



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 21
September 2025

EU-Pharma-Regulierung: Impulse für Deutschland

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
- HEFT 18 AMNOG 2.0: Auf dem Weg zu einem effizienten System
- HEFT 19 Zusammenspiel von HTA und Zulassung
- HEFT 20 Welche Endpunkte sind patientenrelevant?
- HEFT 21 EU-Pharma-Regulierung: Impulse für Deutschland

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

Inhalt

EDITORIAL

**Pharma-Regulierung im globalen Wettbewerb:
Eine Bewährungsprobe für die EU** 6

MARTIN DANNER

**EU-Pharma Agenda – Impulse für die Arzneimittelversorgung
in Deutschland aus Patientenperspektive** 8

GEORG KIPPELS

**Pharma-Agenda: Deutschland nach
der Bundestagswahl** 12

DANIEL STEINERS

**Arzneimittelversorgung in Deutschland und
der EU: Status und Ausblick** 16

KARL BROICH

**Trends der Arzneimittelzulassung
in D/EU versus US-FDA: Fallbeispiele** 20

STEPHANIE SAID

**Der Stand der Europäischen
HTA-Regulation** 30

BARBARA SPIX | DANIELA PREUKSCHAT

**IQWiG-Methoden-Papier und
EU-Guidances: Ein Vergleich** 36

ROBERT PECAK | MAXIMILIAN BLINDZELLNER | ANTJE HAAS

**Arzneimittelversorgung in der EU:
Status und Ausblick aus Sicht der GKV** 46

MAARTEN J. IJZERMAN | JORIEN VELDWIJK | TOM BELLEMAN | JENNIFER SOON

**Unmet need in healthcare: ambiguity in the
definition does not help setting priorities** 54

FLORIAN STAECK

**EU HTA, Pharma-Strategie, AMNOG:
Treiber eines wechselseitigen Lernprozesses** 62

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

Pharma-Regulierung im globalen Wettbewerb: Eine Bewährungsprobe für die EU

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen und Leser, unverkennbar ändern sich die Zeiten und damit verbunden auch das politische Umfeld. Fast etwas wehmütig liest man Angela Merkels Autobiographie „Freiheit“ – und wird sich am Ende klar: die „Golden Angies“ sind jetzt endgültig vorbei. Krieg im Osten, „America First“ im Westen und tektonische politische Verschiebungen im Innern in fast allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

Die zentrale Frage in diesem Zusammenhang ist, ob die geschaffene – föderale und freiheitliche – europäische Nachkriegsstruktur stark und widerstandsfähig genug sein wird, um sich angesichts der geänderten politischen Rahmenbedingungen in einem international hochkompetitiven Umfeld zu behaupten. Die Bemühungen um eine umfassende EU-Pharma-Regulierung sind ein treffliches Beispiel für diese Herausforderungen. Der Fokus muss dabei darauf liegen, durch eine Zusammenführung und Bündelung der Evidenzanforderungen im globalen wissenschaftlichen Kontext als Europäer am Tisch zu bleiben, eine kritische industrielle Infrastruktur im pharmazeutischen und medizin-technischen Bereich in Europa zu erhalten und – am Wichtigsten (hier sei auf den Beitrag von Herrn Danner im aktuellen Berichtsheft verwiesen) – durch ständige Fokussierung auf den Patientennutzen die europäische Kompetenz in Sachen „Meaningful Innovation“ und „erschwinglicher, zugänglicher und wirksamer Versorgung“ mit Medikamenten zu fördern.

Die Schwierigkeiten, die sich dabei ergeben werden, sind schon beim Blick auf die im Kontext der EU-HTA-Verfahren vielzitierten PICO-Schemata (Population/Intervention/Comparator/Outcome) offensichtlich: Wenn es zum Beispiel darum geht, die europäischen Interessen und Evidenzanforderungen im Kontext EU HTA (Relative Effectiveness) in den Entwicklungsprogrammen global agierender

Unternehmen zu verankern, stellt sich in Anlehnung an das berühmte Zitat des ehemaligen US-Außenministers Henry Kissinger: „What is Europe’s Phone Number?“ die Frage: „What is Europe’s PICO?“ Eine Vielzahl von Komparatoren für eine zweistellige Anzahl von europäischen PICO-Schemata pro anstehendem EU HTA-Verfahren von den Unternehmen zu fordern, ist angesichts des abnehmenden Marktanteils Europas im globalen Umfeld sicherlich keine zielführende Strategie.

Das aktuelle Berichtsheft streift verschiedene dieser Facetten der EU-Pharma-Agenda und den damit verbundenen nationalen Impulsen. Die arzneimittelpolitischen Schwerpunktsetzungen der neuen Legislatur werden von Herrn Dr. Kippels skizziert. Der darauffolgende Bericht von Herrn Dr. Steiners fordert verlässliche, planbare und innovationsoffene Rahmenbedingungen und schließt mit dem Angebot eines konstruktiven integrativen Dialogs aller beteiligten Akteure. Herr Prof. Broich stellt anhand von Beispielen Schwerpunkte der Zulassungsverfahren in Europa und Amerika einander gegenüber. Die Beiträge des G-BA und des IQWiG vermitteln einen Überblick über den Stand der europäischen HTA-Regelung und vergleichen die methodischen Grundlagen der für das HTA-Assessment in Europa und in Deutschland.

Einen Überblick über die Vielfalt der europäischen Reformansätze im Arzneimittelbereich vermittelt aus Sicht der Krankenkassen der GKV-Spitzenverband. Abschließend schildern Herr Prof. IJzerman und die Forschungsgruppe von der Erasmus School of Health Policy & Management die Schwierigkeiten, die sich aus der fehlenden Definition und der uneinheitlichen Handhabung von „unmet medical need“ bei den Nutzenbewertungen im europäischen Kontext ergeben.

Am Beginn jedes Berichtsheftes werden jeweils die Ziele der Plattform Nutzenbewertung wiederholt. Der Schwer-

punkt liegt dabei unverkennbar auf der wissenschaftlichen Diskussion rund um den Nutzen bzw. Zusatznutzen innovativer Arzneimittel.

Der im politischen Tagesgeschäft oft dominierende Aspekt der Kosten/Preise/Budgets wird sowohl in den Berichtsheften als auch in den Plattformtagungen zwar nicht ausgeklammert, aber trotzdem eher nachrangig positioniert. Dies nicht aus Ignoranz, sondern um angesichts leerer Kassen und überbelasteter Budgets den eigentlichen Fokus auf die ständig erforderliche Optimierung der Patientenversorgung nicht zu verlieren. So liegt auch die Priorität im vorliegenden Berichtsheft primär auf den wissenschaftlich-inhaltlichen Aspekten rund um die EU-Pharma-Regulierung bzw. die deutsche AMNOG-Gesetzgebung.

Wie immer geht ein herzlicher Dank an alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Tagung für die engagierte Diskussion, an die Sponsorinnen und Sponsoren, ohne die die gesamte Initiative der Plattform nicht möglich wäre und vor allem an die Autorinnen und Autoren des Berichtsheftes für ihr großartiges Engagement.

Wir hoffen, liebe Leserinnen und Leser, die Beiträge dienen als Impulse für Ihre eigenen Überlegungen und Positionen und wünschen viel Spaß beim Lesen.

Jörg Ruof

Kontakt: joerg.ruof@r-connect.org

EU-Pharma Agenda – Impulse für die Arzneimittelversorgung in Deutschland aus Patientenperspektive

Dr. Martin Danner | BAG Selbsthilfe

*Die Aufwertung der Patientenbeteiligung in den europäischen Verfahren der Arzneimittelzulassung und Health Technology Assessment (HTA) ist ein wesentliches Anliegen der BAG Selbsthilfe. Dabei ist zu klären, welches methodische Konzept mit der Beteiligung von Patientinnen und Patienten in den Gremien der EMA verfolgt werden soll. In Deutschland wird die Patientenbeteiligung weniger als Legitimationsquelle für Entscheidungen angesehen, sondern als Erkenntnisquelle im wissenschaftlichen Assessment. Im europäischen Kontext besteht derzeit die Gefahr, dass die Patientenbeteiligung eher als Legitimationsquelle, denn als Wissensquelle gedacht wird. Entsprechend haben sich die europäischen Dachorganisationen der Patient*innen, das (European Patient Forum) EPF und EURORDIS – Rare Diseases Europe, für eine starke und inhaltlich bedeutsame Beteiligung der Patienten im europäischen Kontext ausgesprochen.*

Teil der EU-Pharma-Agenda ist unter anderem auch eine Aufwertung der Patientenbeteiligung in den europäischen Verfahren der Arzneimittelzulassung. So sollen künftig bei der European Medicines Agency (EMA) im Management Board, im Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und im Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Vertreter*innen von Patientenorganisationen mitwirken.

Erfreulicherweise wurde im Kommissionsvorschlag¹ auch in Artikel 143, Nr. 4a an eine Kostenerstattung für die beteiligten Patientenvertreter*innen gedacht. Uneins ist man sich allerdings noch hinsichtlich des Grades der Beteiligung. Während in Artikel 148 und 149 noch von „Voting rights“ die Rede ist, wurde jüngst nur noch davon gesprochen, dass Patientenvoten „in Betracht gezogen“ werden sollen.

Natürlich sind die europäischen Dachorganisationen der Patient*innen, das (European Patient Forum) EPF und EURORDIS, gegen eine solche Herabsetzung sturmgefahren.² Jenseits der vordergründigen Frage nach dem „Stimmrecht“ bei der EMA ist jedoch ganz grundsätzlich zu klären, welches methodische Konzept denn mit der Beteiligung von Patientinnen und Patienten in den Gremien der EMA verfolgt werden soll.

Es könnte bei der Beteiligung um eine Art „Bürgerbeteiligung“ gehen, um sich bei der EMA abzusichern, dass ein gewisses Restrisiko bei der Zulassung auf der Basis einer eventuell doch nicht ganz sicheren Evidenzlage noch akzeptabel ist.

Patientenvertreter*innen hätten dann zu reflektieren, ob der schnellere Zugang zu einer Innovation oder eben die Vermeidung von Rest-Risiken bei Zulassungsentscheidungen der Leitgedanke einer Entscheidung sein sollte. In Deutschland wird die Patientenbeteiligung weniger als Le-

gitimationsquelle für Entscheidungen angesehen, sondern als Erkenntnisquelle im wissenschaftlichen Assessment. Die Klärung von Patientenpräferenzen, die Ausdifferenzierung von Subpopulationen und die Kenntnis des realen Versorgungsgeschehens sind nämlich wichtige Wissensbestandteile, die methodisch bei jedem Arzneimittel-Assessment, also auch bei der Zulassung, erforderlich sind.

Im Bereich der Arzneimittelnutzenbewertung ist völlig klar, dass die Patientensicht nicht allein dazu da ist, ein Bewertungsergebnis als „akzeptabel“ oder „nicht akzeptabel“ zu qualifizieren. Es geht vielmehr darum, den Prozess der Erkenntnisgewinnung im HTA-Verfahren mit der Betroffenenkompetenz der Patientinnen und Patienten an-

zureichern. Daher ist es nur konsequent, dass Schulungen zur Methodik von HTA-Prozessen in Deutschland ein Standardangebot für Patientenvertreter*innen beim G-BA sind. Ein qualitatives Mitberatungsrecht ist in einem solchen Setting keinesfalls wirkungslos.

Im Gegensatz dazu verfügen die Patientenvertreter*innen bei der französischen Haute Autorité de Santé (HAS) ganz selbstverständlich über ein Stimmrecht, aber leider über keinerlei fachlichen Support. Mit Blick auf die EMA ist daher mit Nachdruck zu hinterfragen: Gibt es denn hier ein methodisches Konzept, warum und zu welchem Zweck Patientenvertreter*innen mit einbezogen werden sollen?

Die Klärung dieser Frage schlägt auch auf die künftige Ausgestaltung des europäischen Nutzenbewertungsverfahrens für Arzneimittel durch.

Nach den Plänen der EU-Kommission soll nämlich die Datenbank der EMA für die dortige Patientenbeteiligung auch einfach dazu genutzt werden, Patientenvertreterinnen für das EU-HTA-Verfahren ausfindig zu machen. Auf die fachlichen Kompetenzen der hinzugezogenen Personen scheint es dabei nicht besonders anzukommen. Es wird auch offenbar nicht reflektiert, dass die Mitwirkung in Zulassungsverfahren nicht einfach mit der Mitwirkung in Nutzenbewertungsverfahren gleichzusetzen ist. Schulungen zur Methodik von HTA-Verfahren sind jedenfalls nicht vorgesehen.

Es drängt sich der Verdacht auf, dass die Patientenbeteiligung auch hier eher als Legitimationsquelle denn als Wissensquelle gedacht wird. Immerhin besteht die Möglichkeit, dem Sekretariat der Koordinierungsgruppe für die Mitwirkung am EU-HTA-Verfahren auch qualifizierte Patientenvertreter*innen aus Deutschland vorzuschlagen. Ein solches Recht kommt nämlich den Nationalen Koordinierungsstellen nach Artikel 83 der EU-Verordnung 536/2014 zu.³



© Privat

Dr. Martin Danner ist Jurist und Bundesgeschäftsführer der Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG SELBSTHILFE). Nach einem Studium in Heidelberg hat er einige Jahre als Rechtsanwalt mit der Spezialisierung im Gesundheitsrecht gearbeitet, bevor er die Leitung des Referats Gesundheitspolitik und Selbsthilfeförderung der BAG SELBSTHILFE übernommen hat. Er ist Sprecher der Patientenvertretung beim G-BA und unter anderem im Wissenschaftlichen Beirat des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin und im IQWiG-Kuratorium aktiv.

Kurioserweise ist dies nicht der G-BA, sondern das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Obwohl das BfArM normalerweise gerade nicht in die Nutzenbewertung von Arzneimitteln involviert ist, wäre es sehr hilfreich, wenn es gelänge, die Mitwirkungsmöglichkeiten der hiesigen Patientenvertreter*innen auf europäischer Ebene auf diesem Wege zu verbessern.

Literatur

¹ European Commission: European Parliament legislative resolution of 10 April 2024 on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006 (COM(2023)0193 – C9-0144/2023 – 2023/0131(COD)) <https://go.sn.pub/jmvfrb> [Zugriff 24.4.2025]

² Joint Statement: The added value of a meaningful patient involvement at the EMA level - EPF EURORDIS. <https://go.sn.pub/9w342k> [Zugriff 24.4.2025]

³ Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. <https://go.sn.pub/dl3l9w> [Zugriff 24.4.2025]

Pharma-Agenda: Deutschland nach der Bundestagswahl

**Dr. Georg Kippels | Mitglied des Deutschen Bundestages,
Parlamentarischer Staatssekretär bei der Bundesministerin für Gesundheit**

Bezogen auf den Arzneimittelmarkt steht die neue Regierung unter klarem Handlungsdruck: Die Versorgungssicherheit ist zu gewährleisten und es ist dafür Sorge zu tragen, dass auch weiterhin potenzielle Innovationen in den Markt kommen. Dies gelingt nur, wenn ein entsprechendes Vergütungsvolumen vorhanden ist. Eine Novellierung bzw. Fortentwicklung des AMNOG ist erforderlich. Ein weiteres Thema, dessen wir uns annehmen müssen, ist die Entwicklung der Orphan Drugs. Dabei ist die Definition der Seltenen Erkrankungen und damit auch der Orphan Drugs noch einmal zu überprüfen. Weiterhin bereitet in Bezug auf die Generika die BfArM-Liste von momentan circa 500 versorgungsrelevanten, aber nicht ohne Weiteres lieferbaren Medikamenten Sorge. Weiterhin ist auch auf all das, was zum Bestand gehört, ein prüfender Blick zu werfen. Eine intensive Debatte – im Sinne eines neuen Pharmadialogs – ist zu diesen Punkten zu führen.

Bezogen auf den Arzneimittelmarkt steht die neue Regierung unter klarem Handlungsdruck: Auf der einen Seite muss sie die Versorgungssicherheit gewährleisten und dafür Sorge tragen, dass auch weiterhin potenzielle Innovationen in den Markt kommen. Das wird aber nur gelingen, wenn auf der anderen Seite ein Vergütungsvolumen vorhanden ist, mit dem das abgedeckt werden kann. Versorgungssicherheit und Wirtschaftlichkeit sind zwei Seiten einer Medaille. Dabei wird jedoch immer deutlicher, dass die zur Verfügung stehenden Mittel die Ausgaben nicht decken können. Beitragserhöhungen sind die Folge. Auch in der neuen Regierung steht deshalb die Frage nach Kostenregulierung ganz oben auf der Agenda.

Die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Arzneimittel (ohne Impfstoffe) sind im Jahr 2024 um 9,7 Prozent auf 53,7 Milliarden Euro gestiegen. Auch in den Jahren zuvor gab es deutliche Steigerungsraten, die so aus Sicht der Krankenkassen nicht beibehalten werden können. 2022 fand mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und der Einführung der sogenannten „Leitplanken“, Kombinationsrabatte und dem Umsatzdeckel für Orphan Drugs ein erster Versuch statt, dem Kostenanstieg Einhalt zu gebieten und eine Kostendeckelung der Arzneimittelausgaben herbeizuführen. Leider ist dieser Versuch nicht gelungen, denn er führte, wie wir jetzt wissen, nur zu marginalen Einsparungen. Gleichzeitig gab es aber – zumindest nach Aussage der Pharmaindustrie – den unerfreulichen Nebeneffekt, dass einige neue innovative Medikamente in Deutschland nicht in den Markt gebracht worden sind. Auch wenn deren Anzahl strittig ist, bleibt die Tatsache, dass die verabschiedeten Maßnahmen bezogen auf das beabsichtigte Ziel untauglich sind.

Im Medizinforschungsgesetz ist seitens der Ampelkoalition noch einmal eine Korrektur versucht worden. Aber

auch hier konnte man sich leider nicht auf den großen Wurf einigen, die „Leitplanken“ komplett abzuschaffen, sondern es wurde lediglich eine Privilegierung vorgesehen, sofern ein gewisser Anteil von Studienteilnehmenden an bestimmten Prüfstellen in Deutschland teilgenommen hat. Aktuell ist noch nicht abzuschätzen, ob das wirklich hilft. Auf europäischer Ebene werden wir zudem die EU-Pharmastrategie sowie Vorgaben des EU-HTA berücksichtigen müssen.

Die spannende Frage in dieser Legislatur wird deshalb sein: Wie bekommen wir es hin, entsprechende Initiativen für die Neuentwicklung und die deutsche Markteinführung von neuen innovativen Medikamenten weiter zu

ermöglichen. Meines Erachtens werden wir ohne weitergehende Veränderung unserer Zulassungspraxis im Zusammenhang mit dem AMNOG keinen Erfolg haben. Wir sollten deshalb – wie im Koalitionsvertrag verankert – in die Novellierung bzw. Fortentwicklung des AMNOG eintreten.

Neue Medikamente oder die Präzisionsmedizin können aufgrund ihrer neuartigen Wirkungsweise (Stichwort: Einmal-Anwendungen) zum einen die geforderten Studienvoraussetzungen vielfach nicht erfüllen und treiben zum anderen die Kosten immer weiter in die Höhe. Deshalb müssen wir zu einer anderen Vergütungsstruktur im Sinne von „Pay-for-performance“ kommen sowie flexiblere Modelle der frühen Nutzenbewertung erarbeiten, zum Beispiel durch versorgungsbegleitende Datenerhebung, um im Laufe der Therapie den Zusatznutzen patientenverträglich darstellen zu können.

Ich werbe schon seit Längerem dafür, in einen Austausch im Sinne eines erneuten Pharmadialogs einzutreten. Gemeinsam ließen sich Methoden zur Ermittlung des Zusatznutzens und der zweckmäßigen Vergleichstherapie erarbeiten, um die Schnelligkeit des Markteintritts mit der Wirtschaftlichkeit der dann zu verhandelnden Erstattungspreise in einen vertretbaren Einklang zu bringen.

Es gibt in diesem Zusammenhang auch noch ein weiteres Thema, dessen wir uns annehmen müssen: die Entwicklung der Orphan Drugs. Hier scheint es bei der Anwendung des Orphan Drug-Privilegs gewisse Ausreißer zu geben. Eigentlich bekannte Diagnosen werden über die Therapieschiene entsprechend feingliedrig aufgefächert, um dann unter das Zulassungsprivileg der Orphan Drugs zu fallen. Hier sollten wir die Definition der Seltenen Erkrankungen und damit auch der Orphan Drugs noch einmal überprüfen, damit diese nicht als Schlupfloch für die privilegierte Zulassung und damit die entsprechend höherpreisige Vergütung genutzt werden kann. Das alles



© Tobias Koch

Dr. Georg Kippels hat Rechtswissenschaften in Köln und Düsseldorf studiert und übernahm im Anschluss eine selbstständige Tätigkeit als Rechtsanwalt in Bedburg. Seit 1980 ist Dr. Kippels Mitglied der CDU. Von 2000 bis 2020 war er Ortsbürgermeister in Bedburg-Mitte. Dem Deutschen Bundestag gehört er seit 2013 an und ist seit 2015 ordentliches Mitglied im Ausschuss für Gesundheit. In der 20. Wahlperiode des Deutschen Bundestages war er Obmann der CDU/CSU sowohl im Ausschuss für Gesundheit als auch im Unterausschuss für Globale Gesundheit. Zu Beginn der 21. Wahlperiode wurde er zum Parlamentarischen Staatssekretär bei der Bundesministerin für Gesundheit ernannt.

sind immense Herausforderungen, und sie betreffen nur den Markt der innovativen Arzneimittel.

Zu betrachten gilt darüber hinaus auch noch die weitaus größere Anzahl der Generika. Hier bereitet uns vor allem die BfArM-Liste von momentan circa 500 versorgungsrelevanten, aber nicht ohne Weiteres lieferbaren Medikamenten Sorge. Diese Problemstellung ergibt sich durch internationale Märkte, spielt aber auch bei der Frage, wie sich die großen Pharmaunternehmen auf dem europäischen Markt betätigen, bzw. bei der Errichtung neuer Produktionsstätten in Europa, eine Rolle. Das muss durch eine vernünftige, finanziell unterlegte Anreizpolitik unterstützt werden, aber dazu liegen bislang noch keine überzeugenden Maßnahmen oder Instrumente vor. Auch dieses Thema müssen wir in dieser Legislaturperiode angehen.

Jenseits der Quantifizierung, welche Kostenpositionen immer weiter in die Zukunft wachsen, können wir es uns meines Erachtens auch nicht mehr leisten, all das, was zum Bestand gehört, vollkommen unangetastet zu lassen. Denn es gibt medizinische Entwicklungen, die möglicherweise die Bewertung des einen oder anderen Medikaments noch einmal notwendig machen. Um Leistungskürzungen bei einem gleichzeitig ständigen Anstieg der Arzneimittelkosten zu vermeiden, werden wir aus meiner Sicht nicht umhinkommen, den Gesamtmarkt der Arzneimittel auf seine Evidenz hin zu überprüfen. Diejenigen Medikamente, die seit Einführung des AMNOG auf den Markt gekommen sind, erfüllen diese Voraussetzungen. Wir haben aber vor der Einführung des AMNOG noch eine ganze Reihe Medikamente, bei denen das nicht der Fall gewesen ist. Soweit sich Rahmen einer Analyse dann eine Kostenrelevanz in signifikantem Umfang ergibt, sollten wir darauf auch noch einmal einen prüfenden Blick werfen.

Es war absehbar, dass all diese Themen nicht in aller inhaltlichen Tiefe im Koalitionspapier wiederzufinden sind,

sondern eher in Form allgemeiner Programmsätze. Klar ist aber auch, dass zu all diesen Punkten eine intensive Debatte geführt werden muss. Denn ansonsten werden wir angesichts der immer weiter steigenden Sozialversicherungsbeiträge eine sehr kritische gesamtwirtschaftliche Entwicklung erleben. Das kann weder im Interesse des wirtschaftlichen Wachstums noch im Interesse der Versicherten bzw. der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer sein.

