



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 17
September 2023
ISBN 2364-916X

Auswirkungen von EU HTA auf das AMNOG-Verfahren

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

HEFT 12

Digitale Gesundheitsdaten: Nutzen, Kosten, Governance

HEFT 13

Patienten und Fachgesellschaften: Zusätzliche Expertise fürs AMNOG

HEFT 14

Leitlinien – ihre Rolle in AMNOG und Versorgung

HEFT 15

Weiterentwicklung des AMNOG mit Augenmaß und Evidenz

HEFT 16

AMNOG: Finanzstabilisierung – neue Behandlungsparadigmen

HEFT 17

Auswirkungen von EU HTA auf das AMNOG-Verfahren

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

Inhalt

EDITORIAL

Europäische Nutzenbewertung: AMNOG muss sich einmal mehr als lernendes System beweisen 6

FRANK-ULRICH FRICKE

Quo vadis, HTA? Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten 8

MARCUS C. GUARDIAN

Status EU HTA – auf dem Weg zur Harmonisierung 10

ANTJE BEHRING

Welche Auswirkungen wird EU HTA auf das AMNOG-Verfahren haben? 16

BETTINA ZIEGELE

Frühe wissenschaftliche Beratung und Zusammenarbeit im Kontext des EU HTA-Verfahrens 24

LUCA PANI

Herausforderungen beim Marktzugang für Arzneimittel im Kontext der EU HTA-Verordnung 36

HEINER C. BUCHER

Methoden für indirekte Behandlungsvergleiche – eine Fallanalyse 44

CHRISTIAN DIERKS

Quo vadis, HTA? Diskussionsschwerpunkte mit den Referenten 58

STEFAN LANGE

EU HTA & AMNOG – Stand zur Methodenentwicklung 60

SANDRO GSTEIGER

EU HTA: Schlüsselfragen aus Sicht der Industrie 66

BERNHARD WÖRMANN

Joint Clinical Assessment neuer Arzneimittel: Herausforderungen für die Fachgesellschaften 76

FLORIAN STAECK

EU-HTA: Die Spielregeln für Bewertungsstandards und Abläufe sind noch im Fluss 84

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 und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Europäische Nutzenbewertung: AMNOG muss sich einmal mehr als lernendes System beweisen

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen, liebe Leser, bereits zum dritten Mal befasst sich die Plattform Nutzenbewertung mit dem Thema EU HTA. Im Berichtsheft 8 vom März 2019 wurden die Chancen und Risiken einer europäischen Nutzenbewertung abgewogen, im Berichtsheft 11 (September 2020) wurden Fortschritte und Fallstricke analysiert. Im Januar 2022 trat die entsprechende EU HTA-Regulation schließlich in Kraft. Entsprechend wird im aktuellen Berichtsheft nun ein Perspektivenwechsel vollzogen. Zugrunde liegt die Frage, welche Auswirkungen bzw. Rückwirkungen das schrittweise zu implementierende europäische HTA-Assessment auf das deutsche AMNOG-Verfahren hat.

Das Format der Plattform-Veranstaltung wurde dabei angepasst. Nach einem Set von jeweils drei Vorträgen wurden den Referenten von Prof. Fricke bzw. Prof. Dierks vorbereitete Fragen gestellt. Erst danach erfolgte die allgemeine Plenardiskussion, welche in diesem Berichtsheft wiederum von Florian Staeck zusammengefasst wurde. Das erste Set an drei Vorträgen befasste sich dabei mit dem Überblick aus Sicht der ‚Heads of HTA-Agencies‘ (Marcus Guardian) und der Perspektive des G-BA (Antje Behring) bzw. der Zulassungsbehörden (Bettina Ziegele).

Im zweiten Vortragsset lag die Perspektive auf methodischen Aspekten mit Beiträgen von IQWiG (Stephan Lange), Fachgesellschaften (Bernhard Wörmann) und der Industrie (Sandro Gsteiger). Der Blick von außen aus italienisch-amerikanischer Perspektive durch Luca Pani bzw. durch Heiner Bucher mit einer methodischen Fallanalyse zu Avapritinib ergänzt die beschriebenen Themenblöcke.

Über die verschiedenen EU-Mitgliedsstaaten hinweg zeigt sich eine hohe Heterogenität an nationalen HTA-Prozessen. Methodische Grundlagen, Durchführung und Kapazitäten für frühe Beratungen, Zeitschienen und Prozesselemente bei den nationalen HTA-Verfahren und letztendlich die Dauer bis zur Verfügbarkeit innovativer Medikamente für betroffene Patienten unterscheiden sich erheblich zwischen den Mitgliedsstaaten. Als großem und wirtschaftlich führenden EU-Mitgliedstaat kommt Deutschland dabei eine doppelte Rolle zu: i) Mitarbeit bei der Prägung und Umsetzung der EU HTA-Regulation und ii) zügige Implementierung der europäischen Vorgaben in die nationalen Prozesse.

- Durch die Mitarbeit in der Koordinierungsgruppe im Rahmen der Methodenentwicklung und bei den Gemeinsamen Beratungen (Joint Scientific Consultation) bringen sich IQWiG und G-BA sehr aktiv auf europäischer Ebene ein.
- Umgekehrt gilt hinsichtlich der Implementierung der EU-Vorgaben in das nationale AMNOG-System zunächst – wie seitens der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage aus der CDU/CSU Fraktion im Mai 2023 formuliert: „Der nationale AMNOG-Prozess aus Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und anschließender Verhandlung des Erstattungsbetrages nach § 130b SGB V hat sich bewährt und soll weitestgehend beibehalten werden mit dem Ziel, weiterhin einen raschen Zugang von Patientinnen und Patienten zu neuen Arzneimitteln sicherzustellen.“ (<https://dserver.bundestag.de/btd/20/069/2006930.pdf>)

Hierbei ist der europaweit vorbildhafte rasche Zugang von Patientinnen und Patienten zu neuen Arzneimitteln in jedem Fall zu begrüßen. Andererseits ist im Sinne der ‚Agility‘ wünschenswert, dass im AMNOG-Verfahren im

Verlauf wesentliche Ergänzungen gemacht werden, was z. B. Umfang und Struktur der Dossiers angeht oder auch die perspektivische Harmonisierung methodisch strittiger Punkte z. B. in Bezug auf Elemente des PICO-Schemas.

Die Rolle von EU HTA wird in der EU HTA-Regulation folgendermaßen umrissen: „HTA KANN [Hervorhebung durch den Autor] zur Förderung von Innovationen beitragen, die für die Patienten und die Gesellschaft insgesamt die bestmöglichen Ergebnisse liefern, und bietet die Handhabe zur Sicherstellung der korrekten Anwendung und Nutzung von Gesundheitstechnologien.“ (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282>)

Inwieweit aus dieser „KANN“-Vorgabe Realität wird, ist abzuwarten. Eine Förderung von Innovation, eine Annäherung an diese Vision von HTA und letztendlich auch eine Stärkung Europas im globalen Wettbewerb wird nur möglich sein, wenn sich auch das AMNOG einmal mehr als lernendes System zeigt und in Europa eine Vorreiterrolle einnimmt. Letztendlich ist das Ziel, dass sich im Verlauf über die einzelnen Vorgaben des Gesetzes hinaus, eine Harmonisierung der zugrundeliegenden Prozesse, Methoden und Wertvorstellungen (d.h. eine einheitliche Definition eines relevanten Zusatznutzens) in Europa entwickelt.

Ihnen viel Freude bei der Lektüre der spannenden Beiträge

Jörg Ruof

Kontakt:

joerg.ruof@r-connect.org

Quo vadis, HTA? Diskussionsschwerpunkte mit den Referentinnen und Referenten

Professor Dr. Frank-Ulrich Fricke | Fakultät Betriebswirtschaft TH Nürnberg Georg Simon Ohm, Mitglied der Schiedsstelle nach § 130b SGB V

Mit der Verordnung 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15.12.2021 begannen die Vorbereitungen für eine gemeinsame klinische Bewertung von Gesundheitstechnologien in Europa. Ziele der gemeinsamen klinischen Bewertung sind gemäß der Verordnung die Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung, eine Bündelung der Fachkompetenz und der Ressourcen der nationalen HTA-Behörden und -Stellen, die Gewährleistung des Gesundheitsschutzes für Patienten und Anwender, das reibungslose Funktionieren des Binnenmarktes in Bezug auf Gesundheitstechnologien, die Vermeidung von Doppelarbeit bei den Entwicklern von Gesundheitstechnologien und bei den Bewertungsinstitutionen, die Förderung von Innovationen und schließlich ein schnellerer Zugang zu innovativen Gesundheitstechnologien für alle Menschen in der Europäischen Union.

Dabei wird unter der gemeinsamen klinischen Bewertung, Joint Clinical Assessment (JCA), die wissenschaftliche Analyse von Verbesserungen durch neue Gesundheitstechnologien gegenüber Vergleichstherapien, die nach Mitgliedsstaaten unterschiedlich sein können, mit Bezug auf klinisch- /patienten-relevante Endpunkte, verstanden. Dabei soll die Unsicherheit, die sich aus der zugrundeliegenden Evidenz ergibt, und mithin die Qualität der Evidenz berücksichtigt werden.

Die Methoden und Prozesse zur Durchführung der gemeinsamen klinischen Bewertung werden derzeit und in den kommenden Jahren entwickelt. Die Bewertung beginnt im Jahr 2025 für die dann folgenden drei Jahre mit neuen Gesundheitstechnologien aus der Onkologie und/oder Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) gemäß der Verordnung 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates. Ab dem Jahr 2028 folgen dann Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden und ab 2030 werden alle Arzneimittel in der zentralen Zulassung der Europäischen Union der gemeinsamen klinischen Bewertung unterworfen.



Dr. Frank-Ulrich Fricke ist Professor für Gesundheitsökonomie an der Technischen Hochschule Nürnberg Georg Simon Ohm und unparteiisches Mitglied der Schiedsstelle nach § 130b SGB V. Nach betriebswirtschaftlichem Studium und volkswirtschaftlicher Promotion war er mehrere Jahre in der pharmazeutischen Industrie und in der Beratung tätig. Wesentliche Themen in der Beratung waren Fragen des Marktzugangs von diagnostischen und therapeutischen Innovationen, gesundheitsökonomische Evaluationen und Fragen zur Nutzenbewertung und Erstattungspreisbildung sowie zur Gesundheitspolitik und Gesundheitssystementwicklung. Professor Fricke ist Mitglied verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

Vor diesem Hintergrund und vor dem Hintergrund der drei Präsentationen von Marcus Guardian (**Status EU HTA – Auf dem Weg zur Harmonisierung?**), Antje Behring (**EU HTA – was wird sich aus nationaler Perspektive ändern?**) und Bettina Ziegele (**Early Regulatory Advice & Zusammenarbeit mit EU HTA**), wurden im Rahmen der Panel-Diskussion die folgenden drei Fragenkomplexe diskutiert:

Implementierung

- *Was ist der aktuelle Stand der Entwicklung?*
 - *Welche Schwierigkeiten sind derzeit im Prozess erkennbar?*
 - *Werden zu Beginn der ersten Bewertungen im Jahr 2025 alle relevanten Informationen für die Durchführung der Bewertung zur Verfügung stehen?*
 - *Ist der Entwicklungsprozess schnell genug?*
 - *Werden die europäischen Bewertungsregeln in den nationalen Regeln aufgenommen werden müssen oder überhaupt aufgenommen werden können?*
 - *Welche Erfahrungen aus den gemeinsamen Zulassungsverfahren der EMA können auf diesen Entwicklungsprozess übertragen werden?*
 - *Wie soll mit der Unsicherheit über die Verwertbarkeit der Ergebnisse der gemeinsamen europäischen Bewertung in nationalen Verfahren umgegangen werden?*
-

Methodische Vorgaben

- *Wann ist mit methodischen Vorgaben oder Handreichungen für die Durchführung der gemeinsamen klinischen Bewertung zu rechnen?*
 - *Wie werden die Bedürfnisse der Bewertungsinstitutionen der Mitgliedsstaaten in der gemeinsamen Bewertung berücksichtigt?*
 - *Wie werden die Ergebnisse des „Scoping“, also der Bestimmung der Bewertungsfragen (PICO – Population, Intervention, Comparison, Outcome) aussehen?*
 - *Wie sieht die Zusammenarbeit mit der EMA aus?*
-

Ziele und Zielhorizont

- *Wann ist mit einer vollständigen Harmonisierung in Europa zu rechnen?*
 - *Wie lange muss mit zusätzlichem Aufwand für das europäische Verfahren ergänzend zu den nationalen Verfahren gerechnet werden?*
 - *Wie sieht die zeitliche Abstimmung zwischen dem europäischen und den nationalen Verfahren aus?*
 - *Werden die nationalen Verfahren die Ergebnisse der europäischen Verfahren aufnehmen können?*
-

Status EU HTA – auf dem Weg zur Harmonisierung

Marcus C. Guardian | EUnetHTA21 Chief Operations Manager, Heads of HTA Agencies Group (HAG), General Manager, International Horizon Scanning Initiative (IHSI), General Manager

Die europäische Regelung zum Health Technology Assessment (HTA) trat Anfang 2022 in Kraft. Nach einer Vorbereitungsphase unterliegen ab 2025 neu zugelassene Onkologika bzw. ATMP-Produkte (Advanced Therapy Medicinal Products) einem Joint Clinical Assessment auf europäischer Ebene. Ab 2028 erweitert sich das Spektrum um alle Orphan-Medikamente und ab 2030 werden alle Medikamente einbezogen. Die abschließende Bewertung (Appraisal) verbleibt in der Verantwortung der EU-Mitgliedsstaaten. Ob sich aus der EU HTA-Regulation letztendlich eine Harmonisierung der unterschiedlichen nationalen Assessments wird abzuwarten sein. Basierend auf entsprechenden Erfahrungen bei der Einführung der zentralen europäischen Zulassung EMA ist sicherlich von einer Konvergenz auch bei den HTA-Verfahren auf Basis der EU HTA-Regulation auszugehen; fraglich sind eher die Dauer dieses Prozesses und die Anzahl und Art der auf diesem Weg erforderlichen Zwischenschritte.

Einführung der EU HTA-Regulation

Die Regulation 2012/2282 des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates vom 15.12.2021 zu Health Technology Assessment (HTA) trat am 11. Januar 2022 in Kraft. Darin ist eine dreijährige Vorbereitungsphase vorgesehen, so dass ab dem 12. Januar 2025 das avisierte gemeinsame europäische HTA-Verfahren erstmals zur praktischen Anwendung kommen wird.¹

Voraus gingen viele Jahre, in denen im Rahmen mehrerer von der Europäischen Kommission finanzierten Joint Actions (JA1, JA2, JA3) die Kooperation der HTA-Organisationen in ganz Europa intensiviert wurde. Ein Überblick über diese Geschichte des Europäischen Netzwerkes für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (EUnetHTA) wurde im Rahmen der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung im Frühjahr 2020 vorgestellt und entsprechend publiziert.²

Die Regulation 2012/2282 gliedert sich in einen umfangreichen (58 Absätze) Einführungsteil und den eigentlichen Gesetzestext. Dieser beschreibt in 36 Artikeln bzw. 5 Kapiteln die Details zur Ausgestaltung des europäischen HTA-Assessments:

- i) General Provisions
- ii) Joint Work on Health Technology Assessment at Union Level
- iii) General Rules for Joint Clinical Assessments
- iv) Support Framework
- v) Final Provisions.

Eine zentrale Rolle nehmen hierbei die Ausführungen zum Joint Clinical Assessment (JCA, Artikel 7-15 der Regulation) bzw. zu den Joint Scientific Consultations (JSCs, Artikel 16-21 der Regulation) ein.

Entsprechend unterliegen ab 2025 in der Europäischen Union zentral neu zugelassene Medikamente aus dem Be-

reich der Onkologie bzw. ATMP-Produkte („Advanced Therapy Medicinal Products“) einem Joint Clinical Assessment. Ab 2028 erweitert sich das Spektrum um alle Orphan Medikamente und ab 2030 werden alle Medikamente einbezogen. Ebenfalls in der Regulation sind die Medizinprodukte der Klasse IIb oder III und In-vitro-Diagnostika der Klasse D umfasst. In offensichtlicher Parallele zum Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) erfolgt die wissenschaftliche Prüfung der vom Hersteller eingereichten Unterlagen durch einen Assessor und einen Co-Assessor der EU-Mitgliedsstaaten. Die Durchführung der JSCs erfolgt dagegen durch die HTA-Koordinierungsgruppe selbst – jeweils in Zusammenarbeit mit der EMA.



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. Seit 2021 leitet er die Nachfolgeorganisation EUnetHTA 21. Parallel dazu rief er die International Horizon Scanning Initiative (IHSI) ins Leben und übernahm die Leitung der Heads of HTA Agencies Group

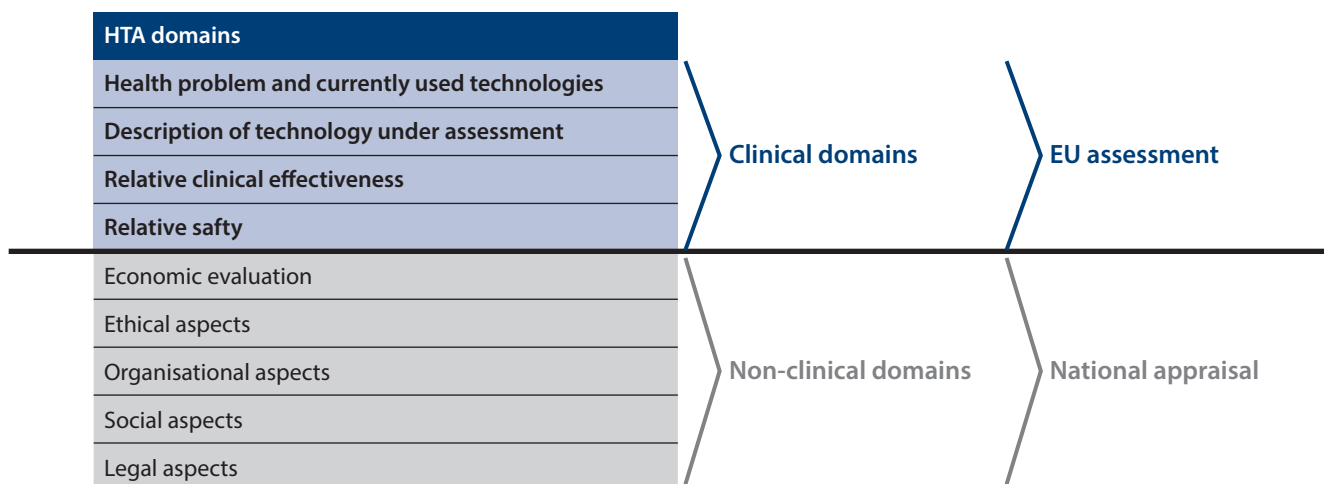
Gemäß der EU HTA-Regulation ergibt sich eine Differenzierung der Zuständigkeiten des EU HTA-Assessments versus den nationalen Appraisals in den Mitgliedsstaaten (siehe Abbildung 1). Inhaltlich werden dabei unterschiedliche Aspekte betrachtet: im Rahmen des EU-Assessments werden die klinischen Domänen beurteilt während bei den nationalen Appraisals die nicht-klinischen Domänen im Vordergrund stehen. Eine doppelte Darstellung identischer klinischer Daten sowohl im Rahmen des EU-Assessments als auch in den nationalen Verfahren in den Mitgliedsstaaten soll gemäß Regulation ausgeschlossen sein, allerdings besteht auf nationaler Ebene die Option zusätzliche klinische Daten, z.B. für eine andere Vergleichstherapie oder Daten aus nationalen Versorgungsregistern, die auf EU-Ebene noch nicht dargestellt wurden, in das Appraisal einzubeziehen.

Schrittweise Einführung der EU HTA-Regulation

Einen Überblick über die verschiedenen Phasen der Einführung der EU HTA-Regulation ist in Abbildung 2 dargestellt. Die wichtigsten Aktivitäten der Vorbereitungsphase umfassen die Etablierung der HTA Coordination Group (HTACG) mit den vier Subgruppen: i) methodological and procedural guidance; ii) joint clinical assessment; iii) joint scientific consultations; iv) identification of emerging health technologies.

Anfang April 2023 wurde der aktualisierte Rolling Implementation Plan der Europäischen Kommission publiziert.³ Dieser Darstellung ist zu entnehmen, dass die HTACG seit Juni 2022 aktiv ist und die genannten vier Subgruppen im April 2023 erstmalig zusammentreffen. Bei ihrem Treffen im November 2022 hat die HTACG Dr. Roisin Adams vom National Centre for Pharmacoeconomics in Irland als ihre Vorsitzende gewählt. Eine wichtige Tätigkeit der HTACG ist weiterhin die Erstellung von Guidance-Dokumenten für

Fokus des EU-Assessments im Vergleich zu den nationalen Appraisals in den Mitgliedstaaten



Quelle: Marcus Guardian

Abbildung 1: Im Rahmen des EU-Assessments werden die klinischen Domänen beurteilt. Dagegen stehen bei den Appraisals in den EU-Mitgliedsstaaten nicht-klinische Fragen im Vordergrund.

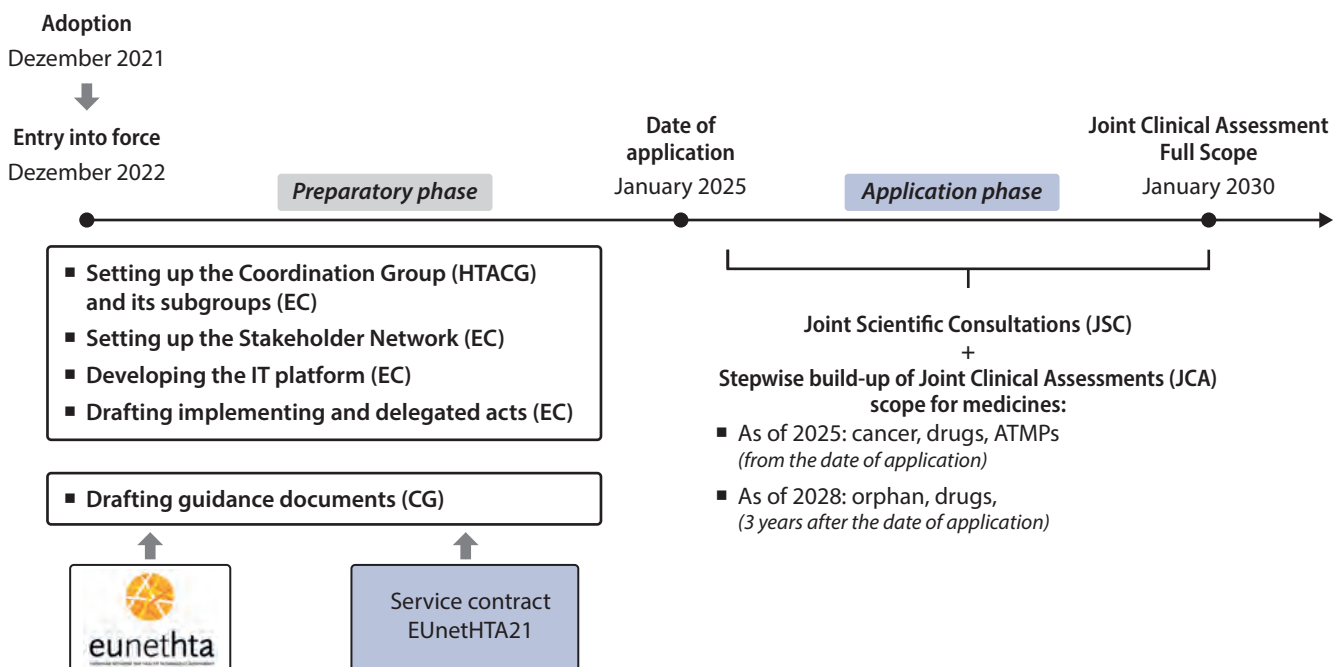
den Ablauf und die Methodik der EU HTA-Assessments. Bis September 2023 wird die HTACG hierbei vom EUnetHTA21-Konsortium unterstützt, welches bereits eine Vielzahl entsprechender Dokumente entwickelt und publiziert hat. EUnetHTA 21 arbeitet hierbei im Auftrag der Europäischen Kommission, welches die entsprechenden Deliverables dann im Anschluss der HTACG zur Verfügung stellt. Ein Überblick über den Stand der Entwicklung der Guidance-Dokumente durch EUnetHTA21 bietet die entsprechende Darstellung auf deren Homepage⁴ (siehe Abbildung 3).

Weitere Aktivitäten in der Vorbereitungsphase sind die Etablierung eines Stakeholder Networks. Die entsprechende Ausschreibung wurde im Dezember seitens der Europäischen Kommission publiziert. Bewerbungsschluss war im Februar 2023, die finale Auswahl der Teilnehmer im Stakeholder Network wurde bislang nicht publiziert.

Die Entwicklung einer IT-Plattform ist in Artikel 30 der EU HTA-Regulation verankert und stellt einen weiteren Schwerpunkt der Europäischen Kommission in der Vorbereitungsphase dar. Zuletzt ist die Erstellung von Implementing und Delegated Acts bis 2025 vorgesehen. Diese umfassen insbesondere detaillierte Ausführungen und Regelungen zu JSC und JCA sowohl bei Medikamenten als auch bei Medizinprodukten sowie Regelungen zum Umgang mit Interessenskonflikten und zum Datenschutz und zur Vertraulichkeit insbesondere beim Austausch von Informationen mit der EMA (siehe Abbildung 3).

Die Zeitschiene zur Erfüllung all der erforderlichen Aktivitäten bis 2025 ist sehr eng gesetzt. Aktuell ist die Hälfte der Vorbereitungsphase bereits vergangen. Ein von der European Access Academy durchgeführter Survey zeigt, dass sowohl bei der Readiness der einzelnen EU-Mitgliedstaat-

Zeitschiene zur Einführung der EU HTA-Regulation



Quelle: Marcus Guardian

Abbildung 2: Die Einführung der EU HTA-Regulierung wird in mehreren Schritten stattfinden. Erst ab Januar 2030 sollen dann alle neu zugelassenen Medikamente dem Regelungsregime des EU HTA-Assessment unterliegen.

ten als auch Kapazitätsengpässe seitens auf EU-Ebene noch erhebliche Limitierungen darstellen.⁵

Ab 2025 kommt die EU HTA-Regulation praktisch zur Anwendung. Zunächst erfolgt das Assessment für Krebsmedikamente und ATMPs, aber 2028 werden zusätzlich Orphan Medicines einem EU HTA-Assessment unterzogen. Ab 2030 ist der Full Assessment Scope vorgesehen, d.h. alle neu zugelassenen Medikamente unterliegen dann dem EU HTA-Assessment.

Europäisches Health Technology Assessment auf dem Weg zur Harmonisierung?

Mit Einführung der EU HTA-Regulation werden auf europäischer Ebene erstmals Strukturen und Prozesse etabliert, die schrittweise ein zentrales Assessment neuer Medikamente ermöglichen. Das Zusammenspiel dieser europäischen HTA-Strukturen ist dabei schematisch in Abbildung 4 dargestellt.

Eine zentrale Rolle kommt hierbei künftig der HTACG zu. Sie verantwortet die künftigen EU HTA Assessments. Dem an der Kommission angesiedelten Sekretariat kommt hier-

Übersicht zu den Implementing Acts der EU HTA-Regulation

Subject matter	Legal basis
JCA medicinal products (detailed procedural rules, format and templates, stakeholder involvement, selection and consultation of experts, EMA cooperation)	Articles 15(1)(a), 15(1)(c), 25(1)(b) and 26(1) HTAR
Conflict of interest assessment and management	Article 25(1)(a) HTAR
JSC medicinal products (submission of requests from HTDs, stakeholder involvement, selection and consultation of experts, EMA cooperation)	Articles 20(1)(a), 20(1)(b) 20(1)(c) HTAR
JCA medicinal devices (detailed procedural rules, format and templates, stakeholder involvement, selection and consultation of experts, cooperation NB & expert panels)	Articles 15(1)(b), 15(1)(c), 25(1)(b) and 26(1) HTAR
JSC medical devices (submission of requests from HTDs, stakeholder involvement, selection and consultation of experts, cooperation expert panels)	Articles 20(1)(a), 20(1)(b) and 20(1)(d) HTAR
General confidentiality arrangements for the exchange of information with EMA (related to JCAs, JSCs, horizon scanning etc.)	Articles 15(1)(a), 15(1)(b), 20(1)(c) and 20(1)(d) HTAR

Quelle: Marcus Guardian

Abbildung 3: Die Erstellung von Implementing und Delegated Acts ist bis 2025 vorgesehen. Diese werden vor allem Ausführungen zu JSC und JCA sowie Regelungen zum Umgang mit Interessenskonflikten und zur Vertraulichkeit betreffen.

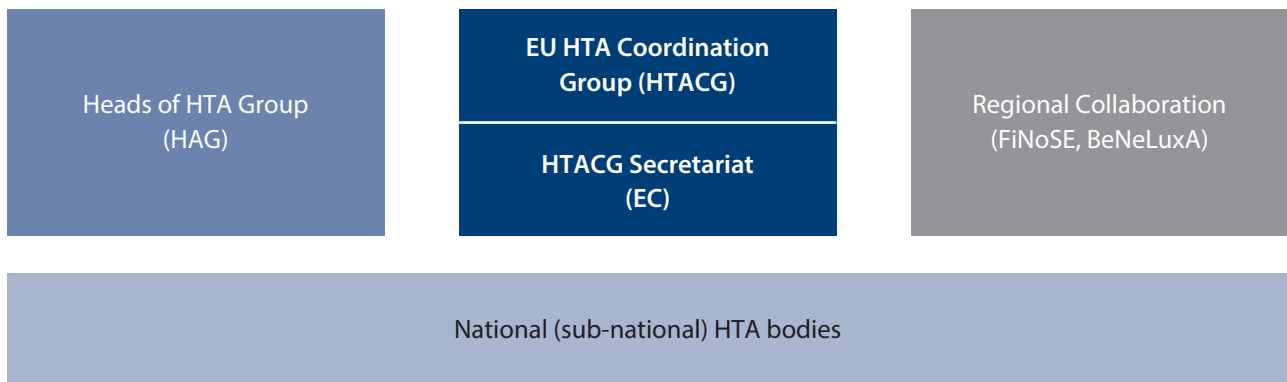
bei nur koordinierende Funktion zu. Flankiert wird die Arbeit der HTACG durch die etablierte Zusammenarbeit auf regionaler Ebene z.B. in den Nordic Countries oder in Benelux. Weiterhin hat sich – analog zur Zulassung – eine Heads of Agency Group (HAG) der verschiedenen HTA-Bodies der Mitgliedsländer gebildet, die die Implementierung der Regulation ebenfalls mit beobachtet.

Wesentlich für eine erfolgreiche Einführung der Regulation wird die Mitarbeit der HTA-Bodies der einzelnen Mitgliedsstaaten sein. Diese sind zum einen gefordert, als Assessor und Co-Assessor aktiv an den Assessments teilzunehmen, andererseits kommt auf sie die Aufgabe zu, den

EU HTA-Assessment-Report vor dem Hintergrund der nationalen Spezifika zu nutzen und – falls erforderlich – zu ergänzen.

Ob sich aus der EU HTA-Regulation letztendlich eine Harmonisierung der unterschiedlichen HTA-Assessments der EU-Mitgliedsstaaten ergibt, wird abzuwarten sein. Interessant hierbei erscheint die Erfahrung mit der Einführung der zentralen europäischen Zulassung EMA zu sein. So berichten Wiebke Löbker und Karl Broich wie bei den Bewertungsprozessen und -maßstäben klinischer Evidenz im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln in Europa über viele Zwischenschritte eine weitgehende

Europäische HTA-Strukturen



Quelle: Marcus Guardian

Abbildung 4: Beim Zusammenspiel der europäischen HTA-Strukturen kommt der HTA Coordination Group (HTACG) mit seinen vier Subgruppen eine zentrale Bedeutung zu.

Harmonisierung erreicht wurde.⁶ In diese Sinne ist perspektivisch sicher von einer Konvergenz auch bei den HTA-Verfahren auf Basis der EU HTA-Regulation auszugehen; fraglich sind dabei eher die Dauer dieses Prozesses und die Anzahl und Art der auf diesem Weg liegenden Zwischenschritte.

Disclaimer

Die in diesem Artikel geäußerten Ansichten sind die des Autors und geben nicht die Ansichten des niederländischen Nationalen Gesundheitsinstituts (ZIN), des EUnethTA21-Konsortiums, der Heads of Agency Group oder der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzw. ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen wieder.

Literatur

¹ <https://go.sn.pub/bdMgas>

² Guardian M. Nutzenbewertungen und Early Advice des EUnethTA. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Ausgabe 11; September 2020. Europäisches HTA-Verfahren. Fortschritte und Fallstricke. S. 24-31.

³ <https://go.sn.pub/Mnkpzs>

⁴ <https://go.sn.pub/rRk2L7>

⁵ EAA Convention Proceedings. Volume 3, April 2023. Midterm & Status of the Preparation Phase of the EU HTA Regulation. www.euaac.org.

⁶ Löbker W, Broich K. Harmonisierte HTA-Bewertung: Erfahrungen auf dem Weg zur zentralen Zulassung. Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Heft 8; März 2019 S. 52-61.

Welche Auswirkungen wird EU HTA auf das AMNOG-Verfahren haben?

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

Die 2022 in Kraft getretene HTA-Regulation schuf eine legale Basis für die zuvor freiwillige europäische HTA-Zusammenarbeit. Folglich werden prozessuale Anpassungen im AMNOG-Prozess erforderlich sein und die Beratungen des G-BA beeinflussen. Trotz der noch zu überwindenden Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der HTA-Regulation bietet eine EU-Nutzenbewertung einen Mehrwert für ganz Europa: die Evidenzaufbereitung für die verschiedenen Fragestellungen der Mitgliedsstaaten stehen allen Beteiligten zur Verfügung. Durch dieses transparente und integrative Verfahren können die späteren Bewertungen durch die verschiedenen Gesundheitssysteme besser nachvollzogen werden.

Einführung

Die Einführung eines europäischen HTA-Systems war bis zum Ausbruch der Coronapandemie eines der zentralen Ziele der europäischen Gesundheitspolitik. Nach der Pandemie stehen viele Gesundheitssysteme mehr denn je unter einem kaum zu bewältigenden Kostendruck und unter dem Eindruck, dass einige Entscheidungen bei besserer Datenlage anders getroffen hätten werden müssen. Obwohl HTA bei Nutzen-Schaden-Kosten-Abwägungen durch Evidenzaufbereitung grundsätzlich unterstützen kann – sofern Evidenz verfügbar ist – sind die zur Verfügung gestellten Kapazitäten europäisch aber auch national knapper denn je.

