



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Ausgabe 19  
September 2024  
ISSN 2364-916X

# Zusammenspiel von HTA und Zulassung

**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

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

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

# Inhalt

EDITORIAL

**Konvergenz oder Divergenz von HTA und Zulassung:  
Wovon profitieren Patienten und Gesellschaft mehr?** 6

ANTJE HAAS

**Zusammenspiel von HTA und Zulassung:  
Fragen aus Sicht des GKV-Spitzenverbands** 8

KARL BROICH, WIEBKE LÖBKER

**Aktuelle Themen und Herausforderungen –  
Nutzen/Risikobewertung und Zusammenspiel HTA** 10

FLORIAN JANTSCHAK

**Zwischenruf –  
die Perspektive der KBV** 20

ANSGAR HEBBORN

**Fordern und fördern bei Zulassung, HTA  
und Erstattung: Thesen zur Weiterentwicklung** 26

HEINER C. BUCHER

**Entscheiden unter Unsicherheit:  
Folgen für JCS und HTA-Organisationen** 32

CHRISTOF VON KALLE, MONA RAMS, STEFANIE RUDOLPH

**Daten und Evidenz auf dem Weg in die  
klinische Forschung** 42

JÜRGEN WASEM

**Diskussionspunkte mit den Referenten:  
Chronische Erkrankungen und HTA-Verfahren in Österreich** 54

TOBIAS GEMMEL, EBERHARD LÜDTKE

**Chronische Erkrankungen im AMNOG – wie schaffen wir  
verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen?** 56

CLAUDIA WILD

**Die europäische HTA-Verordnung und  
ihre Auswirkungen auf Österreich** 66

MARKUS ALGERMISSEN, JANA HOLLAND, SARAH KOSECKI

**Stand des Registergesetzes – Relevanz  
für Zulassung und Nutzenbewertung** 74

---

FLORIAN STAECK

**Mehr Geschwindigkeit und solide Evidenz?  
Zusammenspiel von Zulassung und HTA ist offen** 80



# 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**

# Konfergenz oder Divergenz von HTA und Zulassung: Wovon profitieren Patienten und Gesellschaft mehr?

Prof. Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Eines meiner bevorzugten Zitate aus der EU HTA-Regulation findet sich in Paragraf 3. Dort heißt es:

„HTA is able to contribute to the promotion of innovation, which offers the best outcomes for patients and society as a whole, and is an important tool for ensuring proper application and use of health technologies.“

Diese Zielvorgabe ist sicherlich bei allen Stakeholdern konsensfähig und trifft zu guten Teilen auch für die Beurteilung von Risiko und Nutzen seitens der Zulassungsbehörden zu. So bezeichnet Herr Broich in seinem Eingangsreferat die Rolle des BfArM als „Enabler und Treiber einer idealen Gesundheitsversorgung“.

Wie immer ergeben sich jedoch die Schwierigkeiten, sobald man versucht, diese Vorgabe praktisch umzusetzen. So ist weithin bekannt, dass:

- einerseits innovative Medikamente in den USA fast regelhaft schneller zugelassen werden und für die Patienten in der Versorgung früher zur Verfügung stehen und
- andererseits nur für einen Teil der neuen Medikamente zum Zeitpunkt der Zulassung Daten zum Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard vorliegen, aber diese Daten gerade für die HTA-Verfahren unabdingbar sind.

Der Thematisierung dieses Spannungsfeldes zwischen dem Zulassungs- und HTA-Verfahren widmet sich das vorliegende Berichtsheft. Die strategischen Grundfragen hierbei werden gleich zu Beginn des Berichtsheftes umrissen:

- Frau Haas stellt die Frage, ob die Zweistufigkeit von Zulassung und HTA-Bewertung sinnvoll ist oder perspektivisch eine stärkere Konvergenz der beiden Prozesse stattfinden sollte.
- Herr Hebborn betont in seinen Thesen zur strategischen Weiterentwicklung von Zulassung und Nutzenbewer-

tung die jeweilige Eigenständigkeit von Regulatorik und HTA-Verfahren und die notwendige Differenzierung dieser beiden Prozesse.

Dabei ist das Anliegen der Plattform Nutzenbewertung und auch des vorliegenden Berichtsheftes nicht die Auflösung dieses Gegensatzes, sondern die möglichst gründliche Beleuchtung der zugehörigen Argumente und Überlegungen.

So befasst sich der methodische Beitrag von Herrn Bucher mit dem unterschiedlichen Umgang mit Unsicherheit in Zulassung und HTA-Verfahren am Beispiel der Joint Scientific Advices. Herr von Kalle und die Arbeitsgruppe des Berlin Institute of Health eröffnen Horizonte über das etablierte vergleichende Instrumentarium der randomisiert kontrollierten Therapiestudie hinaus und thematisieren die perspektivische und integrative Erhebung und Nutzung von Daten und die Generierung und Auswertung von Real World Evidenz, unter anderem unter Einbeziehung von künstlicher Intelligenz.

Die Ausführungen zum geplanten Registergesetz von Herrn Algermissen und der Arbeitsgruppe des BMG stellen – passend dazu – den entsprechenden Rahmen für die künftige Entwicklung und Nutzung von Real World-Evidenz vor. Die Zielvorgaben wie Sicherstellung und Weiterentwicklung der Register, die Etablierung eines einheitlichen Rechtsrahmens und auch die Förderung der Nutzung der Register unterstützen eine stärkere Berücksichtigung sowohl in Zulassungs- als auch in HTA-Verfahren.

Ein kritischer Blick auf das AMNOG, eingerahmt von dem zugehörigen Frageblock von Herrn Wasem, erfolgt in dem Beitrag von Herrn Gemmel und Herrn Lüdtkke. Dieser hat die Spezifika der AMNOG-Bewertungsverfahren bei chronischen Erkrankungen im Fokus und fordert unter anderem die Anerkennung der zentralen Endpunkte der Zulassungsstudien im HTA-Verfahren, die Verlässlichkeit der

Beratungsgespräche und die Rücknahme der Leitplankenregelung aus dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz.

Wie bei den vorangehenden Veranstaltungen der Plattform Nutzenbewertung wurde auch diesmal der Blick über die Landesgrenzen hinaus gerichtet. In vielen europäischen Ländern wie zum Beispiel Italien, Spanien oder auch Österreich erfolgen wichtige sensitive Erstattungsentscheidungen zu kostenintensiven Therapien auf regionaler Ebene. Die Auswirkungen der EU HTA-Regulation auf diese Entscheidungsstrukturen bleiben abzuwarten. Frau Wild vom Austrian Institute for Health Technology Assessment zeigt in ihrem Beitrag auf, wie die EU HTA-Regulation die rechtliche Verankerung eines nationalen Bewertungsboards in Österreich beschleunigt.

Während der gesamten Plattformveranstaltung ergaben sich immer wieder Fragen zum Einfluss der EU HTA-Regulation auf das Zusammenspiel von Zulassung und HTA-Verfahren. Einige der offenen, mit der EU HTA-Regulation verbundenen prozessualen Herausforderungen, werden in dem Zwischenruf der KBV von Herrn Jantschak exemplarisch ausgeführt. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass der gemäß Artikel 15 der EU HTA-Regulation erforderliche Implementing Act, welcher weitere Details zur Kooperation und zum Informationsaustausch mit der European Medicines Agency ausführen soll, erst im Anschluss an die Tagung vorgelegt wurde. Entsprechend konnte hierauf im vorliegenden Berichtsheft nicht Bezug genommen werden und es bleibt abzuwarten, wie sich die Akzente dieses auf Informationsaustausch fokussierten Implementing Acts auf das Spannungsfeld von Konvergenz und Divergenz auswirken werden.

Ein herzlicher Dank geht an die Referenten und Autoren des Berichtsheftes – und Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, eine anregende Lektüre der Beiträge.

Jörg Ruof

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

## Zusammenspiel von HTA und Zulassung: Fragen aus Sicht des GKV-Spitzenverbands

Dr. Antje Haas | Abteilungsleiterin Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands

### **T**rennung oder Zusammenführung von Zulassung und HTA:

Die Zulassung prüft, gerne gegenüber dem absoluten Nullwert ‚Placebo‘, ob der Nutzen größer ist als der Schaden der Therapie.

HTA versucht zu ermitteln, ob (und wenn ja um wieviel) der Nutzen größer ist als die bisher etablierte Therapie.

Ist diese Zweistufigkeit sinnvoll, oder sollte nicht bereits die Zulassung darüber Auskunft geben (oder davon abhängig sein), dass eine neue Therapie tatsächlich in einer Verbesserung der Versorgung resultiert?

### **Evidenzanforderung bei der Zulassung:**

Verschiedene Therapiegebiete, wie beispielsweise das Multiple Myelom und andere onkologische Erkrankungen, zeigen für die Betroffenen eine erfreuliche Entwicklung: die Entwicklung einer Vielzahl neuer Arzneimittel.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgabe zur bedingten Zulassung (Conditional Marketing Authorization, CMA) werden viele dieser Wirkstoffe auf Basis nicht vergleichender, also einarmiger Studien zugelassen. Die Probleme, die daraus für die vergleichende Nutzenbewertung resultieren sind bestens bekannt.

Sollte man – im Sinne eines Lösungsansatzes – einen Zeitpunkt definieren, ab dem eine „medizinische Versorgungslücke“, wie sie als Voraussetzung einer CMA gefordert ist, nicht mehr besteht und für die Zulassung eine RCT gefordert werden sollte – aufgrund der unbehandelt weiter fatal verlaufenden Erkrankung aktiv kontrolliert?

Wann hat sich ein Therapiefeld so verändert, dass ursprünglich für die Zulassung akzeptable zum Beispiel einarmige Studien nicht mehr ausreichen?

### **Therapiepfade/Therapie-Algorithmen:**

Insbesondere im onkologischen Bereich mit potenzieller Kuration verändern sich seit Jahren die Therapiekonzepte – adjuvante Therapie, neoadjuvante Therapie, perioperative Therapie etc. werden differenziert. Damit einhergehen wesentliche Herausforderungen bei der Intention-to-treat-Population (ITT):

- *Bei einer adjuvanten Therapie kann man die Arzneimitteltherapie isoliert prüfen, indem nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Tumorresektion erfolgreich war.*
- *Bei einer neoadjuvanten Therapie ist das schon schwieriger, da die Resektabilität des Tumors durch die Arzneimitteltherapie beeinflusst wird.*
- *Bei einer perioperativen Therapie ist die Resektion untrennbarer Bestandteil der Therapie.*

Wie lässt sich in Zulassung und Nutzenbewertung abbilden, dass damit zum Teil mehr mit dem Therapeuten als mit dem Arzneimittel verbundene Aspekte geprüft werden? Und muss nicht – zumindest in Übergangszeiträumen – ein Vergleich der Therapiekonzepte untereinander erfolgen? Denn für den Patienten ist die Ursache des Scheiterns bzw. des Erfolges der Therapie eher von untergeordneter Bedeutung.

### **Vergleichbare Therapieansätze:**

Wir sehen in vielen Therapiegebieten ein Nebeneinander von gegen dasselbe molekulare Ziel gerichteten Therapien bzw. auch Therapien, die ein neues Ziel adressieren, jedoch für sich betrachtet einen ähnlichen Nutzen zeigen.

Sollte in solchen Fällen First in class versus Me-too ein Entscheidungskriterium sein? Sollte dies bereits bei der Zulassung oder erst im Kontext des HTA-Verfahrens beurteilt werden? Wie ließe sich so eine Beurteilung darstellen?



**Dynamisch sich verändernde Therapiestandards:**

In der Zulassung ist das alleinige Ziel der Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses, nicht eine Verbesserung zum Standard of Care. HTA stellt primär die Frage der Überlegenheit zum aktuellen Standard of Care.

Erfreulicherweise zeigen verschiedene Indikationsgebiete eine enorme Entwicklungsdynamik. Gerade in dynamischen Anwendungsgebieten stellt das jedoch wiederholt eine Herausforderung dar, da sich der Standard of Care, dem gegenüber man einen Zusatznutzen nachweisen will, schneller ändert, als dies die Studien nachvollziehen können.

- Für die Zulassung ergibt sich daraus die Frage, welche Datengrundlage jeweils für eine informative Bewertung erforderlich ist. Wie schnell sollte man bei ändernden Therapiestandards reagieren? Wie lange sind Placebo-kontrollierte Studien in der Zulassung informativ?

*Ist das allein davon abhängig, ob sie zu Beginn noch ethisch vertretbar waren?*

- Für die Nutzenbewertung ergeben sich ähnliche, schwierige Abwägungen: Womit lässt sich das Vorliegen eines Zusatznutzens besser prüfen – mit einem (indirekten) Vergleich zum aktuellen Therapiestandard (ggf. methodisch schwer) oder einem direkten Vergleich zu einer überholten Therapie?



**Dr. Antje Haas** ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel 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.

# Aktuelle Themen und Herausforderungen – Nutzen/Risikobewertung und Zusammenspiel HTA

Prof. Dr. Karl Broich, Dr. Wiebke Löbker | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

*Deutschland als Forschungs- und Entwicklungsstandort zukunftsfähig aufzustellen und attraktiver zu machen, das ist das Ziel der Pharmastrategie des Bundesministeriums für Gesundheit. Dazu sollen insbesondere Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen vereinfacht und beschleunigt werden, Prozesse entbürokratisiert, Synergien zwischen den Zulassungsbehörden gesteigert sowie Forschungs- und Innovationsprojekte gefördert werden. Gleichzeitig unterstützten zwei aktuelle Gesetze, das Digitalgesetz und das Gesundheitsdatennutzungsgesetz, die Digitalisierung und Datennutzung zur Verbesserung der Gesundheits- und Pflegeversorgung in Deutschland. Auf europäischer Ebene werden diese nationalen Initiativen vom Aufbau eines Europäischen Gesundheitsdatenraums sowie einer zukünftigen EU-weiten Nutzenbewertung neuer Therapien parallel zur europäischen Zulassung zur Stärkung Europas als Pharmastandort flankiert. In seiner Rolle als Enabler und Treiber einer idealen Gesundheitsversorgung trägt das BfArM sowohl national, als auch als starker Partner im europäischen Regulatorischen Netzwerk im Schulterschluss mit den für die Arzneimittelzulassung sowie HTA-Bewertung zuständigen Institutionen, zentral zur Ausgestaltung dieser Initiativen und Ziele der Versorgungsverbesserung bei.*

Die Arzneimittelentwicklung und medizinische Technologie erleben eine zunehmend rasante Dynamik, angetrieben durch Fortschritte in der Wissenschaft und Technik, vor allem auch der zunehmenden Digitalisierung. Diese Fortschritte führen zu schnelleren Entwicklungszyklen von Arzneimitteln und ermöglichen die Einführung innovativer Behandlungsmethoden in einem wachsenden digitalen Ökosystem Gesundheit. Deutschland nimmt eine herausragende Rolle in der Arzneimittelforschung und -entwicklung ein. Dies hat sich nicht nur während der COVID-Pandemie gezeigt; hier konnten in Rekordzeit der erste COVID-Impfstoff und -Test entwickelt werden. Neben Spanien werden die meisten multizentrischen klinischen Studien in Europa in Deutschland durchgeführt,<sup>1</sup> was die exponierte Position Deutschlands als ein bedeutender Standort für die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln untermauert (siehe Abbildung 1).

Die schnelleren Entwicklungszyklen von Arzneimitteln erfordern eine enge Zusammenarbeit zwischen Forschungsinstituten, Unternehmen und Behörden. Deutschland bietet ein ideales Umfeld für diese Zusammenarbeit, da es grundsätzlich über eine gut etablierte Infrastruktur verfügt, die es ermöglicht, Forschungsergebnisse schnell in marktfähige Produkte umzusetzen. Und auch im Bereich der Digitalisierung im Gesundheitswesen hat Deutschland in den letzten Jahren, unter anderem durch das Digitale-Versorgung-Gesetz, bereits deutlich gegenüber anderen Ländern aufgeholt.

Gleichzeitig zeigen aber Analysen, dass unter anderem als Folge des Brexits, der Pandemie u.a. aktueller Krisen der Standortwettbewerb auch im Gesundheitsbereich deutlich angezogen und Deutschland als Forschungs- vor allem aber als Entwicklungsstandort an Attraktivität verloren habe.<sup>2</sup> Die Pandemie hat die Vulnerabilitäten von Lieferket-

ten u. a. aufgrund einer Konzentration auf wenige Herstellungsstätten in Drittstaaten deutlich freigelegt. Auf regulatorischer Seite haben die „Lessons Learned“ aus der Pandemie deutlich aufgezeigt, wo Vereinfachungen in Genehmigungs- und Bewertungsverfahren möglich sind. Als nationale Herausforderungen für den Innovationsstandort Deutschland wurden zudem Erschwernisse bei der Organisation von klinischen Studien, beim Zugang zu Gesundheitsdaten und im Bereich von Kooperationen mit der akademischen Forschung identifiziert.<sup>2</sup>

Um auch perspektivisch für eine umfassende, moderne Gesundheitsversorgung gut aufgestellt zu sein und die Attraktivität des Pharmastandorts Deutschland zukunftsfähig auszubauen, sind eine Reihe an Modernisierungs- und Reformvorhaben auf nationaler, wie auch auf europäischer Ebene auf den Weg gebracht worden und sind integrale Bestandteile der Pharma- und Digitalisierungsstrategie des Bundes.<sup>3,4</sup> Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte (BfArM) kommt hier, zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), eine zentrale Rolle in der Implementierung und Umsetzung zentraler Vorhaben zu.

**Stärkung des Forschungs- und Entwicklungsstandortes Deutschland für eine zukunftsweisende Gesundheitsversorgung: Von der Pharmastrategie zu Medizin- forschungsgesetz, Digitalgesetz und Gesundheitsdatennutzungsgesetz**

Die Pharmastrategie Deutschlands ist ein umfassender Plan, der darauf abzielt, Deutschland als Wissenschafts- und Forschungsstandort zu stärken, die Innovationsfähigkeit zu fördern und somit den Patientinnen und Patienten auch in Zukunft einen umfassenden Zugang zu sicheren und wirksamen Arzneimitteln und weiteren innovativen Therapieoptionen zu gewährleisten. Die Strategie umfasst verschiedene Maßnahmen, darunter die Förderung und Erleichterung von Forschung und Entwicklung, die

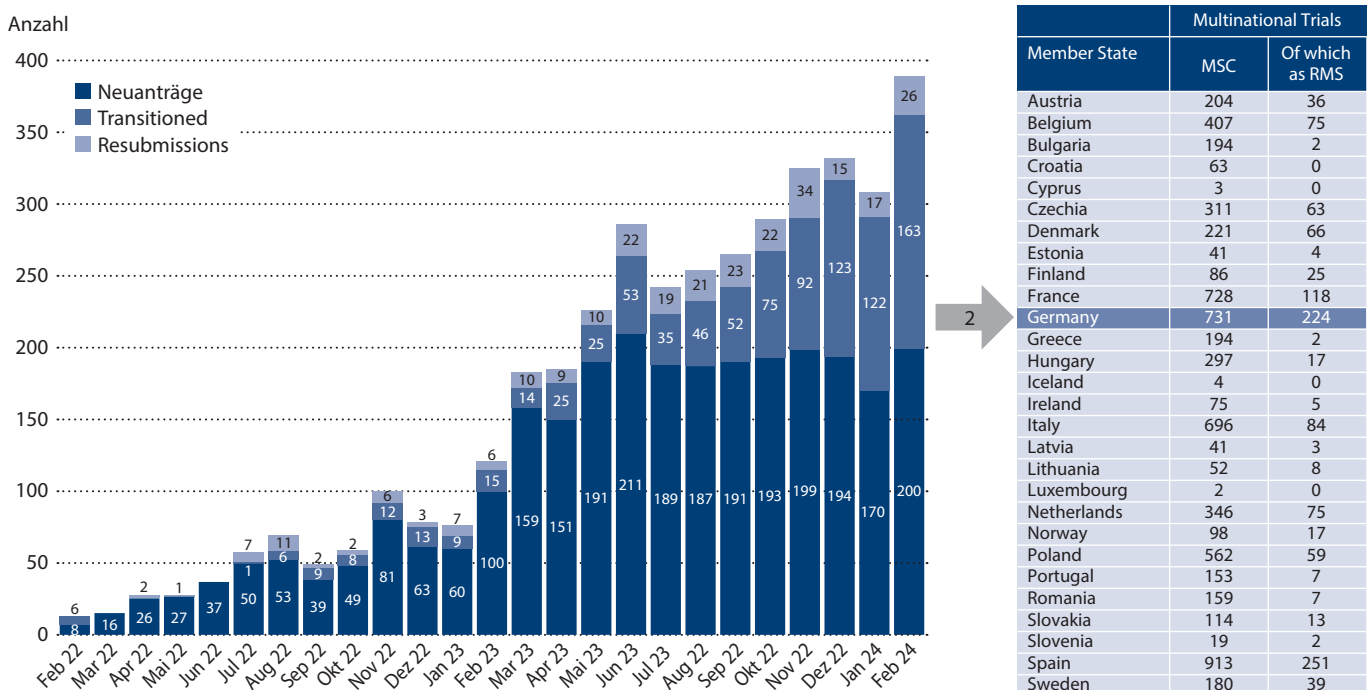


**Professor Dr. Karl Broich**, *Humanmediziner*  
(Approbation 1985, Promotion 1986); Arzt für Neurologie und Psychiatrie (Nervenheilkunde 1993); Zusatztitel Psychotherapie mit Schwerpunkt Verhaltenstherapie (1999). 2000 bis 2009 zunächst Fachgebietsleiter Neurologie/Psychiatrie, dann Abteilungsleiter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



**Dr. Wiebke Antonia Löbker**, *Apothekerin*  
(Fachapothekerin für Arzneimittelinformation); 2009-2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Fachbereich Pharmakologie & Toxikologie; 2011-September 2016 Referentin in der Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Berlin; seit Oktober 2016 unter anderem Leiterin des Innovationsbüros beim BfArM.

### Status quo Forschungs- und Entwicklungsstandort Deutschland & EU – Klinische Prüfungen



Quelle: EMA Homepage: Monitoring the European clinical trials environment. A deliverable of the ACT EU Priority Action 2 – February 2024

Abbildung 1: Deutschland nimmt eine herausragende Rolle in der Arzneimittelforschung und -entwicklung ein. Neben Spanien werden die meisten multizentrischen klinischen Studien in Europa in Deutschland durchgeführt.

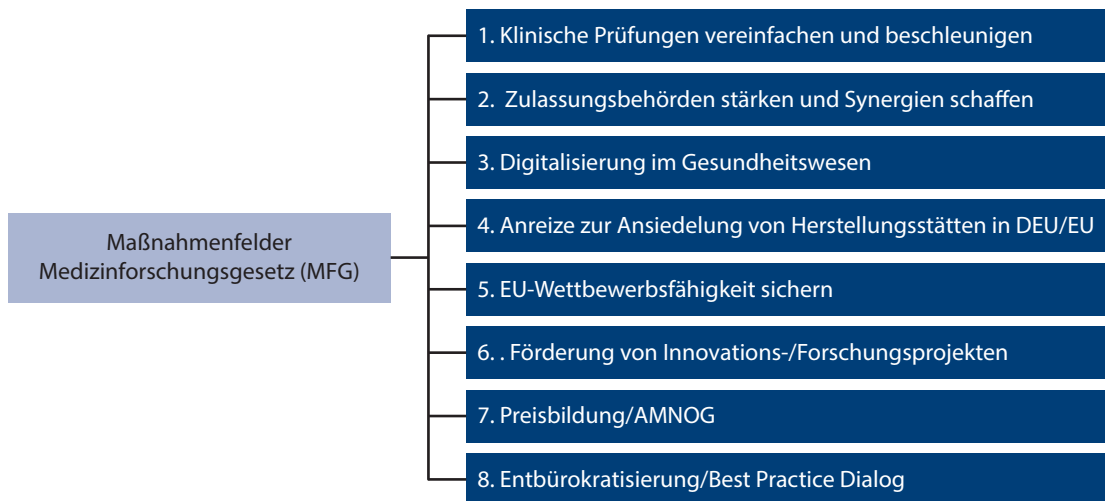
Unterstützung von Start-ups und (kleinen) Unternehmen, die Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, Forschung und Regierung, die Förderung der Digitalisierung des Gesundheitswesens sowie die Modernisierung und Entbürokratisierung von regulatorischen Prozessen.

Der Entwurf für ein Medizinforschungsgesetz (MFG)<sup>5</sup> ist ein zentraler Teil dieser Strategie mit Blick auf das Ziel, die medizinische Forschung in Deutschland zu stärken. Dazu wird es insbesondere den rechtlichen Rahmen für die Durchführung von klinischen Studien verbessern, bürokratische Prozesse und Genehmigungsverfahren bei klini-

schen Studien und Zulassungsprogrammen vereinfachen und den Zugang zu Forschungsdaten erleichtern. Die folgende Übersicht gibt einen Überblick über die zentralen Maßnahmen des MFG (siehe Abbildung 2).

Erleichterungen bei der Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen werden dabei durch die Errichtung einer interdisziplinär zusammengesetzten Ethik-Kommission für komplexe Prüfungen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einerseits angestrebt. Zudem werden mit dem MFG als Kernstück die strahlenschutzrechtlichen Anzeige- und Genehmigungs-

## Pharmastrategie und MFG: Überblick Maßnahmenfelder



Quelle: BfArM

Abbildung 2: Mit dem MFG wird insbesondere das Ziel verfolgt, den rechtlichen Rahmen für die Durchführung von klinischen Studien verbessern, bürokratische Prozesse und Genehmigungsverfahren bei klinischen Studien und Zulassungsprogrammen vereinfachen und den Zugang zu Forschungsdaten erleichtern.

verfahren in das Genehmigungsverfahren der klinischen Prüfung integriert, wodurch sich Bearbeitungszeiten deutlich verkürzen und durch die Verzahnung zeit- sowie kostenintensive Antragseinreichungen bei verschiedenen Behörden entfallen werden. Auch für mononationale klinische Prüfungen werden die Bearbeitungszeiten verkürzt.<sup>6</sup>

BfArM und PEI unterstützen diese Initiativen zur Erleichterung klinischer Prüfungen nicht nur im Rahmen der Umsetzung und Implementierung der Vorgaben dieses Gesetzesentwurfes; gleichzeitig sind BfArM und PEI aktiv in die europäischen Maßnahmen zur Stärkung klinischer Studien in Europa („Accelerating Clinical Trials in Europe“<sup>7</sup>) eingebunden.

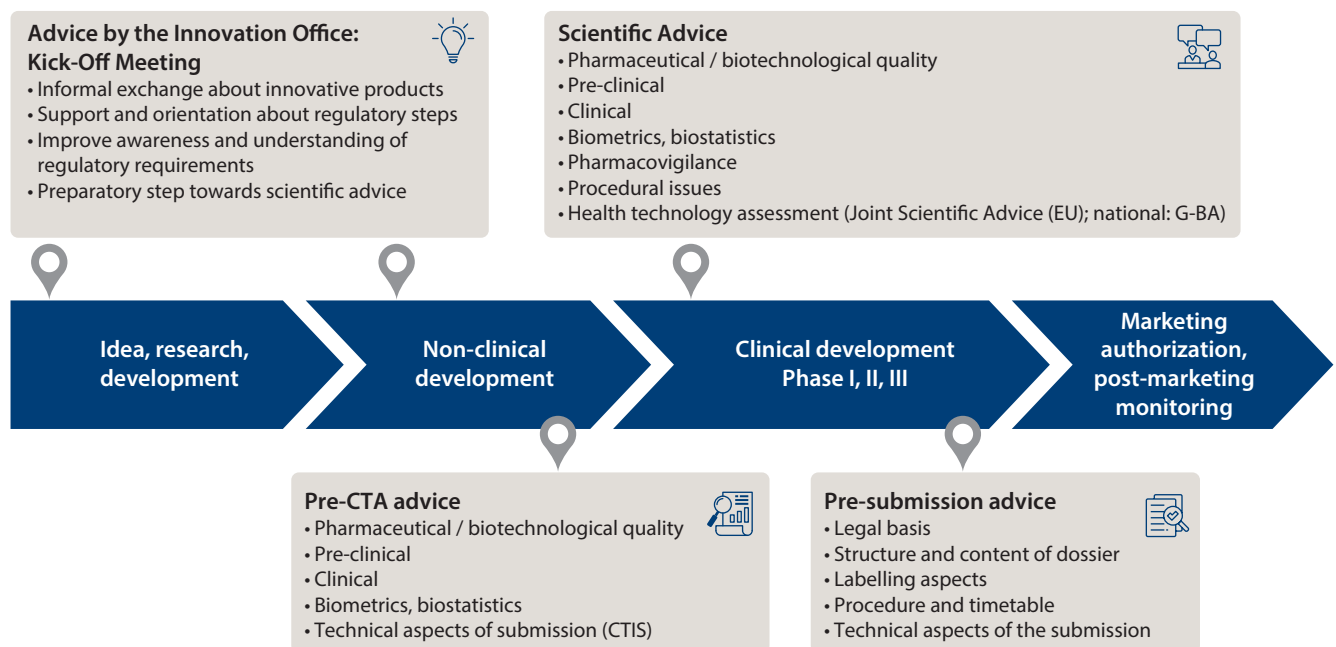
BfArM und PEI begrüßen und bereiten eine stärkere Zusammenarbeit, insbesondere durch die im MFG vorge-

sehene zukünftige zentrale Koordinierung und das Verfahrensmanagement für Zulassungsverfahren, Beratungen und Anträge zu klinischen Prüfungen aus dem BfArM heraus, zur rascheren Verfahrensbearbeitung intensiv vor. Damit leisten die beiden Bundesoberbehörden gemeinsam einen wesentlichen Beitrag zur Erreichung der Ziele der Pharmastrategie und des MFG im Sinne einer zukunftsfähigen Gesundheitsversorgung für die Patientinnen und Patienten in Deutschland und darüber hinaus. BfArM und PEI sehen sich, unter anderem auch durch das etablierte umfassende Beratungsangebot entlang des Lebenszyklus innovativer Arzneimittel und Technologien, als Enabler und Treiber einer modernen Gesundheitsversorgung (siehe Abbildung 3).

Das MFG ist eng verzahnt mit dem Gesundheitsdaten-

## Regulatoren als Enabler, nicht Gatekeeper

Das Beratungsportfolio entlang der Entwicklung und des kompletten LifeCycles eines Produkts



Quelle: BfArM

Abbildung 3: BfArM und PEI bereiten eine stärkere Zusammenarbeit mit dem Ziel einer rascheren Verfahrensbearbeitung intensiv vor, insbesondere durch die im Medizinforschungsgesetz vorgesehene zentrale Koordinierung und das Verfahrensmanagement für Zulassungsverfahren, Beratungen und Anträge zu klinischen Prüfungen.

nutzungsgesetz und dem Digitalgesetz zur Stärkung der Digitalisierung in der Gesundheitsversorgung als ein weiterer Faktor der Zukunftsfähigkeit:

### Digitalisierung im Gesundheitswesen und Datenzugang – Weiterentwicklung Forschungsdatenzentrum Gesundheit durch Gesundheitsdatennutzungsgesetz und Digitalgesetz

Die Digitalisierung bietet enormes Potenzial, das Gesundheitswesen zu revolutionieren. Sie ermöglicht nicht nur

eine optimale Versorgung der Menschen und die Entwicklung neuer Therapien, sondern auch eine effiziente Gesundheitsversorgung. Im Zentrum dieses Wandels steht die intelligente, zielführende Nutzung der stetig wachsenden Menge von Gesundheitsdaten, einschließlich der sogenannten Real-World-Daten, die aus der Praxis und von Krankenkassen stammen. Diese Daten bilden eine wesentliche Grundlage für wegweisende Forschung im Gesundheitswesen. Das Forschungsdatenzentrum Gesundheit (FDZ) am BfArM, welches sich gerade im Aufbau befindet,<sup>8</sup>

hat die Aufgabe, Daten von gesetzlich Krankenversicherten an berechnigte Institutionen für Forschungszwecke zugänglich zu machen. Die Arbeit des FDZ Gesundheit ist in die Daten- und Pharmastrategie des Bundes eingebettet, die darauf abzielen, die Chancen von Daten für die Gesellschaft zu nutzen.

Mit dem Aufbau des FDZ Gesundheit wird sich die Nutzung von Real-World-Daten merklich verbessern. Ein Zugang zu solchen Daten kann schneller und qualifizierter, bei Sicherung von Datenschutzaspekten, erfolgen. Künftig werden im FDZ Gesundheit eine große Bandbreite der Abrechnungsdaten aller gesetzlich versicherten Menschen in Deutschland sowie perspektivisch Daten aus der elektronischen Patientenakte für Forschungsfragen zur Verfügung stehen. Neben ICD-codierten Diagnosen und OPS-codierten Prozeduren umfasst der Datenkranz der Krankenkassenabrechnungsdaten des FDZ Gesundheit auch Informationen zu Krankenhausaufenthalten, durchgeführten Operationen, verschriebenen Medikamenten und Facharztbesuchen (siehe Abbildung 4).