Arzneimittelversorgung in Deutschland und der EU: Status und Ausblick

Dr. Daniel Steiners | Vorstand der Roche Pharma AG

Die Sicherstellung einer hochwertigen Arzneimittelversorgung in Deutschland und der EU steht vor großen Herausforderungen. Während der medizinische Fortschritt neue Therapieoptionen eröffnet, erodieren etablierte Rahmenbedingungen, wodurch unsere Innovationskraft und Versorgungssicherheit zunehmend beeinträchtigt werden. Dieser Artikel betrachtet aktuelle Entwicklungen auf EU-Ebene (EU-HTA, EU-Pharma-Legislation) und in Deutschland (AMNOG). Er beleuchtet die kritische Bedeutung verlässlicher und innovationsfreundlicher Rahmenbedingungen für Forschung, Entwicklung und Patientenzugang. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Notwendigkeit, das AMNOG-System entlang des medizinischen Fortschritts weiterzuentwickeln und die wertbasierte Preisfindung beizubehalten. Dabei werden Lösungsansätze skizziert und ein Appell für eine Stärkung verlässlicher Rahmenbedingungen formuliert, um gemeinsam zukunftsfähige Versorgungssysteme zu gestalten.

Innovation braucht verlässliche Rahmenbedingungen

Die pharmazeutische Industrie ist ein entscheidender Motor für den medizinischen Fortschritt und die Verbesserung der Gesundheitsversorgung. Neue Therapien tragen dazu bei, das Leben und die Lebensperspektiven von Patientinnen und Patienten entscheidend zu verbessern. Doch Innovation entsteht nicht im luftleeren Raum. Sie benötigt ein Ökosystem, das Forschung und Entwicklung fördert, Planungssicherheit bietet und den schnellen Zugang zu neuen Arzneimitteln ermöglicht. Gerade erleben wir eine Phase tiefgreifender Weichenstellungen.

Die Revision der EU-Pharma-Legislation und die Implementierung der europäischen Nutzenbewertung (EU HTA) definieren den europäischen Rahmen neu, gleichzeitig stößt in Deutschland das etablierte AMNOG-System zunehmend an seine Grenzen und kann seiner originären Aufgabe als wertbasiertes Preisfindungsinstrument, insbesondere mit der Einführung der sogenannten „Leitplanken“, nicht mehr gerecht werden. Vor diesem Hintergrund beleuchtet dieser Beitrag die aktuelle Situation und zeigt notwendige Kurskorrekturen auf, um eine hochqualitative Arzneimittelversorgung in Deutschland auch zukünftig sicherstellen zu können.

Weichenstellungen durch die EU-Pharma-Legislation und EU HTA

Die Europäische Union steht mit der Überarbeitung ihrer Pharmagesetzgebung (EU-Pharma-Legislation) vor einer seltenen und gleichzeitig großen Chance. Die erklärten Ziele – verbesserter Zugang zu Arzneimitteln, erhöhte Versorgungssicherheit, Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit und Nachhaltigkeit – sind für uns als Europäische Gemeinschaft hochrelevant. Allerdings bergen die aktuellen Vorschläge, insbesondere die Überlegungen zur Anpassung

des Schutzes geistigen Eigentums (Intellectual Property, IP), auch erhebliche Risiken. Angesichts der langen Entwicklungszyklen (10 bis 15 Jahre) und hoher finanzieller Risiken in Forschung & Entwicklung (nur ein Bruchteil der Wirkstoffe erreicht die Marktreife) ist ein starker IP-Schutz unerlässlich. Um Forschung, Produktion und bestmögliche medizinische Versorgung auch zukünftig abzusichern, ist es wichtig, dass sich politische Entscheidungsträger aus Deutschland aktiv – auf lokaler und europäischer Ebene gleichermaßen – für robuste und verlässliche Rahmenbedingungen einsetzen.

Parallel dazu soll die gemeinsame europäische Nutzenbewertung (EU HTA) Methoden zur Bewertung von Gesundheitstechnologien über die Mitgliedsstaaten hinweg harmonisieren, Redundanzen vermeiden und den



© Roche

Dr. Daniel Steiners ist seit Juni 2024 Vorstand der Roche Pharma AG mit Sitz in Grenzach-Wyhlen. Zuvor war er Geschäftsführer der Bayer Vital GmbH und verantwortete deren Pharmageschäft in Deutschland. Internationale Erfahrung sammelte er bei Bayer Yakuhin in Osaka, Japan und von 2016 bis 2019 in den USA. Nach dem Studium der BWL an der Universität Münster und Promotion an der European Business School in Oestrich-Winkel war er als Associate Principal bei McKinsey & Company tätig. Zudem ist er stellvertretender Präsident des Verbands forschender Arzneimittelhersteller.

Patientenzugang beschleunigen. Das Potenzial für Effizienzgewinne ist unbestreitbar vorhanden. Eine entscheidende Herausforderung liegt jedoch in der effektiven Verzahnung mit den nationalen Systemen. Obgleich die ersten Schritte in die richtige Richtung bereits unternommen wurden, muss sich auch unser AMNOG noch stärker mit EU HTA verzahnen, um die Ergebnisse der europäischen Bewertungen sinnvoll aufzunehmen und berücksichtigen zu können.

Dies betrifft zum einen die Anpassung der methodischen Bewertungsgrundsätze an den europäischen Rahmen, um eine Fragmentierung und widersprüchliche Ergebnisse z. B. bei der Akzeptanz von Endpunkten zu vermeiden. Zum anderen muss auf prozessualer Ebene sichergestellt sein, dass der europäische Bericht (Joint Clinical Assessment, JCA) auch bei möglichen Verzögerungen frühzeitig und adäquat in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Bedauerlicherweise ist dies aktuell nicht vollumfänglich gewährleistet und widerspricht damit einem Grundgedanken der gemeinsamen europäischen Nutzenbewertung. Hier besteht entsprechender Anpassungsbedarf.

Die Situation in Deutschland: das AMNOG am Scheideweg

Deutschland galt lange als Vorreiter bei der schnellen Verfügbarkeit neuer Arzneimittel, nicht zuletzt dank des AMNOG-Verfahrens, das 2011 mit dem Ziel eingeführt wurde, Innovationen zu fördern und gleichzeitig die Interessen von Kostenträgern und Herstellern auszubalancieren. Dieses System soll einen schnellen Marktzugang nach Zulassung bei gleichzeitig strukturierter Zusatznutzenbewertung und hierauf basierender Preisverhandlung ermöglichen.

Doch diese einst verlässlichen Rahmenbedingungen erodieren zusehends. Insbesondere das GKV-Finanzstabilisierungsverfahren

sierungsgesetz hat zu einer erheblichen Verschärfung geführt, die über kurzfristige Sparmaßnahmen hinausgeht. Die Verbindung aus erhöhtem Druck in Preisverhandlungen durch die Einführung starrer Leitplanken, die im Widerspruch zu einer nutzenbasierten Preisfindung stehen, und dem Kombinationsabschlag erhöht die Komplexität und reduziert die Planungssicherheit massiv. Hierdurch wird der Wert bestimmter Nutzenkategorien (z. B. „nicht quantifizierbar“) herabgesetzt, die zusatznutzenbasierte Preisfindung relativiert und somit die Bedeutsamkeit von Schrittinnovationen ignoriert.

Darüber hinaus stößt die etablierte AMNOG-Logik bei bestimmten Therapieansätzen und Evidenzlagen zunehmend an ihre Grenzen, insbesondere wenn bei Marktzulassung begründbare Evidenzunsicherheiten bestehen. Diese Situationen entstehen nicht aus Mängeln im Studiendesign, sondern aus der Natur der Erkrankung oder den ethischen Rahmenbedingungen der Forschung:

- **Sehr kleine Patientenpopulationen:** Bei seltenen Erkrankungen oder spezifischen Subgruppen kann die Durchführung großer, randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) schlichtweg nicht praktikabel sein. Folglich können die für den AMNOG-Prozess geforderten, direkt vergleichenden Daten in diesen Therapiesituationen nicht erbracht werden.
- **Ethische Limitationen:** In Situationen mit einem hohen, ungedeckten medizinischen Bedarf kann es ethisch geboten sein, den Patientinnen und Patienten im Kontrollarm einen frühen Wechsel (Crossover) auf die potenziell wirksamere Studienmedikation zu ermöglichen. Dies bedeutet zwangsläufig, dass aus einem RCT mitunter keine direkt vergleichenden Daten zur Langzeitwirksamkeit mehr abgeleitet werden können.
- **Limitationen beim Nachweis von Langzeiteffekten:** Der Nachweis einer Heilung (z. B. bei kurativen Einmal-

therapien) oder eines langfristigen Ansprechens ist oft innerhalb üblicher Studienlaufzeiten nicht vollständig darstellbar. Die notwendige Evidenz kann hier unter Umständen erst viele Jahre später vorliegen.

In diesen Grenzbereichen führt die starre Anwendung klassischer Bewertungsmaßstäbe im AMNOG dazu, dass Studiendaten, die einer nachgelagerten Evidenzstufe zuzuordnen sind (Non-RCT-Evidenz), aus formalen Gründen im AMNOG nicht herangezogen werden und der tatsächliche Wert einer Innovation unter Umständen nicht adäquat erfasst wird. Dies erhöht die Komplexität, untergräbt die Planungssicherheit und kann letztlich dazu führen, dass dringend benötigte Therapien den Patientinnen und Patienten in Deutschland nur verzögert oder gar nicht zur Verfügung stehen. Gleichzeitig bilden verlässliche Rahmenbedingungen die Grundlage für unternehmerische Entscheidungen über F&E-Investitionen, was wiederum einen direkten Einfluss sowohl auf unsere langfristige Arzneimittelversorgung, als auch auf unsere Standortattraktivität hat.

Die Zukunft des AMNOG gemeinsam gestalten

Um auch zukünftig den Zugang von Patientinnen und Patienten zu innovativen Therapien zu sichern, muss das AMNOG gezielt weiterentwickelt werden. Der Fokus sollte darauf liegen, einen pragmatischen und fairen Umgang mit begründbaren Evidenzunsicherheiten zu etablieren, die sich aus dem medizinischen Fortschritt heraus ergeben. Aus den zuvor beschriebenen Gründen kann es passieren, dass für ein neues Arzneimittel trotz einer hohen Bedeutung für die Patientenversorgung kein Zusatznutzen im AMNOG abgeleitet wird. Für die anschließende Preisverhandlung können die Folgen gravierend sein.

Um dieser Schieflage abzuwehren, sollte das AMNOG wie folgt weiterentwickelt werden:

1) Sofern ein Zusatznutzen aus formalen Gründen nicht abgeleitet werden kann, ein Arzneimittel aber einen relevanten und ungedeckten Versorgungsbedarf bedient (unter Einbezug der Expertise aus der Behandlungspraxis und der Patientenperspektive), ist dies durch einen flexibleren Verhandlungsrahmen in der Preisverhandlung adäquat zu berücksichtigen.

2) In besonderen Therapiesituationen, in denen es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, muss die bestverfügbare Evidenz für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden; dies setzt eine grundsätzlich höhere Akzeptanz für Non-RCT Evidenz voraus.

3) Einer Evidenzunsicherheit (z. B. zu Langzeiteffekten) sollte im Einzelfall durch flexible, ergebnisorientierte Erstattungsmodelle (z. B. Pay-for-Performance) begegnet werden können. Diese erfordern jedoch pragmatische und einvernehmliche Vereinbarungen zwischen Kostenträger und Hersteller sowie einen möglichst geringen bürokratischen Aufwand. In diesem Zusammenhang wäre es notwendig, erfolgsabhängige Erstattungsmodelle im Rahmen der zentralen Paragraf 130b-Verhandlung optional etablieren zu können.

Diese Anpassungen erfordern Mut zur Flexibilität und die Bereitschaft, etablierte Bewertungsmuster zu hinterfragen, ohne die notwendige wissenschaftliche Strenge aufzugeben. Es geht darum, einen Rahmen zu schaffen, der dem medizinischen Fortschritt gerecht wird und sicherstellt, dass innovative Arzneimittel auch in besonders komplexen Therapiesituationen weiterhin ihren Weg zu den Patientinnen und Patienten finden.

Fazit: Gemeinsam für eine zukunftsfähige Versorgung

Die Arzneimittelversorgung in Deutschland und der EU steht an einem kritischen Punkt. Wichtige Weichenstellungen auf EU-Ebene und nationale Herausforderungen, insbesondere im Umgang mit Evidenzunsicherheiten im AMNOG, erfordern dringendes Handeln. Als forschende pharmazeutische Industrie sind wir bereit, unseren Beitrag zu leisten. Doch dafür brauchen wir verlässliche und planbare Rahmenbedingungen – abseits innovationsfeindlicher Maßnahmen wie den Leitplanken und dem Kombinationsabschlag –, die der wissenschaftlichen Realität gerecht werden. Diese sind kein Selbstzweck, sondern die Voraussetzung dafür, dass der medizinische Fortschritt auch in Zukunft bei den Patientinnen und Patienten ankommt.

Hierfür bedarf es eines konstruktiven Dialogs aller Akteure im Gesundheitssystem – Kostenträger, Ärzteschaft, Patientenvertretungen, Politik und Industrie – um die Rahmenbedingungen so weiterzuentwickeln, dass wir als Deutschland Vorreiter für eine nachhaltige und hochwertige Gesundheitsversorgung bleiben.

Trends der Arzneimittelzulassung in D/EU versus US-FDA: Fallbeispiele

Prof. Dr. Karl Broich | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) treffen in mehr als 90 Prozent der Fälle übereinstimmende Entscheidungen zur Marktzulassung neuer Arzneimittel.¹ Die hohe Übereinstimmung ist das Ergebnis intensiver Zusammenarbeit beider Behörden seit 2003, die die Angleichung der Zulassungsentscheidungen gestärkt hat, obwohl beide Behörden ihre Anträge unabhängig prüfen und unterschiedlichen Systemen unterliegen, die Unterschiede in der Bewertungspraxis und -dauer bedingen können.² Die föderal konzipierte European Medicines Agency (EMA) und die stärker zentral ausgerichtete US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) weisen wesentliche strukturelle und prozessuale Differenzen auf. Die Dauer der EMA-Zulassungsverfahren übersteigt im Durchschnitt die Dauer der FDA-Verfahren. Die Einreichung der Zulassungsunterlagen und damit der Beginn des Verfahrens erfolgt in den USA nahezu regelhaft früher als in Europa.³ Anhand von drei Fallbeispielen wird ein Trend zu i) enger gefassten Indikationsstellungen (Lecanemab), ii) geringerer Akzeptanz von Surrogatparametern (Pegcetacoplan) und iii) größerer Zurückhaltung bei der Akzeptanz einarmiger Studiendesigns (Mobocertinib) in Europa beschrieben. Um diesem Trend entgegenzuwirken, wurden auf nationaler und europäischer Ebene eine Vielzahl an Maßnahmen und Aktivitäten initiiert, die die Stärkung des Forschungs- und Pharmastandortes Deutschland und Europa zum Ziel haben.

EMA versus FDA – strukturelle und prozessuale Charakteristika

Sowohl im europäischen zentralen Zulassungsprozess sowie im Verfahren durch die FDA werden folgende Parameter geprüft:

- Qualität
- Wirksamkeit (Efficacy)
- Sicherheit (Safety).

Beide verfolgen den Ansatz der evidenzbasierten Bewertung klinischer Studien. Der Fokus der EMA liegt auf einer „positiven Nutzen-Risiko-Bilanz“, die auch bei Unsicherheiten diskutierbar ist, aber generell ein vollständiges Datenpaket aus randomisierten klinischen Studien bevorzugt. Die FDA zeigt einen Fokus auf „substanzielle Wirksamkeit“ und Sicherheit auf Basis klarer Studiendaten, akzeptiert aber auch Daten aus z.B. einarmigen Studiendesigns, die dann komplettiert werden müssen. Strukturell und prozessual zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen der US-amerikanischen FDA und der EMA.

Wichtige strukturelle Charakteristika beider Behörden sind in Tabelle 1 gegenübergestellt. Ebenso wie bei der EU HTA Regulation (EUHTAR)⁴ reflektiert dabei der europäische Zulassungsprozess die föderale, dezentrale Struktur der europäischen Union (EU) unter Anerkennung der Diversität der Mitgliedstaaten (z. B. hinsichtlich Gesundheitssystemen, Sprachen, Expertisen), wohingegen die FDA eine straff zentral organisierte Behörde darstellt. Zuständigkeit, Mitarbeiterstruktur, budgetäre Rahmenbedingungen etc. unterscheiden sich erheblich zwischen FDA und EMA.

Auch prozessual zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen den Behörden (Tabelle 2). Die Einbindung der FDA erfolgt regelhaft sehr frühzeitig ab der Genehmigung von klinischen Studien. Ebenso sind die seitens der Industrie verfügbaren klinischen und präklinischen Daten gegenüber der FDA transparent. Dagegen wird die EMA häufig

erst später und ggf. nur mit partieller Datentransparenz in die Entwicklungsprogramme einbezogen.

Umgekehrt besteht jedoch eine hohe Transparenz hinsichtlich der Arbeitsergebnisse der EMA, wohingegen die FDA jeweils nur eine zusammenfassende Darstellung zur jeweiligen Zulassung veröffentlicht.

Die Zulassungszeiten unterscheiden sich zum Teil erheblich zwischen FDA und EMA; so betrug im Jahr 2023 der Median für die Zulassungszeit (d.h. Tage zwischen Einreichung des Zulassungsantrages bis zur Zulassung) einer neuen aktiven Substanz (NAS) 453 Tage in der EU und 333 Tage in den USA. Dabei ist zu beachten, dass die wissenschaftliche Beurteilung und auch die anschließende Zulassungsempfehlung in Europa seitens der EMA erfolgt, die eigentliche Zulassungsentscheidung obliegt im Anschluss jedoch der Europäischen Kommission; in den USA erfolgt die Zulassung dagegen zeitsynchron beim Abschluss der wissenschaftlichen Beurteilung. Die mediane Zeit bis zum

Abschluss der wissenschaftlichen Beurteilung beträgt seitens EMA (378 Tage) und FDA (333 Tage).⁵ Gemeinsamkeiten bestehen in den Anreizsystemen von EMA und FDA für einen früheren Markteintritt. Beide Behörden haben ähnlich attraktive Optionen eingeführt, die eine frühere Markteinführung versprechen (Orphan Designation und Breakthrough Therapy Designation, PRIME und Priority Review, Conditional Approval und Accelerated Approval).

Sowohl FDA als auch EMA sind erheblichen internen und externen Herausforderungen ausgesetzt. Die Auswirkungen der aktuellen Veränderung der politischen Rahmenbedingungen in den USA auf Arbeitsweise und Funktionalität der FDA sind derzeit noch nicht vollumfänglich absehbar. Die Zielvorgaben für die EMA sind die Einhaltung höchster wissenschaftlicher und regulatorischer Standards im Interesse der Patienten, die Unterstützung innovativer Therapieansätze, umfängliche Transparenz und die Begrenzung der Review Zeit auf 210 Tage.

Zentrale Herausforderung bei der Umsetzung dieser ambitionierten Ziele sind die ständige Zunahme der Arbeitsanforderungen bei limitierten Ressourcen. Die vorhandene Expertise und auch die Anzahl der Experten in den Zulassungsbehörden sind begrenzt. Die zunehmend strikte Auslegung von ‚Conflict of Interest‘ Vorgaben begrenzt die Nutzbarkeit existierender Expertise aus dem akademischen Umfeld in den Zulassungsverfahren zusätzlich.

Eine weitere große Herausforderung für die Zulassungsverfahren seitens der EMA stellt die Unsicherheit bei der Planbarkeit der Zulassungsverfahren dar. Von allen Zulassungsanträgen, die im Jahr 2020 mit einem ‚Letter of Intent‘ für 2021 avisiert waren, wurden nur 46 Prozent ohne Zeitverzug seitens der Antragsteller gestartet. Bei 21 Prozent der Verfahren traten Verzögerungen ein; weitere 14 Prozent (bzw. 1 Prozent) sich sogar in das Jahr 2022 (bzw. 2023). Zudem wurden 18 Prozent der Zulassungsan-



© BfArM/Jörn Wolter

Professor Dr. Karl Broich, *Humanmediziner* (Approbation 1985, Promotion 1986); *Arzt für Neurologie und Psychiatrie (Nervenheilkunde 1993); Zusatztitel Psychotherapie mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie (1999). 2000 bis 2009 zunächst Fachgebietsleiter Neurologie/Psychiatrie, dann Abteilungsleiter Zulassung 4 im BfArM; ab 2009 Vizepräsident, seit 2014 Präsident des BfArM.*

Zulassungsbehörden im Vergleich im Hinblick auf strukturelle Charakteristika

EMA/EU	FDA/US
<ul style="list-style-type: none"> Operative Leitung durch Executive Director, gewählt vom EMA-Verwaltungsrat (EMA-Management Board, MB) Strategische Leitung durch EMA MB mit insgesamt 35 Vertretern aus EU-Mitgliedstaaten, EU-Kommission, EU-Parlament sowie Patienten-, Ärzte- und Tierärzteorganisationen 	<ul style="list-style-type: none"> Operative und strategische Leitung durch (vom U.S. Präsidenten einberufenen) Commissioner
<ul style="list-style-type: none"> Dezentrale EU-Behörde (für zentrale Arzneimittel Zulassungen), EMA als v.a. koordinierende Stelle 	<ul style="list-style-type: none"> Zentrale U.S. Behörde
<ul style="list-style-type: none"> Zuständigkeit: Arzneimittel (Mensch & Tier) 	<ul style="list-style-type: none"> Zuständigkeit von Lebensmitteln, über Arzneimittel, Medizinprodukte, Kosmetika bis Zigaretten
<ul style="list-style-type: none"> 1 Niederlassung in Amsterdam 	<ul style="list-style-type: none"> Über 200 Niederlassungen und 7 internationale Standorte
<ul style="list-style-type: none"> Ca. 900 Mitarbeitende, externe Bewertung durch ein einzigartiges, breites Netzwerk von ca. 5.000 Experten aus den nationalen Zulassungsbehörden (NCAs) in multinationalen Expertenausschüssen, z. B. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 	<ul style="list-style-type: none"> Ca. 19.000 Mitarbeitende, in-House Bewertung
<ul style="list-style-type: none"> Jahresbudget ca. 600 Mio € (0,6 Mrd €, davon 91 % aus Fees) 	<ul style="list-style-type: none"> Jahresbudget von 7,2 Milliarden US-Dollar in 2024 (davon 3,96 Milliarden US-Dollar staatlich finanziert und 3,3 Milliarden (ca. 45 %) aus Fees).
<ul style="list-style-type: none"> Zulassungsentscheidung auf höchster Ebene durch die Europäische Kommission auf Basis einer Gemeinschafts-Opinion des CHMP 	<ul style="list-style-type: none"> Zulassungsentscheidung auf niedriger Ebene, idR durch Director des jeweiligen Centers for Drug Evaluation and Research (CDER)
<ul style="list-style-type: none"> Zunehmend stärkere Einbindung der Öffentlichkeit/ Patientenperspektive, z. B. durch öffentliche Anhörungen und Stakeholder-Dialoge 	<ul style="list-style-type: none"> FDA nutzt häufiger öffentliche Advisory Committee Meetings
<ul style="list-style-type: none"> 24 offizielle Sprachen 	<ul style="list-style-type: none"> 1 Sprache
<ul style="list-style-type: none"> Europäischer Wirtschaftsraum (27 EU-Länder + 3 EFTA-Staaten Norwegen, Island und Liechtenstein) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 Land

EU: European Union; EFTA: European Free Trade Association

Quelle: BfArM

Tabelle 1: Die Zulassungsbehörden EMA und FDA unterscheiden sich in vielen strukturellen Charakteristika: In der EMA spiegelt sich die dezentrale Struktur der EU, die FDA ist eine straff zentral organisierte Behörde.