In dem Übergangprojekt EUnetHTA21 werden derzeit Diskussionen für den zukünftigen EU-HTA-Prozess geführt, wie dieser möglicherweise unter der EU-HTA-Regulation ablaufen kann. Diese Diskussionen dienen dazu, bereits frühzeitig Herausforderungen für die späteren gemeinsamen klinischen Bewertungen und wissenschaftlichen Beratungen von Arzneimitteln oder Medizinprodukten zu identifizieren und Lösungen vorzuschlagen. Die beteiligten HTA-Agenturen in EUnetHTA21 arbeiten erstmals mit einer gemeinsamen konkreten Zielstellung, die auf eine gemeinsame legale Basis gründet: der EU HTA-Regulation.

Die Umsetzung dieser Verordnung erfordert Anpassungen in allen Mitgliedsstaaten: einerseits müssen sich anerkannte HTA-Systeme adaptieren und andererseits müssen andere Mitgliedsstaaten, die bislang kein HTA durchführten, ein System zur Verwendung von HTA-Berichten aufbauen. Der gegenseitige Austausch zum gemeinsamen Verständnis von HTA, Regulation, Gestaltung von Verfahrensregeln und manchmal auch nur Verständnis von Begrifflichkeiten war und ist von enormer Bedeutung für die Wegbereitung der Regulation.

Unterschiede der Erstattungssysteme in Europa

Die den Erstattungsentscheidungen vorausgehenden Bewertungen sind zwischen den Ländern nicht leicht vergleichbar. Betrachtet man die Bewertung von Arzneimitteln, verwenden die meisten Mitgliedsstaaten gesundheitsökonomische Modellierungen unter Verwendung von Kosten-Effektivitäts-Analysen. Nur etwa ein Drittel, darunter auch Deutschland, beschränken sich auf die reine relative klinische Effektivitätsanalyse. In einem sehr kleinen Bereich wird eine vollständige HTA-Bewertung durchgeführt, d. h. einschließlich klinischer Wirksamkeit, wirtschaftliche Analysen, aber auch unter Einbezug rechtlicher, ethischer und sozialer Aspekte.¹

Deutschland ist allerdings das einzige Land, in dem die

Markteinführung eines Arzneimittels nicht an vorangegangene Bewertungen und Verhandlungen gebunden ist, sondern das Arzneimittel ist nach Listung in einem Arzneimittelverzeichnis unmittelbar zu Lasten der Krankenversicherung verordnungs- und erstattungsfähig. Anders als in Deutschland, kann in anderen Ländern aus einer HTA-Bewertung eine Beschränkung der Erstattungsfähigkeit auf eine bestimmte Population erfolgen. Auch eine Empfehlung zur Nicht-Erstattung mit der Folge, dass das Arzneimittel in dem Land nicht eingeführt wird, kann daraus resultieren (4. Hürde). Diese Unterschiede können weiterhin dazu führen, dass in Zukunft aus den EU-HTA-Berichten, unterschiedliche Konsequenzen gezogen werden, trotz eines gemeinsamen „Basisberichtes“.

Ablauf der Europäischen Nutzenbewertung

Der Verfahrenslauf der Europäischen Nutzenbewertung umfasst abstrakt die folgenden Schritte:

- Abfrage und Konsolidierung des Bewertungsumfanges
- Erstellung des Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer anhand des mitgeteilten Bewertungsumfanges und anschließende Dossiereinreichung
- Erstellung des EU-HTA-Berichtsentwurfs durch die Gutachter unter Einbeziehung von Patienten, klinischen Expertinnen und anderen einschlägigen Sachverständigen
- Billigung des Nutzenbewertungsberichtes durch die HTA-Koordinierungsgruppe und formale Prüfung durch die EU-Kommission.

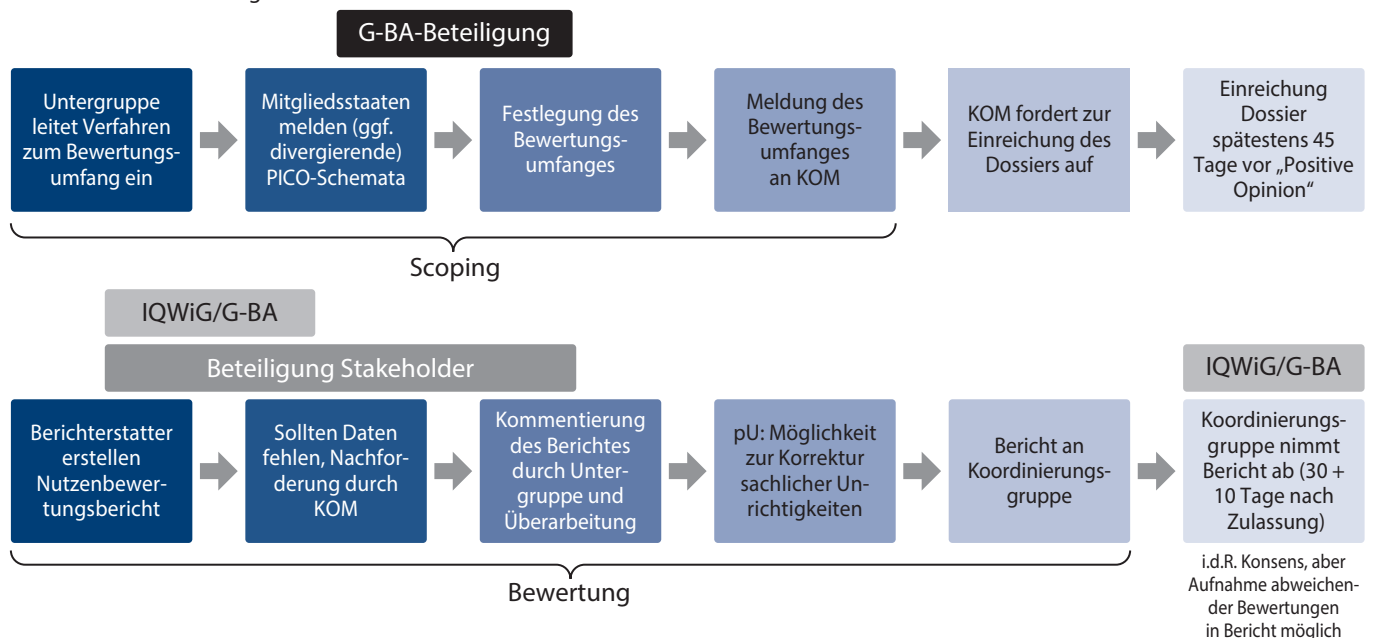
Ohne auf die einzelnen Schritte im Detail einzugehen, werden im Folgenden einige Aspekte aus den Erfahrungen in EUnetHTA21 herausgegriffen und gesondert beschrieben. Eine Reihe anderer Verfahrensschritte, wie zum Beispiel die Einbindung von Patientinnen und Patienten auf europäischer Ebene, der Umgang mit Interessenkonflikten, die ge-



Dr. Antje Behring ist seit 2011 Referentin der Geschäftsstelle des G-BA und seit Juni 2020 Abteilungsleiterin der Abteilung Arzneimittel. Sie arbeitet seit 2013 aktiv in Projekten von EUnetHTA mit und ist seit 2021 Chair des für wissenschaftliche Beratungen verantwortlichen Komitees in EUnetHTA 21 (Committee for Scientific Consistency and Quality for Joint scientific consultations, CSCQ JSC). 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.

EU-HTA-Regulation

Ablauf Nutzenbewertung



Quelle: Gemeinsamer Bundesausschuss

Abbildung 1: Der Ablauf der Europäischen Nutzenbewertung gliedert sich grob in die Festlegung des Bewertungsumfanges, die Erstellung des Dossiers, des EU-HTA-Berichtsentswurfs sowie die Billigung des Nutzenbewertungsberichts.

naue Ausgestaltung der Zusammenarbeit mit der europäischen Zulassungsbehörde, der Ablauf gemeinsamer Beratungen oder Details zur Medizinprodukte-Nutzenbewertung bleiben im vorliegenden Artikel unberücksichtigt, trotz ebenso hoher Relevanz.

Herausforderungen in der Abfrage des Bewertungsumfanges

Der EU-HTA-Bericht muss in seinem Inhalt so gestaltet sein, dass den Anforderungen der Mitgliedsstaaten Genüge getan wird. Um dies zu realisieren, sieht die HTA-Regulation vor, dass zur Festlegung des Bewertungsumfanges vor Er-

stellung des Dossiers von den Mitgliedsstaaten die jeweilige Fragestellung für die Nutzenbewertung übermittelt wird. Diese Abfrage folgt dem PICO-Schema: Population, Intervention, Comparator, Outcome. Die Mitgliedsstaaten formulieren ihre Bewertungsfrage entsprechend der in ihrem Land relevanten Population(en) in dem Anwendungsgebiet, den als Vergleich in den Populationen anzuwendenden Therapiestandard und den üblicherweise akzeptierten Endpunkten. Deutschland wird sich in die PICO-Abfrage einbringen. Übrigens auch bei Arzneimitteln für seltene Leiden.

Da die Entscheidung zur Beibehaltung des Orphan-

Drug-Status erst nach Positive Opinion getroffen wird, ist für den Fall, dass der Orphan-Drug-Status aberkannt wird, eine Bewertung anhand des PICO-Schemas erforderlich. Bei Beibehaltung des Orphan-Drug-Status entsteht kein Widerspruch zu der deutschen Vorgabe, dass bei Orphans die Zulassungsstudien zu berücksichtigen sind, da die Bewertung der Zulassungsstudien im EU-Verfahren regelhaft enthalten ist. Die Erstellung eines PICO-Schemas für die europäische Nutzenbewertung wird einen neuen formalen Schritt im Verfahren der frühen Nutzenbewertung darstellen, der bislang in den Beratungsverfahren nach Paragraph 35a SGB V integriert war.

Um die einzelnen Fragestellungen der Mitgliedsstaaten nicht ungefiltert in eine Dossiererstellung und damit in unübersichtliche HTA-Berichte münden zu lassen, ist der PICO-Abfrage ein Konsolidierungsschritt zwischengeschaltet, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Fragestellungen genau herauszuarbeiten. Das konkretisiert sowohl für die Dossierersteller als auch für die Bewerter, welche Evidenz aufzubereiten und wie diese nachfolgend zu bewerten ist.

Die Abfrage und die Konsolidierung werden als sogenannter Scoping-Prozess in der Regulation beschrieben. In EUnetHTA 21 wurde dazu bereits eine Guideline² veröffentlicht, die anhand der in EUnetHTA 21 gemachten Erfahrungen neu überarbeitet wird. Die Entwicklung eines Verständnisses bestimmter Formulierungen, das Etablieren und Anwenden von Definitionen und Begriffsbestimmungen, wie es im AMNOG in den letzten Jahren vollzogen wurde, fehlt noch in Europa. Beispielsweise wird in Deutschland seit Jahren der Begriff Best-Supportive-Care für ein Konglomerat aus verschiedenen Therapien verwendet, die nicht kausal der Erkrankung, sondern die (Begleit-) Symptome adressieren, auch wenn dies zum Teil aktive Behandlungsoptionen wie lokale Strahlentherapie, Operatio-

nen, Bedarfsbehandlungen oder Ähnliches umfasst. BSC ist vom Therapieumfang sehr unterschiedlich und die verschiedenen Optionen kommen nicht für jeden der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten in gleichem Umfang zur Anwendung. Für die Entwicklung einer gemeinsamen Interpretation der Begrifflichkeiten in allen Mitgliedsstaaten bedarf es Zeit für Diskussionen.

Ähnlich ist es mit dem Verständnis, warum einige Mitgliedsstaaten einen Vergleich gegenüber Wirkstoff A UND B benötigen und anderen Mitgliedsstaaten jedweder Vergleich gegen über A ODER B ausreichend ist. Die Konstellation der „und“ oder „oder“ Verknüpfung von verschiedenen Wirkstoffen als Vergleich muss präzise ausgedrückt und unmissverständlich sowohl an pharmazeutische Unternehmer als auch an die Gutachter kommuniziert werden. Die sehr genaue Befassung mit dem therapeutischen Standard und den als Vergleich konkret zu benennenden Wirkstoffen vor der HTA-Bewertung, ist für manche Mitgliedsstaaten eine Herausforderung, da diese Vorgehensweise zuvor nicht geläufig war und sich die HTA-Bewertung zum Teil ausschließlich auf gesundheitsökonomische Aspekte fokussiert wurde.

Zeitpunkte und Fristen

In der EU-HTA-Regulation sind nur zwei Zeitpunkte für die klinischen Bewertungsberichte festgelegt:

- die späteste Einreichung des Dossiers 45 Tage vor Positive Opinion und
- die Finalisierung des HTA-Berichts spätestens 30 Tage nach Zulassungsentscheidung mit einer zusätzlichen Frist von 10 Tagen zur formalen Prüfung des Berichtes durch die EU-Kommission.

Auch wenn diese Eckpunkte feststehend erscheinen, so sind sie bei genauer Betrachtung flexibel. Der Zeitpunkt der Positive Opinion für einen Wirkstoff lässt sich nämlich

nicht genau bei Start des Zulassungsverfahrens festlegen, da die Dauer des Zulassungsprozesses abhängig ist von den gewährten „Clock-Stop“-Fristen und der Art des Zulassungsverfahrens (z.B. Accelerated Approval). Zudem sind die Verfahrensdauern unterschiedlich, je nachdem, ob es sich um eine erstmalige Zulassung oder um eine Indikationserweiterung handelt. Ähnlich unvorhersehbar ist der Zeitpunkt der Zulassung nach Positive Opinion. Im Anschluss an eine CHMP-Position trifft die Europäische Kommission in der Regel nach 67 Tagen eine Entscheidung, die eine rechtsverbindliche Zulassung darstellt.³ Sehr häufig fällt aber die Entscheidung schneller. Die unterschiedlichen Dauern des Zulassungsverfahrens werden eine Herausforderung für die HTA-Nutzenbewertung darstellen, da sich zuvor geplante Bewertungszeiträume verkürzen könnten und die Planbarkeit der einzusetzenden Ressourcen eingeschränkt wird.

Die größte Unsicherheit bleiben größere Änderungen in der angestrebten Indikation im Zulassungsprozess. Auch wenn sich die Anzahl an größeren Änderungen in der Indikation in Grenzen halten und nach ersten Analysen etwa in zehn Prozent der Verfahren zum Tragen kommen, so werden diese Abweichungen erheblichen Einfluss auf die Durchführbarkeit des Verfahrens haben. Beispiele für größere Änderungen, die u.a. Auswirkungen auf die PICO-Fragestellung der Mitgliedsstaaten haben, wären Einschränkungen oder Erweiterungen der zuvor angestrebten Zulassungspopulation auf eine oder weitere Therapielinien. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers würden in diesen Fällen abweichende Zuschnitte und Analysen der Zulassungspopulation erforderlich sein, die nicht in das laufende europäische Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Es wird sich zeigen, ob diese Probleme eine Lösung innerhalb der Regelungen der EU-HTA-Regulation finden können.

Auswirkungen auf das deutsche Nutzenbewertungsverfahren

Bei optimaler Umsetzung des EU-Nutzenbewertungsverfahrens enthielte das europäische Dossier vollständig alle erforderlichen Daten für die frühe Nutzenbewertung. Dann könnte die EU-HTA-Bewertung die derzeitige Dossierbewertung des IQWiG oder des G-BA bei Orphan Drugs ersetzen. Dann ließe sich auch die Dauer der nationalen Dossierbewertung verkürzen. Allerdings bestehen an den verschiedenen Stellschrauben im europäischen Verfahren derzeit noch Unsicherheiten, ob sich dieses Idealbild tatsächlich vollständig realisieren lässt. Die frühe Nutzenbewertung in Deutschland gründet auf das final zugelassene Anwendungsgebiet.

Somit sind im AMNOG-Prozess Kontraindikationen, Sicherheitsbedenken aber auch die bereits seitens der Zulassung identifizierten Datenlücken, die unter Umständen zu weiteren Datenanforderungen führen können, bekannt. Der europäische Nutzenbewertungsbericht, der parallel zur Zulassung erstellt wird, birgt das Risiko, dass die Entscheidungen der Zulassungsbehörde, mangels Kenntnis, nicht berücksichtigt werden konnten und ggf. auf nationaler Ebene noch einer Kommentierung bedürfen. Darüber hinaus ist derzeit noch unsicher, welche Daten und Analysen auf europäischer Ebene vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert werden.

Die Zeit zur Erstellung des Dossiers mit unterschiedlichen Fragestellungen wird auch bei optimaler Ausnutzung der Zeitläufe sehr begrenzt sein. In Anbetracht der knappen Zeitschienen werden Kompromisse bei den Datenforderungen wahrscheinlich sein, sodass sich möglicherweise das in Deutschland einzureichende Datenpaket nicht in Gänze in dem europäisch zu fordernden Datenpaket wiederfinden wird, auch wenn der Hauptteil enthalten sein wird. Somit ist anzunehmen, dass ein kleiner Teil an Analy-

sen (neben Auswertungen zu Patientenzahlen und Kosten) regelhaft ergänzend für den deutschen Prozess nachzureichen ist, beispielsweise zu Sicherheitsendpunkten.

Zumindest zu Beginn der HTA-Regulation werden europäische und nationale Nutzenbewertungsverfahren parallel laufen. Eine Unterscheidung der für die frühe Nutzenbewertung einzureichenden Daten, je nachdem ob es sich um ein europäisches Verfahren (onkologische Indikationen) oder um ein nationales Verfahren (nicht-onkologische Indikationen) handelt, würde unseres Erachtens dem Gleichbehandlungsgrundsatz widersprechen. Folglich sind allen Nutzenbewertungen gleiche Anforderungen zu Grunde zu legen. Da laut EU-HTA-Verordnung in jedem Fall eine nochmalige nationale Einreichung oder Forderung der auf europäischer Ebene eingereichten Daten ausgeschlossen ist, kann es sich bei den nationalen Nachforderungen nur um Ergänzungen zum europäischen Hauptteil der Analysen handeln.

Das europäische Nutzenbewertungsdossier zusammen mit den nationalen Ergänzungen sowie der europäische Nutzenbewertungsbericht bedürfen einer Bewertung durch das IQWiG oder den G-BA um die europäische Bewertung in den nationalen Kontext zu stellen. Aufgrund der fehlenden Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte im europäischen Verfahren, sind diese im Abgleich zu dem in Deutschland bislang geübten Vorgehen zu bewerten. Darüber hinaus ist derzeit die anzuwendende, europäische Methodik in Teilbereichen unklar, sodass eine Bewertung der Validität der angewendeten Methoden, wie z.B. bei indirekten Vergleichen, national erforderlich wäre.

Diese Bewertung könnte dann – wie jetzt auch – auf den Internetseiten des G-BA zur öffentlichen Stellungnahme gestellt werden.

Ein weiterer Punkt, der möglicherweise Anpassungen in den nationalen Regelungen erfordert, ist der Beginn der

Nutzenbewertungsverfahren in Deutschland. Der europäische Nutzenbewertungsbericht wird erst 40 Tage nach der Zulassungsentscheidung verfügbar sein (inkl. der Prüfung durch die EU-Kommission). In Deutschland kommen die Produkte relativ zügig auf den Markt, in den meisten Fällen zwischen 40 und 60 Tagen nach Zulassung. Bei einem Inverkehrbringen des Arzneimittels in weniger als 40 Tagen nach Zulassung käme es zu Friktionen mit der Einreichung des EU-HTA-Berichts im Rahmen der Dossiereinreichung.

Gleiches gilt für die Vorgabe, dass bei neuen Anwendungsgebieten das Dossier spätestens vier Wochen nach Zulassung (nach 28 Tagen) beim G-BA einzureichen sei. Man könnte sich verschiedene Lösungen für diese zeitliche Verschiebung vorstellen, neben gesetzlichen Anpassungen wäre selbst eine Nachreichung des Berichtes denkbar. Wesentlich für die nationale Bewertung wird das europäische Dossier sein, welches dem pU vorliegt und nach derzeitigem Kenntnisstand auch den Mitgliedsstaaten zur Verfügung steht. Da eine Doppeleinreichung der Daten nicht erlaubt ist, muss in den nationalen Dossievorlagen ein Verweis auf das europäische Dossier und die dort hinterlegten Auswertungen möglich sein, bestenfalls ist eine Zweisprachigkeit der Modulvorlagen anzustreben, um den Abgleich mit den Anforderungen zu erleichtern.

Fazit

Trotz größter Anstrengungen der HTA-Agenturen in den verschiedenen europäischen HTA-Projekten, verbleiben auch 1,5 Jahre vor Einführung des EU-HTA-Verfahrens Unklarheiten und Differenzen, die auf unterschiedliche Gesundheitssysteme und Preisfindungsmechanismen in den einzelnen Mitgliedsstaaten zurückzuführen sind. Bis die Unklarheiten in Methodik und Anforderungen aufgelöst sind, lassen sich die Auswirkungen auf das deutsche AMNOG-Verfahren noch nicht final abschätzen.

Jedoch ist absehbar, dass ein neuer Verfahrensschritt einzuführen ist, um die Abfrage des Bewertungsumfanges der Mitgliedsstaaten durchführen zu können. Ebenso scheint aus heutiger Sicht unsicher, ob alle national erforderlichen Auswertungen europäisch zur Verfügung stehen werden. Es wird im Verfahren zu überprüfen sein, welche zusätzlichen Analysen für das nationale Verfahren notwendig bleiben. Des Weiteren bleibt abzuwarten, welche Unsicherheiten die parallel zum Zulassungsprozess zu erstellende europäische Nutzenbewertung mit sich bringt, da diese in Unkenntnis der Zulassungsentscheidungen erarbeitet wurde. Darüber hinaus ist zu klären, wie der Bewertungsbeginn in Deutschland zu gestalten ist, wenn der EU-HTA-Bericht noch nicht verfügbar ist und inwiefern das EU-HTA Auswirkungen auf das Orphanprivileg haben wird.

Trotz aller Fragen und dem derzeitigen Eindruck eines aus deutscher Sicht aufwändigen, zusätzlich komplexen Verfahrens: Aus europäischer Sicht bietet das zentrale Dossier und der zentrale HTA-Bericht einen Mehrwert für viele Staaten, die noch kein Bewertungssystem etabliert haben oder nur unsystematisch Produkte einer Bewertung zuführen. Ein zentrales Verfahren reduziert die Flexibilität der Unternehmen, in den Ländern einen unterschiedlichen Fokus auf ihr Produkt zu legen. Das Verfahren wird durch die zentrale Bearbeitung für ganz Europa anschaulicher, da allen die zu Grunde gelegten, vollständigen Daten, die Evidenz und die entsprechenden Analysen zur Verfügung stehen und öffentlich sind. Allein das hat bereits einen Mehrwert für Europa.

Literatur

¹ EUnetHTA JA 2, 2018, An analysis of HTA and reimbursement procedures in EUnetHTA partner countries: final report online: <https://go.sn.pub/MKDAeR> [zuletzt abgerufen am 24.4. 2023]

² EUnetHTA 21, 2022, Practical Guideline D4.2 Scoping Process, online: <https://go.sn.pub/qL56lp> [zuletzt abgerufen am 24.4. 2023]

³ EMA, 2020, EMA/587373/2021, Guide to information on human medicines evaluated by EMA

What the Agency publishes and when; online: <https://go.sn.pub/nxtuAE> [zuletzt abgerufen am 24.4. 2023]

Frühe wissenschaftliche Beratung und Zusammenarbeit im Kontext des EU HTA-Verfahrens

Bettina Ziegele M.A. | Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Schwerpunkt der HTA-Verordnung ist die Zusammenarbeit von Arzneimittelregulation und HTA bei der klinischen Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. In Deutschland findet regelhaft ein Austausch zwischen den nationalen Institutionen, den Bundesoberbehörden (BOBs) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln statt. Eine Säule sind Beratungen zur frühzeitigen Identifikation von Anforderungen an klinische Prüfungen. Im Simultaneous National Scientific Advice (SNSA) beraten Arzneimittelbehörden aus mehreren Mitgliedsstaaten gemeinsam Antragsteller mit Ziel der Harmonisierung ihrer Anforderungen insbesondere zu klinischen Prüfungen.

Einführung

Mit der HTA-Verordnung wird die bis dato ausschließlich auf nationaler Ebene durchgeführte Nutzenbewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten abgelöst durch eine gemeinsame HTA-Bewertung der Mitgliedsstaaten auf europäischer Ebene. Diese neuen gesetzlichen europäischen Rahmenbedingungen erfordern eine Reihe von Anpassungen auf unterschiedlichen Ebenen und in unterschiedlichen Bereichen: Damit das Verfahren den neuen gesetzlichen Anforderungen genügt, müssen einerseits die etablierten nationalen Verfahren angepasst und andererseits neue Prozesse auf dem Weg zu einer gemeinsamen Nutzenbewertung eingeführt werden.

Die erforderlichen Veränderungen beziehen sich jedoch nicht nur auf die Zusammenarbeit der einzelnen nationalen HTA-Institutionen. Die Verordnung sieht auch die Zusammenarbeit von Institutionen aus der Arzneimittelregulation und Nutzenbewertung auf Basis gemeinsamer klinischer Bewertungen vor. Folglich erfordert das Verfahren zur Nutzenbewertung nicht nur eine Übereinkunft der HTA-Institution der Mitgliedsstaaten, sondern umfasst auch eine vertikale Abstimmung der Anforderungen zwischen Experten aus der Arzneimittelregulation und HTA-Experten. Dementsprechend werden an die Daten klinischer Studien Anforderungen aus beiden Regelungskreisen gestellt, so dass die Harmonisierung letztlich nicht nur im Kontext der einzelnen nationalen HTA-Bewertungen steht, sondern sich auch im regulatorischen Kontext der Arzneimittelzulassung wiederfinden muss.

Diesen Herausforderungen kann auf vertikaler Ebene mit der Koordination von Anforderungen zwischen Regulation und Nutzenbewertung und auf horizontaler Ebene durch die Interaktion zwischen den Mitgliedsstaaten begegnet werden – beides so früh wie möglich. Als ein Bei-

spiel für eine frühe, effiziente und zielführende Zusammenarbeit der beiden Regelungsbereiche kann die Kooperation zwischen BOB und G-BA in Deutschland angeführt werden.

Im Bereich der Arzneimittelregulation ist ein früher und direkter Austausch zwischen Mitgliedsstaaten bereits auf multinationaler europäischer Ebene und mit besonderem Bezug zur Verordnung (EU) Nr. 536/2014 möglich: Hier steht mit der gleichzeitigen Beteiligung mehrerer National Competent Authorities (NCAs) Antragstellern ein neues Format für eine frühe und breit aufgesetzte Beratung mit Fokus auf der Planung und Vorbereitung klinischer Prüfungen in einem Pilotprojekt zur Verfügung.



Bettina Ziegele ist am Paul-Ehrlich-Institut als Liaison Officer zuständig für nationale Stakeholder-Kooperationen und internationale Angelegenheiten. Nach Aufbau und Leitung des Innovationsbüros war sie beim BMG tätig. Anschließend machte sie sich beim G-BA mit den formellen und inhaltlichen Anforderungen an die Nutzenbewertung vertraut. Bettina Ziegele ist langjähriges Mitglied des EU-Innovationsnetzwerks bei der EMA und leitet die dort angesiedelte Arbeitsgruppe zum Pilotprojekt des Simultaneous National Scientific Advice (SNSA). Ihren akademischen Abschluss als Magister Artium der Volkswirtschaft und Sprachwissenschaften absolvierte sie an der Universität Heidelberg.

Das Ziel dieses neuen Beratungsformats ist die weitestgehende Harmonisierung unterschiedlicher Positionen bzw. Anforderungen bei gleichzeitiger Herausarbeitung möglicher bestehender Unterschiede der beteiligten Mitgliedsstaaten. Die Konsistenz der Beratungsergebnisse kann vor diesem Hintergrund einen entscheidenden Beitrag leisten, die Ausgestaltung multinationaler klinischer Prüfungen im europäischen Rahmen zu unterstützen und den Prozess des Genehmigungsverfahrens von klinischen Prüfungen für beide Seiten zu vereinfachen, damit insbesondere innovative Entwicklungen schneller den Weg zum Patienten finden können.

Fokus innovative Entwicklungen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel zuständig für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Gewebe und Gewebesubereitungen, Allergene sowie Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) – mit den Subgruppen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte –, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.¹ Damit erstreckt sich die Zuständigkeit des PEI nicht nur auf klassische Arzneimittel, wie konventionelle Impfstoffe, sondern hat auch innovative Arzneimittelentwicklungen im Fokus, von denen der Gruppe der ATMP gesonderte Betrachtung zukommt. Für ATMP bestehen gesonderte gesetzliche Regelungen auf europäischer und nationaler Ebene, die der Komplexität und dem Innovationspotenzial dieser Entwicklungen Rechnung tragen.²

Im Versorgungskontext spiegelt sich die Relevanz innovativer Arzneimittel ebenfalls in Form von neuen Regelungen in der einschlägigen Gesetzgebung wider. Es werden neue Rahmenbedingungen für Anforderungen an die Qualität der Anwendung und die Nutzenbewertung inno-

vativer Arzneimittel geschaffen und damit neue Maßstäbe an die Zusammenarbeit zwischen HTA und Bundesoberbehörden (BOB) gelegt. Da in diesem gesetzlichen Kontext den ATMP besondere Beachtung zukommt, intensiviert sich die Zusammenarbeit zwischen G-BA und PEI insbesondere in diesem Bereich in qualitativer und quantitativer Hinsicht.³

Zusammenarbeit zwischen PEI und G-BA

Die Zusammenarbeit von PEI und G-BA fußt auf den gesetzlichen Regelungen des Paragraphen 35a und Paragraphen 136 a SGB V⁴ und besteht aus zwei Säulen: Eine Säule ist die Beteiligung der BOB an Beschlüssen des G-BA und die zweite Säule sind gemeinsame Beratungen aus beiden Regelungskreisen.

Beteiligung der BOB an Maßnahmen des G-BA

Die Säule der Kooperation zwischen BOB und G-BA wurde mit Inkrafttreten des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in 2019 verankert und regelt die Beteiligung der BOB vor der Fassung von Beschlüssen durch den G-BA.⁵ Die Maßnahmen dienen der Sicherheit von innovativen bzw. komplexen Arzneimitteln, die für die Versorgung von Patienten dringend benötigt werden, und finden sich in den folgenden beiden gesetzlichen Regelungen wieder:

a.) Paragraph 136 a SGB V⁶ regelt Maßnahmen zur Sicherung der Qualität bei der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP). Und die Kooperation hier sieht eine Benehmensherstellung mit dem PEI vor, auf Basis der besonderen regulatorischen Anforderungen, die an diese Arzneimittel aufgrund ihrer Komplexität und technischen Besonderheiten im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung gestellt werden. Die Zusammenarbeit mit dem PEI schließt ebenfalls den regelmäßigen Austausch

über neue Entwicklungen und Entscheidungen ein, die die Anwendung von ATMP betreffen.

So ist es möglich, dass der G-BA frühzeitig über neue Entwicklungen informiert wird und diese berücksichtigen kann, was ihm ausreichend Zeit einräumt, um entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Anwendung von ATMP zu entwickeln. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung nehmen somit eine herausragende Bedeutung in Bezug auf die Patientensicherheit ein, da sie die sachgerechte Anwendung eines Arzneimittels sicherstellen, und zwar im ambulanten und stationären Bereich.

b.) Paragraph 35a Abs 3b SGB V⁷ regelt die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung für die Nutzenbewertung bei Arzneimitteln, für die bei Erteilung der Zulassung noch keine vollständigen Daten zur Bewertung von Nutzen bzw. Zusatznutzen vorliegen, die aber für die für die Versorgung von Patienten dringend benötigt werden. Für diese Arzneimittel mit entweder bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen gemäß Artikel 14 Absatz 7 bzw. Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie bei Zulassungen von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Erkrankungen nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 kann der G-BA vom pharmazeutischen Unternehmer AbD und Auswertungen nach Markteinführung zum Zweck der Nutzenbewertung fordern. Im GKV-FKG (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz) wurde 2020 darüber hinaus näher definiert, dass der G-BA die Vorlage von AbD und Auswertungen bereits zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens fordern kann.⁸

Die Vorgaben an die Dauer, die Art und den Umfang der Datenerhebung, einschließlich der zu verwendenden Formate, werden vom G-BA bestimmt und BfArM bzw. PEI sind vor Erlass eines Beschlusses zu einer solchen Maßnahme zu beteiligen. Die Beteiligung der zuständigen BOB

steht vor dem Hintergrund, die AbD des G-BA mit etwaigen zulassungsbezogenen Anforderungen und Auflagen zu koordinieren. Dabei sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Ziel der AbD und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung durch den G-BA ist, die bestehende Datenbasis an bereits vorhandenen klinischen Daten zu ergänzen und diese Arzneimittel Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung aufgrund der besonderen Notwendigkeit der Behandlung zügig zur Verfügung stellen zu können.⁹

Beratungsangebote im Kontext der Anforderungen aus Arzneimittelregulation und HTA

Die Durchführung gemeinsamer Beratungen ist in Paragraph 35 a Abs. 7 SGB V¹⁰ geregelt und sieht Beratungen von Antragstellern beim G-BA vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase drei, zur Planung klinischer Prüfungen oder zu AbD unter Beteiligung des BfArM oder PEI vor. Ziel ist, in einer frühzeitigen Beratung mit Beteiligung der BOB, eine enge Koordinierung und Planbarkeit der Anforderungen sowohl in Bezug auf die Zulassung wie auch für die Nutzenbewertung zu ermöglichen.

Bei diesen Beratungen spielt die Festlegung der (zweckmäßigen) Vergleichstherapie eine besondere Rolle, so dass z. B. Fragen zum Therapiestandard, zur Evidenzgrundlage und zur Versorgungspraxis im Vordergrund der Diskussion stehen. Die Beteiligung des PEI sichert die entsprechende Berücksichtigung der Anforderungen, die aus Sicht der Arzneimittelregulation erforderlich sind. Der G-BA ist in diesem Verfahren federführend, so dass er der Adressat für Beratungsanträge ist, das Protokoll erstellt und die Gebühren im Rahmen des Paragraphen 35a Abs. 7 SGB V¹¹ erhebt.

