



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Heft 8

März 2019

ISBN 2364-916X

Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken

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

Adaptive Pathways – Chancen und Risiken

HEFT 7

Arztinformation via Software – Orientierung oder Steuerung

HEFT 8

Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

[HTTPS://WWW.AERZTEZEITUNG.DE/POLITIK_GESELLSCHAFT/GP_SPECIALS/PLATTFORM_ZUR_NUTZENBEWERTUNG/](https://www.aerztezeitung.de/politik_geellschaft/gp_specials/plattform_zur_nutzenbewertung/)

ODER [HTTPS://TINYURL.COM/ZGFEFLK](https://tinyurl.com/zgfeflk)

Inhalt

EDITORIAL

**Mehr Europa wagen – auch ein
Motto für die Nutzenbewertung?** 6

ANNA-EVA AMPELAS / JULIA SCHMITZ

**Stärkung der Zusammenarbeit
auf EU-Ebene im HTA-Bereich** 8

MONDHER TOUMI / TINA RÖHRICHT / BRUNO FALISSARD

**Stärken und Schwächen der Bewertung
von Gesundheitstechnologien bei der HAS** 16

ANTJE HAAS / MICHAEL ERMISCH

**Gemeinsame europäische Nutzenbewertungen –
Wege und Irrwege** 28

ANTJE BEHRING

**Nationale versus europäische Nutzenbewertung:
Pros & Cons aus Sicht des G-BA** 42

WIEBKE LÖBKER / KARL BROICH

**Harmonisierte HTA-Bewertung: Erfahrungen
auf dem Weg zur zentralen Zulassung** 52

HAN STEUTEL

**Europäische Nutzenbewertung als
Chance für Deutschland und Europa** 62

MICHAEL HENNRICH

**Nächste Schritte in der europäischen Nutzenbewertung –
Perspektive der Politik** 68

FLORIAN STEACK

**EU-weite Nutzenbewertung: Die Perspektive stimmt,
doch es wartet noch Herkulesarbeit** 72

Ziele der Plattform

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

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

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

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

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

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

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

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

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Mehr Europa wagen – auch ein Motto für die Nutzenbewertung?

Von Professor Dr. Jörg Ruof

Am 15. Januar 1996 veröffentlichte die im Vorjahr gegründete Europäische Zulassungsbehörde ihren ersten General Report. In seinem Vorwort beschreibt der damalige Vorsitzende Strachan Heppell die beiden zentralen Charakteristika der neugegründeten Institution:

- i) „The protection of public (...) health and the strengthening of the European single market;
- ii) It is co-ordinated and managed at the centre by the Agency. But the assessment work is carried out by European experts designated by Member States drawing on the experience and expertise of national regulatory agencies.“

Die Vereinheitlichung und Straffung der damals zum Teil bis zu sechs Jahre dauernden, heterogenen, nationalen Zulassungsverfahren waren die Konsequenz; ein Erfolg, den heute niemand mehr infrage stellt.

Die Parallelen zum aktuellen Vorschlag der Europäischen Kommission zur stärkeren Vernetzung und Bündelung der europäischen Kompetenzen im Bereich Health Technology Assessment (HTA) sind unübersehbar. Im Kern geht es dabei darum, im globalen Wettbewerb den europäischen Binnenmarkt zu stärken und gleichzeitig ein konsistentes und angemessenes HTA-Assessment sicherzustellen. Die derzeit europaweit 51 HTA-Institutionen weisen in ihrem Vorgehen erhebliche methodische und prozessuale Heterogenitäten auf.

Das aktuelle Berichtsheft der Plattform zur Nutzenbewertung befasst sich aus verschiedenen Perspektiven mit dem laufenden europäischen Gesetzgebungsverfahren zu diesem Thema. Dabei wird der Bogen vom Vorschlag der Europäischen Kommission über die Position der verschiedenen in den Prozess involvierten nationalen Interessengruppen (G-BA, GKV-SV, KBV, IQWiG, vfa) hin zu der zusammenfassenden Position aus Sicht der deutschen Politik ge-

spannt. Ein Gastbeitrag, der die französische Perspektive und Erfahrung beleuchtet, ergänzt die nationalen Schwerpunktbeiträge:

- Im Auftaktbeitrag geben Anna-Eva Ampelas und Julia Schmitz einen umfassenden Überblick über den Vorschlag der Europäischen Kommission, zu den inhaltlichen Arbeitsschwerpunkten sowie bezüglich der organisatorischen Rahmenbedingungen.
- Stärken und Optimierungspotenziale der französischen HTA-Bewertung werden in dem Beitrag von Mondher Toumi, Tina Röhrich und Bruno Falissard thematisiert. Insgesamt ergibt sich dabei das Bild eines funktionsfähigen und robusten nationalen HTA-Systems, wobei sich eine Duplikation der Bewertungen und entsprechende Ineffizienzen auch bei verschiedenen Prozessen innerhalb der Haute Autorité des Santé aufzeigen lassen.
- Die Perspektive des GKV-SV zur europäischen Nutzenbewertung wird von Antje Haas und Michael Ermisch dargestellt. Dabei steht die konstruktive Mitgestaltung am laufenden Prozess im Vordergrund. Nicht ob die europäische Nutzenbewertung kommt, sondern eher wie sie kommt, ist aus GKV-SV Sicht mit einem ausgeprägt subsidiären Fokus zu thematisieren.
- Auch aus Sicht des G-BA ist eine kritische Auseinandersetzung mit dem Vorschlag der Europäischen Kommission angezeigt. Assessment und Appraisal müssten klar differenziert werden; die Bedeutung separater Bewertungen, die sich an der nationalen Versorgungslandschaft orientieren, geklärt werden. Zudem sollte eine optimierte Zusammenarbeit der Koordinierungsgruppe etabliert werden – dies sind Kernanliegen, die Antje Behring in ihrem Beitrag aufführt.
- Einen Überblick über die Entwicklung und Funktionsweise der Europäischen Zulassungsbehörde EMA vermitteln Wiebke Löbker und Karl Broich in ihrem Beitrag.

Einige der vielen Herausforderungen, die diesen europäischen Harmonisierungsprozess begleitet haben, werden von den Autoren dargestellt – mögliche Lerneffekte, die auch bei der Harmonisierung der HTA-Verfahren dienlich sein können.

- Die beiden abschließenden Beiträge befassen sich mit der Industriesicht und mit der nationalen politischen Perspektive. Han Steutel stellt dabei klar, dass die forschenden Pharma-Unternehmen den Vorschlag der Kommission unterstützen und sieht hierbei die Schaffung von Synergie-Effekten und den Patientennutzen im Vordergrund. So könnte die zeitliche Synchronisierung der Nutzenbewertungen auch in anderen Ländern eine frühzeitige Verfügbarkeit innovativer Produkte für Patienten ermöglichen.
- Aus Sicht der Politik war der Kommissionsvorschlag ein so nicht erwarteter Paukenschlag, dem man sich nun konstruktiv zu stellen hat. Wissenschaftliche Unabhängigkeit, allerhöchste Evidenzkriterien und nationale Eigenständigkeit bei der Preisfindung sind aus der Sicht von Michael Hennrich die Rahmenbedingungen für ein erfolgreiches europäisches Health Technology Assessment.

Das vorliegende Heft und auch die Zusammenfassung der Diskussion bei der Plattform-Tagung ergeben so einen umfassenden Überblick über die Herausforderungen und Chancen, wenn man beim Health Technology Assessment – wie es im aktuellen Koalitionsvertrag von SPD und Union auf Bundesebene heißt – „mehr Europa wagen“ will.

Kontakt:
joerg.ruof@r-connect.org

Stärkung der Zusammenarbeit auf EU-Ebene im HTA-Bereich

Anna-Eva Ampelas und Dr. Julia Schmitz | Europäische Kommission

Die Europäische Kommission hat einen Vorschlag für eine Verordnung vorgelegt, um die Zusammenarbeit bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien auf EU-Ebene zu fördern. Die vorgeschlagene Verordnung schafft einen rechtlichen und organisatorischen Rahmen für eine strukturierte und nachhaltige Zusammenarbeit im Bereich HTA. Sie soll die Erarbeitung von qualitativ hochwertigen und zeitnahen Ergebnissen sicherstellen, die in den nationalen HTA-Systemen verwendet werden.

Die gemeinsame Arbeit erfolgt durch die HTA-Institutionen der Mitgliedsstaaten und konzentriert sich auf die gemeinsamen wissenschaftlichen, klinischen Aspekte von HTA. Von der verstärkten HTA-Zusammenarbeit auf EU-Ebene werden Vorteile für die HTA-Institutionen und Entscheidungsträger der Mitgliedstaaten, für Patienten in der EU und für die Gesundheitstechnologiebranche erwartet. Die vorgeschlagene Verordnung befindet sich derzeit im Gesetzgebungsverfahren beim Europäischen Parlament und dem Rat.



Aktuelle projektbezogene Zusammenarbeit auf EU-Ebene

Im Bereich der Bewertung von Gesundheitstechnologien (engl. Health Technology Assessment, HTA) gibt es in der EU schon seit mehr als 20 Jahren Kooperationen auf wissenschaftlich-technischer Ebene, in Form von EU-finanzierten Projekten wie der Gemeinsamen Aktion EUnetHTA.¹ Eine solche projektbasierte Zusammenarbeit hat die EU-weite Vernetzung der HTA-Institutionen erleichtert. Zudem hat sie die Erprobung von gemeinsamen Aktivitäten ermöglicht, wie z. B. im Bereich methodischer Leitlinien², frühem Dialog mit Technologieentwicklern³ sowie gemeinsamer klinischer Bewertungen (so genannten Bewertungen der relativen Wirksamkeit⁴). Darüber hinaus hat das HTA-Netzwerk, das im Rahmen der Richtlinie über die grenzüberschreitende Gesundheitsversorgung (2011/24/EU) eingerichtet wurde, seit 2013 ein Forum für politisch-strategische Diskussionen über HTA geschaffen, in dem diverse Strategie- und Diskussionspapiere erstellt wurden.⁵

Das aktuelle Modell der projektbasierten Zusammenarbeit hat jedoch eine Reihe von Einschränkungen, insbesondere die begrenzte Nutzung gemeinsamer Arbeit in nationalen HTA-Prozessen. Die zögerliche Berücksichtigung der gemeinsamen Arbeit in nationalen HTA-Systemen lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen, wie z. B. rechtliche/administrative Hürden sowie Bedenken hinsichtlich der Qualitätssicherung, Aktualität und Nachhaltigkeit von Arbeitsergebnissen, die im Rahmen von Projekten erarbeitet werden.⁶

Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung zu HTA

Im Januar 2018 hat die Europäische Kommission einen Vorschlag für eine EU-Verordnung über die Bewertung von

Gesundheitstechnologien (HTA) vorgelegt.⁷ Die vorgeschlagene Verordnung bietet einen rechtlichen Rahmen für verstärkte und nachhaltige Zusammenarbeit im Bereich HTA auf EU-Ebene und soll die Defizite der aktuellen projektbasierten Zusammenarbeit beheben. In diesem Zusammenhang wurde eine Reihe von Leitprinzipien zur Stärkung der Zusammenarbeit auf EU-Ebene identifiziert⁶, die in Abbildung 1 dargestellt sind und auf die in den folgenden Abschnitten weiter eingegangen wird.

Die geplante Verordnung konzentriert sich auf die gemeinsame Arbeit an gemeinsamen wissenschaftlichen, klinischen Aspekten von HTA. Die gemeinsame Arbeit wird durch die HTA-Institutionen der Mitgliedsstaaten erstellt. Der entsprechende organisatorische Rahmen soll eine übergeordnete Koordinierungsgruppe der Mitgliedsstaaten sowie mehrere Untergruppen für verschiedene techni-

Leitprinzipien verstärkter Zusammenarbeit auf EU-Ebene im Bereich HTA

- Gemeinsame Arbeit an wissenschaftlichen, klinischen Aspekten der HTA
- Gemeinsame Arbeit der HTA-Institutionen der Mitgliedstaaten
- Hohe Qualität, Aktualität und Transparenz sicherstellen
- Verwendung der gemeinsamen Arbeit bei nationalen HTA-Prozessen sicherstellen
- Mitgliedsstaaten bleiben verantwortlich für:
 - Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für ihr Gesundheitssystem
 - Entscheidungen zur Preisgestaltung & Erstattung
- Schrittweise Umsetzung

Quelle: Europäische Kommission

Abbildung 1: Die geplante HTA-Verordnung soll die Zusammenarbeit auf EU-Ebene nachhaltiger machen.



Anna-Eva Ampelas ist Leiterin des Referats „Medizinische Produkte: Qualität, Sicherheit, Innovation“ in der Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit bei der Europäischen Kommission. In ihrer Funktion ist sie für die Themenbereiche Arzneimittel (gefälschte Arzneimittel, klinische Studien, Versorgungsengpässe, Gute Herstellungspraxis, Bewertung von Gesundheitstechnologie) und Substanzen menschlichen Ursprungs (Blut, Gewebe und Zellen, Organe) verantwortlich. Ihr Hintergrund sind die Rechtswissenschaften sowie Gesundheitspolitik und -recht.



Dr. Julia Schmitz ist Fachreferentin des Referats „Medizinische Produkte: Qualität, Sicherheit, Innovation“ in der Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit bei der Europäischen Kommission. Ihr Arbeitsschwerpunkt liegt bei der Entwicklung und Implementierung von politischen EU-Maßnahmen im Bereich HTA. Ihr Hintergrund sind die Biomedizin, Gesundheitswesen und -politik.

sche Arbeitsbereiche enthalten (Abbildung 2). Die Mitgliedstaaten benennen ihre für HTA zuständigen nationalen Behörden und Stellen als Mitglieder der Koordinierungsgruppe und der Untergruppen. Die Untergruppen bereiten die technische Arbeit in den unterschiedlichen Bereichen vor, und sämtliche Ergebnisse werden anschließend von der Koordinierungsgruppe genehmigt. Ein Interessenträger-Netzwerk ermöglicht es Interessenverbänden mit HTA-Bezug (z. B. Gesundheitsdienstleister, Kostenträger, Patientenorganisationen, Industrieverbände, wissenschaftlichen Fachgesellschaften), ihre Ansichten zu Kooperationsaktivitäten mit der Koordinierungsgruppe auszutauschen. Die Europäische Kommission stellt das Sekretariat für die EU-Kooperation.

Gemeinsame klinische Bewertungen

Für zentral zugelassene neue Arzneimittel (neue Wirkstoffe und deren neue Anwendungsgebiete) und bestimmte Hochrisiko-Medizinprodukte werden gemeinsame klinische Bewertungen durchgeführt. Ein schrittweiser Aufbau des Systems wird durch einen Übergangszeitraum von drei Jahren erleichtert, in der die Anzahl an Bewertungen allmählich zunehmen wird.

Die gemeinsamen klinischen Bewertungen werden von den HTA-Institutionen der Mitgliedsstaaten erarbeitet, die durch technische Mitarbeiter in der jeweiligen Untergruppe vertreten sind (siehe Abbildung 2). Der Bewertungsrahmen in Bezug auf Patientenpopulation (einschließlich Subgruppen von Patienten), Endpunkte und Komparatoren, die für die unterschiedlichen Mitgliedsstaaten relevant sind, wird vor Beginn der Bewertung gemeinsam festgelegt. Die Entwurfsphase einer Bewertung wird von jeweils zwei HTA-Institutionen geleitet, die nach ihrer fachlichen Kompetenz und Kapazität ausgewählt werden. Bei der Erstellung des Berichts über die gemeinsame klinische Be-

wertung können alle anderen HTA-Institutionen Input und Anmerkungen einbringen. Darüber hinaus können externe klinische Experten und Patientenexperten ihren fachlichen Input einbringen, z. B. zum jeweiligen Indikationsbereich. Durch detaillierte Verfahrensvorschriften für die Durchführung der gemeinsamen klinischen Bewertungen soll sichergestellt werden, dass diese in konsistenter qualitätsgesicherter und zeitnaher Art und Weise durchgeführt werden.

Berichte über die gemeinsamen klinischen Bewertungen liefern eine wissenschaftliche Analyse der beobachteten klinischen Effekte (z. B. im Bezug auf Mortalität, spezifische Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität). Im Bericht werden zudem die Stärken und Schwächen der zugrunde liegenden Evidenz sowie wissenschaftliche Unsicherheiten diskutiert.

Die Mitgliedsstaaten sollen die Berichte über die gemeinsamen klinischen Bewertungen in ihren nationalen HTA-Prozessen verwenden. Sie können die gemeinsame klinische Bewertung durch auf nationaler Ebene durchgeführte, kontext-spezifischere Analysen ergänzen, z. B. in Bezug auf den jeweiligen epidemiologischen und Versorgungskontext, wirtschaftliche Aspekte wie Kosten und Budgetauswirkungen, oder soziale und ethische Fragen. Je nach den Rahmenbedingungen des jeweiligen nationalen HTA-Systems können Mitgliedsstaaten Kriterien wie zum Beispiel den Schweregrad oder die Seltenheit der Erkrankung oder den Mangel an Behandlungsalternativen berücksichtigen, wenn sie Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen einer Gesundheitstechnologie für ihr jeweiliges Gesundheitssystem ziehen. Die Mitgliedsstaaten bleiben weiterhin dafür verantwortlich, ihre eigenen Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen einer Gesundheitstechnologie im Kontext ihres jeweiligen Gesundheitssystems zu ziehen. Zudem sind die Mitgliedsstaaten auch weiterhin für die an-

schließende Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit der Preisgestaltung und Erstattung verantwortlich.

Weitere Bereiche der gemeinsamen Arbeit

Ein weiterer wichtiger Bereich der gemeinsamen Arbeit, die durch die Verordnung geregelt werden soll, sind gemeinsame wissenschaftliche Konsultationen, bei denen Technologieentwickler bereits in der Entwicklungsphase eines Produkts HTA-Institutionen hinsichtlich der Evidenzanforderungen zu Rate ziehen können. Die gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen sollen eine Beratung zum Design von klinischen Studien (z. B. in Bezug auf Komparatoren und Endpunkte) liefern, um die Generierung von für HTA-Zwecke geeigneter Evidenz zu erleichtern. Gemeinsame Arbeit in diesem Bereich kann auf Erfahrungen aufbauen, die in sogenannten „Early Dialogues“ im Rahmen von EUnetHTA gesammelt wurden.³ Für Arzneimittel können die Entwickler parallel HTA-Institutionen und die Europäische Arzneimittelagentur (engl. EMA, European Medicines Agency) konsultieren, wobei auf der bereits in diesem Bereich bestehenden Zusammenarbeit zwischen EUnetHTA and EMA aufgebaut werden kann.⁸

Darüber hinaus ermöglicht die vorgeschlagene Verordnung eine Zusammenarbeit bei der Identifizierung von neu entstehenden Gesundheitstechnologien. Solche sogenannte „Horizon Scanning“-Aktivitäten (z. B. Übersichtsberichte zur Entwicklungspipeline in bestimmten Indikationsbereichen), können HTA-Institutionen dabei helfen, sich über neue Gesundheitstechnologien auf dem Laufenden zu halten, die möglicherweise in Zukunft auf den Markt kommen und signifikante Auswirkungen auf Gesundheitssysteme haben könnten.

Die gemeinsame Arbeit umfasst auch die Entwicklung gemeinsamer Leitlinien und Arbeitsdokumente (z. B. zu methodische Fragen) sowie bereichsübergreifende Aktivi-

täten wie die Erstellung von Jahresberichten und Arbeitsprogrammen.

Je nach individuellen Prioritäten und Interessen können die Mitgliedsstaaten auch in anderen HTA-bezogenen Bereichen zusammenarbeiten. Dies könnten beispielsweise Bewertungen von anderen Technologien als Arzneimitteln und Medizinprodukten sein, oder eine Zusammenarbeit bei nicht-klinischen Aspekten von HTA (z. B. Methoden zur wirtschaftlichen Bewertung). Die Beteiligung an solchen Aktivitäten würde jedoch auf rein freiwilliger Basis erfolgen (siehe Abbildung 2).

Erwartete Vorteile verstärkter EU-weiter Zusammenarbeit

Es wird erwartet, dass die vorgeschlagene Verordnung Vorteile für alle EU-Mitgliedstaaten, für Patienten in der gesamten EU und für die Gesundheitstechnologiebranche bringen wird.⁶

HTA-Institutionen können EU-weit Ressourcen und Fachwissen bündeln, was zu einer Steigerung von Qualität und Effizienz bei der Arbeit an klinischen Aspekten von HTA führen wird. Durch gemeinsame wissenschaftliche Beratungen auf EU-Ebene sollen europäische HTA-Institutionen mehr Einfluss auf das Design von (oft internationalen) klinischen Studien bekommen, was die Generierung von für HTA-Zwecke geeigneter Evidenz fördern soll. Zudem wird durch Anforderungen an die von der Industrie einzureichenden Dossiers gewährleistet, dass die HTA-Institutionen bei der Durchführung von gemeinsamen wissenschaftlichen Bewertungen Zugang zu der relevanten klinischen Evidenz haben.

Durch die gemeinsamen klinischen Bewertungen können qualitativ hochwertige, zeitnahe wissenschaftliche Berichte verfasst werden, die bei nationalen HTA-Prozessen genutzt werden und eine evidenzbasierte Entscheidungs-

Organisatorischer Rahmen



Quelle: Europäische Kommission

Abbildung 2: Überblick über den geplanten organisatorischen Rahmen für die verstärkte HTA-Zusammenarbeit auf EU-Ebene.

findung auf nationaler Ebene unterstützen. Patienten werden EU-weit von mehr Transparenz profitieren, da die Berichte über die klinischen Bewertungen sowie andere gemeinsame Ergebnisse der Zusammenarbeit im Bereich HTA auf EU-Ebene öffentlich zugänglich sein werden. Zudem profitieren Patienten davon, dass sie in den HTA-Prozess einbezogen werden, beispielsweise indem sie im Rahmen des gemeinsamen klinischen Bewertungsprozesses ihre Erfahrungen mit einer bestimmten Erkrankung einbringen können (z. B. zu Krankheitssymptomen und der damit verbundenen Lebensqualität).

Der Zugang von Patienten zu Gesundheitstechnologien hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, und für die diesbezügliche Entscheidungsfindung (z. B. Erstattung)

sind auch weiterhin die Mitgliedsstaaten zuständig. Die vorgeschlagene Verordnung wird eine zeitnahe evidenzbasierte Entscheidungsfindung auf Ebene der Mitgliedsstaaten fördern und soll dadurch dazu beitragen, den Zugang für Patienten zu wirklich innovativen Gesundheitstechnologien EU-weit zu verbessern.

Die Gesundheitstechnologiebranche wird durch die gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen mit HTA-Institutionen von mehr Klarheit hinsichtlich der Evidenzanforderungen für HTA in der EU profitieren.

Die Industrie wird auch von Effizienzsteigerungen bei der Erstellung von HTA-Dossiers profitieren, da nur ein Dossier für die gemeinsame klinische Bewertung auf EU-Ebene benötigt wird.

Eine hohe wissenschaftliche Qualität ist ein wesentlicher Aspekt der EU-weiten Zusammenarbeit im Bereich von HTA. Faktoren, die zu einer hohen Qualität beitragen, wurden in der vorgeschlagenen Verordnung berücksichtigt, wie zum Beispiel:

- Verfügbarkeit von geeigneter Evidenz für HTA (Dossieranforderungen für gemeinsame klinische Bewertungen; gemeinsame wissenschaftliche Konsultationen zu klinische Studiendesigns)
- Bündelung des Fachwissens der HTA-Institutionen
- Auswahl von HTA-Institutionen mit geeigneter fachlicher Kompetenz und Kapazität als leitende Bewerter.
- Fachlicher Input durch externe Experten (z. B. Fachärzte und Patienten im jeweiligen Indikationsbereich)
- Regeln zur Vermeidung von Interessenskonflikten und zur Sicherstellung der wissenschaftlichen Unabhängigkeit
- Transparenz (Veröffentlichung gemeinsamer Ergebnisse, Verfahrensregeln, Jahresberichte etc.).

Dabei ist zu bedenken, dass manche Mitgliedsstaaten nationale HTA-Systeme mit umfangreichen fachlichen Kompetenzen und Kapazitäten und hohen Standards für Qualität, wissenschaftliche Unabhängigkeit und Transparenz eingerichtet haben, während andere Mitgliedsstaaten derzeit nur begrenzte Ressourcen und Kapazitäten für HTA haben.⁶ Ziel der HTA-Kooperation auf EU-Ebene ist eine „Aufwärtskonvergenz“, d.h., es sollen höchste Standards für wissenschaftliche Qualität, Unabhängigkeit und Transparenz in der gesamten EU gewährleistet werden, wobei auf bestehenden bewährten Verfahren/Methoden (engl. Best Practices) der Mitgliedsstaaten aufgebaut werden soll. Der rechtliche Rahmen sowie die Organisationsstruktur und finanzielle Unterstützung, die durch die vorgeschlagene Verordnung vorgesehen sind, wird dazu beitragen, dieses Ziel zu erreichen.

Zudem ist davon auszugehen, dass Mitgliedstaaten mit etablierten HTA-Systemen insbesondere zu Beginn der Zusammenarbeit eine führende Rolle bei der gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit (z. B. als leitende Bewerter bei den gemeinsamen klinischen Bewertungen) spielen werden, wohingegen Mitgliedsstaaten, deren HTA-Systeme derzeit noch nicht so weit entwickelt sind, ihre HTA-Kapazität im Laufe der Zeit ausbauen können.

Gesetzgebungsverfahren und nächste Schritte

Die Verordnung muss vom Europäischen Parlament und dem Rat der EU verabschiedet werden, um in Kraft zu treten. Im Oktober 2018 hat das Europäische Parlament Änderungen am Kommissionsvorschlag verabschiedet und seine Bereitschaft signalisiert, interinstitutionelle Verhandlungen mit dem Rat aufzunehmen.⁹

Die ersten Diskussionen im Rat begannen unter bulgarischer Präsidentschaft (Januar bis Juni 2018), aber eine vollständige Lesung des Kommissionsvorschlags erfolgte erst unter österreichischer Präsidentschaft (Juli bis Dezember 2018). Die österreichische Präsidentschaft schlug außerdem eine Kompromissfassung mit Änderungen von Artikeln 1-8 des Kommissionsvorschlags vor und legte einen Fortschrittsbericht vor.¹⁰ Die Diskussionen werden nun unter der rumänischen Präsidentschaft fortgeführt (seit Januar 2019).

Wenn die Verordnung vom Europäischen Parlament und dem Rat der EU verabschiedet worden ist und in Kraft tritt, wird sie erst drei Jahre später gelten. Nach Beginn der Anwendung der Verordnung ist ein Übergangszeitraum von drei weiteren Jahren vorgesehen, der es ermöglicht, den Umfang der gemeinsamen Arbeit schrittweise aufzubauen (z. B. durch eine allmähliche Steigerung der Anzahl gemeinsamer klinischer Bewertungen). Dieser Zeitrahmen für die schrittweise Implementierung wurde von der Europäi-

schen Kommission vorgeschlagen, um den Mitgliedsstaaten und der Industrie ausreichend Zeit zu geben, um sich auf das neue System der HTA-Zusammenarbeit auf EU-Ebene vorzubereiten und darauf einzustellen.

Dieser Beitrag ist die deutsche Übersetzung des englischen Originalbeitrags der beiden Autorinnen. Die englische Fassung des Hefts erscheint im Frühjahr 2019 in der Schriftenreihe der Interdisziplinären Plattform.

Literatur

¹ <https://eunetha.eu/8>.

² <https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/8>.

³ <https://www.eunetha.eu/services/early-dialogues/8>.

⁴ <https://www.eunetha.eu/rapid-reas/8>.

⁵ https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network_en8.

⁶ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/2018_ia_final_en.pdf8.

⁷ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51final_en.pdf8.

⁸ <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Guidance-on-Parallel-Consultation.pdf8>.

⁹ <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P8-TA-2018-0369+0+DOC+PDF+V0//EN8>.

¹⁰ <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14694-2018-INIT/en/pdf>

Stärken und Schwächen der Bewertung von Gesundheitstechnologien bei der HAS

Prof. Mondher Toumi, Tina Röhrich, Prof. Bruno Falissard

Die Haute Autorité de Santé (HAS) hat in Frankreich innerhalb der letzten Jahre ein stabiles und anerkanntes System für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (engl. Health Technology Assessment, HTA) etabliert. Der Entscheidungsrahmen wird zwar von HAS in Richtlinien umrissen, entwickelt sich jedoch stetig weiter. Dies hat zur Folge, dass neue Prozesse innerhalb des Systems möglicherweise nicht ausreichend offengelegt werden und somit die Preis- und Kostenerstattungsentscheidung innerhalb von HAS für den Hersteller pharmazeutischer Produkte nicht transparent sind. Durch die Analyse früherer Preis- und Erstattungsentscheidungen von HAS können die zugrunde liegenden Faktoren, die bei den endgültigen Entscheidungen eine Rolle spielen, besser verstanden werden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über das komplexe Entscheidungsgefüge innerhalb der HAS und erläutert dessen Stärken und Schwächen sowie mögliche zukünftige Herausforderungen.