Zulassungsbehörden im Vergleich im Hinblick auf prozessuale Charakteristika

EMA/EU	FDA/US
<ul style="list-style-type: none"> MS bewerben sich auf die Bearbeitung, EMA entscheidet nach "best available expertise" 	<ul style="list-style-type: none"> In House Bewertung
<ul style="list-style-type: none"> Rapporteur & Co-Rapporteur 	<ul style="list-style-type: none"> Primary & Secondary Reviewer
<ul style="list-style-type: none"> Klinische Prüfung zentral in CTIS beantragt, dezentral genehmigt 	<ul style="list-style-type: none"> Frühe Einbindung durch Genehmigung klinischer Prüfungen
<ul style="list-style-type: none"> Bewertende Experts werden bewusst gewechselt (Scientific Advice Koordinatoren sind als Rapporteurs regelmäßig gesperrt) 	<ul style="list-style-type: none"> Bewertende Experts bleiben über den gesamten Produkt LifeCycle, von Beratung, über klinische Prüfung bis zur Zulassung, nach Möglichkeit gleich
<ul style="list-style-type: none"> Clock-Stop für Nachbesserungen 	<ul style="list-style-type: none"> Kein Clock-Stop, Re-submission des Verfahrens
<ul style="list-style-type: none"> Kostenpflichtige Beratungsangebote 	<ul style="list-style-type: none"> Kostenlose Beratungsangebote
<ul style="list-style-type: none"> Niedrigere Fees für MAA & Maintenance 	<ul style="list-style-type: none"> Höhere Fees für MAA & Maintenance
<ul style="list-style-type: none"> Offizielle Ablehnung („Refusal“ durch Europäische Kommission nach negativer „CHMP Opinion“) Formale Ablehnung („Refusal“) 	<ul style="list-style-type: none"> Inoffizielle Ablehnung (Complete Response Letter der FDA ist keine formale Ablehnung)
<ul style="list-style-type: none"> Antragsrückzug muss rechtzeitig sein 	<ul style="list-style-type: none"> Antragsrückzug nach CRL möglich
<ul style="list-style-type: none"> Sehr hohe Transparenz (EPAR wird bei positiver & negativer Opinion automatisch veröffentlicht) 	<ul style="list-style-type: none"> Summary wird bei Zulassung veröffentlicht, CRL wird nicht automatisch veröffentlicht

MS: Mitgliedsstaat; CTIS: Clinical Trial Information System; MAA: Marketing Authorisation Application; EPAR: European Public Assessment Report

Quelle: BfArM

Tabelle 2: Die beiden Zulassungsbehörden weisen hinsichtlich ihrer prozessualen Charakteristika große Unterschiede auf: Die Einbindung der FDA in Entwicklungsprogramme erfolgt regelmäßig sehr frühzeitig, bei der EMA eher spät.

träge teils nach längeren Verzögerungen wieder zurückgezogen.⁶

Anhand von drei Fallbeispielen werden im Folgenden beispielhaft Unterschiede in Zulassungsverfahren von EMA und FDA einander gegenübergestellt, ohne dass dies grundsätzlich generalisierbar ist.

Fallbeispiel 1: Lecanemab

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1 Antikörper, der die Ablagerung von Beta-Amyloid bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung verhindert. Die Bewertungsgrundlage sind die Phase 2 Studie 201 sowie die Phase 3-Studien ‚Clarity‘. In Studie 201 wur-

den 854 Patienten eingeschlossen. Der primäre Studienendpunkt bzgl. des Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) nach zwölf Monaten wurde nicht erreicht, jedoch zeigte sich eine Minderung der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn und entsprechende Trends bei der Minderung der krankheitsbedingten klinischen Verschlechterung.⁷ Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie ‚Clarity‘ zeigte an bei 1795 Patienten eine moderat ausgeprägte Minderung der Verschlechterung von Kognition und Funktion, aber ergab eine Zunahme relevanter Nebenwirkungen.⁸

Eine tabellarische Übersicht des Zeitverlaufs der beiden Zulassungsverfahren ist in Tabelle 3 dargestellt. Der Zeitbedarf liegt jeweils bei ca. zwei Jahren, allerdings beginnt der EMA-Prozess aufgrund der späteren Übermittlung des Zulassungsantrags deutlich zeitverzögert. Ein beschleunigtes Zulassungsverfahren wird in den USA unterstützt, jedoch seitens der EMA abgelehnt. Die beschleunigte Zulassung der FDA erfolgte auf der Basis des in der Phase-2-Studie erhobenen Surrogatparameters ‚Minderung der Amyloid-Plaques im Gehirn‘. Die Umwandlung in eine traditionelle Zulassung mit breiter Indikation wurde nach Verfügbarkeit der Daten der Clarity Studie durchgeführt.

Die europäische Zulassung bezieht sich im Gegensatz zu der FDA nur auf eine eingeschränkte Patientenpopulation, die Apolipoprotein E 4 (APOE4) nicht exprimiert bzw. heterozygot ist. Als Hintergrund dieser Einschränkung werden die beobachteten Nebenwirkungen und nicht die Wirksamkeit angeführt:

- Im Rahmen der Durchführung der Re-examination der EMA und des dabei erfolgten Wechsels von der negativen zur positiven Einschätzung des CHMP⁹ betrachteten Rapporteur und Co-Rapporteur die Wirksamkeit für Lecanemab für die gesamte Population als ausreichend gezeigt. Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht

(-0.45; 95% CI: -0.67; 0.23; $p < 0.001$). Progressor-Analysen und ‚Time-saved‘-Analysen bestätigten diese Vorteile in der Gesamtpopulation. Zudem zeigten bei Patienten, die APOE4 nicht exprimieren bzw. heterozygot sind Verbesserungen in weiteren klinischen Parametern:

Clinical Dementia Rating (Sum of Boxes); CDR-SB:

- -0.58 (95% CI: -0.81, -0.35)
- Alzheimer's Disease Assessment Scale (Cognitive Subscale); ADAS-Cog14:
- -1.63 (95% CI: -2.56, -0.71)
- Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment; ADCS-MCI-ADL:
- 2.23 (95% CI: 1.34, 3.13)
- Bei der Prüfung der aktuellen Sicherheitsdaten zeigten sich jedoch bei verschiedenen Sicherheitsendpunkten wie ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) bzw. intrazerebrale Blutungen (ICH) stärkere Signale bei den APOE4 homozygoten Patienten, weshalb diese Patienten von der Zulassung ausgeschlossen wurden. In den USA wurde nur ein entsprechender Warnhinweis in den Zulassungstext eingefügt.¹⁰

Fallbeispiel 2: Pegcetacoplan

Pegcetacoplan ist ein C3 Komplement-Inhibitor welcher das Absterben der Netzhautzellen bei Geographischer Atrophie, GA, (d.h. irreversible und fortschreitende Ausdünnung und Verlust des retinalen Pigmentepithels) infolge altersbedingter Maculadegeneration, AMD, verlangsamt.

Bewertungsgrundlage sind die beiden doppelblind, randomisierten und Sham-kontrollierten Studien OAKS (n=637 Teilnehmer) und DERBY (n = 621 Teilnehmer).¹¹ Der primäre Studienendpunkt in beiden Studien erfasste die Gesamtfläche der GA. Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedene Parameter zur Messung der Sehfunktion

Indikationsstellung und Zulassungsverfahren im Zeitverlauf: Lecanemab EMA versus FDA

EMA/EU	FDA/US
Indikation: Leqembi is indicated for the treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer’s disease (Early Alzheimer’s disease) who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) non-carriers or heterozygotes with confirmed amyloid pathology.	Indikation: LEQEMBI is indicated for the treatment of Alzheimer’s disease. Treatment with LEQEMBI should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in clinical trials.
Jan `23: Start zentrales Verfahren; accelerated assessment abgelehnt	Sep `21: Rolling submission wurde initiiert (accelerated approval pathway)
Jul `24: CHMP Negative Opinion	Jan `21: Lecanemab erhält Fast Track Designation der FDA
Sep `24: Start Re-Examination Prozess	Jan `23: Accelerated approval; basierend auf Biomarker und frühen/unreifen efficacy Daten
Nov `24: CHMP Positive Opinion	Jun `23: Traditional approval basierend auf den Ergebnissen der Clarity Studie
Jan `25: Nachfrage der EU-Kommission bzgl. Überprüfung/ Berücksichtigung neuer Sicherheitsdaten	
Feb `25: Positive Empfehlung des CHMP bleibt bestehen	
Apr `25: Zulassung seitens der EU-Kommission	

Legende: (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use)

Quelle: BfArM

Tabelle 3: Zeitverlaufs der beiden Zulassungsverfahren zu Lecanemab – der Zeitbedarf liegt jeweils bei ca. zwei Jahren, allerdings beginnt der EMA-Prozess aufgrund der späteren Übermittlung des Zulassungsantrags deutlich zeitverzögert.

erhoben. Im Ergebnis zeigte sich nach 24 Monaten, dass eine alle zwei Monate verabreichte intravitreale Injektion mit Pegcetacoplan das Wachstum der GA-Läsionen um 22 Prozent (OAKS) bzw. 19 Prozent (DERBY) verlangsamen kann.

Wesentliche Unterschiede im Verfahren zwischen der FDA und der EMA bezogen sich auf die Akzeptanz der Studienendpunkte. Während in den USA auf Basis des anatomischen Endpunktes eine traditionelle Zulassung erfolgte und dieser als ‚Reasonably Likely‘ Surrogatendpunkt als Grundlage des Fast Track-Verfahrens diente, betrachtet die EMA funktionelle Endpunkte, d. h. der Nachweis einer Verbesserung der Sehfunktion als Vorausset-

zung für die Zulassung. Kontrovers wurde innerhalb des CHMP die Mikroperimetrie als hilfsweiser intermediärer Endpunkt zum Nachweis der Retinafunktion diskutiert. Aus Sicht

des BfArM wäre dies als Grundlage für eine Conditional Marketing Authorization (CMA) ausreichend gewesen, allerdings fand diese Position im CHMP keine Mehrheit.

Auch der Blick über den Vergleich von EMA/FDA hinaus bestätigt die besonderen Herausforderungen dieses Fallbeispiels: die englische ‚Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency‘ (MHRA) kam im November 2024 zu einer negativen Einschätzung. Die australische Therapeutic

Indikationsstellung und Zulassungsverfahren im Zeitverlauf: Pegcetacoplan EMA versus FDA

EMA/EU	FDA/US
Vorgeschlagene Indikation: Behandlung der geographischen Atrophie (GA) als Folge der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) Streichen und ersetzen durch: intended indication: Treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration	Indication: Geographic Atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration
Dec `22: Einreichung des Zulassungsantrags Jan `23: Verfahrensstart/Bestimmung der Rapporteurs Dec `23: Einberufung einer AHEG Jan `24: Negative CHMP Opinion Jun `24: <ul style="list-style-type: none">■ Reset des Verfahrens auf Grundlage des Urteils des EuGH zu Hopveus, Ausschluss Befangenheit■ Umbesetzung der AHEG mit neuen Experten■ Negative CHMP Opinion Jul `24: Re-examination: Antrag auf erneute Prüfung, Rapporteurs sind uneinig und schlagen CMA vor Sep `24: Negative CHMP Opinion: Die Empfehlung des Rapporteurs für die CMA konnte nicht überzeugen	Jul `18: First Track Designation zur Behandlung der GA Feb `23: Zulassung für die Behandlung der GA

AHEG: Ad Hoc Expert Group; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CMA: Conditional Marketing Authorization; EuGH: Europäischer Gerichts

Quelle: BfArM

Tabelle 4: Wesentliche Unterschiede im Verfahren zwischen der FDA und der EMA bezogen sich im Zulassungsverfahren für Pegcetacoplan auf die Akzeptanz der Studienendpunkte.

Goods Administration (TGA) erteilte im Januar 2024 eine Zulassung mit beschränkter Indikation.

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass das Fast Track Verfahren in den USA insgesamt ca. 3,5 Jahre bis zur (positiven) Entscheidungsfindung in Anspruch genommen hat; der Zeitrahmen für das sehr aufwändige europäische Verfahren betrug dagegen nur zwei Jahre bis zur (negativen) Entscheidung des CHMP. Wiederum wurden die Unterlagen für das europäische Zulassungsverfahren erst

mit Zeitverzug nach Beginn des FDA-Verfahrens eingereicht.

Fallbeispiel 3: Mobocertinib

Mobocertinib ist ein Tyrosin Kinase Inhibitor, der den Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR) selektiv inhibiert und für das EGFR-Exon 20 positive nicht klein-zellige Lungenkarzinom in der späteren Therapielinie entwickelt wurde. In den USA erfolgte im September 2021 eine beschleunigte Zulassung.

nigte Zulassung, auf Empfehlung der FDA erfolgte im März 2024 dann die Marktrücknahme seitens des pharmazeutischen Unternehmers, nachdem die geforderte Phase III Studie den klinischen Nutzen nicht belegen konnte. In Europa war Mobocertinib zu keinem Zeitpunkt zugelassen. Der Antrag für eine bedingte Marktzulassung (CMA) wurde im Juli 2022 durch das Unternehmen zurückgezogen.

Hintergrund dieses Verfahrens bildete die post-hoc definierte Subpopulation der einarmigen Studie AP32788-15-101, die eine Ansprechrate (ORR) von 28 Prozent zeigte.¹² Die randomisierte Phase 3-Studie ‚Exclaim-2‘ in der Erstlinien-therapie wurde dann jedoch nach einer präspezifizierten Interimsanalyse im Juli 2023 aufgrund der fehlenden Überlegenheit gegen die Platin-basierte Vergleichstherapie beendet.¹³

Die Fallbeispiele zeigen, dass jedes System und jeder Ansatz Vor- und Nachteile hat. Im Fall von Mobocertinib kann man sagen, dass der konservativere Ansatz der EMA, die EU-Bevölkerung vor einer unwirksamen Therapie beschützt hat. Gleichzeitig ist er einer der Gründe dafür, dass viele Firmen – vor allem multinationale Konzerne – ihre Entwicklungsstrategien zuerst auf die US-amerikanische FDA ausrichten. Das Ziel der Revision der EU-Pharma-Gesetzgebung, die von der Europäischen Kommission im April 2023 als Teil der Pharmazeutischen Strategie für Europa vorgestellt wurde, sieht eine umfassende Modernisierung und Vereinfachung des geltenden Rechtsrahmens für Humanarzneimittel vor, um den europäischen Markt wieder attraktiver zu machen und die Zulassungsverfahren zu beschleunigen. Die geplante Reform stellt die größte Überarbeitung seit 20 Jahren dar.

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Frage an Bedeutung, wie Deutschland als führender Standort innerhalb der europäischen Arzneimittelregulierung dazu beitragen kann, sowohl regulatorische Exzellenz als auch eine inno-

vationsfreundliche Umgebung sicherzustellen. Die nachfolgenden Maßnahmen zeigen auf, wie das BfArM, auch in enger Abstimmung und Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gezielt auf nationaler Ebene – im Zusammenspiel mit europäischen Initiativen – Impulse zur Stärkung des Pharmastandorts Deutschland setzt.

Maßnahmen zur Stärkung des Pharmastandorts Deutschland

Die Stärkung des Pharmastandorts Deutschland und Europa im internationalen Umfeld ist neben der Versorgung der Bevölkerung mit qualitativ hochwertigen und sicheren Arzneimitteln ein zentrales Anliegen des BfArM. In der entwickelten Pharmastrategie und aktuell im Medizinforschungsgesetz ist ein ganzes Paket von ineinandergreifenden Maßnahmen verankert, die diesem Ziel dienen und an dessen Umsetzung und Implementierung das BfArM schwerpunktmäßig beteiligt ist. Beispielhaft können hier genannt werden:

- Prozessoptimierung, Beschleunigung und Entbürokratisierung ist das gemeinsame Ziel beider Bundesoberbehörden, BfArM und PEI. Zur Umsetzung dieser Zielvorgabe wurden bereits eine Reihe an Maßnahmen ergriffen:
 - Das BfArM hat als ‚Single Entry Point‘ die Koordinierung und das Verfahrensmanagement für Zulassungsverfahren und Anträgen zur klinischen Prüfung (inklusive Ethikvotum und Strahlenschutz) für alle Arzneimittel übernommen.
 - Auch bei wissenschaftlichen Beratungen wurde das ‚Single Gate‘ Verfahren implementiert. Die Antragsformulare wurden digitalisiert, die Prozesse angepasst und schnellere Bearbeitungszeiten realisiert. Die Nutzung der Fachexpertise beider Behörden wurde dabei vollumfänglich sichergestellt.

- Die Etablierung einer spezialisierten Ethikkommission nach Paragraf 41c Arzneimittelgesetz (AMG):¹⁴ Ziel dieser Initiative ist die Bündelung der Fachkompetenz für besonders dringliche und komplexe Zulassungsverfahren. In den Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission fallen ab 01.07.2025 unter anderem Studien, die in der Notfall-Einsatzgruppe der EMA behandelt werden, komplexe Masterprotokoll-Studien, First-in-Human Studien und ATMP-Studien. Berufen wurden die mehr als 100 Mitglieder über eine Ausschreibung des Bundesministeriums für Gesundheit, die Geschäftsstelle ist beim BfArM angesiedelt.
- Stärkung der Digitalisierung im Gesundheitswesen: zahlreiche gesetzliche und untergesetzliche Initiativen (z.B.: Digitalisierungsgesetz, Gesundheitsdatennutzungsgesetz, Verordnung über einen europäischen Gesundheitsdatenraum, European Medicines Agencies Network Strategy to 2028 etc) zielen auf eine Förderung der Digitalisierung im Gesundheitswesen und der Zulassungsprozesse ab. Ebenso wie bei der Unterstützung der Digitalen Gesundheitsanwendungen (DIGA¹⁵) nimmt das BfArM eine Vorreiterrolle bei der Umsetzung dieser Vorhaben ein.
- Klinische Evidenz 2030: Der Paradigmenwandel in der klinischen Grundlagenforschung hin zu immer stärker zielgerichteten Arzneimitteln hat auch weitreichende Auswirkungen auf die Erhebung und Interpretation klinischer Evidenz. Eine Vision zur ‚Clinical Evidence 2030‘ wurde kürzlich seitens regulatorischer Experten im europäischen Netzwerk entwickelt. Danach wird vor allem die Patientenperspektive viel stärker Ausgangs- und Zielpunkt klinischer Forschung darstellen. Zunehmend effektive und aussagekräftige Studiendesigns richten sich an den

spezifischen Forschungsfragestellungen aus; die Entwicklung von Real-World Evidenz (RWE) wird weitergefördert; gemeinsam mit klinischen Studien wird so die externe wie die interne Validität der Studienprogramme gesteigert und hochtransparente Verfahren und Prozesse steigern die Qualität der Zusammenarbeit und das gegenseitige Vertrauen.¹⁶

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass gemäß der föderalen Struktur der Europäischen Union wesentliche strukturelle Differenzen zwischen der EMA und der stärker zentral organisierten FDA bestehen. Insgesamt übersteigt die Dauer der EMA-Zulassungsverfahren die der FDA-Verfahren vor allem aufgrund des formalen „clock stop“ und des mehrstufigen Entscheidungsprozesses mit Zeitverlust zwischen CHMP-Empfehlung und Zulassung seitens der EU-Kommission. Zudem erfolgt die Einreichung der Zulassungsunterlagen und damit der Beginn des Verfahrens in den USA nahezu regelhaft früher als in Europa, so dass die europäische Zulassungsentscheidung häufig auf einer breiteren Datengrundlage gefällt werden kann.

Die eingeführten Fallbeispiele zeigen exemplarisch den Trend zu i) enger gefassten Indikationsstellungen (Lecanemab), ii) geringerer Akzeptanz von Surrogatparametern (Pegcetacoplan) und iii) größerer Zurückhaltung bei einarmigen Studiendesigns (Mobocertinib) in Europa. Auf nationaler und europäischer Ebene wurde eine Vielzahl an Maßnahmen und Aktivitäten initiiert (neue EU-Gesetzgebung, Medizinforschungsgesetz), die neben einer qualitativ hochwertigen und sicheren Arzneimittelversorgung die Stärkung des Forschungs- und Pharmastandortes Deutschland voranbringen wollen. Das BfArM ist hierbei, zusammen mit dem PEI, mit grossem Engagement und in einer führenden Rolle engagiert.

Literatur

- ¹ Kashoki M, Hanaizi Z, Yordanova S, Veselý R, Bouygues C, Llinares J, Kweder SL. A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014-2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jan;107(1):195-202. doi: 10.1002/cpt.1565. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31306483; PMCID: PMC6977394 [Zugriff: 23.6.2025]
- ² Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA): EMA-FDA analysis shows high degree of alignment in marketing application decisions between EU and US, 2. September 2020, online unter: <https://go.sn.pub/z3sbh0> [Zugriff: 18.6.2025]
- ³ Lythgoe MP, Desai A, Gyawali B, et al. Cancer Therapy Approval Timings, Review Speed, and Publication of Pivotal Registration Trials in the US and Europe, 2010-2019. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(6):e2216183.doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16183 [Zugriff: 23.6.2025]
- ⁴ 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. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282> [Zugriff: 25.4.2025]
- ⁵ Centre for Innovation in Regulatory Science (2024) R&D Briefing 93: New drug approvals in six major authorities 2014–2023: Changing regulatory landscape and facilitated regulatory pathways. Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), London, UK. <https://go.sn.pub/djwmpv> [Zugriff: 25.4.2025]
- ⁶ BfArM; 2025. Data on file
- ⁷ Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Ab protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 80
- ⁸ van Dyck CH, Swanson CJ, Bateman RJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *NEJM*; 2023; 388: 9-21
- ⁹ <https://go.sn.pub/o4365a> [Zugriff 24.4.2025]
- ¹⁰ <https://go.sn.pub/5ud6d0> [Zugriff 24.4.2025]
- ¹¹ Heier JS, Lad EM, Holz FG et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2023; 402: 1434-1448
- ¹² Duke ES, Stapleford L, Drezner N et al. FDA Approval Summary: Mobocertinib for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Clin Cancer Res* 2023; 29(3): 508-512
- ¹³ Jänne PA, Wang BC, Cho BC et al. First-Line Mobocertinib versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase III Exlain – 2 Trial. *JCA*, 2025: <https://go.sn.pub/vghmrr> [Zugriff 24.4.2025]
- ¹⁴ <https://go.sn.pub/lul8cj>. [Zugriff 24.4.2025]
- ¹⁵ <https://diga.bfarm.de/de> [Zugriff 24.4.2025]
- ¹⁶ Arlett P, Umuhire D, Verpillat P et al. Clinical Evidence 2030. *Clin Pharmacol Ther.* 2025, 117 (4). <https://go.sn.pub/7xhqct> [Zugriff 24.4.2025]

Der Stand der Europäischen HTA-Regulation

Dr. Stephanie Said | Gemeinsamer Bundesausschuss

Die Europäische HTA-Regulation (EU HTAR) trat Anfang Januar 2022 in Kraft. In einer mehrjährigen Vorbereitungsphase wurden Strukturen etabliert und wesentliche Dokumente zur Durchführung der Joint Clinical Assessments (JCA) und Joint Scientific Consultations (JSC) entwickelt. Im Januar 2025 begann für Arzneimittel die Umsetzungsphase der EU HTAR. Die ersten europäischen HTA-Verfahren sind bereits angelaufen. Die Kapazitäten für die JCA- und JSC-Verfahren werden durch die Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt. Die grundlegende Funktionalität der IT-Plattform ist gegeben und die Finanzierung erfolgt auf Basis des kürzlich unterzeichneten Rahmenvertrags (Framework contract). Für 2028 ist eine Evaluation der EU HTAR geplant, bei der Optimierungsvorschläge eingebracht werden können.