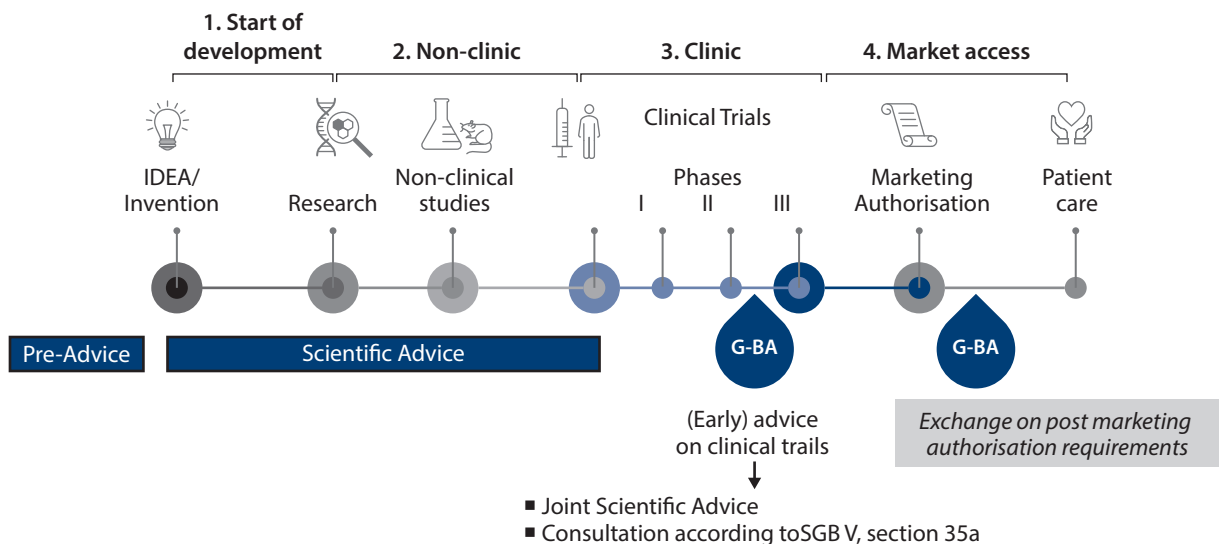
Die Möglichkeit der gemeinsamen Beratung wurde 2016 ergänzt durch den Joint Advice: Dieses Format wurde in einer Vereinbarung zur Strukturierten Zusammenarbeit zwischen G-BA, BfArM und PEI festgelegt und ermöglicht die Beantragung eines Scientific Advice bei den BOB mit Beteiligung des G-BA.¹² Ziel dieses Beratungsformats ist, möglichst früh eng und strukturiert bei gemeinsamen Fragestellungen hinsichtlich der Zulassung von Arzneimitteln einerseits und der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln andererseits in Austausch zu treten.

Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, wie im Rahmen der Durchführung von klinischen Arzneimittelstudien ausreichende Evidenz sowohl für die Beurteilung der arzneimittelrechtlichen Fragestellungen (Zulassung) als auch für die Beurteilung der sozialversicherungsrechtlichen Fragestellungen (frühe Nutzenbewertung) generiert werden kann. Federführend bei diesem Beratungsformat sind die BOB, also PEI oder BfArM, so dass sie Empfänger der Beratungsanträge sind und für die Protokollerstellung sowie die Gebührenerhebung verantwortlich sind.

Damit stehen für Fragestellungen zu Zulassung und Nutzenbewertung zwei Möglichkeiten für eine gemeinsame Beratung zur Planung von klinischen Studien zur Verfügung. Dabei ist zu beachten, dass keines dieser Formate das jeweils andere vollständig kompensieren kann, da eine unterschiedliche Schwerpunktsetzung erfolgt: Beim Joint Advice stehen wissenschaftlich regulatorische Fragestellungen im Vordergrund, deren Diskussion ergänzt wird durch eine erste Einschätzung der Experten der Geschäftsstelle des G-BA zu Anforderungen aus dem Bereich der Nutzenbewertung.

Dieses Format kann damit nicht einem G-BA-Beratungsverfahren gemäß Paragraph 35a SGB V mit Gremienbeteiligung gleichgesetzt werden. Gleichwohl kann aber beispielsweise erstgenanntes Format dem zweiten vorge-

Wissenschaftliche Beratung entlang des Produktlebenszyklus



Quelle: Paul-Ehrlich-Institut – Bettina Ziegele

Abbildung 1: Die Beratungsformate parallel zur Entwicklung ebneten frühzeitig den Weg zur Klärung von Anforderungen in Vorbereitung auf eine gemeinsame Beratung zur Planung klinischer Studien, der Zulassung und der Nutzenbewertung.

schaltet werden. Der Leitfaden über wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen beim G-BA und beim BfArM bzw. PEI informiert über Rationale, Ziele, Beantragung und Verfahren dieser beiden Beratungsmöglichkeiten.¹³

Um frühzeitig die Anforderungen von AbD für die Nutzenbewertung zu planen und mit den zulassungsbezogenen Anforderungen zu koordinieren, steht ebenfalls die Möglichkeit gemeinsamer Beratungen zur Verfügung. Die gesetzliche Grundlage im Paragraphen 35 a Abs. 7 SGB V wurde dazu um Beratungen zu AbD unter Beteiligung der BOB erweitert.¹⁴ Damit ist es prinzipiell möglich, bereits vor der Zulassung die Anforderungen aus beiden Regelungskreisen zu adressieren bzw. so früh wie möglich aufeinander abzustimmen (siehe Abbildung 1).

Die zur Verfügung stehenden Beratungsformate parallel zur Arzneimittelentwicklung ebneten so frühzeitig den Weg zur Identifikation von Anforderungen in Vorbereitung auf eine gemeinsame Beratung zur Planung klinischer Studien, der Zulassung und der späteren Nutzenbewertung – auch mit Blick auf die Erhebung von AbD. Für eine gemeinsame Beratung stehen dann im weiteren Verlauf der klinischen Entwicklung der Joint Scientific Advice und die Beratungen auf Basis des Paragraphen 35a SGB V für die Konzeption nicht nur von Phase III-Zulassungsstudien, sondern auch bereits früher Phasen der klinischen Prüfung mit besonderem Blick auf im weiteren zu generierende Daten zur Verfügung. Hintergrund ist, dass auch bereits Phase II-Studien die Basis für die Antragstellung einer bedingten bzw. Zulassung unter

außergewöhnlichen Umständen darstellen können. Auflagen zur Erhebung von AbD können dementsprechend schon mit Erteilen der Zulassung beauftragt werden für die Gewinnung weiterer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen von Post-Marketing-Safety (PASS-Studien) bzw. Post-Marketing Efficacy Daten (PAES-Studien)¹⁵.

Die Möglichkeiten der gemeinsamen Beratung stellen damit ein wichtiges Instrument dar, um die inhaltlichen und strukturellen Anforderungen an gemeinsame Datenerhebungen auf Basis der Erhebung von Real World Data im weitesten Sinn so weit wie möglich auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen und die Erstellung eines Best-practice-Konzeptes in die Wege zu leiten, damit insbesondere z. B. bei seltenen Erkrankungen schwierig zu generierende Daten so effizient wie möglich erhoben und für die Zielsetzungen beider Regelungskreise so effektiv wie möglich genutzt werden können.

Beratungen im Vergleich

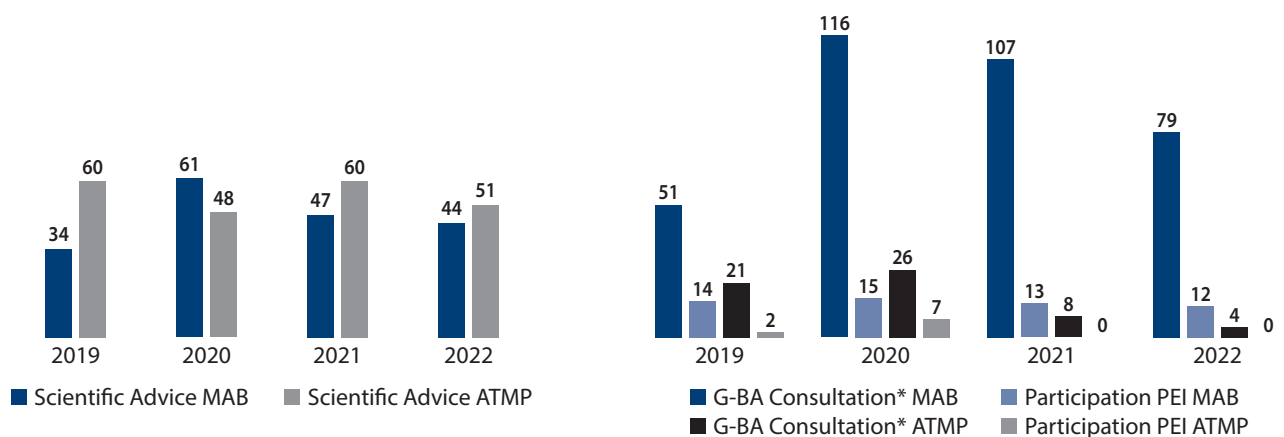
Ein Vergleich der diversen Beratungsformate zu innovativen Arzneimitteln am Beispiel von ATMP und monoklonalen Antikörpern (MAK) für die Jahre von 2019 bis 2022 zeigt ein sehr heterogenes Bild: Bei den monoklonalen Antikörpern lag die Anzahl der Paragraph 35a SGB V-Beratungen des G-BA pro Jahr fast doppelt hoch wie die Scientific Advice-Beratungen des PEI. Allerdings hat sich bei beiden Formaten die Anzahl der Beratungen nahezu verdoppelt, um sich am Ende auf 75 Prozent der vorherigen Höchstwerte einzupendeln. Bei den ATMP lagen die Scientific Advice-Beratungen um ein Vielfaches höher als die G-BA-Beratungen. Ein sehr deutliches Ergebnis fördert die Betrachtung der Beteiligung des PEI an den G-BA-Beratungen zutage: Bei den MAK war das PEI im Durchschnitt in 15 Prozent der G-BA-Beratungen einbezogen. Im Bereich der ATMP hat das PEI nach einem kleinen Anstieg der Beteiligung von 9,5 auf

12 Prozent in den letzten beiden Jahren an keiner G-BA-Beratung mehr teilgenommen (vgl. Abbildung 2).

In der Gesamtbetrachtung bleiben die G-BA-Beratungen über alle Arzneimittel mit einer Anzahl zwischen 228 und 294 Beratungen in dem betrachteten Zeitraum relativ konstant. Die Anzahl der G-BA-Beratungen von Arzneimitteln in Zuständigkeit des PEI hingegen schwankt in diesem Zeitraum zwischen 72 und 142 und sinkt in gegenläufiger Tendenz zu der Gesamtanzahl der G-BA-Beratungen sogar um nahezu die Hälfte. Die Beteiligung des PEI an diesen Beratungen steigt hingegen kurz gering an auf 30 Prozent und findet sich danach wieder im Bereich des Vorjahreswertes von 11 Prozent. Dabei fällt auf, dass in 2020 bei einem um 50 Prozent geringeren Anteil an Arzneimitteln in PEI-Zuständigkeit die Beteiligung des PEI an diesen Beratungen bei 30 Prozent lag. Eine Analyse der gemeinsamen Beratungen im Rahmen des Joint Advice erübrigt sich, da die Anzahl der durchgeführten Beratungen in diesem Format zu gering ist.

Im Rahmen der HTA-Regulation (Verordnung (EU) 2021/2282) sollen bereits ab Januar 2025 die ersten gemeinsamen klinischen Bewertungen von neuen Arzneimitteln beginnen. An erster Stelle stehen hier innovative Arzneimittel wie ATMP und Onkologika, wobei hiervon auch solche gegen seltene Erkrankungen umfasst sind.¹⁶ Die Relevanz der Beurteilung dieser Arzneimittel wird deutlich bei der Betrachtung einiger Zahlen zu Entwicklung und gegenwärtigem Stand dieser Arzneimittelgruppe am Beispiel der Arzneimittel in Zuständigkeit des PEI. Ein Vergleich der Beratungen des G-BA auf Basis des Paragraphen 35a SGB V zu ATMP zu erteilten Zulassungen für ATMP zeigt, dass im Verlauf der zeitlichen Betrachtung zwei Beratungen (in 2019) und sieben Beratungen (in 2020) jeweils drei bzw. eine Zulassung(en) für ATMP in 2020 bzw. 2021 und fünf in 2022 gegenüberstehen.

Vergleich: Wissenschaftliche Beratungen zu MAB/ATMP und G-BA-Beratungen* zu MAB/ATMP



*according to SGB V, section 35a; Source: G-BA

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut – Bettina Ziegele

Abbildung 2: Bei den MAK war das PEI im Durchschnitt in 15 Prozent der G-BA-Beratungen einbezogen. Bei den ATMP hat das PEI nach einem vorübergehenden Anstieg der Beteiligung zuletzt an keiner G-BA-Beratung mehr teilgenommen.

Die Betrachtung der Gesamtentwicklung der zentralen Verfahren im Zuständigkeitsbereich des PEI verdeutlicht in der retrospektiven Betrachtung der Jahre 2017-2022, dass das PEI hier mit Abstand die meisten Verfahren in der Rolle des Rapporteurs wie auch des Peer Reviewers übernommen hat und bei der Anzahl der Übernahme von Co-Rapporteurschaften ebenfalls eine Position im oberen Drittel unter allen beteiligten Mitgliedsstaaten einnimmt. Prospektiv betrachtet wird sich diese Entwicklung in der Übernahme von 24 (Co-)Rapporteurschaften mit 15 Verfahren im Bereich der MAK und 5 bei ATMP sowie 4 bei Impfstoffen tendenziell fortsetzen.

Auch die Beteiligung des PEI bei Verfahren im Rahmen der Arzneimittelüberwachung auf Ebene des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) weist ähnliche Zahlen auf: Das PEI hat hier im gleichen Zeitraum zwischen 23 Prozent und 55 Prozent der gesamten (Co-)Rapporteur-

schaften übernommen und mehr Verfahren erhalten als Bewerbungen abgegeben. Insbesondere bei den Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen biomedizinischer Arzneimittel lassen die Zahlen auf gesamteuropäischer Ebene im Hinblick auf die Entwicklung innovativer Arzneimittel einen klaren Aufwärtstrend erkennen: Die jährliche Anzahl klinischer Prüfungen biomedizinischer Arzneimittel ist in den Jahren von 2005 bis 2022 von 153 auf 401 angestiegen, wovon 75 Verfahren im Rahmen der neuen europäischen Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (CTR) beantragt wurden.¹⁷

Fazit und Ausblick

Der technologische Fortschritt, die Digitalisierung und insbesondere die gentechnologischen Möglichkeiten spiegeln sich in den Zahlen entsprechender Anträge auf klinische Prüfungen in den vergangenen Jahren wider, wie

auch in der gestiegenen Anzahl der Zulassungen von ATMP. Die Entwicklung hochkomplexer und innovativer Arzneimittel bei kleinen Populationen mit hoher medizinischer Notwendigkeit wie bei seltenen Erkrankungen, aber auch bei therapeutischen Ansätzen für die Behandlung von Volkskrankheiten legt nicht nur ganz neue Maßstäbe an Konzeption, Design, Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen.

Die Optionen des Marktzugangs im Rahmen von bedingten oder Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen sowie für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen auf Basis eingeschränkter klinischer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus z. B. klinischen Prüfungen der Phase II erfordern i.d.R. AbD nach Markteinführung zur Generierung weiterer Daten zur Sicherheit bzw. Wirksamkeit dieser Arzneimittel in Form von Post-Authorization Safety (PASS) bzw. Post-Authorization Efficacy Studies (PAES). Da die im Rahmen der durchgeführten klinischen Prüfungen gewonnenen Daten ebenfalls für die Nutzenbewertung als möglicherweise nicht ausreichend erachtet werden können, steht auch das AMNOG im Versorgungskontext von Patienten mit diesen dringend benötigten Arzneimitteln vor der Herausforderung, ein neues Gleichgewicht zwischen Innovationen und Bezahlbarkeit von Medikamenten zu schaffen.

Die bestehende medizinische Notwendigkeit und Möglichkeiten der akademischen und/oder industriellen Forschung, innovative und komplexe Arzneimittel zu entwickeln, stellt beide Regelungskreise in ihrem Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern, vor im Prinzip gleiche Herausforderungen. Die Anforderungen für die Generierung (zusätzlicher) klinischer Daten können eine gemeinsame Ausgangsbasis bilden, um den gesetzlich gegebenen Rahmen so auszugestalten, dass Arzneimittelentwicklung und Versorgung unter Beteiligung aller Akteure, wie Akademia

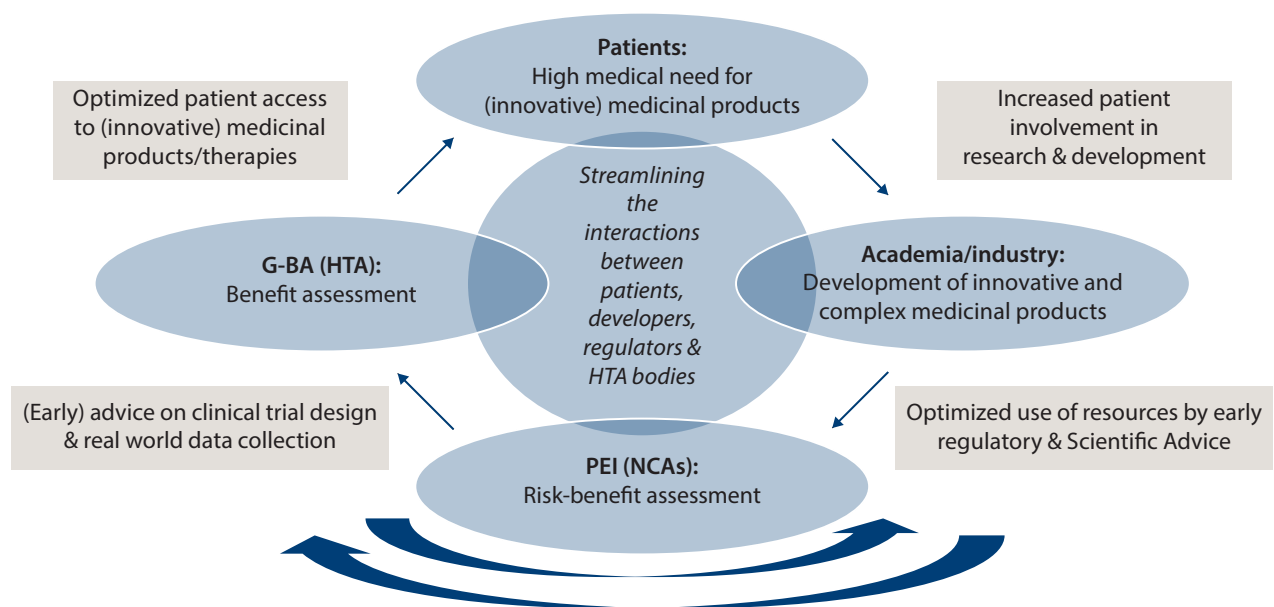
und Industrie sowie Zulassungs- und HTA-Institutionen, aber auch Ethikkommissionen und Patientenvertretungen, als lernender Kreislauf verstanden werden kann.

Um die allen in den verschiedensten Bereich nur begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen effizient zu nutzen und den Patienten einen optimierten Zugang zu sicheren, wirksamen und nutzenbringenden Arzneimitteln und Therapien europaweit zu ermöglichen, ist es erforderlich, kontinuierlich die Kooperation aller Beteiligten bedarfsgerecht und zielführend auszugestalten (Abb. 3).

Die HTA-Regulation bildet hierzu den rechtlichen Rahmen. Im Zentrum der Betrachtung steht, wie die Interaktion der Beteiligten optimiert werden kann, um den Prozess von „Bench to Bedside“ so zu unterstützen, dass eine nachhaltige und stabile Balance zwischen Entwicklung von Innovationen und ihrer Anwendung am Patienten erzielt wird. Wie bereits festgestellt, ist bei innovativen Arzneimittelentwicklungen großes Potenzial vorhanden und die zunehmenden Verfahren im Bereich der Regulation von Scientific Advice über Anträge auf klinische Prüfungen bis hin zu Zulassungen bestätigen diese Tendenz.

In der Konsequenz wird weiterhin bei den Scientific Advice-Beratungen mit steigender Nachfrage zu rechnen sein. Insbesondere die Tendenz zur Durchführung von klinischen Prüfungen früher Phasen und mit kleinerer Fallzahl anstelle des bisherigen „Goldstandards“ großer randomisierter und doppelt-blinder pivotaler Phase III-Studien als Zulassungsgrundlage – vor allem bei bedingten Zulassungen, bestätigt die steigende Nachfrage nach Beratungen im Hinblick auf klinische Prüfungen. Eine steigende Nachfrage wird ebenfalls induziert, weil Beratungen verstärkt genutzt werden, um Fragen im Vorfeld der Einreichung von Anträgen auf klinische Prüfung zu klären und Rückfragen im laufenden, zeitlich sehr eingeschränkten Genehmigungsverfahren zu vermeiden.

Voraussetzungen und Chancen der Entwicklung innovativer pharmazeutischer Produkte



Quelle: Paul-Ehrlich-Institut – Bettina Ziegele

Abbildung 3: Um die nur begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen effizient zu nutzen, ist es erforderlich, kontinuierlich die Kooperation aller Beteiligten bedarfsgerecht und zielführend auszugestalten.

In Anbetracht der dargestellten Beratungszahlen wird deutlich, dass einerseits die Anzahl der Scientific Advice Beratungen für relevante innovative Arzneimittel sich nicht in gemeinsamen Paragraf 35a-Beratungen wiederfindet, andererseits aber eine steigende Anzahl gemeinsamer Paragraf 35a-Beratungen bei ATMP im Vorfeld mit steigenden Zulassungen in darauffolgenden Zeiträumen zu korrelieren scheint. Weiterhin steht in der Gesamtheit der betrachteten Zahlen eine große Anzahl an G-BA-Beratungen ohne PEI-Beteiligung bei relevanten innovativen Arzneimitteln wie z. B. MAK einer hohen Anzahl an Verfahrensbeteiligun-

gen des PEI auf dem Weg zu möglichen Zulassungen gegenüber. Diesen Zulassungen, die unter den o.g. besonderen Voraussetzungen Zugang zum Markt erhalten, können AbD aus beiden Regelungskreisen auferlegt werden.

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. fordert mit Hinblick auf die EU-HTA-Verordnung gemeinsame wissenschaftliche Beratungen zur Abstimmung der Anforderungen der Mitgliedstaaten und mit Blick auf den größtmöglichen gemeinsamen Nutzen klinischer Studien¹⁸. Das EU-Innovationsnetzwerk (EU-IN)¹⁹ hat in einem Pilotprojekt ein Format implementiert, das komplementär zum Scienti-

fic Advice der EMA multinationale Beratungen für die frühe Abstimmung der Anforderungen an klinische Prüfungen mit aktuellem Schwerpunkt auf regulatorischen Fragestellungen ermöglicht.

Der Simultaneous National Scientific Advice (SNSA)²⁰

Das Beratungsformat des SNSA wurde konzipiert, um eine frühe Beratung mit Schwerpunkt auf der Planung klinischer Studien zu optimieren. Der SNSA ermöglicht eine Beratung unter gleichzeitiger Beteiligung mehrerer regulatorischer Arzneimittelagenturen aus verschiedenen Mitgliedstaaten im Rahmen eines Pilotprojektes und ist insbesondere auf die Entwicklung innovativer Arzneimittel ausgerichtet. Ziel des Konzeptes ist, unter Optimierung der Ressourcen beider Seiten ein effizienteres Verfahren für Beratungen bei mehreren NCAs zu etablieren gegenüber einzelnen nationalen Scientific Advice bei den jeweiligen NCAs.

Mit Blick nach innen ist das Projekt darauf ausgerichtet, den Austausch der Experten zwischen den NCAs zu fördern, aber auch die Interaktion auf europäischer Ebene bzw. direkt mit der EMA zu verstärken. Ausgerichtet auf die Antragsteller besteht das Ziel darin, die Positionen mehrerer NCAs in nur einem Scientific Advice Verfahren in Erfahrung bringen zu können und dabei in Bezug auf die Anforderungen möglichst weitreichende Übereinstimmungen unter den teilnehmenden NCAs zu erreichen.

In der laufenden zweiten Pilotphase wird das Verfahren hinsichtlich der Koordination und Beteiligung der bis dato 17 NCAs optimiert. In dieser erweiterten Phase können bis zu drei NCAs aktiv in jede Beratung eingebunden werden und zusätzlich dazu kann eine weitere NCA als Beobachter teilnehmen. In begründeten Fällen kann der SNSA auch mit mehr als drei NCAs stattfinden, z. B. unter Berücksichtigung für die klinische Prüfung relevanter NCAs. Darüber

hinaus besteht auch die Möglichkeit, weitere verfahrensrelevante Akteure zu beteiligen, wie z. B. Vertreter der Clinical Trials Facilitation Group (CTCG) oder von Ethikkommissionen. Das Beratungsergebnis wird in einem konsolidierten Sitzungsprotokoll zusammengefasst, das die Positionen der einzelnen aktiv eingebundenen NCAs wiedergibt. Die Gebühren werden auf Basis der nationalen Kostenverordnungen der einzelnen aktiv beteiligten NCAs erhoben.

Die Optimierung des Verfahrens umfasst ein einheitliches Antragsformular, eine Übersicht über den zeitlichen Verfahrensablauf sowie aktualisierte Leitfäden für Antragsteller und Beteiligte, eine Liste mit einer Gebührenübersicht der verschiedenen NCAs und nicht zuletzt die Einrichtung einer Plattform, um die Interaktion zwischen Antragstellern, Projektkoordinatoren und NCAs effizienter zu gestalten.

Die meisten der bisher durchgeführten 41 SNSA-Verfahren fand für ATMP und MAK statt, gefolgt von COVID-19-Impfstoffen und anderen meist neuen Impfstoffansätzen. Der Schwerpunkt liegt damit auf neuartigen Entwicklungen und bestätigt die Relevanz dieses Beratungsformats für insbesondere innovative Arzneimittel. In Bezug auf die Indikationen standen Infektionskrankheiten im Mittelpunkt sowie COVID-19-Erkrankungen, aber auch Entwicklungen im onkologischen und neurodegenerativen Bereich. Die Evaluation nach der ersten Pilotphase kommt darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass ein weiteres wichtiges Projektziel erreicht wurde: Insbesondere im Bereich der (überwiegenden) klinischen Fragestellungen waren die Positionen der NCAs konvergent.

Aber auch bei den Positionen zu Anforderungen an Qualität und Nicht-Klinik konnten keine großen Abweichungen festgestellt werden. Ein weiteres Ergebnis dieser Evaluation verweist darauf, dass aus ca. 50 Prozent der Beratungen mit Einbindung der Antragsteller Themen identifiziert wer-

den konnten, die entweder aufgrund neuer regulatorischer Aspekte oder ihrer allgemeinen regulatorischen Bedeutung zur weiteren Diskussion auf die europäische Ebene gehoben bzw. in Arbeitsgruppen der EMA weiterverfolgt werden.

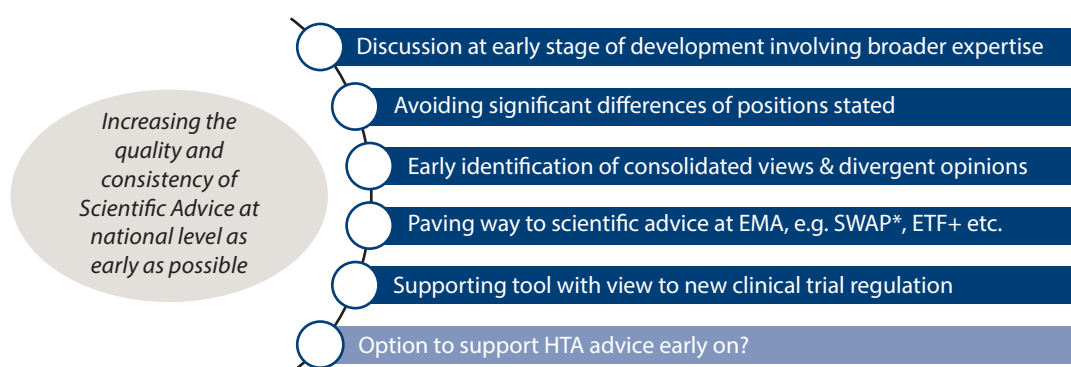
Zusammengefasst bietet das SNSA-Konzept die Möglichkeit maßgeschneiderter früher und nachhaltiger Beratungen unter Einschluss breiter regulatorischer Expertise quer über die EU-Mitgliedstaaten hinweg. Das Konzept verfolgt das Ziel, deutliche Unterschiede in den Positionen der vertretenen NCAs zu vermeiden und frühzeitig übereinstimmende, aber ggf. vor allem unterschiedliche Meinungen zu identifizieren sowie ergänzend entscheidende Themen zur weiterführenden Diskussion auf HMA oder EMA-Ebene, wie z. B. CTCG oder der Scientific Advice Working Party (SAWP) zu transferieren.

Mit der Ausrichtung auf innovative Entwicklungen und

besonderem Blick auf ersten klinischen Anwendungen wird der SNSA als wichtiges Instrument erachtet für die Planung und Konzeption klinischer Prüfungen in Vorbereitung auf die Antragstellung im Rahmen der CTR (Verordnung (EU) Nr.536/2014). Das konzeptionelle Spektrum der frühzeitigen Einbindung weiterer Akteure, hier zunächst in erster Linie die Ethikkommissionen, schafft die Möglichkeit, eine Plattform zu etablieren, die auch Raum bietet für zukünftige Diskussionen ergänzender relevanter klinischer Fragestellungen für die Anwendung am Patienten und den entscheidenden Voraussetzungen für die Einführung innovativer Arzneimittel in die regelhafte Patientenversorgung (siehe Abbildung 4).

Last but not least ist das übergeordnete Ziel des SNSA, den Wissensaustausch zwischen allen Beteiligten im Zuge der nachhaltigen Verbesserung der Unterstützung innovativer Entwicklungen über den gesamten Lebenszyklus hin-

Simultaneous National Scientific Advice: Verfahren für eine effizientere Beratung



*SAWP: Scientific Advice Working Party; *ETF: Emergency Task Force

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut – Bettina Ziegele

Abbildung 4: Das SNSA-Konzept bietet die Möglichkeit maßgeschneiderter früher und nachhaltiger Beratungen unter Einschluss breiter regulatorischer Expertise quer über die EU-Mitgliedstaaten hinweg.

weg zu fördern und somit die regulatorische Wissenschaft und Forschung nachhaltig zu stärken. Ein Ziel, das in naher Zukunft durch die besonderen Anforderungen im Rahmen der HTA-Regulation mit der Intensivierung der Zusammenarbeit von Regulation und Nutzenbewertung weiter zu fassen sein wird.

Disclaimer

The views expressed in this presentation are the views of the author. Decisions are made while considering individual cases on scientific grounds. Neither the Paul-Ehrlich-Institut nor its experts obtain any finances from industry developing medicinal products. Research at the Paul-Ehrlich-Institut is financed by public money including peer-reviewed research grants.

¹⁵ <https://go.sn.pub/u5O5kt>

¹⁶ <https://go.sn.pub/4Vk6rh>

¹⁷ Quelle: PEI

¹⁸ <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/eu-hta-verordnung>

¹⁹ <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/eu-innovation-network-eu-in/eu-innovation-network-eu-in.html>

²⁰ <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/eu-innovation-network-eu-in/eu-innovation-network-eu-in.html>

Literatur

¹ § 77 AMG

² Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

³ <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gsav.html>

⁴ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

⁵ <https://go.sn.pub/8lY6XB>

⁶ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

⁷ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

⁸ <https://go.sn.pub/lpQtIW>

⁹ <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/anwendungsbegleitende-datenerhebung/>

¹⁰ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

¹¹ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

¹² https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pm/anhang-pm-09-2016-strukturierte-zusammenarbeit-gba-bfarm-pei.pdf?__blob=publicationFile&v=2

¹³ https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/leitfaden-geratung-bfarm-gba-pei.pdf?__blob=publicationFile&v=2

¹⁴ <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>

Herausforderungen beim Marktzugang für Arzneimittel im Kontext der EU HTA-Verordnung

Prof. Dr. Luca Pani | Universität von Modena und Reggio Emilia, Italien;
Universität von Miami, USA

Die Verordnung der Europäischen Union (EU) über die gemeinsame klinische Bewertung (Joint Clinical Assessment, JCA) wurde unter anderem entwickelt, um Hindernisse für den Marktzugang durch die Vereinheitlichung der Verfahren zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment, HTA) in den EU-Mitgliedstaaten abzubauen. Dieser Beitrag befasst sich mit den Merkmalen der JCA-Verordnung, ihrem potenziellen Einfluss auf den Marktzugang für bahnbrechende Arzneimittel und der Notwendigkeit, adaptive Modelle einzusetzen, die Evidenz aus realen Gesundheitsdaten (Real-World Evidence, RWE) und innovative Preissysteme berücksichtigen. Da sich der Bereich der spezialisierten Therapeutika mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs) und innovativen Behandlungen für kleine Bevölkerungsgruppen immer weiter ausbreitet, stehen die derzeitigen HTA-Rahmenregelungen vor großen Herausforderungen, um mit diesem Fortschritt Schritt zu halten. Wir untersuchen die Probleme im Zusammenhang mit der Kostenerstattung und betonen den Bedarf an adaptiven Modellen, die RWE berücksichtigen.

Einleitung

Die neue Verordnung der Europäischen Union (EU) über die gemeinsame klinische Bewertung (JCA) untermauert das Potenzial und die Herausforderungen, die innovative Behandlungen mit sich bringen.¹¹ Die derzeitigen HTA- und Erstattungsmodelle sind nicht ausreichend auf die Flut neuartiger Therapien vorbereitet, so dass innovative Management- und Zulassungsvereinbarungen benötigt werden. Angesichts von schätzungsweise 932 Zell- und Gentherapien, die sich aktuell in der Entwicklungsphase befinden, und etwa 39 erwarteten Zulassungen bis 2022² werden dringend passende Erstattungsmodelle und nachhaltige Zahlungsbedingungen benötigt.

Das Aufkommen neuer Behandlungen, einschließlich Zell- und Gentherapien, hat die EU-HTA-Verordnung über die gemeinsame Bewertung von Arzneimitteln vor erhebliche Herausforderungen gestellt. Der bestehende Wertekatalog erweist sich als unzureichend für die Bewertung und Erstattung dieser bahnbrechenden Behandlungen.

Das herkömmliche HTA-Verfahren konzentriert sich in erster Linie auf traditionelle Therapien, wie z. B. niedermolekulare Arzneimittel und Antikörper. Für spezialisierte Therapeutika, die auf kleine Bevölkerungsgruppen abzielen, wie z. B. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) oder hochinnovative Behandlungen, ist es jedoch möglicherweise nicht geeignet.¹⁵ In diesem Beitrag werden die Herausforderungen bei der Bewertung spezialisierter Therapeutika untersucht, Fallstudien über Unstimmigkeiten bei der Bezahlbarkeit vorgestellt und mögliche Lösungen für die Entwicklung adaptiver Erstattungsmodelle vorgeschlagen, die Real-World-Evidence berücksichtigen.