Neben den Potenzialen einer besseren Versorgung können durch die Analyse dieser im FDZ Gesundheit verfügbaren Daten Forschungsvorhaben durchgeführt werden, anhand derer Risikofaktoren und Frühwarnzeichen für bestimmte Krankheiten schnell identifiziert werden können. Durch rechtzeitige Interventions- und/oder Präventionsmaßnahmen können Krankheiten bereits in einem frühen Stadium erkannt und behandelt werden; dies kann zu effektiveren Behandlungsergebnissen und einer insgesamt verbesserten Gesundheitsversorgung beitragen. Insbesondere ermöglicht die Analyse großer Datenmengen im FDZ, individuelle Unterschiede in der Wirksamkeit von Behandlungen und Medikamenten besser zu verstehen.<sup>9</sup> Dadurch können Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien gesammelt werden,

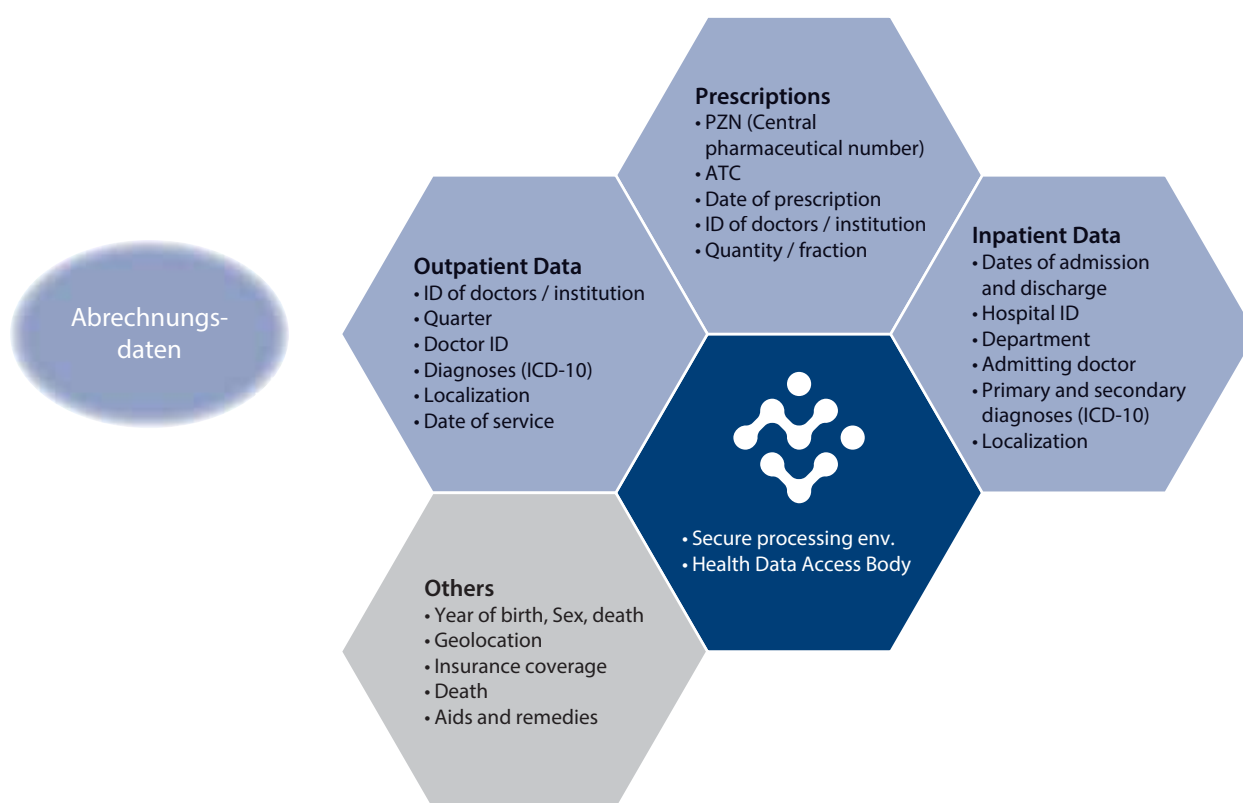
die das Wissen aus klinischen Studien ergänzen. Diese Erkenntnisse können auf lange Sicht potenziell zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und der frühzeitigen Erkennung von Risiken und Nebenwirkungen beitragen. Diese Potenziale werden auch in der Arzneimittelregulation gesehen, so dass zur Stärkung der Rolle der Real-World-Evidence vom European Medicines Regulatory Network (EMRN) eine entsprechende Strategie entwickelt und veröffentlicht wurde.<sup>10</sup> Ein EU-weites Projekt, Real4Reg, widmet sich der zielführenden Nutzung von großen Datenmengen für regulatorische Fragestellungen.<sup>11</sup>

Insgesamt eröffnet das FDZ Gesundheit neue Möglichkeiten für die medizinische Forschung, verbesserte Versorgung und Erkenntnisgewinn für die Gesundheit der Bevölkerung. Es fördert die evidenzbasierte Medizin und ermöglicht die Nutzung umfangreicher Real-World-Daten, was der Wissenschaft, der Gesundheitsversorgung und der gesamten Gesellschaft zugutekommt.

Mit dem Gesundheitsdatennutzungsgesetz (GDNG)<sup>12</sup> wird auch das FDZ kontinuierlich weiterentwickelt. Für die Antragsberechtigung sind zukünftig die im Gemeinwohl liegenden Nutzungszwecke ausschlaggebend, die gesetzlich im GDNG festgelegt sind, und nicht mehr, wer den Antrag stellt. Zudem kann das FDZ zukünftig pseudonymisierte Daten mit Daten aus gesetzlich geregelten medizinischen Registern wie dem Krebsregister verknüpfen, wenn dies für den antragsgemäßen Forschungszweck erforderlich ist und die Interessen der Versicherten hinreichend gewahrt werden.

Eine zentrale Datenzugangs- und Koordinierungsstelle für die Nutzung von Gesundheitsdaten wird bürokratische Hürden abbauen und den Zugang zu Forschungsdaten erleichtern. Hier werden erstmalig Gesundheitsdaten aus verschiedenen Datenquellen zu Forschungszwecken miteinander verknüpft werden können. Die Zugangsstelle soll

## Forschungsdatenzentrum (FDZ) – Kerndatensatz



Quelle: BfArM

Abbildung 4: Künftig werden im FDZ Gesundheit eine große Bandbreite der Abrechnungsdaten aller gesetzlich versicherten Menschen in Deutschland sowie perspektivisch Daten aus der elektronischen Patientenakte für Forschungsfragen zur Verfügung stehen.

als zentrale Anlaufstelle für Datennutzende fungieren. Die Datenhaltung erfolgt weiterhin dezentral, indem die Daten am bisherigen Ort gespeichert bleiben und lediglich spezifisch für den jeweiligen Forschungsantrag in einer sicheren Verarbeitungsumgebung zugänglich gemacht werden.

Das Digitalgesetz (DigiG)<sup>13</sup> wiederum konzentriert sich auf die Digitalisierung des Gesundheitswesens und soll

Innovationen im Bereich der digitalen Gesundheit fördern und digitale Ansätze tiefer in Versorgungsprozesse integrieren. Es beinhaltet Maßnahmen wie die Förderung von telemedizinischen Ansätzen, die Einführung von E-Rezepten und elektronischer Patientenakte mit höherer Verbindlichkeit und die Stärkung der IT-Infrastruktur im Gesundheitswesen sowie die Erweiterung des Bewertungs-



rahmens digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA) durch das BfArM auf digitale Gesundheitsangebote höherer Risikoklassen (Klasse IIb).

### **Der Blick nach Europa: EHDS und EU-HTA schaffen weitere wichtige Voraussetzungen für eine Zusammenarbeit zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung**

Parallel zur Wegbereitung einer besseren Datenverfügbarkeit auf nationaler Ebene wurde Anfang März 2024 eine Verordnung über die Schaffung des Europäischen Raums für Gesundheitsdaten beschlossen. Das Europäische Gesundheitsdatennetzwerk (EHDS) ist ein europäisches Projekt, welches darauf ausgerichtet ist, den Austausch von Gesundheitsdaten zwischen den Mitgliedstaaten zu verbessern, um die Gesundheitsforschung und die Patientenversorgung zu unterstützen. Die deutschen Gesetze zur Medizinforschung, Digitalisierung und Gesundheitsdatennutzung sind eng mit dem EHDS verbunden, da sie die rechtlichen Rahmenbedingungen schaffen, die für die Teilnahme Deutschlands an diesem Netzwerk erforderlich sind und die Nutzung von Gesundheitsdaten (Sekundärnutzung) über nationale Grenzen hinweg ermöglichen. Zur Vorbereitung auf den EHDS ist das BfArM an einer Vielzahl an Projekten und EU-weiten Initiativen beteiligt (THEDaS Joint Action<sup>14</sup>; HealthData@Eu Pilot Project<sup>15</sup>; DARWIN@EU<sup>16</sup>).

Durch die neue EU-HTA-Verordnung wird ab Januar 2025 eine harmonisierte Nutzenbewertung – das sogenannte „Joint Clinical Assessment“ der HTA-Institutionen – innovativer Arzneimittel und ausgewählter Medizinprodukte parallel zur Zulassung durchgeführt werden. Damit verbundene Ziele sind hier ebenfalls ein schnellerer, EU-weiter Zugang zu innovativen Arzneimitteln und die Verringerung von Doppelarbeit durch eine zentrale

Antragsstellung anstelle mehrerer Einreichungen bei unterschiedlichen HTA-Institutionen.<sup>17</sup>

Insbesondere der bereits parallel zur Zulassung stattfindende harmonisierte Prozess der HTA-Bewertung stellt eine Neuerung dar, die eine enge Abstimmung zwischen den für die Zulassung und den für die Nutzenbewertung innovativer Technologien zuständigen Institutionen erfordert.

Die betroffenen Institutionen arbeiten bereits in der Implementierungsphase eng zusammen und bauen dabei auf den Erfahrungen aus der seit 2010 bestehenden bisherigen freiwilligen Zusammenarbeit im European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA, bzw. auf nationaler Ebene zwischen BfArM/PEI und Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf.

Neben der formalen Implementierung der Vorgaben aus der EU-HTA-Verordnung adressieren die gemeinsamen Aktivitäten und Kooperationen zwischen Zulassungs- und HTA-Institutionen auch spezielle Aspekte wie die Anwendbarkeit von Real-World-Evidence gleichermaßen für Zulassungs- und HTA-Fragestellungen sowie allgemeinerer Natur zu Herausforderungen bei Evidenzgenerierung bei innovativen Ansätzen (entlang des gesamten Lebenszyklus der therapeutischen Intervention). So werden auch HTA-Vertreter aktiv im DARWIN EU Advisory Board mit eingebunden. Die Zulassungs- und HTA-Behörden bieten gemeinsame Beratungen zur Evidenzgenerierung sowohl mit Blick auf die Anforderungen für die Zulassungs- als auch für die HTA-Bewertung an. Der Mehrwert dieser gemeinsamen Beratungen ist allgemein anerkannt und wird auch von den beteiligten Institutionen als wichtige Säule der zukünftigen Zusammenarbeit zur Unterstützung innovativer Entwicklungsansätze gesehen.<sup>18</sup>

### **BfArM als Partner und Enabler für eine zukunftsfähige moderne Gesundheitsversorgung**

Die Pharma- und Digitalstrategie haben zum Ziel, eine zukunftsfähige zuverlässige Versorgung sicherzustellen. Bei den zentralen Maßnahmen der auf Basis dieser Strategien kürzlich in Kraft getretenen Gesetze (DiGiG und GDNG) bzw. aktuellen Gesetzesentwürfen (Entwurf für ein MFG) kommen dem BfArM zentrale Aufgaben bei der Vereinfachung und Beschleunigung von klinischen Prüfungen

und Genehmigungsprozessen, weiteren Entbürokratisierungsmaßnahmen sowie bei der zukünftigen zielführenden Nutzung stetig wachsender Mengen von Gesundheitsdaten zu.

Das BfArM geht diese sowie die mit immer schnelleren Entwicklungszyklen neuer Technologien verbundenen Herausforderungen – und Chancen – sowie die Umsetzung dieser auf eine zukunftsfähige, moderne Gesundheitsversorgung ausgerichteten Initiativen als Partner an. Das

### **Unsere strategischen Antworten auf aktuelle und aufkommende Trends und Herausforderungen – BfArM als Partner und Enabler**

#### **Trends früh erkennen und steuern**

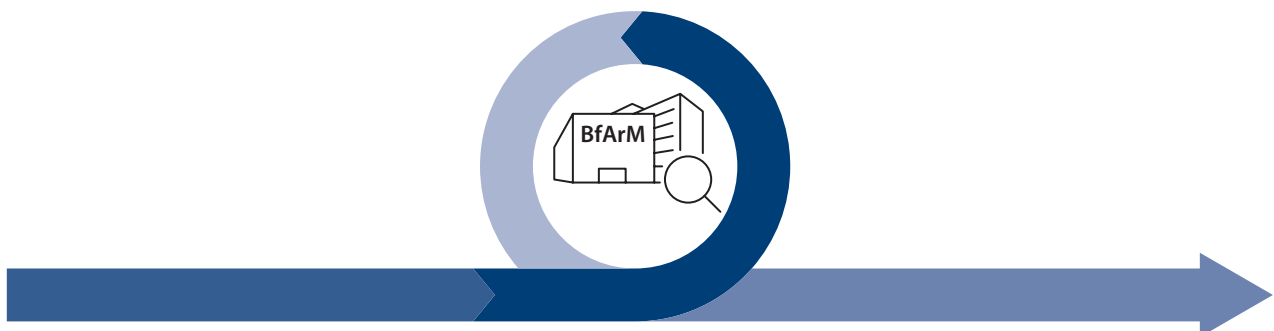
- Horizon Scanning
- Innovationsberatung und – vernetzung für erfolgreiche, moderne klinische Studien/ Lifecycle-Management; auch zusammen mit HTA

#### **Real World Data, Real World Evidence, Digitalisierung und KI**

- Umsetzung Digitalstrategie BMG/DiGiG, GDNG
- Ausbau FDZ – Datennutzung voranbringen
- Anbindung an EHDS
- RWD und KI-Ansätze für regulatorische Fragestellungen und Entscheidungen, in KP
- DiGA- und DiPA-Fast Track weiterentwickeln, europäische Harmonisierung mit deutschem Impuls voranbringen

#### **Zusammenarbeit – u.a. mit HTA im Fokus**

- Austausch und Kooperation – Nutzung von RWD und KI u.a. mit HTA



Quelle: BfArM

Abbildung 5: Das BfArM unterstützt und begleitet die gesetzlichen Initiativen auch durch Maßnahmen zur frühzeitigen Identifizierung neuer Trends, durch Anwendung von Methoden des maschinellen Lernens/Künstlicher Intelligenz sowie durch den offenen Dialog mit allen Stakeholdern.

BfArM unterstützt und begleitet dabei auch durch Maßnahmen zur frühzeitigen Identifizierung neuer Trends und Befassung mit damit verbundenen möglichen Herausforderungen, durch Anwendung moderner Techniken wie Methoden des maschinellen Lernens/Künstlicher Intelligenz sowie durch den offenen Dialog mit allen an der Entwicklung innovativer Arzneimittel und Medizinprodukte beteiligter Institutionen (siehe Abbildung 5).

<sup>18</sup> Regulatory, HTA and payer interactions and collaborations: optimising their use and outcome success, CIRS workshop 10-11th March 2021; [https://cirsci.org/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2022/01/CIRS-March-2021-workshop-report-Interactions-and-collaborations.pdf](https://cirsci.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2022/01/CIRS-March-2021-workshop-report-Interactions-and-collaborations.pdf)

#### Literatur

<sup>1</sup> EMA Homepage: Monitoring the European clinical trials environment. A deliverable of the ACT EU Priority Action 2 – February 2024; <https://go.sn.pub/3w0twq>, abgerufen am 26.03.2024

<sup>2</sup> Studie Pharmainnovationsstandort Deutschland, vfa und kearney, © 2023, <https://go.sn.pub/2wi27z>, zuletzt abgerufen am 08.05.2024

<sup>3</sup> Pharmastrategie <https://go.sn.pub/csrx81>;

<sup>4</sup> Digitalisierungsstrategie, <https://go.sn.pub/kvej2>, zuletzt abgerufen am 1. Mai 2024

<sup>5</sup> Entwurf für ein Medizinforschungsgesetz, <https://go.sn.pub/12nc4m>, zuletzt abgerufen am 1. Mai 2024

<sup>6</sup> <https://go.sn.pub/csrx81>, zuletzt abgerufen am 1. Mai 2024

<sup>7</sup> <https://go.sn.pub/gtcftr>, zuletzt abgerufen am 2. Mai 2024

<sup>8</sup> <https://go.sn.pub/u3jc62>, zuletzt abgerufen am 3. Mai 2024

<sup>9</sup> Ludwig, M., Schneider, K., Heß, S. et al. Aufbau des neuen „Forschungsdatenzentrums Gesundheit“ zur Datenbereitstellung für die Wissenschaft. Bundesgesundheitsbl 67, 131–138 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03831-z>

<sup>10</sup> Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E (2022) Real-world evidence in EU medicines regulation: enabling use and establishing value. Clin Pharmacol Ther 111(1):21–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.2479>; Referenz 11 – EMRN Strategy; <https://go.sn.pub/kmtub5>

<sup>11</sup> <https://www.real4reg.eu/>, zuletzt abgerufen am 3. Mai 2024

<sup>12</sup> <https://go.sn.pub/y0oyhh>

<sup>13</sup> <https://go.sn.pub/w6f449>

<sup>14</sup> <https://tehdas.eu/>

<sup>15</sup> <https://ehds2pilot.eu/>

<sup>16</sup> <https://www.darwin-eu.org/>

<sup>17</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282>

## Zwischenruf – die Perspektive der KBV

Dr. Florian Jantschak | Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

*Die mit dem GKV-FinStG eingeführten Regelungen zu den Leitplanken für Erstattungsbetragsverhandlungen führen zu einer Entwertung des geringen und nicht quantifizierbaren Zusatznutzens. Insbesondere bei Kombinationstherapien ist mit negativen Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen zu rechnen. Um eine Diskrepanz zwischen dem anstehenden EU-HTA-Verfahren und dem AMNOG-Verfahren zu vermeiden, sollte sich die Forderung von zusätzlichen Auswertungen im nationalen Kontext auf ein unabdingbares Minimum beschränken. Insbesondere wenn zu großen Teilen der Studiendaten regelmäßig ergänzende Analysen durchgeführt werden, entfernt man sich vom Gedanken eines gemeinsamen europäischen HTA-Verfahrens. Die nach dem Entwurf der Durchführungsverordnung zum EU-HTA-Verfahren vorgesehenen Fristen für die Anfertigung eines Herstellerdossiers erscheinen als zu knapp bemessen. Es ist zudem nicht nachvollziehbar, dass der EU-HTA-Bericht vertrauliche Daten enthalten kann. Er sollte aus Gründen der Transparenz vollständig veröffentlicht werden.*

### **Leitplanken für Erstattungsbetragsverhandlungen**

Auch wenn die Ärzteschaft von den neuen Leitplanken für Erstattungsbetragsverhandlungen in Paragraph 130b Absatz 3 SGB V nicht direkt betroffen ist, erscheint der Hinweis auf möglicherweise nicht beabsichtigte Kollateralschäden mit negativen Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen notwendig.

Wenn der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für ein Arzneimittel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen oder einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat und als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ein Arzneimittel bestimmt wurde, für das Patentschutz oder Unterlagenschutz besteht, ist nunmehr ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die zVT.

Damit wurde ein bisher etablierter Grundsatz des AMNOG-Verfahrens außer Kraft gesetzt, nachdem ein pharmazeutischer Unternehmer (pU) mit einem Wirkstoff oder einer Wirkstoffkombination und nachgewiesenen patientenrelevanten Vorteilen, einen Preisaufschlag in Bezug auf die zVT beanspruchen konnte, der unter Berücksichtigung des erreichten Zusatznutzens frei verhandelt wurde.

In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden deshalb in Paragraph 5 Absatz 7 bereits im Rahmen der ursprünglichen Ausgestaltung des AMNOG-Verfahrens differenzierte Mindestvoraussetzungen der Effektgrößen für die einzelnen Nutzenkategorien festgelegt: Ein geringer Zusatznutzen liegt erst vor, wenn „eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung“ erreicht wird. Diese Mindestvoraussetzungen lassen sich ebenfalls im IQWiG-Methodenpapier finden, in dem Schwellenwerte für

die einzelnen Nutzenkategorien auf Endpunktebene definiert wurden.<sup>1</sup> Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ist mindestens ein geringer Zusatznutzen, umfasst allerdings auch die Nutzenkategorien beträchtlich und erheblich. Auf Basis der vorliegenden Evidenz ist alleinig die Kategorisierung des Zusatznutzens, der jedoch grundsätzlich nicht infrage gestellt wird, unklar.

Es fand mit dem GKV-FinStG somit eine Entwertung von Arzneimittelinnovationen mit geringem oder nicht quantifizierbarem medizinischen Zusatznutzen statt.

Schwerwiegend könnten die Folgen in Härtefallkonstellationen sein, in denen ein Wirkstoff A mit Patentschutz oder Unterlagenschutz in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff B ohne Schutzrechte neu zugelassen wird und



**Dr. Florian Jantschak**, Apotheker, Studium der Pharmazie an der FU Berlin (10/2002-03/2007), Approbation als Apotheker (01/2008), Doktorand am Institut für Pharmazie der FU Berlin (03/2008-03/2012), Promotion (06/2013). Filialleitung einer öffentlichen Apotheke (06/2012-02/2013), Referent in der Abteilung Arzneimittel des G-BA (09/2013-08/2018), Senior Referent in der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (seit 09/2018). Schwerpunkte: AMNOG-Verfahren, Onkologie, anwendungsbegleitende Datenerhebungen, EU-HTA).

der Wirkstoff A gleichzeitig als zVT bestimmt wurde. Selbst wenn der G-BA einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (eine randomisierte kontrollierte Studie mit hoher Ergebnissicherheit liegt vor) feststellt, muss eine Preisreduktion um die Kosten des Kombinationspartners B durchgesetzt werden, um den gesetzlichen Anforderungen für die Erstattungsbeitragsverhandlungen zu genügen.

Wenn die Zulassung für einen Wirkstoff A mit Patentschutz oder Unterlagenschutz erfolgt, der mit einem weiteren Wirkstoff C mit Patentschutz oder Unterlagenschutz kombiniert wird, wobei Wirkstoff C gleichzeitig die zVT darstellt, müsste bei einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen der neue Wirkstoff A dem GKV-System kostenfrei zur Verfügung gestellt werden.

Da zusätzlich der Kombinationsabschlag nach Paragraph 130e SGB V in Höhe von 20 Prozent des Abgabepreises zu entrichten ist, könnte die Kombination insgesamt geringere Kosten verursachen als die Monotherapie mit schlechter Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte. Die Anwendung des neuen Wirkstoffes A in Deutschland müsste durch den pU subventioniert werden.

Eine Marktrücknahme seitens des pU in den beschriebenen Konstellationen ist zu erwarten.

### Update zum EU-HTA-Verfahren

Die EU-HTA-Verordnung (Regulation (EU) 2021/2282) trat am 11. Januar 2022 in Kraft. Ein schrittweiser Beginn ist vorgesehen. Zunächst sollen ab dem 12. Januar 2025 für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen und ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products), für die ab diesem Zeitpunkt ein Zulassungsantrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gestellt wird, eine gemeinsame klinische Bewertung (JCA) vorgenommen werden. Orphan Drugs können hiervon ebenfalls schon umfasst sein, obwohl eine

generelle Bewertung von Orphan Drugs erst ab dem 13. Januar 2028 vorgesehen ist.

Für Deutschland wurden Vertreter des Gesundheitsministeriums, des G-BA und des IQWiG als Mitglied der Koordinierungsgruppe (KG) benannt. Zudem hat der G-BA den Vorsitz der Subgruppe für gemeinsame wissenschaftliche Beratungen (Subgruppe JSC) übernommen. In den anderen drei Subgruppen der KG ist der G-BA ebenfalls vertreten. Um diese Mitwirkung und auch eine zukünftige Assessorentätigkeit auf eine solide gesetzliche Basis zu stellen, sollte zeitnah eine Rechtsgrundlage im SGB V zur Einbindung des G-BA in die Strukturen und Prozesse des EU-HTA-Verfahrens geschaffen werden.

Obwohl nur noch wenige Monate bis zum Beginn der ersten JCAs verbleiben, ergibt sich für die nationale Implementierung, speziell für das Schnittstellenmanagement zwischen EU-HTA-Verfahren und AMNOG-System, ein längeres Zeitfenster, da mit der Zulassung der ersten Wirkstoffkandidaten und einem Inverkehrbringen in Deutschland erst ab dem Jahr 2026 zu rechnen ist.

Mit Bezug auf eine Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage der CDU/CSU-Bundestagsfraktion ist davon auszugehen, dass wesentliche Teile des etablierten und bewährten AMNOG-Prozesses bestehen bleiben.<sup>2</sup> Ändern wird sich allerdings die Zusammensetzung des Evidenzkörpers, auf dem die Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V zukünftig aufbauen wird. Anstatt eines Volldossiers, bestehend aus umfangreichen Datenlieferungen in fünf Modulen, wird zukünftig der EU-HTA-Bericht zu berücksichtigen sein. Dieser Bericht darf laut Artikel 9 Absatz 1 der EU-HTA-Verordnung keine Werturteile oder Schlussfolgerungen zum gesamten klinischen Zusatznutzen enthalten und soll eine aggregierte Darstellung der von den einzelnen Mitgliedstaaten geforderten Outcome-Parameter zu jedem PICO-Schema beinhalten.<sup>3</sup>

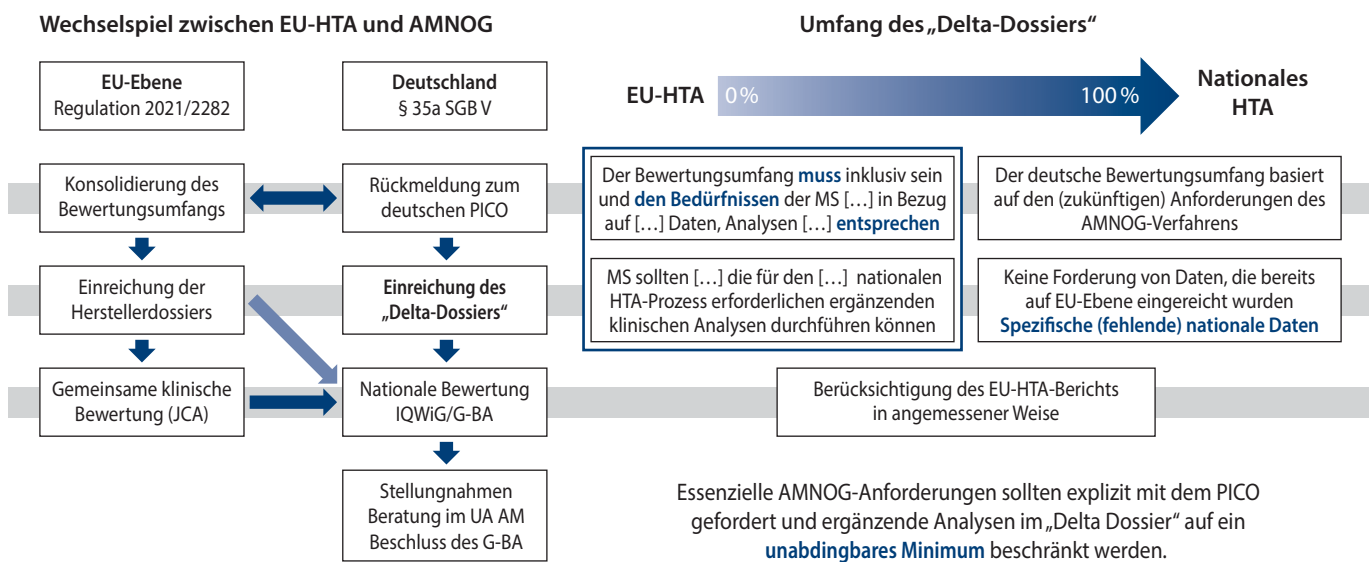
Das deutsche PICO-Schema wird als solches im EU-HTA-Bericht nicht erkenntlich sein und könnte sich im Falle von gebildeten Teilpopulationen auch auf mehrere PICO-Schemata im konsolidierten Bewertungsumfang verteilen. Der EU-HTA-Bericht kann somit als ein umfangreiches technisches und wertungsfreies Vorprodukt angesehen werden, welches einer zusätzlichen Bearbeitung bedarf und per se ungeeignet für eine Stellungnahme oder eine Diskussion in den Gremien des G-BA ist. Hierzu wird eine Beauftragung des IQWiG befürwortet, insbesondere um die für den nationalen Kontext bewertungsrelevanten Daten zu extrahieren. Für Orphan Drugs könnte die Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA diese Aufgabe in Analogie zum bisherigen Vorgehen übernehmen.

Laut EU-HTA-Verordnung können die Mitgliedstaaten ergänzende klinische Analysen durchführen, wenn diese für den nationalen HTA-Prozess erforderlich sind. Diese ergänzenden Analysen sowie weitere für das AMNOG-Verfahren notwendige Informationen (Patientenzahlen und Therapiekosten) bilden die Basis für ein „Delta-Dossier“, welches neben dem EU-HTA-Bericht zukünftig Bestandteil des Evidenzkörpers für eine Nutzenbewertung nach Implementierung des EU-HTA-Verfahrens sein wird. Darauf aufbauend kann dann durch das IQWiG in einem zusammenfassenden Bericht ein Vorschlag zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgen, der dann die Grundlage für ein Stellungnahmeverfahren und die weiteren Beratungen im G-BA bildet.

Inhalt und Umfang eines „Delta-Dossiers“ werden aktuell diskutiert, können allerdings erst nach der Veröffentlichung der methodischen und verfahrenstechnischen Guidelines abschließend definiert und festgelegt werden.

Die ergänzenden Nachforderungen sollten sich dabei allerdings auf ein unabdingbares Minimum beschränken, um eine Diskrepanz zwischen EU-HTA-Verfahren und nati-

### Mögliche Diskrepanz zwischen EU-HTA und AMNOG-Verfahren



Quelle: Zwischenruf – die Perspektive der KBV | Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 15. März 2024

Abbildung 1: Je mehr ergänzende Analysen von den Mitgliedsstaaten im Zuge ihrer nationalen HTA-Prozesse gefordert werden, desto mehr entfernt man sich vom Gedanken einer gemeinsamen klinischen Bewertung.

onalem Verfahren zu vermeiden. Je mehr ergänzende Analysen mit dem „Delta-Dossiers“ gefordert werden, umso weiter entfernt man sich vom Gedanken einer gemeinsamen klinischen Bewertung und erzeugt einen Widerspruch zum Zweck der EU-HTA-Verordnung, insbesondere dann, wenn zu großen Teilen der Studiendaten regelhaft ergänzende Analysen durchgeführt werden (siehe Abbildung 1).

Laut Artikel 8 Absatz 6 der EU-HTA-Verordnung muss der Bewertungsumfang des Verfahrens inklusiv sein und den Bedürfnissen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die vom pU vorzulegenden Informationen, Daten und Analysen entsprechen. In der Practical Guideline zum Scoping-Process wird dazu konkretisiert, dass es in der Ver-

antwortung der Mitgliedstaaten liege, dies mit ihrem jeweiligen PICO sicherzustellen, welches entsprechend den nationalen Rechts- und Verfahrensvorschriften festzulegen sei.<sup>3</sup>

Wenn der G-BA den EU-HTA-Bericht nicht verwenden kann, wurde das PICO somit falsch oder nicht ausreichend präzise festgelegt. Essenzielle Bestandteile der AMNOG-Anforderungen, insbesondere der zugrundeliegenden Methodik, müssten somit explizit im PICO gefordert werden, wenn die entsprechende Guideline diese Möglichkeit eröffnet oder zumindest nicht ausschließt. Als Beispiel sei hier exemplarisch die vom IQWiG vorgeschlagene und vom G-BA akzeptierte 15-Prozent-Schwelle für die Aner-

kennung von Responder-Analysen genannt.<sup>4</sup> Um die Zahl der zu bearbeitenden PICOs und Outcome-Parameter zu verringern, ist bei der PICO-Konsolidierung ein Austausch zwischen den Assessoren und den jeweiligen Mitgliedsstaaten vorgesehen. Die Festlegung des Bewertungsumfanges wird zurzeit im Rahmen von Übungsverfahren (Mock PICOs) erprobt und verfeinert.

### Entwurf der Durchführungsverordnung zum EU-HTA-Verfahren

Der Entwurf der Durchführungsverordnung zum EU-HTA-Verfahren wurde am 5. März 2024 auf den Internetseiten der EU-Kommission veröffentlicht und konnte bis zum 2. April 2024 öffentlich kommentiert werden.<sup>5</sup> Folgende Sachverhalte wurden dabei von der KBV kritisch angemerkt:

Selbst unter der Annahme, dass die Anzahl der zu bearbeitenden PICOs im Rahmen des Konsolidierungsprozesses reduziert werden kann, erscheint eine Frist von 90 Tagen (nur 60 Tage bei einem beschleunigten Verfahren) für die Erstellung eines EU-Dossiers durch den pU als zu knapp bemessen.