Einführung
Wesentliche Ziele der Europäischen HTA-Regulation zum Health Technology Assessment (EU HTAR), die sowohl Arzneimittel als auch Medizinprodukte umfasst, beinhalten die Beschleunigung des europaweiten Zugangs zu innovativen Arzneimitteln und Medizinprodukten, die Verstärkung der europäischen Zusammenarbeit beim Health Technology Assessment (HTA) und die Reduktion des Aufwandes für die pharmazeutischen Unternehmer.¹

Die EU HTAR wurde im Dezember 2021 verabschiedet und trat Anfang Januar 2022 in Kraft. Die Implementierung der EU HTAR differenziert sich in mehrere Phasen:

- Zur Vorbereitung wurden von 2022 bis 2024 in sogenannten Durchführungsrechtsakten (Implementing Acts) und Leitfäden wesentliche strukturelle, prozedurale und methodische Grundlagen festgelegt.
- Ab Januar 2025 erfolgt die Ein- bzw. Durchführung von Joint Scientific Consultations (JSC) und Joint Scientific Assessments (JCA). Dies erfolgt bei den JCA schrittweise, sodass zunächst Verfahren zu Onkologika und Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) im Vordergrund stehen. Ab 2028 erweitert sich der Fokus auf alle Orphan Drugs und ab 2030 werden alle neu auf zentraler Ebene zugelassenen Arzneimittel erfasst. Joint Scientific Consultations (JSC) können in zwei Bewerbungszeiträumen ab Februar 2025 beantragt werden.
- Die europäischen JCA-Verfahren umfassen nur das gemeinsame klinische ‚Assessment‘; die Bewertung des Zusatznutzens (Appraisal) erfolgt nach wie vor auf nationaler Ebene.
- Die Einführung des europäischen HTA-Verfahrens bei den Medizinprodukten und in vitro Diagnostika (IVD) erfolgt zeitversetzt ab 2026.

Die EU-HTA-Leitungsstruktur ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der Gesamtprozess wird koordiniert seitens der durch die Mitgliedstaaten etablierten Koordinierungsgruppe bzw. der vier zugehörigen Subgruppen: dabei wurde jeweils eine Subgruppe für die Entwicklung methodischer und verfahrenstechnischer Leitfäden („Methodological and procedural guidance“), für die Durchführung der JCA, für die Durchführung der JSC sowie für die Ermittlung neu entstehender Gesundheitstechnologien („Horizon scanning“) eingesetzt.

Dabei obliegt dem G-BA, gemeinsam mit der spanischen Agentur Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), die Leitung der JSC-Subgruppe. Das IQWiG ist, gemeinsam mit der portugiesischen Agentur Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), für die Leitung der Methodik Subgruppe

zuständig. Die Europäische Kommission stellt administrative und technische Unterstützung zur Verfügung. Eine IT-Plattform mit ausdifferenzierten Zugangsbereichen bietet die Grundlage für die Zusammenarbeit. Das Netzwerk aus Interessenverbänden und Sachverständigen („Stakeholder Network“) unterstützt die Umsetzung der EU HTAR. Zu seinen Mitgliedern gehören Patientenverbände, Verbände von Entwicklern von Gesundheitstechnologien, Organisationen von Angehörigen der Gesundheitsberufe und andere Nichtregierungsorganisationen aus dem Gesundheitsbereich.

Wichtige Informationsquellen zum Stand der Implementierung der Verordnung stellen die Webseite der Europäischen Kommission², das Arbeitsprogramm der Koordinierungsgruppe³ und der Umsetzungsplan („Implementation Rolling Plan“) ⁴ dar.



© Said

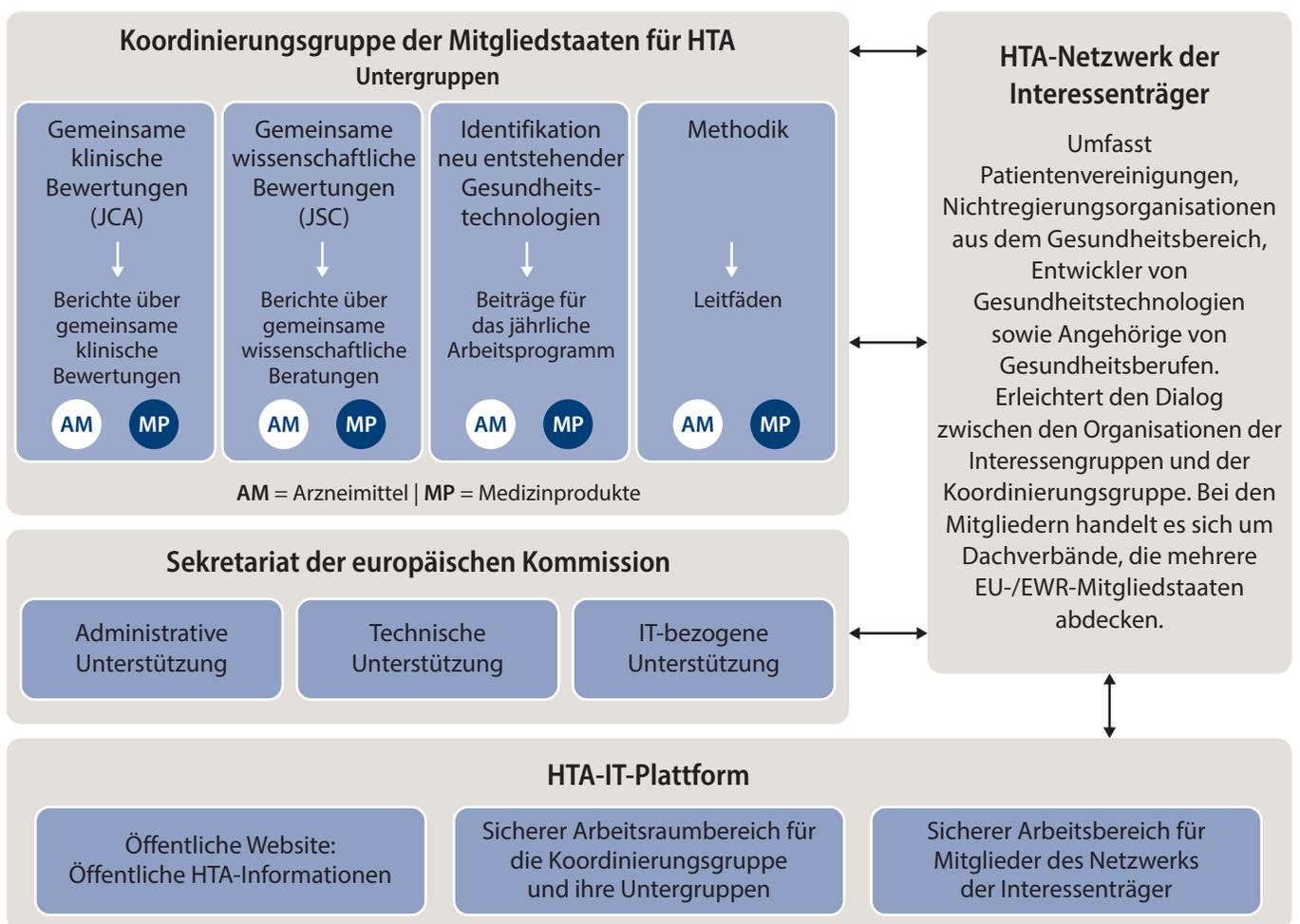
Dr. Stephanie Said hat an der Friedrich-Schiller-Universität Jena Pharmazie studiert und an der Freien Universität Berlin am Institut für Pharmakologie promoviert. Seit 2016 ist sie beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Berlin tätig. Von Beginn an war sie in europäischen Projekten engagiert, zunächst als Projektmanager bzw. Projektleitung EUnetHTA JA3 für den Bereich der frühen Beratungen, später als Head of EUnetHTA 21 Joint Scientific Consultations Secretariat und aktuell als Vorsitzende der HTA-Subgruppe zu Joint Scientific Consultations.

Joint Scientific Consultation (JSC)

Details zum JSC-Verfahren sind in mehreren Durchführungsrechtsakten sowie in Leitfäden zum Prozess, zur Auswahl von Gesundheitstechnologien und zur Auswahl der zuständigen (Co-)Assessoren festgelegt. Zudem wurden seitens der Koordinierungsgruppe bzw. der zuständigen Subgruppe eine Vielzahl an Dokumentenvorlagen fertiggestellt, die als Vorlage für die erforderlichen Einreichungen und das Ergebnisdokument zur Verfügung stehen.

Im Jahr 2025 sind maximal 10 JSC-Verfahren geplant (5 bis 7 für Arzneimittel und 1 bis 3 für Medizinprodukte). Hierfür stehen zwei Bewerbungszeiträume (3. Februar bis 3. März; bzw. 2. bis 30. Juni) zur Verfügung. Eingehende Bewerbungen werden einem schrittweisen Auswahlprozess seitens der JSC-Subgruppe unterzogen:

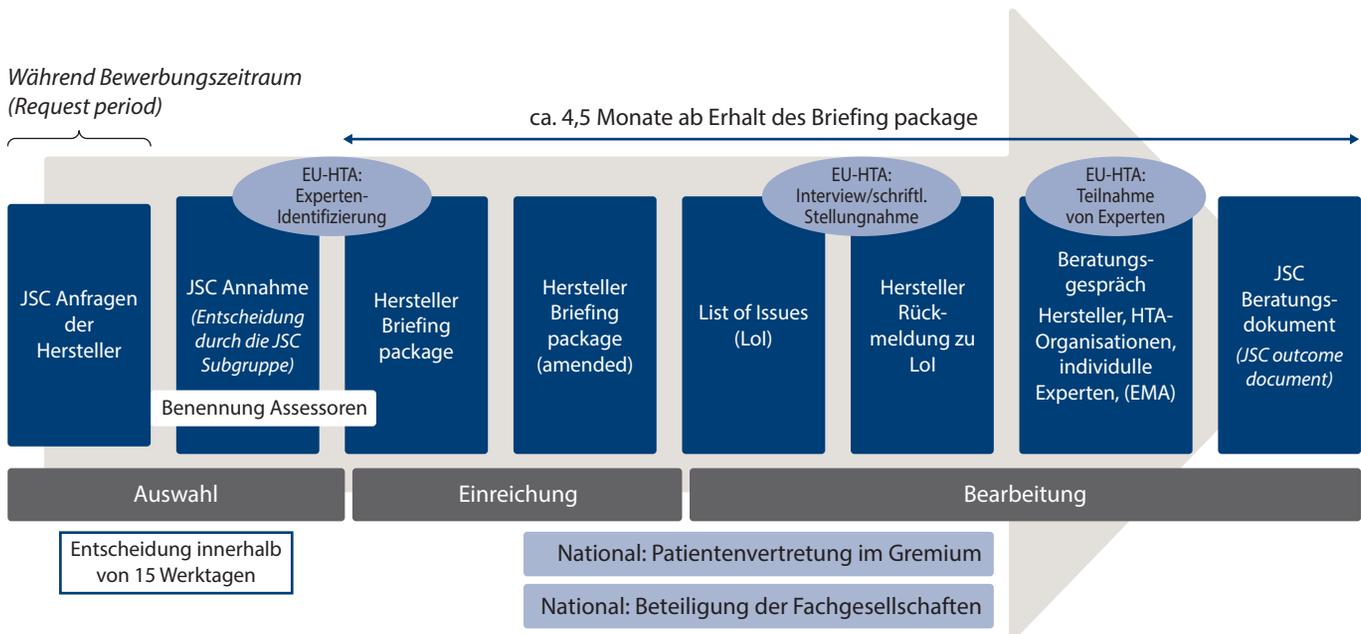
EU-HTA-Leitungsstruktur



Quelle: Factsheet Implementing the EU Health Technology Assessment Regulation

Abbildung 1: Der Gesamtprozess des Health Technology Assessments (EU HTAR) wird koordiniert seitens der durch die Mitgliedstaaten etablierten Koordinierungsgruppe bzw. der vier zugehörigen Subgruppen.

Verfahrensablauf Joint Scientific Consultation (JSC)



Quelle: G-BA

Abbildung 2: Details zum JSC-Verfahren sind in mehreren Durchführungsrechtsakten sowie in Leitfäden zum Prozess, zur Auswahl von Gesundheitstechnologien und zur Auswahl der zuständigen (Co-)Assessoren festgelegt worden.

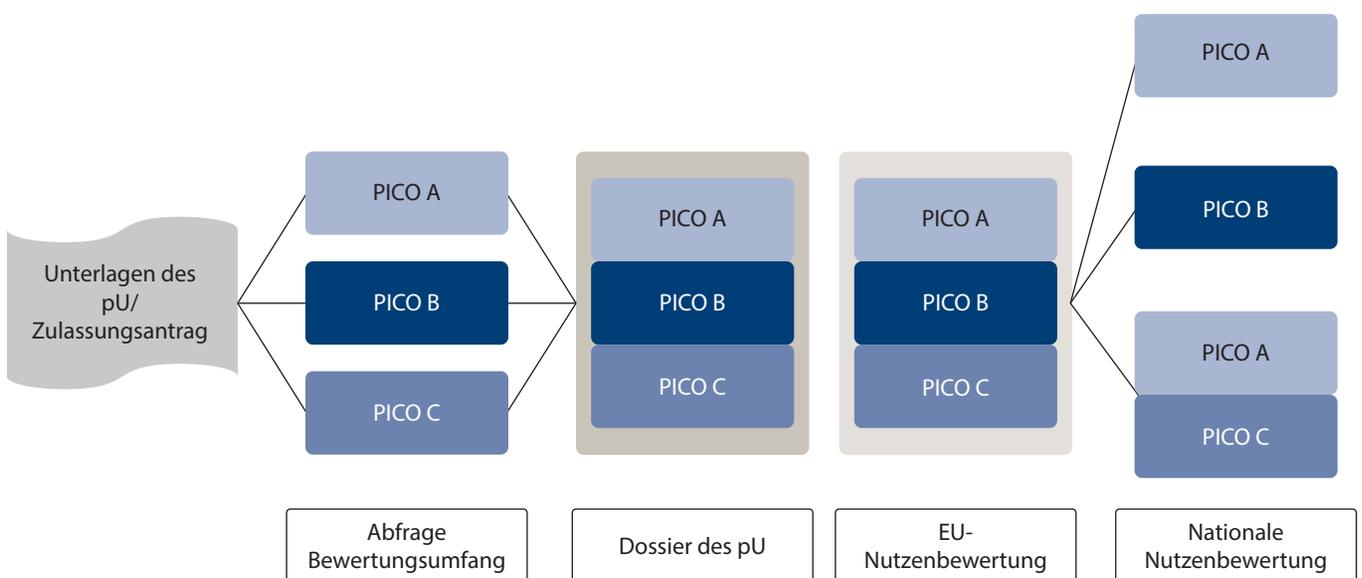
- Prüfung der Zulässigkeitskriterien lt. EU HTAR wie z. B. Entwicklungsstand der Gesundheitstechnologie bzw. Ausrichtung auf ein avisiertes JCA-Verfahren;
- Prüfung der Auswahlkriterien laut EU HTAR wie ungedeckter medizinischer Bedarf, erstes Produkt einer neuen Produktkategorie; mögliche Auswirkungen auf Patienten, öffentliche Gesundheit oder Gesundheitssysteme, etc.;
- Abstimmung mit dem aktuellen Arbeitsprogramm.

Für die kommenden Jahre ist eine signifikante Erhöhung der Beratungskapazitäten avisiert. Zudem ist 2028 im Rah-

men der Evaluation der EU HTAR die Überprüfung der Einführung eines Gebührenmechanismus vorgesehen.

Inhaltliche Fragen, die im Rahmen des JSC behandelt werden, können das PICO-Schema (Patientenpopulation, Intervention, Komparator, Studienendpunkte), Austausch zu Post Licensing Evidence Generation (PLEG) im Rahmen der frühen Beratung oder auch Fragestellungen mit Bezug auf gesundheitsökonomisches Assessment umfassen. Letzteres Themenfeld stellt eine freiwillige Zusammenarbeit im Rahmen der Verordnung dar und diesbezügliche Fragen werden nur von den Mitgliedstaaten beantwortet, die national regelhaft ein gesundheitsökonomisches Assessment

Festlegung des Joint Clinical Assessment (JCA) und des Bewertungsumfanges (Scoping)



Quelle: G-BA

Abbildung 3: Zu Beginn des JCA erfolgt eine Abfrage der Anforderungen der Mitgliedstaaten bezüglich des Bewertungsumfanges. Die von den Mitgliedstaaten eingereichten PICOs werden anschließend in einem aufwändigen Prozess konsolidiert und dem pU kommuniziert.

durchführen. Der Verfahrensablauf ist aus Abbildung 2 ersichtlich.

Joint Clinical Assessment (JCA)

Zur Durchführung der JCA-Verfahren wurden mehrere relevante Durchführungsrechtsakte, sowie Leitfäden u.a. zum Prozessablauf, zur Auswahl der (Co-)Assessoren, zur Evidenzaufbereitung, zu Studienendpunkten, zu statistischen Fragen wie Multiplizität, Subgruppenbildung, post hoc-Analysen, zur Validität von klinischen Studiendesigns sowie zum Umgang mit den Vorlagen etc. erarbeitet. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem sogenannten

„Scoping“, der Bestimmung des Bewertungsumfanges, zu. Gemäß Artikel 8, Abs. 6 der EU HTAR¹ muss der Bewertungsumfang inklusiv sein und den Bedürfnissen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Parameter sowie auf die vorzulegenden Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweisen entsprechen. Diese Anforderungen werden mithilfe des PICO-Schemas operationalisiert. Schematisch ist dies in Abbildung 3 dargestellt.

Zu Beginn erfolgt dabei eine Abfrage der Anforderungen der Mitgliedstaaten bezüglich des Bewertungsumfanges, welche auf den eingereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) basiert und durch einen

PICO-Vorschlag der Assessoren unterstützt wird. Die von den Mitgliedstaaten eingereichten PICOs werden anschließend in einem aufwändigen Prozess konsolidiert und dem pU kommuniziert. Im Dossier des pU sind die Daten entsprechend der konsolidierten PICO-Schemata aufzubereiten. Auf EU-Ebene werden die Ergebnisse zu allen geforderten PICO-Schemata einer wissenschaftlichen Bewertung unterzogen. Die weiterführenden nationalen Prozesse basieren auf den für ihre Belange relevanten im europäischen Dossier dargestellten Daten und Analysen und können durch spezifische Anforderungen auf nationaler Ebene ergänzt werden.

In drei publizierten Übungsverfahren der JCA-Subgruppe wurde die Bestimmung des Bewertungsumfanges simuliert. Dabei ergaben sich 7 bis 13 erforderliche PICO-Schemata für die gewählten Indikationsgebiete.⁵

Zusammenspiel von JCA und deutschem AMNOG-Verfahren

Am 8. März 2025 trat die erste Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in Kraft.⁶ An mehreren Stellen wird dabei auf die EU HTAR Bezug genommen:

- Paragraph 7, Abs. 1 spezifiziert das EU-Dossier, den JCA-Bericht (im Falle des Vorliegens), und andere Informationen auf der IT-Plattform als wichtige Grundlagen für nationale Nutzenbewertung.
- Paragraph 7, Abs. 4 konkretisiert die Möglichkeit, dass der JCA-Bericht zu Beginn des AMNOG-Verfahrens noch nicht vorliegt. Dabei soll ein nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung auf nationaler Ebene vorliegender JCA-Bericht durch den G-BA zur Anhörung gestellt werden.
- Paragraph 9, Abs. 3 beinhaltet Anforderungen an den G-BA hinsichtlich der Veröffentlichung des EU-Dossiers

sowie an den pU hinsichtlich der Übermittlung des EU-Dossiers, wenn dies zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung noch nicht öffentlich zugänglich auf europäischer Ebene zur Verfügung steht.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass die Verabschiedung aller Leitfäden und Dokumentenvorlagen entsprechend dem Arbeitsprogramm gelungen ist. Die ersten JCA- bzw. JSC-Verfahren sind bereits angelaufen. Die Kapazitäten für die Verfahren werden durch die Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt und die aktuellen Verfahren wurden bereits von verschiedenen europäischen Agenturen in den (Co-)Assessor Rollen übernommen. Die grundlegende Funktionalität der IT-Plattform ist gegeben und die Finanzierung erfolgt auf Basis des kürzlich unterzeichneten Rahmenvertrags (Framework contract, FWC).⁷

Literatur

¹ 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. <https://go.sn.pub/kp519f> [Zugriff: 28.5.2025]

² <https://go.sn.pub/cxzign> [Zugriff: 28.5.2025]

³ <https://go.sn.pub/2ea7t2> [Zugriff: 28.5.2025]

⁴ <https://go.sn.pub/xiitwa> [Zugriff: 28.5.2025]

⁵ <https://go.sn.pub/17wu4l> [Zugriff: 28.5.2025]

⁶ <https://go.sn.pub/ggypu0l> [Zugriff: 28.5.2025]

⁷ <https://go.sn.pub/qgvslv> [Zugriff: 28.5.2025]

IQWiG-Methoden-Papier und EU-Guidances: Ein Vergleich

Dr. Barbara Spix, Dr. Daniela Preukschat | Ressort Arzneimittelbewertung im IQWiG

Die ersten gemeinsamen klinischen Bewertungen (Joint Clinical Assessments, JCA) sind im Frühjahr 2025 gestartet. In Vorbereitung darauf wurden von den der HTA-Koordinierungsgruppe vorgeschalteten Subgruppen verschiedene methodische und prozedurale Guidances erarbeitet und veröffentlicht, die nun als Grundlage und Hilfestellung für die Verfahren und die beteiligten Akteure (Hersteller, Assessoren, Mitgliedstaaten) dienen. Die Entwicklung der EU-Guidances ist aus zwei Blickwinkeln zu betrachten: Zum einen spiegeln sich darin das derzeitige gemeinsame Verständnis von EU-HTA der 27 Mitgliedstaaten wieder, zum anderen werden daraus stellenweise die unterschiedlichen Bedürfnisse der Mitgliedstaaten für ihre nationalen Bewertungsverfahren sichtbar. Das IQWiG hat durch seine aktive Beteiligung in der Arbeit der Subgruppen bei der Ausarbeitung der Guidances maßgeblich mitgewirkt. Zu wesentlichen Aspekten sind Übereinstimmungen zwischen der Methodik des IQWiG und den Inhalten der EU-Guidances erkennbar.

Der europäische Gesetzgeber hat 2021 mit einer Verordnung die Einführung einer gemeinsamen Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment, HTA) auf europäischer Ebene beschlossen (EU-Regulation 2021/2282).¹ Die Bewertungen sind bereits ab dem 12. Januar 2025 für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen und für neuartige Therapien (ATMPs) gestartet. Grundlage der gemeinsamen klinischen Bewertungen (Joint Clinical Assessment, JCA) ist ein für jedes Verfahren spezifisch festgelegter Bewertungsumfang (Assessment Scope), der die Fragestellungen der verschiedenen Mitgliedsstaaten in Form von PICO(s) umfasst. Das PICO soll die Fragestellung in den jeweiligen Mitgliedsstaaten widerspiegeln. In die PICO-Bestimmung spielen der rechtliche Kontext, die jeweilige Versorgungspraxis und die Verfügbarkeit von Vergleichstherapien hinein.

Auch wenn das Ziel der Verordnung die Vereinheitlichung der wissenschaftlichen Grundlage der HTA-Bewertung ist, muss festgehalten werden, dass derzeit innerhalb der EU in der klinischen Praxis keine einheitliche Versorgung besteht. Die Fragestellungen der Mitgliedsstaaten werden so weit wie möglich konsolidiert und sind maßgebend dafür, welche Daten vom Hersteller mit dem europäischen Dossier vorzulegen sind. Der auf dieser Grundlage erstellte europäische Bewertungsbericht beinhaltet die Beschreibung der relativen Effekte eines neuen Arzneimittels und deren Aussagesicherheit innerhalb der Fragestellungen. Damit dient er als Evidenzkörper, der allen Mitgliedsstaaten zur Verfügung steht und der eine Basis für die nationale Bewertung und Entscheidungsfindung darstellen soll. Die Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, in Deutschland zu dem vom

G-BA geforderten PICO und gemäß Paragraf 35a SGB V, sowie die Preisgestaltung verbleiben jedoch in der nationalen Zuständigkeit (siehe Abb. 1). Dabei müssen die Mitgliedstaaten den JCA-Report bei ihren nationalen Erstattungsentscheidungen „in angemessener Weise berücksichtigen“. Um dies gewährleisten zu können, bedarf es auch einer optimalen Verzahnung des europäischen Verfahrens mit dem deutschen System der Nutzenbewertung (AMNOG-Prozess).