Einleitung
Die französische Regierungsbehörde Haute Autorité de Santé (HAS) wurde 2004¹ gegründet und betreibt in Frankreich für die Überprüfung von Gesundheitstechnologien (engl. Health Technology Assessment, HTA) für Arzneimittel. Hierfür sind zwei Ausschüsse zuständig: die Kommission für Transparenz (franz. Commission de Transparence, TC) und die Kommission für wirtschaftliche Bewertung und öffentliche Gesundheit (franz. Commission Evaluation Economique et de Santé Publique, CEESP). Während es die TC bereits in der Nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (franz. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM) gab, wurde die CEESP erst später gegründet. Die TC beurteilt die klinische Evidenz.² wohingegen sich die CEESP mit der ökonomischen Evidenz befasst.³



Prof. Mondher Toumi ist Arzt, M.Sc. in Biostatistik, M.Sc. in biologischen Wissenschaften (Option Pharmakologie) und Ph.D. in Wirtschaftswissenschaften. Er lehrt als Professor für Public Health an der Aix-Marseille-Universität und ist Gastprofessor an der Peking-Universität. Nach langjähriger Tätigkeit in der Abteilung für Pharmakologie der Universität Marseille arbeitete er von 1995 bis 2008 in der pharmazeutischen Industrie. 2008 gründete er das Beratungsunternehmen Creativ-Ceutical.

Wenn ein Produkt von der Europäischen Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency, EMA)⁴ zur Zulassung empfohlen wird, erteilt die EU-Kommission eine Marktzulassung (Marketing Authorization, MA). Die MA wird auf nationaler Ebene von der ANSM umgesetzt.^{5, 6}

Um eine Erstattung zu erwirken, schickt der Hersteller eines pharmazeutischen Produkts ein technisches Dossier an die TC, und schließlich an die CEESP, wenn das Produkt für eine wirtschaftliche Bewertung in Frage kommt. Parallel dazu sollte das Preisdossier bei der französischen Preiskommission (franz. Comité Économique des Produits de Santé, CEPS) eingereicht werden. Die TC bewertet die Evidenz und schließt ihre Bewertung im Rahmen eines Beratungsprozesses mit drei Hauptaussagen/Scores ab (siehe Abb. 1): Dem tatsächlichen Nutzen (engl. Actual Benefit, AB, bzw. franz. Service Medical Rendu, SMR), der Verbesserung des tatsächlichen Nutzens (engl. Improvement in Ac-

tual Benefit, IAB, bzw. franz. Amélioration du Service Medical Rendu, ASMR) sowie der Größe der Zielpopulation für die Erstattung.^{7, 8}

Der AB-Score ist der entscheidende Faktor für die Erstattung, der IAB-Score für den Preis und die Zielpopulation für die Preis-Volumen-Verträge. Ersterer wird von der gesetzlichen Krankenversicherung und die beiden anderen von CEPS festgelegt. In der Folge wird ein Erlass des französischen Gesundheitsministers mit dem Preis und dem Erstattungsbetrag für das jeweilige Arzneimittel im französischen Amtsblatt veröffentlicht.

2. Die Kommission für Transparenz (TC)

Die TC überprüft die klinische Evidenz parallel zur CEESP, wenn das Produkt für eine wirtschaftliche Bewertung in Frage kommt. Mittlerweile wurde durch eine breite Rechtsprechung eine Basis für Interpretationen von speziellen



Tina Röhrich erhielt ihren Master of Science in Gesundheitsökonomie, Politik und Recht an der Erasmus-Universität in Rotterdam, Niederlande. Sie arbeitet mit Prof. Mondher Toumi im Preis- und Marktzugangsteam von Creativ-Ceutical zusammen. Im Rahmen dieser Tätigkeit konzentriert sie sich auf die Primärforschung mit Zahlungsgebern (Payers) für verschiedene Indikationsbereiche und berät internationale Pharmakunden mit Hinblick auf die Besonderheiten des deutschen Preis- und Erstattungsumfelds.



Prof. Bruno Falissard hat Medizin studiert und sich auf Kinder- und Jugendpsychiatrie spezialisiert. Der Promotion in Biostatistik schloss sich ein Postdoktorat in Psychometrie und multidimensionalen Erkundungsverfahren an. 1996/97 war er Assistenzprofessor für Kinder- und Jugendpsychiatrie, von 2002 bis 2002 Außerordentlicher Professor und ab 2002 ordentlicher Professor für Public Health. Er leitet den Masterstudiengang in Public Health der Universität von Paris und das Zentrum für Epidemiologie und Bevölkerungsgesundheit.

HTA-Prozess in Frankreich

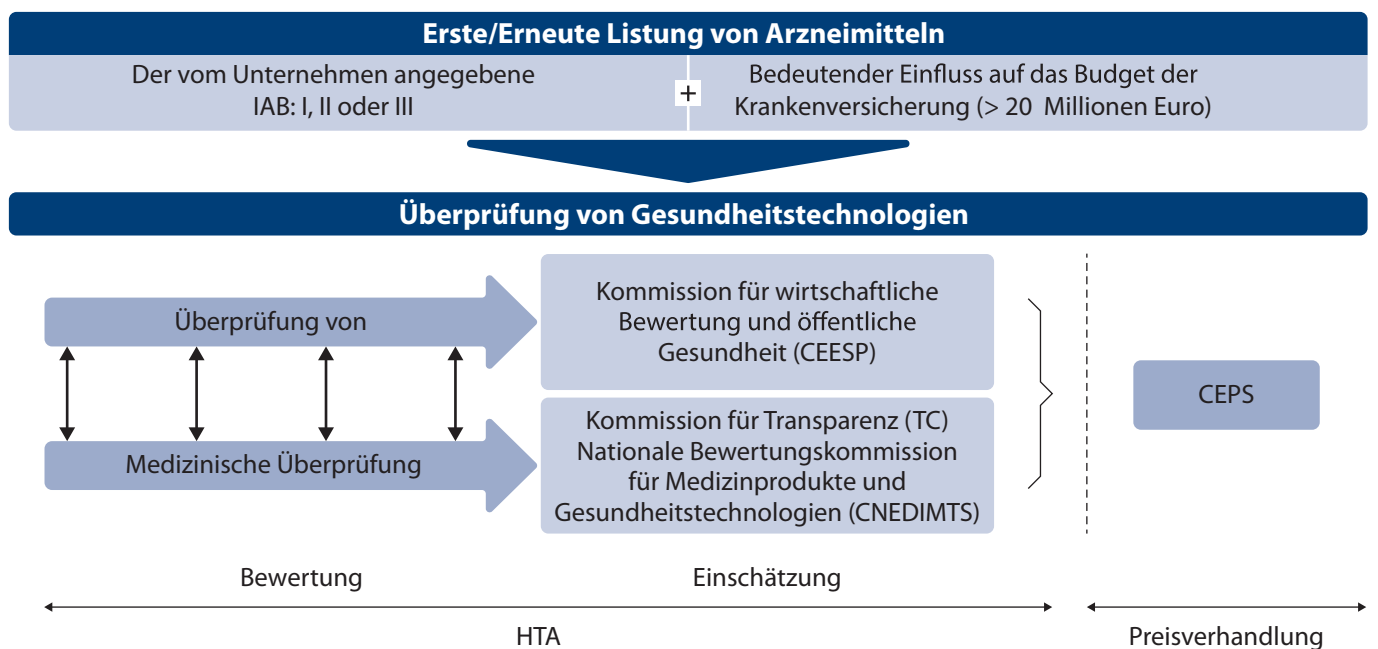


Abbildung 1: Die Kommission für Transparenz und die nationale Bewertungskommission für Medizinprodukte und Gesundheitstechnologien bewerten die klinische Evidenz, die Kommission für wirtschaftliche Bewertung und öffentliche Gesundheit (CEESP) beurteilt die ökonomischen Auswirkungen.

Situationen geschaffen und der Handlungsspielraum der TC eingeschränkt. Die Philosophie von HAS ist es, eine Entscheidung über die Erstattung auf der Basis des intrinsischen Werts des Produkts zu treffen, unabhängig von einem Vergleich, während der Preis vom zusätzlichen Nutzen im Vergleich zur nächstbesten Alternative beeinflusst wird.

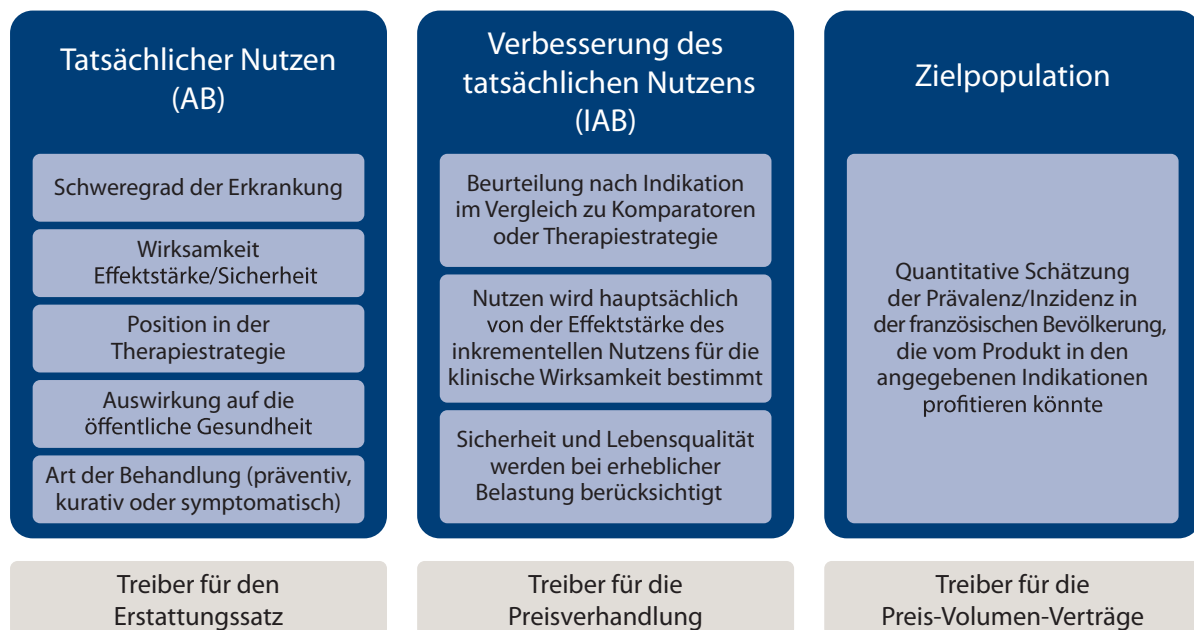
2.1 Der tatsächliche Nutzen

Der AB ist ein zusammengesetzter Score aus fünf Faktoren: Krankheitsausprägung, Wirksamkeit-Effektstärke, Position

in der Behandlungsstrategie/-algorithmus, Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit und die Art der Therapie (präventiv, kurativ oder symptomatisch).² Die Wirksamkeit beeinflusst zunehmend den AB. Die Krankheitsausprägung war bislang der wichtigste Faktor, hat jedoch im Laufe der Zeit an Bedeutung verloren; heute ist die Wirksamkeit-Effektstärke der Schlüsselfaktor.⁹

Die Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit gelten zwar ebenfalls als sehr wichtig, aber Produkte erhalten nur selten aufgrund ihres gesundheitspolitischen Nutzens Anerkennung. Dieses Konzept bleibt unklar, kann aber bei

Beurteilung der Kommission für Transparenz



Quelle: Produkt und Eigentum des Autors

Abbildung 2: Für die Ermittlung des tatsächlichen Nutzens (AB) wird ein Score gebildet, der auf fünf Faktoren basiert. Der Zusatznutzen und die Zielpopulation sind bei Preisverhandlungen und Preis-Volumen-Verträgen wichtig.

Preisverhandlungen sehr wirkungsvoll sein. Andererseits hat es nur wenig Einfluss auf den AB, vor allem, weil bei fast allen Produkten keine positiven Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit festgestellt werden. Somit unterscheidet es nicht zwischen den einzelnen Produkten. Theoretisch geht man davon aus, dass es von vier Hauptfaktoren beeinflusst wird:

- Die Krankheitslast, für die die Prävalenz der wichtigste Treiber ist. Infolgedessen kann ein Orphan Drug per definitionem keine Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit haben.

- Die Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Evidenz aus den klinischen Studien, die häufig schwer zu beurteilen ist.
- Die Auswirkungen auf die Morbidität/Mortalität.
- Die Auswirkungen auf die Organisation von Gesundheitsleistungen (siehe Abb. 2).

Der IAB-Score wird mit Hilfe einer fünfstufigen Skala errechnet: Nicht hinreichend, leicht, mäßig, deutlich und erheblich, aus denen sich der jeweilige Prozentsatz für die Erstattung ergibt: 0, 15, 30, 65, 65 oder 100 Prozent.⁶ De facto haben die meisten Menschen in Frankreich eine pri-

IAB-Verteilung von 2008 bis 2018

CAV	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 (Jan.– Aug.)
I	2	5	2	1	0	1	2	0	0	0	0
II	5	5	2	0	5	2	8	2	2	0	1
III	3	8	8	2	10	12	11	6	7	8	8
IV	17	20	20	20	19	18	18	34	26	23	22
V	48	65	46	29	46	47	58	57	56	50	31

IAB: Verbesserung des Zusatznutzens (engl. Improvement in Actual Benefit) CAV: Klinischer Mehrwert (engl. Clinical Added Value)
nach: Anne d'Andon and HAS Annual Activity Report 2017

Tabelle 1: Die Verbesserung des Zusatznutzens wird auf einer Skala von I bis V eingestuft. Die Mehrzahl der Medikamente hat in den vergangenen Jahren einen IAB-Score von IV oder V erhalten.

vate Versicherung, die zusätzliche Kosten übernimmt, die nicht durch die gesetzliche Krankenversicherung abgedeckt sind; diese ist für jeden Arbeitnehmer gesetzlich vorgeschrieben. Aus diesem Grund hat die Höhe der Erstattung keinen Einfluss auf die Nachfrage nach einem Arzneimittel. Sie ist lediglich ein Werkzeug zur Kostenkontrolle, um den Anteil der gesetzlichen Krankenversicherung an den Kosten im Gesundheitswesen zu senken. Statistiken lassen den Trend erkennen, dass im Laufe der letzten zehn Jahre immer mehr Produkte abgelehnt werden (siehe Tabelle 2).

2.2 Verbesserung des Zusatznutzens

Die IAB wird oftmals als der wichtigste Endpunkt bei der Bewertung der TC wahrgenommen, da sie den erzielbaren Preis bestimmt. Die meisten Antragsteller legen ihren Schwerpunkt auf diesen Score. Mit Ausnahme der Orphan Drugs hat sich dieser jedoch nicht als guter Prädiktor für den Preis erwiesen.¹²

Beim IAB-Score wird die Verbesserung auf einer Skala von I bis V eingestuft, wobei V keiner, IV einer leichten, III einer mäßigen, II einer deutlichen und I einer bahnbrechenden Verbesserung entspricht. Diese Skala hat jedoch einen Bodeneffekt, da die Mehrzahl der Produkte nachweislich einen IAB-Score von V bzw. IV bekommt (siehe Tabelle 1).

Im Gegensatz zum AB sind für die Beurteilung der IAB gesetzlich keine klaren Kriterien festgelegt. Stattdessen erfolgt dies auf der Basis von Erfahrungen innerhalb der TC.

Bei einem IAB-Score von V sollte der Preis günstiger als der des Komparators sein.¹⁰ Bei einem IAB-Score von IV sollte der Markteintritt keine Auswirkungen auf das Arzneimittelbudget haben. Das bedeutet, dass der Preis für das Arzneimittel dem gewichteten Durchschnittspreis der Produkte entsprechen sollte, von denen es einen Marktanteil übernehmen wird.¹⁰ Die objektive Messung dieses Wertes ist sehr komplex, da es extrem schwer ist, herauszufinden, wie sich die Marktdynamik vor dem wirklichen Marktein-

Nicht hinreichender AB für alle Indikationen: negative Empfehlung zur Aufnahme in die Positivliste

Jahre	Anzahl der negativen Stellungnahmen	Anzahl der abgegebenen Stellungnahmen pro Jahr	Prozentsatz der negativen Stellungnahmen
2009	1	68	1,5 %
2010	9	61	14,8 %
2011	7	41	17,1 %
2012	6	60	10,0 %
2013	4	49	8,2 %
2014	6	64	9,4 %
2015	9	63	14,3 %
2016	7	68	10,3 %
2017	8	53	15,0 %
2018 (Jan. – Aug.)	7	40	17,5 %

AB: Tatsächlicher Nutzen (engl. actual benefit)

nach: Anne d'Andon and HAS Annual Activity Report 2017

Tabelle 2: Seit dem Jahr 2012 ist der Anteil der Medikamente, die keine Empfehlung für die Aufnahme in die Positivliste erhalten haben, um rund neun Prozentpunkte auf 17,5 Prozent gestiegen.

tritt dieses neuen Produkts darstellen würde. Bei einem IAB-Score von I bis III kann der Preis frei gewählt werden. Dennoch muss sich der Preis an der Preisspanne der vier großen europäischen Staaten (Großbritannien, Deutschland, Italien und Spanien) orientieren.

In der Realität bedeutet das, dass es nur für den Listenpreis eine freie Preisgestaltung gibt. Der Nettopreis wird im Rahmen von intensiven Verhandlungen ermittelt und kann den Listenpreis erheblich reduzieren. Der Nettopreis wird durch eine Kombination aus Rabatten und Preis-Volumen-Verträgen erzielt.¹⁴ Zudem werden weitere Werkzeuge verwendet, die die Preisgestaltung häufig zu einer komplexen Verhandlung machen, bei der es zu drastischen Verzögerungen kommen kann.

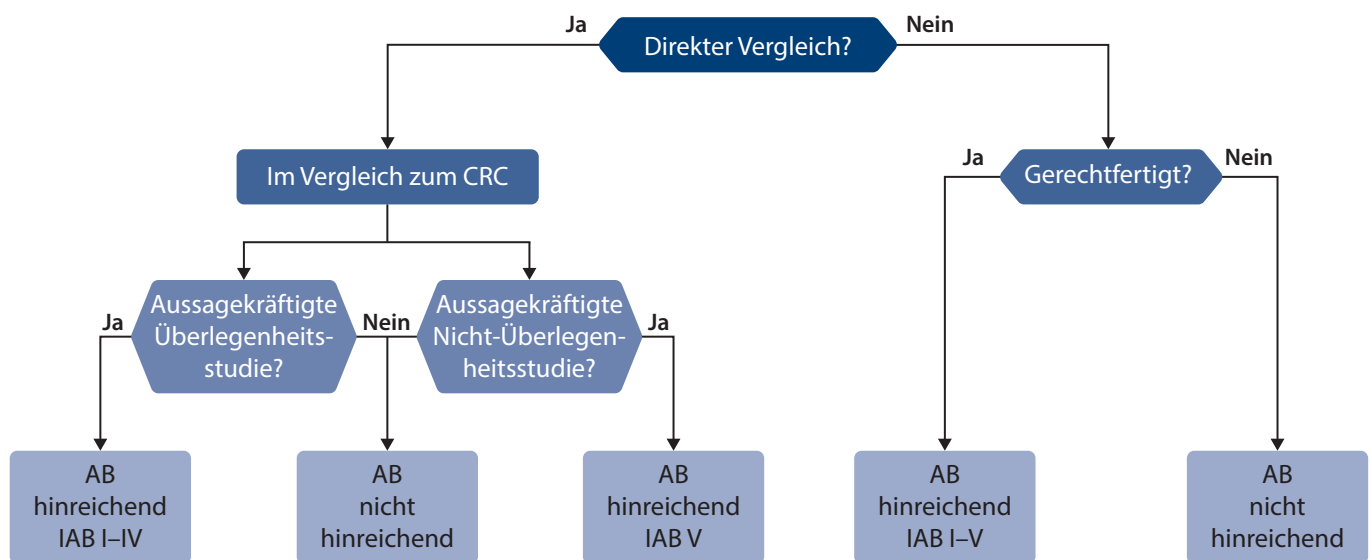
Die IAB beurteilt eine Verbesserung gegenüber einem

Komparator. Die französische Verordnung schreibt drei Komparatoren vor: Das kostengünstigste, das am meisten genutzte und das zuletzt beurteilte Produkt. In der Realität scheint diese hohe Anforderung unpraktikabel zu sein, und kein Antragsteller hat diese drei Vergleiche in seinem eingereichten Dossier angestellt, es sei denn ein einziges Produkt erfüllte die Voraussetzungen für die drei Attribute.

Der Komparator bleibt ein kritischer Punkt, der eventuell zum Zeitpunkt der Entwicklung noch nicht gelöst ist. Anders als in Deutschland wird diese Frage in der frühen wissenschaftlichen Beratung nicht zweifelsfrei geklärt, und in Frankreich können Off Label-Produkte als Komparator verwendet werden.

Die IAB kann separat ohne klare Aussage zum Komparator im Vergleich zur therapeutischen Klasse oder meist im

Vergleich der TC-Bewertung



CRC: klinisch relevanter Komparator (engl. clinically relevant comparator), AB: tatsächlicher Nutzen (engl. actual benefit), IAB: Verbesserung des tatsächlichen Nutzens (engl. improvement of the actual benefit)

Nach: HAS, évaluation des médicaments, doctrine de la commission de transparence, September 2018

Abbildung 3: Bei dem Algorithmus für die Bestimmung des tatsächlichen Nutzens durch die Preiskommission gelten doppelblinde randomisierte klinische Studien als Goldstandard.

Vergleich zu einem bestehenden Produkt attestiert werden. Der Trend geht dahin, dass neue Produkte mit der nächstbesten verfügbaren Alternative verglichen werden sollten.¹⁵

Die Bestimmung des richtigen Komparators stellt eine Herausforderung für die Entwickler von Arzneimitteln dar, insbesondere da HAS direkte vergleichende Evidenz vorschreibt.^{16,17} Obwohl ein indirekter Vergleich akzeptabel ist, wird er als zusätzliche Evidenz zu einem Head-to-Head-Vergleich und nicht als Ersatz dafür angesehen. Obwohl die Methodik für einen solchen Vergleich in Richtli-

nien festgelegt ist¹⁸, spielt sie bei der Stellungnahme der TC eher eine untergeordnete Rolle. Zudem kann ein Zusatznutzen nicht ohne einen Head-to-Head-Vergleich ausgesprochen werden, es sei denn, außergewöhnliche Umstände rechtfertigen dies.

Abbildung 3 zeigt den Algorithmus bei der Gewährung einer IAB durch TC, wobei IB vom Design der verwendeten Vergleichsstudie abhängt. In Frankreich gelten doppelblinde randomisierte klinische Studien als Goldstandard bei der Beurteilung eines potenziellen Zusatznutzens. Die IAB wird durch die Effektstärke des Nutzens im Vergleich zum

Komparator bestimmt.⁶ Die Effektstärke wird nicht mit Hilfe einer Formel errechnet (z. B. nach Cohen)¹⁹, sondern sie stellt vielmehr eine Einschätzung des Vorteils, des ungedeckten Bedarfs, des relativen Nutzens, der Qualität der Evidenz etc. dar. Es gibt eine schwache Korrelation zwischen der Effektstärke und der IAB innerhalb eines Indikationsgebiets mit demselben Endpunkt. Bei Onkologika kann beispielsweise eine weitere Überlebenszeit von drei Monaten bei einem Produkt schließlich als eine IAB von III und bei einem anderen Produkt als IV oder sogar V eingestuft werden.²⁰ Ebenso kann eine ähnliche Verbesserung für zwei Antipsychotika auf einer PANSS-Skala zu einer unterschiedlichen IAB führen.

Letztlich wird die sogenannte Effektstärke im Rahmen eines Beratungsprozesses in Kontext gebracht, um eine Entscheidung hinsichtlich der IAB zu treffen.⁶ Bei diesem Beratungsprozess werden die Stärken/Qualität der Evidenz, die klinische Relevanz sowie der ungedeckte Bedarf berücksichtigt. Diese Attribute werden nicht nach einem speziellen Algorithmus quantifiziert, sondern qualitativ analysiert.

Neben der Preisverhandlung sollten zwei weitere Auswirkungen der IAB berücksichtigt werden:

- Wenn ein Krankenhaus ein Produkt einkauft, betrachtet es alle Produkte mit einer IAB V als vergleichbar und wählt eines nach dem Preis aus. Dies kann sehr verwirrend sein, wenn ein Produkt eine IAB im Vergleich zur therapeutischen Klasse darstellt, da es den Schluss nahe legt, dass alle Produkte der Klasse aus Gründen der Übertragbarkeit ähnlich sind. Noch verwirrender kann es sein, wenn ein Produkt einen IAB-Score für sich alleine bekommt, ohne dass es mit einem Komparator verglichen wird, auch nicht mit dem Behandlungsstandard.
- Wenn Produkte zu teuer sind, um in den Tarif der Fallpauschalenvergütung (engl. Disease-Related Group,

DRG) zu passen, werden sie über ein zusätzliches nationales Budget zusätzlich zur DRG abgerechnet (sogenannte „Liste en sus“²¹). Um für eine Abrechnung über die DRG in Frage zu kommen, muss ein Produkt eine IAB I bis III haben. Wenn ein Produkt aufgrund seines niedrigen IAB-Scores nicht in Frage kommt, können die Krankenhäuser die Therapie nicht finanzieren, da sie zu teuer ist. Dies passiert regelmäßig und verhindert den Zugang zu bestimmten Arzneimitteln, es sei denn Gesundheits- und Finanzministerium stellen gemeinsam im Rahmen einer Ausnahmeregelung zusätzliche Geldmittel zur Verfügung.

Der IAB bietet unter Umständen keine hinreichende Unterscheidung, da nicht klar unterschieden wird zwischen einem Produkt mit einer klaren Evidenz für einen nicht vorhandenen Nutzen, einem Produkt mit einem möglichen Zusatznutzen, für den es aber keine überzeugende Evidenz gibt (z. B. unreife Daten), und einem Produkt mit einem offensichtlichen Nutzen, der sich aber nicht quantifizieren lässt. In Frankreich erhalten diese Produkte voraussichtlich eine IAB von V, obwohl sie sich grundlegend voneinander unterscheiden. In diesem Fall wird im Wortlaut der Stellungnahme der TC eine spezielle mit der CEPS vereinbarte Terminologie verwendet, um diskret eine Botschaft zu vermitteln.

2.3 Zielpopulation

Die Größe der Zielpopulation oder der Untergruppe der Zielpopulation, für die der Nutzen je nach Population festgelegt werden kann, ist eine wichtige Information für die CEPS, aber nicht für die TC und für deren Entscheidungsrahmen. Die CEPS verwendet die Informationen, um Preis-Volumen-Verträge zu bestimmen und eine Strafe festzulegen, falls die Umsätze die Größe der Zielpopulation überschreiten.²²

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation erfolgt für die Population, für die eine Erstattung in Frage kommt. Bei einer Untergruppenanalyse mit unterschiedlichem IAB-Score muss die TC zudem die Größe der einzelnen Untergruppen abschätzen. Das hilft der CEPS, den gewichteten Durchschnittspreis zu berechnen.

Mittlerweile ist dies zu einem sehr komplexen Unterfangen geworden, da die Populationen zunehmend nach klinischen Merkmalen, genetischen Markern, molekularen Biomarkern aufgeteilt werden, die miteinander kombiniert werden können. Da diese Marker für die Segmentierungen von Populationen sehr neu sind, gibt es bisher nur wenige Informationen darüber, und häufig beziehen sich die Daten nur auf die USA.

Unter bestimmten Umständen ist Modellierung erforderlich, um die Größe der Zielpopulation abzuschätzen, insbesondere wenn ein Produkt die Prävalenz oder Inzidenz einer Erkrankung in dem Ausmaß beeinflussen kann, in dem sich die Zielpopulation entwickelt. Dies kann bei Hepatitis C der Fall sein, da sich die Möglichkeit einer Heilung zwangsläufig auf die Prävalenz auswirken würde. Bei SMA Typ I kann dies ebenfalls der Fall sein, da sich die neue Behandlung auf die Überlebenszeit eines größeren Anteils an Patienten auswirken kann, die früher innerhalb weniger Jahre starben und heute überleben. SMA Typ 1-Patienten machen 80 Prozent der jährlichen Inzidenz aus, weisen jedoch eine sehr geringe Prävalenz auf. Diese Dynamik ändert sich nun.

