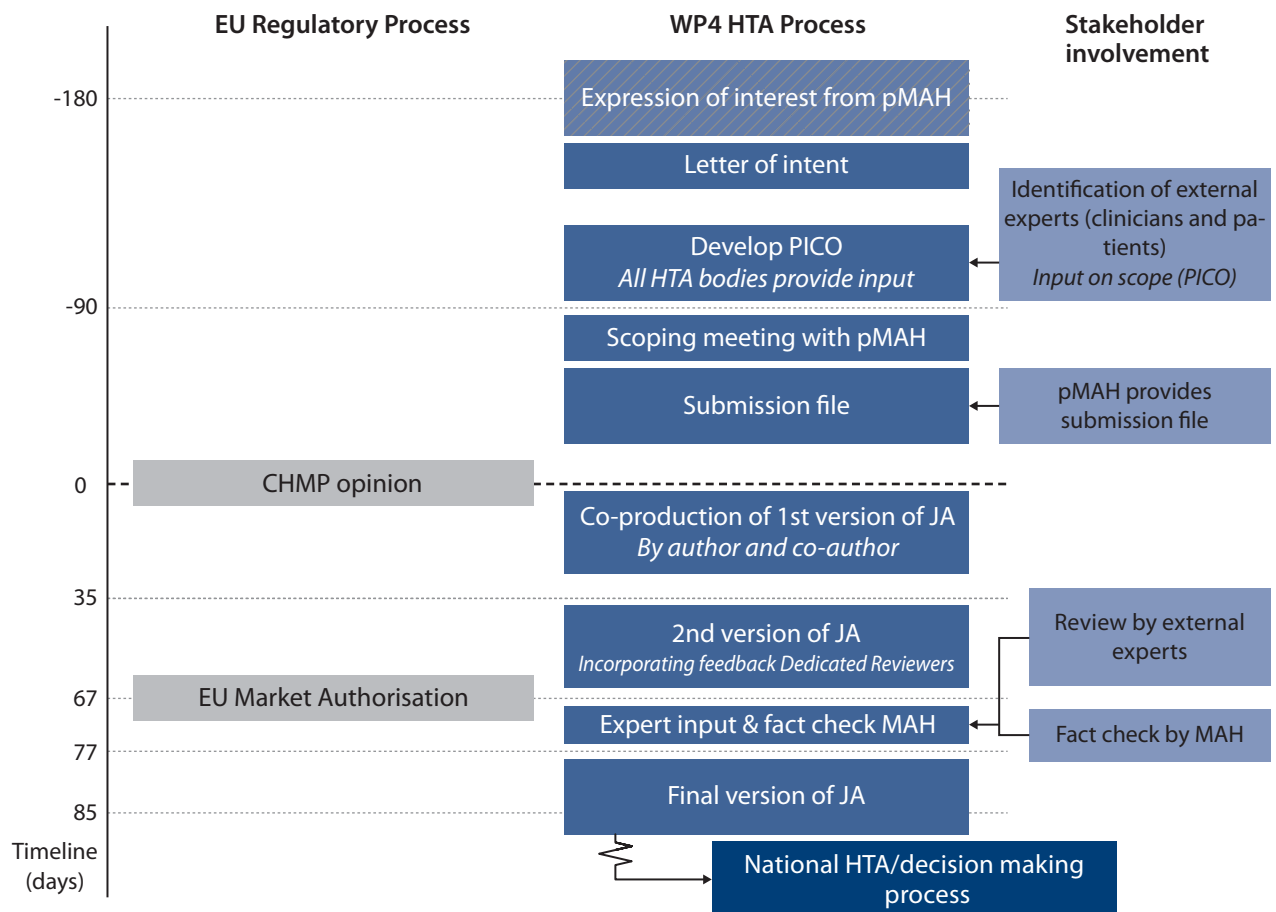
### **Ablauf des Verfahrens**

Die Zulassung von Polatuzumab vedotin wurde am 2. Januar 2020 erteilt. Der europäische Bewertungsbericht wurde auf den Internetseiten von EUnetHTA am 14. Februar 2020 zusammen mit dem vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichtem Dossier, dem Projektplan und dem Factual Accuracy Check veröffentlicht. In Deutschland wurde Polatuzumab mit Listung in der Lauer-Taxe am 15. Februar 2020 in Verkehr gebracht und die entsprechende Dossierbewertung des G-BA drei Monate später zusammen mit den vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Unterlagen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und zur Stellungnahme gegeben.

Eine der größten Herausforderungen bei der europäischen Nutzenbewertung ist, dass die Vorbereitung der Bewertung fast parallel zu der Bewertung der Zulassungsbehörden ablaufen muss. Dem Prozessablauf folgend, bleibt nach der Positive-Opinion nur sehr wenig Zeit den Bericht zu verfassen und mit den HTA-Behörden abzustimmen (siehe Abbildung 2). Änderungen im geplanten Anwendungsgebiet, in Dosierungen oder Hinweisen in der Fachinformation müssen kurzfristig berücksichtigt werden können. Das ist insbesondere für die deutsche Entscheidungsfindung relevant, da die Grenze der Erstattungsfähigkeit durch die Zulassung begrenzt und damit die zu bewertende Population definiert ist. Zudem können bis zum Markteintritt auch weitere Daten vorliegen, da zwischenzeitlich Studien und Studienberichte finalisiert wurden. Im Fall von Polatuzumab war dies nicht der Fall und die Datenbasis ist gleich.

Ein weiterer Aspekt in der europäischen Bewertung ist der Verfahrensschritt des „Factual Accuracy Check“ [Fact-Check] durch den pharmazeutischen Unternehmer vor Veröffentlichung der Nutzenbewertung, der in der AMNOG-Dossierbewertung nicht vorkommt. Beim Fact-Check

### Ablauf der EUnetHTA-Nutzenbewertung



CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; pMAH = (pharma) marketing authorisation holder (Zulassungsinhaber); PICO = Schema in der Evidenz-Basierten Medizin: P = Patient, I = Intervention, C = Comparison (Vergleich) und O = Outcome (Endpunkt); JA = Joint -Assessment

Quelle: EUnetHTA <https://eunetha.eu/services/submission-guidelines/pharmaceutical-submission/>

Abbildung 2: Zu den großen Herausforderungen einer europäischen Nutzenbewertung gehört es, dass die Vorbereitung der Bewertung fast parallel zur Arbeit der Zulassungsbehörden stattfinden muss.

kann der Unternehmer offensichtliche Fehler oder Inkorrektheiten zurückmelden. In vorangegangenen Verfahren war ersichtlich, welchen Einfluss Unternehmer auf den In-

halt des finalen Berichts genommen haben. So wurden bei der Nutzenbewertung von Alectinib noch ganze Passagen der Änderungsvorschläge des pharmazeutischen Unter-

nehmers in die Nutzenbewertung übernommen. Im Fall von Polatumab war dies nicht der Fall, was sich zudem aufgrund der transparenten Darstellung des Fact-Checks in einem separaten Dokument in dem aktuell praktizierten Prozessablauf nachvollziehen lässt. Dies ist eine wesentliche Weiterentwicklung, denn es war zuvor nur sehr schwer ersichtlich, woher die Änderungen in den Berichten resultieren.

Im AMNOG-Verfahren erlaubt das öffentliche Stellungnahmeverfahren eine transparente Diskussion der Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers aber zeitgleich auch den Austausch mit den Stellungnahmen der Fachexperten und der Patientenvertretung.

In der europäischen Nutzenbewertung sind die Experten und die Patientenvertretungen vor Veröffentlichung des Berichtes schriftlich einbezogen worden. (Bei Polatumab waren es sechs Patientenorganisationen, die auf den „Open call“ antworteten, im Fall von Alectinib wurde nur ein einzelner Patient eingebunden!)