Die sich rasch entwickelnde Landschaft innovativer Arzneimittel, einschließlich Zell- und Gentherapien, hat das Potenzial, die Gesundheitsversorgung zu revolutionieren,

indem sie gezielte und personalisierte Behandlungen für bisher unbehandelbare Krankheiten bietet.⁷ Das Aufkommen dieser neuartigen Therapien hat jedoch gezeigt, dass der bestehende Rahmen für die Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment, HTA) an seine Grenzen stößt, was zu Problemen beim Marktzugang führt.

Mit der Verordnung der Europäischen Union (EU) über die gemeinsame klinische Bewertung (Joint Clinical Assessment, JCA) sollen diese Hindernisse beseitigt werden, indem das HTA-Verfahren in den Mitgliedstaaten gestrafft, die Transparenz gefördert und die Zusammenarbeit zwischen Regulierungsbehörden und Kostenträgern erleichtert wird.¹¹



Luca Pani, MD, ist Professor für Pharmakologie an der Universität von Modena und Reggio Emilia in Italien und Professor für klinische Psychiatrie an der Universität von Miami, USA. Er ist von 2011 bis 2016 Generaldirektor der italienischen Arzneimittelagentur (AIFA) gewesen. Zudem war er von 2010 bis 2017 Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung (SAWP) bei der EMA in London. Des Weiteren hatte er von 2013-2016 den Vorsitz des EU-Telematik-Ausschusses inne.

Herausforderungen bei der Bewertung spezialisierter Therapeutika

Das herkömmliche HTA-Verfahren, das in erster Linie für konventionelle Therapien wie niedermolekulare Medikamente und Antikörper konzipiert ist, kann spezialisierte Therapeutika, die auf Nischenpopulationen oder hochinnovative Behandlungen abzielen, nur schwer berücksichtigen. Starre Entscheidungskriterien und verkürzte Entwicklungszeiten für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) führen häufig dazu, dass ihre Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit des Ansprechens nur unzureichend belegt sind.^{18,16} Darüber hinaus fehlt es im aktuellen Umfeld an geeigneten Erstattungsmodellen und nachhaltigen Zahlungsbedingungen für das Management von Zulassungsverträgen.^{22,19}

Der Innovationsschub bei Arzneimitteln hat die Fortschritte bei HTA-Verfahren und Verhandlungsstrategien überholt. So konnte beispielsweise das ATMP Chondro Celect® trotz europaweiter Zulassung nur in drei europäischen Ländern eine Kostenerstattung erhalten, was letztlich zur Rücknahme des Produkts führte.²⁴ In ähnlicher Weise wurde Glybera® (Alipogen Tiparvovec) aufgrund seines unerschwinglichen Preises von einer Million US-Dollar nur einem einzigen Patienten außerhalb der klinischen Studien verabreicht, was dazu führte, dass es 2017 vom Markt genommen wurde.¹⁴

Zur Bewältigung dieser Herausforderungen wurden mehrere Strategien vorgeschlagen, darunter die Verwendung adaptiver Pfade⁹, die Einbeziehung von Real-World Evidence in die Entscheidungsfindung²⁵ und die Entwicklung innovativer Preismodelle, wie z. B. die wertorientierte Preisgestaltung und leistungsbezogene Risikoteilungsvereinbarungen.¹⁶ Mithilfe dieser Lösungsansätze können die HTA-Rahmenbedingungen besser auf die einzigartigen Eigenschaften spezialisierter Therapeutika eingehen, was

letztlich dazu führt, dass Patienten einen besseren Zugang dazu haben und bessere Ergebnisse in der Gesundheitsversorgung erzielt werden.

Der derzeitige Stand der HTA- und Erstattungsmodelle ist für das rasch wachsende Feld neuartiger Therapien ungeeignet, sodass neue Management- und Zulassungsvereinbarungen entwickelt werden müssen. Durch die Bewältigung der Herausforderungen bei der Bewertung spezialisierter Therapeutika und die Einführung adaptiver Erstattungsmodelle, die Real-World-Evidence berücksichtigen, kann die EU ein Umfeld fördern, das die erfolgreiche Integration innovativer Therapien in die Gesundheitssysteme unterstützt, was letztlich den Patienten und den Ergebnissen der Gesundheitsversorgung zugutekommt.

Merkmale der neuen EU-JCA-Verordnung

Die neue EU-Verordnung über die gemeinsame klinische Bewertung (Joint Clinical Assessment, JCA) enthält mehrere wesentliche Merkmale, die darauf abzielen, den Prozess der Gesundheitstechnologiebewertung (HTA) für innovative Arzneimittel zu verbessern und insbesondere die Herausforderungen im Zusammenhang mit spezialisierten Therapeutika zu bewältigen.¹¹

1. **Gemeinsame klinische Bewertungen:** Mit der Verordnung wird ein zentraler Prozess für die Durchführung gemeinsamer klinischer Bewertungen neuer Gesundheitstechnologien, wie z. B. innovativer Arzneimittel, eingeführt, um Konsistenz zu gewährleisten und Doppelarbeit in den Mitgliedstaaten zu reduzieren.²⁰
2. **Early dialogue:** Die Verordnung fördert den frühzeitigen Dialog (early dialogue) zwischen Herstellern, HTA-Stellen und Regulierungsbehörden und erleichtert so die Entwicklung robuster Evidenzpakete, die den Bedürfnissen aller Beteiligten gerecht werden.²⁷
3. **Verbesserte Zusammenarbeit:** Die Verordnung för-

dert die Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten und ermöglicht die gemeinsame Nutzung von Fachwissen und Ressourcen, um die Qualität und Effizienz von HTAs zu verbessern.²³

4. **Freiwillige Zusammenarbeit:** Die Verordnung ermöglicht den Mitgliedstaaten eine freiwillige Zusammenarbeit bei HTAs für bestimmte Gesundheitstechnologien und bietet die Möglichkeit, Ressourcen zu bündeln und bewährte Verfahren auszutauschen.³

Durch die Umsetzung dieser Merkmale strebt die EU-JCA-Verordnung an, ein harmonisierteres und effizienteres HTA-Umfeld zu schaffen, das besser für die Beurteilung und Bewertung innovativer Arzneimittel, einschließlich spezieller Therapeutika wie Zell- und Gentherapien, gerüstet ist.

EU JCA bei der Bewältigung von Marktzugangsproblemen

Die neue JCA-Verordnung der EU birgt das Potenzial, die Herausforderungen beim Marktzugang für innovative Arzneimittel auf verschiedene Weise anzugehen:¹¹

1. **Harmonisierung:** Durch die Vereinheitlichung des HTA-Prozesses in den Mitgliedstaaten verringert die JCA-Verordnung den Verwaltungsaufwand für die Hersteller und beschleunigt den Marktzugang für innovative Arzneimittel.²⁸
2. **Verbesserte Evidenzgenerierung:** Die Funktion des frühzeitigen Dialogs ermöglicht es den Herstellern, ein besseres Verständnis für die Anforderungen zu bekommen, die Regulierungsbehörden und Kostenträger an die Evidenz haben, wodurch sichergestellt wird, dass das Design klinischer Studien und die Strategien zur Datenerhebung mit den Bedürfnissen aller Beteiligten übereinstimmen.¹⁵
3. **Erhöhte Transparenz:** Die JCA-Verordnung fördert

die Transparenz, indem sie die Verfügbarkeit gemeinsamer klinischer Bewertungen für die Öffentlichkeit vorschreibt und es allen Beteiligten ermöglicht, die Gründe für HTA-Entscheidungen und Erstattungsentscheidungen besser zu verstehen.¹⁷

4. Schnellere Entscheidungsfindung: Durch die Förderung der Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten und die Erleichterung der gemeinsamen Nutzung von Fachwissen und Ressourcen kann die JCA-Verordnung zu einer schnelleren Entscheidungsfindung und einem besseren Marktzugang für innovative Arzneimittel führen.²⁶

Verringerung der Unsicherheit und Verbesserung von Management-Entry-Abkommen (MEAs):

Um diesen Bedenken wirksamer begegnen zu können, sollten Studiendesigns entwickelt werden, die sowohl für das Arzneimittel als auch für den/die zugehörigen Biomarkertest(s) Nachweise liefern.⁸ Produktsponsoren sollten sich auf die Entwicklung von Biomarkern vorbereiten, die für Regulierungsbehörden und Kostenträger von Nutzen sind.¹⁵ Darüber hinaus sollte die Stärke der Evidenz, die Biomarker unterstützt, in die Erstattungskriterien einfließen, und die Identifizierung und das Management von Mikroheterogenität, die zu kombinierten Therapien führt, sollte durch adaptive Erstattungssysteme unterstützt werden.¹

Fortschreitende Vergütungsmodelle und Evidenz aus der Praxis

Das Konzept der „vermeidbaren Kosten“ verdeutlicht, dass hochwirksame Therapien die Effizienz steigern können, indem sie Krankenhausbehandlungen reduzieren. Diese Effizienzgewinne werden jedoch nur selten in kurzfristigen klinischen Studien nachgewiesen. Diese Behauptungen müs-

sen mit Hilfe von Real-World-Evidence validiert werden, und die Einrichtung von EU-RWE und Registern ist von entscheidender Bedeutung.²¹ Zu den Herausforderungen bei der Entwicklung von RWE-Daten gehören die informierte Zustimmung, die Einbeziehung aller Beteiligten, Patientenergebnisse, Datenerfassung, Motivation und Belohnung sowie der Datenschutz und die Aufbewahrung von Daten.¹³

Durch die Behandlung dieser Fragen können die Gesundheitssysteme den Wert und die Bezahlbarkeit spezialisierter Therapeutika besser bewerten und sicherstellen, dass Patienten von den Vorteilen dieser innovativen Behandlungen profitieren. Darüber hinaus werden die Verfeinerung von HTA-Prozessen und Verhandlungsstrategien sowie die Einbeziehung von RWE- und adaptiven Zahlungsmodellen von entscheidender Bedeutung sein, um die Annahme von Spezialtherapeutika in der sich rasch entwickelnden Gesundheitslandschaft zu erleichtern.

Integration von Real-World-Evidence und innovativen Preisgestaltungsansätzen

Obwohl die neue EU-Verordnung über den gemeinsamen Marktzugang einen wesentlichen Fortschritt bei der Bewältigung der Herausforderungen des Marktzugangs für innovative Arzneimittel darstellt, sind weitere Verbesserungen erforderlich, um das Potenzial dieser Therapien voll auszuschöpfen. Anpassungsfähige Modelle unter Einbeziehung von Real-World-Evidence und innovativen Preisstrategien sind entscheidend, um sicherzustellen, dass neuartige Arzneimittel für Patienten zugänglich und bezahlbar sind.²¹

Real-World-Evidence in HTAs: Die Verwendung von RWE kann dazu beitragen, die Unsicherheit in Bezug auf die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit innovativer Arzneimittel zu verringern, und bietet zusätzliche Daten

zur Unterstützung von Erstattungsentscheidungen. Zu den Quellen für Real World Data (RWD) gehören elektronische Gesundheitsakten, Patientenregister und nationale Datenbanken.²⁵ Diese Quellen können genutzt werden, um RWE zu generieren, die traditionelle randomisierte kontrollierte Studien ergänzen und ein umfassenderes Verständnis der Leistung eines Medikaments in realen Szenarien bieten können.⁴

Wertorientierte Preisgestaltung für innovative Arzneimittel: Innovative Preisgestaltungsstrategien wie die wertorientierte Preisgestaltung (Value-Based Pricing, VBP) können die Angleichung der Kosten neuartiger Arzneimittel an ihren klinischen und wirtschaftlichen Nutzen erleichtern und damit die Bezahlbarkeit und den Zugang für Patienten verbessern. Bei der VBP werden die Preise auf der Grundlage des therapeutischen Nutzens festgelegt, den ein Medikament in Form von verbesserten Gesundheitsergebnissen oder geringeren Gesundheitsausgaben bietet. Dieser Ansatz ist in den letzten Jahren immer beliebter geworden, da er ein Mittel darstellt, mit dem Innovationsanreize und Budgetbeschränkungen im Gesundheitswesen besser ausgeglichen werden können.¹⁵

Vereinbarungen zur Risikoteilung (RSA) bei der Kostenerstattung: Risikoteilungsvereinbarungen zwischen Herstellern und Kostenträgern können dazu beitragen, die mit innovativen Arzneimitteln verbundenen Unsicherheiten zu bewältigen, indem die Erstattung an vorher festgelegte klinische oder wirtschaftliche Ergebnisse geknüpft wird. RSAs, die auch als leistungsbezogene Risikoteilungsvereinbarungen (Performance-Based Risk-Sharing Arrangements, PBRsAs) bezeichnet werden, können verschiedene Formen annehmen, darunter ergebnisbezogene Vereinbarungen und finanzbezogene Vereinbarungen.⁵ Diese Vereinbarungen sollen das finanzielle Risiko für die Kosten-

träger verringern und gleichzeitig den Zugang zu neuen Therapien fördern.

Real-World-Evidence und adaptive Zahlungsmodelle: Hochwirksame Therapien haben das Potenzial, die Effizienz zu steigern, da sie die Zahl der langfristigen Krankenhausbehandlungen verringern. Diese Effizienzgewinne werden jedoch nur selten in kurzfristigen klinischen Studien nachgewiesen. Diese Behauptungen müssen mit Hilfe von RWE validiert werden, was die Einrichtung von EU-RWE und Registern unerlässlich macht. Zu den Herausforderungen bei der Entwicklung von RWE-Daten gehören die informierte Zustimmung, die Einbeziehung aller Beteiligten, patientenzentrierte Ergebnisse, Datenerfassung und Datenschutz.²¹

Die USA und die EU verfolgen unterschiedliche Ansätze in Bezug auf RWE, wobei die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) aktiv nach Möglichkeiten sucht, RWE in die regulatorische Entscheidungsfindung einzubeziehen, während die EMA aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität und Repräsentativität eine vorsichtiger Haltung zu RWE einnimmt.¹⁰

Fazit:

Die EU-Verordnung über gemeinsame klinische Bewertungen (JCA) bietet eine vielversprechende Lösung, um die mit innovativen Arzneimitteln verbundenen Herausforderungen beim Marktzugang zu bewältigen. Um das Potenzial innovativer Arzneimittel voll auszuschöpfen, ist es jedoch unerlässlich, RWE zu integrieren und innovative Preisstrategien wie VBP und RSA einzuführen. Die Bewertung spezialisierter Therapeutika erfordert eine Verlagerung des derzeitigen HTA-Verfahrens, um innovativen Behandlungen besser gerecht zu werden. Durch die Bewältigung dieser Herausforderungen kann die Verordnung die Einführung neuartiger Therapien ermöglichen, was letztlich den

Patienten und Gesundheitssystemen in der gesamten Europäischen Union zugutekommt.

Der Erfolg der EU-Verordnung über die gemeinsame Bewertung von Arzneimitteln hängt von der aktiven Zusammenarbeit und dem Engagement ab. Darüber hinaus kann die Einbeziehung von Real-World-Evidence in das HTA-Verfahren auch dazu beitragen, die Ungewissheit über die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit innovativer Arzneimittel zu bewältigen.²⁵

Diese Daten können zusätzliche Evidenz zur Unterstützung von Erstattungsentscheidungen liefern und aus Quellen wie elektronischen Gesundheitsakten, Patientenregistern und Anspruchsdatenbanken gewonnen werden.⁴ Darüber hinaus können innovative Preisstrategien wie die wertorientierte Preisgestaltung (VBP) dazu beitragen, dass die Kosten neuartiger Arzneimittel mit ihrem klinischen und wirtschaftlichen Nutzen in Einklang gebracht werden, wodurch die Bezahlbarkeit und der Zugang für Patienten verbessert werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt des Marktzugangs für innovative Arzneimittel ist die Annahme von Vereinbarungen zur Risikoteilung (RSA) zwischen Herstellern und Kostenträgern. Diese Vereinbarungen knüpfen die Kostenerstattung an vordefinierte klinische oder wirtschaftliche Ergebnisse, verringern das finanzielle Risiko für die Kostenträger und fördern gleichzeitig den Zugang zu neuen Therapien.¹⁵ RSAs können verschiedene Formen annehmen, wie z. B. ergebnisorientierte Vereinbarungen und finanzbasierte Vereinbarungen.⁵

Schließlich ist die Einrichtung von EU-RWE und Registern von entscheidender Bedeutung für die Validierung von Aussagen über eine verbesserte Effizienz und die Verringerung von Krankenhausbehandlungen im Zusammenhang mit speziellen Therapien.²¹ Zu den Herausforderungen bei der Entwicklung von RWE-Daten gehören die in-

formierte Zustimmung, die Einbeziehung von Interessengruppen, patientenzentrierte Ergebnisse, Datenerfassung und Datenschutz.²¹

Die USA und die EU verfolgen unterschiedliche Ansätze in Bezug auf Real-World-Evidence, wobei die FDA aktiv nach Möglichkeiten sucht, RWE in die regulatorische Entscheidungsfindung einzubeziehen, während die EMA aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenqualität und Repräsentativität eine vorsichtigeren Haltung einnimmt.¹⁰

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die JCA-Verordnung der EU einen bedeutenden Fortschritt bei der Bewältigung der Herausforderungen des Marktzugangs für innovative Arzneimittel, insbesondere für Spezialtherapeutika, darstellt. Die Straffung des HTA-Prozesses, die erhöhte Transparenz und die verstärkte Zusammenarbeit zwischen den EU-Mitgliedstaaten haben das Potenzial, den Marktzugang für transformative Therapien zu erleichtern.²⁹

Die Integration von RWE und innovativen Preisstrategien wie VBP und RSA kann dazu beitragen, dass neuartige Arzneimittel für Patienten zugänglich und bezahlbar sind, während gleichzeitig Unsicherheiten in Bezug auf klinische Ergebnisse und Kosteneffizienz beseitigt werden.¹⁶ Durch eine aktive Zusammenarbeit und die Verfeinerung des Rechtsrahmens kann die EU ein anpassungsfähigeres und kooperatives HTA-Umfeld schaffen, das die Einführung bahnbrechender Therapien beschleunigt und letztlich den Zugang der Patienten und die Ergebnisse der Gesundheitsversorgung in ganz Europa verbessert.

Literatur

- ¹ Agnelli G, Beyer-Westendorf J, De Caterina R & Raskob GE (2019). Precision medicine in anticoagulation therapy: focus on individual benefit and risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(6), 911-924.
- ² Alliance for Regenerative Medicine (Allianz für Regenerative Medizin) (2020). Global Regenerative Medicine Sector Report (Globaler Bericht über den Sektor Regenerative Medizin): H1 2020. Abgerufen von <https://go.sn.pub/1Tdb1i>
- ³ 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*, 19(1), 123-152.
- ⁴ Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, ... & Tarricone R (2017). Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE special task force report. *Value in Health*, 20(8), 1003-1008.
- ⁵ Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ & Veenstra DL (2010). Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health policy*, 96(3), 179-190.
- ⁶ Chambers JD, Panzer AD & Neumann PJ (2019). Variation in US private health plans' coverage of orphan drugs. *The American Journal of Managed Care*, 25(10), 508-512.
- ⁷ Darrow JJ, Avorn J & Kesselheim AS (2020). The FDA breakthrough-drug designation – Four years of experience. *The New England Journal of Medicine*, 378(15), 1444-1453.
- ⁸ Dranitsaris G, Truter I, Lubbe MS, Amir E & Evans WK (2015). Biosimilars of biological drug therapies: regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*, 75(13), 1467-1473.
- ⁹ Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, ... & Haigh J (2015). From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(3), 234-246.
- ¹⁰ Eichler HG, Koenig F, Arlett P, Enzmann H, Humphreys A & Pétavy F (2021). Generating real-world evidence in the European Union: The Innovative Medicines Initiative's DIRECT project. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(3), 616-623.
- ¹¹ European Commission. (2021). Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU). Abgerufen von <https://go.sn.pub/zRHWS3>
- ¹² Ferrario A, Arāja D, Bochenek T, Catic T, Dankó D, Dimitrova M, ... & Jakupi A (2017). The implementation of managed entry agreements in Central and Eastern Europe: findings and implications. *PharmacoEconomics*, 35(12), 1271-1285.
- ¹³ Franklin JM, Glynn RJ, Martin D & Schneeweiss S (2020). Evaluating the use of nonrandomized real-world data analyses for regulatory decision making. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(4), 843-852.
- ¹⁴ Gammie T, Lu CY & Babar ZUD (2016). Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*, 11(10), e0164090.
- ¹⁵ Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D & Mullins CD (2007). Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real-world data task force report. *Value in Health*, 10(5), 326-335.
- ¹⁶ Garrison LP, Jackson T, Paul D & Kenston M (2019). Value-based pricing for emerging gene therapies: The economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(7), 793-799.
- ¹⁷ Husereau D, Henshall C & Sampietro-Colom L (2020). Changing health technology assessment paradigms? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 36(1), 1-4.
- ¹⁸ Jørgensen J & Kefalas P (2015). Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of Market Access & Health Policy*, 3, 29321.
- ¹⁹ Jørgensen J, Hanna E & Kefalas P (2018). Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: The experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*, 6(1), 1549927.
- ²⁰ Kristensen FB, Husereau D, Huić M, Drummond M, Berger ML, Bond K, ... & Ollendorf DA (2019). Identifying the need for good practices in health technology assessment: Summary of the ISPOR HTA Council Working Group Report on good practices in HTA. *Value in Health*, 22(1), 13-20.
- ²¹ Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O & Goettsch W (2017). What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value in Health*, 20(7), 858-865.
- ²² Mestre-Ferrandiz J, Palaska C, Kelly T & Hutchings A (2019). The current HTA landscape for cell and gene therapies in Europe. *Journal of Market Access & Health Policy*, 7(1), 1648974.
- ²³ Milea D, Nestler-Parr S, Chesney C, Chicoye L, Espín J, Kanters S, ... & Toumi M (2017). A review of NICE appraisals of pharmaceuticals 2000-2016 found variation in establishing comparative clinical effectiveness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 84, 1-9.
- ²⁴ Picavet E, Cassiman D, Aertgeerts B & Willems L (2013). ChondroCelect® in the treatment of cartilage defects of the knee: a systematic review of clinical trials. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 21(11), 2634-2642.
- ²⁵ Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, ... & Woodcock J (2016). Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *The New England Journal of Medicine*, 375(23), 2293-2297.
- ²⁶ Sorenson C, Drummond M & Kanavos P (2015). Ensuring value for money in health care: The role of health technology assessment in the European Union. *Observatory Studies Series*, 11.
- ²⁷ Tafuri G, Pagnini M, Moseley J, Massari M, Petavy F, Behring A, ... & Pani L (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.

²⁸ Toumi M, Rémuzat C, Vataire AL & Urbinati D (2014). External reference pricing of medicinal products: Simulation-based considerations for cross-country coordination. *European Journal of Health Economics*, 15(7), 779-789.

²⁹ Vella Bonanno P, Bucsis A, Simoens S, Martin AP, Oortwijn W, Gulbinovič J, Rothe CC, Timoney A, Ferrario A, Gad M, Salem AH, Hoxha I, Sauer mann R, Kamusheva M, Dimitrova M, 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. (Vorschlag für eine Verordnung zur Technologiefolgenabschätzung im Gesundheitswesen in Europa - Meinungen von politischen Entscheidungsträgern, Kostenträgern und Wissenschaftlern aus dem Bereich HTA.) *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 19(3), 251-261.
<https://go.sn.pub/3BT0KN>

Methoden für indirekte Behandlungsvergleiche – eine Fallanalyse

Prof. Heiner C. Bucher MD, MPH | Emeritus Prof. für klinische Epidemiologie,
Abteilung für klinische Epidemiologie, Universitätsspital Basel

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten, sogenannter Orphan Drugs, welche in der Europäischen Union die Zulassung erhalten, gilt in Deutschland der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, und gemäß Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Zulassungsdaten zu belegen. Aufgrund niedriger Fallzahlen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphan Drugs durch Antragssteller überwiegend aufgrund von indirekten Vergleichen der Zulassungsstudie und externen Kontrollgruppen ermittelt. Dieses Vorgehen führte dazu, dass von Anfang 2017 bis April 2022 der G-BA in 19 von 20 (95 Prozent) Antragsverfahren von Orphan Drugs den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar bewertete. Anhand eines Fallbeispiels von Avapritinib werden die Defizite eines AMNOG-Antrags, welcher auf einem indirekten Vergleich der Zulassungsstudie mit historischen externen Kontrollgruppen erläutert und Möglichkeiten eines stringenteren Ansatzes mittels der Emulation eines Target Trials erläutert.

Einleitung
Seltene Erkrankungen (Rare Diseases, Orphan Diseases) werden als Erkrankungen definiert, von denen nicht mehr als eine Person pro 2.000 Einwohner:innen betroffen ist, und welche oft schwerwiegende, chronische, mehrere Organsysteme involvierende gesundheitliche Probleme zur Folge haben.¹ Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten, sogenannter Orphan Drugs, welche in der Europäischen Union die Zulassung erhalten, gilt gemäß Sozialgesetzbuch V zur Krankenversicherung in der BRD der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, ohne dass Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen mit einer Vergleichstherapie gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erbracht werden müssen (Paragraf 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Zulassungsdaten ist zu belegen (5 Absatz 8 AM-NutzenV).

Aufgrund der niedrigen Zahl von an Orphan Diseases erkrankten Patient:innen basieren Zulassungsstudien i. d. R. nicht auf randomisierten kontrollierten Studien. In einer noch nicht publizierten Analyse von auf nicht randomisierten kontrollierten Studien (RCT) beruhenden AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) Zulassungsverfahren, lagen bei 42 Verfahren zu insgesamt 37 Arzneimitteln von 215 Erstbewertungen im Zeitraum vom 1.1.2017 bis 1.4.2022 keine Evidenz aus RCT vor.²

Hierbei hatte die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) alle einarmigen Studien (Single Arm Trials, SAT) berücksichtigt, der G-BA jedoch nur in 20 (47,6 Prozent) Verfahren, die sich alle auf Orphan Drugs bezogen. In 19 von 20 Verfahren zu Orphan Drugs wurde jedoch vom G-BA der Zusatznutzen als nicht quantifizierbar bewertet. Die Diskrepanz in der Bewertung von Evidenz von nicht randomisierten Studien in der Nutzen

Risiko Bewertung bei Zulassung durch die EMA und in der Bewertung des Zusatznutzens mittels der AMNOG Verfahren durch den G-BA wirft grundsätzliche Fragen auf.

Der G-BA zeigt nur in einem äußerst geringen Prozentsatz die Bereitschaft, den Zusatznutzen neuer Arzneimittel oder neuer Behandlungsindikationen, welche nicht mittels randomisierter kontrollierter Studien dokumentiert sind, zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für Orphan Diseases, wo die Zulassung durch die EMA, den Beleg einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung bereits impliziert. Hier beurteilt der G-BA in 95 Prozent der Eingaben zu Orphan Drugs den Zusatznutzen als ‚nicht quantifizierbar‘.

Die restriktive Position wird auch vom IQWiG getragen, welches festhält, dass nur „für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen (...) die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein [kann]“.³

Es stellt sich somit die Frage, wie bei seltenen oder extrem seltenen Krankheiten Evidenz von nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Bemessung eines Zusatznutzens besser und verbindlicher in AMNOG-Verfahren einbezogen werden kann. Hierzu wurden vom IQWiG allgemeine methodischen Richtlinien entwickelt.^{4,5} Anhand eines Fallbeispiels sollen die Evidenz- und Entscheidungsgrundlage eines aktuellen AMNOG-Verfahrens zu einem indirekten Vergleichsverfahren zur Dokumentation eines Zusatznutzens einer Orphan Drug untersucht werden.

Es stellt sich somit die Frage, wie bei seltenen oder extrem seltenen Krankheiten Evidenz von nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Bemessung eines Zusatznutzens besser und verbindlicher in AMNOG-Verfahren einbezogen werden kann. Hierzu wurden vom IQWiG allgemeine methodischen Richtlinien entwickelt.^{4,5} Anhand eines Fallbeispiels sollen die Evidenz- und Entscheidungsgrundlage eines aktuellen AMNOG-Verfahrens zu einem indirekten Vergleichsverfahren zur Dokumentation eines Zusatznutzens einer Orphan Drug untersucht werden.

Das Fallbeispiel

Avapritinib (Ayvakyt®) ist ein niedermolekularer Inhibitor mit seit 2018 bestehendem Orphan Drug-Status, der zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasierenden gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) mit PDGFRA-D842V-Mutation zugelassen wurde. Am 24. März 2022 wurde der Orphan Drug-Status von Avapritinib durch die EMA im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach Erhalt von mindestens einer systemischen Therapie, bestätigt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat hierauf fristgerecht dem G-BA ein Dossier zur Bestimmung des Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Das Dossier und dessen Beurteilung soll nachfolgend im Detail für den Endpunkt Überlebenszeit erörtert werden, da nur für diesen Endpunkt ein indirekter Vergleich vorliegt. Die Analyse wichtiger weiterer Endpunkte, wie z. B. zu unerwünschten Ereignissen würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen und entfällt.



Prof. Dr. med. Heiner C. Bucher MPH, *Facharzt für allgemeine Innere Medizin und Prävention und Gesundheitswesen (FMH), Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie der Universität Basel und Konsiliariums Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene am Universitätsspital Basel 2001-2021. Forschungsaufenthalte in den USA und in Kanada. Die von Prof. Bucher entwickelte Methode für indirekte Vergleiche hat im HTA-Bereich breite Verwendung gefunden und war Ausgangspunkt zur Entwicklung der Netzwerk Meta-Analyse-Technik.*

Das Krankheitsbild

Bei der systemischen Mastozytose (SM) handelt es sich um eine neoplastische Erkrankung von atypischen spindelförmigen Blut-Mastzellen mit Infiltration von Knochenmark, Haut und Organen wie der Leber, Milz, Lymphknoten und Darm.⁶ Es wird zwischen einer indolenten SM (ISM), die wenig organinvasiv ist und keinen oder einen geringen Einfluss auf das Überleben der Patient:innen hat und einer organinvasiven Form (AdvSM) unterschieden, die je nach Progressionsform nach 0,2 bis 5,7 Jahren zum Tod führt.^{6,7}

Krankheitsursache ist in 80 bis 95 Prozent von SM-Patient:innen eine Mutation des Tyrosinkinase Rezeptors (KIT) (Mutation-D816, davon >95 % KIT D816V), sowie weiteren seltenen zusätzlichen Mutationen. Die D816-Mutation führt zu einer ligandenunabhängigen KIT-Aktivierung und zu einer klonalen Expansion atypischer Mastzellen mit Organinfiltrationen.

Avapritinib ist ein hoch-selektiver und potenter Typ-I-Tyrosinkinaseinhibitor mit Aktivität gegen KIT-Exon-17-Mutationen, und insbesondere der häufigsten Mutation D816V, welcher die klonale Expansion von Mastzellen selektiv hemmt. Die therapeutischen Optionen zur Behandlung der AdvSM sind beschränkt und konzentrieren sich auf Therapien zur Symptomkontrolle. Die zielgerichtete Therapie mittels des einzig zugelassenen Multikinase-Inhibitor Midostaurin ist mit einer Gesamtansprechrate von 30 Prozent, einer Remissionsrate von < 1% und einem medianen Gesamtüberleben aller AdvSM-Patient:innen von 26,8 Monaten von beschränkter Wirksamkeit.^{8,9}

Evidenzlage im Zulassungsdossier Modul 4A von Avapritinib

Methodik und statistische Verfahren

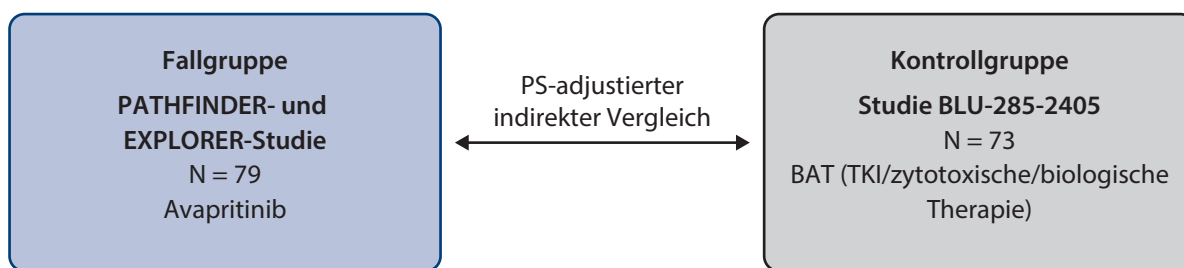
Der pU dokumentiert das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben anhand der Phase II-Zulassungsstu-

die PATHFINDER (BLU-285-2102) sowie der Dosiseskalierrungsstudie EXPLORER von Patient:innen nach einer systemischen Therapie, welche die Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib pro Tag erhalten haben mittels eines Propensity score (PS)-adjustierten indirekten Vergleich mit historischen Daten von Patient:innen mit gleichem Grundleiden aus Krankenhausakten aus der EU und den USA (BLU-285-2405).¹⁰ In den PATHFINDER- und EXPLORER-Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Arzneimittelsicherheit sowie Surrogatparametern (insbesondere Mutations-Scores) erhoben. In der historischen Kontrollstudie lagen jedoch nur Endpunktdaten zur Überlebenszeit, Dauer des Ansprechens und einem einzigen Surrogatparameter, der Tyrosinkinaseaktivität vor.

Die Studienpopulationen umfassten Patient:innen, welche gemäß der ‚Modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment‘ und des ‚European Competence Network on Mastocytosis‘ (kurz mIWG) bei Baseline als auswertbar galten, mindestens sechs Therapiezyklen mit Avapritinib zu 28 Tagen mit der Anfangsdosis von 200mg/Tag erhalten hatten, bei denen nach Behandlungsende mindestens zwei Knochenmarkpunktionen durchgeführt wurden und die zu Studienende verfügbar waren. Als Indexdatum galt das Datum des Erhalts einer ersten systemischen Therapie.

Es wurden 79 mit Avapritinib behandelte Patient:innen mit 79 Behandlungslinien (LOT, line of therapy) der PATHFINDER und EXPLORER Studie analysiert, sowie 73 Patient:innen der BLU-285-2405 Studie mit 104 LOTs, welche mit einer besten alternativen Therapie (BAT) mit alternativen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder mittels cytotoxischen oder biologischen Therapien behandelt wurden (siehe Abbildung 1). Patient:innen der BLU-285-2405-Kontrollkohorte mussten bei Baseline gemäß mIWG-Kriterien aus-

Anzahl mit Avapritinib und mit der besten alternativen Therapie (BAT) behandelter Patient:innen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) in der indirekten Vergleichsstudie



TKI, Tyrosinkinase Inhibitor; BAT, beste alternative Therapie

Quelle: Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avapritinib (AYVAKYT®) Modul 4 A. 1.4.2022.

Abbildung 1: In den PATHFINDER- und EXPLORER-Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Arzneimittelsicherheit sowie Surrogatparametern erhoben.

wertbar sein, einen Performance-Score aufweisen und eine Indexvisite von mindestens drei Monaten vor der ersten Systemtherapie sowie einen Follow-up von mindestens 168 Tagen aufweisen.