3. Kommission für wirtschaftliche Bewertung und öffentliche Gesundheit (CEESP)

2008 wurde mit dem Gesetz zur Finanzierung der Sozialversicherung (franz. Loi de Financement de la Sécurité Sociale, LFSS) der HAS auferlegt, künftig gesundheitsökonomische Bewertungen durchzuführen. Als Reaktion auf die-

se Anforderung hat die HAS die CEESP gegründet.⁶ Bis 2012 agierte diese Kommission als interne Gruppe innerhalb der HAS, hatte jedoch keine rechtliche Existenz, da sie im Sozialgesetzbuch weder erwähnt noch aufgeführt war. Die Meinungen und Empfehlungen der CEESP hatten einen verhältnismäßig geringen Einfluss und zielten hauptsächlich auf alte Produkte ab, bei denen weder Preis noch Wert strittig sind.

- In dem Bestreben, die finanzielle Nachhaltigkeit des Gesundheitssystems zu verbessern, wurde mit dem LFSS ab 2012 die CEESP als fachbezogene Kommission gemäß Artikel 47 des Sozialgesetzbuches etabliert, um Empfehlungen und gesundheitsökonomische Stellungnahmen abzugeben. Gleichzeitig wurden Vorsitz und Struktur dieser Kommission überarbeitet, um diesen neuen Zielen und Verantwortlichkeiten Rechnung zu tragen.²⁵

Die CEESP überprüft Arzneimittel, die die folgenden beiden Kriterien erfüllen:

- Die vom Unternehmen angegebene IAB ist erheblich, deutlich oder mäßig (I, II oder III);
- Das Gesundheitsprodukt hat voraussichtlich einen bedeutenden Einfluss auf die Krankenversicherung, ärztliche Praxis oder Patientenversorgung sowie gegebenenfalls auf deren Preis.

Später gab HAS das zweite Kriterium mit einer jährlichen Budgetauswirkung von 20 Millionen Euro an. Somit konnte ein komplexes Konzept standardisiert werden, um es operationalisieren zu können.

Die gesundheitsökonomische Bewertung des Dossiers des Antragstellers wird von der CEESP – parallel zu und unabhängig von der TC – durchgeführt. Ursprünglich bestand die Rolle der CEESP darin, zu ermitteln, ob der Antragsteller von den HAS-Richtlinien für die gesundheitsökonomische Bewertung abweicht. Aber im Laufe der Zeit

wurde die CEESP mit der Definition der Voraussetzung der Wirksamkeit im Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels betraut.²²

Die Stellungnahme der CEESP ist entscheidend für den Antragsteller. Wenn ein Produkt eine IAB von I bis III bekommt, ist eine freie Preisgestaltung möglich. Kommt CEESP jedoch zum Schluss, dass der Antragsteller die gesundheitsökonomischen HAS-Richtlinien nicht befolgt hat, verliert das neue Produkt und somit der Hersteller die Möglichkeit einer freien Preisgestaltung. Für den Antragsteller ist es also eine zwingende Notwendigkeit, Abweichungen von den HAS-Richtlinien auszuschließen.

Nach der Markteinführung neuer Hepatitis C-Produkte waren Kostenträger mit preisgünstigen Produkten konfrontiert, die wegen der hohen Prävalenz der Erkrankung eine Bedrohung für die Nachhaltigkeit der Krankenkassen darstellen. Durch eine neue Verordnung musste nun für Produkte, bei denen man davon ausgeht, dass sie einen Jahresumsatz von 50 Millionen Euro erzielen werden, zusätzlich zur Kosten-Nutzen-Analyse auch eine Analyse der Budgetauswirkungen durchgeführt werden.²⁶

Die Verwendung der gesundheitsökonomischen Analyse durch den Kostenträger bleibt jedoch unklar. Folgendes Verfahren wurde berichtet: Kostenträger verwenden die Kosten-Nutzen-Analyse, um einen kostengünstigen Nettopreis zu erzielen. In Ermangelung eines Grenzwerts für das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (engl. Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) hat man ermittelt, dass das französische ICER 50 000 Euro beträgt; wie in Schweden ist dieses variabel und kann für Orphan Drugs bis zu 300 000 Euro betragen.²⁶

Die Stellungnahmen der CEESP werden erst veröffentlicht, nachdem die Preisverhandlungen abgeschlossen sind, sodass es zu unzumutbar langen Verzögerungen kommt, bis öffentliche Informationen zugänglich sind²².

Ähnlich wie die CEESP-Stellungnahme wird auch das CEESP-Dossier nach einer sehr detaillierten Vorlage erstellt, so dass es sehr transparent und leicht lesbar ist und die behandelten Themen gut verständlich sind. Die Stellungnahmen der CEESP sind eindeutig.

4. Stärken und Schwächen des französischen HTA-Systems

Das französische HTA-System hat sich als sehr solide und stabil erwiesen. Zudem hat es sich langsam aber stetig entwickelt und an ein neues Umfeld angepasst.

Obwohl man dem französischen HTA-System oft Intransparenz und Unberechenbarkeit vorwirft, so ist es für Experten, die das System kennen, sehr wohl vorhersehbar und transparent. Vielmehr ist es ein System, das nicht genug kommuniziert, aber ausgeprägte analytische Kompetenzen entwickelt hat, mit deren Hilfe der Entscheidungsrahmen strukturiert werden konnte, obgleich dieser Rahmen möglicherweise nicht vollständig schriftlich fixiert wurde. Der Großteil an Fachwissen und Know-how verbleiben jedoch in der Kommission, und die Begutachter geben ihr Wissen nicht nach außen weiter. Aus diesem Grund haben Insider ein sehr gutes Verständnis des Systems und erleben es als hinreichend lesbar, während andere dieses System als intransparent empfinden.

Die Begutachter wurden sehr gut ausgebildet und bringen neben ihrem globalen Talent eine hohe Fachkompetenz in der kritischen Überprüfung von klinischer Evidenz mit. Ihr Treiber ist sichtlich die Verbesserung der öffentlichen Gesundheit. Fokus und Aufmerksamkeit der TC liegen verstärkt auf der Gesundheit von Frauen, Kindern sowie anderen schutzbedürftigen Bevölkerungsgruppen.

Das System bleibt komplex, insbesondere da sich die beiden Indices IAB und AB zunehmend überlappen und die Wirksamkeit („efficacy“) den AB-Score dominiert. Der

Entscheidungsprozess muss aktualisiert werden, da er nicht vollständig durchgesetzt wird und als veraltet gilt. Zudem kommt es durch die Doppelarbeit der zwei Kommissionen TC und CEESP zu Ineffizienzen; diese sollte besser koordiniert werden.²²

Häufig werden Studien mit realen Gesundheitsdaten (engl. Real World Data, RWE) gefordert oder von Antragstellern eingereicht, die aber selten für die Entscheidungsfindung verwendet werden. Das System wird fast ausschließlich durch randomisierte, doppelblinde Studien und klinische Endpunkte bestimmt. Es gibt jedoch eine leichte Tendenz hinsichtlich einer stärkeren Berücksichtigung von Lebensqualität und einer Öffnung in Richtung Netzwerk-Metaanalysen.

Durch den Bedarf an stichhaltiger Evidenz und die Schwierigkeiten im Umgang mit der Unsicherheit im Hinblick auf den tatsächlichen Nutzen des Medizinproduktes wird der HAS-Entscheidungsrahmen zunehmend obsolet, wenn sich das System nicht weiterentwickelt. Durch die Auswirkungen seiner Entscheidungen auf die Preise durch die CEPS und die Art und Weise, mit der die Industrie die HAS-Stellungnahmen systematisch nutzt, lässt das Ökosystem keine großen Spielräume zu. Als staatliche Stelle fungiert die HAS als Schiedsstelle zwischen CEPS und der Industrie. Aus diesem Grund könnte HAS im Umgang mit Unsicherheiten zu unflexibel werden, während möglicherweise bahnbrechende Produkte mit großer Ungewissheit und unreifen Daten auf den Markt kommen.

5. Künftige Trends

Es wird schon lange diskutiert, IAB und AB durch einen Score, den so genannten therapeutischen Index, zu ersetzen.²⁷ Hier scheint man auf der Agenda von HAS voranzukommen. Derzeit wird der Entscheidungsrahmen überprüft und wahrscheinlich präziser beschrieben, mit dem

klaren Ziel vor Augen, ihn für die Antragsteller transparent, reproduzierbar und zuverlässig zu gestalten.

Die Entwicklung einer befristeten Lösung liegt ebenfalls auf dem Tisch. Es handelt sich um ein heikles politisches Thema, da es erhebliche Auswirkungen auf das Arzneimittelbudget haben kann. Dennoch werden Antragsteller damit aufgefordert, „Real World“-Daten zu erheben um ihre Chance auf Marktzugang trotz unreifer Datenlage zu erhöhen.

Man geht davon aus, dass in Zukunft häufiger mehrere Bewertungen von Technologien durchgeführt werden, um alle Technologien für eine bestimmte Indikation zusammenzufassen. Es ist jedoch unklar, ob dies innerhalb des aktuellen Budgets erfolgt und dafür Ressourcen bereitgestellt werden.

Big Data ist ein weiterer Punkt auf der Tagesordnung, und derzeit werden mögliche Synergien zwischen mehreren beteiligten Akteuren untersucht. In der Zukunft könnte Big Data verstärkt und systematischer von der HAS genutzt werden. Das Evidenzlevel, das benötigt wird, um eine bestimmte IAB-Stufe zu erreichen, und die Effektstärke werden zunehmen. Mit Hilfe von geheimen elektronischen Abstimmungen könnten Beeinflussungen durch lautstarke Mitglieder verhindert und stimmberechtigte Mitglieder vor Indiskretionen geschützt werden.

6. Fazit

Obwohl es nicht perfekt ist, ist das französische HTA-System von der HAS solide, zuverlässig und effektiv. Für nicht Eingeweihte sollte es aber noch transparenter gestaltet und vereinfacht werden. Es gibt ganz offensichtliche Bereiche mit Verbesserungspotenzial und derzeit werden viele Maßnahmen umgesetzt. Dennoch bleibt es unwahrscheinlich, dass man die doppelte Arbeit durch TC und CEESP in naher Zukunft angehen wird.

Literatur

- ¹ Haute Autorité de Santé, Die Rolle der HAS. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has [zitiert am 28. Januar 2019]
- ² Haute Autorité de Santé, Die Rolle der Kommission für Transparenz. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence [zitiert am 28. Januar 2019]
- ³ Haute Autorité de Santé, Die Rolle der CEESP. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique [zitiert am 28. Januar 2019]
- ⁴ Europäische Arzneimittelagentur (EMA), Marktzulassung. Online erhältlich: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ⁵ Agence nationale de la sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM). Aktivitäten der Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten. Online erhältlich: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Autoriser/Autoriser/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Autoriser/Autoriser/(offset)/0) [zitiert am 28. Januar 2019]
- ⁶ Rémuzat, C., Toumi, M., & Falissard, B., New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 1—Overview of new drug regulations in France. *Journal of Market Access & Health Policy* 1.1 (2013): 20891.
- ⁷ Haute Autorité de Santé, Die Rolle der Kommission für Transparenz. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence [zitiert am 28. Januar 2019]
- ⁸ Haute Autorité de Santé, Règlement intérieur de la commission de la transparence, Novembre 2018. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf [zitiert am 28. Januar 2019]
- ⁹ Pichetti S, Sermet C. Analysis of the impact of drug delisting in France between 2002 and 2011. *Questions d'économie de la santé*. 2011. p. 167. Online erhältlich: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES167.pdf> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹⁰ HAS, Preisgestaltung und Erstattung von Arzneimitteln und HTA-Richtlinien in Frankreich, März 2014. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹¹ Perronnin M., Pierre A., Rochereau T., Complementary health insurance in France: wide-scale diffusion but inequalities of access persist. *Questions d'économie de la santé*. 2011. S. 161. Online erhältlich: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES161.pdf> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹² Medic, G., Korchagina, D., Young, K. E., Toumi, M., Postma, M. J., Wille, M., & Hemels, M. (2017). Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1299665.
- ¹³ Rémuzat, C., Urbinati, D., Mzoughi, O., El Hammi, E., Belgaied, W., & Toumi, M. (2015). Overview of external reference pricing systems in Europe. *Journal of market access & health policy*, 3(1), 27675.
- ¹⁴ Jarosławski, S., & Toumi, M. (2011). Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC health services research*, 11(1), 259.
- ¹⁵ Haute Autorité de Santé, Dossier type d'inscription. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1280594 [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹⁶ Rémuzat, C., Toumi, M., & Falissard, B. (2013). New drug regulations in France: what are the impacts on market access? Part 2—impacts on market access and impacts for the pharmaceutical industry. *Journal of market access & health policy*, 1(1), 20892.
- ¹⁷ Französischer Senat (Sénat français). Steps of the law related to the reinforcement of the health safety of drug and health products. 2011. Online erhältlich: <http://www.senat.fr/dossier-legislatif/pjl11-005.html> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹⁸ Haute Autorité de santé, Indirekte Vergleiche, Methoden und Validität, Juli 2009. Online erhältlich: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf [zitiert am 28. Januar 2019]
- ¹⁹ Cohen J., A power primer. *Psychologic Bull.* 1992;112:155–9.
- ²⁰ Chouaid, C., Borget, I., Braun, E., Bazil, M., Schaetz, D., Rémuzat, C., & Toumi, M. (2015). French health technology assessment of antineoplastic drugs indicated in the treatment of solid tumours: Perspective for future trends. *Value in Health*, 18(7), A489.
- ²¹ General Inspection of Social Affairs (IGAS). Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. 2012. Online erhältlich: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-044P_Financement_Medic_en_sus_.pdf [zitiert am 28. Januar 2019]
- ²² Toumi, M., Motrunich, A., Millier, A., Rémuzat, C., Chouaid, C., Falissard, B., & Aballéa, S. (2017). Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France—understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1344088.
- ²³ Französische Sozialversicherung. LFSS 2012. 2011. Online erhältlich: <http://www.securite-sociale.fr/LFSS-2012> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ²⁴ Französische Sozialversicherung Pressemappe Nr. PLFSS 2012. 2011. Online erhältlich: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/dp_plfss_2012.pdf [zitiert am 28. Januar 2019]
- ²⁵ Legifrance. Beschluss Nr. 2012–1116 vom 2. Oktober 2012 über die mediko-ökonomischen Missionen der HAS. 2012. Online erhältlich: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&dateTexte=&categorieLien=id> [zitiert am 28. Januar 2019]
- ²⁶ Toumi, M., Rémuzat, C., El Hammi, E., Millier, A., Aballéa, S., Chouaid, C., & Falissard, B. (2015). Current process and future path for health economic assessment of pharmaceuticals in France. *Journal of market access & health policy*, 3(1), 27902.
- ²⁷ HAS. Aktivitätsbericht 2011. 2012. Online erhältlich: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1267546/rapport-annuel-d-activite-2011 [zitiert am 28. Januar 2019]

Gemeinsame europäische Nutzenbewertungen – Wege und Irrwege

Dr. Antje Haas und Dr. Michael Ermisch | GKV-Spitzenverband

Am 31. Januar 2018 veröffentlichte die Europäische Kommission ihren Verordnungsentwurf für eine europäische Nutzenbewertung. Gemeinsame klinische Bewertungen müssen höchsten Qualitätsmaßstäben gerecht werden. Gleichzeitig dürfen sie aber die Entscheidungsfreiheit der Mitgliedsstaaten in der Gestaltung ihrer Gesundheitssysteme nicht beeinträchtigen. Der erste Entwurf wurde dem nicht gerecht. Die grundsätzlich sinnvollen Änderungsvorschläge des Europäischen Parlaments weisen den Weg zu einem möglichen Kompromiss, sind jedoch noch nicht ausgewogen. Viel wird daher von den laufenden Beratungen der Gesundheitsminister abhängen.

Genese des Verordnungsvorschlags
Der Begriff Health Technology Assessment (HTA; Bewertung von Gesundheitstechnologien) wurde erstmalig 1975 vom Office of Technology Assessment (OTA) in den USA eingeführt und bezeichnet den Prozess der systematischen Bewertung medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. HTA darf daher nicht nur als rein wissenschaftliche Methode verstanden werden, sondern definiert sich über das Ziel evidenzbasierte Entscheidungen über den Nutzen von Heilverfahren zu treffen und somit zu einer kosteneffektiven medizinischen Versorgung beizutragen¹. Health Technology Assessments werden schon seit Jahrzehnten in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union verwendet. 2004 folgerte eine Expertengruppe der EU-Kommission, es bestehe ein dringender Bedarf für ein europäisches Netzwerk, um nationalen HTA-Agenturen und Gesundheitsministerien einen effizienten Informationsaustausch zu ermöglichen und Mitgliedsstaaten bei der Schaffung eigener HTA-Agenturen zu unterstützen².

Basierend auf diesem Bericht wurde in den Jahren 2006 bis 2008 das EUnetHTA-Projekt gegründet. Dieses verfolgte das Ziel, zu einer Reduktion von Überschneidungen und Doppelarbeit, zu einer Stärkung der Bedeutung von HTA in der EU, zu einer Stärkung der Verbindung von HTA und Gesundheitspolitik und zu einer Unterstützung von Mitgliedsstaaten mit wenig Erfahrung in HTA beizutragen. Im Jahr 2009 wurde die EUnetHTA-Collaboration gegründet, innerhalb derer seither drei sogenannte Joint-Actions aus EU-Mitteln finanziert wurden. In ihnen wurden unterschiedliche Schwerpunkte bearbeitet, von der Entwicklung gemeinsamer Methoden über die Durchführung gemeinsamer HTA-Berichte bis hin zur Beschreibung von Möglichkeiten, gemeinsame Bewertungen in den Mitgliedstaaten

umsetzbar zu machen³. Die Koordinierung der Zusammenarbeit wurde auf Basis von Artikel 15 der Patientenrechte-Richtlinie (2011/24/EU) über das HTA-Netzwerk der Europäischen Kommission und der Mitgliedsstaaten ab 2013 weiter intensiviert⁴.

Das Ziel einer nachhaltigen Zusammenarbeit kann mit EUnetHTA allein jedoch nicht erreicht werden. Europarechtliche Gründe verbieten eine Weiterfinanzierung auf Projektbasis nach Ende der dritten Joint Action. Aus diesem Grund forderten sowohl der Rat der Europäischen Union⁵ als auch das Europäische Parlament⁶ die Europäische Kommission auf, Überlegungen zur Zukunft der HTA-Zusammenarbeit anzustellen.

Die Europäische Kommission kam diesen Forderungen nach und veröffentlichte am 14. September 2016 eine erste Folgenabschätzung (Inception Impact Assessment on Strengthening of the EU Cooperation on Health Technology Assessment), zu der sie ein öffentliches Konsultations-

verfahren durchführte. Darin vorgestellt wurden fünf mögliche Szenarien zur Gestaltung einer zukünftigen Kooperation der HTA-Behörden und deren Auswirkungen. Basierend auf den so gewonnenen Erkenntnissen legte sie am 31. Januar 2018 ihren Vorschlag für eine Verordnung zur Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU vor (Procedure 2018/0018/COD - COM (2018) 51). Durch die Verordnung soll eine dauerhafte Kooperation der nationalen HTA-Agenturen unter Leitung der Europäischen Kommission geschaffen werden, um so ein besseres Funktionieren des Binnenmarkts und einen Beitrag zu einem hohen Maß an Gesundheitsschutz zu gewährleisten. Mit Vorlage des Verordnungsentwurfs startete ein ordentliches Gesetzgebungsverfahren der Europäischen Union⁷.

Bewertung des Verordnungsvorschlags

Der Verordnungsvorschlag sieht in fünf Kapiteln und

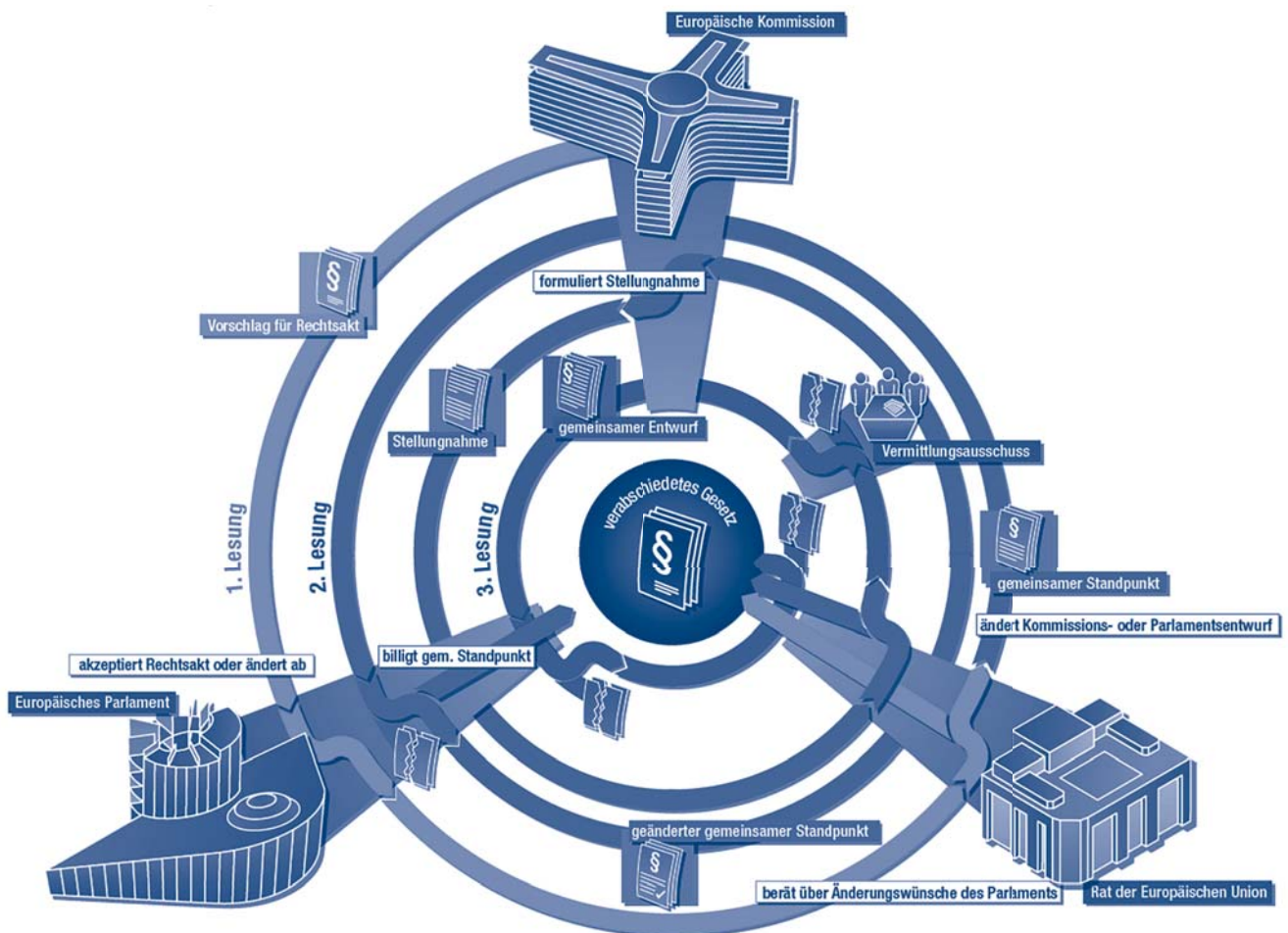


Dr. Antje Haas ist Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Hämostaseologie. Seit 2012 leitet sie die Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands. Von 2008 bis 2012 war sie in der Abteilung Krankenhäuser des GKV-Spitzenverbands als Referatsleiterin tätig.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



Dr. Michael Ermisch ist Fachapotheker für Arzneimittelinformation. Er ist seit 2013 Fachreferent in der Abteilung Arznei- und Heilmittel des GKV-Spitzenverbands mit verschiedener thematischer Verantwortung. Vorher war er in der universitären Forschung und Lehre sowie in einem Unternehmen der Gesundheits-IT tätig.

Ablauf eines ordentlichen Gesetzgebungsverfahrens der Europäischen Union



Quelle: Bundeszentrale für politische Bildung, 2010, www.bpb.de

Abb. 1: Mit dem Ende Januar 2018 vorgelegten Verordnungsvorschlag startet ein komplexes Gesetzgebungsverfahren.

36 Artikeln umfangreiche Vorschriften für eine verpflichtende Zusammenarbeit der HTA-Behörden der Mitgliedsstaaten bei der gemeinsamen Erstellung von HTA-Berichten, der gemeinsamen Beratung von Entwicklern zu klini-

schen Studien, der Durchführung eines Horizon Scannings sowie für methodische Grundlagen von HTA vor. Hinzu kommt die Schaffung eines Unterstützungsrahmens für die darüber hinausgehende freiwillige Zusammenarbeit

von HTA-Behörden. Das Ergebnis wäre eine Zentralisierung von klinischen Bewertungen für alle neuen Arzneimittel, die dem zentralen Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) unterliegen. Darüber hinaus sollen bestimmte Medizinprodukte und In-Vitro-Diagnostika nach vorgegebenen Kriterien für eine Bewertung ausgewählt werden. Die in der verpflichtenden Zusammenarbeit erarbeiteten HTA-Berichte sollen anschließend als Grundlage für die nationalen Entscheidungen über Preisbildung und Erstattung verwendet werden, wobei die Durchführung eigener klinischer Bewertungen verboten ist. Die in der Verordnung geregelten gemeinsamen Verfahrensvorschriften und Bewertungsinstrumente sollen darüber hinaus auch für dezentral in den Mitgliedstaaten bewertete Gesundheitstechnologien gelten.

Der Vorschlag der Europäischen Kommission greift damit in die bestehenden nationalen Systeme ein, ohne von vornherein sicherzustellen, dass eine hohe Qualität der zentral durchgeführten Bewertungen gewährleistet ist und die gewonnenen Erkenntnisse sinnvoll und unter Berücksichtigung besonderer nationaler Versorgungskontexte in den Mitgliedstaaten umgesetzt werden können. Er ignoriert, dass zwischen den Mitgliedstaaten teils erhebliche Unterschiede in Gesetzen und Methoden der Bewertung von Gesundheitstechnologien bestehen.

Dies ist umso interessanter, da eine von der Europäischen Kommission beauftragte Studie zu dem Ergebnis kam, dass eine Heterogenität bezüglich der Bewertungsmethoden zwischen den Mitgliedstaaten bestehe und die Übereinstimmung in den Bewertungsergebnissen gering sei, auch wenn sich ein Trend zu mehr Homogenität zeige.⁸ Auf diese Unterschiede verweist die Europäische Kommission auch in den Erwägungsgründen zum Verordnungsvorschlag, unterstellt offenbar aber, sie seien nicht gerechtfertigt. In Wahrheit ergeben sich die beschriebenen

Unterschiede jedoch aus den unterschiedlichen Zielsetzungen der Bewertungen und der unterschiedlichen Organisation der Gesundheitssysteme: Es sind Werteentscheidungen innerhalb der einzelnen Länder die festlegen, inwiefern Kosten-Nutzen-Aspekte beispielsweise in Form von QALYs Eingang in eine Bewertung finden oder ob und in welchem Ausmaß neben dem individuellen Nutzen einer Therapie für den Patienten auch gesamtgesellschaftliche Aspekte berücksichtigt werden⁹.

Zudem können sich die Therapiestandards, die Basis einer Bewertung des Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels sein müssen, zwischen den Mitgliedsstaaten deutlich unterscheiden. Dies kann medizinische und finanzielle Gründe haben: So zeigte sich in den Ergebnissen der QUEST-RA Studie, dass bei der Wahl des zweiten cDMARD nach Methotrexat regional stark unterschiedliche Präferenzen der behandelnden Ärzte bestehen¹⁰. Für in einigen Ländern bereits als Standardtherapie angesehene Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis B und C-Infektionen berichtete die Europäische Vereinigung der Leberpatienten 2017 eine heterogene Verfügbarkeit innerhalb Europas, deren Ursache vermutlich primär in der Finanzkraft der Gesundheitssysteme und in strategischen Marktentscheidungen der Unternehmen zu suchen ist¹¹.

Eine Angleichung ohne Berücksichtigung dieser Unterschiede ist ein Eingriff in die Verantwortung der Mitgliedsstaaten für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung. Auch deshalb musste der Entwurf in der Form vom 31. Januar 2018 abgelehnt werden. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbands liegen darüber hinaus keine ausreichenden Belege für die Notwendigkeit einer als Rechtsgrundlage angeführten „Beseitigung von Hindernissen im Binnenmarkt“ vor.