### **Inhalte des Bewertungsberichts**

In beiden Nutzenbewertungen, sowohl in der europäischen als auch in der Nutzenbewertung des G-BA wurde ausschließlich die Indikation betrachtet, die final auch zugelassen wurde (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom), auch wenn in der Zulassungsstudie Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom ebenso eingeschlossen waren. Zudem wurden in beiden Nutzenbewertungen auch die Ergebnisse eines nicht vergleichenden Studienarms abgebildet, in welchem der Wirkstoff in der final zugelassenen lyophilisierten Formulierung in Bezug auf Pharmakokinetik und Sicherheit untersucht wurde.

Die Kritikpunkte und adressierten Unsicherheiten der Studie ähnelten sich, so wurde beispielsweise in beiden Bewertungen besonders kritisch hervorgehoben, dass in

der Studie GO29365 ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP) fehlt, Daten in Bezug auf Lebensqualität fehlen oder die Unsicherheiten aufgrund lückenhafter Darstellung von unerwünschten Ereignissen zu bestimmten Datenschnitten bestanden.

Die deskriptive Ergebnisdarstellung in dem konkreten Verfahren zu den unterschiedlichen Fragestellungen in der europäischen Nutzenbewertung nahm keine Bewertung zum Zusatznutzen vorweg, auch wenn bestimmte (Surrogat-)Endpunkte (ergänzend) dargestellt wurden, die im AMNOG-Verfahren nicht als patientenrelevant in die Bewertung eingeflossen wären. Insgesamt ist die Auseinandersetzung mit den Endpunkten oder mit den Subgruppenanalysen des pharmazeutischen Unternehmers im deutschen Bewertungsprozess differenzierter und ausführlicher.

In der Zusammenschau lässt sich eine Entwicklung der europäischen Bewertungen feststellen, so dass sich durch Einhalten bestimmter prozessualer Vorgaben, wie transparenter Umgang mit eingereichten Unterlagen und Kommentierungen sowie eine sorgsame Bewertung der Evidenz und Hinweisen zu fehlender Evidenz die europäische Nutzenbewertung in die AMNOG-Bewertung einfließen kann. Im vorliegenden Fall war der Hauptautor (das IQWiG) jedoch mit den deutschen Prozessen vertraut und demnach war der Bewertungsbericht den bereits bekannten Bewertungsberichten ähnlich und war mit den methodischen Standards der AMNOG-Nutzenbewertung vergleichbar. Allerdings waren die bisherigen veröffentlichten europäischen Bewertungsberichte nicht in einer Qualität, dass diese für eine Weiterverwendung im AMNOG-Prozess geeignet gewesen wären.

Es bleibt abzuwarten, wie andere Länder mit der Polatumab vedotin-Bewertung umgehen.

### Fazit und Ausblick

Auch wenn der erste Verordnungsentwurf zu der Europäischen Nutzenbewertung weiter beraten wird und an wichtigen Stellschrauben Änderungen erfahren wird, so ist dessen finale Version noch nicht in Sicht. Vieles wird davon abhängen, wie erfolgreich die Joint Action 3 des EUnetHTA-Projekts abschließen wird, wie sich auf methodische Eckpfeiler und Standards geeinigt werden kann, wie Prozessschritte optimiert und abgestimmt werden können und wie sehr das Vertrauen in die gegenseitige Arbeit, gewachsen ist. Die jüngsten Veröffentlichungen eines Joint Assessments zeigen, dass sich, unter bestimmten Bedingungen, aus diesem relevante Informationen für die Nutzenbewertung ziehen lassen.

Dies setzt voraus, dass es nicht zu relevanten Änderungen im Zulassungsprozess kommt, die verschiedenen Bewertungsfragestellungen eindeutig dargestellt und abgebildet sind, die Bewertung methodisch hochwertig und ohne Einflussnahme des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt wurde und ein Inverkehrkommen des Arzneimittels in Deutschland in zeitlicher Nähe zu dem europäischen Bewertungsbericht erfolgt. Die methodische Diskussion wird auch nach EUnetHTA JA 3 nicht abgeschlossen sein, wie sie auch im AMNOG nicht abgeschlossen ist. Das nationale Verfahren entwickelt sich stetig weiter, wird angepasst und neue Prozesse kommen hinzu.

Das zeigt sich eindrucksvoll an den jüngsten Gesetzensvorgaben wie beispielsweise an der Möglichkeit, anwendungsbegleitende Datenerhebungen zu beauftragen, in besonderer Weise die Resistenzsituation bei Antibiotika zu berücksichtigen oder gesonderte Anforderungen für die Anwendung von ATMPs zu regeln. Inwieweit sich diese nationalen Sonderregelungen in einen europäischen Prozess eingliedern, bleibt offen. Als eine wesentliche positive Entwicklung im Rahmen des EUnetHTA-Projekts lässt sich her-

vorheben, dass sich die Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen maßgeblich gebessert hat. Aufgrund des gegenseitigen Verständnisses für die unterschiedlichen Aufgaben wird der Bedarf eines frühzeitigen Austausches beidseitig gesehen und man sich bei Forderungen um bessere Evidenz gegenseitig verstärken kann.

Dass eine europäische Zusammenarbeit im Bereich der evidenzbasierten Medizin wichtig ist, zeigt sich gerade in der derzeitigen Pandemielage. Die Forschungsaktivitäten Einzelnen mit einer qualitativ unzureichenden methodischen Planung der Untersuchungen, die zum Teil vorschnelle, nicht qualitätsgesicherte Datenkommunikation, die fehlende zentrale Koordination der wissenschaftlichen Fragestellungen und Aktivitäten führt zur Verunsicherung der Entscheidungsträger und widersprüchlichen Regelungen in den Ländern. Eine valide Datengenerierung und Bewertung der Evidenz, auch wenn diese im ersten Schritt scheinbar mehr Zeit beansprucht, führt letztendlich für die Patienten zu einer besseren und effektiveren patientenrelevanten Gesundheitsversorgung in einer kürzeren Zeit.

#### Literatur

<sup>1</sup> EUnetHTA Joint Action 3 (2016-2020), [online, zuletzt abgerufen am 17.05.2020] [https://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/joint\\_actions\\_en](https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/joint_actions_en)

<sup>2</sup> Behring, A., Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken, Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung, Heft 8, März 2019, Nationale versus europäische Nutzenbewertung: Pros & Cons aus Sicht des G-BA; [online, zuletzt aufgerufen 31.05.2020], <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Europaeische-Nutzenbewertung-Chancen-und-Risiken-d134.pdf>

<sup>3</sup> EUnetHTA PTJA06. Authoring Team. Polatumumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. [online aufgerufen am 31.05.2020]. Report No.: PTJA06, <https://eunethta.eu/ptja06/>

<sup>4</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung Polatumumab vedotin vom 15.05.2020; [online aufgerufen 31.05.2020], <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/#nutzenbewertung>



# Aktuelle Fragen der Festsetzung der Erstattungsbeträge

Professor Dr. Stefan Huster | Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht, Ruhr-Universität Bochum

*Die Festsetzung der Erstattungsbeträge durch die Schiedsstelle nach Paragraph 130b Abs. 5 SGB V knüpft an die (frühe) Nutzenbewertung an. Insofern stellt sich für die Schiedsstelle die Frage, welche Konsequenzen eine Europäisierung des Health Technology Assessments (HTA) für ihre Arbeit hätte. Vor diesem Hintergrund berichtet der vorliegende Beitrag über die aktuellen Schieds- und Gerichtsverfahren bei der Schiedsstelle.*

Die AMNOG-Schiedsstelle nach Paragraph 130b Abs. 5 SGB V (Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch) ist nicht unmittelbar von der Diskussion über eine Europäisierung der Nutzenbewertung betroffen, weil ihre Tätigkeit erst beginnt, wenn die frühe Nutzenbewertung abgeschlossen ist; zudem ist sie im Grundsatz an diese Bewertung gebunden, nimmt also nicht selbst eine eigene Nutzenbewertung vor – jedenfalls nicht in dem Sinne, dass sie die bereits vorhandene Nutzenbewertung korrigieren könnte.