Entwicklung europäischer Guidances

Im Rahmen der Vorbereitung auf die europäischen Bewertungen wurden in den Subgruppen verschiedene methodische und prozedurale Guidances erarbeitet und von der HTA Koordinierungsgruppe verabschiedet. Sie betreffen unter anderem den Prozess zur Bestimmung der Assessor:innen für ein JCA-Verfahren, den Scoping-Prozess, den

Umgang mit Endpunkten, die Methodik für Vergleiche und Evidenzsynthese, Anforderungen an das europäische Dossier sowie Anforderungen an den JCA-Report. Die Entwicklung dieser Guidances ist vor dem Hintergrund der Unterschiede zwischen den Bewertungsverfahren innerhalb der nationalen Gesundheitssysteme der Mitgliedstaaten zu betrachten (siehe Abb. 2).

So gibt es Mitgliedstaaten, bei denen die Entscheidungsfindung und Preisgestaltung auf Basis eines klinischen Zusatznutzens getroffen wird (z.B. Deutschland), währenddessen in anderen Mitgliedstaaten, wie z.B. den Niederlanden oder Irland, Entscheidungen auf der Grundlage von Kosten-Effektivitäts-Analysen getroffen werden. Dies hat Implikationen auf die im PICO geforderten Endpunkte sowie auf die Bewertung der Relevanz von Endpunkten im Rahmen der nationalen Bewertungen. Ein weiterer Aspekt, in dem sich die nationalen Entscheidungs-



© Privat

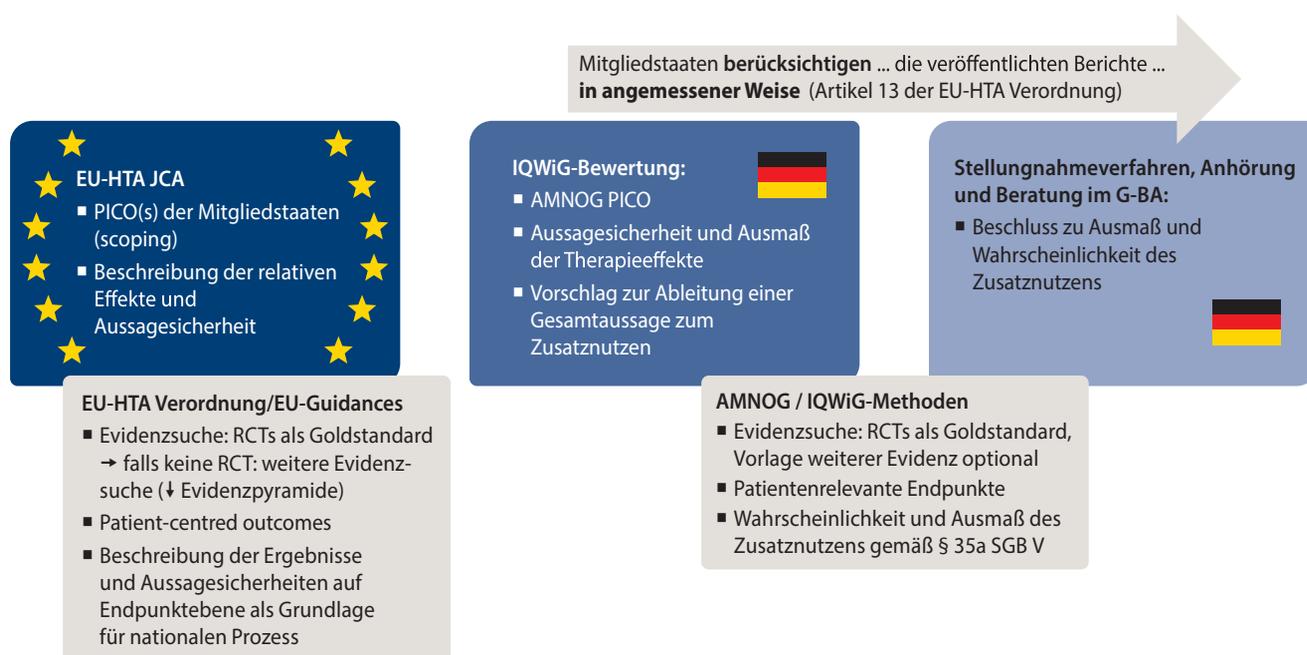
Dr. Barbara Spix, seit 2022 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Ressort Arzneimittelbewertung im IQWiG. Sie ist beteiligt an den ersten europäischen Nutzenbewertungen. Nach dem Studium der Pharmazie an der HHU Düsseldorf und Approbation zur Apothekerin, schloss sie 2022 Ihre Promotion im Fachbereich Pharmakologie und Toxikologie an der LMU München ab.



© IQWiG

Dr. Daniela Preukschat, seit 2021 Bereichsleiterin im Ressort Arzneimittelbewertung (Bereich chronische Erkrankungen) im IQWiG. Nach dem Studium der Biologie sowie der Sportwissenschaften promovierte sie 2013 am Institut für Genetik der Universität zu Köln. Anschließend arbeitete sie zunächst im Bereich Evidenzbasierte Medizin des MDS (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen) und kam 2016 zum IQWiG.

Transfer des JCA-Reports von der europäischen Ebene auf die nationale Ebene der Nutzenbewertung



Quelle: IQWiG

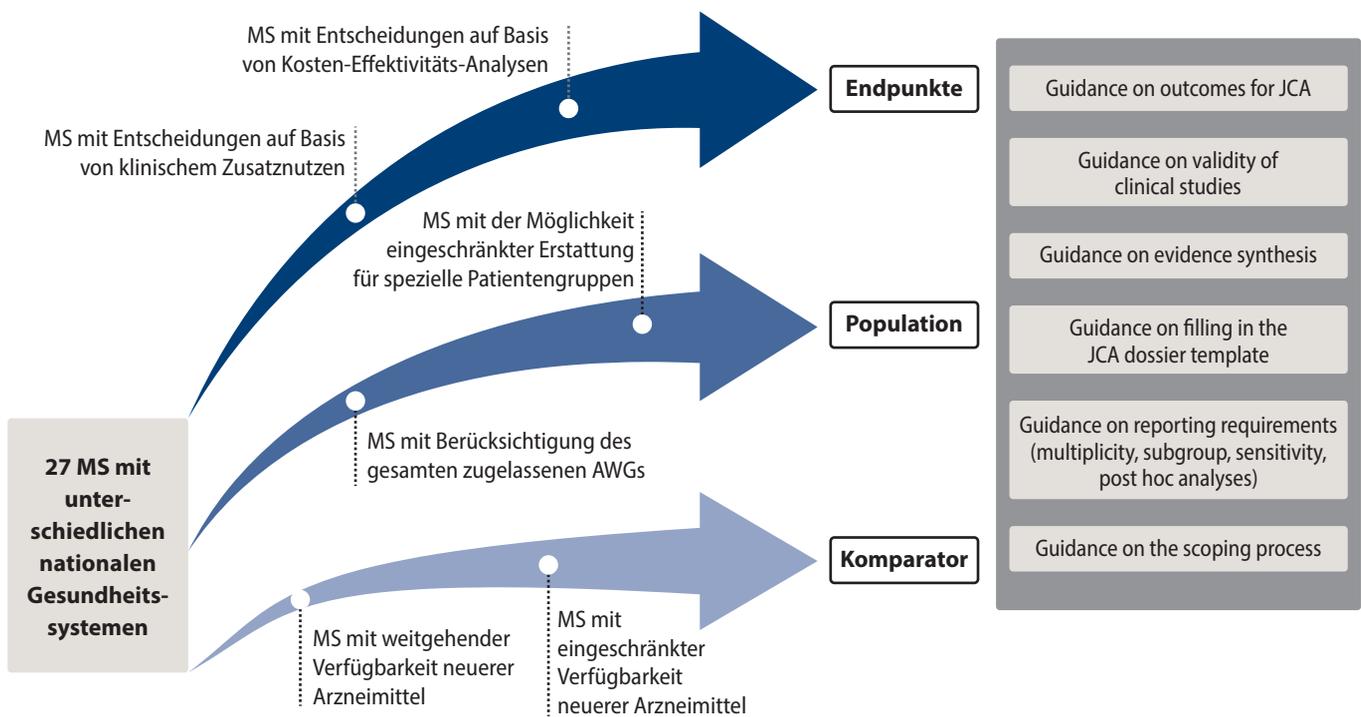
Abbildung 1: Der europäische Bewertungsbericht beinhaltet die Beschreibung der relativen Effekte eines neuen Arzneimittels und deren Aussagesicherheit innerhalb der Fragestellungen. Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens und die Preisgestaltung verbleiben in nationaler Zuständigkeit.

prozesse zwischen den Mitgliedstaaten unterscheiden, betrifft die zu bewertende(n) Population(en) im Anwendungsgebiet. Anders als beispielsweise in Deutschland, wo die Erstattung und Bewertung eines Arzneimittels grundsätzlich an das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet geknüpft ist, besteht in anderen Ländern die Möglichkeit einer eingeschränkten Erstattung für spezielle Patientengruppen.

Dies führt voraussichtlich zu unterschiedlichen Definitionen in Bezug auf die Patientenpopulation(en) im Rahmen

der PICO-Bestimmung der einzelnen Mitgliedstaaten. Des Weiteren bestehen Unterschiede in der Verfügbarkeit insbesondere von neuen oder hochpreisigen Arzneimitteln innerhalb der Mitgliedstaaten. Abhängig davon könnten einzelne Mitgliedstaaten bestimmte Arzneimittel als Komparator eines PICO erachten, wenngleich dieser Komparator möglicherweise von anderen Mitgliedstaaten nicht im PICO berücksichtigt wird. Diese unterschiedlichen Anforderungen in Bezug auf Endpunkte, Population und Komparator müssen im europäischen Bewertungsverfahren

Entwicklung der EU-HTA-Guidances vor dem Hintergrund der Unterschiede zwischen den MS



AWG: Anwendungsgebiet; MS: Mitgliedstaat

Quelle: IQWiG

Abbildung 2: In Deutschland wird die Entscheidungsfindung und Preisgestaltung auf Basis eines klinischen Zusatznutzens getroffen, andere Mitgliedstaaten treffen Entscheidungen auf der Grundlage von Kosten-Effektivitäts-Analysen.

berücksichtigt werden. Dies geschieht über den Assessment- Scope, der gemäß HTA-Verordnung inklusiv sein muss und den Bedürfnissen der Mitgliedstaaten entsprechen muss. Bei der Entwicklung der entsprechenden Guidances, z. B. zum Scoping-Prozess und zu den Endpunkten, wurden die unterschiedlichen Anforderungen berücksichtigt. In der Scoping-Guidance² werden demnach verschie-

dene mögliche Szenarien zur Benennung von Komparatoren für ein PICO definiert; die Outcome-Guidance³ beschreibt Definitionen verschiedenster Endpunkte, die für Mitgliedstaaten relevant sein könnten, sowie mögliche Unsicherheiten bezüglich deren Aussagesicherheit oder Erhebung.

Evidenzsuche und Selektion

Für die Erstellung des Dossiers im Rahmen einer europäischen Nutzenbewertung muss der Hersteller eine systematische Informationsrecherche für jedes PICO des Assessment-Scope durchführen.⁴ Aus den Ergebnissen der Informationsrecherche bzw. der vollständigen Liste der verfügbaren Studien selektiert der Hersteller anschließend die für das jeweilige PICO relevante(n) Studie(n). Diese Auswahl erfolgt in einem mehrschrittigen Prozess und in Abhängigkeit vom Komparator-Szenario des jeweiligen PICOs.

Ein grundlegender Unterschied zum AMNOG-Verfahren besteht darin, dass der Hersteller zur Beantwortung jedes PICOs im europäischen Dossier im Falle von nicht vorhandenen, direkt vergleichenden RCTs weitere Evidenz, auch mit geringerer Aussagekraft z.B. aus indirekten Vergleichen oder nicht randomisierten vergleichenden Studien, berücksichtigen muss.

Gemäß AMNOG-Verfahren werden für die Nutzenbewertung primär RCTs (Evidenzstufen Ia/Ib) herangezogen.⁵ Falls keine direkt vergleichenden RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorhanden sind oder diese keine hinreichenden Aussagen zum Zusatznutzen zulassen, kann der Hersteller optional auch RCTs für einen indirekten Vergleich mit der zVT vorlegen oder nicht randomisierte vergleichende Studien. Letztere werden für die Nutzenbewertung gemäß IQWiG-Methodenpapier⁶ jedoch nur bei Vorliegen hinreichender Ergebnissicherheit aufgrund adäquater Adjustierung herangezogen oder bei Vorliegen eines dramatischen Effekts.

Falls der Assessment Scope für eine Patientenpopulation beispielsweise nur ein einzelnes PICO mit einem Komparator (sog. unique comparator scenario) vorgibt, soll der Hersteller auf erster Ebene nach direkt vergleichenden RCTs suchen. Wenn eine oder mehrere direkt vergleichende RCT(s) gegenüber dem geforderten Komparator vorliegen,

ist die Studienselektion damit abgeschlossen und es muss keine weitere Evidenz berücksichtigt werden. Vorausgesetzt, es gäbe keine Evidenz aus direkt vergleichenden RCTs, so ist der Hersteller aufgefordert, auf zweiter Ebene RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich (Vergleich mit Brückenkomparator) mit dem Komparator einzubeziehen. Falls diese ebenfalls nicht vorhanden sind, wird auf dritter Ebene nach nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien oder indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator selektiert. Demgegenüber wären die Anforderungen gemäß AMNOG bereits nach der ersten Ebene, also mit der Selektion von direkt vergleichenden RCTs, erfüllt. Eine Vorlage von weiterer Evidenz, beispielsweise mangels Verfügbarkeit von direkt vergleichenden RCTs, ist nicht zwingend erforderlich.

In Situationen mit ≥ 2 Behandlungsoptionen als Komparator für dieselbe Population (resultierend in mehreren PICOs mit insgesamt ≥ 2 Komparatoren) sollen auf EU-Ebene alle verfügbaren RCTs mit direkten Vergleichen gegenüber den entsprechenden Komparatoren berücksichtigt werden, als auch weitere RCTs, um die zu bewertende Intervention mit den Komparatoren in einem Netzwerk zu verknüpfen.⁴ Diese Vorgaben greifen die Bedürfnisse insbesondere der Mitgliedstaaten auf, die für ihre nationalen Verfahren Netzwerkmetaanalysen (NMA) heranziehen.

Im AMNOG-Verfahren hingegen wird im Rahmen der Evidenzsuche und -selektion keine Darstellung von verbundenen Netzwerken für NMA gefordert. Der Hersteller kann sich im Fall mehrerer Komparatoren immer einen aus seiner Sicht bewertungsrelevanten Komparator auswählen und die Evidenzaufarbeitung im AMNOG-Dossier auf diesen beschränken.⁷ Das Vorgehen zur Studienselektion im Rahmen von EU-HTA in einer Situation mit mehreren „oder“-verknüpften Behandlungsoptionen als Komparator ist in Abbildung 4 der Dossier Template Guidance⁴ dargestellt.

Methodik für Vergleiche

Die Guidelines zur Evidenzsynthese^{8,9} beschreiben die verfügbaren Methoden für direkte und indirekte Vergleiche von Behandlungen inklusive der zugrunde liegenden Annahmen, Stärken und Schwächen. Demnach werden qualitativ gut konzipierte und durchgeführte RCTs als Goldstandard für die Schätzung eines Behandlungseffekts angesehen und sollten bevorzugt für die Evidenzsynthese berücksichtigt werden. Falls keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien verfügbar ist oder mehrere Behandlungen gleichzeitig verglichen werden sollen, können alternativ indirekte Vergleiche herangezogen werden. Hierbei werden adjustierte indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung einer Randomisierung als geeignet erachtet, beispielsweise nach Bucher-Methode bzw. gemäß frequentistischer und Bayes'scher Methoden für NMA.

Als weitere Gruppe werden in den Guidelines zur Evidenzsynthese nicht randomisierte Studien erwähnt, z.B. einarmige Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, die Verwendung von historischen Kontrollen sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche. Die Kalkulation von relativen Behandlungseffekten auf der Grundlage solcher Studien beinhaltet jedoch aufgrund der fehlenden Randomisierung eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für fundamentale Verzerrungen. Die zuvor beschriebenen Evidenzgrade der Vergleiche entsprechen grundsätzlich der IQWiG-Methodik.⁶

Für indirekte Vergleiche (als auch direkte Vergleiche) sollten drei zentrale Annahmen gelten. Erstens, die zugrunde liegenden Studien sollten in Bezug auf potenzielle Effektmodifikationen (z.B. Patientencharakteristika) ähnlich sein (Ähnlichkeitsannahme). Zweitens, zwischen den Studienergebnissen sollten keine bedeutenden Unterschiede vorhanden sein (Homogenitätsannahme) und drit-

tens, zwischen der Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen sollten keine Inkonsistenzen bestehen (Konsistenzannahme). Diese Aspekte sind bei der Beurteilung von Evidenz aus indirekten Vergleichen zu prüfen. Für den Fall, dass die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien eines indirekten Vergleiches nicht haltbar ist, können weitere Methoden zur Adjustierung dieser Faktoren in Betracht gezogen werden. Sowohl das IQWiG-Methodenpapier⁶ als auch die EU-Guidelines^{8,9} erwähnen in diesem Zusammenhang die Möglichkeit der Anwendung von matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) oder von Propensity Scores.

Das IQWiG führt in seinem Methodenpapier aus, dass MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung darstellen. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Übereinstimmend damit werden auch in den EU-Guidelines diese Einschränkungen und Unsicherheiten in der Anwendung von MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator adressiert.

Für eine adäquate Adjustierung ist es erforderlich, dass alle relevanten Confounder und Effektmodifikatoren im statistischen Modell berücksichtigt werden. Die Propensity-Score-Methode kann für solche bekannten und tatsächlich gemessene Störgrößen in nicht randomisierten Vergleichen adjustieren. Eine relevante Unsicherheit ergibt sich jedoch in Bezug auf potenziell vorhandene, aber unbekannte Störgrößen, die nur durch Randomisierung gleichmäßig auf die Behandlungsarme verteilt werden können. Die Unsicherheiten, die mit nicht randomisierten Daten assoziiert sind, erfordern einen ausreichend großen Behandlungseff-

fekt, von dem angenommen werden kann, dass er nicht allein durch Verzerrungen aufgrund unbekannter Störgrößen hervorgerufen wird. Um dies zu überprüfen, kann ein statistischer Test gegen eine „verschobene Nullhypothese“ (Hypothesenshift) durchgeführt werden, bei der die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts anhand eines Schwellenwerts geprüft wird, der von der ursprünglichen Nullhypothese („kein Effekt“) abweicht. Insgesamt zeigt sich bezüglich der Methodik der Vergleiche und der Beschreibung der Unsicherheiten beispielsweise in der Anwendung von MAIC und Propensity Scores, eine wesentliche Übereinstimmung zwischen den EU-uidelines zur Evidenzsynthese und den IQWiG-Methoden.

Im Rahmen einer europäischen Bewertung mit denkbar zahlreichen PICOs, zu denen aber nicht immer Evidenz aus direkt vergleichenden Studien vorhanden sein wird, sowie auf Grundlage unterschiedlicher Bedürfnisse der Mitgliedstaaten, für die der JCA-Report nutzbar sein muss, ist davon auszugehen, dass vermehrt indirekte Vergleiche vorgelegt und bewertet werden. Im JCA-Report soll die Aussagekraft der vom Hersteller vorgelegten Daten bezüglich des Behandlungseffekts beschrieben werden. Dabei sollen Stärken und Schwächen der Daten dargestellt werden. Dies bildet schließlich die Grundlage für die Entscheidungen der Mitgliedstaaten über Erstattung und Preisfindung auf nationaler Ebene. Die Mitgliedstaaten entscheiden auf nationaler Ebene, welche Unsicherheiten sie in ihrem jeweiligen Entscheidungskontext akzeptieren und welche nicht.

Endpunkte

Endpunkte haben eine zentrale Bedeutung für die Bewertung von neuen Gesundheitstechnologien. Im europäischen Nutzenbewertungsverfahren werden Endpunkte im Scoping-Prozess im Rahmen der Festlegung und Rückmel-

dung der nationalen PICOs von den Mitgliedstaaten definiert. Im JCA-Report werden die Ergebnisse in Bezug auf die geforderten Endpunkte sowie potenzielle Ergebnisunsicherheiten dargestellt (siehe Abb. 1). Die Outcome-Guidance³ unterstützt nun zum einen die Mitgliedstaaten bei der Definition von relevanten Endpunkten während des Scoping-Prozesses, und zum anderen die Assessoren bei der Berichterstattung der Endpunkte im JCA-Report.

Ein zentraler Unterschied zwischen dem AMNOG-Verfahren und dem EU-HTA Verfahren ergibt sich daraus, dass gemäß AM-NutzenV⁷ und IQWiG-Methodenpapier⁶ der therapeutische Nutzen auf der Grundlage von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Morbidität, Mortalität und Lebensqualität, bewertet wird. Dies beinhaltet beispielsweise ganz konkret die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens oder Verringerung von Nebenwirkungen.

Im Rahmen des AMNOG-Verfahrens legt der Hersteller in Modul 4 des Dossiers⁵ die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor und begründet, warum der Endpunkt als patientenrelevant eingestuft wurde. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wird vom IQWiG eingeschätzt. Das Ausmaß des Zusatznutzens der Intervention wird dann auf der Ebene jedes patientenrelevanten Endpunkts sowie in der Gesamtschau beurteilt. Im JCA-Report hingegen erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse aller Endpunkte, die von den Mitgliedstaaten über die nationalen PICOs gefordert wurden und im Assessment Scope abgebildet sind. Eine Auswahl von Endpunkten, beispielsweise in Abhängigkeit von der Patientenrelevanz, erfolgt auf EU-Ebene nicht. Die HTA-Verordnung weist explizit darauf hin, dass die Bewertung keine Rangfolge von Endpunkten enthalten soll. Die Einschätzung über die Relevanz eines End-

punkts und die Berücksichtigung der entsprechenden Ergebnisse im nationalen Entscheidungsprozess obliegt den Mitgliedstaaten.

In der HTA-Verordnung¹ bzw. in der Outcome-Guidance³ werden Endpunkte als „gesundheitsbezogen“ bzw. als „patientenzentriert“ beschrieben. Patientenzentrierte Endpunkte umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Endpunkte, die im Zusammenhang mit den Gefühlen, Überzeugungen, Präferenzen, Bedürfnissen und Funktionen der Patientinnen und Patienten stehen (z. B. die Fähigkeit, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen). Idealerweise sollten bei der Entscheidung darüber, was ein patientenzentrierter Endpunkt für ein PICO darstellt, Patientinnen und Patienten eingebunden werden, die von der Krankheit selbst betroffen sind bzw. Betroffene mit Kenntnissen darüber (z. B. Patientenvertreterinnen / Patientenvertreter), sowie in dem Krankheitsbereich erfahrene klinische Experten. Dies ist sowohl im AMNOG-Verfahren als auch im EU-HTA-Verfahren sichergestellt, da an verschiedenen Stellen in den jeweiligen Verfahren eine Einbindung von solchen externen Experten stattfindet bzw. vorgesehen ist.

Ein weiteres Thema, das die Outcome-Guidance aufgreift und das Gegenstand intensiver Diskussionen seit einigen Jahren ist, betrifft Surrogatendpunkte. Ein Surrogat wird als Ersatz-Endpunkt für das eigentlich interessierende patientenzentrierte bzw. patientenrelevante Ereignis angesehen und wird in Studien oftmals eingesetzt, wenn das patientenrelevante Ereignis erst mit zeitlicher Verzögerung auftritt (z. B. progressionsfreies Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben). Die Aussagekraft von Surrogatendpunkten ist jedoch oftmals reduziert.

Sowohl im IQWiG-Methodenpapier⁶ als auch in der Outcome-Guidance³ wird daher eine Validierung durch geeignete statistische Methoden gefordert. In der Outcome-Gui-

dance werden korrelationsbasierte Verfahren zur Surrogatvalidierung beschrieben, bei denen die Stärke der Assoziation zwischen dem Surrogat und dem interessierenden Endpunkt (Korrelationsmaß auf Patientenebene) als auch zwischen den Behandlungseffekten auf das Surrogat und den interessierenden Endpunkt (Korrelationsmaß auf Studienebene) nachgewiesen werden sollen, Letzteres auf Basis von Metaanalysen von mehreren RCTs.