Und dennoch: Das Vorhaben, die bestehenden Kooperationen sinnvoll fortzuführen und schrittweise in Richtung

eines gemeinsamen Bewertungsprozesses auszuweiten, ist begrüßenswert. Denn durch eine Verstärkung der Zusammenarbeit der HTA-Agenturen auf EU-Ebene kann eine bessere und umfassendere Nutzung von qualitativ hochwertigen HTA bei der Entscheidungsfindung in nationalen Gesundheitssystemen erreicht und weiterentwickelt werden. Daher hat der GKV-Spitzenverband in seiner Stellungnahme vom 8. Mai 2018 umfangreiche Verbesserungsvorschläge vorgelegt¹² und wird das Gesetzgebungsverfahren auch weiter eng begleiten.

Gemeinsame klinische Bewertungen

Ziel der europäischen HTA-Kooperation ist nicht die Schaffung einer behördlichen Institution, sondern die Weiterentwicklung der Zusammenarbeit der in den Mitgliedsstaaten für HTA zuständigen Organisationen. Entscheidungen dieser HTA-Organisationen sollten möglichst im Konsens erfolgen.

Daher ist die im Verordnungsentwurf vorgesehene „Entscheidung mit einfacher Mehrheit“ ebenso wenig zielführend wie die vorgesehene, zentrale Rolle der Europäischen Kommission in der Koordinierungsgruppe der HTA-Organisationen. Die geplante Führung des Ko-Vorsitzes und die Befugnis zum Erlass spezifischer Vorschriften zu Abläufen und Methoden wären mit dem Charakter eines unabhängigen Gremiums nicht vereinbar.

Die mitgliedstaatlichen HTA-Organisationen selbst sollten die führende Rolle einnehmen, lediglich administrativ unterstützt durch die Europäische Kommission. Sämtliche Beschlüsse sollten bevorzugt im Konsens, in strittigen Fällen jedoch mit qualifizierter Mehrheit (55 Prozent der Mitgliedsstaaten, die 65 Prozent der EU-Bevölkerung repräsentieren) gefasst werden, auch um das Vertrauen in die Ergebnisse zu stärken.

Im Verordnungsvorschlag ist vorgesehen, Methoden

und Prozesse der klinischen Bewertungen durch delegierte Rechtsakte und Durchführungsrechtsakte zu regeln. Damit wären diese von vornherein aus dem EU-Gesetzgebungsprozess herausgenommen und lägen ausschließlich im Verantwortungsbereich der EU-Kommission. Das wird deren zentraler Bedeutung für die Qualität von klinischen Bewertungen nicht gerecht. Verfahren und Methoden für gemeinsame klinische Bewertungen müssen durch die beteiligten HTA-Organisationen entwickelt und konsentiert werden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Bedeutung einzelner klinischer Kriterien auch von deren weiterer Verwendung abhängt: Es ist bedeutsam, ob wie in Deutschland einzig der Zusatznutzen einer Technologie bewertet wird oder ob die Ergebnisse der Bewertung in eine Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen.

Auch die Frage, ob der Zugang zu einer Technologie vor oder nach einer Bewertung gewährt wird, ob beispielsweise für Arzneimittel eine vierte Hürde besteht, verändert den Umgang mit und die Anforderungen an klinische Bewertungen und ist daher zu berücksichtigen. Nur auf Grundlage einer gemeinsamen Regelung der methodischen Grundlagen, die auch die Unterschiede in den Gesundheitssystemen der Mitgliedsstaaten von vorneherein berücksichtigt, und der Sicherung einer gleichmäßig hohen Bewertungsqualität kann eine Harmonisierung im HTA-Bereich weiter wachsen.

Auch erscheint es widersinnig, die Mitgliedsstaaten wie vorgesehen zur Nutzung der gemeinsamen klinischen Bewertungen auf nationaler Ebene gesetzlich zu verpflichten und zugleich jegliche eigene klinische oder gleichwertige Bewertung derselben Gesundheitstechnologien zu verbieten. Vorausgesetzt, die gemeinsamen klinischen Bewertungen genügen der geforderten methodischen Qualität und berücksichtigen die Unterschiede der Gesundheitssysteme ausreichend, wäre die Wiederholung einer vorlie-

genden und unmittelbar nutzbaren europäischen Bewertung auf nationaler Ebene unwirtschaftlich. Die vorgesehene bedingungslose Verpflichtung zur Übernahme der Ergebnisse birgt aber die Gefahr, eine Bewertung auf Grundlage eines nicht auf den nationalen Versorgungskontext übertragbaren und damit nutzlosen HTA-Berichts durchführen zu müssen.

Vergleicht man aktuelle EUnetHTA-Berichte und deutsche HTA-Berichte aus dem AMNOG-Verfahren, so zeigen sich deutliche Unterschiede in zentralen, für Deutschland entscheidungsrelevanten Bereichen wie der Auswahl der Komparatoren und der Bewertung der Patientenrelevanz von Endpunkten. Einzelne Untersuchungen erscheinen unvollständig und adressieren nicht durch das IQWiG identifizierte methodische und inhaltliche Defizite der herangezogenen Studien. Da das der Bewertung zugrundeliegende Dossier nicht öffentlich zugänglich ist, besteht keine Möglichkeit, die Ursachen dieser Schwächen zu identifizieren. Diese Unterschiede erschüttern aber das Vertrauen in die aktuellen Strukturen für gemeinsame klinische Bewertungen, beeinflussen direkt die Verlässlichkeit und Relevanz der Schlussfolgerungen in den Berichten und damit ihre Verwendbarkeit auf nationaler Ebene.

Daher stellt sich die Frage, wie weit die Übernahme der Bewertungen den einzelnen Mitgliedstaaten freigestellt sein kann und muss. Auf nationaler Ebene können Ergänzungen oder Anpassungen der gemeinsamen Bewertungen notwendig werden. Auch die Durchführung eigener Bewertungen muss möglich sein, beispielsweise wenn die Erstattungsfähigkeit in einzelnen Mitgliedstaaten mit der Erfordernis der Vorlage weiterer klinischer Daten und deren Neubewertung verknüpft ist¹³.

Wenn gewährleistet ist, dass die gemeinsamen HTA-Berichte in die nationalen Entscheidungssysteme sinnvoll als Entscheidungsgrundlage eingebracht werden können,

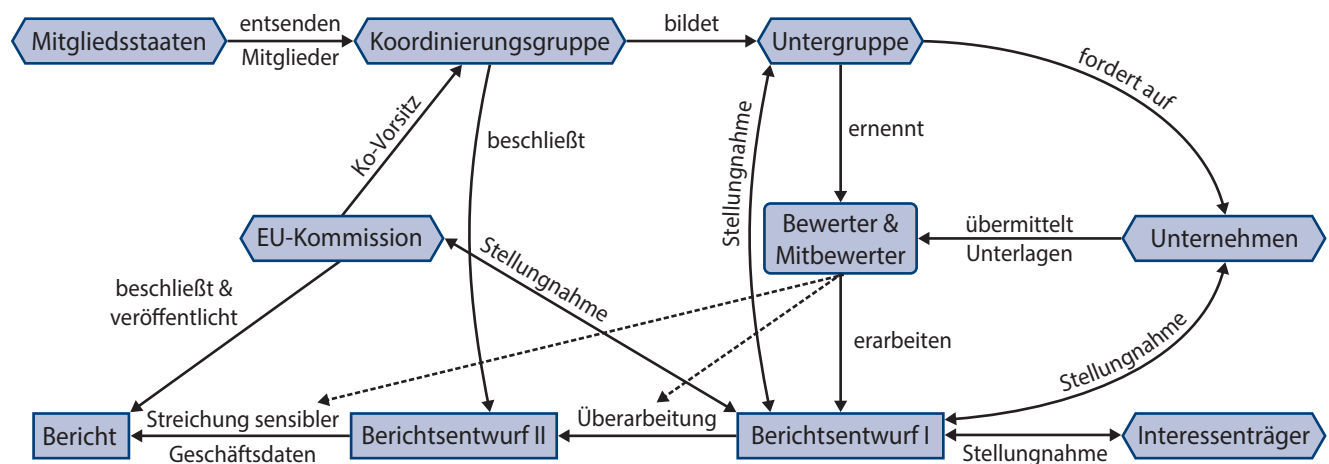
werden sich die Mitgliedsstaaten auch ohne Zwang für eine Verwendung der gemeinsamen Bewertungsergebnisse entscheiden.

Eine Voraussetzung dafür ist auch, dass Bewertungsverfahren höchsten Transparenzanforderungen genügen: HTA unterstützt Entscheidungen über den Nutzen von Gesundheitstechnologien und wirkt sich letztlich auf Ansprüche aus, die Versicherte gegenüber ihrer Krankenversicherung haben. Versicherte haben daher ein Anrecht darauf, dass Bewertungen vollständig überprüfbar sind. Dem daraus erwachsenden Transparenzanspruch wird das vorgeschlagene Verfahren nicht gerecht (siehe Abbildung 2): Bereits vor Vorlage eines vorläufigen Bewertungsberichts an die Untergruppe muss der Bewerter laut Verordnungsvorschlag Anmerkungen des Herstellers, der Interessenträger und der Europäischen Kommission in seinen Entwurf einfließen lassen.

Nach Genehmigung des Bewertungsberichts durch die Koordinierungsgruppe der HTA-Organisationen hat der Bewerter dafür zu sorgen, dass alle als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse betrachteten Daten aus dem genehmigten Bericht über die gemeinsame klinische Bewertung und aus dem genehmigten zusammenfassenden Bericht gestrichen werden. Die Koordinierungsgruppe übermittelt diese gekürzten Berichte an die Kommission, die sie auf der zu schaffenden Internetplattform veröffentlicht. Auf diese Plattform sollen Mitgliedstaaten, Interessenträger und die allgemeine Öffentlichkeit „in angemessenem Umfang“ Zugang haben. Den angemessenen Umfang definiert die Europäische Kommission.

Die vollständige Veröffentlichung der Grundlagen der Bewertung ist damit ebenso wenig vorgesehen wie die Sicherstellung, dass die Bewertung sich nur auf öffentlich zugängliche Daten stützt. Dieses Vorgehen ist mit den Ansprüchen vollständiger Informiertheit der Gesundheitssys-

Ablauf und Teilnehmer gemeinsamer klinischer Bewertungen nach den Vorschlägen der Europäischen Kommission



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 2: Das von der EU-Kommission vorgeschlagene Verfahren für den Ablauf gemeinsamer klinischer Bewertung wird dem Anspruch auf umfassende Unabhängigkeit und Transparenz bisher nicht gerecht.

teme inklusive der betroffenen Patientinnen und Patienten nicht vereinbar.

Das deutsche AMNOG-Verfahren liefert den Beleg, dass eine umfassende Transparenz gewährleistet werden kann. Vertrauliche Informationen im Dossier des Herstellers werden dabei lediglich zur Plausibilisierung anderer Angaben verwendet. Sofern diese Informationen für eine Bewertung zwingend notwendig sind, wird der Hersteller gebeten, sie offenzulegen.

Verweigert der Hersteller dies unter Verweis auf die Vertraulichkeit der Informationen, werden die vorgelegten Daten als unvollständig klassifiziert¹⁴. Dossier des Herstellers, Bewertung des IQWiG und der Beschluss des G-BA einschließlich seiner Begründung und der Unterlagen des

Stellungnahmeverfahrens werden auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und sind allgemein zugänglich. Hinter diesen Standard darf ein europäisches Bewertungsverfahren nicht zurückfallen.

Scientific Advice

Neben der Durchführung gemeinsamer klinischer Bewertungen sieht der Vorschlag auch ein Verfahren für gemeinsame wissenschaftliche Konsultationen vor, das prozessual dem der gemeinsamen klinischen Bewertung sehr ähnelt.

Eine Beratung von Herstellern, auf welchem Weg die für eine Bewertung seiner Technologie notwendige Evidenz gewonnen und aufgearbeitet werden sollte, ist sinnvoll und bewährt. EUnetHTA und EMA haben im Rahmen der

Joint Actions ein System für gemeinsame Beratungen aufgebaut, das nach bisheriger Einschätzung für alle Beteiligten zufriedenstellende Ergebnisse liefert und fortgeführt werden sollte. Zu überlegen ist einzig, in welchen Fällen anstelle von individuellen und vertraulichen Beratungen allgemein zugängliche Informationen bereitgestellt werden können. Bestehende Erfahrungen legen den Schluss nahe, dass ein Gutteil der in Beratungen geäußerten Empfehlungen mehrfach verwendet wird.

In den Beratungen sind jedoch bestehende Unterschiede zwischen den Gesundheits- und Bewertungssystemen der Mitgliedstaaten zu berücksichtigen. Nicht in jeder Frage kann ein Konsens der beteiligten HTA-Organisationen erreicht werden und nicht immer kommen Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen zu denselben Ergebnissen^{15,16}. Eine Beratung erfolgt dann auch im Hinblick auf unterschiedliche Einschätzungen. Diese Flexibilität ist zu erhalten. Des Weiteren sind ausreichende Vorkehrungen gegen mögliche Vereinnahmungen der beteiligten Personen und Institutionen zu treffen.

Horizon Scanning

Der Verordnungsvorschlag sieht außerdem vor, dass die Koordinierungsgruppe jährlich eine Studie zu neu entstehenden Gesundheitstechnologien (Horizon Scanning) erarbeitet. Sie soll die Auswahl der Bewertungsgegenstände ermöglichen und Hinweise auf budgetäre Wirkungen geben. Auch hier ist weitere Zusammenarbeit sinnvoll, sollte aber nicht nur für die europäischen Verfahren, sondern auch für mitgliedstaatliche Gesundheitssysteme direkt einen Mehrwert haben. Daher wäre aus Sicht des GKV-Spitzenverbands die Schaffung einer zentralen Datenbank zu bevorzugen, die auch die Möglichkeit bietet, beispielsweise auch bei der Finanzplanung der nationalen Kostenträger berücksichtigt zu werden.

Politische Reaktionen auf den Verordnungsentwurf

Der Deutsche Bundestag hatte bereits im März 2018 die Verletzung der Grundsätze der Subsidiarität und der Verhältnismäßigkeit durch den Vorschlag der Europäischen Kommission gerügt. Er sah die Einhaltung des Subsidiaritätsgrundsatzes verletzt, da der Vorschlag verpflichtende Regelungen vorsieht, die Auswirkungen auf die Ausgestaltung der nationalen Gesundheitssysteme haben. Die Abgeordneten verwiesen darauf, dass die Erstellung von HTA-Berichten und auf dieser Basis getroffene Bewertungsentscheidungen in hohem Maße die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit und die Preisbildung determinieren. Da jedoch neben Deutschland lediglich noch Frankreich und die Tschechische Republik eine formelle Subsidiaritätsrüge eingereicht hatten, wurde das notwendige Quorum für eine Zurückweisung des Vorschlags nicht erreicht. Jedoch äußerten sich auch die Parlamente Litauens, Polens, Schwedens, der Slowakei und Spaniens kritisch zur Rechtsgrundlage des Vorschlags¹⁷.

Beratungen im Rat der Europäischen Union

In der Aussprache der 28 EU-Gesundheitsministerinnen und -minister im Juni 2018 wurde deutlich, dass es bei gemeinsamem Willen zur Weiterentwicklung des Gesetzesvorschlags unterschiedliche Auffassungen vor allem bei der verpflichtenden Übernahme der klinischen Bewertungen gibt und der Vorschlag der Europäischen Kommission in den Mitgliedsstaaten nicht die erforderlichen Mehrheiten besaß. So sprachen sich insbesondere größere Mitgliedstaaten gegen die Rechtsverbindlichkeit aus, während vorwiegend kleinere Länder den Kommissionsvorschlag im Grundsatz unterstützten. Darunter sind Staaten, die bisher kein eigenes HTA-System national aufgebaut haben. Der bulgarische Vorsitz fasste zusammen, dass der Kommissionsvorschlag zum gegebenen Zeitpunkt keine

qualifizierte Mehrheit im Rat finden würde und der Textvorschlag daher deutlich abgeändert werden müsse¹⁸.

Die im zweiten Halbjahr zuständige österreichische Ratspräsidentschaft intensivierte die Beratungen zum Verordnungsvorschlag deutlich. Zum Zeitpunkt dieses Artikels ist unklar, ob sie ihr zwischenzeitliches Ziel einer partiellen allgemeinen Ausrichtung zu den Artikeln 1-8 erreichen kann, oder sie zum Ende des Jahres lediglich einen Fortschrittsbericht vorlegen wird. Bekannt ist, dass sowohl seitens Deutschlands und Frankreichs als auch seitens Österreichs Vorschläge erarbeitet wurden, wie der Verordnungsentwurf angepasst werden könnte.

Beratungen des Europäischen Parlaments

Im Europäischen Parlament hatte die Berichterstatterin Soledad Cabezón Ruiz bereits am 4. Mai 2018 und damit überraschend zügig den Entwurf eines Berichts des federführenden Ausschusses für Gesundheit (ENVI-Ausschuss) vorgelegt. Der Berichtsentwurf spiegelte den Wunsch des Parlaments wieder, eine deutlich verbindlichere europäische HTA-Zusammenarbeit zu schaffen und gleichzeitig mehr Rücksicht auf die Bedarfe der nationalen Gesundheitssysteme zu nehmen. Die Parlamentarier nutzten den Sommer dazu, den Berichtsentwurf mit zahlreichen Änderungsvorschlägen zu beantworten. Auf dieser Basis erfolgte am 3. Oktober 2018 die Annahme eines finalen Berichts durch das Europäische Parlament (P8_TA-PROV (2018)0369) – die formale erste Lesung steht zum Zeitpunkt des Artikels noch aus und wird – vorbehaltlich des Fortgangs der Diskussion im Rat der Europäischen Union – für den März 2019 erwartet¹⁹.

In diesem finalen Bericht unternimmt das Europäische Parlament den augenscheinlichen Versuch, zwischen Europäischer Kommission und Rat der Europäischen Union zu vermitteln. Dabei scheint auch die Stellungnahme des

GKV-Spitzenverbands zum Verordnungsentwurf Berücksichtigung gefunden zu haben. Sowohl die im Bericht vorgeschlagenen Maßnahmen zur Einhegung der Rolle der Kommission als auch die Änderungen des Abstimmungsmodus bei strittigen Fragen kommen Bedenken entgegen. Das Europäische Parlament bekennt sich in seinem Bericht klar zur evidenzbasierten Medizin und zur Notwendigkeit einer Trennung zwischen klinischer Bewertung (Assessment) und deren Würdigung (Appraisal). Letztere soll und muss unbedingt den Mitgliedsstaaten vorbehalten werden.

Jedoch sind die insbesondere die vorgesehenen Möglichkeiten für abweichende Assessments auf nationaler Ebene, die Rolle der HTA-Organisationen sowie die methodische Klarheit und Transparenz des Verfahrens weiterhin unzureichend. Auch würde der Vorschlag des Europäischen Parlaments, die Zahl der für eine Bewertung infrage kommenden Medizinprodukte gegenüber dem Kommissionsvorschlag weiter einzuengen, diesen Produkten und ihrer Bedeutung für die Gesundheitsversorgung nicht gerecht. Die Forderung des Europäischen Parlaments, für Arzneimittel für seltene Erkrankungen eine gesonderte Methodik in der Bewertung zu entwickeln, ist klar abzulehnen. Auch wenn für die arzneimittelrechtliche Zulassung dieser Arzneimittel besondere Anreize für die Entwickler vorgesehen sind, die von Gebührenfreiheit bei der Beratung durch die Zulassungsbehörden bis zu besonderen Schutzmechanismen nach erfolgter Zulassung reichen, ist bei der HTA eine Sonderrolle unangemessen.

HTA verfolgt das Ziel, Anwender und Patienten umfassend über den Nutzen der Arzneimittel im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard zu informieren. Dabei haben von seltenen Erkrankungen betroffene Patienten das gleiche Recht auf valide Informationen wie andere. Der Vorschlag des Europäischen Parlaments rückt auch eine Frage

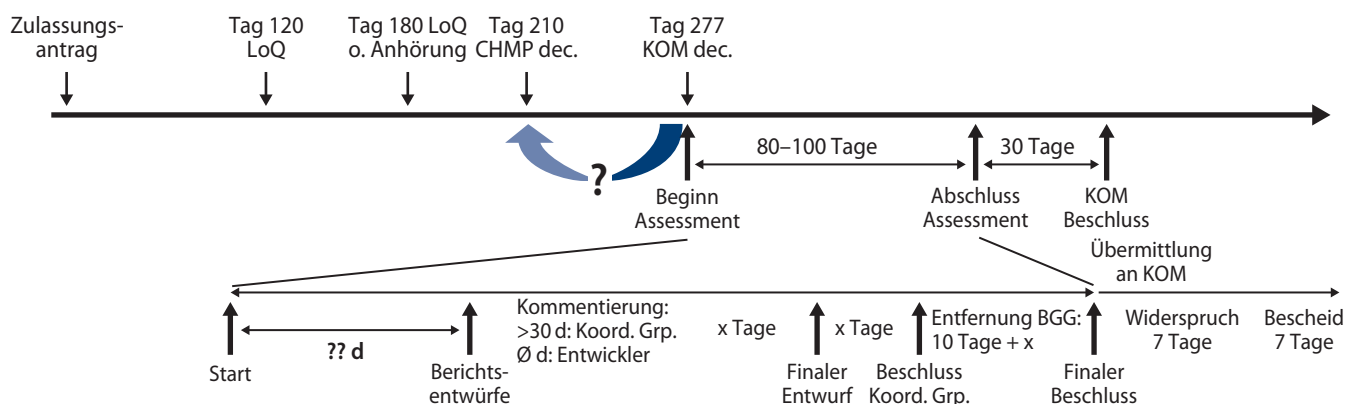
in den Vordergrund, die angesichts der grundsätzlichen Konflikte bisher nicht offensiv gestellt wurde: Die Frage der Praktikabilität des für eine gemeinsame klinische Bewertung vorgesehenen Zeitablaufs (siehe Abb. 3).

Im deutschen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V ist für die Erstellung des HTA-Berichts ein Zeitraum von drei Monaten vorgesehen. Dass diese relativ knapp bemessene Zeitvorgabe eingehalten werden kann, liegt einzig darin begründet, dass die zur Verfügung stehende Evidenz begrenzt ist, sie vom Hersteller in seinem Dossier bereits strukturiert dargestellt wird und die Fragestellung sehr fokussiert ist. Auch waren im Rahmen der Einführung der frühen Nutzenbewertung große Investitionen in Personal und Ressourcen vorgenommen worden. Üblicherweise liegen die Verfahrensdauern

für Nutzenbewertungen des IQWiG zwischen sechs Monaten (Rapid Report) und zwei Jahren (Bericht).

Einzig bei einer Vollbewertung im Rahmen eines Berichts ist die Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens Teil der Bewertung. Daher erscheint es unrealistisch, wenn im Vorschlag des Europäischen Parlaments ein Zeitraum von 100 Tagen für die Bewertung vorgesehen ist, in diesem Zeitraum aber auch noch Konsultationen mit diversen Interessenträgern und mehrfache interne Abstimmungen zum Bericht vorgesehen sind. Dies führt zu einer Verkürzung der für die eigentliche Erarbeitung zur Verfügung stehenden Zeit und gefährdet dadurch die Möglichkeit, eine hohe Berichtsqualität zu erhalten. Im weiteren Verlauf sollten daher zusätzlich auch unbedingt Möglichkeiten diskutiert werden, die den Bewertern zur Verfügung stehen-

Zeitlicher Ablauf gemeinsamer klinischer Bewertungen nach den Vorschlägen des Europäischen Parlaments



BGG – Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse; CHMP - EMA Ausschuss für Humanarzneimittel; KOM – EU Kommission; Koord. Grp. – Koordinierungsgruppe; LoQ – List of Questions

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 3: Im Verfahrensvorschlag der EU-Kommission ist für die eigentliche Bewertung nur ein Zeitraum von 100 Tagen vorgesehen. Das erscheint unrealistisch, weil in dieser Frist auch umfangreiche Konsultationen vorgesehen sind.

de Zeit auf die mindestens notwendigen drei Monate festzulegen.

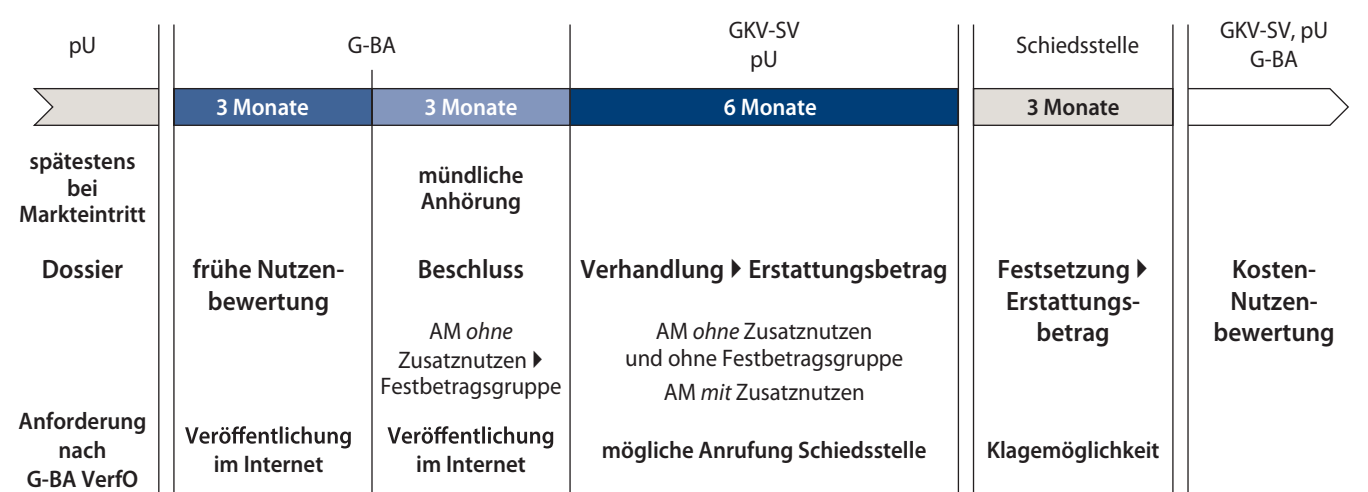
Auswirkung gemeinsamer klinischer Bewertungen auf Deutschland

Aus Perspektive des deutschen Gesundheitssystems ist eine stärkere europäische Zusammenarbeit bei der Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien unter bestimmten Voraussetzungen wünschenswert. Die Einbindung der gemeinsamen klinischen Bewertungen in deutsche Nutzenbewertungsverfahren ist grundsätzlich möglich. Entscheidend ist, dass die gemeinsamen HTA-Berichte den erforderlichen, hohen methodischen Anforderungen genügen, Analysen ausreichender Detailtiefe liefern und nationale Anpassungen erlauben. Ein Zurückfallen hinter er-

reichte Standards ist nicht vertretbar und muss unbedingt verhindert werden.

Vorteilhaft ist dann, dass schon heute im Prozess der frühen Nutzenbewertung das sogenannte Assessment und seine Würdigung im sogenannten Appraisal getrennt sind: So liefert der Bericht des IQWiG als Assessment primär eine qualifizierte Übersicht der Effektschätzer für die bewerteten patientenrelevanten Endpunkte, die Entscheidung darüber, ob die vorliegenden Unterschiede einen geringen, einen erheblichen oder keinen Zusatznutzen bedeuten, trifft hingegen final der G-BA im Appraisal unter Würdigung des Berichts und anderer Aspekte. Auch die bewährte, nachfolgende Preisverhandlung des GKV-Spitzenverbands mit dem Hersteller könnte fortgeführt werden (siehe. Abb. 4).

Zeitlicher Ablauf und Fristen im AMNOG-Verfahren



Quelle: Eigene Darstellung

Abb. 4: Das AMNOG-Verfahren ermöglicht grundsätzlich die Verwendung hochwertiger europäischer HTA-Berichte, wenn diese spätestens 3 Monate nach Markteintritt vorliegen und dem G-BA-Beschluss über den Zusatznutzen nicht vorgreifen.

Bei den Medizinprodukten ist nicht nachzuvollziehen, weshalb nicht auch weitere Hochrisikoprodukte unabhängig vom Scrutiny-Verfahren und In-Vitro-Diagnostika bewertet werden sollten. Aus Sicht des GKV-Spitzenverbands ist dies unverzichtbar, um sicherzustellen, dass die hier stattfindende Entwicklung neuartiger, disruptiver Technologien auf europäischer Ebene bewertet werden kann. Dann könnte auch das deutsche HTA-Verfahren für Medizinprodukte merklich von gemeinsamen Bewertungen profitieren.