Gleichzeitig sind gewisse Kompetenzen der Schiedsstelle zur Konkretisierung der Nutzenbewertungsentscheidung im Rahmen der Preisfindung wohl nicht ganz zu vermeiden. Dies ist insbesondere der Fall, wenn der Nutzenbewertungsbeschluss nicht ganz eindeutig formuliert ist oder sich seit seinem Erlass die Sach- oder Rechtslage verändert hat. Die Schiedsstelle ist daher in vielfacher Hinsicht abhängig von dem Nutzenbewertungsschluss und auf dessen Nachvollziehbarkeit angewiesen.

Vor diesem Hintergrund mag es auch für die Überlegungen zu einer Europäisierung der Nutzenbewertung interessant sein, einen Blick auf die Fragen und Probleme zu werfen, die in der praktischen Tätigkeit der AMNOG-Schiedsstelle auftreten. In dieser Absicht wird im Folgenden über die Tätigkeit der Schiedsstelle berichtet.

## I. Zur Organisation der Schiedsstelle

### 1. Die Besetzung der Schiedsstelle

Mit dem Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) hat sich seit 2019 der Modus der Besetzung der Schiedsstelle verändert: Einigen sich Pharma-Verbände und GKV-Spitzenverband nicht auf den unparteiischen Vorsitzenden, wird dieser nicht mehr wie bisher ausgelost, sondern vom Bundesgesundheitsminister bestimmt. Eine Blöße, die dem

Bundesgesundheitsministerium eine weitere Entmachtung der Selbstverwaltung erlaubt hätte, wollten sich die Träger der Schiedsstelle insoweit wohl nicht geben und haben daher den Autor dieses Artikels zum 1. Juli 2019 überein-

stimmend zum Schiedsstellenvorsitzenden benannt. Vertreter ist Thorsten Kingreen, ebenfalls Hochschulprofessor an einer Juristischen Fakultät. Die weiteren unparteiischen Mitglieder der Schiedsstelle waren schon in der letzten Amtsperiode tätig.

## Organisation der Schiedsstelle

**Besetzung** der Schiedsstelle nach § 130b SGB V seit 1. Juli 2019:

- Unparteiischer Vorsitzender: Huster (Kingreen) – zuvor Wasem (Rische)
- Unparteiisches Mitglied: Fricke (Riederer – Nagels)
- Unparteiisches Mitglied: Hansen (Kaesbach)
  - beachte Neuregelung: bei Nicht-Einigung der Träger nicht mehr Losentscheid, sondern Entscheidung des BMG!

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster



**Professor Dr. Stefan Huster** studierte Rechtswissenschaft und Philosophie in Bielefeld und Frankfurt. An der Juristischen Fakultät der Universität Heidelberg wurde er promoviert und habilitiert. Seit 2004 ist er Professor für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie sowie Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht an der Ruhr-Universität Bochum. Er ist Mitglied der Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften und Unparteiischer Vorsitzender der AMNOG-Schiedsstelle.

## 2. Die Aktualisierung der Geschäftsordnung

Eine der ersten Amtshandlungen der Schiedsstelle in der neuen Amtsperiode war die Aktualisierung ihrer Geschäftsordnung (GSchO). Zuständig dafür sind die unparteiischen Mitglieder, die über die GSchO „im Benehmen“ mit den Trägern der Schiedsstelle entscheiden (Paragraf 130b

Abs. 6 S. 2 SGB V). Bei der Aktualisierung im Herbst 2019 ging es vielfach nur um formale Anpassungen an veränderte rechtliche Rahmenbedingungen sowie um praktische Erfordernisse, die sich aus der bisherigen Tätigkeit und ihrer Geschäftsstelle, die beim GKV-Spitzenverband angesiedelt ist, ergaben; sie waren auch nicht umstritten.

Auf zwei Besonderheiten ist aber hinzuweisen: Zum einen nahm an den Beratungen der GSchO zum ersten Mal der Verband der Arzneimittel-Importeure Deutschlands e.V. (VAD) als Trägerorganisation der Schiedsstelle teil. Der VAD hatte sich den Status, eine der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer auf Bundesebene und damit eine der Trägerorganisationen der Schiedsstelle zu sein (Paragraf 130b Abs. 5 S. 1 SGB V), vor dem Landessozialgericht Berlin-Brandenburg erstritten.<sup>1</sup> Nachdem das Bundessozialgericht dieses Urteil nun bestätigt hat<sup>2</sup>, war es angezeigt, den VAD zu beteiligen, zumal eine gewisse rechtliche Gefahr bestand, dass zumindest seit dem BSG-Urteil ohne seine Beteiligung keine rechtmäßigen Entscheidungen der Schiedsstelle mehr getroffen werden konnten.

Inzwischen hat der VAD zu der neuen Besetzung der Schiedsstelle seit dem 1. Juli 2019, an der er noch nicht beteiligt war, gegenüber dem BMG seine Zustimmung erklärt, so dass die rechtlichen Zweifel insoweit ausgeräumt sein dürften. Bei nächster Gelegenheit sollte nun auch noch die Rahmenvereinbarung nach Paragraph 130b Abs. 9 SGB V aktualisiert und unter Beteiligung des VAD neu beschlossen werden. Dass weitere Verbände im Übrigen nicht repräsentierte pharmazeutische Unternehmer vertreten und daher ebenfalls als „maßgebliche Spitzenorganisationen“ anerkannt werden wollen könnten, ist nicht auszuschließen, aber zur Zeit nicht ersichtlich.

Zum anderen trat bei der Aktualisierung der GSchO ein Problem auf, das immer wieder im Rahmen des AMNOG-Prozesses erörtert worden ist, nämlich die Frage, wie vertraulich Verhandlungen und Ergebnisse des Verfahrens vor der Schiedsstelle sein können. Eine strikte Geheimhaltung der deutschen Erstattungsbeiträge wäre für alle Beteiligten angesichts der internationalen Referenzierung auf diese deutschen Preise attraktiv, wäre aber schwer sicherzustellen und stellte doch einen gewissen Fremdkörper im Selbstverwaltungssystem der GKV dar, diese Lösung konnte sich bisher nicht durchsetzen.<sup>3</sup>

Wohl aber sieht das Gesetz vor, dass die Erstattungsverhandlungen und das Verfahren vor der Schiedsstelle einschließlich der Beratungsunterlagen und Niederschriften „vertraulich“ sind (Paragraph 130b Abs. 1 S. 7 und Abs. 4 S. 7 SGB V). Diese Regelung, die maßgeblich zum Schutz der Geschäftsgeheimnisse der pharmazeutischen Unternehmer durch das GKV-Versorgungsstrukturgesetz in das Gesetz gekommen war<sup>4</sup>, wurde nun insbesondere von den Krankenkassen mobilisiert, um den Zugang Dritter zu den Schiedssprüchen zu beschränken. Nachdem eine Einsichtnahme in die Schiedssprüche in der Geschäftsstelle der Schiedsstelle nach Paragraph 23 GSchO schon immer

möglich, aber recht umständlich war, sollte mit der Aktualisierung der GSchO die Möglichkeit geschaffen werden, die Schiedssprüche als Dateien zu versenden oder sogar auf der neuen Übersichtsseite zu den Schiedsorganen auf Bundesebene (<https://www.schiedsstelle.de/>) einzustellen.

Diese Änderung wurde aber unter Hinweis auf die gesetzliche Vertraulichkeitsregelung vom BMG nicht genehmigt, so dass es bei der Möglichkeit der Einsichtnahme bleibt. Es wurde sogar diskutiert, ob das Vertraulichkeitserfordernis nicht jeder Einsichtnahme durch Dritte entgegensteht. Dies hätte allerdings zu einer problematischen Schieflage führen können: Denn während der GKV-Spitzenverband an jedem Verfahren vor der Schiedsstelle beteiligt ist und die Schiedssprüche daher ausnahmslos kennt, wäre es für pharmazeutische Unternehmer schwierig geworden, sich insoweit zu informieren. Auch die gerichtliche Kontrolle einer möglichen Selbstbindung der Schiedsstelle wäre dadurch erschwert worden.