Als Indexdatum galt der Erhalt der ersten systemische Therapie im Zeitraum von 2009 bis 2021. Einige Patient:innen der BAT-Kohorten steuerten somit mehrere Therapiezyklen bei und konnten in der Folge auch mit Avapritinib behandelt werden. Laut pU wurden in der BAT-Kohorte Daten von insgesamt 161 Patienten erhoben, die zwischen 2009 und 2021 in den Studienzentren behandelt wurden, hiervon wurden 20 wegen fehlender Kovariaten ausgeschlossen. Die initiale Analyse-Population bestand somit aus 141 Patienten der BAT-Kohorte und 176 Patienten der Avapritinib-Kohorten.

Für den indirekten Vergleich der Gesamtüberlebenszeit benutzte der pU zur Adjustierung von Unterschieden der Verteilungshäufigkeit relevanter Kofaktoren zwischen den Behandlungsgruppen eine inverse Gewichtungsmethode (IPTW, Inverse Probability of Treatment Weighting) und berechnete standardisierte Differenzen für die Avapritinib- und BAT-Kohorten. Eine standardisierte Differenz von mehr als zehn Prozent wurde als relevantes Ungleichgewicht zwischen den beiden Vergleichsgruppen betrachtet. Tabelle 1 zeigt, dass für mehrere prognostische Faktoren (u.a. Tyrosinkinase), welche in den PS einfließen, nach Gewichtung weiterhin relevante Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen bestehen blieben.¹⁰

Die PS und Gewichte wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells geschätzt und die Gewichte wurden

Verteilung wichtiger Faktoren der Behandlungsindikation und Prognose im indirekten Vergleich von mit Avapritinib und der besten alternative Therapie (BAT) behandelter Patient:innen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL)

	ungewichtete Stichprobe			IPTW-gewichtete Stichprobe		
	Avapritinib (200 mg/Tag)	BAT	standardisierte Differenz	Avapritinib (200 mg/Tag)	BAT	standardisierte Differenz
Datenschnitt 20. April 2021/04. Oktober 2021						
Safety-Population						
Anzahl der Patienten N	79	73	-	77	66	-
Anzahl der Therapie- linien (LOT)	79	104		77	96	
AdvSM-Subtyp-Diagnose, n (%)						
SM-AHN	48 (60,8 %)	53 (51,0 %)	19,8 %	42,3 %	45,5 %	6,4 %
ASM	15 (19,0 %)	26 (25,0 %)	14,6 %	28,5 %	24,6 %	8,8 %
MCL	16 (20,3 %)	25 (24,0 %)	9,1 %	29,2 %	29,9 %	1,5 %
Beteiligung der Haut, n (%)						
jede Beteiligung der Haut	28 (35,4 %)	37 (35,6 %)	0,3 %	39,6 %	34,9 %	9,8 %
Leukozytenzahl, n (%)						
≥16 × 10 ⁹ /l	12 (15,2 %)	25 (24,0 %)	22,4 %	13,1 %	19,8 %	18,2 %
Tryptase im Serum, n (%)						
≥125 ng/ml	62 (78,5 %)	68 (65,4 %)	29,5 %	77,9 %	73,0 %	11,3 %
SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Mutationspanel, n (%)						
Anzahl an Patienten, die auf mind. eine Mutation getestet wurden	79 (100 %)	79 (76,0)	-	100 %	65,4 %	-
KIT-Mutation, n (%)						
getestete Patienten	75 (94,9 %)	103 (99,9 %)	-	95,9 %	99,0 %	-
Wildtyp	4 (5,3 %)	10 (9,7 %)	-	2,8 %	8,6 %	-
KIT-Mutation	71 (94,7 %)	93 (90,3 %)	-	97,2 %	91,4 %	-
ECOG						
n (%)	79 (100 %)	104 (100 %)	-	100 %	100 %	-
Mittelwert (SD)	1,2 (0,9)	1,0 (0,7)	-	1,1 (0,8)	1,1 (0,7)	-
Anämie						
n (%)	46 (58,2 %)	71 (68,3 %)	20,9 %	62,0 %	63,1 %	2,3 %
Thrombozytopenie						
n (%)	31 (39,2 %)	66 (63,5 %)	49,9 %	42,2 %	49,7 %	15,1 %

Quelle: Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avapritinib (AYVAKYT®) Modul 4 A. 1.4.2022.

Tabelle 1: In der BAT-Kohorte wurden Daten von insgesamt 161 Patienten erhoben, die zwischen 2009 und 2021 in den Studienzentren behandelt wurden, hiervon wurden 20 wegen fehlender Kovariaten ausgeschlossen.

Wahrscheinlichkeit des Überlebens von Patient:innen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) mit Avapritinib oder der besten alternativen Therapie (BAT)

	Avapritinib (200 mg/Tag)	BAT
ungewichtete Population		
Datenschnitt	20. April 2021	04. Oktober 2021
Anzahl der Patienten N	79	73
Anzahl der Therapielinien (LOT)	79	104
PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustierte Population)		
Anzahl der Patienten N	77	66
Anzahl der Therapielinien (LOT)	77	96
Ereignis, n (%)	13 (16,9)	44 (66,7)
zensierte Patienten, aufgrund des Beginns der Behandlung mit Avapritinib, n (%)	–	8 (12,1)
zensierte Patienten aufgrund eines neuen primären Malignoms nach dem Indexdatum, n (%)	–	3 (4,5)
Nachbeobachtungszeit (Monate) Median [95 %-KI]	11,2 [7,5; 15,4]	72,7 [32,8; 109,5]
Hazard Ratio (HR)	0.37 (95 %-KI 0,18–0,75)	

Quelle: Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avapritinib (AYVAKYT®) Modul 4 A. 1.4.2022.

Tabelle 2: Nach der Nachbeobachtungszeit betrug die Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben unter Avapritinib gegenüber mit BAT Behandelten 0.37 (95% KI 0.18 – 0.75).

für jede LOT durch die marginale Wahrscheinlichkeit, in der jeweiligen Behandlungsgruppe zu sein, stabilisiert. Zudem wurden die stabilisierten Gewichte an der 1. und 99. Perzentile begrenzt. Die Schätzgröße des Gesamtüberlebens wurden mit einem gewichteten Cox-Regressionsmodell mit robusten Sandwich-Varianzschätzern berechnet, in welches die Variable für die Behandlung und alle Schlüsselkovariaten einfließen, die nach der Gewichtung mit stabilisierten IPTW-Gewichten unausgewogen blieben. Auf eine grafische Darstellung der Überlappung des ungewichteten und gewichteten Datensatzes wurde vom pU verzichtet. Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben fehlen ebenso.

Studienergebnisse zum Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 und 72,7 Monaten in den Vergleichsgruppen von mit Avapritinib und mit BAT behandelten Patient:innen betrug die Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben unter Avapritinib gegenüber mit BAT Behandelten 0.37 (95% KI 0.18 – 0.75) (Tabelle 2).¹⁰ Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt der Interimsanalyse von mit Avapritinib Behandelten nicht erreicht.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,4 bzw. 14,3 Monaten waren 80,5 Prozent der Patient:innen mit SM-AHN und 75,0 Prozent der Patient:innen mit MCL am Leben.

Die Beurteilung der Evidenzlage durch den G-BA

In seinem Beschluss vom 15. September 2022 hält der G-BA fest, dass „anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche (...) keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden [kann]... da nur einarmige Daten vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. In der Gesamtschau wird für Avapritinib ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt“.¹¹

In seiner Begründung bemängelt der G-BA insbesondere eine eindeutige Definition der BAT. Desweiteren wird moniert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Vergleichskohorten insbesondere für die Bestätigungsart der AdvSM-Diagnose, messbare C-Kriterien (Blutbildanomalie wie Anämie und Thrombozytopenie), pathologische Leberwerte, klinische Kriterien (z. B. Milzvergrößerung), weitere Laborparameter, Lebensqualitätsparameter sowie Komorbiditäten uneinheitlich war.

Ebenfalls wird kritisiert, dass „keine systematische Literaturrecherche und -bewertung zur Identifizierung von Confoundern für die in der Nutzenbewertung adressierte Fragestellung vorliegt“. Bezüglich der Analyse bemängelt der G-BA, dass in der Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nach erfolgter Propensity-Score-Adjustierung bei 7 von 13 Schlüsselkovariaten als relevant definierte standardisierte Differenzen von >10% zwischen den Vergleichsgruppen bestehen blieben.

Als bedenkenswert wird das Fehlen der folgenden Kovariate in der Analyse erwähnt: BMI (Body-Mass-Index), Anzahl der Ko-Mutationen, Mastzell-Infiltration im Knochenmark oder Vorhandensein von Mastzell-Aggregaten, verschiedene Labormessungen, Komorbiditäten, mit der Mastzellaktivierung verbundene Symptome, Stammzelltransplantation, sowie der Behandlungsort der Patient:innen.

Kritische Beurteilung des Antragsverfahrens des pU und der Beurteilung durch den G-BA

Datenerhebungen aus individuellen Studien, Registern oder elektronischen Patientenakten für vergleichende Studien ohne Randomisierung werden vom IQWiG und somit auch vom G-BA für die Nutzenbewertung grundsätzlich akzeptiert, sofern „für die konkrete Fragestellung relevanten Daten in einer solchen Qualität vorliegen, dass die Auswertungen im Rahmen einer Registerstudie ausreichend sicher interpretierbar sind“.⁵ Bezüglich der zu verwendenden statistischen Modelle beschränkt sich das IQWiG auf sehr allgemeine wenig detaillierte Vorgaben und ist bezüglich der verschiedenen Modelle zur Adjustierung von Confoundern (z. B. Propensity Score) offen.

Es ist offensichtlich, dass ein detailliertes Studienprotokoll mit systematischer Identifikation und dem Einschluss aller relevanter Confounder, sowie ein nachvollziehbarer statistischer Analyseplan für alle patientenrelevanten Endpunkte die Voraussetzung einer AMNOG-Eingabe bilden. Die Bedeutung des methodischen Vorgehens zur Beseitigung sowie der transparenten Darstellung der Minimierung von Biases, welche für Protokollentwicklung und Analyse spezielle von observationellen Studiendaten bedeutsam sind, wurde in einem früheren Beitrag des Autors dargestellt.¹² Hier sollen insbesondere die Problemstellen der Eingabe zur Avapritinib und Möglichkeiten zu deren Verbesserung erläutert werden.

Aus den Flow-Diagrammen der Safety Population von mit Avapritinab behandelten Patient:innen ist nicht schlüssig ersichtlich, welche Kriterien zum Einschluss von Patient:innen in die finale Analyse führte und gleiches gilt für die Kontrollkohorte. Da rund 50 Prozent der Safety Population nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt wurde, stellen sich Fragen zur externen Validität der Ergebnisse. Zudem enthielt die PATHFINDER-Studie zwei Kohorten mit

Patient:innen (n = 63) mit C-Kriterien und ohne C-Kriterien (n = 40). Für den Endpunkt des Gesamtüberlebens erfolgte hier keine stratifizierte Analyse, was aufgrund der prognostischen Unterschiede jedoch wünschbar gewesen wäre. Um das Risiko eines Selektionbias zu minimieren, wurden insgesamt acht Patient:innen in der Kontrollkohorte, die später Avapritinib erhielten in dieser Gruppe eingeschlossen und bei Erhalt des Studienmedikamentes zensiert. Da Patient:innen der Kontrollkohorte mehrere systemische Behandlungen erhalten konnten, wurde eine robuste Varianzschätzmethode verwendet.

Bezüglich vorhergehender systemischer Therapien mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin und Cladribin, einer zytotoxischen Substanz bestanden in den Vergleichskohorten erhebliche Unterschiede: Midostaurin war bei Avapritinib-Behandelten die relevant häufigere erste systemische Therapie. Diese scheint jedoch gemäß einer Analyse von bundesdeutschen Registerdaten effektiver zu sein als eine Therapie mit Cladribin.¹³ Zudem ist das Nebenwirkungsprofil mit Behandlungsabbrüchen unter Midostaurin¹⁴ gravierender als unter Cladribin¹⁵. Diese Konstellation begünstigt einen Selektionsbias, bei welchem mit Midostaurin Behandelte theoretisch eher einer Therapie mit Avapritinib zugeführt werden.

Das Fehlen einer systematischen Literatursuche zur Identifikation von Confoundern war ein Kritikpunkt des G-BA. Für die ASM, besteht ein ‚globaler prognostischer Score für das Gesamtüberleben‘ (GPSM-OS), der an einer umfangreichen Diagnose- und Validierungskohorte mit jeweils 422 und 853 Patient:innen entwickelt wurde und die jeweils singular unabhängig prognostischen Variablen Hämoglobin ≤ 110 g/L, alkalische Serum Phosphatase ≥ 140 IU/L, und mindestens eine der folgenden Mutationen SRSF2, ASXL1, RUNX1, oder DNMT3A umfasst.¹⁶ Der C-Index, ein Maß zur Bemessung der Güte eines prognosti-

schen Skores, betrug für den GPSM-OS Gesamtüberleben für Patient:innen mit einer ASM 0-72 [0-66–0-78].

Leider fehlte in der vorliegenden Studie für ein Viertel der Kontrollkohorte die Mutationsdaten und die alkalische Serum Phosphatase; ein Proxy-Parameter für die Knocheninfiltration. In der prognostischen GPSM Studie war die Serum Tryptase Konzentration, welche mit der Mastzelllast korreliert ein prognostischer Marker für das progressionsfreie, nicht aber für das Gesamtüberleben.¹⁶ Die wichtige GPSM-Studie wurde vom pU nicht in die Analyse mit einbezogen.

Nach dem Gewichtungungsverfahren bestand zwischen den Vergleichsgruppen für einige gewichtige Kovariate (z.B. Leukozytenzahl, Thrombozytopenie, Tyrosinkinase) immer noch eine über 10-prozentige Differenz. Dies veranlasste den pU zu dem ungewöhnlichen Schritt, diese Variablen zusätzlich zur PS Gewichtungsvariable in das logistische Regressionsmodell aufzunehmen. Es ist unklar, ob diese Variablen somit eventuell zweifach in das Modell aufgenommen wurden. Derartige mangelhafte Modellspezifikationen erhöhen jedoch das Risiko eines Bias.^{17,18} Aufgrund der Wahl einer historischen Kontrollgruppe fehlten Werte für sowohl wichtige Kovariate als auch Endpunkte. Detailangaben zu den Imputationsverfahren von fehlenden Kovariaten konnten nicht identifiziert werden.

Trotz der datenbedingten methodischen Begrenztheit des vorliegenden indirekten Vergleichs und einer beschränkten Beobachtungszeit gibt es Hinweise, dass Avapritinib mehrere Krankheitsparameter relevant verbessert, wie die Reduktion der Knochenmarksinfiltration und die Verbesserung der Hämatopoese, der Reduktion wichtiger Surrogatparameter wie Serum Tryptase und die KIT D816V Mutation, als auch einer 20 Prozent-Vollremissionsrate. Diese Veränderungen geben berechnete Hoffnung auf eine verlängerte Ansprechrate, verbesserte Prognose und Lebensqualität von mit Avapritinib Behandelten.

Profil eines Target Trial-Protokolls: Spezifikation und Emulation basierend auf Daten einer Beobachtungsstudie

Protokoll-Komponenten	Beschreibung	Beispiel: ASM, SM-AHN oder MCL	
		Spezifikation	Emulation mittels Kohortenstudie
Einschlusskriterien	Wer wird in die Studie eingeschlossen?	Individuen ≥ 18 Jahre mit ASM, SM-AHN oder MCL mit ≥ 1 systemischer Therapie*	Gleich wie für Spezifikation
Behandlungsstrategien	Welche Interventionen werden einzuschliessende Individuen erhalten?	Behandlung mit Avapritinib Behandlung mit BAT [#]	Gleich wie für Spezifikation Relevante Confounder sind bei Zeitpunkt 0 und zeitabhängige Confounders [‡] sind im Follow-up definiert und erhoben
Behandlungszuordnung	Wie werden einzuschliessende Individuen einer Intervention zugeordnet?	Einzuschliessende Individuen werden offen zu einer der zu prüfenden Interventionen randomisiert	Einzuschliessende Individuen werden derjenigen Intervention zugeordnet, für welche die Daten zum Zeitpunkt 0 kompatibel sind
Endpunkte	Welche Endpunkte werden für einzuschliessende Individuen zwischen den Behandlungsgruppen verglichen?	Tod	Gleich wie für Spezifikation
Follow-up	In welchem Zeitraum werde einzuschliessende Individuen in der Studie nachverfolgt?	Vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Todeszeitpunkt, Verlust des Follow-up, administrative Zensurierung, je nachdem was zuerst eintritt	Gleich wie für Spezifikation Benötigte Daten: Datum des Ende des Follow-up oder Zensurierung
Kausaler Estimand	Welche konterfaktischen Kontraste werden gemessen?	Intention to treat-Effekt (Effekt der randomisierten Interventionszuordnung) Per protocol-Effekt (Effekt der Intervention wie im Protokoll zugeordnet)	Beobachtend gleich dem per protocol-Effekt
Statistische Analyse	Wie werden die konterfaktische Kontraste geschätzt?	Intention to treat-Analyse Per protocol-Analyse (bedingt Adjustierung für Confounder bei Randomisierung und Confounder nach Randomisierung)	Gleich wie per protocol-Analyse (bedingt Adjustierung für Confounder bei Randomisierung und Confounder nach Randomisierung)

*Geltende systemische Therapie und/oder ihre Komponenten sind zu definieren; [#]BAT ist gemäss Konsultation mit Expert:innen und G-BA exakt (mit Ein- und Ausschlusskriterien) definiert; [‡]Confounder sind nach systematischer Literatursuche und Expertenbefragung identifiziert und mittels directed acyclic graphs (DAG) in einem kausalen Diagramm spezifiziert und hierarchisiert;
ASM, aggressive systemische Mastozytose; SM-AHN, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie;
MCL Mastzelleukämie

Quelle: Hernan MA. Methods of Public Health Research - Strengthening Causal Inference from Observational Data. N Engl J Med. 2021;385(15):1345-1348.

Tabelle 3: Im Prinzip kann jede klinische Fragestellung in einen randomisierten Target Trial gekleidet werden. Ist eine Randomisierung nicht möglich, kann anhand von Beobachtungsdaten ein Target Trial emuliert werden.

Alternative Ansätze observationeller Datenanalysen bei indirekten Vergleichen

Der hier diskutierte Antrag zeigt die methodologischen Probleme und Biases eines indirekten Vergleichs basierend auf historischen Vergleichsdaten aus Patient:innenakten von mehreren Behandlungszentren. Nachfolgend sollen die Grundprinzipien alternativer Ansätze einer stringenteren Datenanalyse – skizzenhaft – vorgestellt werden. Im Prinzip kann jede klinische Fragestellung wie die hier vorliegende eines Überlebensvorteils von Avapritinib bei Patient:innen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) im Vergleich zu einer BAT in einen randomisierten Target Trial gekleidet werden (siehe Tabelle 3). Ist eine Randomisierung nicht möglich, kann anhand von Beobachtungsdaten ein Target Trial emuliert werden.¹⁹

Darunter verstehen wir die Entwicklung einer Vergleichsanordnung anhand von Beobachtungsdaten, die bis auf die fehlende Randomisierung, in der Versuchsanordnung die größtmögliche Annäherung an einen pragmatischen RCT aufweist. Target Trials können nur als pragmatische Trials begriffen werden, welche keine Placebogruppe, keine verblindete Patientenzuordnung und keine verblindete Endpunktbestimmung aufweisen – Dinge, welche sich in der klinischen Praxis auch nicht zutragen.²⁰

Die Randomisierung der Vergleichsgruppen garantiert die Vergleichbarkeit von Behandlungsgruppen gegenüber allen bekannten und unbekanntem Confoundern und erlaubt die Feststellung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Exposition (Intervention) respektive keiner Exposition (Kontrollgruppe) und einem Outcome. Die Messung möglichst aller relevanter Confounder vor Beginn einer Exposition (d.h. der Intervention von Interesse oder Kontrollbehandlung) erlaubt in einem Target Trial die wei-

test mögliche Kontrolle eines Selektionbiases. Ein weiterer Vorteil der Randomisierung ist der eindeutige Beginn der Exposition (Zeitpunkt 0 bei Randomisierung). Diesem Punkt kommt bei der Bestimmung eines kausalen Zusammenhangs bei observationeller Datenanalyse eine wichtige Bedeutung zu.

Grundvoraussetzung der Target Trial-Emulation ist in einem ersten Schritt die Entwicklung eines Target Trial-Protokolls, welches Einschlusskriterien, die zu untersuchenden Behandlungsstrategien, Zeitpunkt des Probandeneinschlusses und Zensurierung des Follow-ups, Endpunkte, und kausale Kontraste oder Estimands in einem Analyseplan festhält, um die kausale Fragestellung (Wirkung von Behandlung A gegenüber B in Population Z bezüglich Outcome Y) zu beantworten.

Der zweite Schritt ist dann die Emulation des Trials anhand observationeller Daten mittels der Identifikation der einschließbaren Individuen, der Behandlungszuteilung (wie in der Praxis erfolgt und dokumentiert), der Definition des Follow-ups ab Behandlungsbeginn bis Zensurierung und der Adjustierung für relevante Confounders bei Einschluss, und wenn nötig zeitabhängiger Confounders während des Follow-ups. Große Bedeutung kommt dem Zeitpunkt des Einschlusses bei, um einen Immortal Bias zu vermeiden.²⁰ Für jedes für die jeweilige Therapie (Behandlung A oder B) in Frage kommende Individuum gilt als ‚Zeitpunkt 0‘ derjenige Zeitpunkt, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt sind und eine Behandlung (mit A oder B) erfolgt. Diese Strategie vermeidet, dass Individuen, welche vor dem Zeitpunkt 0 bereits relevante Vortherapien oder die zu evaluierende Therapie erhalten haben (sogenannte ‚Prevalent Users‘) mit ‚Never Users‘ verglichen werden.

Individuen können über einen längeren Zeitraum oder mehrmals für eine der beiden Therapien (A oder B) eines Target Trials einschließbar sein. In diesem Fall kann z. B. nur

die erste oder an einem zufälligen Zeitpunkt bestehende Therapie gewählt werden. Besteht in einer Kohorte eine fixe Datenerhebung (z.B. alle sechs Monate) kann zu jedem fixen Zeitpunkt der Datenerhebung mittels eines Nested Trial-Verfahrens ein neuer Trial emuliert werden.

Bei variablen multiplen Messpunkten, kann z.B. ein kurzer fixer Zeitrahmen (z. B. ein Monat) gewählt und zu jedem neuen Zeitpunkt ein Trial emuliert werden.²¹ D.h. ein derart konstruierter Target Trial kann aus X Sub-Trials konstruiert werden entsprechend der Anzahl der in Fragen kommenden Messpunkte.

Der letztere Ansatz erhöht die Effizienz eines Target Trials, bedingt jedoch notwendige Adjustierungen der Varianzschätzer. Ebenso besteht die Möglichkeit, Toleranzfristen (Grace Period) z. B. plus drei Monate von Zeitpunkt 0 in einen Target Trial einzubauen. Für diesen Zeitraum ist ein Individuum für beide Behandlungsstrategien (A oder B) einschließbar. Tritt in der Grace Period der interessierende Endpunkt ein, kann das Individuum nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsstrategie zugeordnet werden. Als Alternative besteht die Möglichkeit, zwei Kopien (Klone) für dieses Individuum anzulegen und jeden Klon einer Behandlungsstrategie zufallsmäßig zuzuordnen.

Klones werden dann zu dem Zeitpunkt gestoppt und zensuriert, der mit der zugeordneten Behandlungsstrategie konsistent ist. Potenzielle Biases durch dieses Informative Censoring müssen mittels zeitabhängiger Confounderadjustierung und inversem Gewichtungungsverfahren kontrolliert werden.²² Es ist offensichtlich, dass der Ansatz des Einbezugs von Grace Periods und Cloning nicht mit einer Intention to Treat-Analyse vereinbar ist und daher einen per protocol-Effekt eines Target Trials schätzt.

Die Adjustierung von unterschiedlichen Verteilungen der Confounder bei Einschluss oder im Verlauf erfolgt mit inversen Gewichtungungsverfahren wie PS, Marginal Structe-

red-Modellen oder g-estimation.^{22,23} Target Trial-Emulation kann nur dann zu einer transparenteren und verbesserten Abschätzung eines Behandlungsnutzens mittels observationeller Daten führen, wenn alle relevanten Confounders gemessen wurden und das Problem fehlender Daten begrenzt ist. Deshalb basiert eine Target Trial-Emulation idealerweise auf prospektiv erhobenen Daten einer Kohortenstudie oder eines Patient:innenregisters von hoher Datenqualität.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Diese kritische Bewertung eines AMNOG-Antrages, der auf Daten von nicht randomisierten kontrollierten Studien basierte, beschränkt sich auf die methodologischen und analytischen Aspekte eines indirekten Vergleichs einer einarmigen Studie mit einem historischen Kontrollarm bezüglich eines Endpunktes, dem Gesamtüberleben.

Eine Gesamtbeurteilung der Evidenz, insbesondere zu den vom Antragsteller vorgelegten Daten zu den Nebenwirkungen – welche hier nicht beurteilt wurden – war nicht Ziel der vorliegenden Analyse. Deshalb wird auch nicht zum Entscheid des G-BA zum Antrag zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Avapritinib Stellung bezogen. Die durch die Wahl einer historischen Vergleichsgruppe aus Krankenhausakten resultierenden methodischen Probleme und Biases verdeutlichen die Notwendigkeit alternativer Ansätze des Studiendesigns beispielsweise mittels einer Target Trial-Emulation.

Die französische Haute Autorité de Santé (HAS) hat kürzlich ihre Anforderungen bezüglich des Gebrauchs von Target Trial-Emulationen für HTA-Berichte, die nicht auf randomisierten kontrollierten Daten beruhen, formuliert.²⁴ Ein entscheidender erster Schritt des Verfahrens gemäß HAS ist die Begründung der Nicht-Durchführbarkeit einer Randomisierung durch den Antragsteller. Im Weiteren werden

die Grundbedingungen einer Analyse mittels externer Kontrollen unter Verwendung einer Target Trial-Emulation erläutert. Verschiedenste HTA-Organisationen in der EU betonen die Ausnahmesituation für Anträge, welche nicht auf randomisierter Evidenz beruhen.

Insbesondere bei Orphan Drugs und Diseases stellt sich jedoch die Frage von verbindlicheren Kriterien, welche Anträge basierend auf nicht randomisierter Evidenz eine faire Chance für Kassenvergütung gewähren. Ein derartiger Kriterienkatalog müsste zwingend mit der Schaffung weiterer detaillierter Kriterien der Protokollentwicklung z. B. mittels Target Trial-Emulation und der Datenanalyse observationeller Studien verbunden sein. Zwingend mit diesem Schritt wäre auch für Beobachtungsstudien angepasste Beurteilungskriterien bezüglich der Datenanalyse sowie internen und externen Validität der Ergebnisse.

Bestehende Validitätskriterien, welche die Biasanfälligkeit von Ergebnissen nach Kriterien von RCTs beurteilen, wie verblindete Randomisierung, verblindete Intervention und Endpunktbestimmung, sowie eine Intention to Treat-Analyse, sind für die Beurteilung der Validität von Beobachtungsstudien nicht zielführend. Dementsprechend müssten beispielsweise die AMNOG-Antragsvorlagen speziell für Eingaben von auf Beobachtungsstudien beruhenden Anträgen überarbeitet werden. Auffällig ist ebenfalls, dass Antragsteller berichten, das Reporting ihrer auf Beobachtungsstudien beruhenden Anträge an den methodischen Kriterien des STROBE-Statements (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) auszurichten, jedoch die Darstellung von Methodik und Transparenz der Datenanalyse den STROBE-Kriterien meist nicht genügen.²⁵

Prominente Beispiele der Zulassung von Substanzen durch die FDA oder EMA, welche nicht auf randomisierten Studien basieren, unterstreichen die Bedeutung und Zu-

nahme von Zulassungsverfahren neuer Arzneimittel bei Abwesenheit von Evidenz aus RCTs.^{26,27} Die Formulierung verbindlicher detaillierter Kriterien zur Dokumentation des Zusatznutzens von innovativen Medikamenten, welche nicht auf randomisierter Evidenz beruhen, ist zwingend. Zudem müssen auf observationellen Daten basierende Anträge methodologisch verbessert werden. Hierbei ist auch das Augenmerk auf eine prospektive Datenerhebung im Rahmen von Registern zu richten, welche für die jeweils relevanten Krankheitsbilder voranzutreiben ist.

Eine Standardisierung der Datenerhebung ist auch im Sinne eines Qualitätsmanagements von Bedeutung und verbessert die klinische Forschung im Bereich von Real World Evidence. Gleichzeitig sollte von Seiten der Prüfer erwartet werden können, dass Anträge, welche den methodologischen und datenanalytischen Ansprüchen für Beobachtungsstudien genügen und eine verlässlichere Abschätzung eines Zusatznutzens ermöglichen, eine reelle Chance auf Kassenzulässigkeit erhalten können.

Literatur

¹ What is a rare disease? 2023 accessed March 7, 2023.

<https://go.sn.pub/NBuMaq>. Accessed March 7, 2023.

² Julian E. RA, Bussilliat P, Ruof J. Umgang mit best-verfügbare Evidenz in der AMNOG-Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Eine Analyse von Verfahren ohne Vorliegen einer randomisiert-kontrollierten Studie. Unpublished manuscript. 2023.

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). General methods; draft version 7.0. 2023.

⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. 5.9.2014.

⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).- Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. Auftrag: A19-43. Version: 1.1. Stand: 13.05.2020 [27.10.2021]

https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke--der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1-pdf?rev=117386 [accessed March 7, 2023]. 2020.

⁶ Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk

stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(4):508-525.

⁷ Onkologie DGfHum. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Avapritinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittene systemische Mastozytose). 24. Juli 2022.

⁸ GmbH. NP. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt®) 6.10.2017.

⁹ EMA. Rydapt, INN-midostaurin - europa.eu Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2017.

¹⁰ Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avapritinib (AYVAKYT®) Modul 4 A. 1.4.2022.

¹¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie). 15. September 2022.

¹² Bucher HC. Bemessung des Zusatznutzens von Arzneimitteln ohne RCT – ein Fallbeispiel. *Interdisciplinary platform on benefit assessment AMNOG: Finanzstabilisierung – neue Behandlungsparadigmen.* März 2023;16:48-59.

¹³ Lubke J, Schwaab J, Naumann N, et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1783-1794.

¹⁴ Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist.* 2018;23(12):1511-1519.

¹⁵ Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol.* 2022;196(4):975-983.

¹⁶ Munoz-Gonzalez JJ, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: A retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e194-e204.

¹⁷ Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ.* 2019;367:l5657.

¹⁸ Waernbaum I. Model misspecification and robustness in causal inference: comparing matching with doubly robust estimation. *Stat Med.* 2012;31(15):1572-1581.

¹⁹ Hernan MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *JAMA.* 2022;328(24):2446-2447.

²⁰ Hernan MA. Methods of Public Health Research - Strengthening Causal Inference from Observational Data. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1345-1348.

²¹ Danaei G, Rodriguez LA, Cantero OF, Logan R, Hernan MA. Observational data for comparative effectiveness research: An emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(1):70-96.

²² Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016;183(8):758-764.

²³ Hernán MA RJ. *Causal Inference.*: Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2016.

²⁴ Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evid Based Med.* 2023. <https://go.sn.pub/gR9AUy>

²⁵ von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-1457.

²⁶ Food and Drug Administration. Real World Evidence. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> [accessed March 8, 2023]. 2021.

²⁷ Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence - Where Are We Now? *N Engl J Med.* 2022;386(18):1680-1682.

Quo vadis, HTA? Diskussionsschwerpunkte mit den Referenten

Professor Dr. Dr. Christian Dierks | Managing Partner Dierks+Company,
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Medizinrecht

Vor dem Hintergrund der sich in Umsetzung befindlichen EU-HTA-Verordnung und der drei Präsentationen von Stefan Lange („EU HTA & AMNOG – Stand zur Methodenentwicklung“), Bernhard Wörmann („Methodologische Eckpunkte für D & EU - Sicht der Fachgesellschaften“) und Sandro Gsteiger („Pain Points EU HTA aus Sicht der Health Technology Developer“) wurden im Rahmen der Panel-Diskussion die nachfolgenden drei Fragenkomplexe reflektiert:

Was ist das akzeptable Maß an Unsicherheit in der Nutzenbewertung?

- Die Unsicherheit kennt das Recht im Rahmen der Kausalitätsbewertung für die Zuordnung von Handlung und Haftung einerseits und zur Begründung von Ansprüchen andererseits. Während im Strafrecht Zweifel eine Sanktion ausschließen – hier ist eine „an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit“ gefordert – ist für Zurechnung von Schadensersatzansprüchen ein „für das praktische Leben brauchbares Maß von Gewissheit, das vernünftigen Zweifeln Einhalt gebietet, freilich ohne sie völlig auszuschließen“ ausreichend.
- Aus Sicht des Patienten, der mit einer innovativen Therapie behandelt werden möchte, besteht gegenüber dem sozialen Sicherungssystem ein Anspruch dann, wenn bezüglich des Nutzens „mehr dafür als dagegen“ spricht. Das Bundesverfassungsgericht hat dies in seiner Nikolaus-Entscheidung auf den Punkt gebracht, dass Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, auch eine nicht anerkannte Leistung beanspruchen können, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht

auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Berücksichtigen wir dieses relativ niedrige Maß bei der Bewertung der Unsicherheit ausreichend?

- Im Panel wurde erörtert, dass das Maß an akzeptabler Unsicherheit krankheits- und kontextabhängig bewertet wird. Daraus ergeben sich zum Beispiel für die Therapie des Mammakarzinoms andere Anforderungen als bei Orphan Diseases. Hier liegt auch die Rationale für die Privilegierung der Orphan Drugs.



Professor Dr. Dr. Christian Dierks ist Rechtsanwalt, Fachanwalt für Sozialrecht, Fachanwalt für Medizinrecht, Facharzt für Allgemeinmedizin. Seit 2003 Professor für Gesundheitssystemforschung an der Charité Berlin. Vertritt und berät seit 2011 in Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Mitglied der European Access Academy.

Haben wir den richtigen Umgang mit den potenziellen Conflicts of Interest?