Darüber hinaus beschreibt die Guidance auf Basis vorhandener Literatur¹⁰ einen Schwellenwert von mindestens 0,85 für das Korrelationsmaß als hoch, welches somit als Kriterium für die Surrogatvalidierung herangezogen werden kann. Auch das IQWiG beschreibt in seinem Methodenpapier primär korrelationsbasierte Verfahren zur Surrogatvalidierung, idealerweise basierend auf einer Metaanalyse mehrerer RCTs.

Alternativ wird auch die Anwendung des Konzepts eines Surrogate-Threshold-Effekts (STE) aufgeführt, bei denen die Größe des Effekts auf das Surrogat in den Studien zur Nutzenbewertung dem STE gegenübergestellt wird. Aufgrund der erhöhten Unsicherheiten bei der Verwendung von Surrogatendpunkten innerhalb eines Bewertungsverfahrens betont die Outcome-Guidance, dass bevorzugt patientenzentrierte Endpunkte (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) von den Mitgliedstaaten im Rahmen des Scoping-Prozesses gefordert werden sollten. Validierte Surrogatendpunkte können ergänzend zu patientenzentrierten Endpunkten gefordert werden, falls dies von einem Mitgliedstaat als relevant erachtet wird.

Nur wenn unbedingt notwendig, sollte ein Mitgliedstaat einen validierten Surrogatendpunkt ersetzend für einen patientenzentrierten Endpunkt fordern. Falls der Hersteller einen Surrogatendpunkt inklusive dessen Nachweis zur Validierung im europäischen Dossier vorlegt, wird die Validierung des Surrogats von den Assessoren geprüft und im

JCA-Report adressiert. Dies umfasst eine Beschreibung der Stärke der Assoziation zwischen Surrogat und patientenzentriertem Endpunkt sowie zwischen dem Behandlungseffekt auf das Surrogat und patientenzentriertem Endpunkt, eine Beschreibung des Evidenzlevels sowie von Unsicherheiten und Limitationen bezüglich Verwendung dieses Surrogats. Die finale Bewertung der Validität eines Surrogats und Entscheidung über die Berücksichtigung eines solchen Endpunkts im nationalen Bewertungsverfahren obliegt den Mitgliedstaaten.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie andere patientenberichtete Endpunkte werden häufig mithilfe von validierten Fragebögen und darin enthaltenen Skalen erfasst. Von Interesse ist dabei die Bewertung der Relevanz der beobachteten Wirkungen durch das zu untersuchende Arzneimittel, also ob der Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe einer Studie für Patientinnen und Patienten spürbar ist. Gemäß IQWiG-Methodenpapier⁶ kann die Relevanzbewertung grundsätzlich auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen erfolgen.

Als plausibler Schwellenwert für eine spürbare Veränderung wird dabei ein Responsekriterium von mindestens 15 Prozent der Skalenspannweite (wenn präspezifiziert) oder genau 15 Prozent der Skalenspannweite (falls post hoc festgelegt) herangezogen. Falls keine Responderanalysen vorliegen oder diese nicht geeignet sind, können Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen werden mit standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD, in Form von Hedges' g) und einer Irrelevanzschwelle von 0,2 für die Relevanzbewertung. Auf europäischer Ebene sollten stets Analysen kontinuierlicher Daten dargestellt werden (z. B. Veränderung der Werte im Laufe der Zeit).³ Diese können allerdings durch Analysen auf der kategoriellen Skala, d. h. unter Verwendung einer Responder-Definition, ergänzt

werden. Aus dem JCA-Report soll dabei außerdem hervorgehen, welche der beiden Effektmaße als primäre Analyse im Studienprotokoll prädefiniert waren. Weiterhin sollte im Falle der Vorlage von Responderanalysen durch den Hersteller die Methodik und Rationale für die Definition des Responsekriteriums dargestellt werden.

Anders als im IQWiG-Methodenpapier wird in der Outcome-Guidance derzeit kein konkreter Wert zur Festlegung eines Responsekriteriums erwähnt. Vielmehr werden unterschiedliche Methoden zur Schätzung der minimal (clinically) important difference (MID, MICD) beschrieben (ankerbasierte oder verteilungsbasierte Verfahren), welches als Kriterium für eine bedeutsame Veränderung beim Patienten und somit als Responsekriterium herangezogen werden kann. Die Berücksichtigung der Ergebnisse nach kontinuierlicher Skala und / oder auf Basis einer Responder-Definition obliegt den einzelnen Mitgliedstaaten im Rahmen des nationalen Entscheidungsprozesses.

Umgang mit Datenschnitten

Das Thema Datenschnitte wird von zwei verschiedenen EU-Guidances aufgegriffen, der Reporting-Guidance¹¹ und der Dossier Template Guidance.⁴ Grundsätzlich sind bei Vorliegen von mehreren Datenschnitten die Ergebnisse zum letzten präspezifizierten Datenschnitt im EU-Dossier vom Hersteller vorzulegen und im JCA-Report von den Assessoren darzustellen, und zwar jeweils für alle Endpunkte. In solchen Fällen, in denen die Datenqualität des letzten präspezifizierten Datenschnitts beispielsweise aufgrund von einem hohen Anteil an fehlenden Werten nicht ausreichend ist, können auch die Ergebnisse von früheren Datenschnitten berichtet werden. Um die Bedürfnisse aller Mitgliedstaaten an notwendige Datenschnitte zu erfüllen, werden darüber hinaus noch zwei zusätzliche Anforderungen formuliert. Für Multiplizität-kontrollierte Endpunkte,

häufig der primäre Endpunkt einer Studie, sollten zusätzlich zum letzten präspezifizierten Datenschnitt die Ergebnisse des Datenschnitts berichtet werden, zu dem die Nullhypothese verworfen wurde. Für Mitgliedstaaten, in denen die nationale Bewertung erst mehrere Jahre nach der europäischen Nutzenbewertung erfolgt, ist insbesondere der letzte verfügbare Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben relevant. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für diesen Datenschnitt sind demnach ebenfalls im EU-Dossier vorzulegen und im JCA-Report darzustellen.

Im Dossier für das AMNOG-Verfahren muss der Hersteller angeben, welche Datenschnitte durchgeführt wurden, ob diese a priori geplant waren, und ob ggf. noch weitere Datenschnitte geplant sind.⁵ Regelhaft sind hier analog dem EU-HTA Verfahren grundsätzlich die Ergebnisse des letzten präspezifizierten Datenschnitts relevant, eventuell auch von der EMA geforderte Datenschnitte.

Fazit

- Die Guidances für EU-HTA enthalten umfassende Informationen zum Scoping-Prozess, zur Evidenzsynthese, zu Endpunkten und geben detaillierte analytische Empfehlungen für Hersteller und Assessoren.
- Zwischen den methodischen Guidances für EU-HTA und der IQWiG-Methodik gibt es wesentliche Übereinstimmungen (z. B. systematische Evidenzsuche, qualitativ hochwertige RCTs als Goldstandard, Unsicherheiten bezüglich nicht randomisierter Vergleiche und Surrogatendpunkte).
- Im JCA-Report wird vorhandene Evidenz unterschiedlicher Qualität dargestellt inkl. deren Unsicherheiten. Die Entscheidung über die Berücksichtigung der Evidenz z. B. bei Erstattungsentscheidung oder Preisverhandlung wird von den Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene getroffen.

Literatur

¹ European Parliament, Council of the European Union (2021) 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). <https://go.sn.pub/stkv8c>. Accessed 01.04.2025.

² Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Guidance on the scoping process. <https://go.sn.pub/hvc3st>. Accessed 31.03.2025.

³ Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Guidance on outcomes for joint clinical assessments. <https://go.sn.pub/1pvyyz>. Accessed 01.04.2025.

⁴ Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products. <https://go.sn.pub/gwser4>. Accessed 08.04.2025.

⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Anlage II zum 5. Kapitel – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. <https://go.sn.pub/oa6g17>. Accessed 09.04.2025.

⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023) Allgemeine Methoden; Version 7.0. <https://go.sn.pub/mkwwigq>. Accessed 09.04.2025.

⁷ Bundesministerium für Gesundheit (2023) Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://go.sn.pub/f5cp5w>. Accessed 08.04.2025.

⁸ Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. <https://go.sn.pub/a8rm55>. Accessed 04.04.2025.

⁹ Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons. <https://go.sn.pub/ev3abu>. Accessed 08.04.2025.

¹⁰ Prasad V, Kim C, Burotto M (2015) The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 175(8):1389-1398. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829.

¹¹ Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (2024) Guidance on reporting requirements for multiplicity issues and subgroup, sensitivity and post hoc analyses in joint clinical assessments. <https://go.sn.pub/b6izbi>. Accessed 01.04.2025.

Arzneimittelversorgung in der EU: Status und Ausblick aus Sicht der GKV

Robert Pecak | Maximilian Blindzellner | Dr. Antje Haas | GKV-Spitzenverband

Die Reform der europäischen Arzneimittelgesetze ist im vollen Gange. Mit ihr soll auch aktuellen europäischen Herausforderungen begegnet werden. Neben der sogenannten „Pharma Legislation“ wurde bereits der erste Verordnungsentwurf des „Critical Medicines Act“ von der Europäischen Kommission vorgelegt. Dieses Gesetz soll sicherstellen, dass in der EU zugelassene Arzneimittel auch tatsächlich für die Versorgung in der EU zur Verfügung stehen. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung finden sich viele für die deutsche Arzneimittelversorgung relevante Aspekte in den laufenden, europäischen Gesetzgebungsverfahren.

Die wichtigsten Aspekte der Pharma-Legislation Reform des Unterlagenschutzes und die Folgen für die GKV-Finzen

Eine besonders wichtige Regelung, die mit dem Gesetzespaket reformiert werden soll, ist der Zeitrahmen zum Unterlagenschutz für neu auf den Markt gebrachte Arzneimittel. Die bisherige Regelung sieht einen maximalen kombinierten Schutz durch Unterlagenschutz und Marktexklusivität von elf Jahren vor. Nach den Plänen der EU-Kommission würde der Zeitraum auf maximal zwölf Jahre erhöht werden, während die Pläne des EU-Parlaments einen Zeitraum von elfeinhalb Jahren vorsehen.¹ Beide Reformvorschläge eint, dass sie den Schutzzeitraum in Abhängigkeit bestimmter Kriterien stärker modulieren möchten (siehe Abbildung 1).

Durch eine Verlängerung von Unterlagenschutz oder Marktexklusivität verzögert sich der Eintritt des Generikawettbewerbs. Gemäß den Berechnungen der Deutschen Sozialversicherung Europavertretung (DSV) bedeutet jedes Jahr zusätzlicher regulatorischer Schutz Mehrausgaben für die GKV in Höhe von mehr als einer Milliarde Euro. Betrachtet man den ganzen europäischen Markt in demselben Zeitraum, betragen die zusätzlichen Kosten mehr als drei Milliarden Euro.² Diese Zahlen machen deutlich, welchen erheblichen Einfluss diese Regelung nicht nur auf die Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems in Deutschland, sondern auch für die Gesundheitssysteme in den anderen EU-Mitgliedsstaaten haben kann (siehe Abbildung 2).

Erweiterung der „Bolar Exemption“

Regulatorische Schutzrechte und der Patentschutz gewähren Unternehmen ein zeitlich befristetes Monopol. Dies soll den Unternehmen die Möglichkeit zu geben, ihre Aufwendungen für Forschung und Entwicklung zu refinanzie-

ren. Sind die Schutzzeiträume aber einmal abgelaufen, soll ein möglichst ungehinderter marktwirtschaftlicher Wettbewerb rasch einsetzen, wodurch die Preise sinken und Mittel frei werden, die für weitere Innovationen eingesetzt werden können.

Ziel der sogenannten „Bolar Exemption“ ist es, dass dieser generische Wettbewerb bereits an Tag 1 nach Ablauf jeglicher Schutzfristen beginnen kann. Pharmazeutische Unternehmen von Generika-Arzneimitteln sowie Biosimilars sollen dabei die Möglichkeit bekommen, Arzneimittelstudien mit dem Referenzarzneimittel durchzuführen. Diese Studien sind oftmals für eine Zulassung des generischen Arzneimittels notwendig. Die Position des EU-Parlaments

sieht eine weite Auslegung und eine rechtssichere Klarstellung vor. Diese Studien für eine Zulassungs- und Erstattungsentscheidung sowie zur HTA-Durchführung sollen noch während des laufenden Patentschutzes des Referenzarzneimittels möglich sein. Hiervon umfasst sind auch alle damit verbundenen Aktivitäten. Zudem wird mit dem Vorschlag des EU-Parlaments mit einem separaten Artikel klar gestellt, dass der Patentschutz keinen Einfluss auf Entscheidungen zu Zulassung, HTA und Erstattung haben darf (Verbot des sog. „Patent-Linkage“). Durch diese Regelung könnte es zu einem früheren Preiswettbewerb kommen. Dieser Preiswettbewerb ist für die Vielfalt und Finanzierbarkeit der deutschen Arzneimittel-Versorgung besonders wichtig.



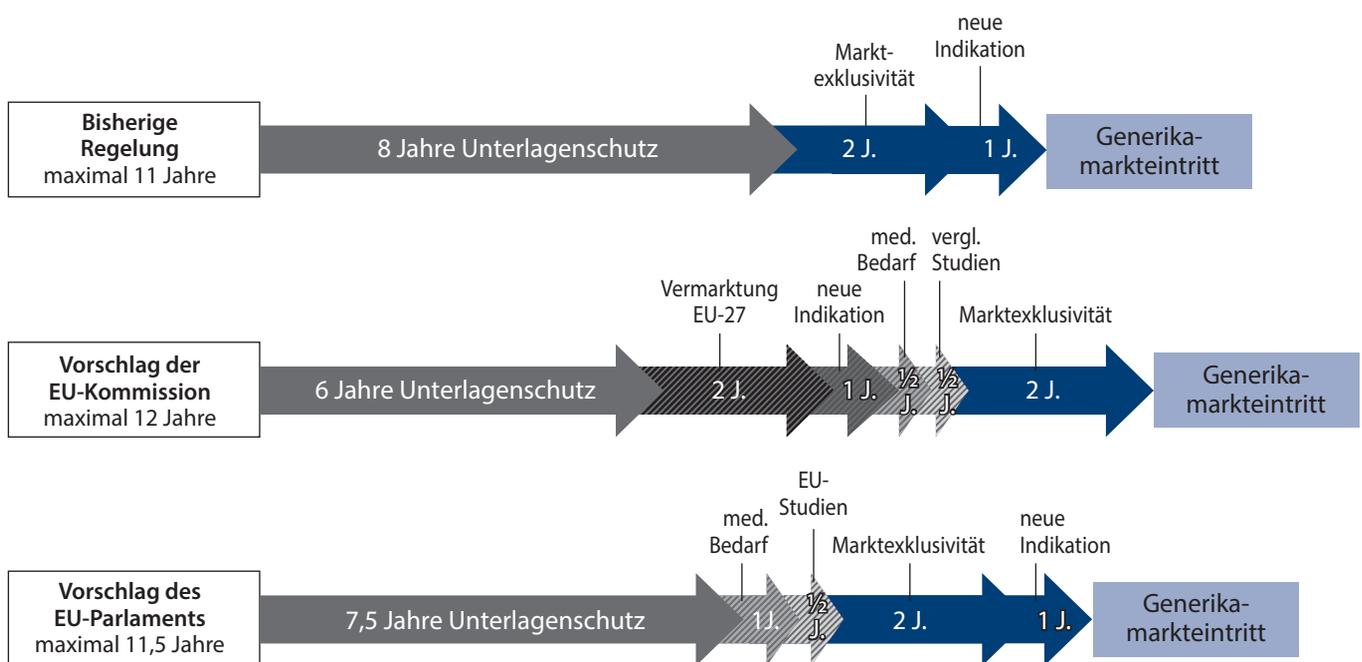
Dr. med. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arzneimittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands als Referatsleiterin tätig. Zuvor arbeitete sie langjährig klinisch und wissenschaftlich in der stationären und ambulanten Krankenversorgung.

Maximilian Blindzellner ist Apotheker. Seit Mai 2025 leitet er das Referat Arzneimittel-Versorgung des GKV-Spitzenverbandes. Von 2017 bis 2025 war er als Fachreferent in verschiedenen Referaten der Abteilung Arzneimittel

des GKV-Spitzenverbands tätig. Zuvor arbeitete er in der öffentlichen Apotheke und in der pharmazeutischen Industrie im Bereich Market Access. Während der COVID-19-Pandemie arbeitete er zudem als fachlicher Leiter des Corona-Impfzentrums Berlin Velodrom.

Robert Pecak ist Apotheker. Seit März 2024 ist er als Fachreferent für das Referat Arzneimittel-Versorgung in der Abteilung Arzneimittel des GKV-Spitzenverbandes tätig. Zuvor arbeitete er in öffentlichen Apotheken und in der pharmazeutischen Industrie in den Bereichen Medical Affairs und Pharmakovigilanz.

Geplante Maßnahmen zum regulatorischen Unterlagenschutz



Quelle: GKV-Spitzenverband, eigene Darstellung basierend auf „Reform of the EU pharmaceutical legislation - European Commission“

Abbildung 1: Nach den Plänen der EU-Kommission würde der Zeitraum auf maximal zwölf Jahre Marktschutz erhöht werden, während die Pläne des EU-Parlaments einen maximalen Zeitraum von elfeinhalb Jahren vorsehen.

Das Problem der antimikrobiellen Resistenzen

Resistente Erreger machen nicht an den Landesgrenzen halt. Die steigende Zahl an mikrobiellen Resistenzen ist daher eine gemeinsame europäische Herausforderung. Anhand der vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) vorgelegten Zahlen zum Verordnungsgeschehen der Antibiotika in Deutschland, zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Verordnungen bei Reserveantibiotika. Die Anzahl der Verordnungen der nur sparsam einzusetzenden Arzneimittel stieg 2023 um 18,4 Prozent im Ver-

gleich zum Vorjahr.³ Gerade mit der steigenden Zahl an Verordnungen von Reserveantibiotika steigt auch das Risiko von Resistenzen. Wichtig ist vor allem, die Entwicklung schwerwiegender oder resistenter Infektionen im Vorfeld zu verhindern und den Einsatz insbesondere von Reserveantibiotika in der Human- und Tiermedizin auf ein nötiges Minimum zu begrenzen.

Darüber hinaus ist auch weitere Forschung an antimikrobiellen Therapien nötig, die bei Erregern mit kritischer Resistenzsituation eingesetzt werden können. Die EU-

Finanzielle Auswirkungen des regulatorischen Unterlagenschutzes

Zahlen der DSV:

Ein jedes Jahr, um das sich der Eintritt des Generikawettbewerbs verzögert, kostet die GKV in **Deutschland** etwas mehr als **1 Milliarde Euro**.

EU-weit betragen die Mehrkosten für jedes zusätzliche Jahr regulatorischen Unterlagenschutzes etwas mehr als **3 Milliarden Euro**.

EU-Arzneimittelreform:

Das kostet ein Jahr mehr regulatorischer Unterlagenschutz

Ein jedes Jahr, um das sich der Eintritt des Generikawettbewerbs verzögert, kostet die GKV in Deutschland mehr als **1 Milliarde Euro**.

EU-weit betragen die Mehrkosten für jedes zusätzliche Jahr regulatorischen Unterlagenschutzes mehr als **3 Milliarden Euro**.

Der Rechnung liegen folgende Zahlen und Annahmen zugrunde:

GKV-Umsatz nicht-generikafähige Arzneimittel 2023 (Hochrechnung):	29,1 Mrd. Euro
Durchschnittlicher effektiver Schutzzeitraum:	13 Jahre
Lifecycle-Faktor:	1,4
Anteil von der Verlängerung des regulatorischen Unterlagenschutzes profitierender Arzneimittel:	46,5 Prozent
Faktor für die durchschnittliche Verlängerung des effektiven Schutzzeitraums:	Faktor 0,92
Durchschnittliche Preisreduktion durch Generika-Wettbewerb	75 Prozent
Umsatzanteil Deutschland am EU-Arzneimittelmarkt:	25 Prozent

Quelle: Deutsche Sozialversicherung Europavertretung²

Abbildung 2: Durch längeren Unterlagenschutz oder Marktexklusivität verzögert sich der Eintritt des Generikawettbewerbs. Jedes Jahr zusätzlicher Schutz bedeutet Mehrausgaben für die GKV in Höhe von mehr als einer Milliarde Euro.

Kommission und das EU-Parlament möchten als Anreiz für das Entwickeln eines Arzneimittels gegen solche prioritären Pathogene, übertragbare Gutscheine, die sogenannten „Voucher“, einführen. Nach Zulassung des Arzneimittels erhält das pharmazeutische Unternehmen einen Gutschein über maximal zwölf Monate zusätzlichen Unterlagenschutz. Dieser Gutschein kann einmalig weiterverkauft werden. Es ist somit davon auszugehen, dass diese Gutscheine von pharmazeutischen Unternehmen erworben werden, die ihn für Arzneimittel mit hohem Umsatz einsetzen

möchten. Diese Prognose unterstützt auch der Bericht der Folgenabschätzung der EU-Kommission.⁴ Dadurch würden nicht primär die Unternehmen profitieren, die das Antibiotikum entwickelt haben, sondern die Unternehmen, die den Gutschein für besonders umsatzstarke Arzneimittel erworben haben.

Diese sogenannten „Windfall Profits“ würden eine unverhältnismäßige Belastung der Finanzierbarkeit des deutschen Gesundheitssystems darstellen, ohne einen effektiven und zielgerichteten Nutzen für die forschenden Unter-

nehmen zu bringen. In der kritischen Phase der Entwicklung des Arzneimittels stellen Voucher ebenfalls keine Hilfe für die forschenden Unternehmen dar. Alternativen, die Unternehmen schon während der Forschung unterstützen, sind sogenannte „Push & Pull Incentives“. Ein Vorschlag für dieses Anreizsystem findet sich in der Position des EU-Parlaments. Im Rahmen eines „Milestone Payment Programms“ sollen bestimmte Meilensteine schon während der Forschungsphase, z. B. das Beenden der klinischen Phase I, mit Unterstützungsgeldern belohnt werden. Während diese Unterstützungsgelder zu den „Push-Incentives“ gezahlt werden, sind garantierte Abnahmemengen von den oft mit niedrigem Umsatz assoziierten Arzneimitteln klassische „Pull-Incentives“.

Das Problem wird nicht allein durch das Entwickeln von neuen Wirkstoffen gelöst werden können, sondern der Einsatz der vorhandenen Wirkstoffe muss rational und sparsam erfolgen.

Zögerliche Reformen bei „Orphan Drugs“

Ähnlich wie aktuell bei Reserveantibiotika wurden auch die Sonderregelungen für Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan Drugs“) einst mit der Diagnose eines Marktversagens begründet. Bei Erkrankungen, die weniger als 5 von 10.000 Personen in der EU betreffen, ging man davon aus, dass Arzneimitteltherapien – ohne weitere Anreize – nicht wirtschaftlich entwickelt werden könnten. In Anbetracht der Entwicklungen der letzten 25 Jahre lässt sich diese generelle These nicht weiter aufrechterhalten.

Auf der einen Seite bleiben viele sehr seltene Erkrankungen weiter unerforscht, auf der anderen Seite hat sich bei einigen vergleichsweise häufigen, chronischen „Orphan Diseases“ eine erhebliche Marktdynamik mit hohen Profiten entwickelt („Clustering“). Um die Förderung von Therapien für seltene Leiden für die nächsten 25 Jahre auf ein

stabiles Fundament zu stellen, wäre eine Re-Fokussierung der Anreize auf tatsächliche Fälle eines Marktversagens bei hochseltenen Erkrankungen und auf echte therapeutische Durchbrüche dringend notwendig.