Es ist zu begrüßen, dass aktuelle Daten aus klinischen Studien während eines laufenden JCA nachgereicht und berücksichtigt werden können. Auf Basis der bestehenden Fristen und hohen Anzahl notwendiger Analysen, wird die praktische Umsetzbarkeit dieser Option jedoch angezweifelt.

Der EU-HTA-Bericht beinhaltet die wissenschaftliche Analyse und Darstellung von aggregierten Daten aus dem Dossier des pU, unter Berücksichtigung der konkreten Bedürfnisse der einzelnen Mitgliedsstaaten. Es ist nicht nachvollziehbar, dass der EU-HTA-Bericht vertrauliche Daten enthalten kann. Er sollte deshalb aus Gründen der Transparenz vollständig veröffentlicht werden.

### Literatur

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023). Allgemeine Methoden Version 7.0. <https://go.sn.pub/mkwwigq>

<sup>2</sup> Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU – Drucksache 20/6665 – Nationale Implementierung des europäischen Nutzenbewertungsprozesses von Gesundheitstechnologien, Drucksache 20/6930. (22. Mai 2023). <https://go.sn.pub/0cyt81>

<sup>3</sup> EUnetHTA 21 (2023). Practical Guideline D4.2 Scoping Process Version 1.1. <https://go.sn.pub/a4zemy>

<sup>4</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. „Klinische Relevanz patientenberichteter Endpunkte: Neuer Schwellenwert erweist sich als praxistauglich.“ (Pressemitteilung vom 18. Februar 2021). <https://go.sn.pub/jmstw4>

<sup>5</sup> Draft implementing regulation laying down procedural rules for the preparation of joint clinical assessments of medicinal products for human use, Ares (2024)1703728. (5. März 2024).

Ein überprüfender Zugriff auf die Internetquellen erfolgte am 8. April 2024.





# Fordern und Fördern bei Zulassung, HTA und Erstattung: Thesen zur Weiterentwicklung

Dr. Ansgar Hebborn | Leiter Access Policy Affairs Europa, F. Hoffmann La Roche AG

*In den vergangenen Jahren hat sich das Spektrum pharmazeutischer Innovation deutlich verändert, was neue Möglichkeiten und Herausforderungen mit sich bringt. In diesem Kontext werden unterschiedliche Evidenzanforderungen für Arzneimittelzulassung, Nutzenbewertung und Erstattungsentscheidung kritisch reflektiert. Es wird diskutiert, ob eine Harmonisierung dieser Anforderungen angesichts der unterschiedlichen Verantwortlichkeiten tatsächlich erstrebenswert und umsetzbar ist. Der Text betont die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der Evidenzlage in besonderen Therapiesituationen und einer engen Zusammenarbeit zwischen Unternehmen, Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen, um den bestmöglichen Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu gewährleisten.*

**A**rzneimittelinnovation im Wandel: **signifikante Herausforderungen für Marktzulassung und Nutzenbewertung**

In den vergangenen Jahren hat sich das Spektrum pharmazeutischer Innovation deutlich verändert. Dies bringt neue Möglichkeiten, aber auch Herausforderungen für Arzneimittelentwicklung, Zulassungs- und Erstattungsentscheidungen mit sich:

- Ein besseres Verständnis von Krankheitsprozessen ermöglicht die Entwicklung neuer, zielgerichteterer Therapieansätze.
- Innovationen für sehr kleine Patientengruppen, bei denen häufig zum Zeitpunkt der Zulassung nur begrenzte Evidenz vorliegt, auch weil RCTs aus praktischen und ethischen Gründen nicht immer durchführbar sind.
- Biomarker-spezifische Therapien spielen eine zunehmend wichtigere Rolle und sind abhängig von Diagnostik (Präzisionsmedizin) und anderen Technologien (integrierte Lösungen).
- Zunehmende Verwendung adaptiver Studiendesigns, einarmiger klinischer Studien, sowie intermediärer und Surrogatendpunkte.
- Beschleunigter Übergang zu Lebenszyklusansatz in Evidenzgenerierung und Zulassung.
- Rasche Weiterentwicklung medizinischer Standards und damit einhergehende Herausforderungen für das Design vergleichender klinischer Studien.

Es zeigt sich eine unterschiedliche Dynamik in USA und in Europa bei Zulassung und Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel. So waren 113 der in den Jahren 2019 bis 2023 erstmals in den USA zugelassenen Arzneimittel im Januar 2024 nicht in den fünf größten europäischen Märkten (Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien, UK) verfügbar (unabhängig vom Erstattungsstatus). Umgekehrt waren nur 11 der zwischen 2019 und 2023 in EU4/UK zugelasse-

nen Arzneimittel im Januar 2024 noch nicht in den USA verfügbar (IQVIA Institute 2024). Betrachtet man alle 460 im Zeitraum 2012 bis 2023 in den OECD-Mitgliedsstaaten in den Verkehr gebrachten neuen Arzneimittel sind hiervon 85 Prozent in den USA eingeführt worden, nur 61 Prozent in Deutschland, was aber immer noch deutlich über dem Durchschnitt der OECD-Mitgliedsstaaten liegt (PhRMA 2023).

Diese Entwicklung ist einerseits auf die stärkere Nutzung besonderer Zulassungsverfahren in den USA zurückzuführen. Andererseits führt die Fragmentierung und Komplexität nationaler Erstattungshürden zu einem deutlich höheren Zeit- und Ressourcenaufwand für pharmazeutische Unternehmen. Diese Komplexität führt zu signifikanten



**Dr. Ansgar Hebborn** ist seit 2018 als Leiter Access Policy Affairs Europa für die F. Hoffmann La Roche AG in Basel tätig. Er ist Vorsitzender der HTA-Arbeitsgruppe der europäischen Industrievereinigung EFPIA mit besonderem Fokus auf die Umsetzung der neuen EU HTA-Verordnung. Zudem vertritt er EFPIA als stellvertretender Vorsitzender einer Arbeitsgruppe der „Access to Novel Medicines Platform“ der WHO Europa. Der promovierte Ökonom war vor seinem Eintritt in die Industrie im Jahr 1997 Geschäftsführer des Instituts für Sozialversicherungsrecht und Gesundheitsökonomie der Universität Bayreuth.

Unsicherheiten über die ultimative Verfügbarkeit für Patienten und den resultierenden wirtschaftlichen Erfolg für pharmazeutische Unternehmen.

Das zunehmende Verständnis von Krankheitsprozessen, neue Methoden der Arzneimittelentwicklung, die rasch zunehmende Verfügbarkeit relevanter Versorgungsdaten, aber auch veränderte gesellschaftliche Erwartungen haben zu korrespondierenden Anpassungen, Ergänzungen und Weiterentwicklungen im Bereich der Arzneimittelregulierung geführt (EMA 2020, FDA 2022). An den spezifischen medizinischen Kontext angepasste Zulassungsverfahren sollen sicherstellen, dass dringend benötigte Arzneimittel den Patienten ohne Verzögerung zugänglich gemacht werden können.

Derartige Möglichkeiten werden in besonderen Therapiesituationen genutzt, um der gesellschaftlichen Erwartung nachzukommen, Patienten mit schweren oder lebensbedrohenden Krankheiten früher als bisher Zugang zu neuartigen Arzneimitteln mit erkennbar positivem Nutzen-Risiko-Potenzial zu verschaffen (Eichler, Sweeny 2018). Auf diese Weise ist es dem Zulassungssystem der EU – auch unter maßgeblicher Beteiligung der deutschen Zulassungsbehörden – bisher gelungen, die zeitnahe Versorgung mit sicheren, innovativen Arzneimitteln in besonderen Therapiesituationen zu fördern (EMA 2017).

Weiterentwickelte regulatorische Zulassungsverfahren und -methodik und die teilweise damit veränderte Evidenzlage zum Zeitpunkt der Zulassung befeuern zugleich aber auch die Diskussion über Evidenzanforderungen für HTA zwischen Zulassungsbehörden, HTA-Institutionen und Kostenträgern. Innovative Ansätze auf Seiten der Zulassung werden zunehmend offen kritisiert, was direkt oder indirekt mit Forderungen zur Anpassung der Zulassungspraxis einhergeht (Wieseler, McGauran, Kaiser 2019). Hierbei scheinen die unterschiedlichen Rollen und Verantwort-

lichkeiten von Zulassungsentscheidung und Nutzenbewertung und deren institutionelle Unabhängigkeit partiell übersehen zu werden.

### **Regulatorische Innovation erfordert konstruktive Antworten in der Nutzenbewertung**

Implikationen von Weiterentwicklungen vorgelagerter Zulassungsprozesse für nachgelagerte HTA- und Erstattungsprozesse und deren Weiterentwicklung müssen systematisch evaluiert werden und soweit erforderlich zu nachgelagerten Modifikationen von Verfahren der Nutzenbewertung und Erstattung führen. Ohne diese Modifikationen besteht das Risiko, dass die mit der regulatorischen Neuerung beabsichtigten Versorgungsvorteile für Patienten nicht realisiert werden können.

Von besonderer Bedeutung im Rahmen der Nutzenbewertung ist hier eine stärkere Bezogenheit von Evidenzanforderungen in besonderen Therapiesituationen sowie die Berücksichtigung resultierender Beschränkungen für die Generierung klinischer Evidenz. Therapiesituationen gelten als besonders, wenn diese es aus praktischen oder ethischen Erwägungen nicht zulassen, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen. Derartige Abwägungen werden im Rahmen des Zulassungsprozesses unter Berücksichtigung der Art, des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung einzelfallbezogen getroffen.

So kommt es aufgrund der Bewertungspraxis im AMNOG-Verfahren nur in seltenen Ausnahmefällen zu einer Anerkennung eines Zusatznutzens, falls die Zulassung auf einer nicht-randomisierten Studie beruht. Hier sollte eine Ergänzung der Nutzenbewertung dergestalt vorgenommen werden, dass systematisch Besonderheiten des therapeutischen Kontextes berücksichtigt werden, die die Vorlegung von Evidenz der höchsten Stufe (RCT) verhindern haben (ungedeckter medizinischer Bedarf, Schwere-

grad der Erkrankung und insbesondere die Größe der Zielpopulation) (vfa 2023). Sofern es angesichts des Therapiekontextes nicht angemessen war, Evidenz der theoretisch höchsten Stufe beizubringen, erscheint es unverhältnismäßig, dennoch den maximalen Evidenzstandard zu fordern (Hebborn 2019). Zugleich sollte gemeinsam definiert werden, wie die zum jeweiligen Zeitpunkt der Nutzenbewertung bestverfügbare Evidenz herangezogen werden kann.

### **Umgang mit Evidenzerwartungen in Zulassung und Erstattung**

Unterschiedliche Verantwortlichkeiten und die notwendigerweise unterschiedlichen Entscheidungskalküle von Zulassung („Nutzen-Risiko“) und Erstattungsentscheidung („Opportunitätskosten“) können zu einer unterschiedlichen Bewertung von Unsicherheit über Behandlungsergebnisse und Maßnahmen zu deren Reduktion führen. Unterschiedliche Evidenzerwartungen der an Zulassung und Erstattung beteiligten Institutionen sind letztlich Konsequenz dieser unterschiedlichen Verantwortlichkeiten. Bestrebungen, die Evidenzanforderungen beider Prozesse umfassend ohne Bezug auf deren unterschiedliche Verantwortlichkeiten vollständig zu harmonisieren, erscheinen daher inhaltlich nicht sachgerecht.

Dennoch müssen sich Nutzenbewertung und Erstattungsentscheidungen auf vorangehende Zulassungsentscheidungen beziehen. Es ist daher ganz wesentlich, dass die an der Nutzenbewertung Beteiligten sowie die Träger von Erstattungsentscheidungen in der Lage sind, die in der Zulassungsentscheidung getroffenen Würdigungen des therapeutischen Kontextes nachzuvollziehen. Eine vollständige Harmonisierung der Evidenzanforderungen ist hieraus allerdings nicht zu begründen. Auch fehlt es für eine Harmonisierung an der hierfür rechtssystematisch erforderlichen Kongruenz der von europäischen Arzneimittel-

zulassungsentscheidungen betroffenen gegenwärtigen und zukünftigen Patientenpopulationen und der von temporären Kostenerstattungsentscheidungen im Rahmen der deutschen GKV und vergleichbarer Sicherungssysteme anderer Mitgliedsstaaten betroffenen Bevölkerungsgruppen. Wie aus den einführenden Bestimmungen der EU HTA-Verordnung (2021/2282) hervorgeht, hat es den an der Gesetzgebung beteiligten Parteien seinerzeit auch an der grundsätzlichen Bereitschaft gefehlt, Evidenzerwartungen der HTA Prozesse systematisch untereinander zu harmonisieren (Recital 15). Zugleich fehlt es am politischen Willen, eine gemeinsame Würdigung der klinischen Evidenzlage (Appraisal) durchzuführen. Diese ist strikt nationalen Entscheidungsträgern vorbehalten (Recital 14).

### **Integrierte Evidenzplanung in unternehmerischer Verantwortung**

Erfolgreiche Arzneimittelentwicklung setzt voraus, dass es dem pharmazeutischen Unternehmen gelingt, nicht nur die Evidenzerwartungen der Zulassung, sondern auch jene der verschiedenen nationalen HTA-Institutionen und Kostenträgern in globalen Entwicklungsprogrammen bestmöglich zu adressieren. Im Spannungsfeld zwischen Zulassung und HTA/Nutzenbewertung stehen Unternehmen daher vor der Frage, wie sie die teilweise unterschiedliche Evidenzanforderungen von Zulassung und Nutzenbewertung in ihren Entwicklungsplänen für innovative Arzneimittel gesamthaft abbilden sollen (CIRS 2021).

Die unterschiedlichen Evidenzanforderungen und die Unterschiede in HTA/Nutzenbewertungs- und Preisfindungspraxis in den verschiedenen Ländern erhöhen die Komplexität dieser Planung signifikant. Kompromisse sind unvermeidlich, wenn angesichts des zwangsläufig globalen Kontexts nicht alle Anforderungen in Entwicklungsprogrammen gleichzeitig realisiert werden können.

Von besonderer Bedeutung sind daher einerseits neue Formen der zielgerichteten Zusammenarbeit zwischen Unternehmen, Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen im Rahmen dieser Planung auf nationaler und angesichts der EU-weiten Zulassung auch auf zwischenstaatlicher Ebene. Besondere Bedeutung kommt hier dem frühen Dialog zwischen Pharmaunternehmen und HTA-Institutionen zu – wie zum Beispiel der Beratung zur Nutzenbewertung in Deutschland durch den G-BA unter Beteiligung der Zulassungsbehörden oder künftig auch auf EU-Ebene im Rahmen der geplanten gemeinsamen wissenschaftlichen Beratung durch die EU HTA-Koordinierungsgruppe unter möglicher Beteiligung der EMA. Produkt-spezifische Beratungen zur Nutzenbewertung können die Informationsbasis für pharmazeutische Unternehmen signifikant erhöhen und zu einer verbesserten Integration der verschiedenen Evidenzerwartungen führen.

Um gleiche Chancen des Zugangs von pharmazeutischen Unternehmen zur frühen Beratung auf europäischer Ebene zu erhalten, muss allerdings die verfügbare Kapazität auf Seiten der am EU HTA-Prozess beteiligten Behörden auf ein beachtliches Maß gebracht werden. Ob dies möglich ist, ist derzeit, wenige Monate vor der Einführung gemeinsamer wissenschaftlicher Beratungen im Rahmen der EU HTA-Verordnung, noch immer nicht absehbar.

### **Zusätzliche Erstattungsmodelle zur Adressierung residualer Unsicherheit in besonderen Therapiesituationen**

In Situationen, in denen es dem pharmazeutischen Unternehmen nicht möglich ist, die für einen angemessenen Preis geforderte Evidenz im Rahmen der Zusatznutzenbewertung zum Zeitpunkt der Zulassung beizubringen, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob das Arzneimittel überhaupt in Deutschland (dauerhaft) eingeführt werden soll.

Dies ist insbesondere in den Situationen problematisch, in denen es um regulatorisch priorisierte Arzneimittel geht, deren Verfügbarkeit im Rahmen der Regelversorgung als gesellschaftlich notwendig angesehen wird.

Die Aberkennung jeglichen Zusatznutzens und die erwarteten Konsequenzen für den erzielbaren Erstattungsbetrag stellen in diesem Zusammenhang missverständliche Signale für erwünschte weitere Innovationsaktivität dar. Sie birgt auch das Risiko einer Abkopplung vom global wissenschaftlichen Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung. Hier gilt es, auch mit Hilfe adaptiver Erstattungsmodelle, gegenzusteuern. Diese sollen es ermöglichen, die im Zeitablauf in der Versorgung messbaren Therapieerfolge abzubilden. Sie können einen wertvollen Beitrag zur stärkeren Vereinbarkeit des gesellschaftlichen Interesses an der frühestmöglichen Verfügbarkeit regulatorisch priorisierter Arzneimittel sowie des Interesses an einer wirtschaftlichen Versorgung mit innovativen Arzneimitteln leisten (Hebborn 2019).

### Fazit

Das nachhaltig veränderte Spektrum an innovativen Arzneimitteln, hiermit verbundene gesellschaftliche Erwartungen sowie neue Möglichkeiten und Grenzen der Generierung klinischer Evidenz testen die Grenzen der gegenwärtig in Zulassung, Nutzenbewertung und Erstattung verwendeten Prozesse und Methoden. Im Rahmen der Marktzulassung wurde hierauf mit der Weiterentwicklung und Ergänzung von Zulassungsverfahren und im Rahmen von Zulassungsentscheidungen angewandten Evaluierungsmethodik reagiert. Im Bereich der HTA-Nutzenbewertung und Erstattung sind diese Entwicklungen jedoch kaum in korrespondierende Modifikationen und Ergänzungen der bestehenden Regularien, -methoden und Erstattungsinstrumente übersetzt worden.

In diesem Zusammenhang erscheint es nicht sachgerecht, eine Anpassung von Evidenzanforderungen in der Zulassung an jene der nachgelagerten Nutzenbewertung anzustreben. Stattdessen sollte eine bessere Zusammenarbeit zwischen Unternehmen, Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen entwickelt werden, um die unterschiedlichen Evidenzanforderungen effizient zu adressieren.

Es ist dringend erforderlich, das Regularium der Nutzenbewertung so zu ergänzen, dass sich aus den Besonderheiten von Therapiesituationen ergebende Einschränkungen für die Evidenzgenerierung systematisch reflektiert und adressiert werden können. Zudem können die Einführung und der zielgerichtete Einsatz adaptiver Erstattungsmodelle helfen, die Evidenzlage und Unsicherheit in besonderen Therapiesituationen besser zu berücksichtigen und wirkungsvoll Anreize zu deren Reduktion setzen.

### Literatur

- <sup>1</sup> CIRS (2021): Regulatory, HTA, and payer interactions and collaborations: optimising their use and outcomes success. 10-11 March 2021. Workshop Report. <https://go.sn.pub/obhbr5>
- <sup>2</sup> Eichler HG, Sweeney F (2018): The evolution of clinical trials: Can we address the challenges of the future? *Clinical Trials*, 15 (S1), 27–32.
- <sup>3</sup> EMA (2017): Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. <https://go.sn.pub/fhc6fq>
- <sup>4</sup> EMA (2020): EMA Regulatory Science to 2025. Strategic reflection. <https://go.sn.pub/y5khcl>
- <sup>5</sup> FDA (2022): Advancing Regulatory Science at FDA: Focus Areas of regulatory science (FARS). <https://go.sn.pub/3pqtjs>
- <sup>6</sup> Hebborn A (2019): Alternative Erstattungsmodelle für regulatorisch priorisierte Arzneimittel, in: Storm A: AMNOG-Report 2019. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 29). <https://go.sn.pub/qawa44>
- <sup>7</sup> IQVIA Institute (2024): Global trends in R&D 2024. <https://go.sn.pub/w7115s>
- <sup>8</sup> PhRMA (2023): Global access to new medicines report. <https://go.sn.pub/tlhhdr>
- <sup>9</sup> Vfa (2023): AMNOG 2025. Besondere Therapiesituationen brauchen besondere Bewertung. <https://go.sn.pub/269M2K>
- <sup>10</sup> Wieseler B, McGauran N, Kaiser T (2019): New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ*. 2019 Jul 10;366:l4340. doi: 10.1136/bmj.l4340. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jul 24;366:l4837. doi: 10.1136/bmj.l4837. PMID: 31292109.



# Entscheiden unter Unsicherheit: Folgen für JCS und HTA-Organisationen

Dr. Heiner C. Bucher | MPH, Emeritus Prof. für klinische Epidemiologie, Universität Basel

*Die Europäische Kommission hat die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA)) und das europäische Netzwerk für Health Technology Assessments (EUnetHTA 21) Konsortium beauftragt, einen Umsetzungsplan für parallele und singuläre Scientific Consultations (JSC) für Antragsteller durch EMA und HTA-Organisationen zu erarbeiten. In diesem Beitrag sollen die Implikationen unterschiedlicher Perspektiven von EMA und HTA-Organisationen zum Umgang mit Unsicherheit in der Entscheidungsfindung (Decision making under uncertainty) für JSC untersucht werden und deren Konsequenzen für die Dossierentwicklung von Antragstellern onkologischer Therapien für Zulassung und Kassenzulässigkeit beleuchtet werden.*

**E**inleitung  
Bemühungen zur Schaffung von Synergien für die Zulassung von Arzneimitteln durch die Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und durch das Europäische Netzwerk für Technologiebewertung EUnetHTA, dessen Mandat im September 2023 unter EUnetHTA21 zu Ende ging, bestehen schon seit 2010.<sup>1</sup> Identifizierte Prioritäten für eine Zusammenarbeit und erste Ergebnisse zu parallelen Konsultationen (vormals Parallel Scientific Advice/Early Dialogue) für Antragsteller von innovativen Produkten sind in zwei Arbeitsplänen 2012-2015, sowie 2017-2021 veröffentlicht worden.<sup>2,3</sup>

In Anschluss an die Verabschiedung der vertraglichen Vereinbarungen zu Joint Clinical Assessment von HTA-Aktivitäten in der EU<sup>4</sup>, welche 2025 in Kraft treten werden, hat die Europäische Kommission EMA und das EUnetHTA21-Konsortium beauftragt, einen Umsetzungsplan für die in den vorausgegangenen Arbeitsplänen identifizierten Prioritäten für eine Zusammenarbeit von EMA und HTA-Organisationen zu erarbeiten. Die allgemeinen Ziele der Kooperation umfassen die Verbesserung der Effizienz und Qualität von Prozessen, die Respektierung der Aufgabengebiete unterschiedlicher Entscheidungsträger, das gegenseitige Verständnis und den Dialog für den Evidenzbedarf zu unterstützen und den Zugang von neuen Medikamenten für Patientinnen und Patienten in der EU zu erleichtern.<sup>1</sup>

Zudem wurden in einem weiteren Dokument für Antragsteller Richtlinien für die Einreichung von Anträgen für parallele wissenschaftliche Konsultationen von neuen Produkten (Joint Scientific Consultations, JSC) für die Übergangsperiode 2023 bis 2025, dem Datum der Inkraftsetzung der Regelungen für das paneuropäische Joint Clinical Assessment (JCA) durch HTA-Organisationen erstellt.<sup>5</sup> Anträge in dieser Zwischenperiode werden vom Gemeinsamen



Bundesausschuss (G-BA), welcher die Interimsrolle eines HTA-Koordination-Kontaktes einnimmt, koordiniert.

Anträge können nur eingereicht werden, sofern die Schlüsselstudie (Pivotal clinical trial phase II/oder III) noch nicht initiiert wurde. Als zusätzliche Kriterien für eine Berücksichtigung des Antrages für eine JSC gelten das Fehlen von Behandlungsalternativen, Antrag für eine neue Medikamentenklasse, die Bedeutung des Arzneimittels für Patientinnen und Patienten, die öffentliche Gesundheit und das Gesundheitssystem, relevante mögliche weitere Behandlungsindikationen, Relevanz des Arzneimittels europaweit und das Vorliegen einer europaweiten Forschungspriorität.<sup>6</sup>



**Prof. Dr. Heiner C. Bucher, MPH, Emeritus, Professor für klinische Epidemiologie der Universität Basel und Konsiliariums Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel 2001-2021, Lehrbeauftragter der ETH Zürich 2017-2021**  
Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie. Forschungsaufenthalte an der University of California, Berkeley, USA, McMaster Universität Hamilton, Kanada, sowie Stanford University, Palo Alto, USA. Die von ihm entwickelte Methode für indirekte Vergleiche hat im HTA-Bereich breite Verwendung gefunden und war Ausgangspunkt zur Entwicklung der Netzwerk-Meta-Analyse-Technik.

In diesem Beitrag interessiert uns ausschließlich die geplante Wiederaufbereitung eines europäischen singulären Prozesses für Joint Scientific Consultations (JSC) von EMA und HTA-Organisationen für Antragsteller neuer medizinischer Produkte, welcher die Bedürfnisse EMA und von HTA-Organisationen decken soll.<sup>1</sup> Insbesondere sollen die Implikationen unterschiedlicher Perspektiven von EMA und HTA-Organisationen zum Umgang mit Unsicherheit in der Entscheidungsfindung (Decision making under uncertainty) für JSC untersucht werden, und deren Konsequenzen für die Dossierentwicklung von Antragstellern von onkologischen Therapien für Zulassung und Vergütung beleuchtet werden.

### **Wahrnehmung von Risiko und Nutzenbestimmung bei Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen**

Die Zulassungsverfahren von onkologischen Produkten befinden sich in einem Umbruch, der durch die rasante Entwicklung zunehmend spezifischer und individualisierter Therapien in der Onkologie bedingt ist. Eine Übersichtsarbeit aller zwischen 2015 und 2020 durch die EMA in Europa und die Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassenen onkologischen Arzneimittel veranschaulicht den Trend (Tabelle 1).<sup>7</sup>

Die FDA bewilligte im Gegensatz zur EMA ein Drittel und beinahe die Hälfte aller Zulassungen von Orphan- und Non-orphan-Arzneimitteln im beschleunigten Verfahren. Die mediane Dauer bis zur Zulassung von Orphan- und Non-orphan-Arzneimitteln war bei der FDA deutlich kürzer als bei der EMA. Der Anteil von Phase III-Studien war bei Zulassungen durch EMA höher als bei der FDA, währenddessen deutlich mehr Arzneimittel mit einarmigen Studien (Non-orphan-Disease 43 Prozent, Orphan-Disease 54 Prozent) ohne aktiven Kontrollarm durch die FDA im Vergleich zu EMA (Non-orphan Disease 21 Prozent, Orphan-Disease

### Charakteristika von Studien von Zulassungen von Onkologika von EMA und FDA im Zeitraum 2015 bis 2020

	EMA Non-orphan Medikamente n = 38	EMA Orphan Medikamente n = 28	FDA Non-orphan Medikamente n = 35	FDA Orphan Medikamente n = 35
<b>Art der Zulassung</b>				
Bedingt	2 (5%)	9 (32%)	N/A	N/A
Beschleunigt	N/A	N/A	11 (31%)	16 (46%)
Standard	36 (95%)	19 (68%)	24 (69%)	19 (54%)
Dauer Begutachtung (Tage) Median (Q1, Q3)	364 (330, 419)	333 (238, 422)	193 (149, 243)	203 (159, 242)
<b>Letzte Entwicklungsphase</b>				
Phase I	1 (3%)	1 (4%)	1 (3%)	2 (6%)
Phase II	8 (21%)	13 (46%)	11 (31%)	18 (51%)
Phase III	29 (76%)	14 (50%)	23 (66%)	15 (43%)
Single-arm	8 (21%)	10 (36%)	15 (43%)	19 (54%)
Multi-arm open-label	14 (37%)	15 (54%)	7 (20%)	11 (31%)
Multi-arm blind	16 (42%)	3 (11%)	13 (37%)	5 (14%)
<b>Vergleichsarm des Zulassungstrials</b>				
Keiner (single arm)	8 (21%)	10 (36%)	15 (43%)	18 (51%)
Placebo	11 (29%)	5 (18%)	10 (29%)	6 (17%)
Standard of care	7 (18%)	7 (25%)	1 (3%)	3 (9%)
Aktiver Vergleichsarm	12 (32%)	6 (21%)	9 (26%)	8 (23%)

Quelle: adaptiert von [7]

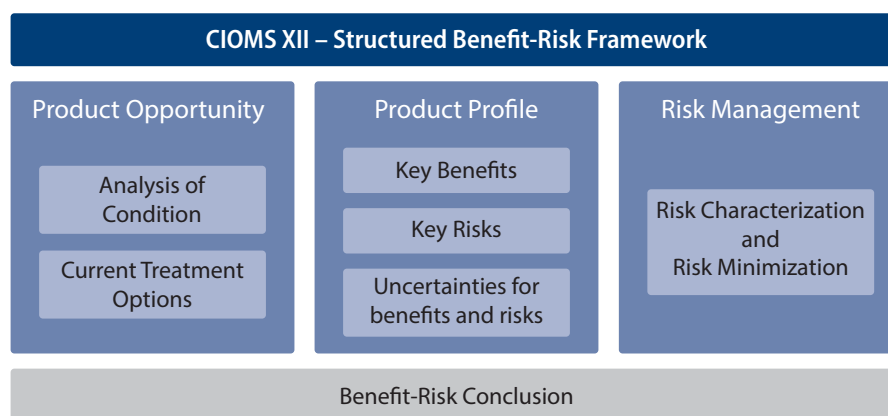
Tabelle 1: Die FDA bewilligte im Gegensatz zur EMA ein Drittel und beinahe die Hälfte aller Zulassungen von Orphan- und Non-orphan-Arzneimitteln im beschleunigten Verfahren.

36 Prozent) eine Zulassung erhielten. Die Zahlen verdeutlichen einen bekannten, und in den USA gegenüber Europa prononcierteren Trend zur Zulassung von onkologischen

Arzneimitteln ohne Vergleichsarm.

Hiermit stellt sich die Frage, welche Bedeutung und Konsequenzen sich aus der Zulassung von Arzneimittel von

## Benefit Risiko Struktur zur Zulassungsbeurteilung von zu prüfenden Arzneimitteln Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)



Quelle: [8]

Abbildung 1: Für Zulassungsbehörden stehen die Balance des Risiko-Nutzen-Profiles von neuen Medikamenten im Vordergrund. Die FDA legt ihren Fokus mehr auf verschiedene in Betracht zu ziehende Dimensionen der Benefit-Risiko-Analyse.

Studien ohne Vergleichsarmen für das angestrebte JSC von EMA und HTA-Organisationen ergeben. Inwiefern können unter den Gesichtspunkten unterschiedlicher Ansätze der Nutzenbewertung von Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen Synergien entwickelt werden, welche zu einer erhöhten Effizienz der Beurteilungsprozesse führen?

Für Zulassungsbehörden stehen die Balance des Risiko-Nutzen-Profiles von neuen Medikamenten, welche in einem strukturierten und systematischen Benefit-Risiko Bezugsrahmen begutachtet werden, ganz im Vordergrund (Abbildung 1).<sup>8</sup>

Hierbei ist es wichtig zu beachten, dass es in der Regulierung keine generell akzeptierten Methoden zur Herleitung eines Risiko-Nutzen-Profiles eines zu prüfenden Arzneimittels oder einer ‚Benefit-Risk-Ratio‘ im Vergleich zu einer alternativen Behandlung gibt.<sup>8</sup> Der Bericht der Arbeitsgrup-

pe des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschreibt verschiedene Instrumente der Risiko-Nutzen-Abwägung wie z. B. PROACT-URL (Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainties, Risk attitudes/risk tolerance, Linked decisions).