- *Das gegenwärtige bestehende Konzept der Col-Bewertung sieht keine Auswahlmechanismen für die zu beteiligenden Experten vor. Für die Feststellung eines Interessenkonflikts ist es nach der Verordnung ausreichend, dass der Experte ein „Interesse“ an der Thematik der zu bewertenden Technologie hat. Nach der Feststellung dieses Interesses ist der Ausschluss des Experten die gegenwärtig einzig vorgesehene Konsequenz. Die Frage ist hier, ob dieses System ausreichend Expertise bereitstellen kann oder ob ein differenzierter Ansatz zur Expertenauswahl und Umgang mit den Konflikten erforderlich ist.*
- *Im Panel wurde diese Frage besprochen und darauf hingewiesen, dass ausreichend Möglichkeiten bestünden, „Eminenz-basierte“ Äußerungen auszugrenzen und ausschließlich Evidenz zur Geltung zu bringen. Nach Ansicht des Fragestellers besteht hier weiterer Diskussionsbedarf.*

- *Im Panel wurde im Wesentlichen bestätigt, dass dies positive Anreize senden könnte, zumal eine „Überforderung“ absehbar ist. Allerdings sei dies eine Angelegenheit der Mitgliedstaaten.*
-

Bedarf es einer Vergütungsstruktur für die zu involvierenden Experten/Fachgesellschaften/Patientenorganisationen und anderer, die sich an der Nutzenbewertung beteiligen?

- *Angesichts der knappen personellen Ressourcen stellt sich die Frage, ob das in Deutschland bereits gelebte Modell eines finanziellen Ausgleichs für den Input der Experten auf die EU-Ebene transportiert werden sollte.*

EU HTA & AMNOG – Stand zur Methodenentwicklung

Dr. Stefan Lange | Stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Im Beitrag werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede in spezifischen methodischen und prozeduralen Aspekten zwischen dem AMNOG- (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-) Verfahren und der gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung („EU HTA“) beleuchtet. Da sich die „Gremien“ des europäischen Verfahrens (Koordinierungsgruppe, Subgruppen) gerade erst gebildet haben und noch eine Reihe von Durchführungsrechtsakten auf Unionsseite zu erlassen sind, kann das nur ein Augenblicksbild abgeben. Grobe Eckpunkte einer Nutzenbewertung sind zwischen beiden Regulierungswerken vergleichbar.

Einleitung

Im Januar 2022 ist die Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (kurz: HTAR) in Kraft getreten. Sie gilt ab dem 1. Januar 2025.¹ Damit wird nach drei sogenannten Joint Actions (JA) erstmalig ein gemeinsames HTA (Health Technology Assessment) durch die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) auf eine gesetzliche Grundlage gestellt. Nach Auslaufen der 3. JA im September 2021 erfolgten als Dienstleistungsvertrag zwischen der EU und einem Konsortium von 13 HTA-Organisationen aus zwölf Mitgliedsstaaten (EUnetHTA 21), die an den bisherigen JA beteiligt waren, weitere intensive Vorarbeiten, um die Voraussetzungen für die gemeinsamen Bewertungen (Joint Scientific Assessments, JCAs) zu verbessern. EUnetHTA 21 wird am 16. September 2023 auslaufen.²

Im Rahmen von EUnetHTA 21 wurden zahlreiche methodische und prozedurale Guidelines entwickelt,³ wobei die Schwierigkeit bestand, dass eine Reihe von Rahmenbedingungen während der Vertragslaufzeit noch nicht feststanden bzw. weiterhin noch nicht feststehen. Beispielsweise sind durch die EU-Kommission noch sogenannte Durchführungsrechtsakte (tertiäre Rechtsakte) auszuarbeiten, die Konkretisierungen des gesetzlichen Rahmens beinhalten. Zudem muss sich noch das Zusammenspiel zwischen dem HTAR-Sekretariat der EU-Kommission und den „Gremien“ der HTAR (Koordinierungsgruppe, Subgruppen) etablieren. Es wird Aufgabe der Koordinierungsgruppe sein, mit Unterstützung durch die Subgruppen die anzuwendenden Guidelines und Verfahrensabläufe zu verabschieden (Artikel 3 Abs. 7 HTAR). Ziel ist es, dabei soweit als möglich auf die Vorarbeiten aus EUnetHTA 21 zurückzugreifen. Im Folgenden wird exemplarisch dargelegt, welche methodi-

schen Gemeinsamkeiten und Unterschiede es zwischen dem deutschen (AMNOG) und dem europäischen Rechtsrahmen (HTAR) gibt.

PICO

Gemäß den internationalen Standards wird die wissenschaftliche Frage, die durch ein HTA beantwortet werden soll, auf Basis des sogenannten PICO-Schemas bestimmt. Das heißt, es müssen die Anwendungssituation (Population), die zu bewertende Intervention, eine Vergleichsintervention (Comparator) und die interessierenden Endpunkte (Outcomes) definiert werden. Entsprechende Ausführungen ergeben sich (teils implizit) im AMNOG und in der HTAR. In Paragraf 35a Abs. 1 des Sozialgesetzbuch V (SGB V) heißt es

beispielsweise: „... Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ...“; und in Paragraf 2 (Abs. 3) der AM-NutzenV werden die Endpunkte klar vorgegeben: „Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. In der HTAR wird das PICO-Schema in Artikel 8 Abs. 6 recht explizit aufgegriffen, allerdings ist dort eher allgemein von „gesundheitsbezogenen Endpunkten“ die Rede.

Sehr zentral ist, dass in Artikel 8 Abs. 6 der HTAR eindeutig vorgegeben ist, dass „... Der Bewertungsumfang inklusiv sein und den Bedürfnissen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Parameter sowie auf die vom Entwickler der Gesundheitstechnologie vorzulegenden Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise entsprechen [muss]“. Das bedeutet nichts anderes, als dass es für verschiedene Mitgliedsstaaten unterschiedliche PICO geben kann, die durch die pharmazeutischen Unternehmer (pUs) in ihren Dossiers adressiert werden müssen.

Dies findet sich – wenngleich in anderem Kontext – auch im Erwägungsgrund 28 der HTAR: „(Beispielsweise könnte der Bericht über die gemeinsame klinische Bewertung mehrere Komparatoren umfassen, von denen für einen bestimmten Mitgliedstaat nur einige relevant sind)“. In EU-netHTA 21 wurde daher ein Prozess entwickelt, der die Entwicklung und Zusammenführung der für das Dossier und die Bewertung erforderlichen Fragestellungen beschreibt.⁴

Evidenzbasis

Im Erwägungsgrund 35 der HTAR wird eine klare Präferenz für die Evidenzbasis formuliert: „Für die Durchführung der gemeinsamen klinischen Bewertung eines Arzneimittels



Dr. Stefan Lange, 1982 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf; 1989 bis 1993 Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums in Wuppertal. 1993 bis 2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Wissenschaftlicher Assistent an der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum. 1994 Promotion; 2003 Habilitation und Venia legendi für „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“. Seit 2004 bis heute IQWiG, seit 2005 Stellvertretender Institutsleiter.

sollten vorzugsweise direkt vergleichende klinische Studien, die randomisiert und verblindet sind sowie eine Kontrollgruppe umfassen, und deren Methodik den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht, in Betracht gezogen werden“. Das entspricht im Wesentlichen den Wünschen aus dem AMNOG, wobei in den einschlägigen Regelungen (Paragraf 35a SGB V und AM-NutzenV) von „klinischen Prüfungen“ bzw. „klinischen Studien“ sowie den Zulassungsstudien die Rede ist.

In beiden Regulierungswerken werden jedoch auch Ausnahmen vom „Goldstandard“ randomisiert kontrollierte Studie (RCT) zugelassen, so in der HTAR: „Diese Herangehensweise sollte jedoch verfügbare Beobachtungsstudien, auch solche auf der Grundlage von Daten aus der Praxis, nicht von vornherein ausschließen“ (Erwägungsgrund 35 HTAR) bzw. im AMNOG „Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen“ (Paragraf 5 Abs. 5 AM-NutzenV).

Seit 2019 ist für die frühe Nutzenbewertung die Forderung durch den G-BA nach einer sogenannten anwendungsbegleitenden Datenerhebung (abD) gesetzlich verankert, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens für Orphan Drugs und Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapeutic Medicinal Products, ATMPs) erlauben soll, wenn die Datenlage dies zum Zeitpunkt der (frühen) Nutzenbewertung noch nicht zulässt.⁵ Die abDs dürfen nicht randomisiert sein,⁶ eine recht erstaunliche Festlegung.

Darüber hinaus ist beiden Regulierungswerken gemein, dass die Bewertungen „eine Analyse der wissenschaftli-

chen Unsicherheiten sowie der Belastbarkeit und Grenzen der Nachweise (z. B. interne und externe Validität) umfassen“ (Erwägungsgrund 28 HTAR) bzw. „Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt“ (Paragraf 5 Abs. 6 AM-NutzenV).

Orphan Drugs

Ein wichtiger Unterschied zwischen HTAR und AMNOG besteht im Umgang mit Orphan Drugs. Im Erwägungsgrund 24 der HTAR wird der Erwartung Ausdruck verliehen, dass „Die Methoden zur Durchführung gemeinsamer klinischer Bewertungen und gemeinsamer wissenschaftlicher Beratungen dahingehend angepasst werden [sollten], dass auch Besonderheiten neuer Gesundheitstechnologien berücksichtigt werden, für die einige Daten möglicherweise nicht ohne Weiteres verfügbar sind. Dies kann unter anderem bei Arzneimitteln für seltene Leiden, Impfstoffen und Arzneimitteln für neuartige Therapien der Fall sein“. Ein spezifisches „Orphan-Privileg“ wie im AMNOG (wenngleich das nach Überschreiten einer gewissen Umsatzschwelle auch nur passager ist), dass nämlich ein Zusatznutzen qua Gesetz gegeben und damit der Bewertungsumfang auf die Zulassungsstudien ohne Festlegung einer zVT zu beschränken ist (Paragraf 35a Abs. 1 SGB V), gibt es also nicht. Hier wird noch zu klären sein, wie gemeinsame europäische Bewertung bzw. deren Ergebnis und der deutsche AMNOG-Prozess aufeinander abgestimmt werden (können). Eine abD ist jedenfalls gegenwärtig auf europäischer Ebene nicht vorgesehen.

Übertragbarkeit

Eine weitere Spezifikation aus dem ANMOG findet keine (zumindest explizite) Entsprechung in der HTAR: In Paragraph 5 Abs. 5a der AM-NutzenV ist vorgesehen, dass „Bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung ... der Gemeinsame Bundesausschuss [prüft], ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann“.

Im Rahmen von EUnetHTA 21 wurde zwar eine Guideline zur Anwendbarkeit von Evidenz entwickelt, die grundsätzlich auch solche Fragen berühren könnte, sie beschränkt sich jedoch gegenwärtig auf den Umgang mit Aspekten der Multiplizität,⁷ die bei Bewertungen innerhalb des AMNOG-Verfahrens nur eine geringfügige Rolle spielen. Das bedeutet umgekehrt für das AMNOG-Verfahren, dass ggf. zu klären ist, wie mit Hinweisen zu Multiplizitätsproblemen bei gemeinsamen europäischen Bewertungen umzugehen ist. Diese Guideline offenbart darüber hinaus zwei mögliche Herangehensweisen an eine Bewertung, die sich grundlegend voneinander unterscheiden: Einerseits die Bewertung auf Basis einer oder mehrerer einzelner (Original-)Studien unter Berücksichtigung der in diese(r) Studie(n) festgelegten statistisch-methodischen Herangehensweise(n) (z. B. eben der Umgang mit dem Multiplizitätsproblem), andererseits die Bewertung als sogenannte Evidenzsynthese mit eigenen methodischen Festlegungen (z. B. regelhaft keine Berücksichtigung des Multiplizitätsproblems). Letzteres entspricht im Prinzip dem Vorgehen von IQWiG und G-BA im Rahmen des AMNOG. Die Harmonisierung der beiden Herangehensweisen wird eine zentrale Aufgabe der HTAR-Koordinierungsgruppe und der

zuständigen Subgruppen in den kommenden Jahren bilden.

1-armige Studien (unverbundene Netzwerke)

Eine besondere im Rahmen von EUnetHTA 21 erarbeitete Guideline formuliert eine klare Position zum Stellenwert von 1-armigen Studien für den Fall unverbundener Netzwerke (nicht adjustierte indirekte Vergleiche), eine in den letzten Jahren von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zunehmend für die Zulassung akzeptierte Evidenzbasis, insbesondere bei ATMPs. Die Guideline beschreibt, dass Analysen solcher nicht adjustierter indirekter Vergleiche auf sehr starken Annahmen beruhen, die in nahezu allen praktischen Anwendungen nicht verifizierbar seien. Daher seien diese Vergleiche hoch problematisch.⁸ In einer weiteren Guideline wird in diesem Zusammenhang die Durchführung einer sogenannten Emulation einer Zielstudie empfohlen.⁹

„Emulation einer Zielstudie“ meint, eine nicht randomisierte Studie im Wesentlichen genau so zu planen wie eine randomisierte Studie, nur eben die Randomisierung wegzulassen.¹⁰ Dabei können stark verzerrende Momente vermindert werden, beispielsweise durch die Festlegung eines gemeinsamen Startpunkts der Beobachtung für die zu vergleichenden Interventionen („time zero“). Auf diese Möglichkeit hatte bereits das IQWiG in seinen „Konzepte[n] zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V“ hingewiesen.¹¹

Scoping, Beteiligung während der Bewertung

In Artikel 8 Abs. 6 der HTAR ist festgelegt, dass sich bei der Festlegung des Bewertungsumfangs auch Patientinnen und Patienten, klinische Expertinnen und Experten und andere „einschlägige Sachverständige“ einbringen können

sollen. Allerdings müssen die Details dazu noch in entsprechenden Durchführungsrechtsakten bestimmt werden (Artikel 15 Abs. 1c sowie Artikel 25 Abs. 1b HTAR). Unter „Festlegung des Bewertungsumfangs“ lässt sich auch ein sogenannter Scoping-Prozess verstehen. Im AMNOG ist ein solches Scoping nicht vorgesehen, allerdings bestimmt der G-BA im Vorfeld der Bewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie, also das „C“ im PICO-Schema (Paragraf 35a SGB V).

Im IQWiG werden, ohne dass das im AMNOG festgeschrieben ist, „regelmäßig die medizinische Expertise über externe Sachverständige sowie die Patientenperspektive über Betroffene bzw. Patientenorganisationen einbezogen“,¹² was Einfluss auf den Bewertungsumfang haben kann (z. B. für Betroffene wichtige patientenrelevante Endpunkte). In der bereits oben erwähnten EUnetHTA 21-Guideline zum Scoping-Prozess ist der Einbezug von Patientinnen und Patienten sowie klinischen Expertinnen und Experten sowohl auf europäischer als auch nationaler Ebene beschrieben. Letzteres fällt dabei in die Verantwortung der Mitgliedsstaaten.⁴

Neben dem Scoping bestimmt Artikel 11 Abs. 4 der HTAR, „dass Patienten, klinische Experten und andere einschlägige Sachverständige an dem Bewertungsverfahren beteiligt werden, indem sie die Möglichkeit erhalten, sich bei der Erstellung des Entwurfs der Berichte einzubringen“. Die Details dazu werden ebenfalls in den oben genannten Durchführungsrechtsakten festgelegt. Im Rahmen von EUnetHTA 21 wurde eine Guideline entwickelt, die den Einbezug von Patientinnen und Patienten, klinischen Expertinnen und Experten sowie (sonstigen) „Stakeholdern“ (z. B. Patientenvertretungsorganisationen) in den Bewertungsprozess beschreibt.¹³ Die Einbindung beruht auf spezifischen Fragen, die durch die Assessorinnen und Assessoren während der Bewertung aufgeworfen werden. Im AM-

NOG ist eine Beteiligung dieser Gruppen während der Bewertung nicht vorgesehen, allerdings existiert ein Stellungnahmerecht nach Ende und Veröffentlichung der Bewertung (s. a. weiter unten) sowie der regelhafte Einbezug von externen Sachverständigen im IQWiG wie oben beschrieben.

Faktencheck, Vertraulichkeit

Als weitere Besonderheit der HTAR ist die Möglichkeit für die pUs zu nennen, innerhalb des Bewertungsprozesses auf „alle rein technischen oder sachlichen Ungenauigkeiten“ hinzuweisen. Zudem können sie dabei angeben, welche Informationen sie als vertraulich erachten (Artikel 11 Abs. 5). Allerdings sollen sie keine Anmerkungen zu den Bewertungsergebnissen übermitteln. Auch bei den gemeinsamen Bewertungen im Rahmen von EUnetHTA wurden den pUs in der Vergangenheit das Recht eingeräumt, die (damit vorläufigen) Bewertungsberichte auf Fehler durchzusehen („Faktencheck“).

In EUnetHTA 21 wurde eine entsprechende Guideline entwickelt.¹⁴ Im AMNOG ist ein solcher Eingriff in die Bewertung nicht vorgesehen, den pUs steht jedoch ein Stellungnahmerecht beim G-BA nach Abschluss der Bewertung durch das IQWiG (bzw. den G-BA bei Orphan Drugs) und Veröffentlichung der Bewertung durch den G-BA zu, ebenso maßgeblichen Verbänden, medizinischen Fachgesellschaften sowie Einzelsachverständigen.¹⁵ Alle Stellungnahmen werden nach Ablauf des Verfahrens veröffentlicht.

Was die Vertraulichkeit angeht, ist die Regelung im AMNOG klarer: Das von den pUs einzureichende Dossier ist bis auf Modul 5, welches z. B. Studienberichte enthält, zu veröffentlichen. Die Bewertung durch das IQWiG (oder den G-BA bei Orphan Drugs) stützt sich im Wesentlichen auf die veröffentlichungsfähigen Module 1 bis 4. Insbesondere Modul 4 muss dabei alle Informationen zu Methoden und

Ergebnissen enthalten. Ist das nicht der Fall, laufen die pUs Gefahr, dass das Dossier als unvollständig betrachtet und ein möglicher Zusatznutzen als „nicht belegt“ eingestuft wird.

Fazit

Grobe Eckpunkte einer Nutzenbewertung sind zwischen HTAR und AMNOG vergleichbar. Dies betrifft die Evidenzbasierung mit der vorrangigen Rolle von (vergleichenden) klinischen Studien, die Festlegung des Bewertungsumfangs anhand des sogenannten PICO-Schemas sowie den Fokus auf patientenrelevante Endpunkte. Beide Regularien ermöglichen Ausnahmen von den grundsätzlichen Erwartungen, insbesondere bei Orphan Drugs und den ATMPs, wobei im AMNOG mit der Möglichkeit, eine abD zu fordern, zusätzlich die Generierung einer besseren Evidenzgrundlage eröffnet wird.

Bemerkenswert ist, dass die HTAR kein „Orphan-Privileg“ wie im AMNOG kennt. Allerdings hat dieses Privileg ja auch eine „wertende“ Komponente (der Zusatznutzen gilt als belegt), die explizit nicht Gegenstand der europäischen Bewertung sein soll (Artikel 9 Abs. 1 HTAR). Ein weitergehender Vergleich ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da noch die Durchführungsrechtsakte ausstehen. Klar ist, dass es noch weiteren Diskussionen sowie substanzialer, vorbereitender Arbeiten in der HTAR-Koordinierungsgruppe und den Subgruppen bedarf.

Literatur

¹ VERORDNUNG (EU) 2021/2282 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU. ABl L 2021/458: 1-32.

² EUnetHTA 21. About EUnetHTA 21 [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/>.

³ EUnetHTA 21. Joint HTA Work [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://www.eunetha.eu/jointhtawork/>.

⁴ EUnetHTA 21. Practical Guideline D4.2 SCOPING PROCESS [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/vsyCAO>

⁵ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Bundesgesetzblatt 2019; Teil 1 (30): 1202-1220.

⁶ Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung [online]. 2019 [Zugriff: 19.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/ESbg4x>.

⁷ EUnetHTA 21. Practical Guideline D4.5 APPLICABILITY OF EVIDENCE – PRACTICAL GUIDELINE ON MULTIPLICITY, SUBGROUP, SENSITIVITY AND POST HOC ANALYSES [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/RBC9HH>.

⁸ EUnetHTA 21. Methods Guideline D4.3.2 DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/pc2SCx>.

⁹ EUnetHTA 21. Practical Guideline D4.6 VALIDITY OF CLINICAL STUDIES [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/H7uM9F>

¹⁰ Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764.

¹¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V – Version 1.1 [online]. 13.05.2020 [Zugriff: 29.05.2023]. (IQWiG-Berichte; Band 863). URL: <https://go.sn.pub/KiQUPh>

¹² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden – Version 6.1 [online]. 24.01.2022 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/k62ysv>.

¹³ EUnetHTA 21. D7.2 – GUIDANCE ON PATIENT & HEALTHCARE PROFESSIONAL INVOLVEMENT [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/1RM3dg>.

¹⁴ EUnetHTA 21. D7.1.2 – PROCEDURE AND FRAMEWORK FOR THE FACTUAL ACCURACY CHECK [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/tgUKV0>

¹⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung (Stand vom 7. April 2023) [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2023]. URL: <https://go.sn.pub/Nv4dK0>

EU HTA: Schlüsselfragen aus Sicht der Industrie

Dr. Sandro Gsteiger | F. Hoffmann-La Roche AG

Die Umsetzung der EU HTA-Verordnung ist in vollem Gange. Ein wichtiges Element dabei ist die Erarbeitung spezifischer Guidelines, die die Methodologie der gemeinsamen klinischen Bewertung (JCA) festlegen sollen. Die hierzu erarbeiteten Vorschläge des EUnetHTA 21-Konsortiums sind zu begrüßen, müssen in bestimmten Bereichen aber verbessert werden. Die bisherigen Vorschläge erreichen nicht genügend Harmonisierung im Bereich des Bewertungsumfangs und der Methodologie allgemein. Es braucht mehr Offenheit bezüglich nicht-randomisierter Evidenz. Letztlich muss die Rolle der JCA-Reports geklärt werden, damit aussagekräftige Berichte mit klarer Beurteilung der klinischen Evidenz entstehen. Diese Änderungen sind notwendig, damit die Ziele der Verordnung wie die Förderung von Innovation und die Reduzierung von Duplikation erreicht werden.

In weniger als zwei Jahren werden die ersten Therapien den neuen EU HTA-Prozess durchlaufen. Erwartungsgemäß bringt eine solch große Veränderung neben Chancen auch etliche Herausforderungen mit sich. Die EU HTA-Regulierung (HTAR) formuliert in gewisser Weise eine Vision: insbesondere die Präambel beinhaltet Ziele wie die Förderung von Innovation, die Reduzierung von Duplikation und den Abbau von ungleichem Zugang zu neuen Therapien innerhalb Europas.¹

Die Umsetzung der EU HTAR erfordert die Erarbeitung methodischer Guidelines, die europaweit gelten sollen und damit die Basis der Methodik der gemeinsamen klinischen Bewertung (Joint Clinical Assessment, JCA) bilden. Im Auftrag der Europäischen Kommission hat das EUnetHTA 21-Konsortium Vorschläge für solche Methoden-Guidelines erarbeitet.² Die Ausarbeitung einer europäischen HTA-Methodik ist eine schwierige Aufgabe und die EUnetHTA 21-Vorschläge sind sehr begrüßenswert als Schritt in diese Richtung. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Industrie gewisse dieser Vorschläge kritisch beurteilt.

Auf drei methodische Bereiche, bei denen aus meiner Sicht Verbesserungen nötig sind, wenn die Ziele und Visionen der EU HTAR verwirklicht werden sollen, möchte ich in diesem Beitrag vertiefter eingehen: 1) die mangelnde Harmonisierung in Bezug auf die PICOs, aber auch auf die Methoden allgemein, 2) die mangelnde Offenheit für die Akzeptanz nicht randomisierter Evidenz, und 3) die Rolle und Aussagekraft des JCA-Reports.

Mangelnde Harmonisierung

PICO

Die EU HTAR legt fest, dass die gemeinsame klinische Bewertung neuer Therapien anhand der vier Parameter Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren, und End-

punkte durchgeführt werden soll. Dieses sogenannte PICO Schema wird im „Scoping-Prozess“ hergeleitet. Die EUnetHTA 21 Guideline D4.2 präsentiert einen Vorschlag, wie dieser Prozess aussehen könnte. Er besteht im Wesentlichen aus folgenden Schritten. Zuerst werden die Länder nach ihren Bedürfnissen gefragt; danach werden Duplikate entfernt und, falls bestimmte PICO von nur einem Land verlangt werden, klärt man deren Notwendigkeit ab (um eine gewisse Konsolidierung zu erreichen); danach definiert man pro Patientenpopulation und Komparator separate PICO und fügt alle Endpunkte allen PICO hinzu.

Dieser additive Prozess führt potenziell zu einer sehr großen Anzahl von Analysen, wie van Engen et al. in einer (hypothetischen) Fallstudie gezeigt haben.³ Einerseits beschränkt dieser Prozess die Anzahl der PICO nicht wirklich, so dass diese Autoren in ihrem Beispiel zehn PICO im Base Case (und 14 in einer Sensitivitätsanalyse) erhalten haben. Zudem wird die Anzahl der Analysen künstlich aufgebläht,

indem alle Endpunkte auf alle PICO angewendet werden. Grob die Hälfte der in der Fallstudie identifizierten Analysen gehen auf dieses multiplikative Element des von EUnetHTA 21 vorgeschlagenen Prozesses zurück.

In den angedachten Zeitfenstern wäre ein solcher Prozess schwer zu bewältigen, ohne dabei Einbußen der Qualität hinnehmen zu müssen. Diese Befürchtung gilt nicht nur für die Industrie, sondern lässt sich durchaus auch auf die Rolle des Gutachters/Mitgutachters ausweiten. Hinzu kommt, dass im EU-Kontext indirekte Vergleiche als Regelfall zu erwarten sind, was die analytischen Anforderungen zusätzlich erschwert. Eine Beschränkung auf einen sinnvollen Bewertungsumfang, der sich an Prioritäten und Gemeinsamkeiten orientiert, ist notwendig.

Neben der operativen Problematik bestehen auch methodische Bedenken. Diese resultieren aus der in EUnetHTA 21-Guideline D4.3.2 formulierten Forderung, dass separate PICO eine separate Evidenz-Synthese nach sich ziehen sollen („In the case of different PICO questions, a different evidence synthesis for each PICO (e.g., pairwise meta-analysis or NMA) is generally required.“, EUnetHTA 21 Methods Guideline D4.3.2 Direct and Indirect Comparisons. Version 1.0, 29.07.2022). Da für verschiedene Komparatoren im Scoping-Prozess verschiedene PICO definiert werden, müsste demnach für jeden Komparator eine separate systematische Literatursuche und Evidenzsynthese gemacht werden. Dies führt einerseits zu einer Vervielfachung der Suchen und Analysen. Andererseits würden Komparatoren, für die indirekte Vergleiche notwendig werden, nicht in einem Evidenz-Netzwerk analysiert (zum Beispiel in einer Netzwerk Meta-Analyse). Dies kann je nach Datenlage zu Inkonsistenz der resultierenden Effektschätzer führen und zu einer Auslassung relevanter indirekter Evidenz für bestimmte Vergleiche. Pro Patientenpopulation müssen alle Komparatoren in einem PICO zusammen-



Dr. Sandro Gsteiger, *Studium der Mathematik und Biologie an der Universität Freiburg i.Ü., Doktorat in Statistik an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne, sowie MSc in HTA an der Universität Glasgow. Seit mehr als 15 Jahren in der pharmazeutischen Industrie tätig in verschiedenen Rollen, die letzten acht Jahre davon im HTA-Bereich, zur Zeit als Access Evidence Lead.*

gefasst und nach den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin gemeinsam analysiert werden. Nur so wird sichergestellt, dass die Effektschätzer auf europäischer Ebene konsistent sind.

HTA-Methoden

Die Analyse der Vorschläge von EUnetHTA 21 zum Scoping-Prozess hat die mangelnde Harmonisierung spezifisch für die Definition des Bewertungsumfangs mittels PICO Schema aufgezeigt. Diese Beobachtung lässt sich durchaus auf die EUnetHTA 21-Methoden-Guidelines ganz allgemein erweitern. Die Vorschläge von EUnetHTA 21 räumen den Ländern weitreichende Kompetenzen ein; viele Beurteilungen sollen den Ländern überlassen bleiben (siehe Tabelle 1). So sollen zum Beispiel die Länder über die Validität von indirekten Vergleichen selber entscheiden können (Guideline D4.3.1). Meiner Meinung nach sollte die Beurteilung der wissenschaftlichen Validität indirekter Vergleiche aber zwingend Teil der gemeinsamen klinischen Bewertung (d.h. Teil des JCA) sein.

Es ist klar, dass Unsicherheiten unterschiedlich gewichtet werden können und sich somit die Bewertungen des Zusatznutzens der einzelnen Länder unterscheiden können. Aber die Beurteilung der wissenschaftlichen Validität gehört zu dem Teil, der gesamteuropäisch stattfinden kann – um Synergien zu nutzen, Doppelspurigkeiten abzubauen und ungerechtfertigte Divergenzen in der wissenschaftlichen Beurteilung zu verhindern. Ein noch krasserer Beispiel findet sich in der gleichen Guideline (D4.3.1) im Kapitel zu Überlebenszeit („Time-to-event“) Endpunkten: in gewissen Situationen soll die Akzeptierbarkeit der Proportional Hazards Annahme von den Ländern selber beurteilt werden können. Es stellt sich durchaus die Frage, welche Beurteilungen gesamteuropäisch vorgenommen werden sollen, wenn nicht einmal die „Proportional Hazards“

Frage abschließend auf EU-Ebene entschieden werden kann. Ähnlich verhält es sich mit der Thematik der Surrogatendpunkte. Diese Frage ist aber zugegebenermaßen ungleich schwieriger zu beantworten. Zwar wird die wissenschaftliche Literatur sorgfältig dargestellt. Leider wird aber nicht versucht, einen europäischen Konsens bezüglich der Validierung von Surrogatendpunkten zu erarbeiten.

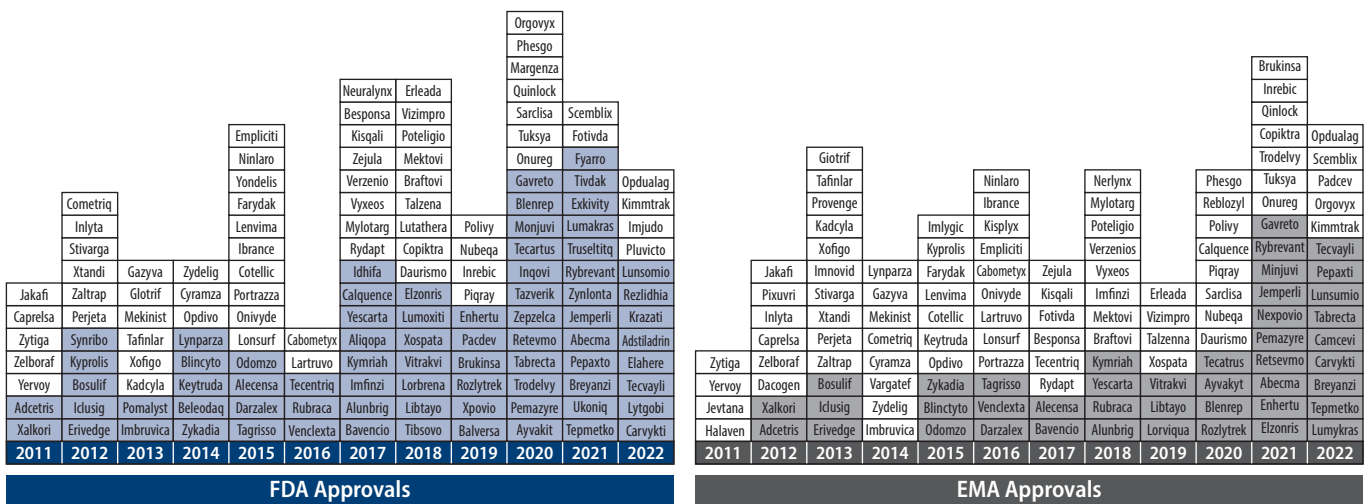
Offenheit bezüglich nicht randomisierter Evidenz

Die EUnetHTA 21-Methoden-Guidelines fokussieren stark auf „klassische“ Methoden und randomisierte Evidenz. Diese Methoden werden im Allgemeinen auch adäquat dargestellt. Die Tonalität der Guidelines lässt aber wenig Offenheit in Bezug auf nicht-randomisierte Evidenz spüren (siehe Tabelle 1). Dabei gehen gewisse Aussagen weit über eine Methoden-Guideline hinaus. Bestimmte neuere Ansätze (wie zum Beispiel populations-adjustierte indirekte Vergleiche), die einarmige Studien oder nicht randomisierte Evidenz benutzen, werden extrem negativ bewertet; gewissermaßen vorausseilend werden die Methoden als unzuverlässig und (für HTA) von geringem Wert degradiert.

Diese extreme Haltung steht in starkem Kontrast zur Verwendung solcher Daten im regulatorischen Bereich. Zum Beispiel zeigt eine Analyse aller Zulassungen der FDA und der EMA im Bereich der Onkologie der letzten zehn Jahre eine klare Zunahme an Zulassungen basierend auf einarmigen Studien (siehe Abbildung 1, wobei sog. „conditional/accelerated approvals“ eingeschlossen sind, bei denen randomisierte Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt nachgereicht wurde). Auch wenn dieser Trend nicht zwingend so weitergehen muss, wird doch klar, dass einarmige Studien und nicht randomisierte Evidenz im regulatorischen Umfeld eine Realität darstellen.