Fazit

Es liegt im gemeinsamen europäischen Interesse, die Zusammenarbeit bei HTA innerhalb der EU zu verstetigen und schrittweise auszubauen. Eine Unterstützung derjenigen Mitgliedstaaten, die bisher kein eigenes HTA-System aufbauen konnten oder in diesem mit national nicht lösbar Problemen konfrontiert werden, durch ein ausgewogenes, qualitativ hochwertiges und für nationale Anpassungen offenes HTA-System ist erstrebenswert. Alle Patientinnen und Patienten in der Europäischen Union sollen von wissenschaftlich fundierten und unabhängigen Informationen über den Nutzen von Arzneimitteln und Medizinprodukten profitieren und sich auf eine sichere und wirtschaftliche Versorgung mit diesen Produkten verlassen können.

Die Europäische Kommission, das Europäische Parlament und die Mitgliedstaaten haben signalisiert, zusammen an einem Kompromiss arbeiten zu wollen. Wichtig ist, dass dieser Kompromiss mit Augenmaß und ohne übertriebene Eile erarbeitet wird, auch wenn die Wahl zum Europäischen Parlament im Mai 2019 bevorsteht. Ein Verfahren für eine gemeinsame europäische HTA muss das Beste aus den nationalen Systemen vereinen und darf keinesfalls durch einen Minimalkonsens Vertrauen verspielen.

Literatur:

¹ Cochrane. (o. J.). Health Technology Assessment. Abgerufen 5. November 2018, von <https://www.cochrane.de/de/hta>

² High Level Group on Health Services and Medical Care. (2004). Report from the High Level Group to the Employment, Social Affairs, Health and Consumer Protection Council on 6-7 December 2004 (No. HLG/2004/21 FINAL). European Commission.

³ EUnetHTA. (o. J.). EUnetHTA History. Abgerufen 5. November 2018, von <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/history-of-eunetha/>

⁴ Europäische Kommission. (o. J.). Netzwerk für die Bewertung von Gesundheitstechnologien (HTA). Abgerufen 5. November 2018, von https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network_de

⁵ Rat der Europäischen Union. (2016). Schlussfolgerungen des Rates zur Verstärkung der Ausgewogenheit der Arzneimittelsysteme in der Europäischen Union und ihren Mitgliedstaaten (Mitteilungen und Bekanntmachungen No. 2016/C 269/06) (S. 31–36).

⁶ Cabezón Ruiz, S. (2017). REPORT on EU options for improving access to medicines (Report of the ENVI committee No. 2016/2057(INI)) (S. 39). European Parliament.

⁷ Europäische Kommission. (o. J.). Bewertung der Gesundheitstechnologie. Abgerufen 5. November 2018, von https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/key_documents_de

⁸ Habl, C., Laschkolnig, A., Habimana, K., Stürzlinger, H., Röhring, I., Bobek, J., ... Mackenzie, M. (2017). Study on impact analysis of Policy Options for strengthened EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA). Publications Office of the European Union. <https://doi.org/10.2875/339923>

⁹ Angelis, A., Lange, A., & Kanavos, P. (2018). Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *The European Journal of Health Economics*, 19(1), 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>

¹⁰ Sokka, T., Kautiainen, H., Toloza, S., Makinen, H., Verstappen, S. M. M., Lund Hetland, M., ... for the QUEST-RA Group. (2007). QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(11), 1491–1496. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.069252>

¹¹ European Liver patients Association. (2017). The 2016 Hep-CORE Report: Monitoring the implementation of hepatitis B and C policy recommendations in Europe. Brussels: ELPA.

¹² GKV-Spitzenverband. (2018). Vorschlag für eine Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU - Stellungnahme des GKV-Spitzenverbands vom 08.05.2018.

¹³ Haas, A., Zentner, A., Schubert, A., & Ermisch, M. (2017). Erstattung von Arzneimitteln mit unreifen Daten. *Gesundheits- und Sozialpolitik*, (6), 16–22.

¹⁴ IQWiG. (2014). Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung Nr. 230) (S. 97). IQWiG.

¹⁵ Tafuri, G., Pagnini, M., Moseley, J., Massari, M., Petavy, F., Behring, A., ... Vamvakas, S. (2016). How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA

bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice: A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(4), 965–973. <https://doi.org/10.1111/bcp.13023>

¹⁶ Tafuri, G., Lucas, I., Estevão, S., Moseley, J., d'Andon, A., Bruehl, H., ... Vamvakas, S. (2018). The impact of parallel regulatory-health technology assessment scientific advice on clinical development. Assessing the uptake of regulatory and health technology assessment recommendations: Assessing the uptake of regulatory and health technology assessment recommendations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(5), 1013–1019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13524>

¹⁷ gid. (2018). Quorum verfehlt - EU-Subsidiaritätsrüge gescheitert. *Gesundheitspolitischer Informationsdienst*, 23(9), 11–14.

¹⁸ gid. (2018). Freiwilliges oder verpflichtende HTA-System? *Gesundheitspolitischer Informationsdienst*, 23(14), 9–12.

¹⁹ European Parliament. (o. J.). 2018/0018(COD) | Health technology assessment. Abgerufen 5. November 2018, von [https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2018/0018\(OLP\)](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2018/0018(OLP))

Nationale versus europäische Nutzenbewertung: Pros & Cons aus Sicht des G-BA

Dr. Antje Behring | komm. Leiterin der Abteilung Arzneimittel im G-BA

Mit dem am 31. Januar 2018 veröffentlichten Verordnungsentwurf wird von der Europäischen Kommission eine einheitliche europäische Bewertung von Gesundheitstechnologien vorgeschlagen. Auch wenn im Grunde nachvollziehbar ist, dass nach Jahren der projektbezogenen Förderung eine rechtliche Grundlage für die HTA-Zusammenarbeit geschaffen werden soll, so wird durch die Verordnung substantiell in die nationale Gesundheitsversorgung der Mitgliedsstaaten eingegriffen. Insbesondere ist eine verbindliche Übernahme von europäischen Nutzenbewertungen in die nationalen Bewertungsprozesse problematisch, ohne dass zuvor Rahmenbedingungen, Inhalte und Umfang der Bewertungen sowie einheitliche methodische Grundlagen bekannt sind. In Deutschland wurden mit der frühen Nutzenbewertung hohe Qualitätsstandards hinsichtlich der Methodik, der Transparenz und der Abläufe der Verfahren etabliert. Die gleichen Qualitätsansprüche sind an eine gemeinsame europäische HTA-Bewertung zu stellen. Jedoch ist der Verordnungsentwurf in grundlegenden Aspekten unklar und bedarf weiterer Klarstellungen und Konkretisierungen.

Einleitung

Im Jahr 2010 hat der Gesetzgeber mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AM-NOG) in Deutschland einen Paradigmenwandel mit deutlichen Konsequenzen für den Arzneimittelmarkt angestoßen und diesen dadurch im (Wort-) Sinne des Gesetzes „neu geordnet“. Der verpflichtende Zusatznutzennachweis anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber einer Standardtherapie (der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zVT) für alle neuen Wirkstoffe bei Markteinführung, war umstritten und wurde in Deutschland insbesondere hinsichtlich eines „Mehrwertes“ gegenüber den Entscheidungen der Zulassungsbehörden kontrovers diskutiert. Acht Jahre später sind Elemente des AM-NOG-Prozesses in einem Vorschlag der Europäischen Kommission (EC) zu einer Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment/HTA) wiederzufinden. Die Umsetzung dieses Vorschlages und dessen Auswirkungen auf die deutsche Arzneimittelversorgung sind jedoch sehr kritisch zu betrachten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass offensichtliche Fragestellungen in den vorgeschlagenen Regelungen unkonkret adressiert sind und offen bleiben, gleichzeitig aber die Übernahme der Ergebnisse der europäischen Nutzenbewertung in die nationalen Kontexte verbindlich vorgeschrieben werden soll.

Erwartungen an eine europäische Nutzenbewertung

Mit der Verordnung sollen die Erwartungen unterschiedlicher Interessenvertretungen an eine europäische Nutzenbewertung erfüllt werden. Seitens der Politik ist die Erwartung, dass der europäische Binnenmarkt und Patientenrechte in Europa harmonisiert und dass Konsistenz zwischen den HTA-Bewertungen hergestellt werden könne. Kleinere Länder, in denen keine oder eine unzureichende

HTA-Bewertung vorhanden sei, sollen von den Erfahrungen der Länder mit entsprechender Expertise profitieren und zugleich könne man aufgrund erwarteter Synergieeffekte, quantitativ mehr HTA-Bewertungen durchführen und somit Kapazitäten und Ressourcen effizient einsetzen.

Aus Sicht der Patienten wird erwartet, dass in den europäischen Ländern gleichermaßen ein schneller Zugang zu neuen Gesundheitstechnologien ermöglicht werde bei gleichzeitiger Gewährleistung des hohen Sicherheitsstandards für diese Produkte. Die pharmazeutische Industrie erwartet sich insbesondere einen schnelleren Marktzugang, eine Verringerung des Aufwandes bei der Erstellung der Nutzendossiers als auch eine erhöhte Planungssicherheit für Europa (siehe Abb. 1).

Entsprechend der Begründung für die Verordnung spielen für die EU-Kommission vor allem folgende drei Hauptgründe für die Erforderlichkeit einer europäischen Nutzenbewertung eine Rolle:



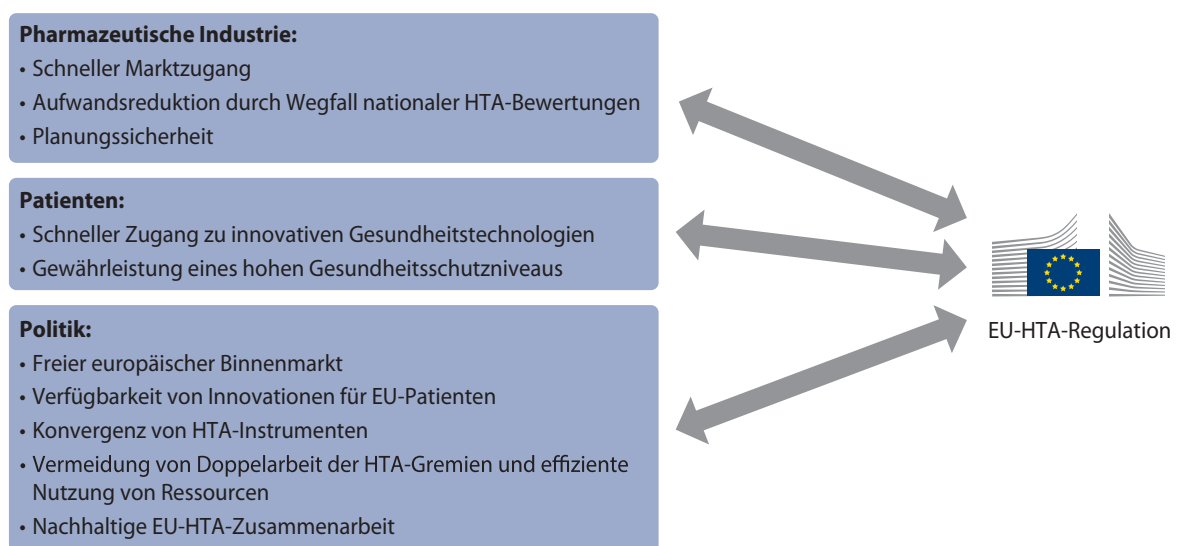
Dr. Antje Behring ist Apothekerin und Physiotherapeutin. Seit 2011 ist sie Referentin in der Abteilung Arzneimittel der Geschäftsstelle des G-BA und seit April 2018 kommissarische Abteilungsleiterin der Abteilung Arzneimittel für den Bereich AMNOG. Von 2009 bis 2011 war sie als beratende Apothekerin bei der BARMER in Bayern tätig. Vor Pharmaziestudium und Promotion arbeitete sie als Physiotherapeutin im ambulanten und stationären Bereich.

1. Eingeschränkter und verzerrter Marktzugang in Europa für Gesundheitstechnologien
2. Doppelarbeit für nationale HTA-Gremien und
3. Nichtnachhaltigkeit der HTA-Zusammenarbeit.

Aus dem deutschen Versorgungssystem heraus betrachtet, ist zu hinterfragen, inwiefern die Regulation die Lösung für diese Zielstellungen darstellt. Sofern eine europäische Nutzenbewertung dazu beitragen soll, Verzerrungen und Einschränkungen im Marktzugang zu beheben, so stellt in Deutschland der Marktzugang kein Hindernis dar. Dieser wird durch die AMNOG-Nutzenbewertung weder verzögert noch beschleunigt, denn zeitgleich mit Markteinführung wird das Verfahren der Nutzenbewertung gestartet. Dem Unternehmer steht es frei, das Datum des Marktzutrittes bei Arzneimitteln selbst zu bestimmen. Eine sogenannte 4. Hürde, nach der die Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen erst nach vollendeter Nutzenbewertung und Erstattungsbeitragsverhandlung erfolgt, existiert nicht.

Des Weiteren soll Doppelarbeit auf Seiten der HTA-Institutionen reduziert werden. Hierbei ist jedoch zu hinterfragen, ob es sich bei genauerer Betrachtung tatsächlich um Redundanzen in der Bewertung handelt. HTA in den einzelnen Ländern ist die kontextspezifische Bearbeitung der nationalen Fragestellungen als Grundlage für Erstattungs- und Preisentscheidungen. Diese Entscheidungen müssen nach wie vor im Zuständigkeitsbereich der Mitgliedsstaaten verbleiben und erfordern eine eigenständige Wertung der klinischen Daten im Vergleich zum jeweils vorhandenen Versorgungsstandard. Doppelarbeit kann nur dann vermieden werden, wenn ein einheitlicher gemeinsamer Standard für die vergleichende Bewertung etabliert und akzeptiert ist. Das bezieht sich nicht nur auf eine evidenzbasierte Bestimmung einer oder mehrerer Vergleichsthera-

EU-HTA-Regulation: Ziele und Erwartungen der unterschiedlichen Interessenvertreter



Quelle: Dr. Antje Behring/G-BA

Abbildung 1: Die Erwartungen der Stakeholder an eine europäische Nutzenbewertung sind vielfältig und konvergieren insbesondere in der schnellen Verfügbarkeit neuer Gesundheitstechnologien.

pien, sondern auch auf die Festlegung von patientenrelevanten Endpunkten, die in die Bewertung einzubeziehen sind. Die Bewertung von Gesundheitstechnologien auf europäischer Ebene zu harmonisieren bevor sich ein solcher Standard entwickelt hat, reduziert die nationalen HTA-Bewertungen nicht. Eine rechtliche Grundlage für eine stärkere verbindliche europäische HTA-Zusammenarbeit ist nach Jahren der projektbezogenen Förderung im Rahmen von EUnetHTA ein überaus begrüßenswerter Schritt, jedoch ist eine verpflichtend zu übernehmende zentrale Nutzenbewertung, bevor sich auf adäquate Standards, vorbereitende Verfahren und methodische Grundlagen verständigt wurde, nicht zu akzeptieren.

Kritik am Verordnungsvorschlag

Mit Bezug auf den Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission vom 31. Januar 2018 sind aus Sicht des G-BA grundsätzlich folgende Aspekte in Bezug auf die europäischen Nutzenbewertungen kritisch zu bewerten:

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

Zu 1. Rechtsgrundlage Art. 114 AEUV

In Deutschland sind verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig, wenn eine Zulassung durch die entsprechenden Behörden erteilt wurde. Dieser Grundsatz gilt gleichermaßen für in- und ausländische Arzneimittel und wurde durch die Einführung der Nutzenbewertung durch das AMNOG nicht geändert. Die frühe Nutzenbewertung ist für alle neu auf den Markt kommenden Arzneimittel und für deren neue Anwendungsgebiete verpflichtend durchzuführen. Insofern ergibt sich für Deutschland keine Einschränkung der Warenverkehrsfreiheit im Binnenmarkt, der durch die verbindliche Vorgabe einer zentralen europäischen Nutzenbewertung unter Berufung auf Art. 114 AEUV abgeholfen werden müsste.

In der Verordnung geht es primär um die Etablierung eines zentralen Verfahrens zur vergleichenden Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten mit der Zielsetzung, den Zugang dieser Gesundheitstechnologien zu den nationalen Krankenversicherungssystemen zu befördern. Damit ist die Zuständigkeit der Mitgliedstaaten nach Art. 168 Abs. 7 AEUV berührt und dieser ist daher durch die Aufnahme der Rechtsgrundlage in den Einleitungstext der Verordnung Rechnung zu tragen. Die in der Verordnung enthaltenen Maßnahmen haben die Kompetenzzugangsgrenze des Art. 168 Abs. 7 AEUV zu gewährleisten. Dies unterstreicht die Verantwortung und das Gestaltungsrecht der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung.

Zu 2. Verbindlichkeit der Übernahme der europäischen Nutzenbewertungen (Joint Clinical Assessments, JCA)

In Art. 8 Nr. 1 b des Verordnungsvorschlages wird die verpflichtende Umsetzung der europäischen Nutzenbewer-

tungen auf mitgliedstaatlicher Ebene geregelt: „Member States shall apply joint clinical assessment reports...“ Das kann man so auslegen, dass das Ergebnis der europäischen Nutzenbewertung somit eine vorentscheidende Wirkung für die Bestimmung des Zusatznutzens in den Mitgliedsstaaten hat.

In Deutschland wird mit dem Beschluss des G-BA das Ergebnis der Zusatznutzenbewertung Teil der Arzneimittelrichtlinie und hat damit Auswirkungen auf die Verordner im Wirkungsbereich des SGB V einerseits und den Erstattungsbetrag andererseits. Folglich wird mit den Entscheidungen zum Zusatznutzen die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst. Der Beschluss über den Zusatznutzen eines Arzneimittels erfolgt unter Berücksichtigung der nationalen Versorgungsgegebenheiten: der vorab bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Dossierbewertung des IQWiG und unter Einbeziehung der Stellungnahmen.

In einer einheitlichen europäischen Nutzenbewertung können die Unterschiede in den nationalen Wertungsverfahren nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt und nicht verpflichtend übernommen werden, solange nicht ein einheitlicher europäischer Standard für die Bewertungsgrundlagen wie beispielsweise für die Bestimmung der Vergleichstherapie oder für patientenrelevante Endpunkte existiert. Derzeit wird in den Ländern, in denen eine nationale Nutzenbewertung für Arzneimittel durchgeführt wird, die Standardtherapie, gegenüber der der Vergleich für die HTA-Bewertung vorgenommen wird, nach unterschiedlichen Maßstäben definiert. Es muss somit die Möglichkeit bestehen, von dem europäischen Ergebnis abzuweichen und ergänzende oder eigene Bewer-

tungen durchzuführen. Dessen unbenommen können Mitgliedsstaaten die europäischen Nutzenbewertungen freiwillig in ihre eigenen Entscheidungen mit einbeziehen und die Ergebnisse mitberücksichtigen, würden aber nicht verpflichtet, die Inhalte zu übernehmen, wenn diese für den nationalen Versorgungskontext ungeeignet sind. Eine Verpflichtung der Übernahme vorzuschreiben und einer freiwilligen Übernahme voranzustellen, erscheint unter der gegebenen Sachlage als verfrüht.

In diesem Zusammenhang muss deutlich gemacht werden, dass bislang der tatsächliche Inhalt der europäischen Nutzenbewertung unklar ist. So ist fraglich, ob ausschließlich eine rein wissenschaftlich deskriptive Aufarbeitung und Analyse der wissenschaftlichen Evidenz enthalten ist oder ob Werturteile mit beispielsweise Abwägungen von Lebensverlängerung und Nebenwirkungen, inklusive allgemeinen Schlussfolgerungen zum klinischen Zusatznutzen umfasst sind. Letzteres, nämlich eine Klassifizierung des therapeutischen Mehrwertes mit Bestimmung eines Ausmaßes des Zusatznutzens, ist hoheitliche Kompetenz der Mitgliedsstaaten. Dies hat im Verfahrensablauf einer Nutzenbewertung einen eigenen Wert als „Appraisal“ und steht unmittelbar in Zusammenhang mit Allokations-, Preis- und Erstattungsentscheidungen.

Die verschiedenen Schritte, nämlich Aufarbeitung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten und vorliegenden Evidenz („Assessment“) sind von einer Wertung dieser, einschließlich einer Kontextualisierung zum nationalen Versorgungsumfeld („Appraisal“), abzugrenzen. Im derzeitigen Verordnungsvorschlag wird diese Unterscheidung jedoch nicht getroffen. Gerade weil die inhaltliche Ausgestaltung der europäischen Nutzenbewertung derzeit unklar ist, ist im Ausgangspunkt anzunehmen, dass darin ggf. enthaltene Werturteile dem nationalen Bewertungsprozess vorgreifen. Deswegen muss es möglich sein, zusätz-

lich zur europäischen Nutzenbewertung eigene bzw. ergänzende HTAs durchzuführen, um Unterschiede bei Komparatoren, Patientenpopulationen, Endpunkten aufgrund des nationalen spezifischen Behandlungsumfeldes zu berücksichtigen. Beispielsweise sollte die Feststellung eines abweichenden Komparators in der Planungsphase der Bewertung unmittelbar die Möglichkeit eröffnen, vor Durchführung der europäischen Nutzenbewertung, von einer verbindlichen Übernahme des JCA Abstand zu nehmen (Opt-Out) und ein eigenes Assessment einzuleiten. Gleiches gilt, wenn nicht alle, für den nationalen Versorgungskontext, vom Anwendungsgebiet umfassten, relevanten Patientengruppen oder andere essenzielle Fragestellungen zum Beispiel in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte adressiert sind.

Zu 3. Kompetenzen der Europäischen Kommission (EC)

Im Verordnungsentwurf werden der Europäischen Kommission an verschiedenen Stellen des Prozesses Mitbestimmungsrechte eingeräumt. Dies zeigt sich auch darin, dass die EC eine sitzungsleitende Funktion als Co-Chair bei der Koordinierungsgruppe erhalten soll. Aus Sicht des G-BA sollten, wie auch vom Europäischen Parlament vorgeschlagen, mehr Verantwortlichkeiten hinsichtlich der inhaltlichen und organisatorischen Ausgestaltung der HTA-Zusammenarbeit auf die Koordinierungsgruppe übergehen und der EC in der Koordinierungsgruppe nur administrative Aufgaben und kein inhaltliches Mitbestimmungsrecht eingeräumt werden. Eine inhaltliche Prüfung und Kontrolle der in der Koordinierungsgruppe zu erarbeitenden methodischen Grundlagen und strategischen Entscheidungen durch die EC ist vor dem Hintergrund der hinreichenden wissenschaftlichen und praktischen Expertise der Koordinierungsgruppe nicht sachgerecht. Insbesondere die Möglichkeit einer „harmonisierenden Einflussnahme“, beispiels-

weise durch „Genehmigungen“ und Abnahmen von Berichten nach inhaltlicher Prüfung, stellt die Unabhängigkeit der wissenschaftlichen Arbeit in Frage und ist durch eindeutige Kompetenzregelungen auszuschließen. In diesem Zusammenhang wird auch kritisch gesehen, dass laut Verordnungsentwurf ein dissenter Nutzenbewertungsentwurf auf Grundlage einer einfachen Mehrheit der Mitgliedsstaaten in der Koordinierungsgruppe anzunehmen wäre. Die diesbezügliche Einführung einer qualifizierten Mehrheit (55 Prozent der Mitgliedstaaten und 65 Prozent der Gesamtbevölkerung), wie auch vom Europäischen Parlament vorgeschlagen, wird ausdrücklich gefordert.

Dass die Durchführung ergänzender oder ersetzender Nutzenbewertungen auf nationaler Ebene von einer Erlaubnisentscheidung der Europäischen Kommission abhängig ist (Art. 34 des Verordnungsvorschlages, Safeguard-Klausel), ist abzulehnen. Ein bedingungsfreier Opt-Out (keine Verwendung der Europäischen Nutzenbewertung und Durchführung einer eigenen nationalen Nutzenbewertung) unmittelbar nach Festlegung der Vergleichstherapie bzw. der Fragestellungen der europäischen Nutzenbewertung, muss den Mitgliedsstaaten ohne Erlaubnis durch die EC auch außerhalb des vereinbarten Umfangs möglich sein. Dies gilt gleichermaßen für zusätzliche Analysen, die für den spezifischen nationalen Kontext relevant und die zur Erfüllung des nationalen Verfahrens zur Bewertung (Appraisal) erforderlich sind. Weiterhin sollte dies auch für die Verwendung weiterer klinischer Daten zutreffen, die nicht Bestandteil der europäischen Nutzenbewertung sind.

Zu 4. Verfahrensablauf und Anforderungen an Qualität und Transparenz

Im Verordnungsentwurf bleiben verschiedene Aspekte in Bezug auf den Prozessablauf, die einzureichenden Unterla-

gen und den Inhalt der Nutzenbewertung abstrakt und müssen durch delegierte Rechtsakte konkretisiert werden. Dennoch sind dies die Details, die zu Akzeptanz oder Ablehnung der europäischen Nutzenbewertung führen. Bei der Ausgestaltung dieser Konkretisierungen muss vermieden werden, dass das Verfahren vornehmlich den Interessen der Unternehmen dient, die Gesundheitstechnologien herstellen. Deshalb ist es wichtig, dass bestimmte Erfahrungen und Vorgehensweisen aus der frühen Nutzenbewertung in den Prozessen Berücksichtigung finden.

Zeitlicher Rahmen

Derzeit ist der zeitliche Rahmen für die europäischen Nutzenbewertungen sowohl hinsichtlich des eingeräumten gesamten Bearbeitungszeitraumes, vor allem aber auch hinsichtlich des Startzeitpunktes des Verfahrens, unklar. Die Diskussionen um ein zügiges Verfahren lassen vermuten, dass eine zum Zulassungsprozess parallel abzuschließende Bewertung angestrebt wird. Um eine sachgerechte Bewertung für den deutschen Versorgungskontext durchführen zu können, ist jedoch die Kenntnis des Wortlautes des Anwendungsgebietes sowie weitere von den Zulassungsbehörden anwendungsrelevante Festlegungen, wie Dosierung und Kontraindikationen, von Bedeutung. Eine Nutzenbewertung, bevor diese Informationen und die im Rahmen des Zulassungsprozesses gezogenen Schlussfolgerungen bekannt sind, ist unter Umständen nicht auf die späteren Verwaltungsrealitäten übertragbar und nutzlos.

Einzureichende Unterlagen und Inhalt einer europäischen Nutzenbewertung

Für die Nutzenbewertung ist es wichtig, dass die Studienberichte inklusive aller Appendices/Amendments durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereicht werden. Nur bei Vorliegen aller Unterlagen ist es den Assessoren

möglich, innerhalb der gegebenen Zeit eine adäquate Bewertung durchzuführen. Eine Bewertung allein auf Basis der vom Unternehmer vorselektierten Daten oder auf Basis von veröffentlichten Publikationen bzw. Studienregisterinträgen bringen keinen Informationsmehrgewinn und erlauben keine dezidierte Analyse in einer Detailtiefe, wie es für die einzelnen Mitgliedsstaaten als Entscheidungsgrundlage für die dort anschließenden Verfahren notwendig wäre. Insbesondere sollten Maßnahmen definiert werden, für den Fall, dass Unternehmer einer Forderung nach umfassenden Informationen nicht nachkommen, die für die Bewertung als erforderlich erachtet werden.

Die Nutzenbewertungen sollten die Studienergebnisse und Evidenzlage nach den allgemein anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin aufbereiten und darstellen, Schlussfolgerungen und Werturteile sollten jedoch nicht enthalten sein. Zwar sind die Entscheidungsmechanismen zur Festlegung der Inhalte der Bewertung offen, jedoch wird es als wichtig erachtet, dass neben einer Darstellung der Ergebnisse gegenüber den von den Mitgliedsstaaten als relevant bestimmten Komparatoren, hinreichende Informationen zu den eingeschlossenen Patienten, Unsicherheiten bei der Studienpopulation, bei dem Studiendesign sowie die Operationalisierung der Endpunkte enthalten sind, bzw., sofern keine Informationen vorhanden sind, Evidenzlücken auch aufgedeckt werden. So sind regelhaft die patientenrelevanten Endpunktkategorien, Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zu adressieren, unabhängig davon, ob Endpunkte in diesen Kategorien tatsächlich erhoben wurden.

Es sollte dabei selbstverständlich sein, dass Nutzenbewertungen frei von Spekulationen und Äußerungen zu Trends sind. Eine Verschriftlichung klarer Kriterien und eine transparente Festlegung des Umfangs der Bewertung durch die Assessoren unter Berücksichtigung der Beiträge

der Mitgliedsstaaten ist in jedem Fall erforderlich. Dementsprechend ist für die Erarbeitung einer gemeinsamen Methodologie durch die Koordinierungsgruppe, um eine gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten, ausreichend Zeit einzuräumen, bevor erste europäische Nutzenbewertungen erstellt werden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass bislang auf Grundlage des EUnetHTA-Core-Models durchgeführte Bewertungen in mehreren Belangen nicht den Qualitätsstandards der deutschen Nutzenbewertung genügen. Wie auch vom Europäischen Parlament gefordert, darf die Verordnung insgesamt nicht zu einer Herabsetzung von in einzelnen Mitgliedsstaaten etablierten Standards führen.