Die FDA legt hingegen ihren Fokus mehr auf verschiedene in Betracht zu ziehende Dimensionen der Benefit-Risiko-Analyse, welche mit dem Vorschlag der CIOMS zur Risiko-Nutzen-Abwägung in etwa deckungsgleich sind. Die Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgt unter Einbezug aller verfügbaren Evidenz (Totality of Evidence), welche den Kontext der Behandlungsmöglichkeiten, die Evidenz zu Nutzen und Risiko, Unsicherheit der Datenlage sowie die Optionen zur Risikominimierung und dem Risikomanagement mitbeinhaltet. Interessanterweise vermeidet EMA die Begriffe ‚Benefit‘ und ‚Risiko‘ – unter Verweis auf den Bericht

der Arbeitsgruppe CIOMS – mit dem Argument, dass „es keinen Standard oder eine weithin akzeptierte Definition der Begriffe ‚Benefit‘ und ‚Risiko‘ in der Medizin oder im Speziellen für medizinische Produkte gibt“.<sup>9</sup> Sie benutzt deshalb die Begriffe günstige Effekte und Unsicherheit über günstige Effekte sowie ungünstige Effekte und Unsicherheit über ungünstige Effekte.<sup>9</sup>

In einer systematischen Analyse quantitativer Ansätze der Risiko-Nutzen-Analyse von Zulassungsverfahren kommt die EMA zum Schluss, dass eine qualitative Beurteilung des Risiko-Nutzens in den meisten Fällen ausreichend ist. Die Hauptargumente sind, dass jedes quantitative Modell eines qualitativen Rahmens bedarf und dass die meisten quantitativen Entscheidungsmodelle für Zulassungsverfahren ungeeignet sind. EMA betrachtet lediglich drei quantitative Ansätze als ausreichend umfassend, welche eine numerische Nutzen-Risiko-Balance repräsentieren, und Nützlichkeitswerte für erwünschte und unerwünschte Effekte mit assoziierten Wahrscheinlichkeiten für die Unsicherheit der Effekte zulassen: Bayesianische Statistik, Entscheidungsbäume und Einfluss/Relevanzdiagramme (Decision trees and influence/relevance diagrams), sowie Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA).<sup>9</sup> Es überrascht deshalb nicht, dass Pinto et al in ihrer systematischen Analyse von 66 respektive 70 positiv bewerteten Anträgen zur Zulassung von onkologischen Präparaten im Zeitraum 2015 bis 2020 durch EMA und die FDA kein einziges quantitatives Benefit-Risiko-Assessment fanden.<sup>7</sup>

Demgegenüber definiert sich HTA als einen wissenschaftlichen Evidenz-basierten Prozess zur Bemessung der relativen Effektivität von neuen oder existierenden medizinischen Technologien.<sup>4</sup> HTA fokussiert insbesondere auf die Wertigkeit, Sicherheit und Kosteneffektivität neuer Technologien im Vergleich mit einem Standard und zielt auf die Quantifizierung des Zusatznutzens. Die Risikoper-

zeption von HTA-Organisationen fokussiert auf die Entscheidungsunsicherheit zur Effektivität und Sicherheit einer neuartigen Technologie oder Intervention im Vergleich zur aktuellen klinischen Praxis (Vergleichstherapie), sowie zu den finanziellen und für das Gesundheitssystem zu erwartenden Folgen bei Vergütung der neuen Technologie.<sup>10</sup> Dieser Ansatz widerspiegelt sich z. B. in der Beurteilung von AMNOG-Nutzendossiers durch den G-BA. Bei 62 AMNOG-Verfahren mit 52 Wirkstoffen und 111 indirekten Vergleichen wurde in Abwesenheit von randomisierter Evidenz die Kassenzulässigkeit bei 94 Prozent der Anträge aufgrund eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens abgelehnt.<sup>11</sup> Ebenso ist für HTA-Organisationen die Totality of Evidenz kein gangbares Konzept, da es im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch nicht randomisierte Evidenz miteinschließen würde und viele HTA-Organisationen Kosten-Effektivitäts-Analysen in die Nutzenbewertung nicht, oder nur begrenzt einfließen lassen.

### **Entscheiden unter Unsicherheit**

Die Beurteilung der Unsicherheit (uncertainty) von günstigen und ungünstigen Effekten<sup>9</sup> ist für Zulassungsbehörden ein Kernpunkt bei der Beurteilung von Arzneimitteln. Hierbei lassen sich vielen Quellen der Unsicherheit durch adäquates Trial Design und Studienmethodik sowie ausreichender Daten reduzieren. Der therapeutische Kontext, mangelnde Therapieoptionen, Schweregrad und Häufigkeit der Erkrankung können bei der Akzeptanz von Unsicherheit bei Assessments eine wichtige Rolle spielen.

Die Akzeptanz von Unsicherheit kann sich bei einer seltenen, prognostisch ungünstigen Tumorkrankheit mit limitierten Therapieoptionen sehr unterscheiden gegenüber beispielsweise einer primärpräventiven Therapie zur Behandlung eines Risikofaktors einer Kondition mit hoher Prävalenz.<sup>12</sup> Die Problematik von Decision making under

uncertainty ist jedoch insbesondere unter Betrachtung der Kriterien zu Entscheidungsfindung von Zulassungsbehörden und HTA-Organisation tiefer reichend und grundsätzlicher Natur.

Eine internationale und interdisziplinäre HTAi-DIA Working Group hat in Grundsatzüberlegungen für die systematische Identifikation und Verminderung von Unsicherheiten im Entscheidungsprozess von HTA publiziert und verschiedene Aspekte von Unsicherheit zu identifizieren versucht.<sup>13</sup> Die Arbeitsgruppe identifizierte 19 verschiedene Definitionen für Uncertainty, konnte sich aber auf keinen Konsens bezüglich einer umfassenden, für die HTA-Regulatorik zutreffenden Definition für Uncertainty einigen. In einem nächsten Schritt wurden zwölf identifizierte Aspekte, welche Unsicherheit beinhalten können („unavailable“, „inaccurate“, „conflicting“, „not understandable“, „random variation“, „information“, „prediction“, „impact“, „risk“, „relevance“, „context“, and „judgment“) in Blöcken zusammengefasst und in einer Checkliste verarbeitet, welche es erlauben soll, diejenigen Aspekte zu identifizieren, welche in einem konkreten Entscheidungsfall mit einer relevanten Unsicherheit für eine Entscheidungsfindung behaftet sind. Ein Block umfasst parametrische, epistemische und strukturierte Formen der Uncertainty, welche durch nicht verfügbare, verzerrte (biased), widersprechende oder nicht einordnungsbar Information bestimmt sind. Ein weiterer Block beinhaltet Risikoaspekte der Entscheidungsfindung, sowie die Abschätzung der Auswirkung von bestimmten Entscheidungen (oder deren Alternativen) in der Zukunft. Ein dritter Block beinhaltet kontextuelle Aspekte der mit Unsicherheit behafteten Entscheidungsfindung.

Dem Ansatz der HTAi-DIA Working Group zur Umschreibung von Uncertainty mangelt es jedoch an einer ausreichenden Systematik und theoretischen Fundierung. Djulbegovic et al<sup>14</sup> legen eine systematische Klassifikation von

Uncertainty vor, welche es besser erlaubt, die grundsätzlichen Dimensionen von Uncertainty in der Medizin zu erfassen. Sie beschreiben vier Grunddimensionen: Epistemische Unsicherheit (beinhaltet Mess-, systematische und zufällige Fehler, natürliche Variation, Anwendung von Wahrscheinlichkeiten auf den Einzelfall), subjektive Unsicherheit (beinhaltet fehlende oder übermäßige Information, widersprechende Evidenz, Ausmaß von Überzeugung, Werte und Präferenzen sowie Nicht-Übereinstimmung), Unsicherheiten des Entscheidungsmodelles und linguistische Unsicherheit (numerische Vagheit, Ambiguität, Abhängigkeit von Kontext, mangelnde Spezifität und Determination). Einige wichtige Unterschiede in der Konzeption von Unsicherheit zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen sollen in Bezugnahme auf diese Klassifikation kurz erläutert werden.

Die subjektive Dimension von Unsicherheit in Entscheidungsprozessen von Zulassungsbehörde und HTA-Organisation unterscheidet sich im Ausmaß von Überzeugungen, Werten und Präferenzen. Zulassungsbehörden stellen bei der Risiko-Nutzen-Bestimmung, im Sinne eines Risk-Risk Trade-offs,<sup>15</sup> das Risiko eine Kondition nicht oder mit einer gängigen Standardtherapie zu behandeln, dem Risiko die Kondition mit einer neuen Therapie zu behandeln gegenüber (Abbildung 2).<sup>15</sup> Bei Zulassungsentscheidungen in der Onkologie sind Regulatoren angesichts des Bedarfs (Unmet Needs), Schweregrad der Erkrankung und begrenzter alternativer Behandlungsmöglichkeiten risikofreudiger, Unsicherheit bei Zulassungsentscheidungen anzunehmen. Dies verdeutlicht die Zunahme von Zulassungen durch Single arm-Phase II-III-Studien, welche Evidenz in einem therapeutischen Umfeld generieren, das nicht mit Equipoise vereinbar ist.<sup>16</sup>

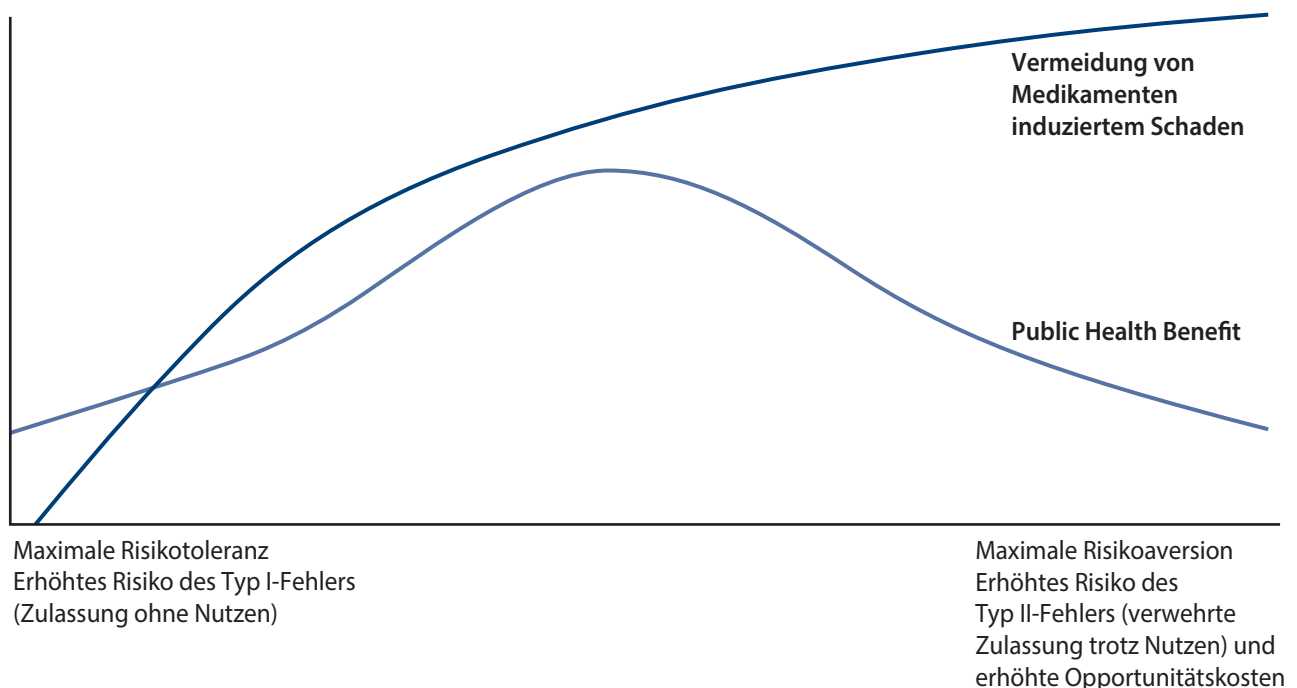
Demgegenüber sind HTA-Organisationen risikoaverser und stellen den quantifizierbaren Zusatznutzen im Ver-

gleich zu einem akzeptieren Standard und die Schadensbegrenzung durch Nebenwirkungen in den Vordergrund. Risikoaversion und Verschiebung nach rechts in Abbildung 3, jenseits des maximalen Punktes für Effizienz, erhöht mit zunehmender Risikoaversion den Datenbedarf, was Forschungskosten und Opportunitätskosten in die Höhe treibt. HTA-Organisationen gehen zudem von Equipose d.h. einer maximalen Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit einer Indexbehandlung gegenüber Behandlungsalternativen aus.<sup>16</sup> So gesehen hat gemäß Djulbegovic Equipoi-

se eine „sehr spezifische Interpretation in Bezug auf gleichwertige Annahmen oder Unsicherheiten bezüglich relativer Therapieeffekte alternativer Behandlungen“,<sup>16</sup> die für Zulassungsbehörden bei zunehmender Zahl von neuen und individualisierten Behandlungsmethoden in der Onkologie nicht primär entscheidungstragend sind.

Aus oben Gesagtem lässt sich desweiteren folgern, dass die Entscheidungsfindung von Zulassungsverfahren von Regulatorik und HTA-Organisationen als Kontext bestimmte Prozesse zu verstehen sind, die sich über die gesamte

### Public Health Benefits versus Risikoaversion bei der Zulassung von Arzneimitteln



Quelle: [15]

Abbildung 2: Die subjektive Dimension von Unsicherheit in Entscheidungsprozessen von Zulassungsbehörde und HTA-Organisation unterscheidet sich im Ausmaß von Überzeugungen, Werten und Präferenzen.

Lebensspanne eines medizinischen Produktes ausdehnen, und sich gemäß Djulbegovic et al. linguistischer Unsicherheit zuordnen lassen. Wahrscheinlichkeitstheorien zur Quantifizierung und Minimierung von Unsicherheit können zu Entscheidungsfindungen beitragen, stellen aber nur einen – wenn auch wichtigen – Aspekt (epistemischer) Unsicherheit dar.<sup>17 14</sup> Die Ursachen („causes“) von Unsicherheit beeinflussen den Informationsfluss zwischen dem zu analysierenden oder beobachtendem System oder Phänomen, welches Unsicherheit ‚generiert‘ und der Wahl des Modells zur Taxonomie von Unsicherheit.<sup>17</sup> Eine Vereinheitlichung der Prozesse von Zulassung und HTA-Organisation für JSC kann jedoch nur erfolgreich sein, wenn die Unterschiede der Kontextualität von Unsicherheit und der Taxonomie von Unsicherheit für die jeweiligen Stakeholder explizit gemacht werden.

Was heißt dies nun konkret für den JSC-Prozess von onkologischen Arzneimitteln? Für eine Einschätzung bedarf es vorab einiger weiterer Informationen zu den neu geplanten administrativen Prozessen des JSC-Prozesses. Für die Übergangsperiode 2023 bis 2025 kann ein Antragsteller nur dann eine Konsultation erreichen, sofern zwei HTA-Organisationen von Mitgliedsstaaten ihr Interesse an einem Antrag äußern. Die Rolle der beiden involvierten HTA-Organisationen bleibt offen und reicht von einer aktiven Partizipation, oder einer Beratung zu rein nationalen Kriterien für den Zulassungsprozess bis zu einem Beobachtungsstatus, der sämtliche Beratungsschritte der zweiten involvierten HTA-Organisation überlässt.

Dem Antragsteller steht hierbei keine Wahlmöglichkeit der HTA-Organisation zu. Zudem ist eine Konsultation für eine Beratung zu Marktautorisierung, Vergütung und Evidenzgenerierung nach Zulassung nur möglich bei gleichzeitigem Wunsch einer Diskussion über das Design der Zulassungsstudie. Dieses Vorgehen ist für den Antragstel-

ler mit beachtlichen und teilweise zusätzlichen Unsicherheiten gegenüber den vorhergehenden Modellen der parallelen Konsultation behaftet, da er u.a. gleichzeitig mit zwei unterschiedlichen HTA-Organisationen mit eventuell divergierenden Sichtweisen in Konsultation steht.

Im Vordergrund der JSC steht die Beratung zu den einzelnen Punkten der PICO-Fragestellung. Unsicherheiten zur Intervention können in der Beurteilung durch beide Organisationen insbesondere bei Therapien auftreten, welche hochspezifisch auf eine bestimmte Patientenuntergruppe zielen, oder solche, welche in Kombination mit einem anderen Therapeutikum verabreicht werden. Die Einflussmöglichkeit von HTA-Organisationen auf das Design der Zulassungsstudie trägt neben den technischen organisatorischen Fragen zur Möglichkeit randomisierter Vergleiche, das zusätzliche Risiko mit sich, schwer zu vereinbarender Unterschiede der Stakeholder in der Risikoakzeptanz und im Umgang mit Unsicherheit in Entscheidungsprozessen. Es muss angenommen werden, dass HTA-Organisationen einarmigen Phase II/III-Studien überwiegend ablehnend gegenüberstehen und fachlich stark gefordert sind, akzeptable Methoden von indirekten, auf externen Kontrollen beruhenden Vergleichen zu formulieren und in HTA-Dossiers zuzulassen.

Die Teilnahme von zwei unterschiedlichen HTA-Organisationen am Beratungsprozess kann zu weiteren Divergenzen bei der Beurteilung adäquater Vergleichsbehandlungen führen. Währenddem für die Zulassungsbehörde validierte Surrogatmarker eine Möglichkeit einer (bedingten) Zulassung bieten, sind Surrogatmarker für HTA-Organisationen von sekundärer Bedeutung. Dies wiederum hat erhebliche Auswirkungen auf die Konsultation und Diskussion zu Planung und Design der relevanten Zulassungsstudie. Ein weiterer wichtiger Punkt der JSC ist der Umgang mit zusätzlichem Informationsgewinn zwischen Design

und Durchführung der pivotalen Zulassungsstudie und Fragen adäquater Kontrollvergleiche.

Beispielsweise kann eine randomisierte Phase III-Studie zum Zeitpunkt des Vergütungsantrags aufgrund paralleler Behandlungsfortschritte nicht mehr die beste verfügbare Vergleichsbehandlung beinhalten und deshalb im HTA-Verfahren als nur bedingt relevant abgelehnt werden. Konzepte zum Umgang mit Unsicherheit in der Konsultationsphase von Zulassungsbehörde und HTA-Organisationen in dieser konkreten Situation sind zwingend, da davon ausgegangen werden kann, dass das geschilderte Szenarium immer häufiger auftreten wird.

### Schlussfolgerungen

Beim gegenwärtigen Entwicklungsstand der JSC von Zulassungsbehörde und HTA-Organisationen muss der Antragsteller mit zusätzlichen Unwägbarkeiten, Unsicherheiten und verlängerten Vorbereitungszeiten für den Beratungsprozess und die Zulassung rechnen.

Ein grundlegendes Problem der JSC ist die unzureichende und ungenügend explizite und transparente Beschreibung der kontextuellen Perspektiven sowie der Charakterisierung der Prozesse zur Entscheidungsfindung bei Unsicherheit von Zulassungsbehörde und HTA-Organisationen. Eine Vereinheitlichung des parallelen Konsultationsprozesses bedeutet nur dann einen Fortschritt, wenn er tatsächlich Synergien freisetzt, Ressourcen spart und insbesondere einen Zeitgewinn darstellt. Befürchtung beim aktuellen Planungsstand, dass JSC für Antragsteller nur begrenzt Informationsgewinn und Planungssicherheit schafft, jedoch mit Mehraufwand und Zeitverlust verbunden sein kann, sind nicht unbegründet.

Der Umgang mit Risiko und die Bereitschaft Risiko in Kauf zu nehmen ist auch gesellschaftlich determiniert. Es ist völlig einsehbar, dass die Risikobereitschaft und die Per-

zeption von Risiko von Patienten und Patientinnen insbesondere bei gravierenden Krankheiten eine andere ist, als diejenige von Behandelnden, regulatorischen Behörden oder der Öffentlichkeit. Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sollten sich im Klaren sein, dass Entscheidungsfindung unter Unsicherheit in der klinischen Medizin Alltag ist. Unsicherheit in der klinischen Medizin ist erfahrungsbedingt und umschreibt, wenn sie sich durch Selbstreflexion und lebenslange Lernbereitschaft auszeichnet als das, was man ‚Heilkunst‘ bezeichnen könnte. Weiter gilt, dass Unsicherheit auch ein Muster des Erfolgs in der Medizin bestimmt und neue klinische Erkenntnisse vorantreibt.<sup>15</sup>

### Literatur

<sup>1</sup> Agency EM. Priority topics for European collaboration between regulators and health technology assessment bodies. April 6 2021.

<sup>2</sup> Cooperation between regulators and HTA bodies creates synergies [press release]. 14. April 2016.

<sup>3</sup> Report on the implementation of the EMA-EUnetHTA work plan 2017-2021. 2021. <https://go.sn.pub/4tp3dj>. Accessed March 1, 2024.

<sup>4</sup> European Health and Digital Executive Agency (HaDEA) HA-EHSF. Service Contract for the Provision of Joint Health Technology Assessment (HTA) Work Supporting the Continuation of EU Cooperation on HTA. In: 16/09/2021.

<sup>5</sup> Agency EM. Rybrevant; CHMP assessment report [online]. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report\\_enpdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_enpdf) 2021.

<sup>6</sup> Guidance on Parallel EMA/EUnetHTA 21 Joint Scientific Consultation. September 6, 2024. <https://go.sn.pub/jörkjp>. Accessed March 1, 2024.

<sup>7</sup> Pinto CA, Balantac Z, Mt-Isa S, et al. Regulatory benefit-risk assessment of oncology drugs: A systematic review of FDA and EMA approvals. *Drug Discov Today*. 2023;28(10):103719.

<sup>8</sup> report CfIOoMSCWG. Benefit-risk balance for medicinal products (draft report). Geneva Switzerland June 12, 2023.

<sup>9</sup> Benefit-risk methodology project Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment 31. August 2010. <https://go.sn.pub/q2vg9b>. Accessed March 1, 2024.

<sup>10</sup> Grimm SE, Strong M, Brennan A, Wailoo AJ. The HTA Risk Analysis Chart: Visualising the Need for and Potential Value of Managed Entry Agreements in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(12):1287-1296.

<sup>11</sup> Werner SL, L. Rasch, A. Merkesdal, S. Ruof, J. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. *Gesundh ökon Qual manag*. 2020;25(011):24-36.



<sup>12</sup> Benefit-Risk Assessment for New Drug and Biological Products Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 2023. <https://go.sn.pub/qxhi1p>. Accessed March 1, 2024.

<sup>13</sup> Hogervorst MA, Vreman R, Heikkinen I, et al. Uncertainty management in regulatory and health technology assessment decision-making on drugs: guidance of the HTAI-DIA Working Group. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e40.

<sup>14</sup> Djulbegovic BH, I.; Greenland, S. Uncertainty in Clinical Medicine. In: Gifford FVE, Dov M. Gabbay, Paul Thagard and John Woods. General Editors., ed. *Handbook of the Philosophy of Science. Volume 16: Philosophy of Medicine*. Vol 16. Elsevier 2011:300-356.

<sup>15</sup> Eichler HG, Bloechl-Daum B, Brasseur D, et al. The risks of risk aversion in drug regulation. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(12):907-916.

<sup>16</sup> Djulbegovic B. Articulating and responding to uncertainties in clinical research. *J Med Philos*. 2007;32(2):79-98.

<sup>17</sup> Zimmermann H-J. An application-oriented view of modeling uncertainty. *European Journal of Operational Research*. 2000;122(190-8).

# Daten und Evidenz auf dem Weg in die klinische Forschung

Prof. Dr. Christof von Kalle | BIH-Chair für Klinisch-Translationale Wissenschaften und Gründungsdirektor des gemeinsamen Clinical Study Centers von BIH und Charité | Dr. Mona Rams, Dr. Stefanie Rudolph | Clinical Study Center des Berlin Institute of Health (BIH) at Charité

*Die Evidenzbasierte Medizin vereint wissenschaftliche Erkenntnisse aus verschiedenen Forschungsbereichen, mit dem Ziel die Gesundheit und Lebensqualität der Menschen zu verbessern. Klinische Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), gelten als Goldstandard zur Bewertung von Interventionen und liefern robuste Evidenz für Ursache-Wirkungs-Beziehungen. Dennoch stoßen RCTs aufgrund praktischer und ethischer Gründe an ihre Grenzen. Die zunehmende Verfügbarkeit von Daten und Fortschritte im Bereich der Künstlichen Intelligenz (KI) eröffnen neue Möglichkeiten für die medizinische Forschung und Patientenversorgung. Real-World-Daten (RWD) ermöglichen Einblicke in die langfristigen und realitätsnahen Auswirkungen von Therapien. In Kombination mit KI-gestützten Analysen und modernen statistischen Verfahren haben RWD das Potenzial, RCTs umfassend zu ergänzen. Um dieses zu gewährleisten, sollten zukünftig die Daten und Ergebnisse jeder medizinischen Intervention digital verarbeitet und ausgewertet werden. Dadurch könnten die Entwicklung individualisierter Therapien und die Effizienz der Gesundheitsversorgung erheblich gesteigert werden.*

**Einführung: Mit evidenzbasierter Medizin durch die Komplexität des Gesundheitswesens navigieren**

Die medizinische Forschung hat ein übergeordnetes Ziel: die Gesundheit und Lebensqualität von Menschen zu verbessern. Um dies zu erreichen, werden zum einen Krankheitsmechanismen erforscht und zum anderen mögliche Interventionen entwickelt und im Anschluss auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Ein Eckpfeiler der medizinischen Forschung ist die evidenzbasierte Medizin (EbM), die darauf abzielt, die bestmöglichen Behandlungsentscheidungen auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zu treffen. Dieser Ansatz stützt sich auf eine Vielfalt von Forschungsmethoden, von der Grundlagenforschung im Labor bis hin zu klinischen Studien am Patienten.

In der Grundlagenwissenschaft gilt seit jeher der gemessene Wert aus Experimenten als höchste Form der Evidenz. Auch in der evidenzbasierten Medizin bildet die Grundlagenforschung das Fundament für ein tiefergehendes Verständnis der Funktionsweise potenzieller Therapien auf molekularer und zellulärer Ebene. Gemäß diesem Konzept werden grundlegende Mechanismen von Krankheiten und potenziellen therapeutischen Zielen experimentell im Labor untersucht. Die medizinische Grundlagenforschung umfasst häufig In-vitro-Studien, wie die Untersuchung der Rezeptorbindung auf molekularer Ebene, Zellkulturanalysen und präklinische In-vivo-Modelle.

Zwar stellen die Ergebnisse der Grundlagenforschung eine sehr klare Form der Evidenz dar, lassen sich aber selten direkt auf Anwendungen in lebenden Systemen übertragen, weshalb die erfolgversprechendsten Erkenntnisse weiter in der präklinischen und klinischen Forschung durch korrelative Forschung untersucht werden. Die präklinische Forschung, die den klinischen Studien vorausgeht,

bildet die Brücke zwischen der Grundlagenforschung und der Anwendung beim Menschen. Ihr Fokus liegt auf der Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit von Mechanismen, Medikamenten oder Behandlungen, insbesondere in Hinblick auf physiologische oder molekulare Endpunkte. Dabei werden strenge Kontrollbedingungen angewendet.

Primär nutzt die präklinische Forschung Labor- oder Tiermodelle. Doch ähnlich wie in der Grundlagenforschung ist die Übertragung präklinischer Erkenntnisse auf den Menschen ebenfalls herausfordernd, da die Ergebnisse aus Tierstudien nicht immer direkt auf den Menschen übertragbar sind. Die Extrapolation von Ergebnissen aus präklinischen Studien auf menschliche Populationen erfordert daher eine sorgfältige Berücksichtigung von physiolo-

gischen Unterschieden, genetischen Variationen und art-spezifischen Reaktionen auf Therapien. Hinzukommt, dass die statistische Analyse häufig auf begrenzten Daten aus Laboruntersuchungen, Bildgebungsstudien und molekularen Essays basiert, wobei Annahmen über Normalverteilung, Homogenität der Varianz sowie Unabhängigkeit und Randomisierung getroffen werden.

Im Anschluss an die Grundlagen- und präklinische Forschung bewertet die klinische Forschung die Sicherheit, Wirksamkeit und Effektivität von Behandlungen, Arzneimitteln, Diagnoseinstrumenten und Interventionen direkt in menschlichen Populationen. Im Mittelpunkt stehen patientenzentrierte Ergebnisse wie Überleben und Lebensqualität. Zu den Herausforderungen gehören ethische



**Prof. Dr. Christof von Kalle** ist seit Juni 2019 BIH-Chair für Klinisch-Translationale Wissenschaften und Gründungsdirektor des gemeinsamen Clinical Study Centers des Berlin Institute of Health at Charité (BIH) und Charité – Universitätsmedizin Berlin. Der Wissenschaftler mit klinischem Hintergrund in der Hämatologie/Onkologie ist seit 2024 Sachverständiger im Aufsichtsrat des Universitätsklinikums Freiburg und war von 2019 bis 2023 Mitglied im Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Zuvor war er von 2005 bis 2018 Gründungsdirektor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg.



**Dr. Stefanie Rudolph** ist Biologin und arbeitet seit 2019 als wissenschaftliche Referentin am Clinical Study Center des Berlin Institute of Health (BIH) at Charité insbesondere mit dem Fokus auf Digitalisierungsprozesse im onkologischen Kontext. Zuvor war sie am NCT Heidelberg tätig.

**Dr. Mona Rams** studierte Bioinformatik und promovierte in diesem Fachbereich mit einem Schwerpunkt auf maschinellem Lernen und Algorithmenentwicklung für die Präzisionsonkologie. Seit 2023 ist sie wissenschaftliche Referentin am Clinical Study Center des Berlin Institute of Health (BIH) at Charité.

## Gegenüberstellung der Eigenschaften von RCTs und RWD-Studien

Merkmal	RCTs	RWD-Studien
Ziel	Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit sammeln	Langzeitwirkungen, Alltagsanwendung, seltene Ereignisse
Design	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie	I. d. R. retrospektive Beobachtungsstudie
Datenquelle	Datenerhebung während Studiendurchführung	Routinemäßige Gesundheitsdaten, Registerdaten
Stichprobengröße	Relativ klein, kontrollierte Auswahl der Teilnehmer	Potenzial sehr groß, repräsentative Stichproben aus der realen Welt
Anwendungsbereiche	Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Therapien	Generierung von Hypothesen, Identifizierung von Risikofaktoren, Bewertung der Langzeiteffekte
Kosten	Hohe Kosten aufgrund von Rekrutierung, Intervention und Datenerhebung	Relativ geringere Kosten, da Daten aus bestehenden Quellen verwendet werden
Zeitaufwand	Lange Zeit bis zur Ergebnisfindung	Schnellere Zeitrahmen bis zur Ergebnisfindung
Vorhandensein von Kontrollgruppen	Ja	In einigen Fällen nicht anwendbar
Stärken	Hohe interne Validität, starke Kausalitätsaussagen möglich	Hohe externe Validität, repräsentative Ergebnisse für die reale Welt
Schwächen	Begrenzte Verallgemeinerbarkeit, hohe Kosten, langer Zeitaufwand	Höheres Risiko für Selektionsbias, geringe Möglichkeiten zur Intervention

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Die Tabelle zeigt einen Vergleich verschiedener Merkmale von Randomized Controlled Trials (RCTs) und Real-World-Daten-Studien.

Erwägungen im Zusammenhang mit der Rekrutierung von Patienten, die Variabilität innerhalb menschlicher Populationen und verschiedene Störfaktoren wie Komorbiditäten und Lebensstil, da sie die Ergebnisse beeinflussen können. Die Datenerhebung umfasst eine Vielzahl von Variablen, einschließlich standardisierter Assessmentverfahren, medizinischer Aufzeichnungen und von Patienten gemeldeter Ergebnisse. Diese Vielfalt an Messpunkten aber auch fehlende Daten, Daten-Ausreißer sowie das Vorhandensein von Störvariablen und Verzerrungen stellen häufige

Herausforderungen dar, die die Datenanalyse erschweren und oft komplexe statistische Annahmen erfordern.

### Der Goldstandard: Randomisierte kontrollierte Studien in der klinischen Forschung und deren Limitationen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als der Goldstandard in der klinischen Forschung, da sie die solidesten Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen liefern. Ihr Design zielt speziell darauf ab, den Einfluss der oben genannten Störfaktoren durch Ran-

domisierung zu minimieren und eine klare Ursache-Wirkung-Beziehung zwischen der Intervention und den beobachteten Ergebnissen herzustellen.

Die Randomisierung stellt eine grundlegende Komponente von RCTs dar. Dabei werden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Interventionsgruppe erhält die untersuchte Behandlung, während die Kontrollgruppe ein Placebo, eine Standardbehandlung oder keine Intervention erhält. Die Randomisierung trägt dazu bei, potenzielle Störfaktoren wie zugrunde liegende Gesundheitszustände oder Lebensgewohnheiten zu kontrollieren, die die Ergebnisse beeinflussen könnten. Durch die Maskierung der Behandlungszuteilung vor den Teilnehmern und Forschern verringert eine Verblindung soweit möglich die Erkennungs- und Leistungsverzerrung.

RCTs bieten erhebliche Vorteile. Sie ermöglichen eine präzise Messung der Wirksamkeit der Behandlung und der kurzfristigen Toxizität in einem streng kontrollierten Umfeld. Dies ermöglicht eindeutige Vergleiche zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe und liefert einen starken Beweis für Ursache-Wirkung-Beziehungen im Gesundheitswesen.

Dennoch sind RCTs nicht uneingeschränkt für alle Situationen anwendbar. Es können sich ethische Überlegungen ergeben, die gegen die Durchführung von RCTs sprechen, insbesondere wenn der Kontrollgruppe bewährte nützliche Behandlungen vorenthalten werden. Darüber hinaus können die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Teilnehmern, die Gewährleistung einer ordnungsgemäßen Verblindung und die hohen Kosten von RCTs hohe praktische Herausforderungen darstellen.