## II. Aktuelle Schiedsverfahren

Der aktuelle Verfahrensstand (Stand: 14. März 2020) in der Schiedsstelle sieht so aus, dass zur Zeit vier Anträge laufen. Ein noch von der „alten“ Schiedsstelle übernommener Antrag in der Sache Alofisel®/Darvadstrocel konnte ohne Verhandlung in der Schiedsstelle bewältigt werden; hier ging es um die etwas randständige Frage, ob und inwieweit das Unternehmen verpflichtet ist, sein Produkt mit den erforderlichen Informationen dem einschlägigen Preis- und Produktverzeichnis nach Paragraph 131 Abs. 4 SGB V und dem Rahmenvertrag nach dieser Norm zu melden. Die weiteren vier genannten Anträge, die noch aktuell sind, gingen dann erst im Laufe des Jahres 2020 bei der Schiedsstelle ein. Deren Gegenstände sollen hier kurz dargestellt werden.



### 1. Kigabeq®/Vigabatin

In diesem Verfahren geht es um ein sogenanntes PUMA-Arzneimittel für Kinder, das zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom) und therapieresistenter partieller Epilepsie eingesetzt wird. Ein Antrag des Unternehmers auf Freistellung von der frühen Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit (vgl. Paragraph 35a Abs. 1a SGB V) blieb wegen Verfristung erfolglos. Die dann erfolgende Nutzenbewertung kam zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei; ein Dossier hat der Unternehmer auch gar nicht eingereicht. Preisverhandlungen zwischen dem Unternehmer und dem GKV-Spitzenverband fanden nicht statt, weil das Unternehmen der Ansicht ist, dass die gesamte Nutzenbewertung auf Kinderarzneimittel nicht passt, wenn die PUMA-Zulassung die kindgerechte Darreichung eines bereits zugelassenen Wirkstoffs betrifft.

Vor diesem Hintergrund hat sich das Unternehmen nun an die Schiedsstelle gewandt. Für die Schiedsstelle liegt darin insbesondere deshalb eine Herausforderung, weil damit gesetzliche Vorgaben thematisiert und kritisiert werden, die aber für die Schiedsstelle verbindlich sind und nicht zu ihrer Disposition stehen.

### 2. Rapiscan®/Regadenoson

In diesem Verfahren, das durch einen Antrag des GKV-Spitzenverbandes eingeleitet wurde, geht es wiederum um eine recht spezielle Konstellation. Bei dem Produkt handelt es sich um ein Diagnostikum, nämlich einen pharmakologischen Stressauslöser bei Myokardperfusionsaufnahmen und Messung der fraktionellen Flussreserve. Der Hersteller hatte dazu gar kein Dossier vorgelegt, weil er der Meinung ist, nicht dem AMNOG-Verfahren zu unterfallen, weil sein Produkt zwar das neue Anwendungsgebiet „Messung der fraktionellen Flussreserve“ erhalten hat, zuvor bereits aber Gegenstand einer Methodenbewertung nach Paragraph 135

SGB V war. Hier geht es also um das Verhältnis der Methodenbewertung zum AMNOG-Verfahren.

### 3. Tecfidera®/Dimethylfumarat

Dieses Verfahren ist Folge einer Entscheidung des LSG Berlin-Brandenburg, auf die zurückzukommen sein wird.<sup>5</sup> Den Antrag für das aktuelle Verfahren hat der Unternehmer gestellt, dessen Klage vor dem LSG gegen den Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA und die nachfolgende Entscheidung der Schiedsstelle erfolglos geblieben ist; sein für den Einsatz bei schubförmig remittierender Multiple Sklerose zugelassenes Arzneimittel hatte keinen Zusatznutzen zugesprochen erhalten. Dabei spielte für das Gericht die Frage eine Rolle, auf welchen Zeitpunkt für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit der Entscheidung der Schiedsstelle abzustellen ist.

Der Unternehmer hielt die Entscheidung der Schiedsstelle für einen Dauer-Verwaltungsakt, so dass dann zwischenzeitliche Veränderungen berücksichtigt hätten werden müssen und nach Paragraph 48 VwVfG auf den Zeitpunkt der letzten mündlichen Gerichtsverhandlung hätte abgestellt werden können. Das LSG hielt aber nach den allgemeinen Grundsätzen für die Anfechtungsklage den Termin der Behördenentscheidung für einschlägig. Es stellt sich dann allerdings die Frage, ob und wie Änderungen der Sach- oder Rechtslage nach Erlass des Schiedsspruchs geltend gemacht werden können. Die LSG-Entscheidung deutet an, dass die AMNOG-spezifischen Regelungen zu den Möglichkeiten der Kündigung der Erstattungsbeitragsvereinbarung die allgemeinen Vorschriften des SGB X zu Rücknahme und Widerruf von Verwaltungsakten verdrängt haben könnten.<sup>6</sup> Es stellt sich dann aber die Frage, was hier gilt. Zwischenzeitlich musste nämlich das Arzneimittel, das als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen worden war, aufgrund einer patent-

rechtlichen Streitigkeit den Markt verlassen. Da das dann als zweckmäßige Vergleichstherapie „nachrückende“ Präparat teurer ist, würde der Unternehmer natürlich gern auf der Grundlage dieser veränderten Situation neu über den Erstattungsbetrag verhandeln und hat daher die Erstattungsbetragsvereinbarung außerordentlich gekündigt. Aber stand ihm ein Kündigungsrecht zu, nach welcher Rechtsvorschrift? Ist die Regelung zur Unzumutbarkeit des Festhaltens an Verträgen (Paragraf 59 SGB X) hier anwendbar? Und wenn sie anwendbar ist, ist ein Festhalten an dem Vertrag „unzumutbar“? Hängt das von der regulären Laufzeit des Vertrags oder den wirtschaftlichen Einbußen ab?

Für die Schiedsstelle ist das eine wichtige Vorfrage: Hält sie den Antrag aufgrund der Unwirksamkeit der Kündigung für unzulässig, oder müssen die Parteien erst einmal in neue Preisverhandlungen geschickt werden?

#### **4. Erleada®/Apalutamid**

Hier geht es um ein Arzneimittel, das zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die aber ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, eingesetzt wird und dem der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zuwachsnutzen zugesprochen hat. Neben dem Erstattungsbetrag ist hier auch das Verhältnis des AMNOG-Verfahrens zur Festsetzung von Festbeträgen umstritten.

### **III. Gerichtsverfahren und -entscheidungen**

Nach Paragraf 29 Abs. 4 Nr. 3 SGG ist für Klagen gegen die Schiedsstelle in erster Instanz bekanntlich das LSG Berlin-Brandenburg zuständig. Eine Klärung der Rechtsfragen erfolgt häufig dann aber erst durch das Bundessozialgericht (BSG), zumal beim LSG zwei Senate für die Verfahren gegen die Schiedsstelle zuständig sind.

Wichtige aktuelle Gerichtsverfahren und -entscheidungen werden im Folgenden kurz dargestellt:

#### **1. BSG v. 4.7.2018 (B 3 KR 20/17 R – Eperzan®/Albiglutid)**

Mit dieser Entscheidung hat das BSG richtigerweise<sup>7</sup> zum einen die Bedenken des LSG Berlin-Brandenburg gegen die Vereinbarung bzw. Festsetzung sogenannter Mischpreise zurückgewiesen und anerkannt, dass der Mischpreis „unumgänglich“ ist, wenn auf der einen Seite ein einheitlicher Arzneimittelpreis gebildet werden muss, auf der anderen Seite aber der G-BA Patientengruppen mit differenziertem Zusatznutzen unterscheidet. Hätte sich das BSG der Skepsis des LSG angeschlossen, hätte der Gesetzgeber klarstellend nachbessern müssen, weil die gegenwärtige Preisfindung ohne das Instrument des Mischpreises schwer vorstellbar ist.