Transparenz des Verfahrens

Klarstellung bedarf es zudem hinsichtlich der zu veröffentlichenden Dokumente. Die vollständige Veröffentlichung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers inklusive aller klinischen Ergebnisse sowie Angaben zur angewendeten Methodik hat sich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewährt. Vertrauliche Dokumente könnten als solche in einem separaten Anhang verortet werden und wären von einer Veröffentlichung ausgenommen. Jedoch ist vorab zu definieren, welche Informationen tatsächlich im Rahmen der HTA-Bewertung unter „confidential data for commercial reasons“ subsummiert sind, denn für ein informiertes Stellungnahmeverfahren ist es inakzeptabel jeweils nur ausgewählte, lückenhafte Ergebnisse und Daten vorliegen zu haben.

Im deutschen Verfahrensablauf hat sich ein Stellungnahmeverfahren etabliert, welches auf Basis der transparent veröffentlichten Dokumentation nach Abschluss einer unabhängigen Nutzenbewertung die Fachöffentlichkeit, Patientenvertreter und Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie in die Diskussion zum Zusatznutzen mit

einbindet. Demgegenüber sieht das europäische Nutzenbewertungsverfahren eine separate Kommentierungsphase durch den pharmazeutischen Unternehmer bereits während der europäischen Nutzenbewertungen vor.

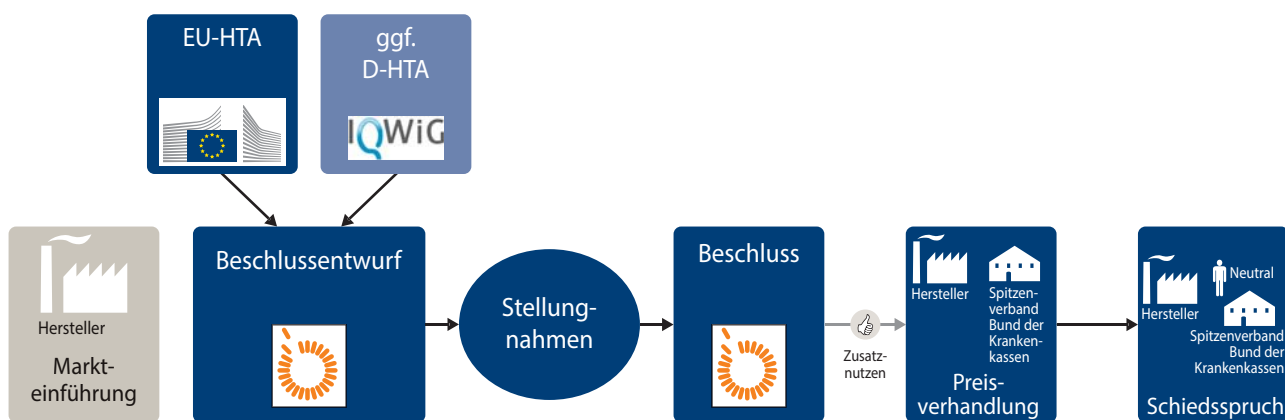
Dieses Vorgehen entspricht dem sogenannten „Fact check“, der derzeit bei den EUnetHTA Joint Action 3-Joint Assessments praktiziert wird. Anhand der bislang gemachten Erfahrungen ist dieser Schritt kritisch zu sehen, da dieser als Möglichkeit der Einflussnahme durch den pharmazeutischen Unternehmer genutzt wurde. Der Mehrwert einer separaten Kommentierungsphase für den pharmazeutischen Unternehmer gegenüber einer gemeinsamen Kommentierung des Entwurfs der Nutzenbewertung durch alle Stakeholder ist nicht ersichtlich und konterkariert eine unabhängige Auswertung der Evidenz.

Unstimmigkeit mit dem Ablauf des AMNOG-Prozesses

Eine Einbindung einer europäischen Nutzenbewertung in das bislang geübte Verfahren setzt voraus, dass dem G-BA noch ein Bewertungsspielraum bleibt und eine verpflichtende Übernahme eines gegebenenfalls in der Nutzenbewertung vorhandenen europäischen Werturteils nicht vorgeschrieben ist. Zudem muss die Aufbereitung der Evidenz qualitativ hochwertig, transparent und vollständig sein, sodass sie sich als Grundlage für die nationalen Entscheidungen eignet.

Die Einordnung und Auswertung einer europäischen Nutzenbewertung in Zusammenhang mit ggf. ergänzenden nationalen HTA-Bewertungen müsste im G-BA im Vorfeld einer Beschlussfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens stattfinden. Vorstellbar wäre, dass abweichend von dem bislang geübten Verfahren, zusätzlich zu den bislang

Möglicher Ablauf des EU-HTA /AMNOG-Verfahrens



Quelle: modifiziert nach BMG: Faire Preise für Arzneimittel

Abbildung 2: Eine europäische Nutzenbewertung müsste – zusammen mit ergänzenden nationalen HTA-Bewertungen – im Vorfeld eines G-BA-Beschlusses zum Ausmaß des Zusatznutzens stattfinden.

veröffentlichten Dokumenten, vor allem das Ergebnis der Beratungen zur Einordnung dieser Evidenz und dessen Wertung sowie die Feststellungen zum Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des nationalen Versorgungsumfeldes zur Stellungnahme gestellt wird (siehe Abb. 2).

Somit könnte in der Zusammenschau mit der europäischen Nutzenbewertung, ggf. ergänzender Evidenzaufbereitung und nationalen Stellungnahmen ein den bisherigen Zusatznutzenentscheidungen vergleichbarer Beschluss gefasst werden. Offen ist dabei, in welchem Ausmaß zusätzlich Auswertungen und Vorbereitungen der pharmazeutischen Unternehmer erforderlich sind, wie mit den in englischer Sprache erstellten und veröffentlichten Dokumenten umzugehen ist, um insbesondere auch Patientenvertreter einbinden zu können. Insofern ist vorerst eine spürbare Aufwandsreduktion bei den pharmazeutischen Unternehmern nicht abzusehen.

Fazit

Aufgrund der vielen unklaren und kontroversen Regelungsvorschläge ist aus Sicht des G-BA eine kritische Auseinandersetzung mit dem Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission für eine europäische Bewertung von Gesundheitstechnologien vom 31. Januar 2018 angezeigt. Insbesondere die Verbindlichkeit der europäischen Nutzenbewertung als Grundlage für nationale Erstattungs- und Preisentscheidungen ist nicht akzeptabel.

Um die hoheitliche Kompetenz der Mitgliedstaaten, nämlich durch Entscheidungen über das Ausmaß des Zusatznutzens auf Erstattungs- und Preisentscheidungen einzuwirken, nicht zu beschränken, müssen eigenständige bzw. ergänzende Bewertungen ohne Restriktionen oder Genehmigungsvorbehalte möglich sein. Zudem sind, neben einer anzupassenden Rechtsgrundlage (Ergänzung

des Art. 168 Abs. 7 AEUV), Konkretisierungen in Bezug auf den Verfahrensablauf, Entscheidungsmechanismen, Inhalt der Nutzenbewertung sowie Transparenzvorgaben vorzunehmen. Ohne Kenntnis der konkreten Ausgestaltung der Nutzenbewertung ist das europäische Vorhaben nicht uneingeschränkt zu befürworten.

Deshalb sollten vorerst im Sinne der Regulation Anstrengungen unternommen werden, um im sich Vorfeld der gemeinsamen Nutzenbewertungen auf einheitliche Standards und Methoden zu verständigen und eine intensivere Zusammenarbeit z. B. im Hinblick auf gemeinsame Beratungen klinischer Studien der pharmazeutischen Unternehmer zu fördern.

Harmonisierte HTA-Bewertung: Erfahrungen auf dem Weg zur zentralen Zulassung

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

Mit dem Entwurf einer EU-Verordnung „über die Bewertung von Gesundheitstechnologien“ verfolgt die Europäische Kommission das Ziel einer einheitlichen Health Technology (HTA-) Bewertung von Arzneimitteln und ausgewählten Medizinprodukten in Europa. Diese Initiative hat in vielen Ländern, in denen HTA-Verfahren bereits etabliert sind, Diskussionen ausgelöst. So wird durch diese Harmonisierungsbestrebungen insbesondere ein Aufweichen etablierter Standards und damit verbunden eine Senkung der bisherigen Qualitäts- und Versorgungssituation befürchtet.¹ Die Bewertungsprozesse und -maßstäbe klinischer Evidenz im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln haben in Europa über viele Zwischenschritte eine weitgehende Harmonisierung erreicht. Der Beitrag setzt sich mit der Frage auseinander, welche Erfahrungen die nationalen Zulassungsbehörden auf dem schrittweisen Weg zum einheitlichen europäischen Blick auf klinische Evidenz gemacht haben und was HTA-Organisationen von der Genese dieses regulatorischen Netzwerkes lernen können.

Von der individuellen nationalen Bewertung zur zentralen Zulassung: Erfahrungen aus der Entwicklung harmonisierter Standards und einheitlicher Bewertungen klinischer Evidenz

Der rechtliche Rahmen und somit die Voraussetzungen für den Arzneimittelverkehr war bis zu den Anfängen der Harmonisierungsbestrebungen in Europa sehr heterogen. Im Zuge der Entwicklungen eines einheitlichen europäischen Rechtsrahmens zur Verminderung bzw. zum Abbau der Hindernisse im Binnenmarkt hat auch der Arzneimittelbereich seit Anfang der 1960er Jahre eine schrittweise Harmonisierung und weitere Optimierungen des rechtlichen Rahmens und der (Bewertungs-) Prozesse für die Herstellung und die Genehmigung für den Vertrieb von Arzneimitteln erfahren – mit dem Ziel, ein einheitliches hohes Niveau beim Schutz der öffentlichen Gesundheit zu erreichen, insbesondere durch einen schnellen Zugang zu innovativen und sicheren Arzneimitteln sowie eine stringenter Kontrolle der Arzneimittelsicherheit.²

Einen der zentralen Ausgangspunkte für den Arzneimittelbereich stellen hierbei zum einen die Römischen Verträge zur Angleichung der europäischen Rechtsvorschriften dar, die unter anderem ein nationales Arzneimittelrecht forderten. Deutschland verfügte – anders als die übrigen Mitglieder der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft – zum damaligen Zeitpunkt nicht über ein eigenes Arzneimittelgesetz. Im November 1961 kam die damalige Bundesregierung dieser Verpflichtung nach und errichtete ein Gesundheitsministerium; im gleichen Jahr trat in Deutschland das erste Arzneimittelgesetz in Kraft (siehe Abb. 1).

Während diese erste Arzneimittelgesetz-Fassung noch keine Verpflichtung zur Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels, sondern lediglich eine Registrierung vorsah, traten in den Folgejahren zahlreiche

Änderungen und Richtlinien in Kraft, die vor allem zur Anpassung an das europäische Recht vorgenommen wurden.³

Ein weiterer, speziell für den Arzneimittelbereich wichtiger Grundstein für die Harmonisierung der Rechtsvorschriften in der EU wurde mit der Richtlinie 65/65/EWG gelegt. Diese Richtlinie enthielt z. T. erstmalig wesentliche Definitionen wie die des Begriffs „Arzneimittel“ sowie Vorgaben bzw. Voraussetzungen für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln: den Nachweis von therapeutischer Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität.² Mit den Richtlinien 75/318/EWG sowie vor allem 75/319/EWG wurden schrittweise die Regelungen zur Arzneimittelkontrolle weiter angeglichen und nicht nur Mindestanforderungen bezüglich Herstellung und Prüfung sowie Details für Herstellungs- und Einfuhrerlaubnisse festgelegt, sondern auch ein Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten – bestehend aus Vertretern der Mitgliedstaaten und

der Kommission – eingesetzt, um die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von einer und derselben Arzneyspezialität in mehreren Mitgliedstaaten zu erleichtern, d.h. die erneute Überprüfung eines bereits in einem Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimittels und damit Mehrarbeit in einem weiteren Mitgliedstaat zu vermeiden (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure, MRP).

Diese Richtlinien wurden in Deutschland mit der Neufassung des Arzneimittelgesetzes von 1976, insbesondere mit der Einführung eines verbindlichen Zulassungsverfahrens mit dem zu erbringenden Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, umgesetzt.

Mit der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 vom 22. Juli 1993 wurde mit der Einführung eines zentralen Zulassungsverfahrens ein weiterer, gravierender Meilenstein erreicht. Diese Vorschriften für ein zentralisiertes Genehmigungsverfahren bezogen sich zunächst auf technologisch hoch-



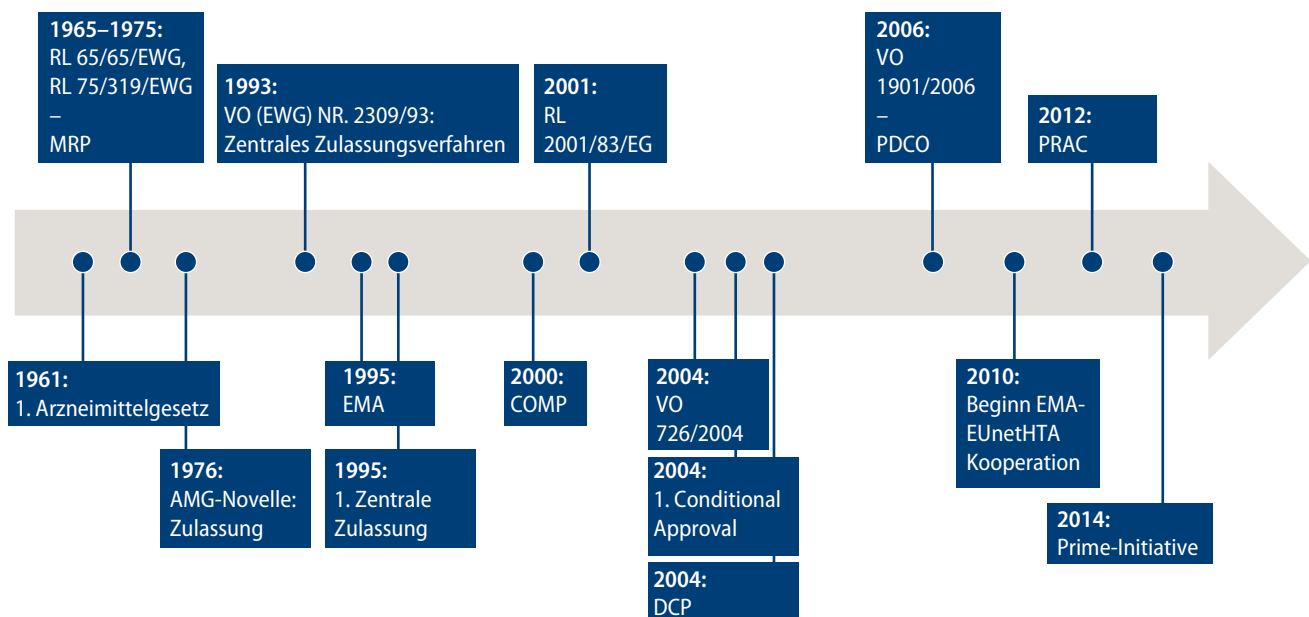
Dr. Wiebke Antonia Löbker, Apothekerin (Fachapothekerin für Arzneimittelinformation); 2009 – 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Fachbereich Pharmakologie & Toxikologie; 2011 – September 2016 Referentin in der Abteilung Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Berlin; seit Oktober 2016 wissenschaftliche Mitarbeiterin beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn



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.

Meilensteine der Harmonisierung von Rechtsvorschriften und Bewertungsverfahren

Meilensteine und Weiterentwicklungen auf dem Weg von heterogenen nationalen Vorgaben über Harmonisierungen der Rechtsvorschriften und Bewertungsverfahren für Arzneimittel in der EU.



Quelle: Dr. Wiebke Löbker

Abbildung 1: Ausgehend vom ersten nationalen Arzneimittelgesetz im Jahr 1961 sind in vielen Zwischenschritten die Bewertungsmaßstäbe und -prozesse klinischer Evidenz im Rahmen der Zulassung harmonisiert worden.

wertige Arzneimittel (aus der Biotechnologie) und verfolgten das Ziel, eine gemeinsame europaweite Bewertung dieser komplexen Produkte mit der bestverfügbaren Expertise aus den EU-Mitgliedstaaten zu gewährleisten – und somit zu verhindern, dass solche innovativen Produkte aufgrund fehlender Expertise in einem oder mehreren Mitgliedstaaten nicht hinreichend bzw. nicht in angemessenem Zeitraum geprüft und somit nicht in den Verkehr gebracht werden können.

Insgesamt wurde mit der Möglichkeit der Einreichung

eines einzigen Antrages auf Zulassung neben der Bündelung der bestverfügbaren wissenschaftlichen Expertise aus den europäischen Mitgliedstaaten für eine Nutzen-Risiko-Bewertung, auf der Basis stetig harmonisierter Standards, nicht nur das Ziel verfolgt, einen einheitlichen Patientenschutz in Europa sicherzustellen, sondern auch durch die weitere Reduktion des administrativen Aufwands eine Fokussierung auf die wesentlichen wissenschaftlichen Kernfragen zum therapeutischen Nutzen, zur Qualität und zur Sicherheit eines Arzneimittels zu ermöglichen.

Parallel zum zentralen Zulassungsverfahren wurde durch diese Richtlinie 1995 auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA (European Medicines Agency), damals noch unter dem Namen EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)) eingerichtet, die seitdem durch das Sekretariat sowie die wissenschaftlichen Ausschüsse, bestehend aus Vertretern aus den Mitgliedstaaten, eine zentrale Koordinierungsrolle bei der Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln in der EU einnimmt.

Im gleichen Jahr konnte die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels (Gonal-F (Follitropin-alpha)) im zentralen Zulassungsverfahren erteilt werden.⁴

Basierend auf einem von der Kommission zu erstellenden Bericht zur Bewertung der Zulassungsverfahren wurden mit der Richtlinie 2001/83/EG sowie insbesondere der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 weitere grundlegende Anpassungen des Rechtsrahmens und der Nutzen-Risiko-Bewertungsverfahren vorgenommen. Mit der Richtlinie 2001/83/EG wurden alle zum damaligen Zeitpunkt gültigen Richtlinien, die den Humanarzneimittelbereich betreffen, in einer Richtlinie zusammengefasst.

Diese – seitdem durch weitere Verordnungen und Richtlinien kontinuierlich modifizierte – Richtlinie kodifiziert die Grundsätze zur Herstellung, zum Inverkehrbringen und zur Überwachung von Arzneimitteln. Mit der Verabschiedung der Richtlinie wurde auch mit der Einführung des dezentralisierten Verfahrens (Decentralised Procedure, DCP) eine weitere Möglichkeit geschaffen, innerhalb der EU nationale Arzneimittelzulassungen zeitgleich in mehreren Mitgliedstaaten zu erwerben. Die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 löste die Verordnung (EWG) 2309/93 letztendlich ganz ab und sorgte zudem für eine weitere Ausdehnung der Arzneimittel, für die das zentrale Zulassungsverfahren vorgeschrieben ist.

Mit der Verordnung wurde auch die Möglichkeit einer „bedingten“ Zulassung (Conditional Approval), d.h. einer vorläufigen Zulassung unter definierten Auflagen, geschaffen. Diese Form der Zulassung kommt für Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Erkrankungen infrage, für die es bisher keine wirksamen Therapieoptionen gibt und bei denen die vorliegenden Daten zeigen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist und sich ein erheblicher Nutzen für die Patienten abzeichnet. Diese bedingte Zulassung wird jährlich auf Basis weiterer belastbarer Evidenz (aus weiteren oder zum Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden klinischen Studien) neu bewertet. Darüber hinaus wurde zur Erhöhung der Transparenz der Entscheidungen eine Veröffentlichung der Bewertungsberichte (European Public Assessment Reports, EPAR) festgelegt.⁵

Auf der Basis weiterer Rechtsakte wurden zudem neue Ausschüsse – wie im Jahre 2000 der Ausschuss für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 sowie sechs Jahre später auf Grundlage der Verordnung (EG) 1901/2006 der Ausschuss für Kinderarzneimittel (Paediatric Committee, PDCO) – bei der EMA angesiedelt, um für diese speziellen Patientengruppen die Arzneimittelversorgung zu verbessern. Mit der Gründung des PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) im Jahre 2012 wurde die europaweite Überwachung der Arzneimittelsicherheit in Europa noch weiter intensiviert.

Neben diesen rechtlichen Rahmenbedingungen haben sich auch die Unterstützungsmöglichkeiten für die Entwicklung innovativer Arzneimittel durch die EMA bzw. das europäische Netzwerk weiterentwickelt: 2010 startete die zunehmend engere Zusammenarbeit zwischen der EMA und der – bisher auf freiwilliger Basis – im europäischen Netzwerk zusammengeschlossenen HTA-Institutionen,

EUnetHTA⁶, die u. a. zu einer besseren Verständigung und zur Etablierung einer festen Plattform für eine gemeinsame Beratung zu regulatorischen und HTA-Aspekten („parallel consultation“) führte.⁷

Mit der 2014 eingeführten PRIME (PRiority MEdicines)-Initiative unterstützen die EMA und das europäische Netzwerk die Entwicklung von Arzneimitteln mit hohem medizinischem Bedarf; diese freiwillige Initiative basiert auf einer stärkeren Interaktion und einem frühzeitigen Dialog mit Entwicklern vielversprechender innovativer Arzneimittel, um die Entwicklungspläne zu optimieren und so die Bewertung zu beschleunigen, damit diese Produkte von vornherein dem aktuellen Stand und leitlinienkonform entwickelt und geprüft werden und dadurch die Patienten ohne unnötige Verzögerung erreichen können.⁸ In eine gleiche Richtung gehen auch die in zahlreichen nationalen Zulassungsbehörden eingerichteten Innovationsbüros.⁹

Das europäische Netzwerk: Zusammenarbeit zwischen der EMA und den nationalen Zulassungsbehörden

Durch die weitgehende Harmonisierung der Anforderungen in der Europäischen Union (EU) für den Arzneimittelbereich, durch die Arbeitsteilung bei Zulassungs- bzw. Risikobewertungsverfahren, vor allem aber durch die Einführung des zentralen Zulassungsverfahrens und parallel die Einrichtung der EMA hat sich über die letzten Jahre schrittweise ein starkes europäisches regulatorisches Netzwerk entwickelt, welches auf die best verfügbare Expertise aus den einzelnen europäischen Mitgliedstaaten zurückgreifen kann und somit eine effiziente Arbeitsweise verfolgt.

Die EMA bildet dabei die administrative Koordinierungsstelle im Zentrum. Aus den mehr als 50 nationalen Zulassungsbehörden der EU bzw. des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) werden Experten in die derzeit sieben Ausschüsse und (temporäre) Arbeitsgruppen der EMA be-

nannt, die für die wissenschaftliche Bewertung zuständig sind. Eine zentrale Rolle nimmt hierbei der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) bzw. der Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) ein, der jeweils eng mit den weiteren Ausschüssen (PRAC, COMP, PDCO; Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Committee for Advanced Therapies (CAT)) und den nachgelagerten Arbeitsgruppen zusammenarbeitet.

Eine solche Konstellation ermöglicht nicht nur die Bündelung der für die jeweiligen Fragestellungen best verfügbaren Expertise aus den europäischen Mitgliedstaaten und eine hohe Verfahrenseffizienz, sondern widerspricht auch der aktuellen Kritik, die einer einheitlichen europäischen HTA-Bewertung entgegengebracht wird, dass durch eine zentrale Bewertung nationale Souveränität verloren ginge.

Die Ausschüsse der EMA, in denen in der Regel jeweils (mindestens) ein Experte je Mitgliedstaat vertreten ist, und die vom EMA-Sekretariat unterstützt werden, übernehmen nicht nur die fachliche Bewertung der zentral eingereichten Zulassungsanträge und europaweite Risikobewertungsverfahren, sondern auch die Entwicklung und Aktualisierung von wissenschaftlichen Leitlinien. Diese Leitlinien geben eine harmonisierte Interpretation bzw. einheitliche Bewertungsstandards der EU-Mitgliedstaaten und der EMA bei der Auslegung bzw. Anwendung der in den Gemeinschaftsrichtlinien festgelegten Anforderungen an den Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit wider und bieten somit Entwicklern Unterstützung bei der Umsetzung ihrer Projekte.

Darüberhinausgehende Fragen werden im Rahmen von Beratungsverfahren auf nationaler Ebene oder bei der EMA (Scientific Advice; Protocol Assistance) durch die entsprechende Arbeitsgruppe des CHMP, der Scientific Advice Working Party, erörtert.

Für jede wissenschaftliche Bewertung eines Verfahrens wird eines der Ausschuss-Mitglieder als Rapporteur bzw. Co-Rapporteur ernannt. Die Auswahl des (Co-) Rapporteurs erfolgt dabei auf Basis objektiver Kriterien – wie fachliche Expertise, Erfahrungen bei der Bewertung ähnlicher Verfahren/Produkte etc. – die es ermöglichen, das best verfügbare Fachwissen für die jeweilige Fragestellung zu gewährleisten. Rapporteur bzw. Co-Rapporteur sind federführend für die wissenschaftliche Bewertung sowie die Erstellung des Bewertungsberichts (EPAR) verantwortlich.

Entscheidungen in den Ausschüssen sind möglichst im Konsens zu erreichen. Kann eine solche Einstimmigkeit nicht erreicht werden, wird das wissenschaftliche Gutachten angenommen, wenn eine absolute Mehrheit der Mitglieder des Ausschusses dafür votiert; abweichende Positionen und entsprechende Vertreter dieser Position werden im EPAR transparent dargestellt.¹⁰

Der von Rapporteur und Co-Rapporteur erstellte und vom CHMP angenommene wissenschaftliche Bewertungsbericht ist die Grundlage für die Entscheidung über die Zulassung, die letztendlich von der Europäischen Kommission getroffen wird.

Gemeinsame Aktivitäten – Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen

Während die Anforderungen der Zulassungsbehörden in Europa und damit auch für Deutschland wie beschrieben in den letzten Jahrzehnten sehr stark harmonisiert wurden, trifft dies auf die sozialrechtlichen Vorgaben in Europa bisher nicht zu. HTA-Bewertungen bzw. Entscheidungen zur Kostenerstattung werden derzeit auf rein nationaler Ebene getroffen; die Systeme in den Mitgliedstaaten sind hier hinsichtlich Methodik und Zeitpunkt/Zeitraum der Bewertung sehr heterogen. Mit dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) wurde in Deutschland

2011 eine frühe Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V für neue Arzneimittel eingeführt, auf deren Basis Entscheidungen über den Erstattungsbetrag zwischen dem Hersteller und dem Spitzenverband Bund der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) getroffen werden. Während bei der Arzneimittelzulassung die Beurteilung von ausreichender Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Fokus stehen, wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung der Frage nachgegangen, welchen therapeutischen Mehrwert („Zusatznutzen“) ein neues Arzneimittel gegenüber dem bereits in Deutschland etablierten Therapiestandard aufweist und somit auch einen ggf. gegenüber dem Therapiestandard höheren Preis rechtfertigt.

Auch wenn die Arzneimittelzulassung und die frühe Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V somit unterschiedliche Fragestellungen verfolgen und andere Prüfkriterien zugrunde legen, erfolgt die Bewertung doch überwiegend auf der Grundlage der gleichen Evidenz. Die Herausforderung für pharmazeutische Unternehmen besteht somit darin, klinische Studien zu konzipieren, die den Anforderungen der Zulassungsbehörden in den global durchgeführten multinationalen klinischen Prüfungen gerecht werden, gleichzeitig aber auch die Anforderungen für die Zusatznutzenbewertung in Deutschland erfüllen.