Zudem kann das kontrollierte Umfeld von RCTs die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die reale klinische Praxis einschränken: Die große Variabilität der Patienten-

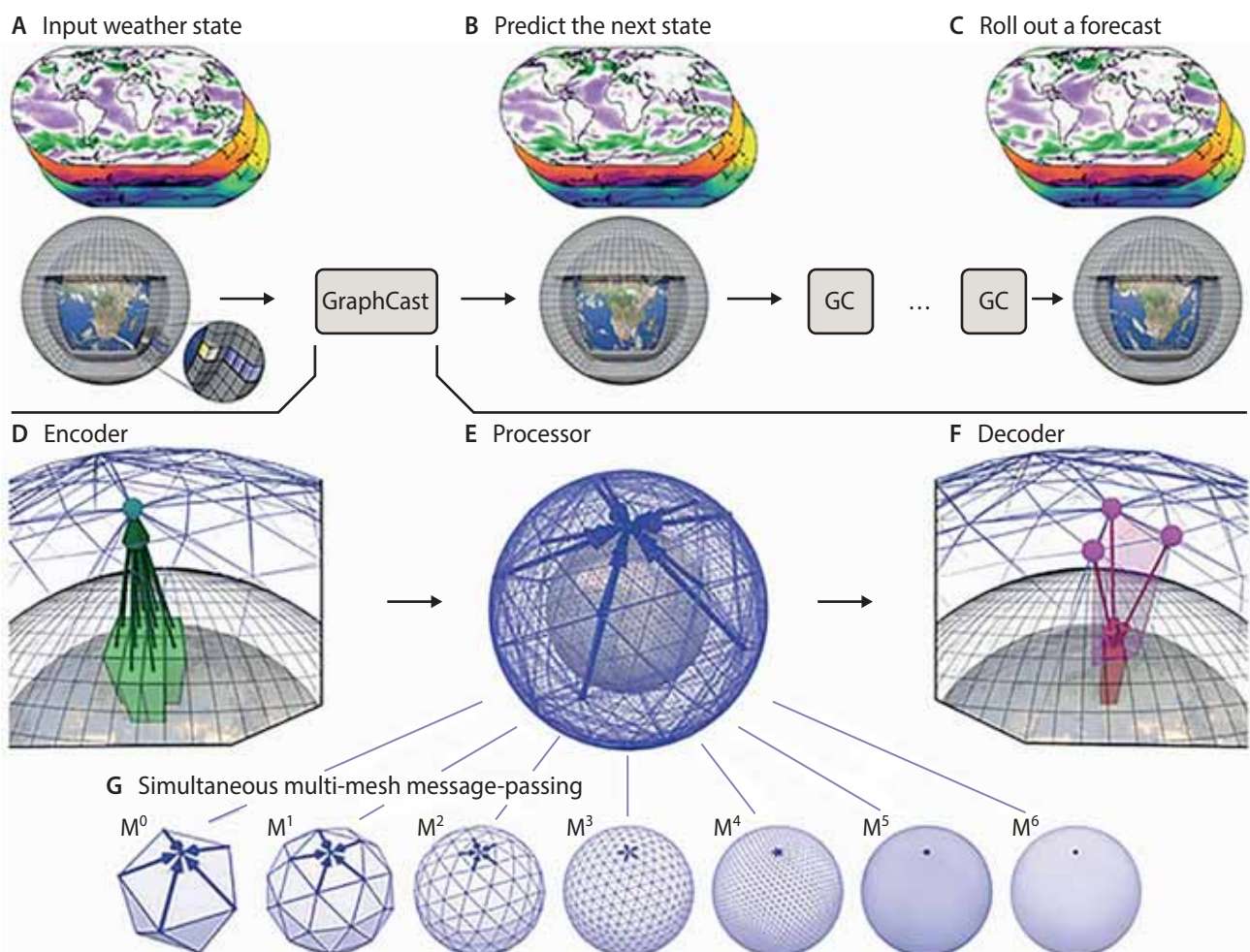
populationen, z.B. hinsichtlich der ethnischen Vielfalt oder des Gesundheitszustands, kann in der Regel nicht in vollem Umfang abgebildet werden. Auch die strikte Einhaltung von Behandlungsprotokollen kann die Übertragung und Anwendbarkeit in der realen Welt einschränken. Nicht zuletzt kann zum Beispiel die Untersuchung seltener Krankheiten durch RCTs aufgrund der begrenzten Anzahl verfügbarer Patienten schwierig sein, was die Gewinnung statistisch signifikanter Daten in diesem Fall schwierig gestaltet oder unter Umständen sogar unmöglich macht (Wicherski et al., 2023).

### **Real-World-Daten (RWD)**

Aufgrund der genannten Einschränkungen von RCTs bedarf es für einen Fortschritt der klinischen Forschung dringend weiterer Herangehensweisen zur Gewinnung statistisch signifikanter Ergebnisse im klinischen Kontext. Ein Ansatzpunkt ist dabei die Analyse von Real-World-Daten (RWD). RWD umfassen alltägliche Gesundheitsdaten, die nicht für Forschungszwecke erhoben, sondern routinemäßig im Laufe der Patientenversorgung anfallen oder aus anderen Quellen stammen können. Dazu gehören beispielsweise elektronische Patientenakten, Abrechnungsdaten, Daten aus Registern oder Informationen von tragbaren Geräten in Verbindung mit Gesundheits-Apps. Diese Daten spiegeln die wahre Vielfalt der Patientenpopulation wider, inklusive Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und die tatsächliche Anwendung von Medikamenten in der Praxis.

Die Analyse von RWD bietet einige Vorteile gegenüber RCTs (siehe Abbildung 1). Zum einen können über RWD-Studien Erkenntnisse zu Langzeitwirkungen gewonnen werden, was in RCTs aus Kostengründen häufig nicht möglich ist. Hinzukommt, dass RWD unter Real-Bedingungen erhoben wurden und Ergebnisse somit unter Umständen

## KI und komplexe Zusammenhänge: Erfolge in der Wettervorhersage und Chancen für die Medizin



Quelle: Lam et al., 2023

Abbildung 2: Methoden basierend auf Künstlicher Intelligenz finden in zahlreichen Bereichen Anwendung. Die Abbildung zeigt ein Beispiel für den Einsatz künstlicher Intelligenz in der Wettervorhersage anhand der Methode GraphCast (Lam et al., 2023). GraphCast nutzt Mustererkennung in komplexen Wetterdaten, um präzise Vorhersagen zu erstellen. In 90 Prozent der Fälle übertraf GraphCast die Genauigkeit herkömmlicher Wettermodelle auf Supercomputernetzwerken. Der Erfolg von GraphCast zeigt das Potenzial von KI für die Analyse komplexer Systeme zur Erkennung nicht zufälliger Zusammenhänge und Muster. Es ist naheliegend, dass ähnliche Technologien in Zukunft auch in der Medizin bisherige statistische Analyseverfahren auf ähnliche Weise ergänzen oder ersetzen können. Dies kann zum Beispiel dazu beitragen, Krankheiten schneller zu identifizieren und individuelle Behandlungsstrategien in komplexen Datenfeldern auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

besser auf die praktische Anwendung beim Patienten übertragbar sind. Ein zusätzlicher Nutzen ist die Option auf Erkenntnisse zu seltenen Nebenwirkungen, die in RCTs aufgrund der kontrollierten Umgebung und begrenzten Teilnehmerzahl verborgen bleiben können. Außerdem bieten RWD insbesondere bei seltenen Erkrankungen eine Möglichkeit, überhaupt einen ausreichend großen Umfang an Daten zu erlangen.

Trotz der weitreichenden Möglichkeiten, die RWD bieten, stellt die Erhebung einer großen Menge von Daten mit dem benötigten Informationsgehalt zur Beantwortung einer spezifischen Forschungsfrage eine große Herausforderung dar. Vor allem die Beschaffung entsprechend detaillierter Informationen, wie z. B. die umfassende Erfassung von Teilnehmermerkmalen und der eindeutige Bezug von beobachteten Ergebnissen zur untersuchten Therapie, ist außerhalb der kontrollierten Umgebung von RCTs oft herausfordernd. Zum jetzigen Zeitpunkt ist ein weiterer Nachteil von RWD oftmals die Datenqualität, die aufgrund unterschiedlicher Erfassungspraktiken in verschiedenen Einrichtungen sowie aufgrund der unterschiedlichen Zweckbestimmungen (beispielsweise Abrechnungsdaten) sehr variabel oder systematisch fehlerhaft sein kann. Daten können zudem fehlen oder inkonsistent vorliegen.

Auch wenn die Herausforderungen in der Auswertung von RWD berücksichtigt werden müssen, ist das enorme Potenzial von RWD-Studien für die klinische Forschung erheblich. Mit einer steigenden Verfügbarkeit und verbesserten Datenqualität von RWD sowie der Entwicklung neuer statistischer Analysemethoden werden RWD-Analysen zu einem immer wichtigeren Instrument auf dem Weg zu einer wirklich umfassenden Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien (Wicherski et al., 2023).

### **Real-World-Daten für Gesundheitstechnologiebewertung nutzen**

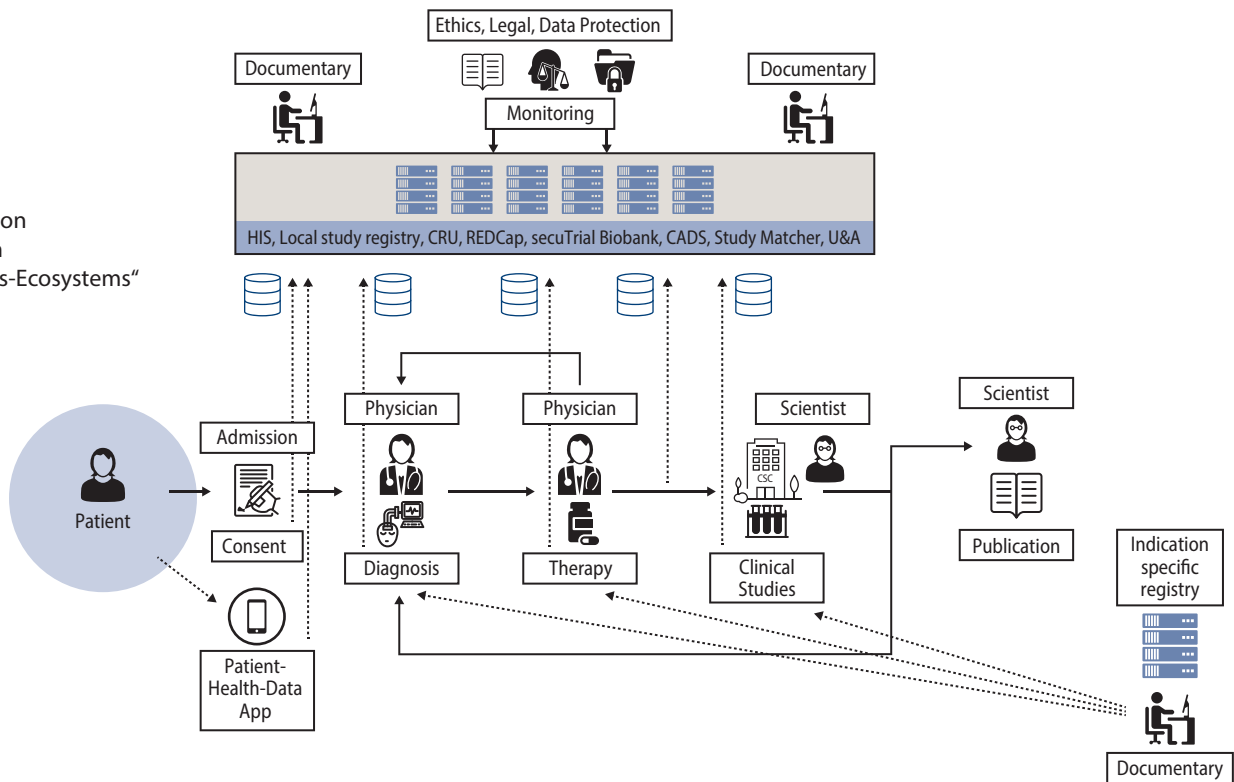
Nach heutigem Verständnis sind RCTs für die Bewertung und Zulassung von neuen Gesundheitstechnologien weiterhin zu bevorzugen. Aber es gibt bereits einige Beispiele, in denen RWD-Analysen hinzugezogen wurden. Für die Zulassung der COVID-19-Impfstoffe Comirnaty® und Vaxzevria® lieferten bestehende RCTs keine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit bei Personen über 60 Jahren. Für eine umfassende Bewertung wurden daher RWD ausgewertet. Die RWD stammten aus elektronischen Gesundheitsakten aus Schottland, die Daten zu Hausarztversorgung, Labortests, Krankenhausaufenthalten und dem Sterberegister enthält. In Kombination mit Daten aus Impfgestern konnte hier eine prospektive Kohortenstudie in Echtzeit durchgeführt werden. Ein weiteres Beispiel ist Blnatumomab, ein Krebsmedikament. Hier ergänzte eine historische Vergleichsgruppe, basierend auf gepoolten RWD, die einarmige klinische Studie. Diese zusätzlichen Daten trugen maßgeblich zur Beschleunigung des Zulassungsverfahrens bei (Wicherski and Haenisch, 2024).

Die obigen Beispiele verdeutlichen, dass die Auswertung von RWD ein differenzierteres Bild der Wirksamkeit und Sicherheit von Gesundheitstechnologien ermöglichen und so fundiertere Entscheidungen für die Patientenversorgung getroffen werden können. Um das volle Potenzial von RWD auszuschöpfen, muss sich die Qualität dieser Daten weiter verbessern, relevante RWD-Quellen müssen leichter und umfassender zugänglich gemacht, Methoden zur Bewertung von RWD müssen weiterentwickelt und die Bedeutung von RWD in der Zulassungspraxis muss stärker etabliert werden.





Transformation  
des digitalen  
„Gesundheits-Ecosystems“



© Symbole: Flaticons.com

Im rechten Teil der Abbildung ist die Idealstruktur als Zukunftsstrategie eines solchen Systems visualisiert. Datenströme aus Versorgung, Studien und Gesundheitsdaten aus dem Alltag werden in einem patientenzentrierten Datenrückgrat interoperabel erfasst, und dem Wunsch und Erfordernissen des Patienten entsprechend für Behandlung, Forschung und Qualitätssicherung zur Verfügung gestellt.

der Lage, völlig neue Daten in komplexen Analogieschlüssen zu generieren. So kann sie beispielsweise Bilder kreieren, die einem bestimmten Stil nachempfunden sind, oder neue Musikstücke komponieren. Eine weitere wichtige Richtung der KI sind Large Language Models (LLMs). Diese

basieren auf der Verarbeitung natürlicher Sprache und ermöglichen eine Kommunikation mit Maschinen in menschlicher Sprache und Denkweise. LLMs haben den Zugang zu KI-Methoden für viele Menschen und die Wissenschaft deutlich vereinfacht.

Dank LLMs können Wissenschaftler und Entwickler nun leistungsstarke KI-Tools nutzen und diese in ihre Arbeit integrieren, ohne auf teure Supercomputer angewiesen zu sein. Ein Beispiel hierfür kommt aus der Meteorologie: Mittlerweile können KI-Systeme im Laptopformat blitzschnelle Prognosen zur Wettervorhersage erstellen, die den Vorhersagen der Wetterdienste in nichts nachstehen (Voosen, 2023; siehe Abbildung 2). Ein weiteres Beispiel stammt aus der Chemie: Ein KI-Chatbot zeigte starke Leistungen bei der Vorhersage chemischer Eigenschaften und Reaktionen (Jablonka et al., 2024). Sogar Entschlüsselung historischer Dokumente profitiert von der KI, die erstmals Passagen einer zusammengerollten Papyrusrolle aus Herkulaneum entschlüsselte (Marchant, 2024).

Obige Beispiele verdeutlichen, dass Multidisziplinarität für KI keine Herausforderung darstellt. Auch in der klinischen Forschung hat sie bereits Einzug gehalten. So kann KI auf allen Ebenen von klinischen Studien aber auch generell in der Vorsorge und Behandlung von Patienten einen wertvollen Beitrag zum Nutzen der Patienten leisten. Es konnte gezeigt werden, dass, im Vergleich zum manuellen Screening, KI ein vergleichbares, wenn nicht sogar besseres Screening zum Patienteneinschluss in onkologischen Studien durchführt. Dabei ist die KI aufgrund der Zeiterparnis und des verringerten Personalaufwandes dabei noch äußerst effizient (Chow et al., 2023). Ähnlich zum früher genannten Beispiel der Vorhersage chemischer Eigenschaften kann KI auch dafür genutzt werden, beispielsweise Antikörper für therapeutische Zwecke zu verbessern (Callaway, 2023).

Ein weiteres Anwendungsfeld für KI kann die Vorsorge darstellen. Nach dem Trainieren eines ChatGPT-ähnlichen Basis-Modells konnten Wissenschaftler anhand von unmarkierten Netzhautbildern Augenkrankheiten erkennen. Dieses Modell bietet die Anpassung für verschiedene Anwen-

dungen und kann beispielsweise auch das Parkinson-Risiko evaluieren (Zhou et al., 2023). Weitere Beispiele für eine zukünftige Nutzung von KI im Umfeld von klinischen Studien gibt es in der Pharmakovigilanz (Edrees et al., 2022) sowie im Bereich der Datenkuratierung und Nutzung für die klinische Forschung (Wu et al., 2024). Um zusätzlich das Vertrauen in KI-gestützte Systeme zu erhöhen, gibt es inzwischen auch Ansätze, die KI ihre Entscheidungen nachvollziehbar erklären zu lassen, wie beispielsweise die Begründung hinter der Diagnose eines Melanomas (Chanda et al., 2024).

Ebenfalls kann KI auch Forschungseinrichtungen und klinische Studienzentren in vielerlei Hinsicht unterstützen. Das Clinical Study Center am Berlin Institute of Health at Charité (BIH) arbeitet an KI-Anwendungen, um beispielsweise die Entwicklung von standardisierten Studienprotokollen zu unterstützen, die Datenqualität zu verbessern und Patienten im Rahmen eines erweiterten Einverständnisprozesses (Broad Consent) umfassender zu informieren und in ihre Behandlungsentscheidungen einzubinden.

### **Datenqualität und Datennutzung**

Hochwertige Daten und deren effektive Nutzung sind der Schlüssel für eine erfolgreiche medizinische Forschung. Um diese Ziele zu erreichen, ist die enge Zusammenarbeit zwischen Forschern, Patienten und ihren Vertretern unerlässlich. Grundlage dafür ist die patientenorientierte klinische Forschung, bei der der Patient im Mittelpunkt steht, um unter Einbeziehung der Betroffenen die bestmögliche Behandlung für jeden einzelnen Patienten zu finden. Patientenorganisationen und Interessenvertretungen können dabei klinische Studien aktiv mitgestalten. Ziel der patientenorientierten klinischen Forschung ist weiterhin die Entwicklung von Präventionsstrategien, die Verbesserung der Behandlung bei hoher Lebensqualität von Patienten sowie die Optimierung von Strukturen im Gesundheitssystem.

tem und die Erstellung von für Patienten verständlichen Informationen und Studienergebnissen.

Zur Erreichung der oben geschilderten Ziele der patientenorientierten Forschung ist die Analyse von RWD, also der Analyse großer und komplexer Datensätze unabdingbar und bietet vielfältige Möglichkeiten. Noch ist der Zugang zu solchen Daten aus verschiedenen Gründen erschwert. Ein Grund dafür ist zum Beispiel, dass unser digitales Gesundheitsökosystem derzeit ein komplexes System ist, welches aus vielen isolierten Datenverarbeitungs- und -speicherprozessen besteht (siehe Abbildung 3, links). Klinische Studien stellen dabei eine Ausnahme dar, da hier Daten in der Regel zentral erfasst werden.

Mit den verschiedenen neuen Digitalgesetzen wie beispielsweise dem Gesundheitsdatennutzungsgesetz soll der Datenaustausch in Zukunft vorangetrieben werden. Ein systematischer Datenaustausch legt den Grundstein, um die aktuellen Innovationen sowohl in der Medizin als auch in den Methodiken der Datenanalyse zu ermöglichen bzw. zu fördern und so tatsächlich einen Mehrwert für die Patienten zu generieren. Ziel muss es sein, eine interoperable Umgebung zu schaffen, in der Daten problemlos aus verschiedenen Projekten auch sektorenübergreifend ausgetauscht und gemeinsam ausgewertet werden können (siehe Abbildung 3, rechts).

Die aktuellen Entwicklungen in allen beteiligten Bereichen bergen großes Potenzial. So könnte künftig für jeden Patienten quasi eine maßgeschneiderte klinische Studie durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass sich ein erheblicher Anteil der Patienten mit seltenen Erkrankungen in der Regelversorgung befinden, ohne dass ihre Krankheit diagnostiziert wird. Durch die intelligente Verknüpfung von Daten aus verschiedenen Quellen könnten solche Erkrankungen künftig schneller erkannt und zielgerichtete Therapien entwickelt werden.

### **Von der Forschung zum Patienten und zurück:**

#### **Die Kraft der Translation**

Um erzielte Fortschritte aus der Forschung schnell zu den Patienten zu bringen braucht es die Translation – die Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung und umgekehrt. Um die Translation zum Nutzen des Patienten noch weiter voranzubringen, brauchen wir ein Umdenken. In der Onkologie brauchen wir eine Vision Zero.

Vision Zero ist ein ursprünglich aus der Verkehrssicherheitsforschung stammendes Konzept. Ziel der Vision Zero ist die Verhinderung aller vermeidbaren Todesfälle in dem jeweiligen Bereich. Fokus früherer Strategien in der Unfallforschung war häufig die Senkung der Gesamtzahl von Kollisionen. Als Hauptunfallursache wurden menschliche Fehler ausgemacht. Die Folge waren kostspielige Maßnahmen, die das menschliche Verhalten auf einem unvollkommenen Straßensystem verbessern sollten. Ein neuer Ansatz der Translation ermöglichte ein Umdenken und brachte neue Erkenntnisse hervor. Anstatt nur die Anzahl der Unfälle zu minimieren, lag der Fokus nun auf der Verhinderung von Todesfällen und schweren Verletzungen. Dabei wurden Mängel im Verkehrssystem selbst als Unfallursache identifiziert und der Fokus lag darauf, durch perfekte Straßensysteme das imperfekte menschliche Verhalten auszugleichen.

Vision Zero in der Onkologie bedeutet, Krebsentstehung wo möglich zu verhindern und die Heilungschance für alle Krebserkrankungen deutlich zu verbessern oder zumindest Patienten mit Krebs in Zukunft eine durchgehend hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Zugrundeliegende Konzepte umfassen Präventionsmaßnahmen, Früherkennung, verbesserte Behandlungsmethoden und eine umfassende Versorgung. Es geht also darum, die gesamte Palette der Möglichkeiten auszuschöpfen, also jeden Stein

umzudrehen, um Leben zu retten und das Leiden durch Krebs zu minimieren.

Ein Beispiel für gelungene Translationsforschung aus dem Bereich Onkologie ist die Umsetzung nationaler Programme für genomische Medizin. Das Deutsche Konsortium für erblichen Brust- und Eierstockkrebs (DKH-finanziert) und das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs (DKH-finanziert) erforschen genetische Zusammenhänge bei Krebserkrankungen, und schließt mittlerweile fast zwei Drittel der betroffenen Patienten in Deutschland. Am Beispiel des nNGM-Programms zeigt sich, dass involvierte Patienten in der Versorgung nachweislich von einer signifikant höheren Überlebensrate profitieren (Kästner et al., 2024).

### **Fazit: Medizin der Zukunft – Daten, KI und neue Maßstäbe**

Obwohl molekulare und mechanistische Forschung in der Wissenschaft oft die höchste Evidenz liefern, stößt die rein auf Korrelation fokussierte evidenzbasierte Medizin mitunter an ihre Grenzen. Künstliche Intelligenz (KI) wird voraussichtlich die Verfügbarkeit und Qualität klinischer sowie anderer Real-World-Daten stark verbessern. KI-gestützte Analysen und moderne statistische Verfahren haben das Potenzial, auf Basis dieser Daten randomisierte klinische Studien zu ergänzen oder – bei hoher Qualität der Beobachtungsdaten und prospektivem Design – sogar zu ersetzen.

Daher sollten zukünftige die Daten und Ergebnisse jeder medizinischen Intervention digital verarbeitet und ausgewertet werden, so wie es in anderen Lebensbereichen für sicherheitsrelevante oder sogar überlebenswichtige Technologien und Maßnahmen selbstverständlich ist. Dann kann das enorme Potenzial einer umfassenden Datenbasis ausgeschöpft werden, um noch zielgerichtete und effek-

tivere Therapie- und Diagnoseverfahren zu entwickeln und die medizinische Versorgung zum Wohle der Patienten weiter entscheidend zu verbessern.

### **Literatur**

<sup>1</sup> Callaway E. 2023. How generative AI is building better antibodies. *Nature* 617:235.

<sup>2</sup> Chanda T, Hauser K, Hobelsberger S, Bucher T-C, Garcia CN, Wies C, Kittler H, Tschandl P, Navarrete-Dechent C, Podlipnik S, Chousakos E, Crnaric I, Majstorovic J, Alhajwan L, Foreman T, Peternel S, Sarap S, Özdemir İ, Barnhill RL, Llamas-Velasco M, Poch G, Korsing S, Sondermann W, Gellrich FF, Heppt MV, Erdmann M, Haferkamp S, Drexler K, Goebeler M, Schilling B, Utikal JS, Ghoreschi K, Fröhling S, Kriehoff-Henning E, Salava A, Thiem A, Dimitrios A, Ammar AM, Vučemišević AS, Yoshimura AM, Ilieva A, Gesierich A, Reimer-Taschenbrecker A, Kolios AGA, Kalva A, Ferhatosmanoğlu A, Beyens A, Pföhler C, Erdil DI, Jovanovic D, Racz E, Bechara FG, Vaccaro F, Dimitriou F, Rasulova G, Cenik H, Yanatma I, Kolm I, Hoorens I, Sheshova IP, Jovic I, Knuever J, Fleißner J, Thamm JR, Dahlberg J, Lluch-Galcerà JJ, Figueroa JSA, Holzgruber J, Welzel J, Damevska K, Mayer KE, Maul LV, Garzona-Navas L, Bley LI, Schmitt L, Reipen L, Shafik L, Petrovska L, Golle L, Jopen L, Gogilidze M, Burg MR, Morales-Sánchez MA, Stawińska M, Mengoni M, Dragolov M, Iglesias-Pena N, Booken N, Enechukwu NA, Persa O-D, Oninla OA, Theofilogiannakou P, Kage P, Neto RRO, Peralta R, Afiouni R, Schuh S, Schnabl-Scheu S, Vural S, Hudson S, Saa SR, Hartmann S, Damevska S, Finck S, Braun SA, Hartmann T, Welpöner T, Sotirovski T, Bondare-Ansberga V, Ahlgrim-Siess V, Frings VG, Simeonovski V, Zafirovik Z, Maul J-T, Lehr S, Wobser M, Debus D, Riad H, Pereira MP, Lengyel Z, Balcer A, Tsakiri A, Braun RP, Brinker TJ, Reader Study C. 2024. Dermatologist-like explainable AI enhances trust and confidence in diagnosing melanoma. *Nature Communications* 15:524. doi: 10.1038/s41467-023-43095-4. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43095-4>

<sup>3</sup> Chow R, Midroni J, Kaur J, Boldt G, Liu G, Eng L, Liu F-F, Haibe-Kains B, Lock M, Raman S. 2023. Use of artificial intelligence for cancer clinical trial enrollment: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 115:365-374. doi: 10.1093/jnci/djad013. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad013>

<sup>4</sup> Edrees H, Song W, Syrowatka A, Simona A, Amato MG, Bates DW. 2022. Intelligent Telehealth in Pharmacovigilance: A Future Perspective. *Drug Safety* 45:449-458. doi: 10.1007/s40264-022-01172-5. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01172-5>

<sup>5</sup> Jablonka KM, Schwaller P, Ortega-Guerrero A, Smit B. 2024. Leveraging large language models for predictive chemistry. *Nature Machine Intelligence* 6:161-169. doi: 10.1038/s42256-023-00788-1. <https://doi.org/10.1038/s42256-023-00788-1>

<sup>6</sup> Kästner A, Kron A, van den Berg N, Moon K, Scheffler M, Schillinger G, Pelusi N, Hartmann N, Rieke DT, Stephan-Falkenau S. 2024. Evaluation of the effectiveness of a nationwide precision medicine program for patients with advanced non-small cell lung cancer in Germany: a historical cohort analysis. *The Lancet Regional Health–Europe* 36. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100788

<sup>7</sup> Marchant J. 2024. First passages of rolled-up Herculaneum scroll revealed. *Nature* 626:461-462.

<sup>7</sup> Lam R, Sanchez-Gonzalez A, Willson M, Wirnsberger P, Fortunato M, Alet F, Ravuri S, Ewalds T, Eaton-Rosen Z, Hu W, Merose A, Hoyer S, Holland G, Vinyals O, Stott J, Pritzel A, Mohamed S, Battaglia P. 2023. 'Learning skillful medium-range global weather forecasting'; *Science*, 382: 1416-21. <https://doi.org/10.1126/science.adi2336>

<sup>8</sup> Voosen P. 2023. AI is set to revolutionize weather forecasts. *Science (New York, NY)* 382:748-749.

Weber M, Buschbacher F. 2017. 'Künstliche Intelligenz–Wirtschaftliche Bedeutung, gesellschaftliche Herausforderungen, menschliche Verantwortung', Bitkom e. V., DFKI, Berlin, Kaiserslautern.

<sup>9</sup> Wicherski J, Haenisch B. 2024. Die Anwendung von Real-world-Evidenz in Entscheidungsprozessen der Arzneimittelregulation. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 67:149-154. doi: 10.1007/s00103-023-03830-0. <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03830-0>

<sup>10</sup> Wicherski J, Schneider K, Zinserling J, Heß S, Haenisch B, Broich K. 2023. Real-world-Daten in der Arzneimittelregulation – aktuelle Entwicklungen und Ausblick; Prävention und Gesundheitsförderung. <https://doi.org/10.1007/s11553-022-01010-7>

<sup>11</sup> Wu X, Li W, Tu H. 2024. Big data and artificial intelligence in cancer research. *Trends in Cancer* 10:147-160. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.10.006>

<sup>12</sup> Zhou Y, Chia MA, Wagner SK, Ayhan MS, Williamson DJ, Struyven RR, Liu T, Xu M, Lozano MG, Woodward-Court P, Kihara Y, Allen N, Gallacher JEJ, Littlejohns T, Aslam T, Bishop P, Black G, Sergouniotis P, Atan D, Dick AD, Williams C, Barman S, Barrett JH, Mackie S, Braithwaite T, Carare RO, Ennis S, Gibson J, Lotery AJ, Self J, Chakravarthy U, Hogg RE, Paterson E, Woodside J, Peto T, McKay G, McGuinness B, Foster PJ, Balaskas K, Khawaja AP, Pontikos N, Rahi JS, Lascaratos G, Patel PJ, Chan M, Chua SYL, Day A, Desai P, Egan C, Fruttiger M, Garway-Heath DF, Hardcastle A, Khaw SPT, Moore T, Sivaprasad S, Strouthidis N, Thomas D, Tufail A, Viswanathan AC, Dhillon B, Macgillivray T, Sudlow C, Vitart V, Doney A, Trucco E, Guggenheim JA, Morgan JE, Hammond CJ, Williams K, Hysi P, Harding SP, Zheng Y, Luben R, Luthert P, Sun Z, McKibbin M, O'Sullivan E, Oram R, Weedon M, Owen CG, Rudnicka AR, Sattar N, Steel D, Stratton I, Tapp R, Yates MM, Petzold A, Madhusudhan S, Altmann A, Lee AY, Topol EJ, Denniston AK, Alexander DC, Keane PA, Eye UKB, Vision C. 2023. A foundation model for generalizable disease detection from retinal images. *Nature* 622:156-163. doi: 10.1038/s41586-023-06555-x. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06555-x>

## Diskussionspunkte mit den Referenten: Chronische Erkrankungen und HTA-Verfahren in Österreich

Prof. Dr. Jürgen Wasem | Lehrstuhl für Medizinmanagement an der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät und der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen

**A**npassung der Studiendesigns bei chronischen Erkrankungen zur Vermeidung von Datenlücken:  
In den Nutzenbewertungsverfahren des G-BA bei neuen Diabetes-Medikamenten wird – je nach Vortherapie – regelhaft eine größere Zahl von Subgruppen mit unterschiedlichen Komparatoren festlegt. Die Hersteller merken dabei an, dass die Studien aus diesem Grund von vorneherein erhebliche Datenlücken aufweisen. In der Konsequenz ergibt sich dann häufig die Feststellung „kein Zusatznutzen“.

Nun sind aber die Patientenzahlen beim Diabetes – anders als bei ‚Targeted Therapies‘ im Orphan-Bereich – so groß und die Subgruppen und ihre G-BA-Komparatoren im Wesentlichen bekannt. Entsprechend ergibt sich die Frage, welche Anstrengungen herstellerseitig vorgenommen werden, um die Studiendesigns entsprechend den Anforderungen des G-BA anzupassen. Die Konzeption von Studien mit mehreren Studienarmen inklusive der entsprechenden Subgruppen und zugehörigen Komparatoren sollte beim Design der Zulassungsprogramme Berücksichtigung finden.

**Berücksichtigung wechselnder Therapiestandards:**  
Studien bei chronischen Erkrankungen benötigen teilweise sehr lange Zeiträume, bis patientenrelevante Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen Interventionsarm und Kontrollarm aufweisen. Entsprechend kann gegebenenfalls bei Ende der Studie die in der Kontrolle verwendete Medikation schon nicht mehr dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechen, so dass ein hohes Risiko besteht, dass der G-BA keinen Zusatznutzen anerkennt.

Um mit dieser Herausforderung umzugehen, könnte der G-BA beispielsweise verpflichtet werden, den in der Studie verwendeten Komparator auch für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wenn dieser zum Zeitpunkt der

Studienplanung adäquat war. Allerdings sollte es, trotz der offensichtlichen Schwierigkeiten mit der Erhebung vergleichender Studiendaten in einer solchen Situation, dem Selbstverständnis einer innovativen Industrie entsprechen sich mit dem jeweils besten konkurrierenden Therapiestandard zu messen.