Diese Nachbesserung wäre auch ohne Weiteres möglich gewesen; Vorschläge lagen bereits auf dem Tisch. Schwieriger wäre das in dem zweiten vom BSG gelösten Problem geworden. Das LSG hatte die Entscheidung der Schiedsstelle aufgehoben, weil ihm deren Begründung für die Monetarisierung des Zusatznutzens nicht ausgereicht hatte. Hohe Begründungsanforderungen werfen an der Stelle aber zwei Probleme für die Schiedsstelle auf. Zum einen enthält die Rechtsordnung mit den Preisen vergleichbarer Arzneimittel und den Preisen in anderen europäischen Ländern zwar gewisse Vorgaben, zu dem zentralen Kriterium, dem Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie, schweigt sie sich aber aus, nach welchen Maßstäben dieser Zusatznutzen zu monetarisieren ist. Und zum anderen, selbst wenn die Schiedsstelle insoweit eine Zauberformel entwickelt hätte, muss immer noch für eine bestimmte Entscheidung eine Mehrheit organisiert werden; schließlich entscheiden der Vorsitzende oder die un-

parteiischen Mitglieder nicht allein, sondern müssen eine der beteiligten Parteien zum „Mitmachen“ bewegen.

Dadurch enthält aber jede Preisfestsetzung nach wie vor ein Moment des Aushandelns; das Ansinnen, diese Preisfestsetzung dann nachträglich als den einzigen angemessenen Preis darstellen und begründen zu müssen, verführte bestenfalls zur Heuchelei. Auch insoweit ist das Urteil des BSG weichenstellend und zu begrüßen: Es hat der Schiedsstelle einen weiten Spielraum eingeräumt und dadurch die notwendige Flexibilität erhalten, um zu Kompromissen zu gelangen.

### **2. BSG v. 8.8.2019 (B 3 KR 16/18 R – VAD)**

Auf die Entscheidung des BSG zum Verband der Arzneimittel-Importeure Deutschlands e.V. (VAD) als eine der für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer auf Bundesebenen und damit als Trägerorganisation der Schiedsstelle wurde hingewiesen.<sup>8</sup>

### **3. BSG v. 28.3.2019 (B 3 KR 2/18 R – Constella®/Linaclotid) und LSG-Verfahren L 1 KR 291/19 KL ZVW**

Mit dieser Entscheidung des BSG wurde ein Fall an das LSG zurückverwiesen, in dem zentral um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestritten wird. Das LSG hatte den Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA, der für dieses Medikament zur Behandlung des Reizdarmsyndroms bei Opstipation (RDS-O) keinen Zusatznutzen erkennen wollte, beanstandet, weil der G-BA nicht begründet habe, warum hier nicht auch eine Psychotherapie bzw. deren Kosten im Rahmen der Vergleichstherapie berücksichtigt wurden.<sup>9</sup> Das BSG nahm diese Fallkonstellation zum Anlass, um deutlich darauf hinzuweisen, dass weder den G-BA noch die kontrollierenden Gerichte eine Amtsermittlungspflicht treffe; zu berücksichtigen sei auch mit

Blick auf die Vergleichstherapie nur das, was in dem Dossier des Unternehmers vorgetragen sei. Nach der Zurückverweisung an das LSG hat dieses den Unternehmer nun aufgefordert vorzubringen, welche Unterlagen er seinem Dossier insoweit beigefügt hätte, wenn er durch den G-BA entsprechend beraten worden wäre.

### **4. LSG Berl-Brdbg v. 27.1.2020 (L 9 KR 82/19 KL – Tecfidera®/Dimethylfumarat)**

Auch in diesem, oben bereits erwähnten Urteil des LSG<sup>10</sup> ging es zentral um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hatte in seinem, Nutzenbewertungsbeschluss drei Alternativen nebeneinandergestellt; es wurde darum gestritten, ob diese auswechselbar sind oder für unterschiedliche Patientengruppen und Behandlungssituationen allesamt benötigt werden, so dass zur Bestimmung der Kosten der Vergleichstherapie ein „kleiner Mischpreis“ hätte gebildet werden müssen.

Die Schiedsstelle hatte das nicht angenommen; sie konnte sich dabei auf eine erläuternde Auskunft des G-BA berufen. Das LSG hat sich dieser Auffassung angeschlossen, da hier kein klares gestuftes Therapieregime zu erkennen sei, und hat die Klage des Unternehmers zurückgewiesen. Im Übrigen enthält das Urteil interessante Ausführungen zu weiteren Einzelfragen des AMNOG-Verfahrens, etwa zum Zeitpunkt für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit von Schiedssprüchen, zu Grenzen der Bindung der Schiedsstelle an den Nutzenbewertungsbeschluss und zu einer möglichen Verwirkung des Klagerechts des Unternehmers, wenn er lange Zeit den vereinbarten Preis akzeptiert hat. Es ist nicht rechtskräftig, weil der Unternehmer Revision zum BSG eingelegt hat (Az. B 3 KR 3/20 R). Ein Parallelverfahren, in dem sich nahezu identische Rechtsfragen stellen, wird vor dem anderen Senat des LSG noch fortgeführt.<sup>11</sup>

### 5. LSG Berl-Brdbg v. 27.1.2020 (L 9 KR 5614/15 KL – Betmiga®/Mirabegron

Mit diesem Urteil vom selben Tag und Senat wie die vorhergehende Entscheidung wurde eine weitere Klage eines Unternehmers gegen einen Schiedsspruch abgewiesen. Es ging um ein Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen, das zur Behandlung von Harndrang und Harninkontinenz eingesetzt wird. Die Urteilsgründe liegen noch nicht vor.

### IV. Fazit: Schiedsstelle und Europäisierung des HTA

Blickt man auf die Tätigkeit der Schiedsstelle vor dem Hintergrund der Diskussion über eine Europäisierung des HTA, so wird deutlich, dass mit dieser Europäisierung ein Governance-Problem des AMNOG-Verfahrens gelöst werden könnte: Es ist sicherlich kein optimales Entscheidungsdesign, dass der GKV-Spitzenverband im G-BA über den Zusatznutzen derjenigen Arzneimittel mitentscheidet, deren Preis er später verhandeln und bezahlen muss. Auch wenn bei einer Europäisierung des HTA die letztliche Bewertung den Behörden in den Mitgliedstaaten vorbehalten bleibt,

könnte durch eine „Hochzonung“ des HTA ein möglicher Interessenkonflikt (oder auch nur der Anschein dieses Konflikts) vermieden werden.

Auf der anderen Seite wird ein anderes zentrales Problem der Arbeit der Schiedsstelle durch eine HTA-Europäisierung nicht gelöst, nämlich die Friktionen an der Schnittstelle von Nutzenbewertung und Preisfindung. Es gehört zu den permanenten Herausforderungen der Arbeit der Schiedsstelle, dass sie sich zu dem Nutzenbewertungsbeschluss, insbesondere zu dessen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und deren Kosten, verhalten muss; der Überblick zu den aktuellen Verfahren sollte dies gezeigt haben.<sup>12</sup> Ob hier eine Europäisierung, die sich noch weiter von den Gegebenheiten des jeweiligen nationalen Versorgungssystems entfernt, eine Erleichterung für die Schiedsstelle mit sich bringt, mag durchaus zweifelhaft sein. Insofern bleibt die Europäisierung aus Sicht der Schiedsstelle ein ambivalenter Prozess.

#### Literatur

<sup>1</sup> LSG Berlin-Brandenburg, Urteil v. 24.5.2018, L 9 KR 303/15 KL

<sup>2</sup> Näher dazu unter III. 2.

<sup>3</sup> Vgl. dazu Huster S/Kalenborn T (2012): Transparenz und Selbstverwaltung: Wie diskret können die Arzneimittelpreise in der GKV behandelt werden? Neue Zeitschrift für Sozialrecht: 881 – 884.

<sup>4</sup> Zur Begründung vgl. BT-Drks. 17/6906, S. 86.

<sup>5</sup> Vgl. unten bei III. 4.