Da auch andere Länder teilweise komplexe HTA-Verfahren implementiert haben, müssen diese meist multinational durchgeführten Studien auch deren Anforderungen erfüllen, was die Durchführung entsprechender Studien insgesamt sehr komplex werden lässt. Für die überwiegend international agierenden Unternehmen bedeutet dies, dass die nationalen „Marketing und Market Access“-Abteilungen, die innerhalb der Unternehmen für die Erstattungsverhandlungen in den einzelnen Ländern verantwortlich sind, sehr viel frühzeitiger als bisher in die globalen Entwicklungsprogramme involviert werden müssen,

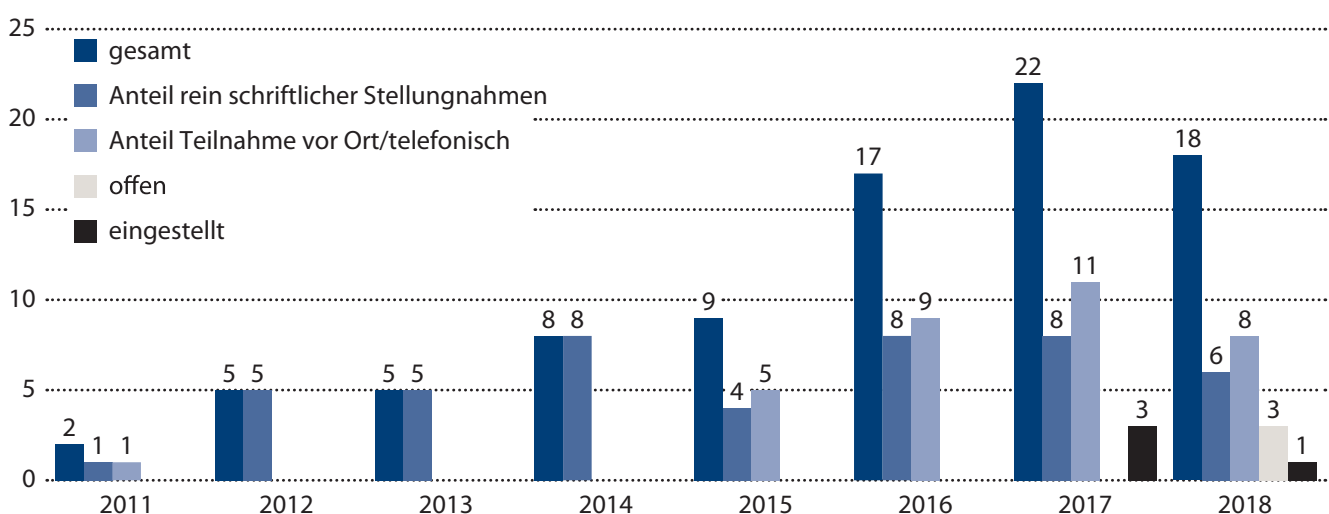
um weitestgehend alle Anforderungen abzudecken. Hier kommt der wissenschaftlichen Beratung durch die beteiligten Einrichtungen eine zunehmend größere Bedeutung in der Planung pivotaler Studien zu. Auf nationaler Ebene hat sich in Deutschland die wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen bei den Zulassungsbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM bzw. Paul-Ehrlich-Institut, PEI) bzw. beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), v.a. aber die Beteiligung der Bundesoberbehörden an der Beratung nach Paragraph 35a SGB V durch den G-BA, etabliert.¹¹ Das Angebot gemeinsamer Beratungsgespräche wird von den pharmazeutischen Un-

ternehmen mit weitgehend zunehmender Tendenz genutzt – und sollte durch die pharmazeutischen Unternehmen noch stärker in Anspruch genommen werden, um sich effektiv frühzeitig sowohl über die Anforderungen für die Zusatznutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V, als auch über die Anforderungen an die Zulassung zu informieren (siehe Abb. 2).

Weitere Herausforderungen ergeben sich sowohl aus Zulassungssicht als auch mit Blick auf die Zusatznutzenbewertung aufgrund der zunehmend komplexeren Studiendesigns (z. B. sogenannte Basket/ Bucket-, Umbrella- oder Plattform-Design-Studien). Auch die beschleunigten Zulas-

Entwicklung der Zahl der Beratungsgespräche unter Beteiligung des BfArM

Beratung nach § 35a SGB V durch den G-BA unter Beteiligung des BfArM 2011 bis 2018



Aufgeschlüsselt nach Art der Teilnahme (schriftlich, telefonisch bzw. vor Ort/offen/eingestellt; Gründe für die Einstellung: Rücknahme des Beratungsantrages durch den Antragsteller, parallel laufender Scientific Advice bei der EMA oder keine Fragen zu geplanten klinischen Studien in der Anfrage enthalten).

Quelle: BfArM

Abbildung 2: Das Angebot gemeinsamer Beratungsgespräche durch G-BA und Bundesoberbehörden wird von den pharmazeutischen Unternehmen zunehmend genutzt.

sungsverfahren bei Wirkstoffen zur Behandlung seltener Erkrankungen mit hohem medizinischem Bedarf stehen im Spannungsfeld zwischen Zulassung und Zusatznutzenbewertung; Kritiker werfen diesen Verfahren – bei denen die Zulassung z. B. zunächst befristet unter definierten Auflagen erteilt wird – häufig vor, dass zum Zeitpunkt der Zulassung und somit aufgrund der engen zeitlichen Verbindung auch zum Zeitpunkt Zusatznutzenbewertung die vorliegende Evidenz zunehmend nicht ausreiche, um Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel endgültig beurteilen zu können.¹²

Auch die Digitalisierung im Gesundheitswesen, die engere Vernetzung der Akteure und die kontinuierlich zunehmende Datenmenge aus unterschiedlichen Quellen („Big Data“), die zu einer Veränderung des Arzneimittelmarktes führen¹³, werden Auswirkungen auf die Bewertungsprozesse im Rahmen der Zulassung und der HTA-Bewertung haben.

Hier kommt einer engeren Zusammenarbeit mit frühzeitigem Austausch zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Einrichtungen, trotz der unterschiedlichen Aufgaben und entsprechenden Anforderungen, eine große Bedeutung zu, um klinische Prüfungen möglichst effizient, sowohl mit Blick auf die für die Zulassung als auch die Nutzenbewertung erforderliche Datenbasis, gestalten zu können.

Insgesamt ergeben sich auch mit Blick auf die potenzielle Einführung eines europaweit-einheitlichen HTA-Bewertungsverfahrens, welches sich zeitlich unmittelbar an die Nutzen-Risiko-Bewertung anschließen soll, weitere Anknüpfungspunkte, die einen engen, kontinuierlichen Dialog und Austausch zwischen den für die Arzneimittelzulassung und -überwachung einerseits sowie den für die HTA-Bewertung zuständigen Institutionen andererseits, erfordern.

Zusammenfassung

Der Harmonisierungsprozess des europäischen arzneimittelrechtlichen Rahmens und der darauf basierenden Bewertungsprozesse war langwierig und führte – ausgehend von heterogenen Bewertungsgrundlagen in den einzelnen Mitgliedstaaten – über zahlreiche Ergänzungen, Konkretisierungen sowie kontinuierliche Optimierungen zu dem heute etablierten europäischen Netzwerk mit der EMA als koordinierender Einheit im Zentrum und den nationalen Zulassungsbehörden.

Besonders bewährt hat sich hierbei die Struktur der wissenschaftlichen Ausschüsse bei der EMA, die sich aus Experten der nationalen Zulassungsbehörden bzw. aus den europäischen Mitgliedstaaten/des EWR zusammensetzen und somit für die Nutzen-Risiko-Bewertungen die jeweils best verfügbare wissenschaftliche Expertise gewährleisten. In diesen Ausschüssen wurde bzw. wird kontinuierlich ein gemeinsames Verständnis der arzneimittelrechtlichen und verfahrenstechnischen Anforderungen bzw. ein gemeinsames Set an Bewertungsstandards in Form von wissenschaftlichen Leitlinien entwickelt; dies ermöglicht nicht nur eine einheitliche Bewertung und effiziente Arbeitsteilung, sondern gewährleistet auch die Berücksichtigung nationaler Begebenheiten und bietet gleichzeitig Entwicklern eine wichtige Hilfestellung zur Vorbereitung der Zulassungsanträge.

Daneben stellt auch die zunehmende Transparenz, z. B. durch Veröffentlichung der Bewertungsberichte (inkl. Darstellung diskrepanter Positionen und Diskussionen in den Ausschüssen) und der Leitlinien, die in der Regel eine öffentliche Konsultationsphase durchlaufen, einen wichtigen Faktor dar, der bei der Etablierung eines einheitlichen HTA-Bewertungsprozesses und der dafür erforderlichen Strukturen ebenfalls von Anfang an eingeschlossen werden sollte.

Berücksichtigt man die derzeit sehr heterogenen HTA-Prozesse und Gesundheitssysteme in den einzelnen europäischen Ländern, wird auch der Entwurf für eine einheitliche HTA-Bewertung erst ein erster Schritt auf dem langen Weg zu dem übergeordneten Ziel – einen europaweit einheitlichen Zugang zu wirksamen und sicheren Arzneimitteln zu ermöglichen – sein können. Die Fortführung des bereits begonnenen Dialogs zwischen den für die Zulassung und den für die HTA-Bewertung zuständigen Institutionen kann sicherlich zu einer erfolgreichen Etablierung eines europäischen HTA-Prozesses beitragen. Dabei kann man von den hier in Ansätzen bereits beschriebenen umfangreichen Erfahrungen, die auf dem Wege zu einem einheitlichen europäischen Blick auf klinische Evidenz im Rahmen der Arzneimittelzulassung gewonnen wurden, profitieren.

Literatur

¹ Aertzblatt.de vom 4. Juni 2018. EU-Kommission überschreitet Kompetenzen bei HTA-Verordnung. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/95619/EU-Kommission-ueberschreitet-Kompetenzen-bei-HTA-Verordnung>; abgerufen am 30.10.2018.

² Richtlinie des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Recht- und Verwaltungsvorschriften über Arzneyspezialitäten (95/65/EWG). AMTSBLATT der europäischen Gemeinschaften vom 9.2.65. 369/65.

³ <https://www.juraforum.de/lexikon/arzneimittelgesetz-deutschland>; abgerufen am 27.12.2018

⁴ EMA Jahresbericht 1995; EMEA/MB/065/95, 15 January 1996. First General Report on the activities of the European Agency for the evaluation of medicinal products, https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/annual-report-european-agency-evaluation-medicinal-products-1995_en.pdf; abgerufen am 10.10.2018

⁵ Evaluation of the operation of Community procedures for the authorisation of medicinal products“, Bewertung im Auftrag der Europäischen Kommission, durchgeführt von Cameron McKenna – Andersen Consulting, einzusehen unter <http://pharmacos.eudra.org>; abgerufen am 12.10.2018

⁶ <https://www.eunetha.eu/ema/>; abgerufen am 28.12.2018

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>; abgerufen am 10.10.2018.

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>; abgerufen am 10.10.2018.

⁹ https://www.bfarm.de/DE/BfArM/OrganisationAufgaben/Beratungsverfahren/Innovationsbuero/_node.html; abgerufen am 30.10.2018.

¹⁰ EMEA/MB/87146/2007. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE RULES OF PROCEDURE; https://www.ema.europa.eu/documents/other/committee-medicinal-products-human-use-rules-procedure_en.pdf; abgerufen am 27.10.2018.

¹¹ Quelle 11: Leitfaden Wechselseitige Beteiligung an Beratungsgesprächen beim Gemeinsamen Bundesausschuss und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bzw. Paul-Ehrlich-Institut, https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Beratungsverfahren/Leitfaden.pdf?__blob=publicationFile&v=4; abgerufen am 11.10.2018.

¹² Glaeske, Gerd; Ludwig, Wolf-Dieter; Weißbach, Lothar; AMNOG: Pflicht zur späten Nutzenbewertung. Dtsch Arztebl 2017; 114(45): A-2086 / B-1758 / C-1716.

¹³ [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit-analyse-der-wichtigsten-finanzkennzahlen/\\$FILE/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit-analyse-der-wichtigsten-finanzkennzahlen.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit-analyse-der-wichtigsten-finanzkennzahlen/$FILE/ey-die-groessten-pharmafirmen-weltweit-analyse-der-wichtigsten-finanzkennzahlen.pdf); abgerufen am 12.10.2018.

Europäische Nutzenbewertung als Chance für Deutschland und Europa

Han Steutel | Verband forschender Arzneimittelhersteller

Mit einem Gesetzentwurf zur Vereinheitlichung und Harmonisierung der nationalen Bewertungen von Gesundheitstechnologien hat die EU-Kommission im Januar 2018 einen Vorschlag für eine europäische Nutzenbewertung (EU-HTA) vorgelegt. Diese bildet eine logische Fortsetzung der bisherigen freiwilligen Zusammenarbeit der nationalen HTA-Behörden im Rahmen von EUnetHTA bei gleichzeitiger Vereinbarkeit mit dem deutschen AMNOG-System. Die forschenden Pharma-Unternehmen unterstützen diesen Vorschlag, da EU-HTA neben der Schaffung von Synergie-Effekten bei der Arzneimittelbewertung vor allem für die Patienten einen hohen Nutzen verspricht.

Während die Arzneimittelzulassung in Europa seit Gründung der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 1995 immer stärker vereinheitlicht und zentralisiert wurde, bestehen bei den nachgelagerten, nationalen Prozessen zur Berücksichtigung der Evidenz im Rahmen des sogenannten „Health Technology Assessment“ (HTA) weiterhin große Diskrepanzen. Daraus resultierende Bestrebungen, die Zusammenarbeit der verschiedenen HTA-Behörden und -Systeme zu vertiefen, wurden mit der Gründung von EUnetHTA im Jahr 2006 konkretisiert. Durch verschiedene sogenannte „Joint Actions“ soll die Kooperation der nationalen HTA-Behörden verstetigt und operationalisiert werden.

Mit der ersten „Joint Action“ von 2010 bis 2012 wurden HTA-Methoden ausgearbeitet, die dann in der sich anschließenden „Joint Action 2“ bis 2016 als Pilotprojekte auf bereits zugelassene Arzneimittel angewendet wurden, um erste Praxiserfahrungen zu sammeln. Mit der aktuell noch bis 2020 laufenden „Joint Action 3“ liegt der Fokus auf einer gemeinsamen Nutzenbewertung („Joint Clinical Assessment“), parallel zum Prozess der Arzneimittelzulassung. Hierzu wurde Mitte November auch eine Liste mit Produkten veröffentlicht, bei denen von EUnetHTA und den dort organisierten nationalen HTA-Behörden ein besonderes Interesse an einer Nutzenbewertung besteht.

Zur Weiterentwicklung dieser bisher freiwilligen, projektbasierten Zusammenarbeit über 2020 hinaus und zur Anwendung der dabei gewonnenen Erkenntnisse, legte die EU-Kommission am 31. Januar 2018 einen Gesetzentwurf vor. Dieser „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU“ sieht im Wesentlichen eine europäische, klinische Nutzenbewertung statt nationaler Allein-

gänge vor. Grundlegendes Ziel ist es, auch nach Vorbild der EMA, die Evidenzbasis auf europäischer Ebene zu verbessern. Neben einer Identifikation aufkommender Gesundheitstechnologien („Horizon Scanning“) und einer freiwilligen Zusammenarbeit in anderen HTA-Bereichen, stellen die gemeinsame wissenschaftliche Beratung („Joint Scientific Consultation“) und die gemeinsame klinische Nutzenbewertung („Joint Scientific Assessment“) die zwei zentralen Säulen des Vorschlags dar.

Ein von den Mitgliedsstaaten getragener Prozess soll dabei ein qualitativ-hochwertiges und effizientes System der gemeinsamen klinischen Nutzenbewertung schaffen, dem eine gemeinsame Beratung und Abstimmung zu den dafür benötigten Anforderungen an die Evidenzgenerierung vorausgeht. Dabei würde die Entscheidung über den konkreten Zusatznutzen und die daraus resultierende, kontextspezifische und nationale Preisgestaltung, weiterhin den einzelnen nationalen HTA-Systemen obliegen – für Deutschland demnach den Hauptakteuren, dem Gemein-



Han Steutel ist Senior Vice President & General Manager Germany beim forschenden Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb. Zudem ist er seit 2009 im Vorstand des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen, (vfa) in Deutschland und seit Juni 2016 vfa-Vorstandsvorsitzender. Steutel war zuvor in den Niederlanden in führender Position in mehreren Industrieverbänden aktiv.

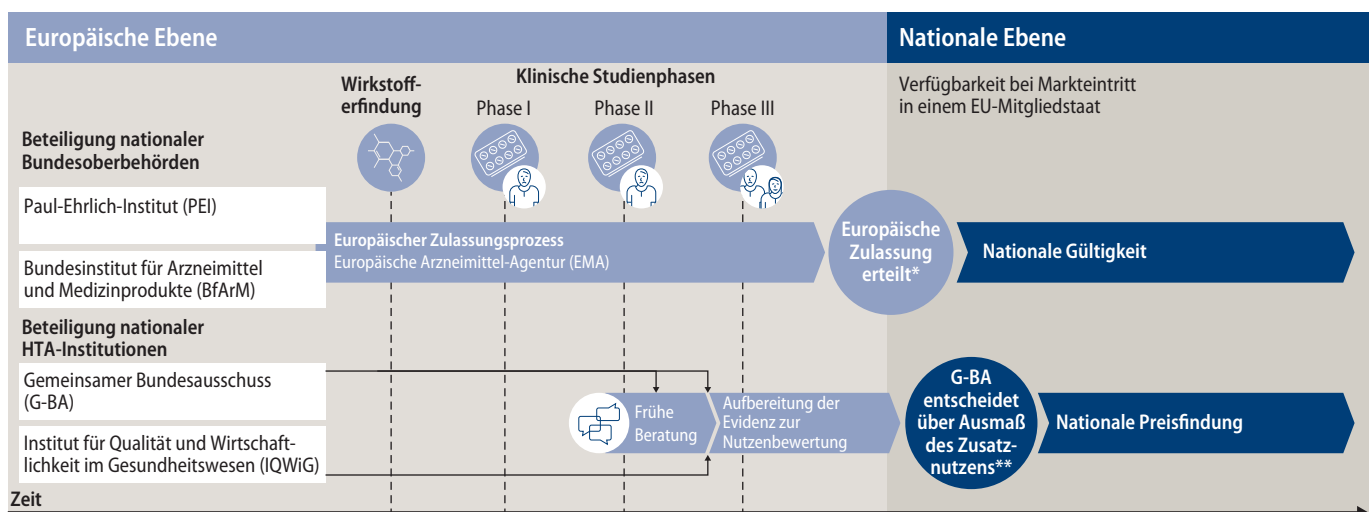
samen Bundesausschuss (G-BA) und dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (siehe Abb. 1).

Die forschenden Pharma-Unternehmen befürworten diesen Gesetzesvorschlag und die damit verbundenen Ziele. Wesentliche Hindernisse und Verzerrungen bei der Übersetzung in nationale Gesundheitssysteme, die aus dem freiwilligen Ansatz resultieren, könnten damit vermieden werden. Dies betrifft vor allem die mangelnde Nachhaltigkeit der bisherigen Zusammenarbeit aufgrund unklarer Verantwortlichkeiten und Evidenzanforderungen sowie die Doppelarbeit für Unternehmen und einzelstaatliche HTA-Stellen durch länderspezifische Anfragen.

Hoher Patientennutzen

Der bisherige Modus des „Early Dialogue“ zum unverbindlichen Austausch über Evidenzanforderungen würde durch das Verfahren einer gemeinsamen wissenschaftlichen Beratung auf feste und rechtssichere Füße gestellt. Durch die gemeinsame wissenschaftliche Konsultation ergäben sich für die pharmazeutischen Unternehmen bessere Möglichkeiten, die geforderte Datenlage mit EMA und HTA-Gremien abzustimmen. Dementsprechend könnte die Studienplanung dann so ausgerichtet werden, dass die benötigte Evidenz für beide Bereiche – Zulassung sowie Nutzenbewertung – zweckmäßig und zielgerichtet generiert wird. Durch diese verbesserte Koordination zwischen Zulassungsbehörden und HTA-Institutionen würden Reibungsverluste gemindert und Diskrepanzen hinsichtlich der Berücksichtigung von Studiendaten reduziert. Für die Patienten hätte dies zur Folge, dass sie von guten, noch passgenaueren klinischen Studien profitieren könnten. Gleichzeitig schüfe die Festlegung von Verfahrensregeln und Methoden zur klinischen Bewertung in der primären Gesetzgebung auch einen organisatorischen, verlässlichen Rahmen für die Erstellung des gemeinsamen HTA-Berichts.

Der Kommissionsvorschlag sieht eine europäische Lösung statt nationaler Alleingänge vor



*Voraussetzung: Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis; **Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie

Quelle: vfa

Abbildung 1: Im Anschluss an eine gemeinsame wissenschaftliche Beratung zur Definition der Evidenzanforderungen soll der von den Mitgliedsstaaten getragene Prozess ein effizientes System der klinischen Nutzenbewertung schaffen.

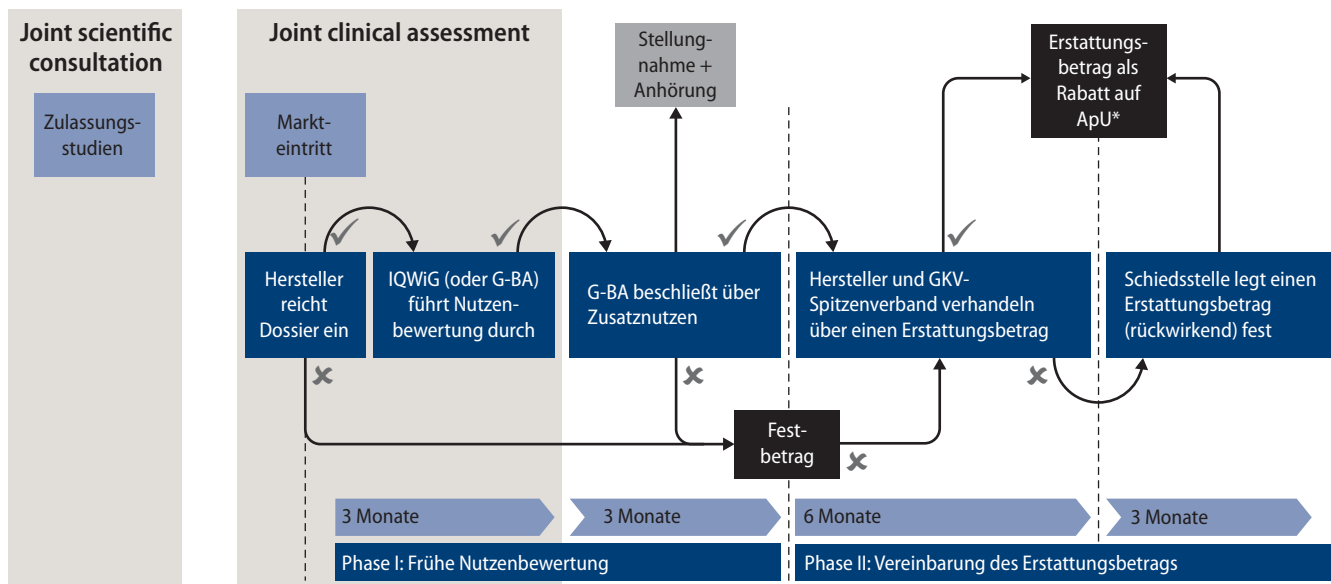
Das hohe Gut des deutschen Systems, die direkte Verfügbarkeit von Arzneimitteln für Patienten bereits ab Zulassung, bei paralleler Durchführung der Nutzenbewertung, ist in anderen Ländern aktuell nicht zwingend gegeben. Durch eine zeitliche Synchronisierung zwischen zentralisiertem Zulassungsverfahren und dem vorgeschlagenen Koordinierungsmechanismus, würde allen Mitgliedsstaaten das Ergebnis der gemeinsamen klinischen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Marktzulassung oder unmittelbar danach zur Verfügung stehen. So ließe sich auf EU-Ebene für Patienten ein schnellerer Zugang zu neuen Arzneimitteln schaffen, ohne den bereits heute gegebenen zeitnahen Patientenzugang zu innovativen Therapien in Deutschland zu gefährden. Hierfür ist jedoch die Definition klarer Meilensteine und maximaler Fristen nötig.

Um eine tatsächliche hohe Relevanz der Bewertung für den klinischen Alltag und Patienten sicherzustellen, ist es überdies entscheidend, dass alle relevanten Stakeholder miteinbezogen werden. Daher sollte es während der Erstellung des HTA-Berichts Möglichkeiten für Stellungnahmen durch Patienten, klinische Experten und andere Beteiligte geben.

Vereinbarkeit mit dem deutschen AMNOG-System

Trotz dieses Prozesses einer klinischen Nutzenbewertung auf EU-Ebene würden sämtliche Erstattungsentscheidungen in der Zuständigkeit des nationalen, deutschen Gesundheitssystems verbleiben und wie bisher dem Prinzip der Selbstverwaltung unterliegen. Der G-BA trüge damit weiterhin die Verantwortung für das gesamte Verfahren.

Wie passt EU-HTA zum AMNOG?



*ApU: Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer

Quelle: vfa

Abbildung 2: Nur die „technische“ Bewertung des Zusatznutzens, die bisher beim IQWiG liegt, würde auf die europäische Ebene verlagert. Sämtliche Erstattungsentscheidungen würden wie bisher im nationalen Kontext verbleiben.

Ebenso würden die nachgelagerten Preisverhandlungen zur Vereinbarung des Erstattungsbetrages durch den Spitzenverband der Krankenkassen verantwortet. Spezielle Regelungen, wie beispielsweise für Orphan Drugs, blieben damit erhalten (siehe Abb. 2).

Lediglich die „technische“ Bewertung des Zusatznutzens, die bisher regelhaft durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wird, würde – unter Beteiligung des IQWiG – auf die europäische Ebene verlagert. Nationale Rahmenbedingungen, wie die vom G-BA ausgewählte zweckmäßige Vergleichstherapie des AMNOG-Prozesses, stellen dabei jedoch keine Hürde dar. Im Rahmen der gemeinsamen wis-

senschaftlichen Beratungen ließen sich wichtige Eckpunkte wie Komparatoren und Endpunkte frühzeitig diskutieren und berücksichtigen. Insbesondere unterschiedliche Referenztherapien könnten so problemlos miteinbezogen werden, wenn es die Bedürfnisse eines Mitgliedslandes erfordern. Dabei ist es jedoch von elementarer Bedeutung, dass die so festgelegten Parameter nachträglich auch verbindlich von den HTA-Behörden berücksichtigt werden. Nur so würde die zusätzliche Klarheit hinsichtlich der erforderlichen Evidenzgenerierung bereits während der klinischen Entwicklung auch zu einer besseren Planbarkeit der klinischen Studien und einer erhöhten Passgenauigkeit angesichts der Anforderungen der Nutzenbewertung führen.

Des Weiteren würden der G-BA und vor allem das IQWiG keinesfalls an Bedeutung bei der Nutzenbewertung verlieren: Beide sind im Rahmen der freiwilligen europäischen Zusammenarbeit unter EUnetHTA bereits heute federführend in Methodenentwicklung, Qualitätssicherung und Evidenzgenerierung eingebunden. Als Teil der zukünftigen Koordinierungsgruppe wären sie ebenso maßgeblich an den Entscheidungsprozessen beteiligt. Hier lohnt auch ein Blick auf den Erfolg des europäisierten Zulassungsprozesses durch die EMA: Die für Deutschland relevanten Institute – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut – haben trotz harmonisierter und zentralisierter Zulassung auf europäischer Ebene nicht an Wichtigkeit eingebüßt, sondern vielmehr an Einfluss gewonnen.

Verbindlichkeit schafft Synergie

Durch die Zusammenarbeit nationaler Gremien in einem strukturierten Verfahren auf EU-Ebene könnten die jeweiligen Fähigkeiten und Erfahrungen gezielt eingebracht und konsolidiert werden. Der G-BA könnte sich bei der Bestimmung einer zweckmäßigen und relevanten Vergleichstherapie aktiv beteiligen und so den hohen nationalen Qualitäts- und Bewertungsstandard auch auf EU-Ebene übertragen. Diese Bündelung von Kompetenzen der Mitgliedstaaten unter aktiver Partizipation deutscher Institutionen zöge zweifellos eine Verbesserung der HTA-Qualität in der EU nach sich. Ferner würde die daraus resultierende Vermeidung ineffizienter Parallelstrukturen einen sinnvollen Personal- und Kapitaleinsatz ermöglichen – sowohl auf Seite der Unternehmen, als auch auf Seite der verantwortlichen Behörden. Ganz zentral ist der Gewinn an zielgerichteter Evidenz zu sehen, der sich daraus ergibt, dass die HTA-Behörden im Rahmen des „parallel advice“ rechtzeitig ihre Anforderungen definieren und diese somit schon bei der

Planung der internationalen Studien berücksichtigt werden können.

Aus Industrieperspektive ist es dabei entscheidend, dass die europäische Zusammenarbeit national nicht wiederholt wird und damit Doppelarbeit und Abweichungen vermieden werden. Dies könnte durch eine verbindliche Berücksichtigung und sinnvolle Anwendung der Ergebnisse der gemeinsamen klinischen Nutzenbewertung erreicht werden. Ebenso sollten auch die während der wissenschaftlichen Beratung der Koordinierungsgruppe definierten (Sub-)Populationen und Vergleichstherapien verbindlich sein. Nur so hätte die bessere Plan- und Vorhersehbarkeit durch die gemeinsame wissenschaftliche Konsultation auch einen konsolidierten und konsequenten Effekt auf das Ergebnis der gemeinsamen Nutzenbewertung.