Der Entwurf zum Critical Medicines Act

Mit der COVID-Pandemie und den damit verbundenen Turbulenzen im Welthandel ist die Liefersicherheit von Arzneimitteln auf die politische Agenda gelangt. Es ist die Verpflichtung der pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern, innerhalb ihrer Verantwortungsbereiche eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des entsprechenden Arzneimittels sicherzustellen, damit der Bedarf von Patientinnen und Patienten gedeckt ist (Paragraf 52b Absatz 1 Arzneimittelgesetz bzw. Artikel 81 der Richtlinie 2001/83/EG). Mit dem Entwurf eines „Critical Medicines Act“ stellt sich nun die Frage, wie diese Verpflichtung durch ergänzende Regelungen flankiert werden kann, um die Arzneimittelversorgung auch tatsächlich sicherzustellen.

Vielfältige, komplizierte Ursachen von Lieferengpässen

Arzneimittel-Lieferengpässe können vielfältige Ursachen haben: Schon während der Produktion eines Wirkstoffs kann es zu Problemen kommen. Als prominentes Beispiel aus der Vergangenheit sind hier die Nitrosamin-Verunreinigungen bei der Produktion der Sartane zu nennen. Wenn hier die Herstellung des Wirkstoffes nicht durch andere Hersteller ausgeglichen werden kann, kann es zu weitreichenden Liefer- und Versorgungsengpässen kommen.

Nach der Wirkstoffherstellung werden diese oftmals nach Europa für die Sekundärproduktion des Arzneimittels transportiert. Transportprobleme können auftreten, wie zum Beispiel eine Blockade wichtiger Zulieferwege. Als Stichwort ist der Vorfall am Suez-Kanal vor ungefähr vier

Jahren zu nennen, bei dem ein Frachtschiff diesen global wichtigen Transportweg blockierte. Sind die Arzneimittel bereits produziert, kann es dennoch Fehlkalkulationen bei den Beständen geben. Vor allem, wenn die Prozesse der Bestandsprüfung nicht komplett digitalisiert sind.

Zudem kann, u.a. durch saisonale Schwankungen der Morbidität, ein unvorhersehbarer Anstieg der Nachfrage für einen Lieferengpass verantwortlich sein. Für die vielfältigen Ursachen von Lieferengpässen gibt es auch vielfältige, geeignete Maßnahmen. Wichtig ist, dass diese evidenzbasiert und transparent sind. Isolierte Preissteigerungen, ohne damit verbundene Verpflichtungen, sind daher nicht geeignet. Ein geeignetes Instrument ist die Diversifizierung der Anbieter in Produktions- und Lieferkette. Hierdurch soll Europa weniger abhängig von einzelnen Produzenten aus Drittstaaten werden. Eine geeignete Lagerhaltung, die auf digitale Erfassungssysteme setzt, kann Transport- und Logistikprobleme abdämpfen. In Zeiten von saisonal erhöhtem Bedarf bestimmter Arzneimittel kann eine verbesserte und digitale Bedarfsplanung helfen (siehe Abbildung 3).

Vorgeschlagene Maßnahmen

Der nun veröffentlichte Entwurf des Critical Medicines Act muss sinnvoll mit der Arzneimittel-Reform verzahnt sein. Das Zusammenspiel der Rechtsakte kann z.B. genutzt werden, um ein EU-weites Frühwarnsystem für Lieferengpässe einzurichten. Dies könnte als wichtiges Werkzeug zur Engpassvermeidung genutzt werden. Um Lieferengpässe zukünftig vermeiden zu können, sollten Zulassungsinhaber drohende Lieferengpässe rechtzeitig melden.

Neben der prioritären Bearbeitung für sogenannte „strategische Projekte“ sieht der Entwurf die Aufforderung zur prioritären Belieferung der EU-Mitgliedstaaten für Arzneimittel vor, die von Staatshilfen profitiert haben. Außerdem sollen für „kritische Arzneimittel“ und „Arzneimittel von

gemeinsamem Interesse“ neue verpflichtende Vergabekriterien eingeführt werden.⁵ Ein verpflichtender Einbezug würde einen starken Eingriff in die deutsche Arzneimittelversorgung und die Gestaltungsfreiheit der Rabattverträge bedeuten. Auch der bürokratische Aufwand wäre immens. Zudem sind mit der vorgeschlagenen Regelung Rechtsunsicherheiten hinsichtlich der Behandlung von Vertragsstaaten des EWR und anderer Übereinkommen gegeben. Diese Rechtsunsicherheit muss vor Einführung des Critical Medicines Act in geltendes EU-Recht geklärt werden.

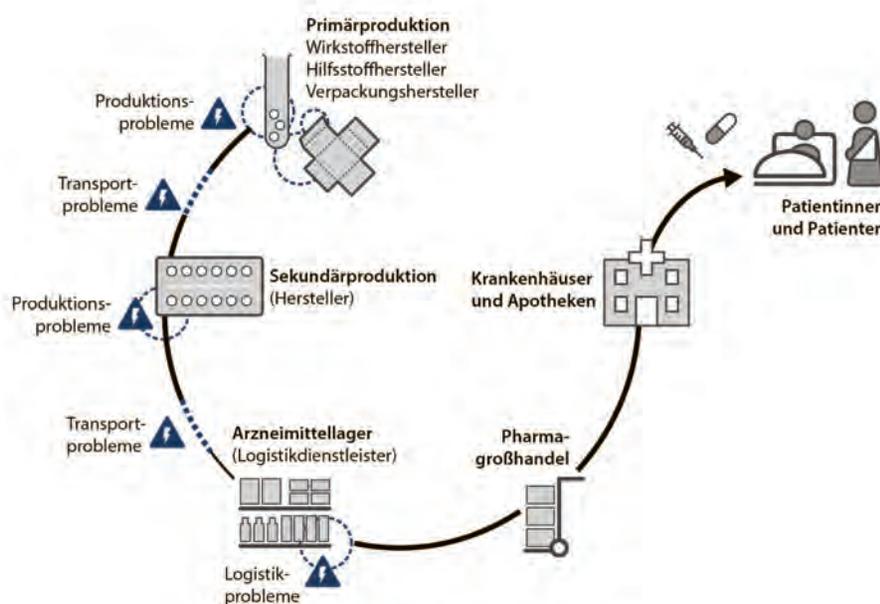
Durchsetzung der Herstellverantwortung

Bereits im bestehenden Recht ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, im Rahmen seiner Verantwortung, eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung seiner Produkte sicherzustellen. Solange diese Regelungen jedoch weder sanktioniert noch durchgesetzt werden, besteht ein Anreiz, kostensenkende Maßnahmen vorzunehmen, die zu einer größeren Anfälligkeit der Lieferkette führen. Erst durch entsprechende Sanktionen entsteht im Wettbewerb ein Anreiz, höhere Produktionskosten in Kauf zu nehmen, um damit etwaigen Strafzahlungen zu entgehen. Ohne Sanktionen aber bleiben auch Neuregelungen, die nur zu „größtmöglichen Bemühungen“ anhalten, letztlich wahrscheinlich folgenlos.

Bevorratung

Im deutschen Recht bestehen bereits weitreichende Vorschriften zur Bevorratung von Arzneimitteln. So müssen zum Beispiel Arzneimittel, für die ein Rabattvertrag abgeschlossen wurde, sechs Monate versorgungsnah bereitgehalten werden. Ergänzend zu den deutschen Regelungen kann eine freiwillige Nutzung des EU-Solidaritätsmechanismus für Arzneimittel unter europäischer Koordination für Krisenfälle genutzt werden. Oft liegt dem Lieferengpass

Vielfältige Ursachen von Lieferengpässen



Vielfältige Ursachen von Lieferengpässen:

- **Produktionsprobleme**
 - z. B. Verunreinigungen, 2018 Sartane
- **Transportprobleme**
 - z. B. Suezkanal
- **Logistikprobleme**
 - z. B. bei Fehlkalkulationen bei Arzneimittelbeständen
- **Morbidität**
 - z.B. unvorhersehbarer Anstieg der Nachfrage

Quelle: GKV-Spitzenverband, eigene Darstellung

Abbildung 3: Wichtig ist, dass Instrumente gegen Lieferengpässe evidenzbasiert und transparent sind. Ein geeignetes Instrument ist zum Beispiel die Diversifizierung der Anbieter in Produktions- und Lieferkette.

ein Problem bei der Lieferung des Wirkstoffes zu Grunde. Deshalb könnte innerhalb des Critical Medicines Act geprüft werden, ob eine Bevorratung von Wirkstoffen als strategische EU-Reserve sinnvoll wäre. Eine effektive Bevorratung von Arzneimitteln und eine effiziente Koordination in Krisenfällen setzt voraus, dass die Bestände digital und in Echtzeit erfasst und verfolgt werden können.

Ausblick

2025 ist ohne Zweifel ein spannendes Jahr für die europäische Arzneimittelgesetzgebung. Auch in Hinblick auf geopolitische und handelspolitische Spannungen in der

heutigen Zeit, braucht es gemeinsame, europäische Lösungen und dabei effiziente und agile Versorgungsstrukturen. Vor allem braucht es innovative Lösungen, die auf der einen Seite eine effiziente und qualitativ hochwertige Versorgung mit Arzneimitteln ermöglicht und gleichzeitig die finanzielle Stabilität der Gesundheitssysteme gewährleistet.

Literatur

¹ Reform of the EU pharmaceutical legislation – European Commission
<https://go.sn.pub/4s1l98> (Stand: 21.03.2025)

² Berechnungen zum Mehrumsatz durch Exklusivitätsschutz – DSV
<https://go.sn.pub/84gxq8> (Stand 20.02.2025)

³ Tagesspiegel: „Antibiotika-Verbrauch steigt um fast ein Fünftel:
Im Saarland wird am großzügigsten verordnet“.
<https://go.sn.pub/3a6azbl> (Stand 24.02.2025)

⁴ Impact assessment report and executive summary accompanying the
revision of the general pharmaceutical legislation – European Commission
<https://go.sn.pub/jnek3m> (Stand: 21.03.2025)

⁵ Critical Medicines Act – European Commission
<https://go.sn.pub/dyw636> (Stand: 21.03.2025)

Unmet need in healthcare: ambiguity in the definition does not help setting priorities

Maarten J. IJzerman, Erasmus School of Health Policy & Management, Rotterdam, the Netherlands, University of Melbourne, Melbourne School of Population and Global Health, Australia | Jorien Veldwijk, Erasmus School of Health Policy & Management, Rotterdam, Erasmus Choice Modelling Centre, Erasmus University Rotterdam | Tom Belleman, Erasmus School of Health Policy & Management, Rotterdam | Jennifer A. Soon, University of Melbourne, Melbourne School of Population and Global Health, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne

The term „Unmet Need“ is used multiple times in European Union (EU) Health Technology Assessment (HTA) regulations, the EU pharmaceutical legislation and in HTA guidelines in member states (MS). There is no consensus about the definition of unmet need, yet in most guidance documents it refers to the unavailability of treatment options for patients with severe conditions or for patients suffering from significant residual disease. Examples are orphan or neurodegenerative diseases like Alzheimer. Proxies or determinants of unmet need, referred to as decision modifiers, may be also considered to inform payment decisions in MS. Amongst others, they include rarity, disease severity, intended treatment aim, innovative treatments or cross-sector benefits. Others have argued to include other value components in the appraisal, such as the value of knowing or value of hope. However, these terms are ambiguous and not actionable. For many treatments, a cascade of factors ultimately determines if medical products will be available to patients in MS and, hence, interpreting unmet need as a binary outcome is not appropriate. Concerns have been raised that prioritising R&D efforts to areas of unmet need should be aligned with the right incentives to mitigate commercial risks, e.g. by (financial) protection measures.

Background

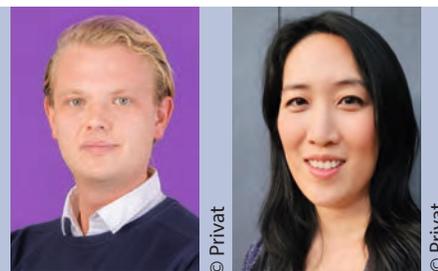
The European Regulatory Framework for Health Technology Assessment (HTA) came into effect in January 2025.¹ This regulation presents guidance for Joint Clinical Assessments across Member States (MS) which is considered a step forward in harmonising HTA across the the European Union (EU). In the regulations reference is made to medical products that address unmet needs, particularly to define exemptions for MS to make independent national assessments. The rationale for this exception is that, while evidence generation may be transferrable across health settings, the assessment of relative effectiveness and/or the availability of treatment options is context dependent. Also, early access to medicines in circumstance of high unmet need may be subject to decisions of individual MS. While these exemptions are guided by „unmet needs“, no clear definition of unmet needs is provided nor implemented across regulations or MS.

In addition, a large literature exists that aims to define priorities for reimbursement (and accelerated approval) based on unmet needs identified by eliciting (patient) preferences. Most of this work is done within the jurisdiction of individual MS. One of the very first examples in Germany was the IQWiG pilot, testing multiple methodologies to prioritise patient-relevant endpoints for anti-depressive medication (Danner et al, 2011). The study, employing Multi-Criteria Decision Analysis, aimed to prioritise treatment-related outcomes and adverse events. The notion that patient preferences and other non-clinical value components played an important role in national coverage decisions has grown since then, with pivotal studies reviewing and validating prioritisation or preference elicitation methodologies (Thokala et al, 2016; Soekhai et al, 2019; Whichello et al, 2020), the qualification



Professor Maarten IJzerman is the Dean of the Erasmus School of Health Policy & Management in Rotterdam, The Netherlands. He is a Professor at the University of Melbourne School of Population and Global Health as well as the Collaborative Centre for Genomic Medicine in Melbourne, Australia. He drives a program leveraging the secondary use of real-world data to improve access and cancer outcomes. He has been a member of HTA Committees in Australia and The Netherlands and involved in various international Task Forces developing methodological guidance in health economics and outcomes research.

Dr Jorien Veldwijk has been appointed as an Associate Professor at the Erasmus School of Health Policy & Management in Rotterdam. She also serves as the Director of the Erasmus Choice Modelling Centre. Her research focuses on the accurate measurement of patient and public preferences and developing methods for measuring benefit-risk preferences, thereby amplifying the patient's voice, and aligning policy decisions more closely with patient needs. Her research has led to numerous collaborations in (inter)national projects involving various stakeholders, as well as various peer-reviewed publications.



Tom Belleman is a PhD candidate at the Erasmus School of Health Policy and Management (ESHPM), Erasmus University Rotterdam, in the Health Technology Assessment (HTA) department. His research focuses on the cost-effectiveness, market access, and reimbursement of innovative and high-cost health technologies. He is particularly interested in the role of real-world evidence and population perspectives in shaping reimbursement decisions for expensive health technologies

Dr Jennifer Soon is a Medical Oncologist at Peter MacCallum Cancer Centre pursuing her doctoral studies through the University of Melbourne. She has a special interest in health policy, data science and improving healthcare value and access for people. Her research has contributed to the development of a flexible and responsive method for horizon scanning of new medicines. Dr Soon is an Executive Committee Member of the Medical Oncology Group of Australia (MOGA) and is on the MOGA Oncology Drugs Working Group who work closely with the Pharmaceutical Benefit Advisory Committee in Australia.

of the PREFER framework on when and how to elicit preferences by European Medicines Agency (EMA) (PREFER consortium, 2022) and the development of the ISPOR Value Flower concept in 2018 (Neumann et al, 2022).

With reference to these methodological and conceptual developments, this paper aims to provide some backgrounds into the definition and assessment of unmet needs and how this could facilitate European and national priorities for medical product development, reimbursement and healthcare delivery.

How is Unmet Need defined in European and National guidelines

European guidelines: unmet need refers to availability

The term „unmet medical need“ appeared explicitly in 2006,² where it was defined as „... a condition for which there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment in the Union or, even if such a method exists, in relation to which the medicinal product concerned will be of major therapeutic advantage to those affected“. The previously introduced EU regulation on HTA refers to unmet need, specifically as a criterion to define exemptions for joint assessments and to expedite assessment within the MS for medical products addressing a high unmet need (e.g. Article 7:4). No definition of unmet need was provided in the regulation.

Further, in 2023, the European Commission (EC) proposed a new pharmaceutical legislative framework³ for the EU to replace the existing framework that has been in place for over 20 years. The definition used in the framework states that „... a new medical product is addressing an unmet need if (1) there is no medical product authorised or when there is still significant morbidity and mortality and (2) the medical product is for a designated orphan indication“.

While the recent HTA regulations do not explicitly define unmet need, other EU regulations do. They typically refer to the limited availability of treatment options, either because they are not on the market, not supplied, or if there is significant residual morbidity or mortality in specific patient groups. Examples of diseases with (high) unmet need are neurodegenerative disorders like Alzheimer's disease or Multiple Sclerosis, many orphan diseases and rare cancers (Scavone et al, 2019).

However, although there is appreciation for the attempts to present a universal definition of unmet need, a widely accepted definition should also address the underlying causes that have hindered innovation in these areas. As such, a definition should also include principles like fairness, flexibility, feasibility and sensitivity to risk (which is when unmet need becomes more important than confirmed clinical benefit) (Bloem et al, 2025).

National guidelines: unmet need used as (reimbursement) decision modifiers

National guidelines also explicitly address medical products addressing unmet need. But this consistently is linked to national reimbursement and coverage decisions, something that EU regulators explicitly leave to national jurisdictions. Further, the emphasis on unmet need in National guidelines appears to be primarily used to accelerate access or differentiate market access pathways and payment schemes. Without intending to be complete, we reviewed the methodological guidelines for preparing and submission of value dossiers in four countries.

The Netherlands Pharmacoeconomic Guidelines (Zorginstituut¹²) do not explicitly mention unmet needs in their methodological guidance for preparing value dossiers. The dossiers follow a „reference case“ format with a preferred methodology to define comparator(s), relevant

costs and outcomes, and modelling. The Advisory Committee in their appraisal phase, however, does explicitly consider „necessity“ and „feasibility“ in addition to clinical effectiveness and cost-effectiveness as presented in the value dossier. These additional criteria explicitly make a connection to the „availability“ of treatment options in terms of unmet need, supply, and access.

The Australian guidelines (those of the Medical Services Advisory Committee or MSAC⁸) do explicitly mention unmet need and particularly point at equity and access to new medical devices and procedures. This obviously is a critical piece of deliberation with an emphasis on rural and disadvantaged or First Nation populations, including the barriers and restrictions to access health services.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) guidelines, unmet need is mentioned as an eligibility criterion for the early resubmission pathway for High-Added Therapeutic Value (HATV) medicines. However, the recent review of the HTA policies and guidelines recommends that criteria of importance to patients and clinicians (e.g. for high added therapeutic value (HATV) that addresses high unmet clinical need (HUCN)) are appropriately included and considered. From personal experience, MSAC does also explicitly discuss „feasibility“ of implementation to ensure equal access across the Medicare population in both public and private hospitals.

The German Social Codebook¹⁰ does not explicitly mention unmet need in their appraisal process, nor is it used by AMNOG. However, in their 2023 position paper, the Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) states that unmet needs to be defined as „Ein ungedeckter medizinischer Bedarf ist ein Zustand, der durch zugelassene Medikamente und Methoden nicht angemessen verhindert, behandelt oder diagnostiziert wird“. This aligns with earlier definitions of unmet need emphasising the unavail-

ability of appropriate treatment options. Further, concerns have been raised in Germany that unmet needs should align with incentivising new developments. However, there remains uncertainty around what the right incentives are to ensure medical products are developed for those with unmet need.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE⁹) in the United Kingdom, in their guidance, is probably the only institute who make explicit mention of „unmet need“ by stating that „the extent of unmet need is reflected within the severity definition“. Unmet need or severity of the disease in this definition is considered a decision modifier (article 6.2.12), with severity of the disease determined by future health lost by people living with the disease with standard care in the NHS. This includes the availability of other treatments, diagnostics, and best supportive care.

From these four examples, it can be concluded that if a reference to „unmet need“ is made, it is predominantly interpreted as either the lack of availability of treatment options and/or significant residual disease for which additional treatments should become available. If „unmet need“ is not explicitly covered in the guidance documents for submission of value dossiers, agencies will likely consider and include this additional criterion in the appraisal phase.

A broader definition of unmet need to include appropriate and efficient care?

From the quick scan of European and selected National guidelines and policy documents, we find unmet need to be relatively narrowly defined as „availability of treatment“ with some implicit conditional relation to disease severity. But a more detailed review of the literature should be undertaken, particularly to understand how and when

unmet need is placed in the broader context of social welfare and health. A very comprehensive and detailed description of the different perspectives of unmet needs can be found in the NEED Framework (Maertens de Noordhout et al, 2024). From their work it is concluded that there currently is no consensus on the definition of unmet needs. They state that „Needs can be defined as the essential elements that are necessary for human survival, well-being, and development. They are the basic conditions that individuals must fulfil to sustain their physical, psychological, and social welfare“.

If we were to take this approach, it is inevitable to refer to the different theories of need that exist, including the theory of Human Need by Gough and Doyal (1984) and the social need taxonomy by Bradshaw (1972). Gough and Doyal argue that human needs can be categorised into eleven core categories, with healthcare (i.e. the need for access to quality healthcare services to promote and maintain good health) one of them. Bradshaw introduces the concept of social need and four definitions of need, including normative, felt, expressed and comparative need (Bradshaw, 1972).

A helpful approach presented by Stevens and Gillam (1998) provides a broader and comprehensive definition of unmet need by stating that „unmet need is the capacity to benefit from healthcare“. This implies that the different phases from market approval and authorisation until the actual delivery of care are necessary to be included in determining unmet need. According to Stevens and Gillam, unmet needs may also be considered assuming some finite resources, thereby explicitly linking unmet need to scarcity and resource allocation. They suggest that the definition of unmet need requires a measure of epidemiology (how many) and a measure of effectiveness (how good) and distinguish four types of unmet need:

- Non-recipients of beneficial healthcare interventions, implying that patients have no access to care which is referred to as unmet need in its original form.
- Recipients of ineffective health care, implying resources are available to deliver care and that they should be released to do so.
- Recipients of inefficient health care, meaning that despite the treatment being effective, other, less expensive, options are available.
- Recipients of inappropriate health care, implying better treatment or care options are available.

This definition clearly takes a wider health services perspective rather than a focus on the regulatory pathway as (understandably) presented in most of the EU regulations. In other words, in many studies unmet need not only concerns medical product development and market access, but merely also the mechanism of delivering (and releasing resources for) the medical products to those who need it.

This becomes very clear when reviewing the quickly evolving evidence base employing real-world data to determine actual use, real-world outcomes and identification of underserved populations. But it is also recognised in current work on de-escalation of cancer treatments. For instance, systemic cancer treatments may be de-escalated, avoiding excessive treatment while still preserving or improving outcomes (Soon et al, 2024). This could include treatments where patients are exposed to therapies with no notable benefits or with an unfavourable benefit-risk outcome. Alternatively, this also concerns adjustments in treatment pathways, such as a shorter neoadjuvant course of check-point inhibitor immunotherapy (CPI) rather than a longer adjuvant course in resectable stage III melanoma. Obviously, all these approaches to de-escalating therapy are proposed under the assumption that clinical outcomes

are preserved and simultaneously lead to a substantial decrease in resourcing requirements, including staffing, consumables, infrastructure and carbon footprint.

Elements of unmet need when allocating resources in national health systems

Stevens and Gillam explicitly include a measure of epidemiology (e.g. prevalence or severity) and a measure of effectiveness (e.g. benefit such as survival) in their approach to unmet need. While this is plausible, it immediately raises the question of what counts most: the relative benefit or the severity of the condition. And subsequently, a further question is what other factors (should) count and who will be making these judgments. Several studies have been addressing these questions, in terms of methods to define trade-offs (like Discrete-Choice Experiments, Multi-Criteria Decision Analysis or Multidimensional Thresholding) and which stakeholders to select, particularly the general public, payer or patients (Thokala et al, 2016; Soekhai et al, 2019).

In 2012, Linley and Hughes published the results of a cross-sectional survey in more than 4,000 people in the general population asking which factors are considered relevant when deciding about public funding for new medical services. Amongst other factors, like severity or disadvantaged populations, they also include „unmet need“, which they defined as „no alternative treatments“ or „significant unmet need“. The results suggest that there is public support to include factors like severity of disease, treatments addressing an unmet need, innovative treatments or those with wider societal benefits in the resource allocation decisions by the National Health Service (NHS). However, there appeared no support for an end-of-life premium or for the prioritisation of children or disadvantaged populations like orphan diseases. In 2018, Bourke et al, confirmed this finding and concluded that the general

public does not value rarity as a sufficient reason to justify special consideration for additional NHS funding of orphan drugs.