<sup>6</sup> LSG Berl-Brdbg, Ur. v. 27.1.2020, L 9 KR 82/19 KL, S. 36 f.

<sup>7</sup> So zuvor bereits Huster S (2017): Mischpreis und Nutzenmonetarisierung. Die neuere Rechtsprechung zum AMNOG-Verfahren, Neue Zeitschrift für Sozialrecht: 681 – 686.

<sup>8</sup> Vgl. oben bei I.2.

<sup>9</sup> LSG Berl-Brdbg, Ur. v. 25.1.2018, L 1 KR 295/14 KL.

<sup>10</sup> Vgl. bereits oben bei II.3.

<sup>11</sup> Verfahren L 1 KR 218/18 KL (Aubagio®/Teriflunomid).

<sup>12</sup> Vgl. oben bei II. und III.

## Schiedsstelle und Europäisierung des HTA

### I. Governance-Problem:

GKV-Spitzenverband entscheidet über Zusatznutzen mit und verhandelt davon abhängigen Preis

→ europäisches Health Technology Assessment prinzipiell als sinnvoller Ausweg

### II. aber: zentrale Probleme des AMNOG-Verfahrens sind:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Ausmaß der Bindung der Preisfindung an Nutzenbewertungs-Beschluss

→ gerade diese Aspekte werden durch Europäisierung nicht gelöst, ggf. sogar verschärft

Quelle: Prof. Dr. Stefan Huster



# Die fachlichen Hürden sind benannt – die EU-Staaten müssen politisch Farbe bekennen

Von Dr. Florian Staeck

Die Perspektiven einer europäischen Nutzenbewertung sind auch mehr als zwei Jahre nach der Vorlage eines Verordnungsentwurfs der EU-Kommission im Januar 2018 nur vage erkennbar. Denn die Auswirkungen und Rückwirkungen einer europaweiten Harmonisierung auf die Mitgliedsstaaten können nicht vorhergesagt werden, solange zentrale politische Weichenstellungen – zunächst im Europäischen Rat – noch nicht zwischen den 27 Regierungen konsentiert worden sind.

Dem anschließen würde sich im zweiten Schritt ein sogenannter Trilog zwischen Rat, Europäischem Parlament und EU-Kommission, im Zuge dessen die teilweise noch sehr unterschiedlichen Vorstellungen harmonisiert werden müssten. Vorgesehen war insbesondere mit Blick auf die Ratspräsidentschaft Deutschlands ab 1. Juli 2020, eine Einigung möglichst noch im Jahr 2020 zu erzielen. Doch die Corona-Pandemie hat die politischen Prioritäten national wie in der EU radikal verändert, so dass ein Verhandlungserfolg im Frühjahr 2020 nicht absehbar ist.

Vor diesem Hintergrund berieten am 13./14. März 2020 die Teilnehmer der 11. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung die Aussichten einer europäischen Nutzenbewertung unter dem Generaltitel „Europäisches HTA-Assessment: Chancen und Limitierungen“. Die diesjährige Veranstaltung in Fulda hat das bedeutsame Thema einer angedachten europäischen Nutzenbewertung erneut aufgegriffen, über das wir bereits in Heft 8 dieser Reihe im Herbst 2018 berichtet haben.

Die umfangreichen Verhandlungen auf EU-Ebene seit Vorlage des Verordnungsentwurfs haben grundlegende Auffassungsunterschiede zur Reichweite und Ausgestaltung eines EU-Health Technology Assessments (HTA), zur rechtlichen Legitimität und Verbindlichkeit offengelegt, so

dass bisher ein Verhandlungsfortschritt eigentlich nicht erkennbar sei, berichteten Teilnehmer der Plattform. Wie kontrovers der Kommissionsvorschlag aufgenommen wurde, machte im Februar 2018 die Subsidiaritätsrüge deutlich, die von vier Mitgliedsländern ausgesprochen wurde. Das EU-Parlament sei anschließend im Ergebnis seiner Beratungen hinter den Vorschlag der EU-Kommission zurückgegangen und nehme aktuell eine moderierende Rolle zwischen Kommission und dem Rat der Staats- und Regierungschefs ein, hieß es.

## Zu wählende Rechtsgrundlage ist hoch bedeutsam

Von zentraler Wichtigkeit in den Verhandlungen sei die Frage nach der zu wählenden Rechtsgrundlage für die Verordnung, hieß es. Werde diese allein auf Artikel 114 AEUV gestützt, so würde dies die Festlegung von Rechtspflichten für die Mitgliedsstaaten voraussetzen. Wer dagegen die Verordnung auf Artikel 168 AEUV stützen will, plädiert damit für einen vorsichtigeren Zuständigkeitsrahmen. Ein zwischen Deutschland und Frankreich abgestimmtes und gemeinsam in die Verhandlungen eingebrachtes Papier wählt einen Mittelweg und will beide Rechtsgrundlagen zitieren – ein Vorgehen, das sein Vorbild unter anderem zuvor in der EU-Patientenmobilitäts-Richtlinie gefunden hat.

Während in dieser Kernfrage eine politische Einigung bislang aussteht, zeichnet sich in den Verhandlungen über den Anwendungsbereich der Verordnung mutmaßlich eher ein Kompromiss ab, berichteten Teilnehmer. Die Kommission hatte in ihrem Vorschlag vom Januar 2018 alle neu zugelassenen Arzneimittel sowie eine Auswahl von Hochrisiko-Medizinprodukten in den Regelungsbereich einbeziehen wollen. Deutschland und Frankreich werben nun für eine Auswahl von rund zehn Arzneimitteln pro Jahr, die unter das Regelungsregime der EU-HTA fallen könnten. Dabei zeichnet sich offenbar ein Fokus auf einzelne Indikatio-

nen, insbesondere Krebs, ab, wurde berichtet. In den Verhandlungen ebenso umstritten ist die Frage, wie das Assessment am Ende des EU-HTA der Natur nach bestimmt werden soll – als entscheidungsvorbereitender Schritt oder als Entscheidung selbst. Daran, so machten Teilnehmer deutlich, knüpfen sich Rechtsfragen wie die nach der Verbindlichkeit der auf EU-Ebene getroffenen Entscheidung.

Wollte die Kommission nationalstaatliche Abweichungen ursprünglich nur eng umgrenzt im Rahmen eines Schutzklauselverfahrens zulassen, so werden mittlerweile „weichere“ Formulierungen erwogen, die den offenkundig gewünschten nationalen Handlungsspielraum der Mitgliedsstaaten erweitern würden.

Hieran knüpfen sich große Bedenken insbesondere der pharmazeutischen Industrie, die fürchten, dass Abweichungen von der EU-HTA eher zur Regel als zur Ausnahme werden könnten. Dies wäre unweigerlich mit erheblicher Doppelarbeit verbunden, da dann zum europäischen Assessment das bisherige Dossier im Rahmen des nationalen HTA-Verfahrens hinzukäme, warnten Teilnehmer. Die ursprünglich sehr positive Bewertung des ersten Kommissionsvorschlages bei pharmazeutischen Unternehmen sei insofern einer wachsenden Skepsis gewichen, wie im Verlauf der Diskussion deutlich wurde.

Breiten Raum nahm dabei die Unsicherheit über den Rechtscharakter des EU-HTA ein. Ein Bericht im Sinne eines reinen technischen Assessments könnte für Deutschland lediglich den IQWiG-Bericht für den Gemeinsamen Bundesausschuss ersetzen, das Appraisal-Verfahren auf Ebene der Nationalstaaten aber unberührt lassen. Mit dem EU-Recht Vertraute wiesen als mögliche Variante auf das Verfahren der wirtschaftspolitischen Koordinierung – den Lisbon-Prozess – hin. Diese länderspezifischen Empfehlungen seien zwar nicht rechtsverbindlich für die Mitgliedsstaaten, übten aber eine Orientierungswirkung aus. Dies

könnte ein Kompromissangebot zur Lösung konkurrierender Positionen sein: Den Staaten, die für rechtsverbindliche EU-HTA-Bewertungen plädieren, sowie denen, die Rücksicht auf nationale Besonderheiten fordern.