Könnte eine Alternative im Umgang mit diesem Dilemma darin bestehen, dass der G-BA zwar eine Zusatznutzenbewertung gegenüber dem aktuellen Versorgungsstandard durchführt, jedoch zusätzlich eine Feststellung trifft, dass der (zwischenzeitlich veraltete) Studienkomparator bei Studienbeginn adäquat war? Dies könnte dann unter anderem im Rahmen der Preisverhandlung Berücksichtigung finden.



**Professor Dr. Jürgen Wasem**, Studium der Wirtschaftswissenschaften sowie Politikwissenschaft und Sozialpolitik (1978-83), Promotion an der Universität Köln (1986), Habilitation an der Universität Bielefeld (1996). Seit 2003 Inhaber des Lehrstuhls für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen. Wasem ist seit 2007 Vorsitzender des Erweiterten Bewertungsausschusses in der vertragsärztlichen Versorgung und seit 2020 Vorsitzender der Schiedsstelle nach § 134 SGB V. Er war von 2015 bis 2019 Vorsitzender der Schiedsstelle nach § 130b SGB V.

**Optimierung von Regulierung und Flexibilität im HTA-Verfahren:**

*Während der Einführung des AMNOG-Verfahrens in Deutschland wurde oft die Formulierung des ‚lernenden Systems‘ bemüht. Beide Elemente gehören in einem funktionierenden System zusammen: Klare Vorgaben und Rahmenbedingungen einerseits und Flexibilität und Anpassungsfähigkeit andererseits. Im Blick auf die europäischen Partnerländer ergibt sich die Frage nach der dort jeweils etablierten Diskussions- und Entscheidungsstruktur. Wo greifen juristische Vorgaben, was wird eher „informell“ geregelt? Wie viel Regulierung – und damit eine gewisse Starre – und wie viel unregelte Freiräume benötigt man für den HTA?*

# Chronische Erkrankungen im AMNOG – wie schaffen wir verlässliche Rahmenbedingungen für Innovationen?

Tobias Gemmel und Dr. Eberhard Lüdtker | Novo Nordisk Pharma GmbH\*

*Auf der Basis einer empirischen Analyse von 849 AMNOG-Verfahren von 2011 bis 2023 konnte gezeigt werden, dass insbesondere chronische Erkrankungen bezüglich der AMNOG-Methodik benachteiligt sind. So konnte u.a. dargestellt werden, dass im Vergleich zu Onkologika die Zusatznutzenkategorien „erheblich“ und „beträchtlich“ deutlich weniger erreicht wurden und dass ein Treiber dafür die fehlenden Mortalitätsunterschiede sind. Diese Benachteiligung wird die AMNOG-Leitplanken des GKV-FinStG weiter verstärkt, da die Kategorien „gering“ und „nicht-quantifizierbar“ abgewertet wurden und in der Vergangenheit bei chronischen Erkrankungen kaum erreicht wurden. Die Herausforderung besteht bei chronischen Erkrankungen auch darin, dass die nach AMNOG-Methodik patientenrelevanten Endpunkte der Spät- und Folgekomplikationen weit in der Zukunft liegen und andere versorgungsrelevante Endpunkte nicht anerkannt werden (Surrogat). Vor diesem Hintergrund ist es aus unserer Sicht unerlässlich, die AMNOG-Leitplanken aus dem GKV-FinStG zurückzunehmen. Darüber hinaus sehen wir eine grundlegende strukturelle Reform des AMNOG als zwingend notwendig an, um die Benachteiligungen des Nutzenbewertungsverfahrens insbesondere für chronisch erkrankte Patient:innen zu lösen. Neben der Verlässlichkeit der G-BA-Beratung insbesondere bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), fordern wir auch die Akzeptanz der in Leitlinien und DMP definierten Therapieziele als patientenrelevante Endpunkte.*

\* Basierend auf zwei internen Projekten der Novo Nordisk Pharma GmbH mit der Unterstützung von J. Hotzy, K. Knerr-Rupp, D. Kuckelsberg, V. Stückemann (alle Novo Nordisk), H. Bleß (fbeta GmbH) und T. Volmer (SmartStep Consulting GmbH).

**E**inleitung  
Nutzenbewertungsverfahren wurde als lernendes System konzipiert, um sich ständig ändernden Bedingungen anzupassen. Legt man diesen Anspruch zugrunde, muss eine sinnvolle Novelisierung der Nutzenbewertung die Bedürfnisse von Menschen mit chronischen Erkrankungen stärker berücksichtigen. Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz (GKV-FinStG) wurde 2023 jedoch primär auf die Kostensituation der gesetzlichen Krankenversicherungen reagiert und die Parameter für die Preisfindung im Nutzenbewertungsverfahren geändert, was die Lage für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen weiter deutlich belastet.

Wünschenswert wäre stattdessen eine Rückbesinnung auf den ursprünglich mit Einführung des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) angelegten Gedanken, auf Basis eines hochwertigen Nutznachweises einen nutzenadjustierten Preis zu verhandeln. Verlässliche Rahmenbedingungen sind die Voraussetzung, um Schrittinnovationen zu entwickeln, die gerade für die Versorgung chronisch kranker Patient:innen von großer Bedeutung sind.

## **Besonderheiten chronischer Erkrankungen im AMNOG-Verfahren**

Seit der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 ist das Ziel der frühen Nutzenbewertung, anhand der Beurteilung der Evidenz aus Patientenperspektive eine optimierte Versorgung mit innovativen Arzneimitteln zu gewährleisten. Eine der Kernregelungen war bislang, dass die Erstattung eines Arzneimittels ohne nachgewiesenen Zusatznutzen nicht zu höheren Ausgaben führen darf als die jeweils günstigste Vergleichstherapie. Hierdurch wurde sichergestellt, dass etwaige Mehrausgaben immer mit einem nachgewiesenen Zugewinn an patientenrelevantem Nutzen einhergehen und die Arzneimittelkosten nachvollziehbar über den



Zusatznutzen gerechtfertigt werden konnten.

Auf diese Weise ist ein grundsätzlich funktionierendes System aus Nutzenbewertung und Preisverhandlung entstanden, das in der überwiegenden Zahl der Verfahren zu einem Interessenausgleich zwischen dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-SV) und den pharmazeutischen Unternehmen und damit über ein einvernehmliches Verhandlungsergebnis zum Erstattungsbetrag führt.

Bei hochpreisigen Arzneimitteln handelt es sich insbesondere um Biologika oder onkologische Arzneimittel sowie Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs). Arzneimittel in Indikationen, in denen kurzfristige Effekte zu erzielen sind, haben sehr gute Chancen, einen Zusatznutzen zu erhalten. Dies ist insbesondere

in der Onkologie zu beobachten, wo bei fortgeschrittenen Erkrankungen mit vergleichsweise kurzer Studiendauer Effekte auf das Gesamtüberleben nachweisbar sind.

Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen haben ungleich höhere Hürden zu überwinden. Dies liegt zum einen an der fehlenden Anerkennung von patientenrelevanten Endpunkten (Surrogate), wie sie zum Beispiel in Leitlinien und Disease-Management-Programmen (DMP) verankert sind. Gleichzeitig haben Medikamente zur Behandlung chronischer Erkrankungen auch zum Ziel, Spät- und Folgekomplikationen zu vermeiden, was nur in langfristigen Outcome-Studien dargestellt werden kann. Solche Studien können zum Zeitpunkt der Zulassung aufgrund der langen Studiendauer eines Arzneimittels de facto nicht vorliegen.



**Tobias Gemmel**, *Vice President Market Access & Strategic Pricing*. Nach dem Studium zum Wirtschafts-Ingenieur Start in die Industrie bei Nestlé - seit 15 Jahren bei Novo Nordisk, seit 2017 im Bereich Market Access & Pricing mit dem Fokus auf „Early Pipeline“. Im Zeitraum von 2020-2022 Leitung der Abteilung External Affairs verantwortlich für den Bereich regionaler Market Access und Public Affairs. Seit Anfang 2022 Leitung der Abteilung Market Access & Pricing für das gesamte Portfolio von Novo Nordisk.



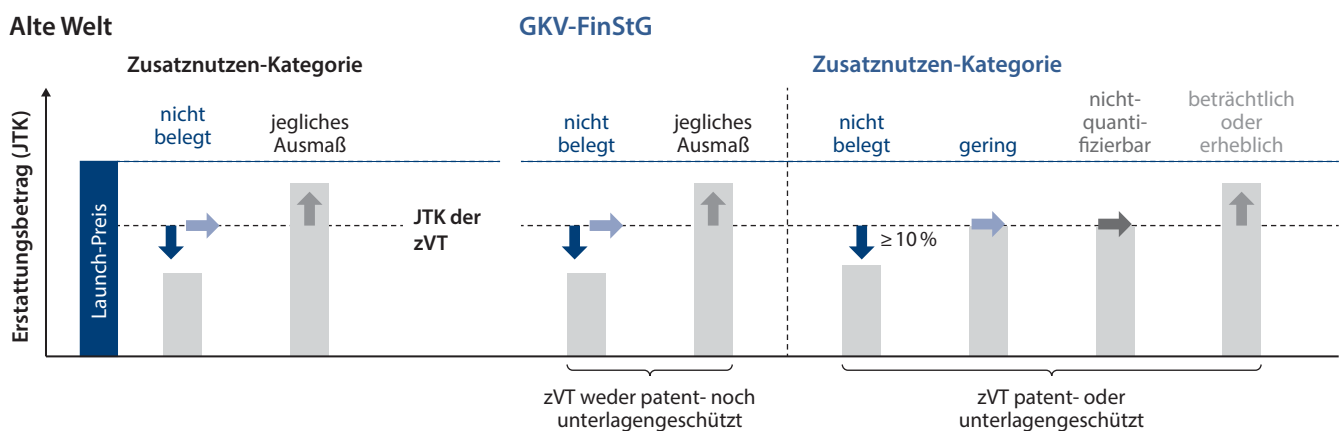
**Dr. Eberhard Lüdtke**, *Director National Market Access*. Nach Studium der Pharmazie und Promotion Eintritt in die Pharmaindustrie 1992 als Junior-Produktmanager bei der Desitin GmbH. 1995 Wechsel zur Lundbeck GmbH in den Bereich Marketing, ab 1998 Marketingleiter. Ab 2011 Fokus auf AMNOG und Durchführung von Nutzenbewertungen inklusive Preisverhandlungen. Oktober 2017 Wechsel zu IGES als Senior Advisor Market Access. Seit April 2018 Director National Market Access bei der Novo Nordisk Pharma GmbH und verantwortlich für die AMNOG-Prozesse.

Schon früh wurde auf diese spezifischen Hürden verwiesen. In ihrem gemeinsamen Positionspapier „Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel 2019 – gerecht und nachhaltig?“ kommen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur übereinstimmenden Bewertung: „Die aktuelle Methodik der frühen Nutzenbewertung kommt vor allem Krankheitsindikationen mit kurzer Lebenserwartung und Arzneimitteln mit Orphan-Drug-Status entgegen. Benachteiligt sind chronische Erkrankungen mit lan-

gem Therapie- und Krankheitsverlauf. Diese Ungleichgewichtigkeit wirkt sich langfristig negativ auf die Entwicklung neuer Arzneimittel aus.“<sup>1</sup>

Die Situation hat sich mit dem GKV-FinStG weiter verschärft, indem die Nutzenkategorien von Arzneimitteln mit „geringem“ oder „nicht quantifizierbarem“ Zusatznutzen deutlich abgewertet wurden. Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) patentrechtlich geschützt, ist ein obligatorischer Preisnachlass von mindestens 10 Prozent vorgeschrieben, wenn kein Zusatznutzen nachgewiesen worden ist (siehe Abbildung 1). Die Nutzenkategorien, -

### Darstellung der AMNOG-Leitplanken nach GKVFinStG



**Der Druck auf den Hersteller hinsichtlich eines Zusatznutzens ist weiter gestiegen!**

GKV-FinStG: GKV-Finanzstabilisierungsgesetz; JTK: Jahrestherapiekosten; zVT zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: Darstellung von Ecker + Ecker (aus dem Englischen übersetzt) anlässlich des EUCOPE-Webinars „Drastic changes in Europe’s 1st launch country: How recent legislative changes impact the German P&R landscape“ vom 15. März 2023 zur Änderung von § 130b Abs. 3 SGB V nach dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz; online verfügbar unter: [https://www.ecker-ecker.de/application/files/8116/7896/4728/E\\_plus\\_E\\_EUCOPE\\_Webinar\\_GKV-FinStG\\_and\\_BSG\\_final\\_2023-03-15.pdf](https://www.ecker-ecker.de/application/files/8116/7896/4728/E_plus_E_EUCOPE_Webinar_GKV-FinStG_and_BSG_final_2023-03-15.pdf) (letzter Zugriff: 20.06.2024)

Abbildung 1: Stellt der G-BA eine der beiden Zusatznutzenkategorien „gering“ oder „nicht-quantifizierbar“ fest, dann können Hersteller seit dem GKV-FinStG keinen Preisaufschlag mehr auf die zVT verhandeln.

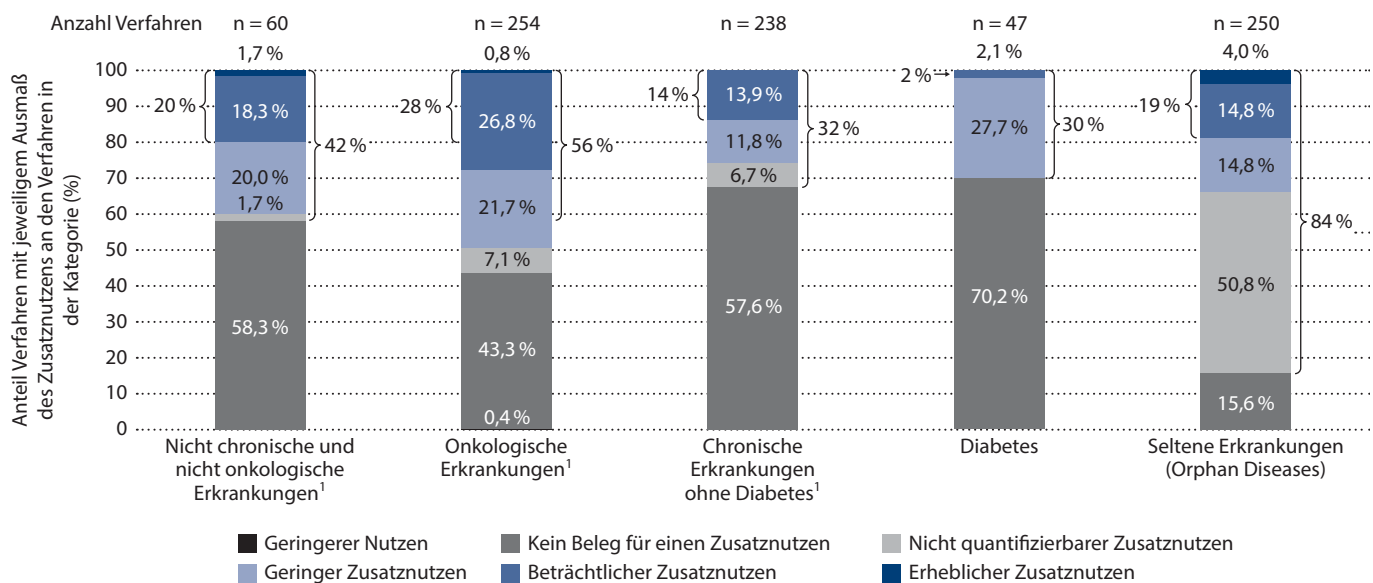
gering“ und „nicht-quantifizierbar“ können keinen Preisaufschlag trotz nachgewiesenen Zusatznutzens auf die ZVT verhandeln.

Damit wird das Prinzip der angemessenen Vergütung insbesondere von Schrittinnovationen auf der Grundlage des zusätzlichen Nutzens untergraben und Anreize für die Entwicklung und Verfügbarkeit neuer Medikamente gerade für chronische Krankheiten limitiert. Das wird sich langfristig auf die Qualität der Versorgung auswirken.

**Empirische Analyse bestätigt: Arzneimittel gegen chronische Erkrankungen sind im AMNOG benachteiligt**

Im Folgenden werden Ausschnitte aus einer empirischen Analyse dargestellt, die auf Arzneimittel zur Behandlung chronischer Krankheiten im Rahmen der AMNOG-HTA-Bewertungen fokussiert. Alle AMNOG-Verfahren, die zwischen dem AMNOG-Start 01.01.2011 und dem 15.07.2023 abgeschlossen wurden, wurden 849 Verfahren hinsichtlich der Nutzenbewertung analysiert. Für chronische Erkran-

**Anteil des Zusatznutzens bei chronischen versus nicht-chronischen Erkrankungen**



1: Ohne seltene Erkrankungen (Orphan Diseases)

Insgesamt wurden n = 849 abgeschlossene AMNOG-Verfahren, davon n = 285 Verfahren im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen (15.07.2023), bezogen auf abgeschlossene Verfahren und den höchsten realisierten Zusatznutzen, berücksichtigt. Ein Produkt kann mehrere Verfahren haben und Teilpopulationen werden nicht betrachtet.

Quelle: eigene Darstellung Novo Nordisk nach empirischer Analyse

Abbildung 2: Von 47 Nutzenbewertungsverfahren bei Diabetes mellitus-Produkten haben nur 30 Prozent zur Feststellung eines Zusatznutzens geführt. Nur in zwei Prozent der Verfahren wurde ein „erheblicher“ Zusatznutzen festgestellt.

kung wurde eine Definition des Gemeinsamen Bundesausschusses verwendet.<sup>2</sup> Orphan-Drug-Verfahren (n = 250) und Verfahren in onkologischen Indikationen (n = 254) wurden getrennt in ihre spezifischen Kategorien eingeteilt und von chronischen Krankheiten ausgeschlossen.

**Ergebnisübersicht zu den Zusatznutzenkategorien, Mortalität und Morbidität sowie der Studiendauer**

Medikamente zur Behandlung chronischer Erkrankungen weisen grundsätzlich mit höherer Wahrscheinlichkeit keinen Zusatznutzen in der deutschen HTA-Bewertung auf. Arzneimittel zur Diabetestherapie haben noch geringere Chancen, eine positive Nutzenbewertung zu erzielen.

Von 254 Verfahren bei onkologischen Erkrankungen führen 56 Prozent zu einem Zusatznutzen, von denen 28 Prozent zumindest einen erheblichen Zusatznutzen haben. Von 238 Verfahren bei chronischen Erkrankungen (ohne Berücksichtigung der 47 Verfahren bei diabetischen Erkrankungen) führen 32 Prozent zu einem Zusatznutzen und 14 Prozent zu einem mindestens erheblichen Nutzen. Die Nutzenkategorie „erheblich“ würde einen Preisaufschlag über den Kosten der Vergleichstherapie (nach GKV-FinStG) ermöglichen. Von 47 Diabetes mellitus-Verfahren führen nur 30 Prozent zu einem Zusatznutzen. Im Gegenzug führen nur verschwindend geringe zwei Prozent der Verfahren zu einem erheblichen Zusatznutzen, was die

**Nutzenerkennung bei Morbidität und Mortalität bei chronischen versus onkologischen Verfahren**

Oncological diseases				Chronic diseases					
Benefit recognized in Morbidity				Benefit recognized in Morbidity					
Benefit recognized in Mortality		Yes	No	Total	Benefit recognized in Mortality		Yes	No	Total
	Yes	65	72	137		Yes	3	0	3
	No	48	46	94		No	64	4	68
	<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>118</b>	<b>231</b>		<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>4</b>	<b>71</b>

- 46 = 185

Procedures in oncologic diseases were examined, minus procedure with „ZsN not substantiated“ and „lower ZsN“. Contains only procedures in which the G-BA also presented endpoint in the decision (n = 231), (13.09.2023). Added benefit 231 – 46 = 185

Quelle: eigene Darstellung Novo Nordisk nach empirischer Analyse

Abbildung 3: Bei 39 Prozent der Verfahren zu onkologischen Produkten sind Mortalitätsvorteile der einzige Treiber für eine positive Nutzenbewertung gewesen, verglichen mit 0 Prozent der Verfahren bei chronischen Erkrankungen.

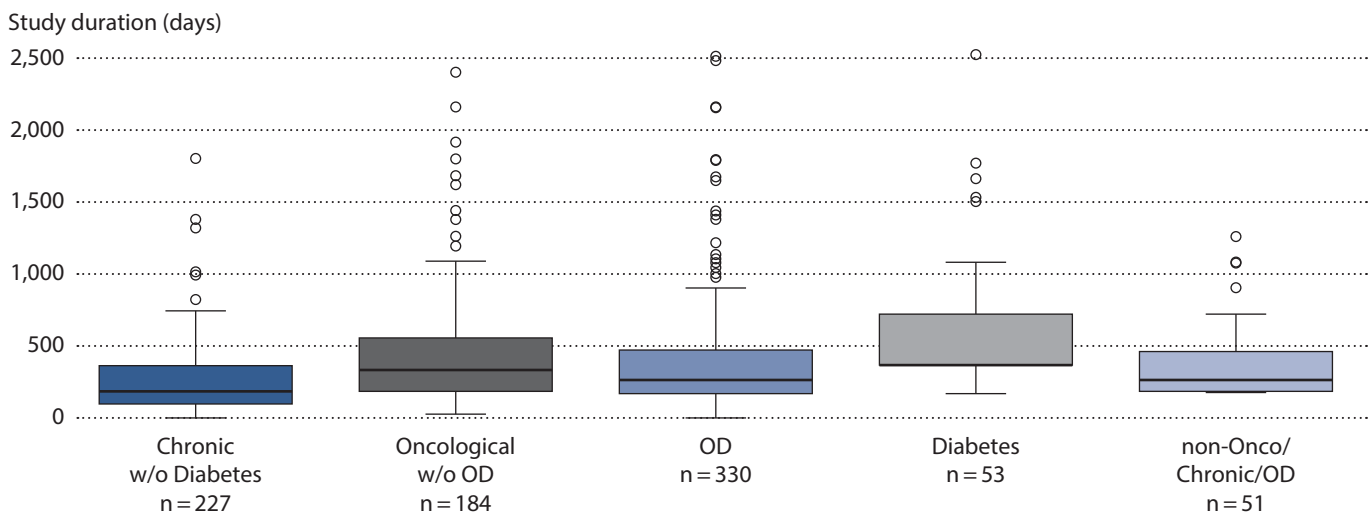
geringste Chance widerspiegelt, nach der neuen Leitplan-  
ken-Regelung im GKV-FinStG einen akzeptablen Erstat-  
tungsbetrag auszuhandeln (siehe Abbildung 2).

Eine HTA- und AMNOG-immanente Herausforderung für  
die Bewertung von Therapien ergibt sich aus dem relativ  
langsamen Fortschreiten der chronischen Erkrankungen  
selbst: Die meisten chronischen Erkrankungen und ihre  
Symptome entwickeln sich kontinuierlich oder phasenwei-  
se über einen langen Zeitraum, manchmal über Jahrzehn-  
te, bis sie zu kritischen Gesundheitszuständen führen.<sup>3</sup> Die

meisten klinischen Studien im Bereich chronischer Erkran-  
kungen können daher auch bei langer Studiendauer ledig-  
lich den Einfluss auf Morbiditätsparameter messen, da sich  
aufgrund des langsamen Fortschreitens der Erkrankung  
innerhalb der Studiendauer keine signifikante Mortalitäts-  
unterschiede abzeichnen.

Chronische Erkrankungen zeigen daher eine signifikant  
reduzierte Nutzenanerkennung innerhalb der Mortalitäts-  
kategorie. Die Mortalität ist der dagegen Haupttreiber für  
positive Nutzenbewertungen bei den onkologischen Ver-

### Bewertung der Studiendauer



**Diabetes study length are twice as long as for other Chronic Diseases, and the longest in AMNOG**

845 studies are included - exclusion of studies that were not considered by the G-BA. Missing values in Dossier or G-BA/IQWiG resolution: observation duration imputed for missing study duration; for outcome-studies: treatment duration imputed as study duration for outcome studies; study duration is imputed for missing treatment duration.

Quelle: eigene Darstellung Novo Nordisk nach empirischer Analyse

Abbildung 4: Vergleicht man die Studiendauer bei chronischen Erkrankungen, so zeigt sich, dass die Dauer der Studien für Diabetes-Medikamente doppelt so lang ist wie bei anderen chronischen Erkrankungen.

fahren. Bei 74 Prozent (137 von 185) der Verfahren mit anerkanntem Zusatznutzen tragen Mortalitätsvorteile zu einer positiven Nutzenbewertung bei onkologischen Eingriffen bei. Bei chronischen Erkrankungen gab es nur drei Fälle (vier Prozent), in denen ein Mortalitätsvorteil erkannt wurde (3 von 67). Bei 39 Prozent (72 von 185) der onkologischen Eingriffe sind Mortalitätsvorteile der einzige Treiber für eine positive Nutzenbewertung, verglichen mit 0 Prozent bei Eingriffen bei chronischen Erkrankungen (siehe Abbildung 3).

Diskutiert wird, dass pharmazeutische Hersteller lediglich die Studiendauer bei chronischen Erkrankungen verlängern müssen, um entsprechende Ergebnisse zu zeigen. Dem haben die Unternehmen auch bereits vielfach Rechnung und führen seit Längerem Outcome-Studien durch.

Vergleicht man die Studiendauer bei chronischen Erkrankungen mit der der anderen gebildeten Gruppen (siehe Abbildung 4) zeigt sich, dass die Studiendauer der Diabetes-Studien bereits doppelt so lang ist wie bei den anderen chronischen Erkrankungen und die längste der AMNOG-Prozesse. Allerdings vergehen von Planung, Durchführung und Analyse solcher Outcome-Studien oft sechs bis acht Jahre, d.h. sie stehen in der Regel nicht mit der Zulassung zur Verfügung. Noch längere Studienzeiträume sind nicht abbildbar und nutzen auch nicht dem Prinzip, Innovationen dem Patienten zeitnah zur Verfügung zu stellen.

### **Drei Empfehlungen zur Weiterentwicklung des AMNOG aus Sicht der chronischen Erkrankungen**

Aus den oben dargestellten Analysen ergeben sich mögliche Handlungsfelder, die die besonderen Gegebenheiten der Behandlung von chronischen Erkrankungen im AMNOG berücksichtigen sollen. Drei wesentliche Punkte werden nachfolgend dargestellt.

### **1. Abschaffung der AMNOG-Leitplanken**

Medikamente zur Behandlung chronischer Erkrankungen zeigen in über zehn Jahren AMNOG nur zu ca. zwei Prozent einen beträchtlichen Zusatznutzen, der die Grundlage für eine faire Preisgestaltung im Rahmen der AMNOG-Verhandlungen nach dem GKV-FinStG ist. Dies liegt zum Beispiel bei Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere an den erst zeitlich deutlich später durch Outcome-Studien messbaren Spät- und Folgekomplikationen, die unter anderem lange Studiendauern erfordern.

Eine weitere Regelung des GKV-FinStG beinhaltet, dass der fehlende Nachweis der Überlegenheit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu einem Preisabschlag in Höhe von mindestens zehn Prozent führt, falls die ZVT patentgeschützt ist. Neue Arzneimittel werden mit dieser Regelung künftig regelhaft niedriger vergütet als deren patentgeschützte Referenzarzneimittel.

Jenseits des Bruches mit den bisherigen Grundprinzipien der Bildung des Erstattungsbetrages wird vor allem durch die kategorische Ausgestaltung des Gesetzestextes („ist ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren“) den Verhandlungspartnern jegliche Möglichkeit genommen, auf besondere Versorgungssituationen zu reagieren. Selbst in einer Situation, bei der Einigungswille auf beiden Seiten bestünde, wäre demnach eine Einigung gesetzlich untersagt. Vor diesem Hintergrund regte der G-BA in seiner Stellungnahme an, „dass Ausnahmen von den zwingenden Vorgaben für die Erstattungsbetragsverhandlungen möglich sein müssen oder flexible „Soll-Regelungen“ in den Paragraphen 130b SGB V aufgenommen werden.“<sup>4</sup>

Diese Problematik sieht auch Professor Josef Hecken, Unparteiischer Vorsitzender des G-BA. Er schrieb zuletzt in einem Beitrag im AMNOG-Report: „Im Anwendungsbereich einer chronischen Erkrankung ist es wahrscheinlich, dass zur Markteinführung noch keine Langzeitdaten vorlie-

gen und aufgrund der Studienlage nur das Ausmaß eines ‚geringen‘ Zusatznutzens abgeleitet werden kann.“<sup>5</sup> Auf einer Veranstaltung ergänzte er, dass die neuen Leitplanken daher „möglicherweise sehr schädlich für die Versorgung von chronisch kranken Patienten sein können“.<sup>5</sup> Hecken forderte aufgrund dessen: „Bei chronisch Erkrankten, bei denen durch die Behandlung ein positiver Endpunkt abzusehen ist, wäre ich aber dafür, wenn man von den Leitlinien abweichen dürfte.“<sup>6</sup> (Die Leitlinien beziehen sich hierbei auf die Leitplanken-Regelungen im GKV-FinStG).

*Die AMNOG-Leitplanken sollten zurückgenommen werden, damit chronische Erkrankungen im Nutzenbewertungsprozess nicht benachteiligt werden und Patient:innen in Deutschland auch künftig von Schrittinnovationen profitieren können.*

## 2. Verbindlichkeit der Beratung

Die frühe Beratung fußt auf einem Rechtsanspruch nach Paragraph 35a Abs. 7 SGB V. Im Rahmen dessen werden frühzeitig relevante Gesichtspunkte für das Studiendesign neuer Arzneimittel (PICOS) für die Nutzenbewertung geklärt. Ebenfalls in Paragraph 35a Abs. 7 SGB V geregelt ist der Anspruch der pharmazeutischen Unternehmen, im Vorfeld der Dossiererstellung eine Beratung beim G-BA insbesondere zur ZVT sowie zu den Unterlagen und Studien, die für die Nutzenbewertung vorzulegen sind, zu erhalten.

Nur mit Kenntnis der ZVT und der darzustellenden Teilpopulationen kann die Vollständigkeit eines Dossiers sichergestellt werden. Ein unvollständiges Dossier hingegen führt zur Nicht-Anerkennung eines Zusatznutzens.

Zugleich bietet eine Abstimmung zu den Anforderungen an das Studiendesign die Möglichkeit, frühzeitig eine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung zu entwi-

ckeln und durchzuführen. Daher wird diese Beratung von pharmazeutischen Unternehmen auch regelhaft im Vorfeld der Dossiererstellung bzw. im Rahmen der Studienplanung in Anspruch genommen. Der G-BA interpretiert die hohe Inanspruchnahme der frühen Beratungen als „Hinweis, dass die Hersteller ihr Studiendesign verbessern wollen, um belastbare Daten für die spätere Nutzenbewertung zu generieren“.<sup>7</sup>

Ungeachtet dieser Notwendigkeit sowie des rechtlichen Anspruchs auf Beratung regelt Kapitel 5 Paragraph 7 Abs. 2. Verfahrensordnung G-BA, dass die vom G-BA im Rahmen einer Beratung erteilten Auskünfte nicht verbindlich sind. Der G-BA kann die ZVT im laufenden Verfahren bis zum Zeitpunkt der Beschlussfassung abändern, und damit ein im Vertrauen auf die erteilten Auskünfte erstelltes Dossier wertlos machen. Im Beschluss wird dann der nicht anerkannte Zusatznutzen damit begründet, es seien vom pharmazeutischen Unternehmen keine Daten im Vergleich zur ZVT vorgelegt worden.

*Eine womöglich im Zeitverlauf zwischen Beratung und Beschluss notwendige Änderung der ZVT im Zuge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sollte regelhaft in der Form erfolgen, dass der G-BA eine Erweiterung, nicht aber eine Ersetzung der ZVT vornimmt. Dass eine neuere Therapie die bisherige Therapie umfassend ersetzt, entspricht auch dann nicht der Versorgungsrealität, wenn ein Zusatznutzen vorhanden ist. Insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Anforderungen an die lange Studienlaufzeit bei chronischen Erkrankungen würde dies sicherstellen, dass versorgungsrelevante bedeutende Evidenz bei der Nutzenbewertung und der anschließenden Preisverhandlung Berücksichtigung findet.*

### 3. Versorgungsalltag, DMP und Leitlinien bei patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigen

Bei der Behandlung chronischer Erkrankungen spielen andere Aspekte eine Rolle als beispielsweise bei der Behandlung akut lebensbedrohlicher Erkrankungen. Bei Letzteren ist das Therapieziel, die Lebenserwartung zu verlängern, bei gleichzeitigem Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität. Therapeutisch kontrollierbare chronische Erkrankungen hingegen gehen in der Regel nicht mit Einschränkungen der Lebensqualität einher, die objektivierbar mit Methoden des AMNOG messbar sind.

Eine Therapie der chronischen Erkrankungen beansprucht daher oft nicht, direkt bei Patientinnen und Patienten erlebbare Effekte zu bewirken. Vielmehr geht es darum, leitliniengerechte Zielwerte zu erreichen, um in der Zukunft liegende negative Ereignisse, wie zum Beispiel einen Myokardinfarkt, zu vermeiden und die jeweiligen Therapieziele unter weitestmöglicher Vermeidung unerwünschter Therapieeffekte langfristig einzuhalten.