Generell stellt man eine Differenzierung fest weg von ei-

Zulassungen (FDA und EMA) im Bereich der Onkologie seit 2011



Quelle: F. Hoffmann-La Roche AG

Abbildung 1: Die Analyse aller Zulassungen der FDA und der EMA im Bereich der Onkologie der vergangenen zehn Jahre macht eine klare Zunahme an Zulassungen basierend auf einarmigen Studien deutlich (die ausgefüllten Kästchen zeigen den Anteil einarmiger/nicht-kontrollierter Studien).

ner binären Einteilung in „randomisiert versus nicht-randomisiert“, hin zu einem breiten Spektrum an Studiendesigns; zum Beispiel können randomisierte Studien mit pragmatischen Elementen ergänzt werden, oder die Kontrollgruppe einer randomisierten Studie wird verkleinert und dafür mit externen Kontrollen angereichert, bis hin zu einarmigen Studien, bei denen die Kontrollgruppe gänzlich auf externen Daten basiert.⁴

Diese Offenheit ist auch für den HTA-Bereich wünschenswert, da insbesondere aufgrund beschleunigter Zulassungsverfahren ein Umgang mit verschiedenen Evidenzarten und potenziell größerer Unsicherheit gefunden werden muss.⁵ Die wissenschaftliche Literatur diskutiert solche Ansätze rege. Als kleine Auswahl seien an dieser

Stelle nur der Übersichtsartikel zu externen Kontrollen von Lambert et al. erwähnt,⁶ die Diskussion von Target Trial-Emulation im HTA-Bereich von Autoren in Verbindung mit dem englischen National Institute of Health and Care Excellence (NICE),⁷ sowie die Erörterung der Position der französischen Haute Autorité de Santé (HAS) bezüglich nicht-randomisierter Daten von Vanier et al.⁸

Die Autoren von HAS erwähnen explizit, dass in Ausnahmefällen randomisierte Studien nicht die optimale Lösung sein können und dass in diesen Fällen die Industrie frühzeitig im Rahmen der gemeinsamen wissenschaftlichen Beratung („Joint Scientific Consultation“, JSC) die Pläne zur Evidenzbeschaffung mit den HTA-Behörden diskutieren soll. Diese Sichtweise ist auch für die zukünftige EU HTA-Me-

Auszüge der EUnetHTA 21-Guidelines, die verbessert werden sollten

Problemfeld	EUnetHTA 21 Guideline	Zitat
Harmonisierung	D4.3.1 ^a	“Each MS should be enabled to decide on the validity of direct or indirect treatment comparisons itself.”
	D4.3.1 ^a	“Substantiating the Proportional Hazards assumption without such evidence might be possible in some cases, but the acceptance is then at the discretion of the MSs.”
	D4.3.2 ^b	“We recognise that there is an element of subjectivity in the assessment of many assumptions and that decisions may vary between member states.”
	D4.5 ^c	“The acceptability of sensitivity analyses is subject to member state differences in interpretation of their relevance within their respective decision-making process.”
Nicht-randomisierte Evidenz	D4.3.1 ^a	“By describing these methods here, we are not endorsing them, and once again reiterate that estimates arising from unanchored ITCs are unreliable.”
	D4.3.1 ^a	“The requirement of all confounders and effect modifiers being measured is unlikely to be met, given that unknown modifiers and confounders are assumed to be always present.”
	D4.6 ^d	“In the context of HTA, uncontrolled clinical trials are of very limited value for estimating treatment effectiveness.”
JCA Reports	D4.5 ^c	“Effect measures should not be specified by Member States. [...] If a Member State still wants to specify an effect measure, the wording should follow this template [...]”
	D4.6 ^d	“Similarly, the clinical relevance of an effect size [...] needs to be judged at the national context.”

Quelle: F. Hoffmann-La Roche AG

^a EUnetHTA 21 – Individual Practical Guideline Document D4.3.1: Direct and Indirect Comparisons. Version 1.0, 16.12.2022. <https://www.eunetha.eu/d4-3/>

^b EUnetHTA 21 – Methods Guideline D4.3.2: Direct and Indirect Comparisons. Version 1.0, 29.07.2022. <https://www.eunetha.eu/d4-3/>

^c EUnetHTA 21 – Individual Practical Guideline Document D4.5: Applicability of Evidence – Practical Guideline on Multiplicity, Subgroup, Sensitivity and Post Hoc Analyses. <https://www.eunetha.eu/d4-5/>

^d EUnetHTA 21 – Individual Practical Guideline Document D4.6: Validity of Clinical Studies. <https://www.eunetha.eu/d4-6/>

Tabelle 1: Die Vorschläge von EUnetHTA 21 erwecken den Eindruck, dass jegliche Abwägung in die Kompetenz der Länder gehört. Allerdings soll auf europäischer Ebene durchaus beurteilt, aber nicht bewertet werden.

thodologie wünschenswert. Randomisierte Daten gelten zu Recht als „Goldstandard“. Trotzdem können neue Therapieansätze mit anderen Evidenztypen verbunden sein. In gewissen Fällen sind randomisierte Studien nicht immer

möglich oder nicht die beste Lösung. In der Entwicklung von Therapien gegen seltene Erkrankungen, mit der zunehmenden Personalisierung wie zum Beispiel in der Präzisionsonkologie, und in kurativen Ansätzen bzw. Therapien

mit extrem langer Beobachtungszeit werden iterative Prozesse und nicht randomisierte Evidenz künftig an Bedeutung zunehmen.

Letztlich sollte nicht vergessen werden, dass in den letzten ca. 30 Jahren enorme Fortschritte im Bereich der Verfügbarkeit, Qualität und der korrekten Verwendung nicht randomisierter Daten erzielt worden sind. Epidemiologie und Biostatistik haben eine tiefgreifende methodische Entwicklung im Bereich der kausalen Inferenz miterlebt.⁹ Eine pauschale Ablehnung nicht randomisierter Daten negiert diese Ergebnisse und basiert deshalb nicht auf den neuesten wissenschaftlichen Kenntnissen.

Letztlich teilen Epidemiologie und HTA die Zielsetzung der korrekten Quantifizierung kausaler Effekte. Dies ist auch mit nicht randomisierter Evidenz möglich, auch wenn dazu mehr Annahmen nötig sind und deren Plausibilisierung schwierig sein kann. Trotzdem sollten wir dieses Instrument zur Verfügung haben. Anstelle einer allgemeinen Ablehnung sollten hohe Standards gefordert werden.

Die Rolle und Aussagekraft des JCA-Reports

Als drittes Thema möchte ich auf die Rolle der gemeinsamen klinischen Beurteilung und den daraus resultierenden JCA-Report eingehen. Die EUnetHTA 21-Vorschläge erwecken den Eindruck, dass jegliche Abwägung in die Kompetenz der Länder gehört (Tabelle 1). Diese Haltung scheint in der EU HTAR begründet, die in Artikel 9 festhält, dass die JCA-Reports „keine Werturteile oder Schlussfolgerungen zum gesamten klinischen Zusatznutzen der bewerteten Gesundheitstechnologie enthalten“ sollen.¹

Damit stellt sich ganz grundsätzlich die Frage der Abgrenzung zwischen der wissenschaftlichen Beurteilung, dem sogenannten „Assessment“, und der Bewertung des Zusatznutzens, dem sogenannten „Appraisal“. Die Begriffe Assessment und Appraisal sind nicht einheitlich definiert

in der Literatur (siehe Tabelle 2). Doch die angeführten Beispiele zeigen, dass es letztlich um die Trennung zwischen – möglichst objektiver – wissenschaftlicher Beurteilung der Evidenz geht und der Fällung eines Werturteils, wobei letzteres neben der Evidenz auch den Kontext, gesellschaftliche Präferenzen etc. miteinbeziehen muss. Diese Trennung bedeutet nicht, dass im Assessment keine Abwägungen stattfinden können und sollen. Nur sind es eben wissenschaftliche Abwägungen, die hier gemacht werden: Wurde alle relevante Evidenz systematisch identifiziert und entsprechend den neuesten Standards analysiert? Sind die Annahmen plausibel und hinreichend begründet? Sind die Methoden adäquat für die gegebene Fragestellung und Evidenz? etc. Damit verbunden sind auch klare Schlussfolgerungen. In diesem Sinne soll auf europäischer Ebene durchaus beurteilt, aber nicht bewertet werden. Dieses gemeinsame Urteil bezüglich der klinischen Evidenz ist notwendig, um eine konsistente Basis für die Entscheidungen in den Mitgliedsländern herzustellen. Diese gemeinsame Basis soll klare Aussagen betreffend die wissenschaftliche Validität und die klinische Relevanz beinhalten.

Was wollen wir eigentlich?

Die Frage „Was wollen wir eigentlich?“ sollten wir uns als „HTA-Community“ gemeinsam stellen, wenn die Umsetzung der EU HTAR erfolgreich verlaufen soll. Im Sinne eines konstruktiven Dialogs möchte ich hier fünf Punkte ausführen, die mir besonders wichtig erscheinen.

- **1. Entwicklung eines konsolidierten EU PICO – Fokussierung auf Gemeinsamkeiten**

Der Bewertungsumfang wird maßgeblich die Machbarkeit und Qualität der gemeinsamen klinischen Bewertung beeinflussen. Dabei wird ein gewisser Pragmatismus beim Erstellen des europäischen PICOs nötig sein, insbesondere in

Definitionen von “Assessment” und “Appraisal” in der Literatur

Quelle	Assessment	Appraisal
HTA Glossary.net http://htaglossary.net	A scientific process used to describe and analyse the properties of a health technology—its safety, efficacy, feasibility and indications for use, cost and cost-effectiveness, as well as social, economic and ethical consequences.	No definition
EUnetHTA	Technical and scientific assessment	Valuation of the assessment results that supports decision-making
EFPIA	Factual relative effectiveness assessment	Translation of the factual evidence assessment into an added therapeutic value rating
EUPATI	Synthesis and critical review of scientific evidence	Advice or recommendation considering the assessment in light of wider factors related to the local context
NICE	Scientific process of review of clinical and economic evidence of new and existing medicines and treatments	Recommendation on the use of new and existing medicines and treatments within the NHS
Sandman and Heintz, 2014	Action of evaluating relevant aspects of the technology to form a basis for decision	Implies some form of recommendation about the implementation of the technology, based on the assessment.
Angelis et al. 2018	Assessment of evidence conducted by technical groups	Appraisal of the assessed evidence from an expert committee that is producing reimbursement and coverage recommendation(s) for the final decision body, which can be either the payer, or the HTA agency itself. “special considerations/social value judgements applied [are] in the appraisal phase”
Beletsi et al., 2018	The assessment report is prepared either by internal staff or by external academic organizations on the basis of the dossier submitted by the applicant	The appraisal is done by committees or boards integrated within the HTA organization or by the decision-making body
	In more “recent adopters” of HTA, the concepts of assessment and appraisal are intertwined and are mainly based on the review of the evidence provided by the applicant.	
Wiesława et al. 2019	Review and quality rating of evidence that is guided by well-developed scholarly standards	Collective judgment by committee members about the clinical benefit and value for money of the therapy based on the considered evidence package

Quelle: F. Hoffmann-La Roche AG

Tabelle 2: Assessment und Appraisal sind in der Literatur nicht einheitlich definiert. Die Trennung der beiden Elemente bedeutet nicht, dass im Assessment keine Abwägungen stattfinden können und sollen.

Bezug auf Komparatoren und Endpunkte. Das europäische PICO sollte auf die Gemeinsamkeiten fokussieren. Spezifische Bedürfnisse einzelner Länder sollten lokal und in vernünftigem Ausmaß bleiben. Nur dann wird die von der EU HTAR angestrebte Vereinfachung und Effizienzsteigerung der HTA-Prozesse auf europäischer Ebene erreicht.

- ### 2. Erarbeitung einer echten pan-europäischen HTA-Methodologie (Harmonisierung)

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) und der Verband forschender Pharma-Unternehmen (vfa) haben in einer Stellungnahme die EUnetHTA 21-Vorschläge treffend beschrieben als „eine bloße Zusammenfüh-

zung nationaler Praktiken“.¹⁰ Damit wird die heutige Fragmentierung bestehen bleiben und die Komplexität möglicherweise sogar erhöht, wenn zum Beispiel verschiedene lokal bevorzugte Analysemethoden frei kombiniert werden mit allen gewünschten Endpunkten (das heißt, wenn sich lokale Wünsche gegenseitig multiplizieren).

Wissenschaftliche Prinzipien sollten aber länderübergreifend definiert und vereinheitlicht werden können. Damit ist ein echter Versuch der Konsolidierung der europäischen HTA-Methodologie anzustreben. Dies bedingt einerseits die Bereitschaft, Kompromisse einzugehen. Andererseits, und wohl noch wichtiger, müssen dazu aber die fundamentalen Prinzipien und Konzepte, die europäische HTA als Wissenschaft charakterisieren sollen, geklärt werden. Zum Beispiel ist ein solches Prinzip die Frage der Effektschätzung im Gegensatz zur Testung von Hypothesen (in der Literatur manchmal als „Learning versus Confirming“ beschrieben). Zentrales Ziel von HTA ist die korrekte Quantifizierung kausaler Effekte. Das heißt, HTA-Methodologie sollte sich auf Ansätze zur Effektschätzung konzentrieren. Testprobleme gehören in den Bereich der Zulassung, und damit ins Aktionsfeld regulatorischer Behörden wie der EMA.

Des Weiteren wird es wichtig sein, die Balance zwischen Flexibilität und Planbarkeit zu finden. Europäische HTA-Methodologie muss offen sein für innovative Methoden – richtig angewandt, zur richtigen Zeit. Dies bedingt auch, dass kontextspezifische Faktoren gewürdigt werden. Nicht alle Therapiegebiete sind gleich zu behandeln, spezifische Produkttypen beinhalten jeweils eigene Herausforderungen. Deshalb werden starre Vorschriften bezüglich Evidenz und Methodologie nicht zielführend sein. Gleichzeitig sollen aber klare Prinzipien gelten. Deren Umsetzung darf jedoch nicht algorithmisch starr sein, sondern muss unter Einbezug technischer wie medizinischer Expertise von Fall

zu Fall geschehen. Diese Gratwanderung ist, zugegebenermaßen, nicht einfach.

- **3. Aussagekräftige JCA-Reports mit klaren wissenschaftlichen Beurteilungen**

Die Berichte der gemeinsamen klinischen Beurteilung sollen klare wissenschaftliche Beurteilungen enthalten. Eine bloße Auflistung von Punktschätzern und Konfidenzintervallen wird nicht zielführend sein. Dies erfordert Klarheit darüber, was Teil der wissenschaftlichen Beurteilung (Assessment) sein soll und wann die Nutzenbewertung (Appraisal) beginnt. Zum Beispiel ist die Beurteilung der wissenschaftlichen Validität der Evidenz sowie die Charakterisierung und Quantifizierung der mit einer Effektschätzung verbundenen Unsicherheit Teil des Assessments. Ob und wie sich diese Unsicherheit auf den Wert der Therapie und letztlich deren Rückerstattung auswirkt, ist danach Teil des Appraisals, das sich durchaus zwischen den Ländern unterscheiden kann, weil zum Beispiel Risikofreudigkeit, Wert von Innovation etc. gesellschaftliche Haltungen widerspiegeln, die sich unterscheiden können.

- **4. Genügend Kapazität, insbesondere für die gemeinsame wissenschaftliche Beratung**

Die Wichtigkeit der gemeinsamen wissenschaftlichen Beratung (JSC) ist unbestritten. Gleichzeitig scheint die dazu notwendige Kapazität momentan nicht vorhanden, und die aktuelle Planung unzureichend, um das zu erwartende Bedürfnis nach genügend JSC abdecken zu können. Die notwendigen Kapazitäten müssen rechtzeitig und breit abgestützt zur Verfügung stehen. Berechtigte Zweifel, ob das erreicht wird, äußert nicht nur die Industrie.

Auch die weiteren Elemente des EU HTA-Prozesses benötigen genügend Kapazität. Insbesondere die Rolle von Gutachter/Mitgutachter (Assessor/Co-Assessor) sind so-

wohl anspruchsvoll als auch aufwändig. Leider bestehen zum jetzigen Zeitpunkt sehr große Unterschiede innerhalb der europäischen Länder in Bezug auf HTA Kenntnis und Kapazität. Die Mitgliedsländer stehen in der Pflicht, die notwendigen Ressourcen zeitnah einzusetzen, um die Umsetzung der EU HTAR nicht zu gefährden.

- **5. Zielführende und sinnvolle Beteiligung aller Stakeholder (inklusive Industrie)**

Letztlich erfordert eine derart komplexe Veränderung wie die Schaffung eines EU HTA-Prozesses den Einbezug aller Interessengruppen. Patientenorganisationen, medizinische Fachgesellschaften, HTA-Behörden, Akademie und die Industrie bringen nicht nur unterschiedliche Ansichten, sondern auch jeweils spezifisches Fachwissen mit sich. Jede Gruppe kann wertvolle Beiträge leisten und damit die Qualität, praktische Anwendbarkeit und Akzeptanz der Umsetzung der EU HTAR verbessern.

Fazit

Nach Jahren der freiwilligen Zusammenarbeit bietet die EU HTAR die einmalige Möglichkeit, eine verbindliche europäische HTA-Struktur aufzubauen. Dabei wird berechtigterweise auf die klinische Dimension fokussiert, während die weiteren Elemente von HTA (wie zum Beispiel die wirtschaftliche Evaluation) lokal bleiben. Damit kann die heutige Fragmentierung und Inkonsistenz reduziert werden, Effizienz wird gesteigert, was letztlich die Innovationskraft fördert.

Um die Vorteile der EU HTAR realisieren zu können, ist eine europäische Sichtweise notwendig. Bestehende (und oft gut funktionierende) Systeme müssen angepasst werden. Geschieht dies widerwillig, ist ein Scheitern durchaus möglich. Deshalb muss diese Umsetzung als Weiterentwicklung verstanden werden.

Für Europa bietet sich die Gelegenheit, sich positiv zu positionieren und eine geeinte HTA-Methodologie mit sinnvollen, pragmatischen Standards zu definieren. Entwicklungspläne in der Industrie sind häufig immer noch stark geprägt durch die regulatorischen Bedürfnisse. Die EU HTA-Regulierung kann dazu beitragen, die notwendige Evidenz für HTA-Systeme und damit für bessere Entscheidungen in der medizinischen Versorgung frühzeitig und für Europa konsistent zu klären. Eine solche Chance scheint „too big to fail“ und wir sollten sie uns – gemeinsam als „HTA-Community“ – nicht entgehen lassen.

Danksagungen

Ich danke den folgenden Kollegen von Roche: Maria-Joao Garcia (für die Bereitstellung von Tabelle 2), Jeff Hille (für die Bereitstellung von Abbildung 1), sowie Jutta Scherer, Vanessa Schaub, und Jan Daniels-Trautner für die wertvolle Unterstützung. Zudem danke ich Sebastian Werner (vfa) für wertvolle Kommentare und Diskussionen.

Literatur

- ¹ European Commission (EC). Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Text with EEA relevance). OJ L vol. 458 (2021).
- ² Services – EUnetHTA. <https://www.eunetha.eu/jointhtawork/> (2021).
- ³ van Engen, A., Kruger, R., Ryan, J. & Wagner, P. HTA97 Impact of Additive PICOs in a European Joint Health Technology Assessment. a Hypothetical Case Study in Lung Cancer. *Value Health* 25, S315 (2022).
- ⁴ Concato, J. & Corrigan-Curay, J. Real-World Evidence – Where Are We Now? *N. Engl. J. Med.* 386, 1680-1682 (2022).
- ⁵ Facey, K. M., Rannanheimo, P., Batchelor, L., Borchardt, M. & Cock, J. de. Real-world evidence to support Payer/HTA decisions about highly innovative technologies in the EU – actions for stakeholders. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 36, 459-468 (2020).
- ⁶ Lambert, J., Dr et al. Enriching single-arm clinical trials with external controls: possibilities and pitfalls. *Blood Adv.* bloodadvances.2022009167 (2022) doi:10.1182/bloodadvances.2022009167.

⁷ Gomes, M. et al. Target Trial Emulation for Transparent and Robust Estimation of Treatment Effects for Health Technology Assessment Using Real-World Data: Opportunities and Challenges. *Pharmacoeconomics* 40, 577–586 (2022).

⁸ Vanier, A. et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evid.-Based Med.* (2023) doi:10.1136/bmjebm-2022-112091.

⁹ Hernan, M. A. & Robins, James M. *Causal Inference. What If.* (CRC Press, 2022).

¹⁰ VFA. Umsetzung der EU-HTA-Verordnung benötigt Richtungskorrektur. <https://go.sn.pub/Zo7s43>

Joint Clinical Assessment neuer Arzneimittel: Herausforderungen für die Fachgesellschaften

Prof. Dr. Bernhard Wörmann | DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow, Berlin

Der Transfer des Health Technology Assessment neuer Arzneimittel von der nationalen auf die EU-Ebene stellt die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften vor Herausforderungen. Bei dem geplanten Start des Joint Clinical Assessment (JCA) für Onkologika und für Orphan Drugs wären aktuell mehr als die Hälfte der Neuzulassungen und der neuen Markteinführungen in Deutschland betroffen. Das JCA erfordert die Darstellung der aktuellen Versorgung in der EU und den einzelnen Mitgliedsstaaten vor allem mit Bezug auf: Therapiestandard, Subgruppen / Subpopulationen und Endpunkte. Es gibt keine europäische Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Auch sind nur in wenigen Fachgebieten standardisierte Prozesse für qualitativ hochwertige und regelmäßig aktualisierte Leitlinien auf der EU-Ebene etabliert. In den nächsten 18 Monaten sollten Strukturen analog dem deutschen AMNOG-Verfahren aufgebaut werden, die gemeinsame, rasche und umfassende Stellungnahmen aller EU-Mitgliedsstaaten im Rahmen der Bewertung neuer Arzneimittel ermöglichen.

Einleitung

Arzneimittel gehören zu den zentralen Instrumenten in der Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen. Ihre Bedeutung ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen. Die Verfügbarkeit und der Einsatz neuer Arzneimittel werden über unterschiedliche Zugangswege gesteuert:

- Zulassung (EU)
- Markteinführung und Marketing (national)
- Frühe Nutzenbewertung und Preisbildung
- Leitlinien (Handlungsempfehlungen) (national, EU, global).

Grafisch ist der Prozess in Abbildung 1 dargestellt.

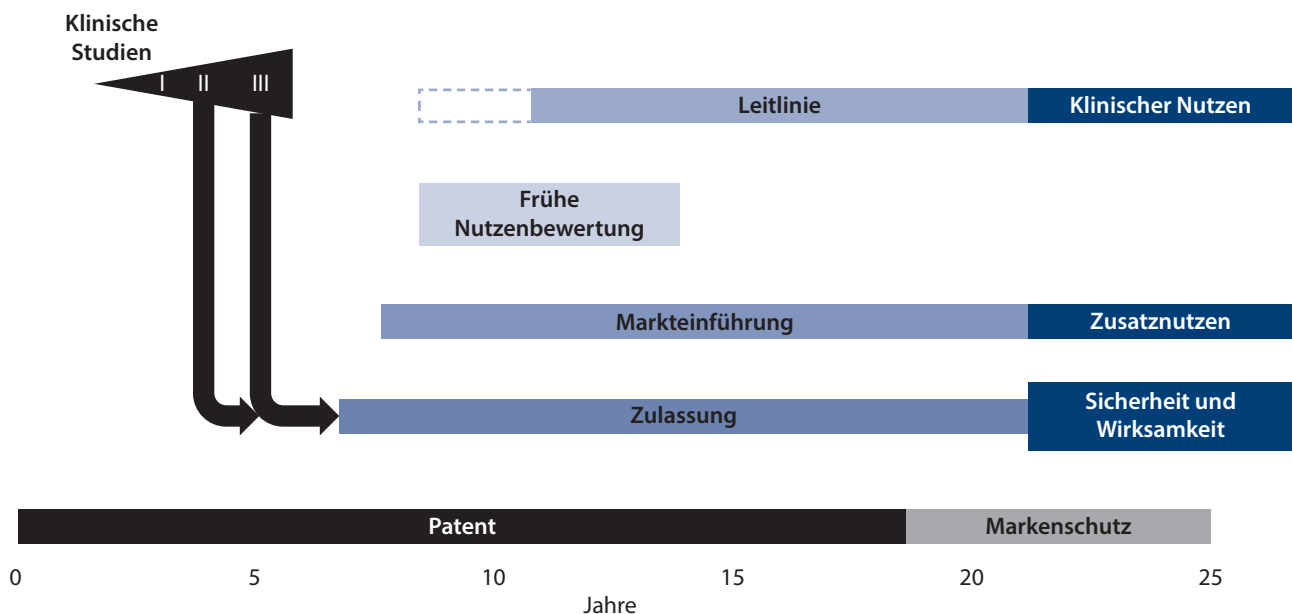
Obwohl dieselben Daten aus den pivotalen, klinischen Studien die Basis dieser Prozesse bilden, sind die Ergebnisse unterschiedlich. Diskrepanzen sind vor allem durch die jeweils eingesetzte, intentionsgetriggerte Methodik bedingt. Divergierende Ergebnisse z. B. zwischen Leitlinien und Zulassung oder zwischen Leitlinien und Health Technology Assessment können die kritische Bewertung bereichern. Im ungünstigen Fall können sie zu Fehleinsätzen von Arzneimitteln führen. „Fehl“ ist hier definiert als Einsatz eines Arzneimittels bei falscher Indikation, aber vor allem als Nicht-Einsatz bei korrekter Indikation.

In Deutschland sind in den letzten zehn Jahren Strukturen der Kooperation zwischen Leitlinien und HTA-Prozess aufgebaut worden. Die geplante Verlagerung der frühen Nutzenbewertung auf die EU-Ebene ist eine Chance der Ausweitung dieser Erfahrungen, sie birgt aber auch Risiken und stellt die Fachgesellschaften vor neue Herausforderungen.

Leitlinien in Deutschland

In Deutschland ist die Erstellung von Handlungsempfehlungen in den letzten drei Jahrzehnten eine der zentralen Aufgaben wissenschaftlicher medizinischer Fachgesell-

Zugang zu neuen Arzneimitteln in Deutschland



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 1: In Deutschland sind in den letzten zehn Jahren Strukturen der Kooperation zwischen Leitlinien und HTA-Prozess aufgebaut worden. Die Verlagerung auf die EU-Ebene birgt Chancen und Risiken.



Prof. Dr. Bernhard Wörmann ist Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, und hat die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2010 ist er Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, seit 2015

Vorsitzender der Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ der AWMF. Ärztlich ist er im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité und in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie am Campus Virchow in Berlin tätig.

schaften geworden. In der Versorgung bilden sie die Brücke zwischen der rasch zunehmenden, externen Evidenz und der individuellen Situation der Patientinnen und Patienten. In Deutschland hatte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen im Jahr 1995 die Entwicklung von Handlungsempfehlungen thematisiert. Daran anschließend definierte die Bundesärztekammer Leitlinien als „systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über angemessene Vorgehensweisen, die dem Arzt einen Entscheidungsspielraum und Handlungskorridore lassen, von denen in begründeten Einzelfällen auch abgewichen werden kann“.¹

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) hat die Koordination und Veröffentlichung von Leitlinien seit 1995 zu einer ihrer zentralen Aufgaben gemacht. Die AWMF definierte für die deutschsprachigen Leitlinien eine eigene Qualitätshierarchie, ansteigend von S1, S2k, S2e bis zu S3.² Der aktuelle Status von AWMF-Leitlinien zum 1. November 2022 ist in Abbildung 2 zusammengefasst.

Die hellblauen Balken zeigen Leitlinien der Kategorie S1, die mittelblauen Balken der Kategorie S2 und die dunkelblauen Balken der Kategorie S3. Hier zeigt sich ein kontinuierlicher Trend zu methodisch höherwertigen Leitlinien, deren Anzahl im November 2022 insgesamt bei >500 lag.

Die Erstellung dieser Leitlinien ist aufwändig. Die Onkologie hat dabei eine Sonderstellung, weil der Prozess der Leitlinienerstellung finanziell durch die Deutsche Krebshilfe unterstützt wird. Die Lücke bei den anderen Fachgebieten füllt der G-BA seit dem Jahr 2020 durch Mittel aus dem Innovationsfonds.³ Weitere Probleme wie der hohe Zeitaufwand und die langen Zeiten bis zur Publikation von neuen Leitlinien bzw. deren Aktualisierung sind nicht gelöst. Hier haben kurzgefasste Leitlinien wie das Portal ONKOPEDIA für die Onkologie und die Hämatologie eine

wichtige Rolle in der Versorgung übernommen.⁴ Die methodische Grundlage für die Erstellung von Leitlinien durch wissenschaftliche Fachgesellschaften wurde seit 2004 von der Plattform GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) erarbeitet. Ziel von GRADE ist die Verbindung der Evidenzbeurteilung mit der Ableitung von Empfehlungen in klinischen Leitlinien. Seit 2004 hat hierzu eine internationale Expertengruppe ein umfassendes System zu den verschiedenen Inhalten der Qualitätsbeurteilung von Evidenzprofilen über die verschiedenen Aspekte der Ergebnisverzerrung bis zur Vorbereitung von Zusammenfassungen publiziert.^{5,6} In seiner Gesamtheit und der konzeptionellen Stringenz bietet GRADE eine geeignete Plattform für die einheitliche Bewertung der Qualität klinischer Studien.

Leitlinien in Europa

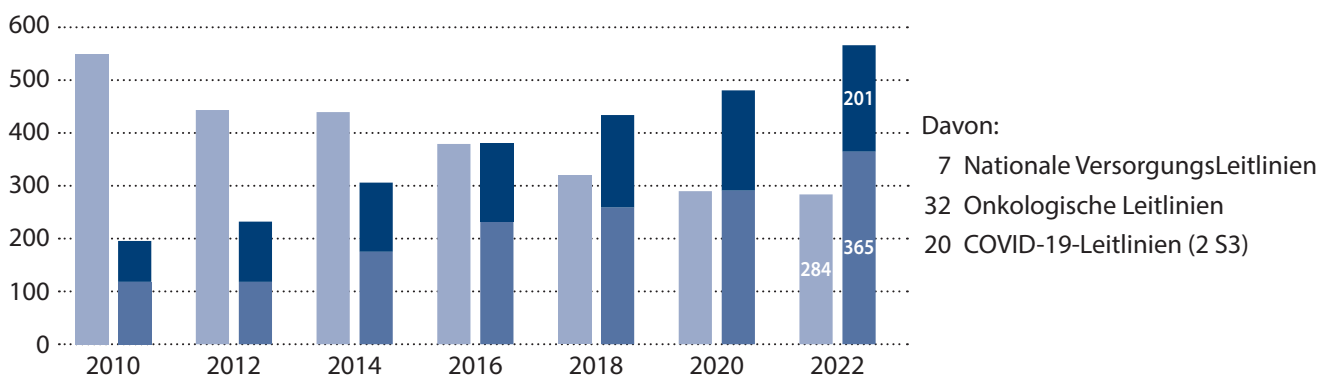
GRADE ist auch die Basis für Leitlinien auf europäischer Ebene. Dennoch ist die Leitlinienentwicklung hier viel heterogener als in Deutschland. Das hat organisatorische, aber auch inhaltlich-konzeptionelle Gründe.

Organisatorisch: Es gibt keine europäische AWMF. Nur in relativ wenigen Fachgebieten ist ein Prozess umfassender Leitlinienentwicklung und -aktualisierung etabliert. Ein herausragendes Beispiel für gelungene Kooperation auf der EU-Ebene sind die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC).⁷ Sie sind so aktuell und qualitativ hochwertig, dass die deutschen Leitlinien in der Kardiologie komplett auf den europäischen Leitlinien basieren.⁸

Ein weiteres, herausragendes Beispiel bietet die Medizinische Onkologie. Hier hat die European Society of Medical Oncology (ESMO) ein eigenes Projekt der Bewertung klinischer Studien erarbeitet.⁹ Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) bietet eine zeitnahe Bewertung aller neuen Arzneimittel auf der Basis der Zulassungs-

Status von Leitlinien der AWMF 2023

Querschnittsanalyse zum 01.11. eines Jahres



Quelle: Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

Abbildung 2: Die AWMF definierte für die deutschsprachigen Leitlinien eine eigene Qualitätshierarchie, ansteigend von S1, S2k, S2e bis zu S3 – hier der aktuelle Status von AWMF-Leitlinien zum 1. November 2022.

studien unter klinischen Gesichtspunkten. Ein positives Beispiel sind auch die Leitlinien in der Urologie, erstellt von der European Association of Urology (EAU).¹⁰

Darüber hinaus gibt es eine Fülle von europäischen Leitlinien zu einzelnen Themen, die hier nicht aufgeführt werden. Die Leitlinien sind oft gut publiziert und haben damit auch einen zusätzlichen Peer-Review-Prozess durchlaufen. Bei solchen Einzelaktionen ist insbesondere die Transparenz bezüglich möglicher Interessenkonflikte zu beachten.

Inhaltlich: Ein Grundkonflikt bei der Verlagerung von Leitlinien von der nationalen auf die europäische Ebene ist die Definition des Anspruchs zwischen:

- Kleinster gemeinsamer Nenner
- Stand des Wissens.

Der kleinste gemeinsame Nenner berücksichtigt den aktuellen Stand der Versorgung sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Das kann sich in europäischen Leitlinien darin widerspiegeln, dass evidenzbasierte Empfeh-

lungen nicht aufgenommen werden, wenn die jeweilige Methodik oder das betroffene Arzneimittel nicht in allen Ländern verfügbar. Praktisch können z. B. bei der Diagnostik Methoden der modernen Bildgebung wie MRT oder PET oder in der Therapie von der EMA zugelassene Arzneimittel betroffen sein. Die überwiegende Zahl der Leitlinien orientiert sich am Stand des Wissens und hat den Anspruch, dass sich der nationale Versorgungsstandard an den Leitlinien orientiert, nicht umgekehrt.

Von der Dominanz der Einzelexperten zur Kunst der Konsensfindung

Im Rahmen der Prozesse zur Erstellung von Leitlinien hat sich in den Fachgesellschaften in den letzten 25 Jahren ein tiefgreifender Strukturwandel ereignet. Die früher etablierte, dominierende Position von Einzelexperten (hier korrekt gegendert, weil dies in der großen Mehrheit Männer waren) wurde abgelöst durch Leitlinienkommissionen mit z. T.

über 50 Expertinnen und Experten. Diese werden aus allen fachlich medizinischen, aber auch aus allen versorgungstechnisch relevanten Bereichen rekrutiert, die mit der jeweiligen Indikation beschäftigt oder davon betroffen sind. Vorläufer war seit Mitte der 90er Jahre die Etablierung von lokalen Tumorkonferenzen in der Onkologie. Hier wurde die Kultur der evidenzbasierten Argumentation, aber auch der gesichtswahrenden und sogar imagefördernden Kunst der Konsensusfindung geübt. Selbstverständlich sind auch die Organisationen der Patientenselbsthilfe an der Erstellung der Leitlinien beteiligt.

Hier sind die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in Struktur und Diskussionsbereitschaft weiter als manche regulatorische Behörde, aber auch als einzelne HTA-Institutionen.

Nationale Inhalte für das Joint Clinical Assessment

Die wichtigste Rolle der Fachgesellschaften im jetzt geplanten Joint Clinical Assessment (JCA) neuer Arzneimittel ist die Sicherstellung der Berücksichtigung des jeweiligen nationalen Versorgungsstandards. Diese Informationen müssen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthalten sein, um später die nationale Bewertung (Appraisal) des neuen Arzneimittels zu ermöglichen. Das formal zugrundeliegende, sogenannte PICO-Schema entspricht dem Vorgehen bei der Erstellung von Leitlinien. Inhaltlich sind in diesem Schema vor allem diese Punkte für die frühe Nutzenbewertung relevant:

- Komparator
- Subgruppen
- Ziel der Therapie.