Die Art und Weise, wie diese Bewertungen künftig auf nationale Verfahren einwirken könnten, lasse sich beispielhaft am Wirken des Europäischen Zentrums für Krankheitsbekämpfung (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) illustrieren. Die Empfehlungen dieser europäischen Seuchenbehörde übten eine Prägung aus und würden von der Mehrheit der Mitgliedsstaaten übernommen.

### **Potenziale freiwilliger Kooperation sind ausgereizt**

Die Plattform-Teilnehmer zeigten sich einig in der Auffassung, dass die Potenziale der seit 2006 experimentierenden freiwilligen Kooperation im Rahmen von EUnHTA mittlerweile ausgereizt seien. Vor diesem Hintergrund wird ein Rechtsetzungsverfahren, das den bisherigen Prozess verbindlicher ausgestaltet, als unumgänglich angesehen. Die Arbeit von EUnHTA werde an vielen Stellen von Ressourcenengpässen bestimmt, hieß es.

Das gelte beispielsweise für den Prozess der frühen Dialoge mit antragstellenden Unternehmen – im Schnitt 1,5 dieser Dialoge pro Monat bildeten bei EUnHTA gegenwärtig die Kapazitätsobergrenze, hieß es. Hier könne man derzeit nicht der Nachfrage gerecht werden. Weitere Engpässe entstünden durch die fehlende präzise Vorhersagbarkeit, wann das Votum durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA erfolgt. Denn während dieses Zeitintervalls müsse EUnHTA ohnehin knappes Personal vorhalten, um zeitnah mit den Arbeiten für das Assessment beginnen zu können. Als strukturelles Defizit der bisherigen Arbeit von EUnHTA wurde die fehlende Möglich-

keit gewertet, antragstellende Unternehmen zur Herausgabe von Daten zwingen zu können, die aus Sicht des Unternehmens nicht publik werden sollen.

Als Folge generiere das bisherige Vorgehen keine Vollständigkeit der Daten, was zum Beispiel für das deutsche System nicht akzeptabel sei. Nur 50 Prozent der für die Nutzenbewertung nötigen Daten seien in der Regel öffentlich zugänglich. Das AMNOG-Verfahren dagegen habe hier Transparenz geschaffen. Kritisch sei zu werten, dass das EU-Parlament in Abänderung des Kommissionsvorschlags es dem antragstellenden Unternehmen erlauben will, „kommerziell sensible“ Informationen vor Beginn des Assessments-Prozesses aus dem Datenkörper zu entfernen.

Bisherige Erfahrungen mit EUnetHTA-Assessments hätten gezeigt, dass nicht etwa Daten zu Produktionsprozessen, sondern klinisch relevante Informationen gelöscht oder geschwärzt wurden. Hier handele es sich um Informationen, die für die Behandlung von Patienten relevant sind, wurde hervorgehoben. Dies in die Zukunft extrapoliert, würde die Verwendbarkeit der europäischen Assessment-Reports im deutschen Versorgungskontext drastisch mindern, hieß es warnend.

Von entscheidender Bedeutung für die Tragweite künftiger EUnetHTA-Berichte werde es sein, dass diese eine europäische Perspektive einnehmen, also nicht primär die länderspezifischen Bedürfnisse der Rapporture wiedergeben. Dies gelte zentral für den gewählten Komparator im Assessment-Bericht.

Darüber hinaus existiere in den Mitgliedsstaaten eine teilweise extrem heterogene Versorgungslage - beispielsweise mit Blick auf die Anwendung von CAR-T-Zellen in der Onkologie. Auch die Verfügbarkeit anderer 2018 und 2019 neu von der EMA zugelassener Onkologika variere drastisch zwischen den Mitgliedsstaaten, wurde berichtet. Diese müsse zwingend berücksichtigt werden, anderenfalls

werde der Joint-Assessment-Bericht von EUnetHTA nicht den Fragestellungen genügen, die im nationalen Kontext einzelner Mitgliedsstaaten gestellt werden, wurde gewarnt.

Hier gebe es noch „viel Luft nach oben“ – so stecke etwa vor dem Design der Zulassungsstudie die rechtzeitige Abfrage des PICO-Schemas mit Blick auf unterschiedliche Versorgungssituationen in der Gemeinschaft der 27 noch in den Kinderschuhen. Ein sinnvoller Schritt könnte es dabei sein, wenn der „Early Advice“ sich auf die Ebene der EUnetHTA konzentrieren würde und die Rolle der Mitgliedsstaaten bei diesem Prozess zurückträte, wurde angeregt. Es gehe mit Blick auf den zu wählenden Komparator um Clusterbildungen, die in zwei oder drei Varianten die heterogene Versorgungslage widerspiegeln, nicht aber um ein PICO-Schema mit 27 Modifikationen, wurde argumentiert.

### **Nur vier Länder haben Berichte komplett übernommen**

Doch die richtige Balance zu finden zwischen einem europäischen „Streamlining“ bei der Erstellung des Assessment-Reports und nationalstaatlichen Bedürfnissen wird eine Gratwanderung sein. Bisher, berichteten Teilnehmer, seien die HTA-Berichte von EUnetHTA nur von vier Mitgliedsländern eins zu eins übernommen worden. Nationale HTA-Bodies könnten im Zweifelsfall ein zusätzliches Dossier anfordern – ein Prozess, der bei dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmen bis zu einem Jahr dauern könne. Hier gebe es einen hohen zeitlichen Vorlaufbedarf der Unternehmen, um rechtzeitig absehen zu können, welche Ressourcen sie künftig vorhalten müssen, um das deutsche und europäische HTA-Verfahren parallel zu begleiten.

Andere Teilnehmer plädierten dafür, den EU-HTA-Prozess nicht „zu autonom“ anzulegen, da man damit Gefahr laufe, den Kontakt zu Fachgesellschaften, sowie die Orien-



tierung an Leitlinien und den Stand des Wissens zu verlieren. In der Konsequenz könnte das Assessment zu patientenfernen Entscheidungen führen. Dem wurde entgegengehalten, dass im Kommissionsvorschlag die Anhörung von Experten vorgesehen ist. Die Ausgestaltung dieses Prozesses als ein ausdrückliches Anhörungsrecht werde in den Arbeitsgruppen allerdings kontrovers diskutiert, hieß es. Seitens der klinischen Vertreter wurde hierbei betont, dass zum Beispiel bei der Festlegung der Vergleichstherapien eine Beteiligung der Fachgesellschaften über eine reine Anhörung hinaus erforderlich sei.

Wesentliche Aufgabe des gesamten EUnetHTA-Prozesses müsse es sein, das System so gut wie möglich auf die im Idealfall im Januar 2024 startende „neue Welt“ des EU-HTA vorzubereiten. Vor diesem Hintergrund wurde mit Interesse vernommen, dass eine vierte Auflage der projektgebundenen Förderung von EUnetHTA über das Jahr 2021 hinaus im Bereich des Möglichen liegt. Entsprechende Haushaltsmittel der Kommission seien bereits eingestellt worden. Joint-Action-Programme würden in der Regel nur dreimal verlängert. Im vorliegenden Fall werde die Kooperation im Rahmen von EUnetHTA aber als so positiv eingeschätzt, dass mit einer Kontinuität des Programms über 2021 hinaus gerechnet werden könne, hieß es.