Eine leitliniengerechte Therapie chronischer Erkrankungen richtet sich oftmals an diesen Zielwerten aus, die in der Nutzenbewertung als Surrogate bezeichnet werden. Diese für Zulassung, Leitlinien und DMP relevanten Therapieparameter werden in der Nutzenbewertung jedoch als nicht relevant für die Patientinnen und Patienten eingestuft und damit vollständig ignoriert.

So empfiehlt die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes auf Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz, die Reduktion diabetesbedingter Folgeerkrankungen primär durch die Kontrolle des HbA<sub>1c</sub> als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung zu erreichen.<sup>8</sup> Auch das der evidenzbasierten Medizin verpflichtete DMP Diabetes empfiehlt HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte, deren Einhaltung in Qualitätssicherung der DMP nachgehalten wird. Die Techniker Krankenkasse (TK) schreibt in ihrem Evaluationsbericht zum

DMP Diabetes: „Es gilt heute als gesichert, dass eine gute Blutzuckereinstellung das Risiko des Auftretens diabetesbezogener mikroangiopathischer Spätschäden (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) bzw. deren Fortschreiten maßgeblich reduziert.“<sup>9</sup>

Eine ähnliche behandlungspraktische Ausrichtung an Surrogatparametern erfolgt auch bei vielen weiteren chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel Hypertonie, Nierenerkrankungen und neurologische Erkrankungen.

*Um die strukturellen Probleme zu beheben, mit denen Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen in der Nutzenbewertung konfrontiert sind, und eine adäquate und faire Bewertung ihres Nutzens zu ermöglichen, sollte die Festlegung patientenrelevanter Endpunkte nicht im Konflikt mit definierten Behandlungszielen erfolgen. Stattdessen sollte der Nutzen dieser Arzneimittel daran bemessen werden, wie gut sie ihren therapeutischen Zweck erfüllen und therapiesteuernde bzw. gemäß evidenzbasierten Leitlinien anzustrebende Endpunkte (zum Beispiel Erreichung von HbA<sub>1c</sub>-Zielbereichen unter Vermeidung von Hypoglykämien, Reduzierung von Gewicht, Erlangung von Zielbereichen für Blutdruck, Blutfettwerten, etc.) erreichen.*

#### Fazit

- Rücknahme der AMNOG-Leitplanken des GKV-FinStG, da Schritttinnovationen abgewertet werden, die bei chronischen Erkrankungen die Grundlage und Regel für den therapeutischen Fortschritt darstellen.
- Verlässlichkeit bei der Entwicklung von Therapien für chronische Erkrankungen durch ergänzende Darstellung der bei der G-BA-Beratung festgelegten ZVT, falls diese aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nicht mehr Teil der ZVT ist.



**Literatur**

- <sup>1</sup> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Positionspapier: Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel 2019: Gerech und nachhaltig?, 2019.
- <sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2), 2020.
- <sup>3</sup> Gütthlin, C., Köhler, S. & Dieckelmann, M. 2020. Chronisch krank sein in Deutschland : Zahlen, Fakten und Versorgungserfahrungen. Frankfurt am Main: Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Institut für Allgemeinmedizin.
- <sup>4</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 23.09.2022 zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurfs eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz – GKV-FinStG). BT-Drs. 20/3448, 2022.
- <sup>5</sup> Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Dr. Julian Witte, Daniel Gensorowsky, Jana Diekmannshemke, AMNOG-Report 2023: Das GKV-Stabilisierungsgesetz und seine Auswirkungen. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 43), 2023.
- <sup>6</sup> Tagespiegel Background, GKV-Stabilisierungsgesetz: Hecken „nervös wegen Versorgung“. <https://background.tagesspiegel.de/gesundheit/hecken-nervoes-wegen-versorgung> (accessed 16 May 2023).
- <sup>7</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, Frühe Nutzenbewertung bei neuen Arzneimitteln 2021: G-BA stellt Rekord mit 146 abgeschlossenen Verfahren auf.
- <sup>8</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Nationale Versorgungsleitlinien: Typ-2-Diabetes Teilpublikation der Langfassung. 2. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr. nvl-001.
- <sup>9</sup> Berendes A., Ruth T., Dr. Münscher C., Potthoff F., Ergebnisbericht zum Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ 2: der Techniker Krankenkasse in der Region Niedersachsen. Evaluationsbericht zum 30.09.2013, 2013.

# Die europäische HTA-Verordnung und ihre Auswirkungen auf Österreich

PD Dr. Claudia Wild | Geschäftsführerin HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment

*Die europäische HTA-Verordnung (HTAR) setzt voraus, dass die EU-Mitgliedsstaaten im zentralen Steuerungsgremium (Coordination Group) mit einer Stimme sprechen. In stark dezentral organisierten Ländern wie Österreich, in denen viele Erstattungsentscheidungen regional fallen, ist eine österreichweite Koordinierung Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung der HTAR. Verschiedene Initiativen wurden in den vergangenen 15 Jahren ins Leben gerufen (nationales und internationales Horizon Scanning, regionale und nationale Bewertungsgremien), die einen rationalen Umgang und den Zugang zu kostenintensiven Therapien erleichtern sollen. Die HTAR hat nun die rechtliche Verankerung eines österreichweiten „nationalen Bewertungsboards“ beschleunigt.*

## **E**inleitung

Im Herbst 2020 kündigte die Europäische Kommission ihre (damals) neue „Pharmazeutische Strategie für Europa“ an, die die allzu offensichtlichen Problembereiche „(Europaweiter) Zugang zu innovativen Medikamenten“, „Verfügbarkeit von (insbesondere eingeführten) Medikamenten“ und „Erschwinglichkeit neuer Medikamente“ (A+++ : Access, Availability, Affordability) lösen möchte. Eine erste Überarbeitung der bestehenden Rechtsvorschriften erfolgte und wurde im April 2023 vorgelegt.<sup>1</sup> Diese wird nun im Europäischen Parlament und im Rat diskutiert. In diesem Kontext wird auch die Schaffung einer „Europäischen Arzneimittelinfrastruktur“ diskutiert, um dem Marktversagen während des gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels (Forschung, Entwicklung, Produktion und Vertrieb) entgegenzutreten.<sup>2</sup>

Als ein weiteres Element trat die EU-HTA-Verordnung (HTA Regulation, HTAR) im Januar 2022 in Kraft,<sup>3</sup> die – nach einer Übergangsphase von drei Jahren – ab 2025 rechtsverbindlich umgesetzt sein muss: 2025 bis 2028 werden Onkologika und Advanced Therapies (ATMP) gemeinsam bewertet. Die HTAR regelt in erster Linie die Zusammenarbeit unter Europäischen HTA-Institutionen bei der Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Das Ziel ist die europaweite Bündelung von HTA-Ressourcen, um qualitativ hochwertige und zeitnahe wissenschaftliche Assessments zu erarbeiten und damit die evidenzbasierte Entscheidungsfindung auf nationaler Ebene zu unterstützen. Dadurch soll ein früherer Zugang zu „echten“ Innovationen erleichtert werden. Neben Effizienzgewinnen in der Erarbeitung von Medikamentenbewertungen soll aber auch Transparenz und Nachvollziehbarkeit in der Erstellung von Assessments durch Harmonisierung der Methodik auf hohem qualitativem Niveau gewährleistet werden.

### Erwarteter Nutzen der HTAR in kleinen Ländern

Der erwartete Nutzen für die Entscheidungsträger in den EU-Mitgliedstaaten ist, dass zeitnahe (zeitgleich mit der EMA-Bewertung) wissenschaftliche Berichte zur Unterstützung der evidenzbasierten Entscheidungsfindung auf nationaler Ebene verfügbar werden. Dieser Vorteil wird vor allem von kleinen Ländern wie Österreich (das auch in EUnetHTA seit Jahren hochaktiv war), aber auch Belgien, Niederlande etc. gesehen. Widerstand kam hingegen – während der Verhandlung der HTAR – von jenen Ländern, die große eigenständige HTA-Institutionen haben (Deutschland, Frankreich) und eine Umstellung der Prozesse notwendig wird.

Über die Realisierung der Erwartungen an Effizienzgewinne durch geringere Arbeitslast kann derzeit nur spekuliert werden: da aber ökonomische Bewertungen und systemisch-organisatorische Implikationen (etwa Ort der Verabreichung, Qualifikation von Personal) von den



**PD Dr. Claudia Wild** ist seit 2020 Geschäftsführerin der AIHTA GmbH, davor war sie seit der Gründung des LBI-HTA im Jahr 2006 Institutsleiterin. Von 1989-2006 war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Technikfolgen-Abschätzung an der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und mit dem Aufbau und der Leitung des Arbeitsbereichs Health Technology Assessment betraut.

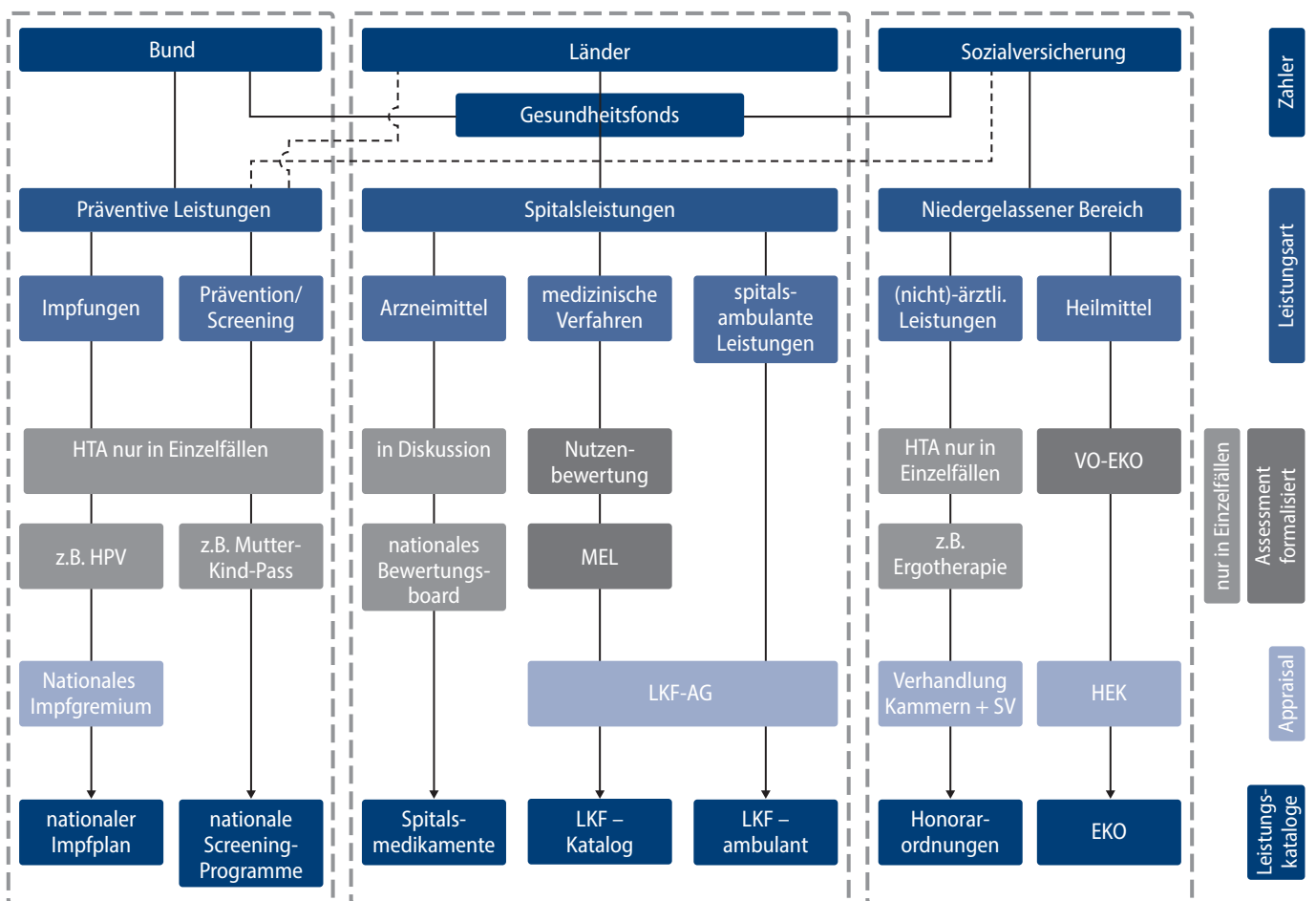
Europäischen Bewertungen ausgenommen sind, werden sich die Arbeitsinhalte in nationalen HTA-Institutionen, aber auch in Market Access-Abteilungen der Arzneimittelhersteller auf diese Aspekte konzentrieren müssen. Die Europäischen Assessments sind jedenfalls für die nationale Entscheidungsfindung (verpflichtend) zu verwenden, eine Duplikation ist auszuschließen, Adaptionen an nationale Gegebenheiten sind jedoch möglich.

### Dezentrale Entscheidungen in Bundesländern, HTA (manchmal) als Grundlage

Die HTAR greift zwar nicht in nationale Erstattungsentscheidungen ein, setzt aber voraus, dass die Mitgliedsstaaten im zentralen Steuerungsgremium (Coordination Group) ihre Prioritäten für die Bewertung von Produkten einbringen und dort mit einer Stimme sprechen. In stark dezentral organisierten Ländern wie Österreich, in denen viele Entscheidungen regional fallen, aber auch die Bedarfe für gesundheitspolitische Entscheidungen regional entstehen, ist eine österreichweite Koordinierung Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung der HTAR (vgl. Abbildung 1). Da aufgrund der regional unterschiedlichen Erstattungspolitiken bei besonders teuren Therapien (etwa bei neuro-pädiatrischen Therapien wie Nusinersen) ein Patiententourismus zwischen den neun Bundesländern beobachtet werden konnte, wird schon sehr längerem über die österreichweite Finanzierung ebensolcher Therapien aus einem gemeinsamen „Innovationsfonds“ beraten. Eine gemeinsame Entscheidung ist auch Voraussetzung für eine aktive (statt bloße Beobachter-Rolle) im BeNeLuxA(IR) Netzwerk.

Bis dato und im Unterschied zu anderen Ländern ist die systematische Evaluierung medizinischer Leistungen auf ihren tatsächlichen Nutzen unter Anwendung methodischer HTA-Standards vor der Erbringung dieser Leistung in

### Steuerungsprozesse und Leistungskataloge im österreichischen Gesundheitswesen



EKO: Erstattungskodex; HEK: Heilmittel-Evaluierungskommission; LKF: Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung; LKF-AG: LKF-Arbeitsgruppe; MEL: medizinische Einzelleistung; VO-EKO: Verordnung Erstattungskodex (regelt pharmakologische, medizinische und „ökonomische Evaluation“ der beantragten Arzneimittel)

Quelle: [4]

Abbildung 1: In stark dezentral organisierten Ländern wie Österreich ist eine österreichweite Koordinierung Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung der HTAR.

der Regelversorgung in keiner gesetzlichen Regelung festgeschrieben. Dennoch gibt es formalisierte Prozesse für

Assessments (also z.B. Nutzenbewertungen) vor der Entscheidung über Aufnahme von Leistungen in zwei Fällen,

und zwar für den Bereich der Arzneimittel im niedergelassenen Bereich und für die medizinischen Einzelleistungen im Spitalsbereich.<sup>4</sup>

Für die Arzneimittelversorgung im niedergelassenen Bereich ist in einer gesetzlichen Verordnung vor der Aufnahme eines Arzneimittels in den Erstattungskodex (EKO) eine pharmakologische, medizinisch-therapeutische und ökonomische Evaluierung vorgesehen, allerdings spezifiziert die in der Verordnung festgelegte Evaluierung nicht HTA als solches und es sind demnach auch keine methodischen HTA-Standards vorgegeben. Die durchgeführten Assessments sind zudem nicht öffentlich zugänglich, was für sich bereits einem Grundprinzip von HTA widerspricht. Die für die Arzneimittelbewertung in der Verordnung angeführte ökonomische Evaluierung entspricht gemäß den dort festgelegten Vorgaben in erster Linie einem Preisvergleich und lediglich in wenigen definierten Fällen ist eine ökonomische Evaluation, wie sie im HTA-Kontext verstanden wird (nämlich im Sinne einer vergleichenden Kosten-Effektivitätsanalyse), vorgesehen.<sup>5</sup>

Allerdings soll der Einsatz von HTA gemäß Art 15a B-VG Zielsteuerung Gesundheit generell forciert werden, gemäß Artikel 12 Abs. 1 Z 4 der Vereinbarung gemäß Art. 15a B-VG Zielsteuerung-Gesundheit wird der Einsatz von Health Technology Assessment (HTA), evidenzbasierter Medizin (EbM) sowie Evidence-based Public Health (EbPH) weiter forciert. Diese Methoden tragen zu evidenzbasierten, transparenten und am Patientennutzen orientierten Entscheidungen im Gesundheitswesen bei und sollen insbesondere für therapeutische, diagnostische, organisatorische und Public Health Interventionen angewandt werden“.<sup>4</sup>

### **Exkurs: Versorgung mit Onkologika in Österreich**

Österreich bietet nicht nur – ebenso wie Deutschland –

einen raschen Zugang zu den kostenintensiven onkologischen Therapien,<sup>6</sup> sondern hat auch – im Vergleich zu anderen europäischen Ländern – einen äußerst großzügigen Einsatz der Arzneimittel (vgl. Abbildung 2 und 3). Dies mag als „spitzenmedizinische“ Versorgung auf höchstem Niveau gelobt oder als unkritischen Umgang mit solidarisch aufgebrauchten Ressourcen kritisiert werden. Fakt ist jedenfalls, dass die onkologische Versorgung auf hohem Niveau, aber regional unterschiedlich ist, keine Transparenz bei den Entscheidungen der regionalen Arzneimittelkommissionen gelebt wird und man infolgedessen mutmaßen muss, dass – aufgrund der Kleinräumigkeit der Erstattungsentscheidungen – der Nachfragedruck der regionalen Onkolog\*innen groß ist.

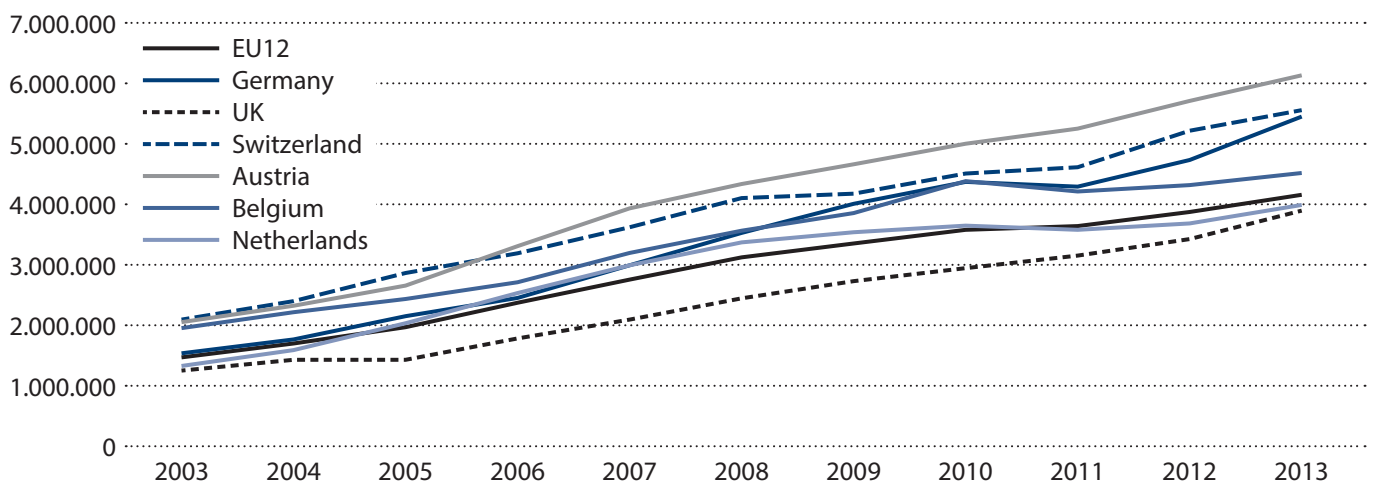
Politiken zum Umgang mit hochpreisigen Arzneimitteln

Verschiedene Politiken zum Umgang mit dem hohen Verbrauch onkologischer Medikamente wurden in den letzten zwei Jahrzehnten ins Leben gerufen.

- Zur Entscheidungsunterstützung von (regionalen) Arzneimittelkommissionen und Kostenträgern wurde bereits seit 2009 ein „Horizon Scanning in Oncology System (HSO)“ aufgebaut und bearbeitet. Im Rahmen des Projekts HSO wurden bis Ende 2019 Frühbewertungen (n=91) zu ausgewählten neuen Onkologika verfasst, für die bedeutende finanzielle und/oder therapeutische Konsequenzen vermutet wurden. Aufgrund des sich verändernden europäischen Umfelds (EUnetHTA, BeNeLuxA) werden seit 2020 monatlich Fact Sheets zu allen neuen medikamentösen Krebstherapien verfasst. Seit 2015 werden die Medikamente auch mit der ESMO-Skala (MCBS) nach „Magnitude of Clinical Benefit“ bewertet (vgl. Abbildung 4).<sup>9,10</sup> Bislang (März 2024) wurden 167 Factsheets veröffentlicht. Die Intention war und ist die Beförderung einer stärker Evidenz-basierten rationalen Arzneimittelverschreibung.

## Mengenverbrauch onkologischer Therapeutika in zwei Zeiträumen (2003-2013)

Umsatz in Euro pro 100.000 Einwohner\*innen



Quelle: [7]

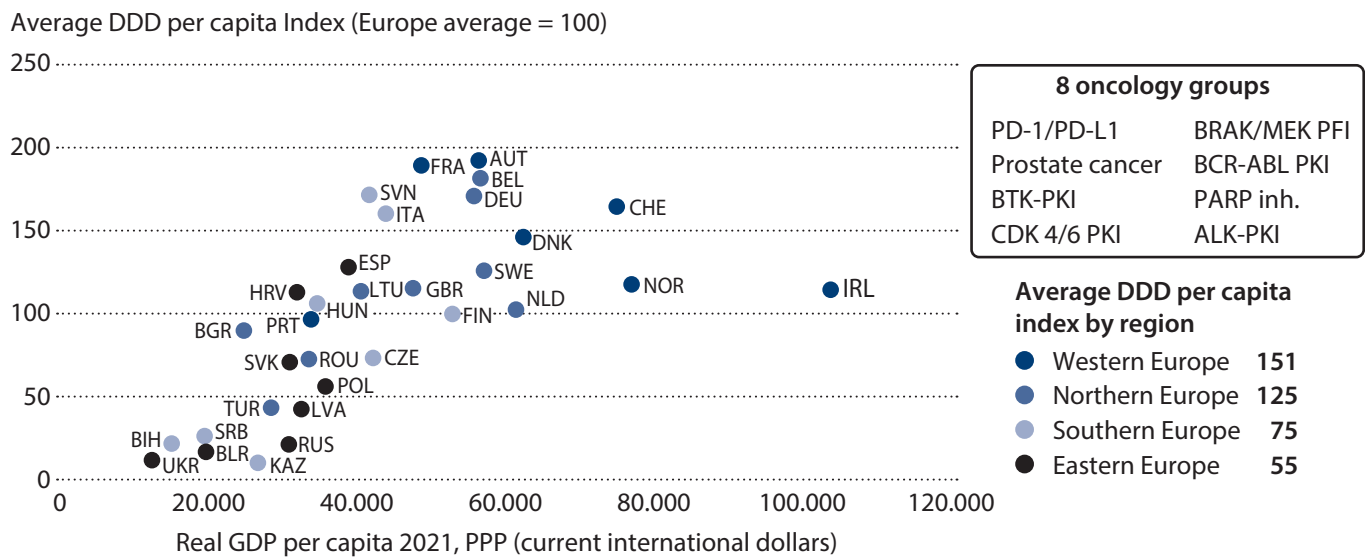
Abbildung 2: Österreich gewährt – wie Deutschland – nicht nur raschen Zugang zu kostenintensiven onkologischen Therapien, sondern setzt diese auch breit ein, was sich im vergleichenden Mengenverbrauch widerspiegelt (2003-2013).

- 2016 war Österreich Mit-Begründerin der BeNeLuxaA(IR)-Initiative, die auf einen nachhaltigen Zugang zu hochwertigen Behandlungen und deren angemessene Verwendung in den teilnehmenden Ländern abzielt. Der Zugang soll durch Begründung größerer Märkte in Preisverhandlungen erzielt werden. Partnerländer sind Belgien, Niederlande, Luxemburg, Irland und Österreich (gemeinsam 43,7 Millionen Einwohner\*innen) (<https://beneluxa.org/>).
- Über die Notwendigkeit für einen Österreich-weit gleichen Zugang zu (wirksamen) Medikamenten unterstützt durch Empfehlungen eines nationalen Medikamenten-Bewertungsboards wird seit langem diskutiert. 2020 wurde ein ebensolches pilotiert und nun soll es mit Herbst 2024 umgesetzt werden. Die Rechtsgrundlage bildet die – im Jahr 2023 im Zuge der Finanzaus-

gleichsverhandlungen ausverhandelte – „Vereinbarung gemäß Art. 15a B-VG über die Organisation und Finanzierung des Gesundheitswesens“.<sup>11</sup> Die konkrete Ausgestaltung wird in Form einer Geschäftsordnung Ende Juni 2024 vorgelegt werden. Einige Eckpunkte (die Geschäftsstelle ist im Ministerium angesiedelt, die Nationalen Assessments basierend auf den EU-JCA werden vom AIHTA für Spitalsmedikamente, vom Dachverband der Sozialversicherungen für den niedergelassenen Bereich durchgeführt werden, das Appraisal erfolgt durch den Bewertungsboard und werden Empfehlungen zum Anwendungsalgorithmus/Anwendungsregeln als Ergebnis haben) sind bereits bekannt, andere (Patient\*innen-Involvierung, Finanzierung einzelner Therapien durch Innovationsfonds) stehen noch aus.

- Zur Erleichterung der Identifikation jener Arzneimittel,

### Mengenverbrauch onkologischer Therapeutika in ausgewählten Ländern 2021



Quelle: [8]

Abbildung 3: Trotz Frühbewertungen neuer Onkologika zur Entscheidungsunterstützung in regionalen Arzneimittelkommissionen ist Österreich im Mengenverbrauch kostenintensiver onkologischer Therapien weiter Europameister (2021).

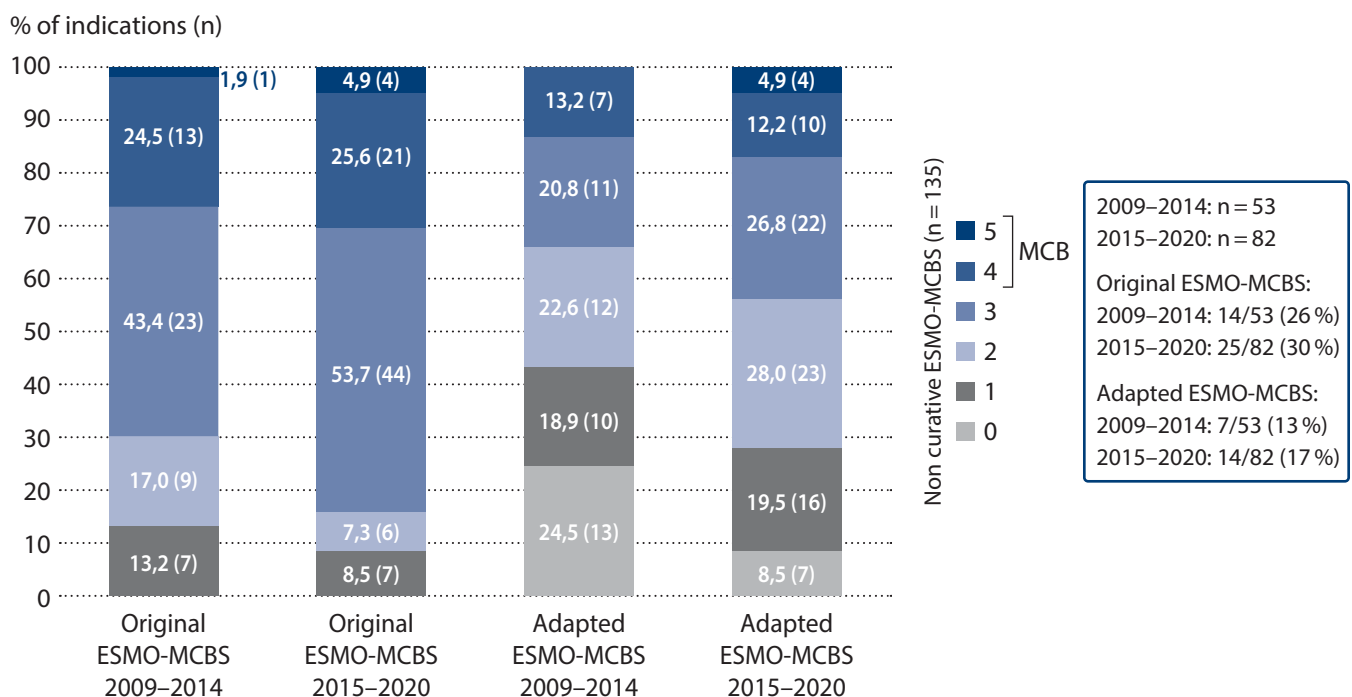
die geregelt werden sollen, ist Österreich im Herbst 2022 der länderübergreifenden International Horizon Scanning (IHSI) Initiative (<https://ihsi-health.org/>), die sich die Förderung von fairen und transparenten Arzneimittelpreisen zur Aufgabe gestellt hat, beigetreten. IHSI wird von neun europäischen Ländern (Niederlande, Irland, Schweiz, Dänemark, Portugal, Norwegen, Belgien, Schweden, Österreich) finanziert und vom US-amerikanischen Institut ECRI (Emergency Care Research Institute) umgesetzt.

**Fazit: Auswirkungen der HTAR auf Österreich**

Für die Implementierung der HTAR und also der Verwendung der Europäischen JCA und deren Einbettung in öster-

reichische Behandlungspfade ist eine stärkere Koordinierung der Informationsbedarfe und die Einrichtung eines nationalen Bewertungsboards für die Erstellung der Anwendungsalgorithmen unabdingbar. Eine Koordinierung auf „niedrigster“ Ebene findet durch Vernetzung der entsprechenden Abteilungen der Spitalsträger und die Einmeldung und gemeinsame Bearbeitung neuer brisanter Themen (Arzneimittel, Medizinprodukte, IT-/AI Applikationen) bereits statt. Die Auswirkungen des Patienten-Tourismus bei teuren Therapien, der völlig unterschiedlichen Verwendung teurer Therapien in den neun Bundesländern, die Unmöglichkeit bei BeNeLuxA(IR) aktiv teilzunehmen, und zuletzt die HTAR hat die politische Entscheidung und rechtliche Verankerung eines nationalen Bewertungs-

## Vergleich von ESMO „Meaningful Clinical Benefit Scores“ (MCBS) in zwei Zulassungszeiträumen (2009–14, 2015–20)



Quelle: [9, 10]

Abbildung 4: Unter anderem zur Entscheidungsunterstützung von (regionalen) Arzneimittelkommissionen und Kostenträgern werden seit 2015 Medikamente auch mit der ESMO-Skala nach „Magnitude of Clinical Benefit“ bewertet.

boards beschleunigt. Das finale Ergebnis der Umsetzung steht noch aus und wird erst in ein bis zwei Jahren beurteilt werden können.

### Literatur

<sup>1</sup> Proposal for a Regulation laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency. com\_2023\_193\_1\_act\_en.pdf (europa.eu)

<sup>2</sup> European Parliamentary Research Service (EPRS) Scientific Foresight Unit (STOA) European pharmaceutical R&D: could public infrastructure overcome market failure? PE 697.197 Dec 2021. <https://go.sn.pub/6yn2ib>.

<sup>3</sup> 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. <https://go.sn.pub/ZeUQQk>

<sup>4</sup> Wild C, Zechmeister-Koss I (2023) HTA in Österreich. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D, (Hrsg). Health-Technology-Assessment Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges.



<sup>5</sup> Zechmeister-Koss I, Stanak M, Wolf S. (2019) The Status of Health Economic Evaluation within decision making in Austria. *Wien Med Wochenschrift* 2019;169:271–283.

<sup>6</sup> Uyl-de Groot C, Heine R, Krol M, Verweij J. (2020) Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs leads to Potential Loss of Life-Years in Europe. In: *Cancers*, 12 (8):2313.

<sup>7</sup> Jönsson B, Persson U, Wilking N (2016) Innovative treatments for cancer in Europe - Value, cost and access. IHE Report 2016:2. <https://go.sn.pub/qz8d30>

<sup>8</sup> IQVIA (2023) Global Oncology Trends 2023, Outlook to 2027, <https://go.sn.pub/avp5mt>

<sup>9</sup> Grössmann N, Del Paggio JC, Wolf S, Sullivan R, Booth CM, Rosian K, Emprechtinger R, Wild C (2017) Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours – a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *European Journal of Cancer* 82C, pp. 66-71.