Since then, several studies have investigated which criteria should be included in reimbursement decisions, mostly at the level of individual MS. It is beyond the scope of this paper to go into further detail, but additional criteria considered are purpose of treatment (e.g. curative), equity, implications for workforce capacity, the carbon footprint and ambiguous factors like the value of hope or value of knowing. While the latter seem to address an element of value, it is controversial and questionable whether public resources should be allocated to pay for value without actually changing health outcomes. Similar, the carbon footprint and/or implications for our healthcare workforce (e.g. remote vs. hospitalised care) are critical for the efficiency and sustainability of our health service but it is not clear if and how these criteria should be incorporated in public funding decisions for new medical products.

Ambiguity and uncertainty: are we incentivising the right developments?

In this paper, we have elaborated on the definition of unmet need from the perspective of the EU regulators being focussed on the unavailability of medical products for patients with severe (residual) disease. Also, MS use a similar definition of unmet need in their national pharmaco-economic guidelines and deliberative processes to inform reimbursement decisions.

The challenge though, arises when value judgments are to be made (e.g. benefits versus severity of the disease in one versus another population) or when taking a wider health services perspective in which unmet need is assessed in the context of either the delivery of care to patients or when making resource allocation decisions under

uncertainty. When making such trade-offs, our experiences demonstrate that neither the general population nor patients nor a group of experts find the definition of „unmet need“ to be comprehensible as it aggregates several constructs into one.

This implies that „unmet need“ as a criterion can be ranked low in prioritisation studies, simply because there is no clear normative framework. A further consequence is that while emphasising unmet need in EU regulations, industry is unexpectedly exposed to additional market uncertainty. Prioritising R&D investments for medical products that address (high) unmet needs does not at all ensure access nor inclusion in benefits packages in MS. Paradoxically, while „availability“ of a treatment may unequivocally be determined at the EU level, this implementation is context specific in each individual MS.

The finding that several studies confirmed huge disparities between MSs regarding the availability of treatments, this is likely explained by features of the health system rather than those products not on the market. This uncertainty it creates should be recognised and anticipated on. Prioritising medical product development on the presumption of availability of (alternative) treatments alone may be a risky strategy when lack of availability is caused by inappropriate market incentives (e.g. small populations and hence market size in individual MS).

Rather, incentivising developments for populations with high unmet needs should first and foremost be based on strong evidence of improved clinical outcomes for those with diseased and confronted with healthy life years lost. Whether treatments will become available and hence, serve an unmet need, is a responsibility of MS. Fortunately, Research and Innovation, rather than healthcare per se, is funded, coordinated and regulated at the EU and thus provides opportunities to close the disparity gap.

Footnotes

¹ The European Parliament and the Council of the European Union (EU). 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

² Article 4, paragraph 2 of Commission Regulation (EC) No. 507/2006 about conditional marketing authorisation. Published in 2006.

³ Regulation of the European Parliament and of the Council for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006

References

- Bloem LT, Leufkens HGM, Berends SE, Vreman RA, Hollak CEM, van Weely S, de Lannoy LM, Bertens PJA, Pasmooij AMG. Stimulating development of innovative medicines in the European Union: does a new definition for unmet medical need add value? *Drug Discov Today*. 2025 Jan;30(1):104251. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104251
- Bradshaw, J. Taxonomy of social need. In: McLachlan, Gordon, (ed.) *Problems and progress in medical care : essays on current research*, 7th series. 1972, Oxford University Press, London, 71-82
- Bourke SM, Plumpton CO, Hughes DA. Societal Preferences for Funding Orphan Drugs in the United Kingdom: An Application of Person Trade-Off and Discrete Choice Experiment Methods. *Value Health*. 2018 May;21(5):538-546.
- Danner M, Hummel JM, Volz F, van Manen JG, Wiegard B, Dintsios CM, Bastian H, Gerber A, Ijzerman MJ. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Oct;27(4):369-75.
- Doyal, L. and Gough, I. (1984). A theory of human needs. *Critical Social Policy*, 4(10), 6-38.
- Linley WG, Hughes DA. Societal views on NICE, cancer drugs fund and value-based pricing criteria for prioritising medicines: a cross-sectional survey of 4118 adults in Great Britain. *Health Econ*. 2013 Aug;22(8):948-64
- Maertens de Noordhout C, Levy M, Claerman R, De Jaeger M, De Pauw R, Kohn L, Schönborn C, Cleemput I. Needs Examination, Evaluation and Dissemination (NEED): assessment framework. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2024. KCE Reports 377C1. D/2024/10.273/04
- Medical Services Advisory Committee (MSAC): Guidelines for preparing assessments for MSAC; May 2021. <https://go.sn.pub/vkpyeb>
- Neumann PJ, Garrison LP, Wilke RJ. The History and Future of the „ISPOR Value Flower“: Addressing Limitations of Conventional Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2022 Apr;25(4):558-565
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Health Technology Evaluations: the manual. Last update: 31 October 2023

PREFER consortium. (2022). PREFER Recommendations - Why, when and how to assess and use patient preferences in medical product decision-making. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6491042>

Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Longrenn T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016 Jan;19(1):1-13.

Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477)

Scavone C, di Mauro G, Mascolo A, Berrino L, Rossi F, Capuano A. The New Paradigms in Clinical Research: From Early Access Programs to the Novel Therapeutic Approaches for Unmet Medical Needs. *Front Pharmacol*. 2019;13;10:111

Soon JA, Franchini F, Ijzerman MJ, McArthur GA. Leveraging the potential for deintensification in cancer care. *Nat Cancer*. 2024 Nov;5(11):1597-1599

Stevens A, Gillam S. Needs assessment: from theory to practice. *BMJ*. 1998 May 9;316(7142):1448- 52.

Soekhai V, Whichello C, Levitan B, Veldwijk J, Pinto CA, Donkers B, Huys I, van Overbeeke E, Juhaeri J, de Bekker-Grob EW. Methods for exploring and eliciting patient preferences in the medical product lifecycle: a literature review. *Drug Discov Today*. 2019 Jul;24(7):1324-1331.

Whichello C, Levitan B, Juhaeri J, Patadia V, DiSantostefano R, Pinto CA, de Bekker-Grob EW. Appraising patient preference methods for decision-making in the medical product lifecycle: an empirical comparison. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Jun 19;20(1):114

Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (pharmacoeconomic guidelines). Derde herziene versie, 2024

EU HTA, Pharma-Strategie, AMNOG: Treiber eines wechselseitigen Lernprozesses

Von Florian Staeck

Die arznei- und pharmapolitische Agenda in Deutschland wird in den kommenden Jahren noch mehr als bisher durch die aktuelle Pharma-Agenda der EU beeinflusst. Zugleich hat mit dem im Januar 2025 begonnenen Nutzenbewertungsverfahren auf EU-Ebene (EU HTA) ein wechselseitiger Lernprozess begonnen. Diese Prozesse finden in Deutschland vor dem Hintergrund wachsender finanzieller Herausforderungen für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) statt.

Angesichts von Steigerungsraten bei Arzneimittelausgaben in der GKV von fast zehn Prozent im Jahr 2024 wird der Ruf nach Kostendämpfung lauter – zugleich nimmt auch der Anpassungsdruck auf das AMNOG zu. Die neue Bundesregierung hat sich dafür ausgesprochen, den Standort Deutschland für klinische Studien attraktiver zu machen und will damit den durch das Medizinforschungsgesetz gestarteten politischen Prozess fortzusetzen.

Vor dieser Gemengelage an Impulsen und Rahmenbedingungen haben die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Plattform zur Nutzenbewertung am 21./22. März 2025 in Berlin getagt unter dem Titel: „EU-Pharma-Agenda: Impulse für die Arzneimittelversorgung in Deutschland“. Dabei standen insbesondere die folgenden Aspekte im Mittelpunkt des Austauschs:

Patientenbeteiligung im Kontext der EU-Pharmastrategie: Die Aufwertung der Patientenbeteiligung bei der europäischen Arzneimittel-Zulassung im Rahmen der Pharma-Agenda der EU ist bei der Tagung ambivalent diskutiert worden. Nicht konsentiert worden sei beispielsweise bisher der Grad der Beteiligung von Patientenvertretern: War hier anfänglich noch von „voting rights“ die Rede, so hieß es im Folgenden nur noch, Patientenvoten sollen „in Betracht gezogen“ werden. Das dahinterstehende metho-

dische Konzept – geht es um Wissensinput von Patienten oder um eine Form der Bürgerbeteiligung – sei noch nicht klar erkennbar, hieß es.

Diese heterogene Struktur spiegele sich auch in der Rechtslage in den Mitgliedsstaaten: In Frankreich sei das Stimmrecht der Patientenvertreter längst geübte Praxis. Allerdings erhielten sie praktisch keine Unterstützung durch ein „Patient Involvement Team“. In Deutschland hingegen sei – nur – ein Mitberatungsrecht etabliert, die fachliche Unterstützung der Patientenvertreter erfolge hingegen regelhaft, wurde argumentiert. Berücksichtigt werden müsse im letzteren Fall, dass bei einem Mitberatungsrecht erfahrungsgemäß der Konsensdruck bei Entscheidungen für die Patientenvertreter hoch sei.

Beachtet werden müssten auf EU-Ebene auch unterschiedliche Motivationen der Patientenbeteiligung: In Deutschland sei der Zugang zu einem neuen Arzneimittel durch die Zulassung garantiert. Dagegen erhofften sich Patientenvertreter in vielen Mitgliedsstaaten mitunter erst durch ihr Engagement, an neuen Therapien teilhaben zu können. Weiterhin entstehe durch die indikationsspezifische Beteiligung von Patienten an den EU HTA-Verfahren die Herausforderung, dass sich Patientenvertreter indikationsübergreifend vernetzen müssten, hieß es. Dies sei ein Vorhaben, das nicht von allein und ohne externen Sachverstand zum Laufen kommen werde.

Stand EU HTA: Nach langem Vorlauf ist die europäische Nutzenbewertung in der Praxis angekommen: Im März 2025 startete das erste Joint Clinical Assessment (JCA), im Mai die ersten Joint Scientific Consultations (JSC). Umfangreiche Templates, Guidances und Workflows seien im Vorfeld vorgelegt respektive eingerichtet worden.

Der aktuelle Arbeitsplan gehe von zehn JSC aus – man hoffe sich, diese Zahl in den kommenden Jahren signifi-

kant steigern zu können. Es sei im Vorfeld gelungen, qualifizierte Assessoren und Co-Assessoren in ausreichender Zahl zu rekrutieren, hieß es. Jedoch stünden aktuell zehn JSC auf EU-Ebene rund 300 Beratungen pro Jahr durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des AMNOG gegenüber.

Wichtige Punkte im nationalen Verfahren wie die Vollständigkeit der benötigten Daten oder die Sonderstellung von Orphans Drugs hätten unverändert Geltung. Probleme könnten jedoch im Zusammenspiel von EU-HTA und AMNOG entstehen, wenn der JCA-Bericht verspätet vorliegt, da eine Aussetzung des Verfahrens nicht vorgesehen ist. Man befinde sich beim EU HTA in einem „gemeinsamen Lernprozess“ und versuche, für die parallelen Prozesse auf EU- und nationaler Ebene eine maximale Sicherheit herzustellen. Nationale Beratungen der Hersteller durch den G-BA zur Studienplanung und vor der Dossiereinreichung seien auch weiterhin möglich.

In der Diskussion wurde deutlich, wo Prozesse noch unrund laufen: Wenn in mehr als der Hälfte der Fälle der JCA nicht Grundlage für die nationale Nutzenbewertung sein könne, entstehe Doppelarbeit, die eigentlich vermieden werden sollte, wurde argumentiert. Andere Teilnehmer warnten, die ungleiche Behandlung pharmazeutischer Hersteller angesichts limitierter Beratungskapazitäten beim EU HTA müsse sehr kritisch gesehen werden.

Noch nicht abzusehen sei, ob und in welchem Ausmaß sich methodische Differenzen zwischen AMNOG und EU HTA in den Verfahren tatsächlich realisieren. So sei beispielsweise in der EU von „patient centered outcomes“ die Rede, im AMNOG-Verfahren hingegen von patientenrelevanten Endpunkten. Unklar sei beispielsweise, wie sich beim EU HTA bei onkologischen Indikationen das Nebeneinander der Endpunkte von „overall survival“ (OS) und „progression free survival“ (PFS) darstellt. Hier gelte, dass die

Bewertung eines Surrogats schlussendlich auf Ebene der Mitgliedsstaaten erfolge, so dass man sich vorbehalte, „Entscheidungen anderer Länder zu befragen“, hieß es.

Momentan, lautete ein Fazit, sei noch nicht klar, inwieweit es in Deutschland zu einer Anpassung der Bewertungsgrundsätze an den europäischen Rahmen kommt oder ob das Potenzial eines gemeinsamen europäischen Assessments durch Fragmentierung – beispielsweise bei der Bewertung von Endpunkten – eher gehemmt wird.

Reformdiskussion rund um das AMNOG: Die Debatte um den Reformbedarf des AMNOG fokussierte sich insbesondere auf den Umgang mit Gentherapien und ATMPs. Hier komme das Prinzip, einen zusatznutzenbasierten Preis auf Basis einer Vergleichstherapie ermitteln zu wollen, oft an seine Grenze.

Votiert wurde daher für ein „flexibleres“ AMNOG, das stärker die Versorgungsperspektive berücksichtige und beispielsweise danach fragt, inwieweit ein bislang ungedeckter Versorgungsbedarf durch ein neues Medikament adressiert werde. Industrieseitig wurde das AMNOG als „relevanter Standortfaktor“ bezeichnet, daher sei Planungssicherheit mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von hoher Bedeutung für die Unternehmen, hieß es. „Leitplanken“ und der Kombinationsabschlag in Folge des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes hätten die Komplexität des AMNOG weiter erhöht und widersprächen dem Prinzip einer zusatznutzenbasierten Preisfindung, hieß eine These, die in der Diskussion nicht unwidersprochen blieb.

Skeptisch wurden in der Diskussion die Perspektiven von Pay-for-Performance-Verträgen (P4P) bewertet. Grundsätzlich könnten diese ein Instrument sein, um im Fall von Ergebnisunsicherheit (etwa bei Langzeiteffekten) mit ergebnisorientierten Erstattungsmodellen zu reagieren.

Insbesondere bei Gentherapien könnten Erfahrungen, wie lange ein anfänglicher Therapieerfolg anhält, prinzipiell ein Ausgangspunkt für faire P4P-Verträge sein.

Derartige Verträge seien allerdings sehr komplex, sehr aufwändig im Monitoring und stellten insbesondere bei Kollektivverträgen bisher die Ausnahme sein. Zudem führe nicht selten Dissens zwischen Hersteller und Krankenkassen über die Bewertung von Erfolg oder Misserfolg einer Therapie zum Scheitern von Riskshare-Verträgen. Weiterhin wurden Probleme hervorgehoben, Ergebnisse aus anwendungsbegleitenden Datenerhebungen im Rahmen solcher Verträge zu nutzen. Dies könne zu einer Entkopplung von den Ergebnissen der Nutzenbewertungen führen - und das sei eine Entwicklung, die man nicht begrüße, hieß es. In der Gesamtschau wurde das Potenzial für P4P-Vereinbarungen somit als begrenzt eingeschätzt.

Auswirkungen auf die nationale Arzneimittelversorgung durch die EU-Pharma-Legislation: Als ein wichtiges Element der EU-Pharma-Legislation sind die Auswirkungen auf Unterlagenschutz und Marktexklusivität diskutiert worden. Der bisherige Schutz erstreckt sich auf maximal elf Jahre. Dieser Zeitraum wäre durch Vorschläge der EU-Kommission auf zwölf Jahre verlängert worden. Ein Kompromissvorschlag des EU-Parlaments bemisst den maximalen Zeitraum bis zum Beginn des Generikawettbewerbs auf 11,5 Jahre. Hervorgehoben wurde, ein zusätzliches Jahr Unterlagenschutz ziehe eine Milliarde Euro Mehrausgaben für die GKV pro Jahr nach sich.

Geworben wurde von Teilnehmern dafür, die Kerndefinition für seltene Erkrankungen nochmals zu überprüfen. Hier bestehe Bedarf für eine „zielgenauere“ Festlegung. Einst seien die Sonderregelungen für Orphan Drugs insbesondere mit der Diagnose eines „Marktversagens“ begründet worden – unter anderem eine Folge zu geringer For-

schungsanreize. Diese Behauptung lasse sich im Lichte der jüngsten Marktentwicklung nicht länger aufrechterhalten, wurde argumentiert. Plädiert wurde stattdessen dafür, die OD-Designation nur auf Fälle von sehr seltenen Erkrankungen und auf therapeutische Durchbrüche zu fokussieren und nicht auf seltene Subgruppen in bekannten Indikationen.

Aus verschiedenen Perspektiven diskutierten Teilnehmer die mit dem Critical Medicines Act (CMA) vorgeschlagenen Maßnahmen, um Lieferengpässe zu vermeiden. Es brauche marktwirtschaftliche Instrumente, um zu einer Verknüpfung von Lieferverantwortung und Vergütung zu kommen, lautete eine Position. Allein über Preiserhöhungen lasse sich nicht eine Diversifizierung der Anbieter von Wirk- und Hilfsstoffen erreichen.

Bereits heute existiere in Paragraf 52b Arzneimittelgesetz eine Lieferverpflichtung, die aber nicht durchgesetzt werde. Eine Regelung wie im Vorschlag der EU-Kommission, die keinerlei Sanktionen bei fehlender Lieferfähigkeit vorsehe, setze aber Anreize für Kostensenkungen, die im Ergebnis die Anfälligkeit der Lieferketten noch erhöhen.

Dem wurde zum einen der Vorschlag entgegengehalten, eine Lagerhaltung der Hersteller lasse sich sinnvoll mit Abnahmegarantien verbinden. Zum anderen wurde darauf verwiesen, dass Lagerhaltung mit hohen Kosten verbunden sei, wobei bei der Dauer der Bevorratung ein Skalierungsfaktor zu berücksichtigen sei. Ungeachtet dieser unterschiedlichen Bewertungen wurde betont, digitale Erfassungssysteme könnten eine effiziente Bevorratung von Medikamenten sinnvoll unterstützen.

Trends in der Zulassung in der EU und in den USA: In den USA werden neue Substanzen deutlich rascher zugelassen als in Europa. Der Median der Zulassungszeit habe im Jahr 2023 bei der FDA bei 333 Tagen gelegen, bei der

EMA seien es 453 Tage gewesen. Ein Grund dafür seien unter anderem die sogenannten Clockstop-Zeiten – gemeint ist der Zeitraum, in dem die Bewertung eines Arzneimittels offiziell unterbrochen wird, während der Antragsteller Antworten auf Fragen der Zulassungsbehörde vorbereitet. Bei der FDA handele es sich um eine straff geführte Behörde, die EMA stelle sich hingegen wie ein großes Sekretariat dar, das die Abläufe bei der Zulassung bündelt, hieß es zur Erläuterung. Der Unterschied werde auch darin sichtbar, dass wissenschaftliche Beurteilung und Zulassung eines neuen Wirkstoffs einheitlich durch die FDA erfolgt. In Europa obliegt hingegen der Akt der Zulassung der Europäischen Kommission, die sich in der Regel auf den Sachverstand der EMA stütze.

Zusätzlich zu diesen unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen sind in Europa auch divergierende Entwicklungen zu beobachten. So würden im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) nicht mehr so viele Entscheidungen wie früher im Konsens getroffen. Hinzu komme, dass es immer schwieriger werde, für die einzelnen Bewertungen die am besten geeigneten Expertinnen und Experten zu finden – die EMA bedient sich aus einem Pool von rund 5.000 externen Fachleuten. Einzelne Slots blieben immer wieder offen – hier mache sich bemerkbar, dass Großbritannien nicht mehr Teil des EMA-Netzwerks sei, wurde berichtet. Als Folge müssten Fachleute rekrutiert werden, die nicht als Opinion Leader gelten. Diese Problematik werde zusätzlich durch die restriktive Auslegung der Conflict of Interest-Regelung verstärkt. Auch werde die Planung und damit die Bereitstellung von Assessoren dadurch erschwert, dass zuletzt nur rund die Hälfte der Zulassungsverfahren ohne Zeitverzug gestartet werden konnten.

Deutschland habe mit dem Medizinforschungsgesetz (MPG) im vergangenen Jahr auch auf die Tatsache reagiert, dass zuletzt nur noch ein bis drei Prozent aus Deutschland

stammende Patienten in multizentrische Studien eingeschlossen werden konnten. Hier setze das MPG sinnvoll an und ermögliche es, die Bearbeitungszeit bei klinischen Prüfungen zu verkürzen. Synergien ergäben sich auch durch eine noch stärkere Zusammenarbeit der Teams von BfArM und PEI. Zudem stelle das BfArM nun den Startpunkt („single entry point“) für alle Verfahren da, deren Verlauf zudem über ein Dashboard verfolgt werden könnten. Im Juli 2025 nehme die neue Spezialisierte Ethikkommission beim BfArM ihre Arbeit auf und werde insbesondere Anträge zu komplexen (Basket-)Studien bearbeiten – hierfür konnten fast 100 Experten aus verschiedenen Indikationsbereichen gewonnen werden.

Ein möglicher „Game Changer“ könne das im Sommer 2025 startende Forschungsdatenzentrum werden, wurde betont. Dies könnte auch für die Frage der Bewertung von Endpunkten in Studien gelten, denn digitale Apps seien eine wertvolle Datenquelle. Deutschland stehe hier im internationalen Vergleich gut da, hieß es unter Verweis auf die Verordnung von rund einer Million digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) im vergangenen Jahr.

Kritisch wurde in der Diskussion angemerkt, Deutschland sei bei der Bewertung des Zusatznutzens schlecht auf neue Entwicklungen in der Zulassung vorbereitet. Dies gelte beispielsweise im Fall einer bedingten Zulassung – diese könne nicht mehr zurückgeholt werden. Zulassung und HTA müssten sich an dieser Stelle mehr aufeinander zubewegen, lautete eine Forderung.

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. Daniela Preukschat

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

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch
Britta Bickel
Prof. Dr. Karl Broich
Claus Burghardt
Dr. Jan Daniels-Trautner
Dr. Martin Danner
Prof. Dr. Eva Susanne Dietrich
Dr. Mathias Flume
Edith Frénoy
Prof. Dr. Frank-Ulrich Fricke
Dr. Ulrike Götting
Prof. Dr. Tim Friede
Dr. Antje Haas

Dr. Harald Herholz
Meike Helmold
Dr. Jasmin Hotzky
Prof. Dr. Stefan Huster
Prof. Dr. Maarten Ijzerman
Sabine Jablonka
Dr. Norbert Marschner
Dr. Anna-Maria Mattenklotz
Dr. Ulf Maywald
Sabine Mentrup
Christine Müller
Dr. Daniela Preukschat
Dr. Hendrik Pügge

Dr. Andrey Rasch
Dr. Heinz Riederer
Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Christian Rybak
Dr. Stephanie Said
Dr. Felix Schönfeldt
Dr. Barbara Spix
Dr. Daniel Steiners
Wolfgang van den Bergh
Prof. Dr. Jürgen Wasem
Dr. Julian Witte
Jonas Hendrik Wolfram

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

AUTOREN

Dr. Martin Danner
Dr. Georg Kippels
Dr. Daniel Steiners
Prof. Dr. Karl Broich
Dr. Stephanie Said
Dr. Daniela Preukschat
Dr. Barbara Spix
Dr. Antje Haas
Robert Pecak
Maximilian Blindzellner
Prof. Dr. Maarten J. IJzerman
Dr. Jorien Veldweyk
Tom Belleman
Dr. Jennifer Soon
Prof. Dr. Jörg Ruof

BILDNACHWEIS

Titelbild:
pattozher / 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 2025
ISSN 2364-91X



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

Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

EU-Pharma-Regulierung: Impulse für Deutschland

Ausgabe 21
September 2025
ISSN 2364-916X