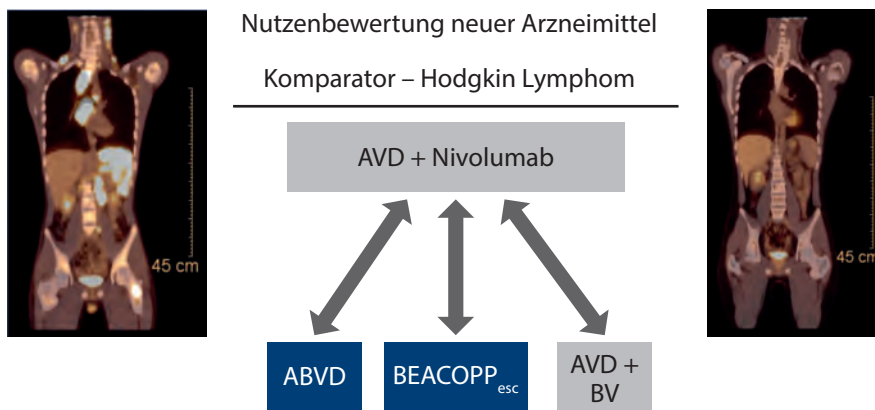
Komparator: Der Komparator reflektiert den aktuellen Standard der Versorgung. Die manchmal geäußerte Sorge, dass die Dossiers zukünftig genauso viele Komparatoren

wie Mitgliedsstaaten der EU enthalten werden, ist nicht begründet. Allerdings ist zu erwarten, dass es mehrere Komparatoren geben wird, die nicht alle dem Kontrollarm der jeweiligen Zulassungsstudie entsprechen. Zwei aktuelle Innovationen sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt:

Die Zulassungsstudie zum Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in der Erstlinie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms vergleicht AVD-Nivolumab versus AVD-Brentuximab Vedotin (in Abbildung 3 jeweils blau unterlegt).¹¹ Das entspricht nicht dem Standard in Deutschland, in dem nicht AVD-Brentuximab Vedotin, sondern das eBEACOPP-Schema flächendeckend in der Versorgung eingesetzt wird. In vielen anderen europäischen Ländern bildet weder AVD-Brentuximab Vedotin noch eBEACOPP, sondern das herkömmliche ABVD-Schema den Standard. In einem derzeit fiktiven Dossier für das JCA wären drei Komparatoren aufzuführen (siehe Abbildung 4).

Für die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec bei der Hämophilie A gab es in der Zulassungsstudie keinen Vergleichsarm, wie regelhaft bei Zulassungsstudien für neue Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie der Hämophilie. Der über viele Jahre gültige Standard waren plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate.¹² In vielen Ländern haben sich in den letzten Jahren Halbwertszeitverlängerte FVIII-Präparate durchgesetzt. Bei gleicher Wirksamkeit erlauben sie längere Applikationsintervalle von wöchentlich bis vierwöchentlich. Darüber hinaus steht mit dem Antikörper Emicizumab jetzt ein Präparat zur Verfügung, das aufgrund seines anderen Wirkmechanismus u. a. bei Patienten mit inhibitorischen Antikörpern eingesetzt werden kann. Patienten präferieren Emicizumab auch aufgrund der subkutanen Injektion (im Unterschied zur intravenösen Gabe der FVIII-Präparate). Auch hier wären in einem derzeit fiktiven Dossier für das JCA drei Komparatoren aufzuführen.

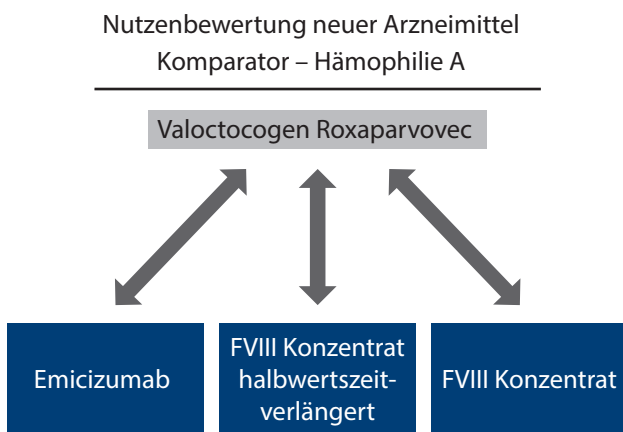
Komparator für die Bewertung von Nivolumab beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Die Zulassungsstudie zum Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in der Erstlinie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms vergleicht AVD-Nivolumab versus AVD-Brentuximab Vedotin.

Komparator für die Bewertung von Valoctocogen Roxaparovec bei der Hämophilie A



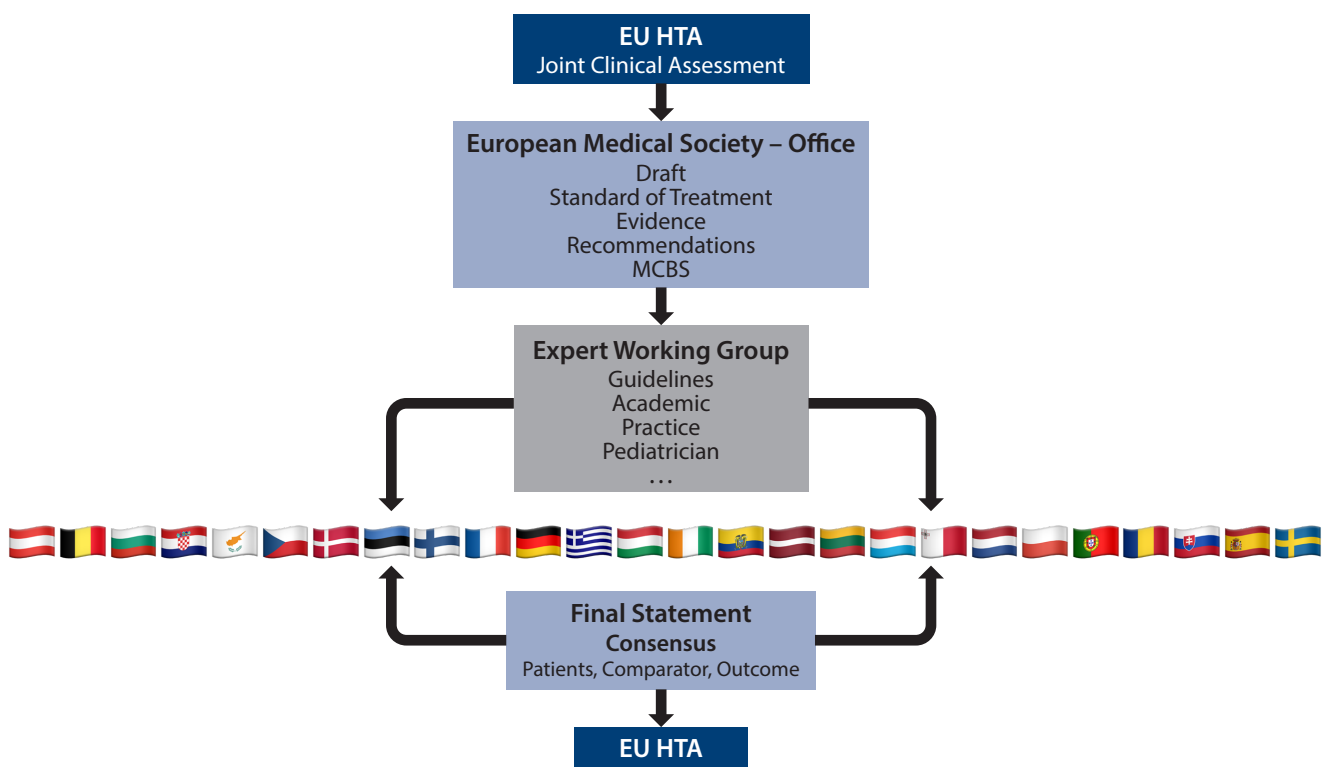
Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4: In einem derzeit fiktiven Dossier für das JCA wären drei Komparatoren aufzuführen.

Subgruppen: Nicht alle nationalen Gesundheitssysteme in der EU setzen neue Arzneimittel bei allen Patientinnen und Patienten ein, sondern begrenzen den Einsatz auf definierte Patientengruppen. Vorstellbar sind bestimmte Stadien, z. B. in der adjuvanten Therapie von Mamma- oder Lungenkarzinom, oder obere Altersbegrenzungen. In einigen Ländern gibt es hier auch gesetzliche Vorgaben, z. B. im deutschen AMNOG.¹³ Explizit genannte Parameter sind z. B. Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium. Auch diese Vorgaben für das nationale Appraisal sind im Dossier zu berücksichtigen.

Endpunkte: Nationale HTA-Verfahren können bei den Endpunkten von internationalen Standards abweichen. Ein Beispiel ist der Umgang mit dem progressionsfreien Überleben. Basierend auf einem frühen Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln ist dieser Endpunkt im

Modell der Organisation wissenschaftlicher medizinischer Stellungnahmen für das JCA auf der EU-Ebene



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 5: Die Etablierung funktionsfähiger, indikationsbezogener Expertenteams ist die Voraussetzung für die Bewältigung der HTA-Anfrage im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel.

AMNOG-Prozess nicht nutzenrelevant. Er ist aber z. B. in der Onkologie regelhaft der primäre Studienendpunkt. Auch eine solche nationale Idiosynkrasie muss im Dossier für das JCA Berücksichtigung finden.

Organisation von Stellungnahmen für das Joint Clinical Assessment

Basierend auf den deutschen Erfahrungen der letzten zehn

Jahre ist die Etablierung funktionsfähiger, indikationsbezogener Expertenteams Voraussetzung für die Bewältigung der HTA-Anfrage im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Grafisch ist ein möglicher Prozessablauf in Abbildung 5 dargestellt. Das Modell sieht ein zentrales Office vor, in dem die Stellungnahmen koordiniert werden. Erfahrungsgemäß hängt die Qualität der Stellungnahmen und die Einhaltung von Fristen wesentlich von

dieser professionalisierten Koordinationsstelle ab. Sie nimmt Anfragen entgegen und erstellt den Entwurf (Draft) einer Stellungnahme. Diese geht an die nationalen Expertengremien mit der Bitte um fokussierte Eintragung der jeweils relevanten, nationalen Punkte im PICO-Schema (siehe oben). Diese Rückmeldungen werden dann zusammengefasst und als gemeinsame EU-Stellungnahme übermittelt.

Perspektive

Die Etablierung eines europäischen Stellungnahmeverfahrens wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften zunächst für Onkologika und dann für Orphan Drugs ist aufwändig. Er kann aber auch ein weiterer, vielleicht sogar der entscheidende Trigger für die Etablierung qualitativ hochwertiger, europäischer Leitlinien sein. Dann würde aus dem europäischen HTA-Prozess, der derzeit von vielen als zusätzliche Belastung erlebt wird, ein zukunftsgestaltendes Projekt.

Literatur

¹ Bundesärztekammer: Verbindlichkeit von Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Stellungnahmen. www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7

² Regelwerk | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (awmf.org)

³ Förderbekanntmachung (g-ba.de)

⁴ Leitlinien – Onkopedia

⁵ GRADE guidelines 1: Guyatt G, Oxman AD, Akl E et al.: GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383-394, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026

⁶ GRADE guidelines 3: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al.: GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401-406, 2013. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015

⁷ ESC Clinical Practice Guidelines (escardio.org)

⁸ Leitlinien: der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (dgk.org)

⁹ ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO

¹⁰ EAU Guidelines - Uroweb

¹¹ Herrera A et al.: SWOG S1826, a randomized study of nivolumab(N)-AVD versus brentuximab vedotin (BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). ASCO Abstract LBA4, 2023), Program Guide – ASCO Meeting Program Guide

¹² Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)

¹³ Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarkneuordnungsgesetz – AMNOG), Bundesgesetzblatt Teil I vom 27. 12. 2010. <https://go.sn.pub/kTPilv>

EU-HTA: Die Spielregeln für Bewertungsstandards und Abläufe sind noch im Fluss

Dr. Florian Staeck

Das Projekt einer Europäischen Nutzenbewertung (EU HTA) rückt mit dem Inkrafttreten am 12. Januar 2025 näher, doch viele Fragen im Hinblick auf zeitliche Prozesse und die inhaltliche Reichweite der künftigen Joint Clinical Assessments (JCA) sind bisher noch unbeantwortet. Als Folge sind bis dato beispielsweise ungeklärt, welche Konsequenzen sich konkret für das nationale Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG ergeben.

Zwar fordert die EU-Regulation einen „inkluisiven“ Bewertungsumfang, der dem Rechtstext nach viele Parallelen zum AMNOG-Verfahren aufweist. Doch wird nach Ansicht insbesondere von Industrievertretern in den bisherigen Guideline-Entwürfen, in denen methodische Fragen der EU HTA erörtert werden, zu wenig Harmonisierung der heterogenen nationalen Verfahren erreicht. Insofern werden die weiteren Vorbereitungen in den verbleibenden rund eineinhalb Jahren für einen gelingenden Start der Europäischen Nutzenbewertung ab 2025 von hoher Bedeutung sein. Davon zeigten sich die Teilnehmer der 17. Tagung der Plattform zu Nutzenbewertung am 17./18. März 2023 in Berlin überzeugt.

Insbesondere waren bei der Tagung folgende Fragenkomplexe Gegenstand der Diskussion:

Bisherige Vorarbeiten der EUnetHTA-21 und der Europäischen Kommission

Die methodischen Vorarbeiten im Rahmen der sogenannten Preparatory Phase werden inhaltlich vor allem von EUnetHTA21 getragen, einem Konsortium, an dem 13 EU-Mitgliedsstaaten beteiligt sind. Weitere wichtige Aktivitäten während dieser Phase werden primär seitens der Europäischen Kommission koordiniert. Dabei geht es unter an-

derem um die Etablierung eines Stakeholder Network sowie einer IT-Plattform, auf der später Dokumente im Rahmen des JCA hoch- und runtergeladen werden können. Mit Erstaunen kommentierten Teilnehmer, dass die Coordination Group, die als wichtiges zusammenführendes Gremium der Mitgliedsstaaten das künftige HTA-Assessment zentral koordinieren wird, bis März 2023 erst zweimal getagt habe. Diese Frequenz müsse angesichts der zu bewältigenden Aufgaben deutlich erhöht werden, hieß es. Zudem solle das zugehörige Sekretariat, das bei der Generaldirektion Gesundheit der EU-Kommission angesiedelt ist, zwar administrative und technische Unterstützung leisten, verfüge aktuell nur über 3,5 Stellen, wurde berichtet. Diese personelle Ausstattung wurde einmütig als vorhersehbar unzureichend beschrieben.

Als unklar wurde weiterhin beschrieben, inwieweit die derzeit von EUnetHTA21 entwickelten „Deliverables“, in denen Konkretisierungen mit Blick auf methodische Fragen und die JCA erarbeitet werden, von den Implementing Acts betroffen sein werden, die hoheitlich von der EU-Kommission noch zu erstellen sind. Bei diesen unterstützenden Rechtsakten, die in der EU-Verordnung selbst vorgesehen sind, sei gegenwärtig noch strittig, in welcher Detailtiefe dort Vorgaben gemacht werden. Dies wiederum könnte Rückwirkungen auf die von EUnetHTA entwickelten methodischen Vorschläge haben. Bei all dem sei der Zeitplan ohnehin bereits eng, da der Zeitbedarf für die Umsetzung von Implementing Acts in der Regel 12 bis 18 Monate betrage, wurde berichtet.

Zeitlicher Ablauf der EU HTA und Folgen für das AMNOG-Verfahren

Mit großer Erwartungsunsicherheit ist gegenwärtig noch die genaue Zeitschiene der Europäischen Nutzenbewertung verbunden. Hierbei geht es um die Frage, wann der

JCA-Report voraussichtlich vorliegen wird und welche zeitlichen Anpassungen damit im AMNOG-Verfahren verbunden sind, wurde berichtet. Derzeit gebe es auf Basis der EU-HTA-Regulation nur zwei fixe zeitliche Vorgaben: Zum einen soll das Dossier des Herstellers 45 Tage vor der sogenannten Positive Opinion der EMA eingereicht werden.

Zum anderen sei der JCA 30 Tage nach der Zulassungserteilung vorzulegen. Allerdings handele es sich einerseits bei der Positive Opinion um ein „Moving Target“, andererseits würden die maximal 67 Tage, die zwischen der Positive Opinion des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) und der endgültigen Zulassung seitens der Europäischen Kommission liegen, häufig unterschritten. Darauf hingewiesen wurde, dass sich so im Zeitablauf der parallelen HTA-Prozesse weitere Unsicherheiten ergeben könnten.

Für den G-BA entstehe damit die neue Situation, einen Nutzenbewertungsbericht berücksichtigen zu müssen, der parallel zur Zulassung entwickelt wurde. Bisher beginnt der G-BA erst mit der Nutzenbewertung, wenn die Zulassung feststeht.

Weitere Herausforderungen im zeitlichen Ablauf und Konflikte für Einreichungszeitpunkte im nationalen Verfahren könnten sich ergeben, wenn die vom Hersteller ursprünglich beantragte Indikation von der finalen Indikation der EMA abweicht. Bei einer Untersuchung von 50 Verfahren, die 2020/21 den G-BA durchlaufen haben, ergaben sich in 10 Prozent der Fälle wesentliche Unterschiede zwischen beantragter und finaler Indikation, meist habe die EMA hierbei eine zu weite Indikation moniert. Die entsprechenden Bedenken der EMA seien aber nahezu immer in den Day 120- und Day 180-Reports ablesbar gewesen – zwei Zeitpunkten im Zulassungsprozess, an denen die „Uhr angehalten wird“ („Clock Stop“). Hersteller könnten insofern in der Regel die zu erwartende Entscheidung der Zu-

lassungsbehörde gut abschätzen, hieß es dazu. Allerdings würden sich Friktionen im Falle einer beschleunigten Zulassung ergeben. Dann werde die in der Regulation vorgegebene 45-Tage-Frist nicht mehr handhabbar sein, berichteten Teilnehmer.

Die noch ungleiche Zeitschiene generiert weitere Unsicherheit im Prozess im Falle von Orphan Drugs. Auch würde das europäische HTA-Verfahren beginnen, obwohl der Zulassungsprozess noch nicht abgeschlossen ist. Da die Orphan-Designation durch die EMA aber erst im Rahmen der Positive Opinion bestätigt wird, bleibe für Orphan Drugs bis zum Zeitpunkt der Positive Opinion unklar, ob vor 2030 überhaupt das EU HTA-Verfahren im Einzelfall anwendbar sein wird.

Teilnehmer wiesen darauf hin, dass die Praktikabilität der Zeitabläufe derzeit noch untersucht werde. Allerdings sei eine weitreichende Nachregulierung vermutlich erst im Review-Prozess möglich, der in der Verordnung ab 2028 vorgesehen ist.

Noch ungeklärte und/oder kontrovers beurteilte methodische Fragen der Europäischen Nutzenbewertung

1. Zahl der zu erwartenden PICO-Schemata: Viele Diskussionen bei der Plattformtagung rankten sich um die das Verfahren der Festlegung der Fragestellung für die Nutzenbewertung. Eine Besonderheit besteht im EU HTA unter anderem darin, dass dies im Scoping-Prozess geschehen soll, im AMNOG-Verfahren hingegen geschieht dies im Rahmen der Beratung durch den G-BA. Teilnehmer äußerten die Befürchtung, es könne von den EU-Mitgliedsstaaten zu einer Vielzahl von PICOs kommen. Damit einhergehend würden auch Endpunkte oder Vergleichstherapien nicht „konsolidiert“, sondern nur additiv gelistet werden.

Vor diesem Hintergrund begrüßten etliche Teilnehmer ausdrücklich, dass im Rahmen der Erarbeitung der Scoping-Guideline derzeit Testläufe durch EUnetHTA21 stattfinden. Durch die dabei entwickelten MOCK-PICOs (to mock, engl. nachahmen) wird versucht, eine Konsolidierung von PICOs zu simulieren. Es wäre schon als „Meilenstein“ anzusehen, wenn am Ende dieses Prozesses vier PICOs stünden, hieß es zur Erläuterung.

Ziel müsse es sein, Datensätze zu erhalten, die für alle Mitgliedsstaaten relevant sind. Dies wird vermutlich insbesondere bei Anwendungsgebieten, die eine sehr heterogene Patientenpopulation umfassen, eine große Herausforderung sein, hieß es. Mit den Testläufen vertraute Teilnehmer berichteten, es handele sich bei dem gemeinsamen Verstehen und Herangehen an die Daten um eine „Lernkurve“. Dabei gehe es (noch) nicht um eine Harmonisierung, sondern lediglich um eine Zusammenführung von Sichtweisen.

Dem wurde entgegengehalten, eine bloße Amalgamierung von Methoden der Mitgliedsstaaten könne nicht zielführend sein. Nötig sei vielmehr die Entwicklung eines konsolidierten „EU-PICO“, dem eine pan-europäische HTA-Methodologie zugrunde liege. Anderenfalls könnte es zu einer Vervielfachung der Analysen kommen, die mit inkonsistenten Analysen – etwa mit Blick auf die Effektschätzer – eingehen könnten. Gelingt diese Konsolidierung nicht oder nicht ausreichend, dann könne auch eines der in der Regulation verankerten Ziele des EU HTA – ein verringerter Aufwand für die Hersteller bei den nationalen Nutzenbewertungs-Dossiers - nicht erreicht werden.

2. Reichweite und Aussagekraft des Joint Clinical Assessments: Teilnehmer der Tagung zeigten sich unsicher im Hinblick auf die zu erwartende Aussagekraft eines JCA. Laut der EU-Verordnung soll der Bericht eine Beschrei-

bung der für die Endpunkte beobachteten relativen Effekte sowie der Konfidenzintervalle enthalten sowie eine Analyse der Unsicherheiten und der Beschreibung der Belastbarkeit und Grenzen der Nachweise. Teilnehmer stellten in Frage, ob es möglich sein wird, ein Assessment „wertneutral“ vorzunehmen, so dass es sich um eine rein technische Zusammenstellung von Daten ist. Zur Antwort wurde auf bisherige Nutzenbewertungen von Orphan Drugs des G-BA verwiesen: Auch dort werde lediglich, weil der Zusatznutzen qua gesetzlicher Fiktion bereits unterstellt wird, die interne und externe Validität der Daten untersucht. Die Bewertung dieser Unsicherheiten bleibe dann im Kontext des EU HTA-Prozesses dem Appraisal-Prozess in den einzelnen Mitgliedsstaaten vorbehalten, hieß es.

Ein Großteil des JCA werde der „deutschen Tradition“ verhaftet sein, zeigten sich einzelne Teilnehmer überzeugt. Betont wurde indes die Notwendigkeit, an einer Vollständigkeit der benötigten Daten – wie bisher im AMNOG-Verfahren – festzuhalten, um extensive nationale Datennachforderungen an den Hersteller zu vermeiden. Allerdings sei es durchaus möglich, dass andere Mitgliedsstaaten den Wunsch nach Berücksichtigung von Surrogatparametern in das Verfahren einbringen, die aus deutscher Perspektive nicht als relevant angesehen werden. Umgekehrt würden auch bestimmte Auswertungen, die der G-BA bisher im AMNOG-Verfahren von den Herstellern fordert, vermutlich auf europäischer Ebene nicht vollständig umsetzbar sein, hieß es. Im Ergebnis sei nach jetzigem Stand im EU HTA-Verfahren keine EU-weite Harmonisierung bzw. Validierung von Surrogaten zu erwarten.

Herausforderungen für das deutsche Verfahren könnten sich dadurch ergeben, dass die EU-Verordnung dezidiert keine Berücksichtigung von Evidenz vorsieht, die nach der Zulassung generiert wurde. Zur Begründung wurde auf das erst im Februar 2022 von der EMA aufgelegte Data

Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN) verwiesen. Dort sollen Daten aus Studien jenseits von RCT gesammelt und aufbereitet werden – dies soll dem künftigen regulatorischen Umgang mit Real World Data zu Gute kommen. Allerdings besteht gemäß Paragraf 14 der EU HTA-Regulation die Option eines Updates des Joint Clinical Assessments, das von der Coordination Group jeweils initiiert werden müsste.

Als Folge sei eine Berücksichtigung von RWD in der Europäischen Nutzenbewertung voraussichtlich erst im Nachgang des Review-Prozesses ab 2028 zu erwarten, wurde erläutert. Im Endergebnis könnte es dazu kommen, dass das Dossier für das JCA einen unreiferen Datenschnitt umfasst als das AMNOG-Dossier. Abschließend zeigten sich mehrere Diskussionsteilnehmer nach derzeitigem Stand skeptisch, dass das europäische Verfahren zu einer besseren Grundlage für die anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen führen wird.

3. Umgang mit einarmigen Studien und mit Evidenz aus Non-RCT-Studien: In der EU-HTA-Verordnung wird in den Erwägungsgründen ausdrücklich ausgeführt, bei den JCA sollten „vorzugsweise“ direkt vergleichende klinische Studien, die randomisiert und verblindet sind, in Betracht gezogen werden. Lassen sich Aussagen über einen Zusatznutzen in ausreichend über RCT gewinnen, dann „können“ auch Studien auf Basis indirekter Vergleiche herangezogen werden, heißt es weiter. Zwar wird in der EU-Regulation die Berücksichtigung von „Besonderheiten neuer Gesundheitstechnologien“ in Aussicht gestellt – genannt werden dabei unter anderem Orphan Drugs, Impfstoffe und Arzneimittel für neuartige Therapien. Doch ein Orphan Drug-Privileg analog zur deutschen Rechtslage findet sich in der Verordnung genauso wenig wie die im AMNOG ermöglichte anwendungsbegleitende Datenerhebung.

Indes werden in den bisher vorliegenden Methoden-Guidelines von EUnetHTA21 einarmige Vergleiche skeptisch beurteilt. Dort werden Simulated Treatment Comparisons und Matching Adjusted Indirect Comparisons aus methodischen Erwägungen als „hochproblematisch“ bezeichnet. Unkontrollierte klinische Untersuchungen seien für die Effektschätzung von „sehr begrenztem Wert“, heißt es dort weiter. Diese Bewertungen wurden von den Teilnehmern sehr unterschiedlich diskutiert.

Während sich einige Teilnehmer zufrieden zeigten, dass die Bewertung einarmiger Studien in der EU-Regulation und im AMNOG-Verfahren durch weitgehende methodische Einigkeit gekennzeichnet sei, zeigten andere sich enttäuscht. Die einschlägigen EU-Dokumente ließen einen starken Fokus im Hinblick auf klassische Methoden sowie randomisierte Evidenz erkennen, zudem seien neuere Methoden wie beispielsweise „Target Trial Emulation“ bisher nicht von EUnetHTA21 besprochen worden.

Ziel sollte es sein, von der binären Klassifizierung zu einem „Kontinuum von Evidenz“ zu kommen, hieß es: Die Methodologie der Europäischen Nutzenbewertung sollte nicht „algorithmisiert“ sein, sondern sollte vielmehr den Kontext berücksichtigen, lautete die Formel. Dies spiegelte sich auch in der Zulassung neuer Therapien insbesondere in der Onkologie wider: In der Zulassungspraxis der US-amerikanischen FDA fußten in den Jahren 2020 bis 2022 72 Prozent der neu zugelassenen Medikamente auf nicht-kontrollierten Studien oder einarmigen Studien. Bei der EMA war dies im gleichen Zeitraum bei 53 Prozent der Zulassungen in der Onkologie der Fall, wurde berichtet.

Die Plattformteilnehmer warben in der Diskussion in unterschiedlichen Nuancierungen für Alternativen für den Umgang mit nicht-randomisierter Evidenz. So wurde beispielsweise für eine größere Bereitschaft in Deutschland im Umgang mit observationellen Daten plädiert. Target Trial

Emulation könne ein valider Ansatz sein und lasse einen besseren Umgang mit Confoundern zu – dafür müssten allerdings vom G-BA verbindliche Richtlinien zum Design, zur Wahl der Vergleichsbehandlung und zur Datenanalyse vorgelegt werden. Durch diese definierten Protokolle ließen sich Pseudo-Populationen generieren, die einem RCT sehr nahe kämen, hieß es. Die Etablierung von Registern, die in jedem Krankheitsbereich standardisiert werden müssten, seien dafür das A & O. Zu bedenken wurde gegeben, dieser Prozess werde Jahre in Anspruch nehmen und viel Geld kosten: Denn bessere Real World-Daten kosteten mehr als ein RCT, zeigten sich Teilnehmer überzeugt.

Andere Diskutanten warben für einen Paradigmenwechsel im Umgang mit Registern: Evidenz-Debatten im Kontext einarmiger Studien ließen sich entschärfen, wenn Hersteller bei bestimmten Erkrankungen früh damit beginnen würden, Patienten in Register einzuschreiben. Das müsse im Zweifelsfall auch dann gelten, wenn dies gegebenenfalls die Offenlegung von Geschäftsgeheimnissen bedeute, hieß es. Durch die prospektive Anlage solcher Studien ließen sich die methodischen Probleme im Falle historischer Kontrollen umgehen.

Mögliche Lernerfahrungen aus dem Bereich der Zulassung für das Europäische Nutzenbewertungsverfahren: Weil sich die zeitlichen Fristen und Abläufe durch die Europäische Nutzenbewertung mutmaßlich ändern und dadurch zusätzlicher Zeitdruck für Nutzenbewertungsprozesse in den Mitgliedsstaaten entstehen könnte, diskutierten die Tagungsteilnehmer, ob die bereits bestehende Kooperation zwischen dem G-BA und den Bundesoberbehörden BfArM und PEI ausgebaut werden können.

Schon bisher würden Experten aus beiden Behörden in die Beratung im Zuge der Paragraph 35a-Verfahren eingebunden, wurde berichtet. Während im Rahmen des sogenannten Scientific Advice auf nationaler Ebene regelmäßig

sehr früh mit dem G-BA Kontakt aufgenommen werde, müsse dieser frühe Austausch auf der europäischen Ebene erst noch etabliert werden, hieß es.

Im Rahmen eines Pilotprojekts seien seit 2022 nationale Behörden aus drei EU-Mitgliedsstaaten an einen Tisch geholt worden. Dies könne eine Blaupause für eine künftige europäische Zusammenarbeit bei knappen Fristen sein, hieß es. Ziel sei es dabei, durch einen „Simultaneous Advice“ in einem frühen Stadium viele Fragen der Hersteller gleichermaßen zu regulatorischen Prozessen und zur Nutzenbewertung zu beantworten. Wenn es zu einem möglichst hohen Prozentsatz gelinge, eine relevante Datenschnittmenge für Zulassung und HTA zu bestimmen, dann könne das ein Weg sein, der es den Herstellern erlaubt, europaweit vorzugehen.

Dieses mögliche Vorgehen wurde von etlichen Diskussionssteilnehmern grundsätzlich begrüßt. Die Umsetzung werde mutmaßlich aber durch fehlende Beratungskapazitäten auf europäischer Ebene behindert. In Deutschland gebe es bisher die „luxuriöse Situation“, dass Hersteller den G-BA aufsuchen und dort eine Beratung erhalten können. Dagegen seien im Vergleich dazu in der EU HTA die Beratungskapazitäten seitens der entsprechenden Koordination Subgroup noch nicht etabliert worden.

Die Europäische Nutzenbewertung vor dem Hintergrund globaler Entwicklungen bei Zulassung und HTA: Teilnehmer gaben in der Diskussion aus globaler Perspektive zu bedenken, die hohe Zahl an Zell- und Gentherapeutika, die aktuell weltweit entwickelt werden, treffe in den einzelnen Ländern auf einen Rechtsrahmen für die Nutzenbewertung, der für diese Herausforderungen noch nicht ausgelegt sei. Dies gelte auch im Hinblick auf noch fehlende innovative Modelle für die Kostenerstattung in den nationalen Gesundheitssystemen.

Vor diesem globalen Hintergrund wäre es ein großer

Vorteil, wenn es im Rahmen der Europäischen Nutzenbewertung den EU-Mitgliedsstaaten gelingen würde, mit einer Stimme zu sprechen. Denn Hersteller legten Entwicklungspläne mit dem Ziel auf, um in den USA erfolgreich zu sein, wurde berichtet. Von daher sei es problematisch, wenn parallel dazu aus Europa heterogene Anforderungen an die aufzulegenden Studien formuliert würden.

Andere Teilnehmer widersprachen und forderten, nicht darin nachzulassen, von den Herstellern valide Daten einzufordern. EU HTA habe das Potenzial, in einem Verfahren die Evidenz aufzubereiten, so dass am Ende des Prozesses ein HTA-Bericht steht. Darin bestehe der Mehrwert der Europäischen Nutzenbewertung. Um dieses Ziel zu erreichen, dürfe man von den global aufgestellten Herstellern erwarten, dass ihre Filialen in Europa und in den USA kooperieren.

Es gelte, hieß es abschließend, die Herausforderungen von EU HTA in Möglichkeiten umzuwandeln, um den europäischen Pharmamarkt zu stärken. Vor mehr als zehn Jahren habe das AMNOG eine produktive Diskussion losgetreten – nunmehr geschehe der gleiche Prozess auf europäischer Ebene, mit bis dato offenen Ausgang. Erinnerung wurde dazu an die Etablierung einer europäischen Zulassung – auch dieser Prozess haben seinerzeit Jahre beansprucht.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch
Britta Bickel
Wolfgang van den Bergh
Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Dr. Ulrike Götting
Dr. Antje Haas
Dr. Harald Herholz
Dr. Ulf Maywald

Dr. Hendrik Pügge
Dr. Heinz Riederer
Prof. Dr. Jörg Ruof
Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch
Dr. Antje Behring
Britta Bickel
Dr. Barbara Buchberger
Prof. Dr. Heiner Bucher
Prof. Dr. Dr. Christian Dierks
Claus Burghardt
Dr. Jan Daniels-Trautner
Dr. Stephan Felder
Dr. Mathias Flume
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke
Marcel Fritz
Tobias Gemmel
Dr. Ulrike Götting
Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Dr. Sandro Gsteiger
Marcus Guardian
Dr. Antje Haas
Dr. Harald Herholz
Dr. Jasmin Hotzky
Prof. Dr. Stefan Huster
Dr. Florian Jantschak
Dr. Elaine Julian
Dr. Werner Kulp
PD Dr. Stefan Lange
Prof. Dr. Harald Matthes
Dr. Ulf Maywald
Prof. Dr. Luca Pani
Dr. Hendrik Pügge
Rüdiger Rein

Anja Rettelbach
Dr. Heinz Riederer
Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Jutta Scherer
Henning Stötefalke
Dr. Katharina Thiele
Wolfgang van den Bergh
Prof. Dr. Jürgen Wasem
Dr. Sebastian Werner
Stefan Wiefarn
Natalia Wolfram
Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Bettina Ziegele

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

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

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
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

Marcus C. Guardian
Dr. Antje Behring
Bettina Ziegele
Prof. Dr. Luca Pani
Prof. Dr. Heiner C. Bucher
Prof. Dr. Dr. Christian Dierks
Dr. Stefan Lange
Dr. Sandro Gsteiger
Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke

BILDNACHWEIS

Titelbild:
Fotomanufaktur JL / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

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

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, September 2023

 Springer Medizin

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.

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Auswirkungen von EU HTA auf das AMNOG-Verfahren

Heft 17
September 2023
ISSN 2364-916X