<sup>10</sup> Grössmann N, Rothschedl E, Wolf S, Wild C. (2021) 12-years of European cancer drug approval – a systematic investigation of the „magnitude of clinical benefit, *Annals of Oncology*. June 01. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100166>.

<sup>11</sup> Regierungsvorlage „Vereinbarung gemäß Art. 15a B-VG über die Organisation und Finanzierung des Gesundheitswesens“ (2023) mit Beilage, <https://go.sn.pub/or7wer> und <https://go.sn.pub/tcnfq2>

# Stand des Registergesetzes – Relevanz für Zulassung und Nutzenbewertung

Markus Algermissen, Jana Holland, Sarah Kosecki | Bundesministerium für Gesundheit

*Medizinische Register bieten einen großen Mehrwert für die Qualitätssicherung der Versorgung und für die Forschung. Mit dem künftigen Registergesetz soll dieses Potenzial besser gehoben werden, indem ein Fundament für mehr Transparenz über die Registerlandschaft etabliert wird, die Weiterentwicklung der Qualität der medizinischen Register unterstützt wird und mehr Möglichkeiten bei der Nutzung von Registerdaten, insbesondere deren Verknüpfung, geschaffen werden. Diese neuen Strukturen könnten letztlich auch dazu beitragen, dass Register stärker in Prozesse der Zulassung und Nutzenbewertung einbezogen werden.*

Die Frühjahrstagung 2024 der Plattform Nutzenbewertung hat sich im Schwerpunkt mit dem Zusammenspiel von Zulassung und Nutzenbewertung beschäftigt. Der Abschlussvortrag beschäftigte sich mit dem Stand des geplanten Registergesetzes. Welche Relevanz hat dieses für die Zulassung und die Nutzenbewertung?

Eine wesentliche Antwort lautet, dass medizinische Register einen großen Mehrwert für die Qualitätssicherung der Versorgung und für die Forschung bieten können. Insbesondere dort, wo randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) aus ethischen und / oder pragmatischen Gründen in ihrer Umsetzung an Grenzen stoßen oder wo die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den klinischen Versorgungsalltag von besonderer Bedeutung ist, können sie einen essenziellen Beitrag leisten. Gleichzeitig stehen medizinische Register und jene, die Registerdaten für Forschung und Versorgung nutzen möchten, vor verschiedenen Hürden. Und dort setzen die Überlegungen für das geplante Registergesetz an.

Das Registergesetz ist ein weiterer Baustein der Digitalisierungsstrategie für Gesundheit und Pflege vom März 2023, die die Förderung nachhaltiger Strukturen für medizinische Register vorsieht. Ziel ist vor allem die bessere Verfügbarkeit von Registerdaten und auch die Vernetzung mit anderen Daten. Perspektivisch können auch Möglichkeiten der elektronischen Patientenakte im Verhältnis zu medizinischen Registern in den Blick genommen werden.

Mit dem Gesundheitsdatennutzungsgesetz, das am 26. März 2023 in Kraft getreten ist, wurde bereits ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zu einem „vernetzten Gesundheitsdatenökosystem“ mit einer dezentralen Forschungsdateninfrastruktur gegangen. Das geplante Registergesetz geht diesen Weg konsequent weiter (siehe Abbildung 1).

Wie stellt sich die Ausgangslage für medizinische Register dar und welche Ziele verfolgt insoweit das Registergesetz? Zum einen ist die Landschaft der medizinischen Register sehr heterogen. Es gibt erhebliche Unterschiede bspw. in der Laufzeit, der Größe und den Zielen. Zudem kann vor allem auch die Qualität einzelner Register oft nur schwer eingeschätzt werden. Dies geht nicht nur für potenzielle Datennutzerinnen und -nutzer mit Herausforderungen bei der Identifizierung von für ihre Vorhaben geeigneten Registern einher, sondern erschwert auch Allokationsentscheidungen der öffentlichen Hand.

Des Weiteren fehlte es bis zur Veröffentlichung des Registergutachtens in 2021, welches im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom BQS Institut für Qualität & Patientensicherheit GmbH und der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.<sup>1</sup> erstellt wurde, an Transparenz über die medizinische Registerlandschaft in Deutschland. Das Gutachten schaffte eine erste Abhilfe, indem es die systematische Aufarbeitung der Landschaft in einer Datenbank festhielt. Die Weiterentwicklung dieser Datenbank zu einem webbasierten Registerverzeichnis (siehe <https://re->



**Markus Algermisen** ist Volljurist und seit 2018 Leiter der Unterabteilung „Medizin- und Berufsrecht“ im Bundesministerium für Gesundheit. Neben den Ausbildungen zu den Gesundheitsberufen und ihre Reformen gehören auch Themen wie medizinische Register zum Aufgabenbereich seiner Unterabteilung. Nach seinem Studium in Marburg, Canterbury und London und seiner Tätigkeit im Deutschen Bundestag und im Bundeskanzleramt leitete er das Kabinett- und Parlamentsreferat im Bundesministerium für Gesundheit, anschließend das Referat für das Beitrags- und Leistungsrecht der GKV und später die Unterabteilung „Gesundheitsversorgung, Krankenhaus“.

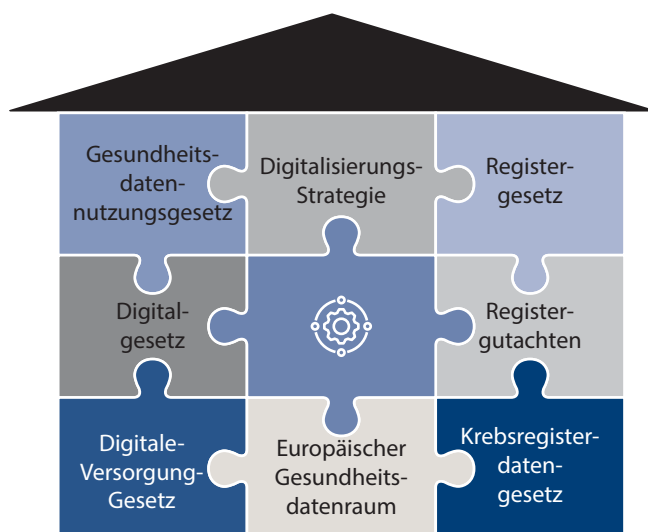


**Jana Holland** leitet seit 2020 das Referat „Medizinische Datenbanken und Register“ im Bundesministerium für Gesundheit. Davor war sie fünf Jahre Leiterin des Forschungsreferats im BMG. Frau Holland ist Volljuristin. Sie hat in Leipzig und Edinburgh studiert. Sie arbeitet seit 2002 im BMG und war u. a. als Referentin für rechtliche Fragen der Telematikinfrastruktur und der elektronischen Patientenakte tätig.



**Sarah Kosecki** leitet seit 2022 stellvertretend das Referat „Medizinische Datenbanken und Register“ im Bundesministerium für Gesundheit. Nach ihrem Studium der Internationalen Beziehungen, European Public Policy und Public Health in Groningen, London und Manchester arbeitete sie zunächst bei der Boston Consulting Group in London und der Deutschen Telekom in Bonn.

## Das Registergesetz als Teil verschiedener Digitalisierungsinitiativen im Gesundheitswesen



Quelle: Bundesgesundheitsministerium

Abbildung 1: Mit dem geplanten Registergesetz soll der Weg hin zu einem „vernetzten Gesundheitsdatenökosystem“ mit einer dezentralen Forschungsdateninfrastruktur fortgesetzt werden.

gistersuche.bqs.de/) gewährleistete in einem weiteren Schritt eine bessere Aktualität und Zugänglichkeit der Einträge. Wir wissen nun z. B., dass in Deutschland über 400 medizinische Register existieren. Für ein Großteil von diesen gibt es keine spezialgesetzliche Grundlage (im Gegensatz zu Registern wie dem Implantateregister oder den Landeskrebsregistern, welche auf Grundlage spezieller für sie geschaffener Gesetze errichtet wurden).

Darüber hinaus sehen sich viele der nicht spezialgesetzlich geregelten Register mit Rechtsunsicherheiten konfrontiert. Sie erheben personenbezogene Daten auf der Basis

der allgemeinen datenschutzrechtlichen Rechtsgrundlagen und bewegen sich dadurch in einem heterogenen Normengeflecht von EU-, Bundes- und Landesrecht. Für die länderübergreifende Datenverarbeitung in diesen nicht spezialgesetzlich geregelten medizinischen Registern führt dies zu Rechtsunsicherheiten. Erschwerend kommt eine teils uneinheitliche Auslegung datenschutzrechtlicher Vorschriften der für die datenverarbeitenden Stellen jeweils zuständigen Aufsichtsbehörden hinzu (siehe Abbildung 2).

Ebenen Bedarfen soll mit dem Registergesetz, das derzeit erarbeitet wird, Rechnung getragen werden. Sinnvoll erscheint in jedem Fall, mehr Transparenz über die medizinische Registerlandschaft herzustellen. Die Auffindbarkeit potenziell relevanter Datenquellen ist nicht nur Grundlage für die weitere Nutzung dieser, sondern auch für mehr Vernetzung. Dazu könnte ein Registerverzeichnis, ähnlich dem unter <https://registersuche.bqs.de/> zugänglichen, etabliert werden. Die Eintragung in das Verzeichnis wäre für die medizinischen Register grundsätzlich freiwillig.

Um ihr Potenzial besser entfalten zu können, sollten medizinische Register bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllen. Ein Qualifizierungsprozess für medizinische Register auf freiwilliger Basis könnte es den Registern erlauben, ihre Qualität und Nutzbarkeit validieren zu lassen bzw. weiterzuentwickeln und somit für interessierte Nutzerinnen und Nutzer festzuhalten. Bereits jetzt müssen Register für ihren Aufbau ohnehin umfangreiche Prüfprozesse (u. a. Datenschutz- und Ethikprüfungen) durchführen.

Um einen zu hohen Bürokratieaufwand für Register zu vermeiden, bietet es sich an, einen Qualifizierungsprozess auf bereits bestehende Prüfungen aufzubauen. Wichtig ist dies insbesondere angesichts der Heterogenität der medizinischen Registerlandschaft mit teilweise privat organisierten und finanzierten Registerstrukturen, einer hohen

## Ausgangslage der medizinischen Registerlandschaft und Ziele des Registergesetzes

Ausgangslage Medizinische Registerlandschaft	Ziele des Registergesetzes
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fehlende Transparenz über Registerlandschaft</li> <li>▪ Heterogenität der Register – ca. 400 Register</li> <li>▪ Nicht spezialgesetzlich geregelte Register               <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterogenes Normengeflecht</li> <li>• 18 Datenschutzbehörden</li> <li>• Rechtsunsicherheiten</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schaffung von Transparenz über medizinische Register</li> <li>▪ Sicherstellung und Weiterentwicklung der Qualität medizinischer Register</li> <li>▪ Einheitlicher Rechtsrahmen, Rechtssicherheit</li> <li>▪ Förderung der Nutzung medizinischer Register, Interoperabilität</li> </ul>

Quelle: Bundesgesundheitsministerium

Abbildung 2: Viele der nicht spezialgesetzlich geregelten Register sind mit Rechtsunsicherheiten konfrontiert. Sie erheben personenbezogene Daten auf der Basis der allgemeinen datenschutzrechtlichen Rechtsgrundlagen und bewegen sich dadurch in einem heterogenen Normengeflecht von EU-, Bundes- und Landesrecht.

intrinsic Motivation von Registerbetreibenden und wenig öffentlicher Förderung. Dabei stellt sich auch die Frage, wieso sich Register einem Qualifizierungsprozess unterziehen sollten. Ausgangspunkt ist sicher die intrinsische Motivation zur Weiterentwicklung. Konkret wäre es zudem denkbar, ein Qualifizierungsangebot mit Erleichterungen für die Register bei der Verarbeitung der Registerdaten zu verbinden.

Dies würde medizinische Register bei der Datenverarbeitung unterstützen, mehr Rechtssicherheit schaffen und die Daten der Register stärker für Forschung und Versorgung nutzbar machen. So könnte beispielsweise die Datenverarbeitung der erfolgreich qualifizierten Register aufgrund der Regelungen des Registergesetzes erfolgen. Dies könnte u. a. unter bestimmten Voraussetzungen die Datenerhebung mit Widerspruchsrecht der Patientinnen und Patienten bedeuten. Eine informierte Einwilligung wäre in diesen Fällen nicht erforderlich.

Der mit dem Registergesetz zu schaffende bundesweite Rechtsrahmen könnte qualifizierten Registern außerdem erlauben, ihre Daten im Rahmen von Kooperationen zu verknüpfen. Um Verknüpfungen gangbarer zu machen, könnte darüber hinaus die sukzessive Einführung einer Forschungskennziffer, wie in der Digitalisierungsstrategie vorgesehen, vorgebracht werden. Kern dieser Überlegung könnte die Schaffung einer Regelung sein, die es allen Registern ausdrücklich erlaubt, die Krankenversicherungsnummer zu erheben und in ihrer Vertrauensstelle zu speichern.

Um Transparenz über die medizinische Registerlandschaft herzustellen, die Qualität dieser weiterzuentwickeln sowie mögliche Erleichterungen bei der Verarbeitung der Registerdaten zu implementieren, muss geregelt werden, wie die dahinterstehenden Prozesse institutionell umgesetzt werden. Das zuvor erwähnte Registergutachten<sup>2</sup> empfiehlt dafür den Aufbau einer Zentralstelle für medizi-

nische Register (ZMR). Diese hätte eine Lotsen-, Service- und Beratungsfunktion, die darüber hinaus die Vernetzung der Register untereinander sowie mit anderen Akteuren, bspw. aus der Forschung, vorantreibt, ohne selbst Register zu betreiben.

Als Teil einer dezentralen Registerforschungsdateninfrastruktur solle die ZMR auch einen europäischen Anschluss im Rahmen des Europäischen Gesundheitsdatenraums vorantreiben. Bezüglich der Umsetzung einer solchen Überlegung sind Fragen nach der Verortung und möglichst bürokratiearmen Ausgestaltung zu diskutieren.

Um die Nutzung von Registerdaten weiter zu fördern, sollten Register und Forschende dabei unterstützt werden, hochwertige registerbasierte Studien durchzuführen. Register ließen sich beispielsweise nutzen, um relevante Fragen aus der Versorgung zu beantworten, etwa die Frage danach, welchen Stellenwert ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in der Versorgung hat, wenn diverse andere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ebenfalls im selben Anwendungsgebiet zugelassen sind.

Seit Februar fördert das BMG ein Forschungsvorhaben zu registerbasierten Interventionsstudien in Deutschland (REGINT). Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung, das Institut für Biometrie und Registerforschung der Medizinischen Hochschule Brandenburg, die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und das Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden wollen Hürden identifizieren und Empfehlungen für die Schaffung geeigneter Rahmenbedingungen für die Durchführung von registerbasierten Interventionsstudien entwickeln, die auch in das geplante Registergesetz einfließen können.

Dabei könnte auch der Umstand in den Blick genommen werden, dass derzeit gesetzlich nicht eindeutig geregelt ist, inwieweit Arzneimittel, die grundsätzlich erstattungs-

fähig sind, auch dann zulasten der GKV verordnet werden dürfen, wenn der Einsatz im zugelassenen Anwendungsbereich im Rahmen einer versorgungsnahen Studie erfolgt.

Medizinische Register brauchen einen etablierten Platz in unserem vernetzten Gesundheitsdatenökosystem. Ziel des künftigen Registergesetzes wird es grundsätzlich sein, das Fundament für mehr Transparenz über die Registerlandschaft, die Weiterentwicklung der Qualität der medizinischen Register und mehr Möglichkeiten bei der Nutzung von Registerdaten, insbesondere deren Verknüpfung, zu schaffen. Diese neuen Strukturen könnten letztlich auch Institutionen wie den Gemeinsamen Bundesausschuss und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen befähigen, Register stärker in ihre Prozesse einzubeziehen.

#### Literatur

<sup>1</sup> Niemeyer A et al (2021): Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). <https://go.sn.pub/8b9jXJ>. Zugegriffen: 24. März 2022

<sup>2</sup> Ibid.



# Mehr Geschwindigkeit und solide Evidenz? Zusammenspiel von Zulassung und HTA ist offen

Von Florian Staeck

Das künftige Verhältnis zwischen Zulassung und Nutzenbewertung (HTA) unterliegt aktuell einer produktiven Spannung im Dreieck zwischen Zulassungsbehörden, HTA-Organisationen und Kostenträgern. Dabei ist es noch nicht ausgemacht, welcher Weg erfolgversprechender ist: Ein „Zusammenrücken“ der Prozesse von Zulassung und HTA oder aber das bewusste Getrenthalten dieser Verfahrensschritte. Die Spannungslage ist dabei geprägt vom Wunsch nach hoher Sicherheit von neuen Arzneimitteln, nach hoher Erkenntnissicherheit und nach einer hohen Geschwindigkeit bei Forschung und Markteinführung. Mit den damit verbundenen Fragen haben sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der 19. Tagung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung beschäftigt, die sich Mitte März 2024 zu ihrer zweitägigen Plenumstagung in Berlin getroffen haben. Die Veranstaltung stand unter dem Generaltitel: „Zusammenspiel von Zulassung und Nutzenbewertung“.

Hintergrund ist die Entwicklung zu immer früheren Zulassungen neuer Arzneimittel bei „unreifer“ Evidenz. Maßgeblich werde dieser Trend angetrieben von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, die Zulassungen auch auf Basis „pragmatischer“ Trials ausspreche. Diese Entwicklung werde nach Europa „schwappen“, zeigten sich Diskussionsteilnehmer überzeugt. Hinzu komme, dass auch die europäische Arzneimittelgesetzgebung stark auf Beschleunigung, Verschlankung und Verkürzung von Fristen setze. Dieser Wunsch nach steigender Geschwindigkeit bei der Zulassung kollidiere aber mit dem Streben nach höchstmöglicher Evidenz und Anwendungssicherheit für Patienten ohne hinreichend vorliegende Langzeitdaten.

Ein weiterer Treiber dieser Entwicklung sind die unterschiedlichen Settings, in denen die FDA und die EMA als europäische Zulassungsbehörde arbeiten. Die FDA müsse

ihr Tun immer wieder im US-amerikanischen Kongress verantworten und habe in ihren Entscheidungen deutlich früher als die EMA Patientenpräferenzen berücksichtigt, berichteten Teilnehmer. Im Vergleich dazu arbeite die EMA in einem wissenschaftsbasierten „Remote“-Modus. Ein HTA-Verfahren in der auf EU-Ebene diskutierten Form gebe es in den USA nicht – die FDA stelle daher die eigentliche Zugangshürde dar. Hinzu komme, dass in Deutschland die Selbstverwaltung in Form von Gemeinsamen Bundesausschuss und GKV-Spitzenverband als eine „Brandmauer“ zwischen Industrie und Politik fungiere – auch das sei in den USA nicht der Fall, hieß es.

## Beide Sichtweisen sind sich näher gekommen

Doch auch in der EMA sei dieser Trend längst angekommen. Noch vor 15 Jahren habe im maßgeblichen CHMP-Ausschuss (Committee for Human Medicinal Products) das Tabu gegolten, niemals über HTA zu reden – das sei längst nicht mehr so, berichteten mit der Sache vertraute Teilnehmer. Und auch in Deutschland seien sich beide Sichtweisen durch die gemeinsamen Beratungen von BfArM und G-BA inzwischen näher gekommen, hieß es.

Bei der Tagung wurden jedoch unterschiedliche Akzente hinsichtlich des Verhältnisses von Zulassung und HTA deutlich. 70 Prozent aller neuen Zulassungsanträge würden in den kommenden zehn Jahren in den Bereichen Onkologie und ZNS zu erwarten sein. Hier würden neue Methoden der Bewertung sowie hohe Evidenzstandards unverzichtbar sein. Anderenfalls werde es zu schwer überbrückbaren Lücken kommen, weil die kontrollierten Bedingungen in Zulassungsstudien immer weniger mit der Versorgungsrealität übereinstimmen. Hinzu komme, dass es immer schwieriger werde, randomisiert kontrollierte Studienbedingungen in immer feiner differenzierten Indikationsbereichen aufrecht zu erhalten.



Dies wurde zum Anlass genommen, eine wissenschaftliche Begleitung einzufordern, um die Grenzen von Real World Evidence auszuleuchten. Wer dies denn personell leisten könne, fragten andere Teilnehmer. Denn die entsprechende Abteilung in der DG Santé, die mit der Aufgabe betraut sei, die EU HTA-Verordnung umzusetzen, habe gegenwärtig nur fünf Mitarbeiter.

Ebenfalls skeptisch zeigten sich Stimmen bei der Tagung, die auf die unterschiedlichen Kontextpräferenzen und Wertesysteme bei Zulassung und HTA verwiesen. Denn bei der Zulassung gehe es um ein Management von Nutzen und Risiko eines neuen Wirkstoffs – das entsprechende Präparat werde dafür häufig gegen Placebo getestet. Bei der Nutzenbewertung werde dagegen ein neues Medikament dahingehend geprüft, ob es die bisherige Versorgung verbessert. Eine Verknüpfung beider Schritte könnte somit zur Folge haben, dass die Maßstäbe bei der Zulassung verschärft werden. Dies könne dafür sprechen, beide Prozesse getrennt zu halten, denn die Zielrichtungen seien einfach zu unterschiedlich, hieß es.

Begleitet werden diese Entwicklungen durch anhaltende Unsicherheiten im Vorfeld des Starts der EU-Nutzenbewertung, betonten Teilnehmer. Dabei wurde insbesondere auf den Implementing Act zum Informationsaustausch zwischen der EMA und der EU HTA Coordination Group verwiesen, der zum Zeitpunkt der Tagung im März 2024 noch nicht vorlag. Nötig seien im Vorfeld eine Vielzahl von Änderungen – beispielsweise mit Blick auf die Verfahrensordnung des G-BA oder bei den Modulvorlagen im Kontext der frühen Nutzenbewertung. Allerdings müssten nicht alle To-dos zwingend bis zum 12. Januar 2025 erledigt sein. De facto sei Zeit dafür, bis die Ergebnisse des ersten Assessments im Rahmen des EU HTA-Verfahrens vorliegen und das nationale AMNOG-Verfahren sich anschließt, hieß es zur Erläuterung.

Gerade deswegen sei die methodische Unsicherheit groß, da nach wie vor nicht wirklich absehbar sei, wie groß das „Delta“ zwischen EU-Assessment und der nationalen frühen Nutzenbewertung mutmaßlich ausfällt. Wenn bestimmte Kernelemente des AMNOG sich nicht in den gemeinsamen klinischen Assessments wiederfinden, könnte es dazu kommen, dass ein Großteil des EU-Assessments nicht für den Prozess im Rahmen des G-BA verwendet werden kann. Teilnehmer verwiesen darauf, dass sich in Testläufen für die PICO-Bestimmung (das Akronym steht für Patient, Intervention, Comparison und Outcome) gezeigt habe, wie weit die methodischen Vorstellungen auf EU-Ebene noch auseinanderliegen.

### **Ein halbes Dutzend PICOs – das geht nicht**

Als überaus kritisch wurde die Option bewertet, von Seiten des pharmazeutischen Unternehmens Schwärzungen im Assessment-Bericht vorzunehmen. Dies wurde als „No go“ bezeichnet, da es sich um aggregierte Datensätze handele. Andere Teilnehmer warnten, die entsprechende Guidance-Dokumente ermöglichten den Mitgliedsländern, sich die jeweils „passenden“ Methodenelemente herauszusuchen. Dem wurde entgegengehalten, in klinischen Studien könne man nicht ein halbes Dutzend – oder sogar noch mehr – PICOs nebeneinander laufen lassen, hier werde die Festlegung von „Lead-PICOs“ nötig sein.

In der Tagung wurden zudem diese weiteren Aspekte zum Teil kontrovers diskutiert:

- **Rückwirkung des künftigen EU HTA-Verfahrens auf „kleine“ EU-Mitgliedsstaaten:** Das geplante Assessment werde vielfältige Konsequenzen einerseits für kleinere, andererseits für ökonomisch schwächere Mitgliedsstaaten haben. Teilnehmer betonten, was vor fünf oder sechs Jahren Therapiestandard in Deutschland war, könne in ande-

ren EU-Staaten den aktuellen State of the Art der Behandlung darstellen. Das AMNOG werde von etlichen Nachbarstaaten mit hohem Interesse verfolgt, könne dort aber schon aus personellen Gründen nicht im Gesundheitssystem implementiert werden. Das gelte zumal in stark föderal geprägten Ländern, bei denen die Entscheidung über Preisvereinbarungen für Arzneimittel auf der Ebene von Bundesländern oder vergleichbaren Entitäten getroffen wird.

Je kleinräumiger die Ebene, auf der über die Erstattung entschieden wird, desto größer sei das Risiko der „Lobbyanfälligkeit“ – und zwar unabhängig von der Evidenz hinsichtlich des Mehrnutzens einer neuen Therapie, hieß es. Vor dem Hintergrund des EU-HTA-Verfahrens sei beispielsweise in Österreich ein landesweites Bewertungsboard etabliert worden, das im Herbst 2024 seine Arbeit aufnehmen soll. Fachleute erhoffen sich dort davon eine stärkere Evidenzorientierung bei der Entscheidung darüber, ob und zu welchem Preis ein neues Arzneimittel erstattet werden soll.

- **Anhaltende Herausforderungen bei der Bewertung neuer Arzneimittel gegen chronische Erkrankungen:** Teilnehmer verwiesen darauf, dass sich mit dem GKV-finanzstabilisierungsgesetz die Rahmenbedingungen für klinische Studien bei chronischen Erkrankungen verschlechtert hätten. Das gelte zumal für neue Medikamente, die in der Regel inkrementelle Fortschritte in der Therapie mit sich brächten. Denn die Abwertung eines geringen oder nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens betreffe überdurchschnittlich häufig neue Präparate gegen chronische Erkrankungen, wie zum Beispiel Antidiabetika. Nur in zwei Prozent der bisherigen AMNOG-Verfahren habe der G-BA einem neuen Diabetes-Präparat einen erheblichen oder beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. In der Onkologie treffe dies dagegen auf 30 Prozent aller Verfahren zu.

Typisch für klinische Studien bei chronischen Erkrankungen sei zudem deren lange Laufzeit. Beispielhaft verwiesen wurde auf kardiovaskuläre Outcome-Studien mit einer Dauer von bis zu 615 Tagen – hinzu komme hier zusätzlich ein Vorlauf der Studie von ein bis zwei Jahren. Dies könne dazu führen, dass der Komparator zum Zeitpunkt der Studie nicht mehr der in der aktuellen Versorgung ist, wenn der pharmazeutische Unternehmer sein Dossier einreicht. Diskussionsteilnehmer stellten allerdings klar, dass im Rahmen des AMNOG-Verfahrens kein Abrücken vom aktuellen Versorgungsstandards möglich sei – diese Vorgabe sei gesetzlich geregelt. So blieb in der Diskussion offen, inwiefern der Umstand einer langen Studiendauer bei der Preisfindung berücksichtigt werden kann.

- **Chancen und Herausforderungen durch ein Gesetz zu medizinischen Registern:** Das Registergesetz, das bereits im Koalitionsvertrag der Ampel-Fraktionen vorgesehen ist, könne als „kleine Schwester“ des Gesundheitsdatennutzungs-Gesetzes verstanden werden, hieß es. Ausgangspunkt dafür sei die bisher heterogene Landschaft von über 400 Registern in Deutschland. Es fehle bisher an Transparenz hinsichtlich der Qualität der jeweiligen Datensammlungen. So sei gegenwärtig auch nicht ausreichend einschätzbar, welchen Beitrag einzelne Register für die Verbesserung der Versorgung haben. Geplant sei ein Rahmengesetz, das auf die Register ziele, die nicht bereits durch Spezialgesetze erfasst sind – wie etwa die Krebsregister.

Nach den bisherigen Überlegungen des BMG, ein Referentenentwurf lag zum Zeitpunkt der Plattformtagung noch nicht vor, ist eine Zentralstelle vorgesehen, die eine Lotsen- und Servicefunktion für Register haben soll und deren Anbindung an den europäischen Gesundheitsdatenraum sicherstellen soll. Regelungen zur Interoperabilität sollen zudem ermöglichen, dass die Register unterei-

ander Daten austauschen. Am Ende dieses geplanten Prozesses sollten künftig vernetzte Register stehen, die Teil eines Gesundheitsdaten-Ökosystems sind.

Diese neuen Strukturen könnten dann G-BA oder IQWiG in Zukunft besser in die Lage versetzen, Registerdaten stärker in ihre eigenen Prozesse – beispielsweise der Nutzenbewertung – einzubringen. Aus dieser heterogenen Gemengelage wurde deutlich: Es handelt sich mutmaßlich um einen langfristigen Prozess mit ungewissem Ausgang.

Lebhaft diskutierten Teilnehmer über den Status von Registerdaten im Vergleich zu Datensammlungen in der elektronischen Patientenakte (ePA). Argumentiert wurde, Registerdaten stammten aus einem analogen Prozess. Was über einen Patienten bekannt ist, werde demgegenüber künftig in der ePA zu finden sein. Die daraus abgeleitete Überlegung lautete, ob in Zukunft Register nichts anderes sein werden als strukturierte Ableitungen aus der ePA. Das wurde kritisch kommentiert.

Register, so hieß es, seien wissenschaftliche Dokumentationen. In der ePA hingegen würden patientenzentrierte Daten gesammelt, bei denen nicht die Confounder identifiziert werden können, um eine wissenschaftliche Auswertung daraus abzuleiten. Deutlich wurde in der Diskussion, dass das künftige Mit- oder Nebeneinander von Registern und ePA noch nicht abschließend geklärt ist. Jedoch wurde der Wunsch geäußert, eine gesetzliche Regelung zu Registern soll technikoffen formuliert werden, um die künftige Entwicklung digitaler Gesundheitsdaten-Ökosysteme berücksichtigen zu können.

Unausgesprochen wurde den Teilnehmern des Forums klar, dass eine funktionierende ePA noch längst nicht existiert, weil in der Informationstechnologie der Praxisverwaltungssysteme noch große Probleme auf eine praktikable Lösung warten, die dann auch im Regelbetrieb funktionieren muss.

---

#### BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

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

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

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

---

#### DISKUSSIONSTEILNEHMER

Markus Algermissen  
 Dr. Jürgen Bausch  
 Dr. Rimma Behrenstein  
 Prof. Dr. Karl Broich  
 PD Dr. Barbara Buchberger  
 Prof. Dr. Heiner Bucher  
 Claus Burghardt  
 Dr. Jan Daniels-Trautner  
 Dr. Mathias Flume  
 Edith Frénoy  
 Tobias Gemmel  
 Dr. Christine Göppel  
 Dr. Ulrike Götting  
 Dr. Antje Haas

Dr. Ansgar Hebborn  
 Dr. Harald Herholz  
 Prof. Dr. Stefan Huster  
 Sabine Jablonka  
 Dr. Florian Jantschak  
 Dr. Georg Kippels  
 Dr. Werner Kulp  
 Dr. Eberhard Lüdtke  
 Dr. Norbert Marschner  
 Sabine Mentrup  
 Dr. Ulf Maywald  
 Dr. Hendrik Pügge  
 Dr. Andrey Rasch  
 Dr. Heinz Riederer

Prof. Dr. Jörg Ruof  
 Dr. Felix Schönfeldt  
 Henning Stötefalke  
 Wolfgang van den Bergh  
 Prof. Dr. Christof von Kalle  
 Prof. Dr. Jürgen Wasem  
 PD Dr. Claudia Wild  
 Dr. Julia Witte

---

**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. Florian Jantschak  
Prof. Dr. Heiner C. Bucher  
Prof. Dr. Karl Broich  
Dr. Wiebke Löbker  
Dr. Ansgar Hebborn  
Dr. Claudia Wild  
Prof. Dr. Jürgen Wasem  
Markus Algermissen  
Jana Holland  
Sarah Kosecki  
Tobias Gemmel  
Dr. Eberhard Lüdtkke  
Prof. Dr. Christof von Kalle  
Dr. Mona Rams  
Dr. Stefanie Rudolph  
Dr. Antje Haas

**BILDNACHWEIS**

Titelbild:  
Cagkan / stock.adobe.com

**LAYOUT / GRAFIK**

Sandra Bahr  
Oliver Hippmann

**DRUCK**

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

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,  
Berlin, September 2024  
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.

---

**Quellenhinweise zu den Referentenportraits**

Florian Jantschak: Matthias Friel/KBV | Karl Broich: BfArM/Jörn Wolter | Wiebke Antonia Löbker: BfArM/Jörn Wolter | Antje Haas: GKV-SV / Tom Maelsa | Heiner C. Bucher: Privat | Christof von Kalle, Stefanie Rudolph: Charité Universitätsmedizin Berlin, Simone Baar | Mona Rams: Privat | Jürgen Wasem: WidO / Melchior | Tobias Gemmel: Novo Nordisk | Eberhard Lüdtkke: Privat | Claudia Wild: Karin Gartner | Markus Algermissen: Fotografie@BMG | Jana Holland: Heiko Teubert | Sarah Kosecki: PicturePeople Fotostudio | Andreas Hebborn: Matthew.Lee@zipup.ch





INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

## **Zusammenspiel von HTA und Zulassung**

**Heft 19**  
**September 2024**  
**ISSN 2364-916X**