Unverändert kontrovers – siehe die Zusammenfassung der Diskussionen in Heft 8 dieser Reihe – diskutierten die Teilnehmer der Plattform im Verlauf der Tagung weitere Elemente einer künftigen EU-HTA-Regelung:

- **Vertraulichkeit:** Verwiesen wurde auf die Möglichkeit für Hersteller, Daten bei der EMA und einzelnen nationalen HTA-Bodies, vertraulich einzureichen, so dass diese nicht im Joint-Assessment-Report aufgeführt werden. EUnetHTA habe sich mit seinen Mitgliedern bislang nicht auf Rahmenvorgaben für den Umgang mit Vertraulichkeit einigen können. Andere Teilnehmer hingegen betonten die Bedeutung vollständiger Daten. Studienergebnisse, die für Patient und Arzt relevant sind, könnten nicht vertraulich sein. Ein Assessment-Bericht, der nicht auch seine Datengrundlage offenbare, erlaube keine nachvollziehbare Bewertung.
- **Surrogatendpunkte:** Kritisch verwiesen Diskussions Teilnehmer auf mehrere Verfahren früher Nutzenbewertungen in Deutschland, bei denen der primäre Surrogatendpunkt der Studien als nicht hinreichend relevant eingeschätzt wurde. Der Dissens über den Status von Surrogatendpunkten sei auch nach jahrelanger Diskussion zwar gelockert, aber prinzipiell ungelöst. Streit entzündet sich insbesondere an der Frage, weil bei Zulassung und HTA-Bewertung unterschiedliche Standards in dieser Frage zugrunde gelegt würden. Betont wurde, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Grundvoraussetzung sei – Zulassungen ohne Evidenz für einen patientenrelevanten Vorteil gebe es nicht. Andere zeigten sich jedoch davon überzeugt, ein einheitlicher Blick auf Surrogatparameter in Zulassung und HTA werde nur in einer gemeinsamen „Lernkurve“ zu realisieren sein.
- **Patientenrelevanz:** Ähnlich streitig gestellt wurde die Bedeutung der Patientenrelevanz in den getrennten Prozessen von Zulassung und HTA. Angesichts des sehr engen Zeitrahmens für die Assessments-Reports sei eine Fokussierung auf Daten, die für die Gesundheitssysteme der Mitgliedsländer relevant sind, von hoher Bedeutung. Der Verweis auf die Kodifizierung der Patientenrelevanz im SGB V helfe nicht weiter – es handele sich dabei immer um ein normativ aufgeladenes Statement, das sich nicht aus der Exegese des Sozialgesetzbuchs ableiten lassen werde.
- **Vergleichstherapie:** Auch bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte sich ein Dis-

sens. Aus klinischer Sicht sollten hierbei die Empfehlungen in den klinischen Leitlinien und die entsprechenden Therapierealitäten wesentlich mitberücksichtigt werden, hieß es.

Eindringlich appellierten einzelne Teilnehmer dafür, im Sinne eines konsistenten EUnetHTA-Prozesses Bewertungskriterien in Zulassung und HTA-Verfahren einander anzunähern und Doppelarbeit in den beiden Schritten zu vermeiden. Dort, wo Fragestellungen vergleichbar sind, könnten HTA-Bodies wie etwa beim Bezug auf präklinische Daten auf dem aufbauen, was Zulassungsbehörden bereits vorgelegt haben. Es gehe darum, dass vorliegende Daten nach einheitlichen Kriterien bewertet und so Standards für den Umgang mit Evidenz geschaffen wird.

#### **FDA will durch Kooperation schnelle Verfügbarkeit**

Dabei sei nationale Nabelschau nicht geboten – verwiesen wurde dazu auf das von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA angestoßene „Orbis“-Projekt. Bei dieser Zusammenarbeit mehrerer nationaler Behörden geht es darum, Erstzulassungen oder Indikationserweiterungen von Onkologika parallel zu prüfen, um diese Arzneimittel für Patienten schneller verfügbar zu machen. Neben der FDA beteiligen sich die Arzneibehörden aus Australien, Kanada und Singapur an dem Projekt, Swiss Medic hat sich im März 2020 dem Vorhaben angeschlossen. Zudem sei im Zuge des EU-Austritts über kurz oder lang auch mit einer Beteiligung von Großbritannien an „Orbis“ zu rechnen, vermuteten Teilnehmer.

Die FDA setze sich zusammen mit ihren Partnern für eine rasche Entscheidungspraxis neuer Arzneimittel ein. Vor diesem Hintergrund könnte die EU der 27 mit ihrer eher vorsichtig-zurückhaltenden HTA-Bewertungspraxis einem wachsenden globalen Trend gegenüberstehen. Das Verordnungsvorhaben für ein EU-HTA stehe damit auch für

den Versuch, Standards zu setzen für die Bewertung von Evidenz. Doch dies könne nur gelingen, wenn die Mitgliedsstaaten, die zusammen den global zweitgrößten Markt repräsentieren, auch einheitlich handeln, hieß es. Schneller Marktzugang ohne hinreichenden Nachweis für einen Patientennutzen sei mit HTA-Prinzipien nicht vereinbar.

Ungeachtet dieser globalen Einflüsse ist – Stand März 2020 – auch ein Scheitern des HTA-Vorschlags im Europäischen Rat noch denkbar. Gleichmaßen könnte die Kommission gegen einen stark veränderten Vorschlag des Rats ihr Veto erheben. Doch die Teilnehmer der Plattform-Tagung zeigten sich weithin überzeugt, dass dies ein herber Rückschlag für die Dynamik der europäischen Integration im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich wäre.

---

**BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM**

Dr. Jürgen Bausch	Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Sibylle Steiner
Dr. Markus Frick	Dr. Ulf Maywald	Dr. Florian Staeck
Dr. Antje Haas	Dr. Heinz Riederer	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

**DISKUSSIONSTEILNEHMER**

Dr. Jürgen Bausch	Dr. Jasmin Hotzy	Ortwin Schulte
Sabine Beckmann	Prof. Dr. Stefan Huster	Dr. Florian Staeck
Dr. Antje Behring	Philipp Huwe	Dr. Sibylle Steiner
Claus Burgardt	Dr. Thomas Kaiser	Wolfgang van den Bergh
Dr. Harald Enzmann	Dr. Werner Kulp	Frank Wallbrecht
Dr. Michael Ermisch	Lothar Kuntz	Prof. Dr. Jürgen Wasem
Edith Frenoy	Dr. Ulf Maywald	Jan Weißflog
Dr. Markus Frick	Sophie Pauge	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke	Dr. Hendrik Pugge	Bettina Ziegele
Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Heinz Riederer	
Marcus Guardian	Prof. Dr. Jörg Ruof	
Dr. Antje Haas	Dr. Vanessa Schaub	
Dr. Harald Herholz	Jutta Scherer	

---

**IMPRESSUM****HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der  
Interdisziplinären Plattform:  
Dr. Harald Herholz  
Kassenärztliche Vereinigung Hessen  
Europa-Allee 90  
60486 Frankfurt am Main

**VERLAG**

Springer Medizin Verlag GmbH  
Wolfgang van den Bergh,  
Chefredakteur  
Am Forsthaus Gravenbruch 5  
63263 Neu-Isenburg  
Handelsregister: Amtsgericht Berlin  
Charlottenburg  
HRB: 167094 B  
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696

Telefon: +49 6102 5060  
Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

**REDAKTIONELLE BEARBEITUNG**

Dr. Florian Staeck  
Wolfgang van den Bergh

**AUTOREN**

Dr. Antje Behring  
Edith Frénoy  
Dr. Harald Enzmann  
Marcus Guardian  
Prof. Dr. Stefan Huster  
Dr. Thomas Kaiser  
Dr. Peter Liese  
Dr. Sabine Mayrhofer  
Ortwin Schulte  
Dr. Florian Staeck

**BILDNACHWEIS**

Titelbild: [M] sba  
Hand: PRODUCTION PERIG - Perig  
MORISSE / Stock.Adobe.com  
Blister: seen / Stock.Adobe.com  
Sterne: sba

**LAYOUT / GRAFIK**

Sandra Bahr  
Oliver Hippmann

**DRUCK**

F&W Druck- und Mediencenter GmbH  
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,  
Berlin, September 2020  
ISSN 2364-91X

In Zusammenarbeit und mit freundlicher Unterstützung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Xcenda GmbH







INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

## **Europäisches HTA-Verfahren: Fortschritte und Fallstricke**

**Ausgabe 11**  
**September 2020**  
**ISBN 2364-916X**