Ungeachtet der Harmonisierungsbestrebungen, auch nach Vorbild der EMA, sollten Zulassung und HTA so weit wie möglich ineinandergreifen, aber dennoch zwei voneinander getrennte Prozesse bleiben. Trotz festgelegter Meilensteine und Fristen hätten potenzielle Verzögerungen beim Abschluss des einen Verfahrens so keine Auswirkungen auf eine erfolgreiche Durchführung des anderen.

Ab 2020, nach einer dreijährigen Periode zur „Tertiären Umsetzung“, sieht die Kommission eine sich anschließende dreijährige Einführungsphase vor. Während dieser Phase ist eine Teilnahme optional, die festgelegten Standards wären jedoch verbindlich. Ab 2026 wäre die Berücksichtigung des gemeinsamen HTA-Berichts dann für alle Mitgliedsstaaten vorgeschrieben. Für Europa und Deutschland bietet sich damit die Chance, nach einer erfolgreichen Europäisierung der Arzneimittelzulassung auch Divergenzen bei der nachgelagerten Nutzenbewertung und der Integration innovativer Therapien in den nationalen Gesundheitssystemen anzugleichen und zu harmonisieren.

Nächste Schritte in der europäischen Nutzenbewertung – Perspektive der Politik

Von Michael Hennrich | Mitglied des Deutschen Bundestags

Funktioniert eine Gesundheitstechnologie besser, genauso gut oder schlechter als bestehende Alternativen? Seit der Einführung von AMNOG haben wir die Antwort auf diese Frage zur Grundlage der Preisbildung von rezeptpflichtigen Arzneimitteln in Deutschland als sog. Health Technology Assessment (HTA) gemacht. Gleichzeitig gab es auf europäischer Ebene eine nicht sehr vertiefte, aber doch wachsende Vernetzung der HTA-Stellen. Als die EU-Kommission mit dem Arbeitsprogramm 2017 angekündigt hat, die EU-weite Zusammenarbeit der Nutzenbewertung zu vertiefen, wurde dies zur Kenntnis genommen. Der am 31. Januar 2018 präsentierte Vorschlag zur gemeinsamen Bewertung von Gesundheitstechnologien auf Ebene der EU war ein so nicht erwarteter Paukenschlag.

Hintergrund
In den 1970er Jahren wurde mit der schwedischen SBU die erste nationale Agentur etabliert, gefolgt von einer ersten Welle weiterer Agentur-Gründungen zwischen Ende der 1980er und Ende der 1990er Jahre. In der Regel gibt es eine zentrale nationale Stelle zur Bewertung. Regionale HTA-Bewertungen finden sich in Ländern mit starken Regionen, wie z. B. in Großbritannien oder Spanien, wo das Gesundheitssystem regional verwaltet wird und daher in den Provinzen HTA-Gremien aufgestellt wurden, inzwischen gibt es daneben auch nationale Strukturen.

Seit 2011 bildet die Zusatznutzenbewertung neuer Medikamente im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) ein nationales HTA. Im Zusammenspiel aus IQWiG und G-BA findet die Preisbildung von Arzneimitteln so systematisch schlüssig auf Grundlage des Nutzens für die Patienten statt. Ganz besonders wichtig war uns dabei, dass die Entscheidungen unabhängig von der Politik getroffen werden. Ausgestaltet als lernendes System wurde dieses Verfahren stetig überprüft und weiterentwickelt – zuletzt durch das Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVStG) 2017 –, im Ergebnis hat es sich als tragfähiger Erfolg etabliert.

Die Frage der nach der sog. „vierten Hürde“ stellen wir in Deutschland allerdings nicht. Das bedeutet, dass nach 1. Qualität, 2. Wirksamkeit und 3. Unbedenklichkeit nicht noch in einem vierten Schritt die Kosten-Effektivität von Arzneimitteln beleuchtet wird. Vielmehr ist die Entscheidung über die Kosten (GKV-Erstattungspreis) das Ergebnis des AMNOG-Verfahrens. Dafür haben wir uns in Deutschland ganz bewusst entschieden. Die Alternative wäre gewesen, dass Arzneimittel nur bei Unterschreitung eines (Kosten-) Schwellenwerts erstattungsfähig wären. Gemessen wird ein solcher Wert in qualitätsadjustierten Lebens-

jahren (QALY). Bereits an dieser Stelle zeichnen sich wesentliche normative Unterschiede ab zu anderen EU-Ländern wie den Niederlanden, Großbritannien oder Schweden. Seitens der Industrie ist die Kritik an der nationalen Zuständigkeit für die Nutzenbewertung nicht neu. Mit guten Argumenten weisen die pharmazeutischen Hersteller darauf hin, dass eine europaweit einheitliche Nutzenbewertung in Nachschaltung zur europaweiten Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) konsequent sei. Aus Sicht der Unternehmen bedeutet die mitgliedsstaatliche Individualität einen mit Kosten verbundenen Mehraufwand. Auch wird darauf hingewiesen, dass die deutsche Politik an sich das Ziel verfolgt, die europäische Integration voranzutreiben. Der aktuelle Koalitionsvertrag der Großen Koalition nennt ausdrücklich im ersten Kapitel das Ziel, mehr Europa zu wagen.



Michael Hennrich hat Rechtswissenschaften in Passau und Bonn studiert. Von 1991-1995 arbeitete er als Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Bundestagsabgeordneten Elmar Müller in Bonn. Seit 1995 ist er selbstständiger Rechtsanwalt. Von 1998 bis 2003 war er Landesgeschäftsführer des Wirtschaftsrats der CDU Baden-Württemberg. Seit 2002 ist der Abgeordnete für den Wahlkreis Nürtingen, seit 2013 Berichterstatter für den Bereich Arzneimittelversorgung, Apotheken und IQWiG. Seit 2015 ist er Obmann im Gesundheitsausschuss.

Nach ersten Kooperationen im Rahmen des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) im Jahr 2006 bildete sich 2009 die EUnetHTA Collaboration, bei der durch Personal und Budget sichergestellt wurde, dass die im Projekt gestarteten Strukturen und Aufgaben weitergeführt werden konnten. Dabei stand im Mittelpunkt der Abbau kultureller, sprachlicher oder kontextueller Barrieren. Seit 2010 wurde dieser Ansatz in der EUnetHTA Joint Action 1 (2010-2012) und 2 (seit 2012) weitergeführt. Die Joint Action sollte die Arbeit des Arzneimittelforums weiterentwickeln und zur nachhaltigen Etablierung einer funktionierenden und effektiven HTA-Zusammenarbeit in Europa beitragen. Die Teilnahme an diesen Formaten ist allerdings rein freiwillig.

Vorschlag der EU-Kommission

Worum geht es aber nun bei den aktuell diskutierten Vorschlägen der EU-Kommission? Der Vorschlag der Kommission zur Implementierung einer EU-weiten Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien hat als Vorbilder zum einen die EMA als Arzneimittelzulassungsbehörde und die Medizinprodukte-Verordnung. Im Mittelpunkt steht dabei die Stärkung des Binnenmarktes. Doppelte Arbeit für Unternehmen und HTA-Stellen soll beseitigt werden. Flächendeckend sollen Medizinprodukte und Medikamente auf einem einheitlich hohen Qualitätsniveau zur Verfügung stehen. Eines ist der EU-Kommission auf jeden Fall gelungen: Der Fokus liegt auf dem Thema HTA. Im Rahmen der derzeit laufenden Haushaltsverhandlungen kann EUnetHTA damit rechnen, nicht vergessen zu werden.

Konkret sollen HTA-Verfahren für alle rezeptpflichtigen Arzneimittel sowie ausgewählte Medizinprodukte aus den Risikoklassen IIb und II sowie für In-vitro-Diagnostika durchgeführt werden. Sie sollen unter medizinischen Gesichtspunkten auf Sicherheit und Wirksamkeit sowie unter

nicht-medizinischen Gesichtspunkten auf Wirtschaftlichkeit, Ethik und Patientenorientierung überprüft werden. Zuständig für die Verfahren soll eine Koordinierungsgruppe sein, die sich aus mitgliedsstaatlichen Vertretern zusammensetzt. Kritisch wurde von Anfang an gesehen, dass die Kommission in dieser Koordinierungsgruppe den Ko-Vorsitz innehaben möchte. Gerade aus deutscher Perspektive befremdet diese starke Rolle der Exekutive. IQWiG und G-BA in Deutschland sind wesentlich unabhängiger. Dies ist umso bedeutender, da in den harmonisierten Bereichen die Ergebnisse der europäischen HTA verpflichtend zu übernehmen sind – ein Abweichen auf nationaler Ebene ist nicht vorgesehen.

Die Bundespolitik hat der Vorstoß der EU-Kommission zugegebenermaßen relativ unvermittelt getroffen. Wir hatten nicht das Gefühl, dass der Vorschlag durch Konsultationen im Vorfeld bereits angedeutet wurde. Ganz besonders groß war der Aufschrei bei der GKV, von Seiten derer auf die gesetzlichen Unterschiede und Methodiken der Nutzenbewertung in den EU-Staaten hingewiesen wird. Die Sorge des G-BA richtet sich vor allem darauf, dass auch künftig ein Komparator den allgemein anerkannten Standards der medizinischen Erkenntnis abbilden muss.

Seitens der pharmazeutischen Hersteller wurde der Vorschlag allgemein begrüßt. Sicherlich nicht nur deshalb, weil eine Europäisierung Synergieeffekte nutzt, sondern auch weil die avisierte frühe Einbeziehung der Hersteller im Vergleich zum deutschen Verfahren einen Paradigmenwechsel darstellt. Schon im Ergebnis der ersten Überlegungen hat sich gezeigt, dass es noch viele Hürden auf dem Weg zu einer europäischen HTA als tatsächlich Grundlage nationaler Preisbildung zu überwinden sind. Für uns in Deutschland ist wichtig, dass das AMNOG-Verfahren auch formell beim G-BA bleibt und vor allem die Entscheidung des G-BA noch eine eigene ist.

Reaktion des deutschen Gesetzgebers

Grundsätzlich ist Deutschland eines der EU-freundlichsten Länder. Daher verwundert es nicht, dass vor allem das Bundeskanzleramt in seiner Koordinierungsfunktion zunächst positiv auf den Vorschlag der Kommission reagiert hat. Im Bundestag hatten wir aber vor allem viele Fragen. Neben inhaltlichen Fragen ging es auch um sehr Grundsätzliches, allen voran den Kompetenztitel und die Rechtsgrundlage für eine europäische HTA.

Als Instrument, um formell in europäische Gesetzgebung einzugreifen, steht Bundestag und Bundesrat lediglich das Verfahren einer Subsidiaritätsrüge zur Verfügung. Da die EU gemäß Art. 5 Abs. 3 des Vertrags über die Europäische Union (EU-Vertrag, EUV) nur dann tätig werden darf, sofern und soweit die Ziele der in Betracht gezogenen Maßnahme auf Ebene der Mitgliedsstaaten nicht ausreichend erreicht werden und daher besser in der Gemeinschaft gelöst werden. Wenn ein Drittel der nationalen Parlamente eine solche Rüge verabschiedet, muss der EU-Vorschlag geändert, zurückgezogen oder überprüft werden.

Im April 2018 haben Bundestag und Bundesrat einen solchen Beschluss verabschiedet. Ebenso haben sich Frankreich, Tschechien, Polen und Portugal verhalten. Damit wurde das Quorum aber verfehlt. So wurden wir also durchaus mit unserer Kritik gehört, konnten uns aber nicht durchsetzen. Rückblickend hätte es mit weniger Aufwand auch genügt, einen Entschließungsantrag zu verabschieden, der die Kritikpunkte bündelt.

Hauptkritikpunkt der Rüge war die Rechtsgrundlage. Die Kommission hat Art. 114 AEUV (Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, AEUV) dafür herangezogen, also sich auf das Funktionieren des Binnenmarktes zu konzentrieren. Dagegen regelt Art. 168 AEUV, wann die EU in Fragen der Gesundheitspolitik tätig werden darf. In einem Katalog gibt es dafür einen Katalog an Tatbeständen.

Absatz 7 unterstreicht allerdings, dass in jedem Fall die Verantwortung für Gesundheitspolitik in den Staaten liegt.

Der Vorschlag der Kommission könnte vor allem mit seinem Artikel 8 ein Überschießen der EU-Kompetenz bedeuten, da hier die Erstellung von HTAs und Bewertungsentscheidungen vorgesehen ist, die Erstattungsfähigkeit und Preisbildung maßgeblich beeinflussen. Zunächst verhältnismäßiger wäre es jedoch, die verstärkte freiwillige Zusammenarbeit der Mitgliedsstaaten zu unterstützen. Insgesamt stellt sich die Frage, ob eine verpflichtende Zusammenarbeit überhaupt notwendig ist, um das Ziel einer Stärkung des gemeinsamen Binnenmarktes zu erreichen. Schon eine strukturierte stärkere freiwillige Zusammenarbeit wäre dazu ein guter Beitrag.

Gerade aus deutscher Sicht wollen wir keine Abstriche bei der Unabhängigkeit einer europäischen HTA-Behörde machen. Deshalb wollen wir keine Politisierung des Gremiums durch eine starke Rolle der Opposition, Wissenschaftlichkeit muss weiter im Zentrum stehen. Standards bei der Nutzenbewertung dürfen nicht abgesenkt werden. Auch die Rolle der Hersteller bleibt unklar, wenn nicht definiert wird, was es heißt, dass sie Gelegenheit zur Äußerung bekommen sollen, diese Möglichkeit aber unkonkret bleibt.

Perspektive

Deutschland und Frankreich haben im Nachgang zur Subsidiaritätsrüge in einem gemeinsamen Papier deutlich gemacht, worauf es uns bei der Diskussion um die europäische Nutzenbewertung ankommt. Denn wir müssen uns der inhaltlichen Entwicklung einer europäischen Nutzenbewertung nun konstruktiv stellen. Die europäische HTA kann dann ein Erfolg werden, wenn wissenschaftliche Unabhängigkeit, allerhöchste Evidenzkriterien und die nationale Eigenständigkeit bei der Preisfindung gewährleistet sind.

Dem hat sich das Europaparlament am 3. Oktober 2018 ein Stück weit angeschlossen, in dem eine Klarstellung zu den Rechten der Mitgliedstaaten erfolgte. Das Parlament votierte im Vergleich zum Kommissionsvorschlag für strenge Abgrenzung zwischen Kompetenzen der Union und der Mitgliedstaaten. Insbesondere sollen ergänzende Studien auf Ebene der Mitgliedstaaten möglich sein, etwa wenn der entsprechende medizinische Standard in dem jeweiligen Land durch die Prüfung der Vergleichstherapie auf europäischer Ebene nicht ausreichend abgedeckt wurde.

Das Europäische Parlament hat das an sich übliche Abstimmungsverfahren mit qualifizierter Mehrheit für das Entscheidungsgremium beschlossen. Die Kommission hatte ursprünglich vorgeschlagen, dass die Gruppe (je eine Person pro Mitgliedstaat), die über die wissenschaftliche Arbeit entscheidet, im Idealfall einstimmig beschließt. Sie hat jedoch offengelassen, was passiert, wenn keine Einstimmigkeit zustande kommt. Qualifizierte Mehrheit im Rat sieht vor, dass 55 Prozent der Mitgliedstaaten für einen Vorschlag stimmen müssen – in der Praxis bedeutet das 16 von 28; und diese zusammen müssen mindestens 65 Prozent der Bevölkerung der Union ausmachen.

Insofern trägt unsere nationale Diskussion erste Früchte. Aufgrund der Nähe zur Europawahl ist mit einem schnellen Voranschreiten der Entscheidungen nicht zu rechnen. Wir werden aber bei diesem Thema auch über die Europawahl im Sommer 2019 hinaus am Ball bleiben.

EU-weite Nutzenbewertung: Die Perspektive stimmt, doch es wartet noch Herkulesarbeit

Von Dr. Florian Staeck

Das Vorhaben, eine Nutzenbewertung neuer Arzneimittel auf EU-Ebene zu etablieren, birgt Chancen und Risiken. Welche Perspektive schlussendlich überwiegt, wird zentral von der konkreten Ausgestaltung der künftigen EU-Verordnung abhängen. Viele Auswirkungen einer europaweiten Harmonisierung der Nutzenbewertung für die nationalen Gesundheitssysteme sind im Herbst 2018 angesichts des laufenden Gesetzgebungsverfahrens noch nicht absehbar. In der Summe haben die Tagungsteilnehmer der 8. Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung „Frühe Nutzenbewertung im europäischen Kontext – Perspektiven und Positionsbestimmung“ aber positiv vermerkt, dass kritische Anmerkungen in den weiteren Beratungsprozess aufgenommen wurden.

Bei der Tagung am 12./13. Oktober 2018 in Fulda wurde die Initiative der Europäischen Kommission als mögliche Weiterentwicklung gewürdigt. Allerdings verwiesen die Diskussionsteilnehmer auch auf viele bislang unbeantwortete Fragen, wie sich das Vorhaben einer europäischen harmonisierten Nutzenbewertung zum bisherigen AMNOG-Verfahren in Deutschland und den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin verhalten wird.

Befürworter: Befürworter der EU-Verordnung verwiesen darauf, dass die bisherige projektbasierte Förderung der EU für eine freiwillige Kooperation im Rahmen von EUnHTA zu wenig greifbaren Fortschritten geführt hat und eine Konkretisierung der europäischen Zusammenarbeit erforderlich ist. Inzwischen seien die Limitationen des bisherigen Vorgehens klar erkennbar, merkten Teilnehmer an. So gehe die seit 20 Jahren praktizierte Projektförderung in einigen Nationalstaaten mit dauerhaft personell unterbesetzten Organisationen einher. Weiterhin wurde argumentiert, die Verwendung der Berichte von EUnHTA auf nationaler Ebene sei bislang gering: Denn Mitgliedsstaaten ver-

zichteten auf eine Implementation der Ergebnisse unter Verweis auf nationale Spezifika, die anderenfalls umfangreiche Anpassungen des nationalen Rechtsrahmens erforderlich machen würden. Auch wurden die EUnHTA-Berichte als „kaum lesbar“ deklariert, weil die beteiligten HTA-Behörden nach unterschiedlichen Standards arbeiten.

Unterstützer eines EU-weit harmonisierten HTA-Verfahrens verwiesen zudem auf die globale Perspektive der Zulassung und Bewertung neuer Medikamente. In Europa handele es sich – im Vergleich etwa zu den USA – um einen global gesehen nachrangigen Markt. Umso wichtiger sei deswegen im weltweiten Kontext eine einheitliche „starke Stimme“ der EU-Staaten auch mit Blick auf die Hersteller, wurde hervorgehoben. Die Entwicklung der EMA wurde als Beispiel für eine Konsolidierung der Prozesse auf europäischer Ebene angeführt.

Hinzu komme, dass die Vorhersagbarkeit und Planbarkeit des HTA-Prozesses aus Sicht der Hersteller zunehme, wenn das klinische Assessment in einem gemeinsamen Verfahren nach abgestimmten Regeln erfolgt. So lasse sich Doppelarbeit für die Industrie und für HTA-Behörden vermindern. Das Assessment umfasst die Begutachtung, das Appraisal dagegen die finale Bewertung des Nutzens auf Basis der vorausgehenden Begutachtung.

Skeptiker: Skeptiker indes hoben hervor, dass in seinen Details keineswegs absehbare EU-weite Verfahren könne die unbestreitbaren Vorteile des AMNOG-Systems gefährden. Dazu gehöre die Erstattung des neuen Präparats ab dem ersten Tag nach der Zulassung, aber auch der Schutz vor finanzieller Überforderung des GKV-Systems. Weitere Vorteile seien die bisher kurzen Fristen der Entscheidung, das Bekenntnis zur Patientenrelevanz im HTA-Prozess, das hohe methodische Niveau sowie der qualitativ hochwertige Komparator, der im AMNOG zu Grunde gelegt wird, hieß es. Von großer Bedeutung aus Sicht der Fachgesell-

schaften sei insbesondere das mit dem AMNOG erreichte hohe Maß an Transparenz, wurde ergänzt.

Damit relativierten sich insgesamt für Deutschland die durch ein EU-weites Nutzenbewertungsverfahren erhofften Vorteile, denn beispielsweise Hindernisse im Marktzugang oder in der Verfügbarkeit neuer Medikamente seien primär von der wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit der nationalen Gesundheitssysteme abhängig, was für Deutschland aber so nicht einschlägig sei. Dagegen würden tatsächlich vorhandene Probleme in Deutschland auch nicht durch gemeinsame europäische Assessments gelindert, hieß es. Genannt wurden als Beispiele die Privilegierung von Orphan Drugs, die fehlende Anerkennung der Patientenrelevanz von klinisch etablierten Endpunkten oder die Tatsache, dass verordnende Ärzte durch manche AMNOG-Bewertungen keine wirtschaftliche Verordnungssicherheit im gesamten Therapiegebiet erhalten – insbesondere, wenn es im Subgruppenbereich eines Wirkstoffs zu uneinheitlichen Bewertungsergebnissen kommt.

Streit um die Bindungswirkung: Kontrovers diskutiert wurde die Frage der noch politisch nicht entschiedenen Bindungswirkung eines EU-weiten Assessments. Zwar habe das EU-Parlament in seiner Entscheidung vom 3. Oktober 2018 die Verbindlichkeit der Bewertung im Vergleich zum Kommissions-Entwurf vom 31. Januar 2018 etwas relativiert. Das Ausmaß, in dem nationale Bewertungsstandards künftig hinzugezogen werden können, sei noch nicht abschließend geklärt und von weiteren Verhandlungen im „Triolog“ zwischen EU-Parlament, Europäischer Kommission und Ministerrat abhängig, wurde angemerkt. Hinzu komme, dass wichtige Fragen wie eine Verfahrensordnung und ein Methodenpapier nach derzeitigem Stand gar nicht Gegenstand der EU-Verordnung sein sollen, sondern erst im Rahmen nachgelagerter, delegierter Rechtsakte geregelt werden sollen. Dem wurde entgegengehalten,

es könne nicht opportun sein, in einem Gesetz Methodenfragen regeln zu wollen. Es gebe keinen Grund für Bedenken an diesem Punkt, so diese Position, da die Nutzenbewertung auch künftig allein in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten liegen werde.

Die Gegenposition von Teilnehmern dazu lautete, beide Prozesse ließen sich nicht vollständig voneinander entkoppeln. Wenn im Assessment ein Komparator verwendet wird, der in einem Mitgliedsstaat als nicht angemessen angesehen wird, verzögere sich der weitere Appraisal-Prozess. Das könne im zeitlich eng getakteten AMNOG-Prozess zu Problemen führen und vermindere die Planungssicherheit der Hersteller, hieß es. Es sei illusorisch, davon auszugehen, dass sich alle Mitgliedsstaaten immer auf einen Komparator einigen können. Denn der als „richtig“ angesehene Komparator stehe in Zusammenhang mit den jeweiligen nationalen Versorgungsstrukturen, die – im Falle Deutschlands – unter anderem auch durch Disease-Management-Programme beeinflusst werden. Einzelne Stakeholder bekundeten, sie könnten auch EU-weit zwei oder drei Komparatoren akzeptieren, die dann im Rahmen des Clinical Assessments nebeneinander abgebildet würden.

Möglichkeit ergänzender nationaler Bewertungen: Unklarheiten sahen Teilnehmer der Diskussion auch im Hinblick auf die Möglichkeit, künftig zusätzliche separate Bewertungen vor dem Hintergrund sehr unterschiedlicher Versorgungskontexte in den Mitgliedstaaten vorzunehmen. Die Vorbehandlung der Patienten sowie die Therapiesequenz beispielsweise in der Onkologie variierten in den Ländern mitunter erheblich. Als Folge seien die Versorgungsstandards heterogen – allein schon deshalb, weil beispielsweise bestimmte kostenintensive Medikamente in einzelnen Mitgliedsstaaten gar nicht in der First-Line-Therapie genutzt würden oder nicht zur Verfügung stehen, hieß es zur Erläuterung.

Manche HTA-Behörden würden nicht darauf verzichten wollen, zusätzlich zum EU-Assessment Daten auf Basis einer nationalen Patientenkohorte anzufordern. Denn die Überlebensverlängerung durch ein neues Medikament könne von Land zu Land in Abhängigkeit von der Versorgungsstruktur sehr wohl unterschiedlich sein, wurde erinnert. Damit stelle sich die Frage, ob gegebenenfalls nationale „Übertragungsmodule“ an das EU-Assessment ange dockt werden können. Diesen Punkt relativierend wurde betont, auch in Deutschland werde die Kontextualität von Versorgung nicht gemessen, weil die Datenlage eben im Regelfall auf multinationalen Studien basiert. Insofern werde hier dem künftigen EU-weiten Verfahren ein Mangel vorgeworfen, der auch im nationalen Verfahren nicht aufgelöst werde.

Vor diesem Hintergrund wurde die Notwendigkeit betont, auch künftig auf nationaler Ebene den Diskurs zwischen regulatorischen Behörden und Fachgesellschaften nicht abreißen zu lassen. Die Einordnung und der fachliche Austausch – inklusive des Stellungnahmeverfahrens – im Gemeinsamen Bundesausschuss seien ein unverzichtbarer Ankerpunkt des gesamten Verfahrens. Es wurde die Befürchtung laut, dieser Diskurs könne an Intensität verlieren oder sogar abreißen, wenn das Verfahren auf die europäische Ebene verlagert wird, ohne das Ergebnis mit einem nationalen Veto konterkarieren zu können.

Mögliche Verfahrensprobleme im HTA-Verfahren: Zudem stelle sich mit Blick auf das Verfahren im GBA auch die Frage, wie in einem zentralen HTA-Prozess künftig Befristungen und der Umgang mit neuen Anwendungsgebieten geregelt werden sollen. Es wurde darauf verwiesen, bei der späten Bewertung würden 45 Prozent (Stand 2017) der Subgruppen anders bewertet als bei der frühen Bewertung. Es sei gegenwärtig nicht absehbar, ob und wenn ja, wie sich diese späten Bewertungen in ein EU-weites HTA-

System integrieren lassen. Dies sei im Übrigen eine Herausforderung völlig unabhängig von der geplanten EU-Verordnung. Denn es werde immer mehr Evidenz zu neuen Medikamenten verfügbar, die erst nach der Zulassung generiert wird. Noch seien keine breit akzeptierten Verfahren erkennbar, wie mit diesen neuen Datenpaketen, unter anderem auch „Real World Data“ (RWD), umgegangen werden soll. Zumal noch immer der Evidenzlevel von solchen Daten vor allem im IQWiG kritisch gewürdigt wird.

Frühe Beratung als Keimzelle des zentralen HTA-Verfahrens: Teilnehmer äußerten die Hoffnung, die frühe Beratung von pharmazeutischen Herstellern könne sich als Keimzelle für das spätere zentralisierte HTA-Verfahren herausbilden. Auf nationaler – deutscher – Ebene hätten die beteiligten Instanzen BfArM, PEI und G-BA dafür gesorgt, dass frühe Beratung zu einem Routineverfahren geworden ist. Dies helfe, dass Aspekte, die für Zulassung und HTA gleichermaßen wichtig sind, früh identifiziert und gebündelt werden können. Dabei gehe es nicht darum, betonten Teilnehmer, zu einer Konvergenz der Anforderungen zu kommen. Ziel sei es vielmehr, frühzeitig sicherzustellen, dass für beide Verfahren gute Evidenz generiert werden kann. Doch im EU-Kontext hätten viele nationalen Behörden solche Beratungen noch nicht gemacht und seien daher mit Blick auf neue Aufgaben und die dafür nötige Expertise eher zurückhaltend, berichteten Teilnehmer. Vielerorts fehle es in kleinen EU-Staaten am notwendigen qualifizierten Personal.

Verbesserungspotenzial gebe es allerdings auch im nationalen Beratungsverfahren, wurde erinnert. Zum einen sei die Zahl gemeinsamer Beratungen noch gering. Zum anderen sei das Verfahren bisher ineffizient, weil viele Hersteller identische Fragestellungen haben, die Antworten – zum Beispiel innerhalb einer Indikation – bisher aber nicht veröffentlicht würden. Hier könne die Veröffentlichung von

Guideline-Dokumenten sinnvoll sein. Noch nicht abschließend ist auf europäischer Ebene auch die Zeitschiene einer zentralisierten HTA geklärt. Je nachdem, welche Fristen hier vorgesehen sind, könnten sich Konflikte mit den bisherigen nationalen Appraisal-Verfahren ergeben. Italien und Spanien beispielsweise starteten schon kurz nach der Zulassung mit der Bewertung, bräuchten jedoch regelhaft länger als ein Jahr, bis neue Produkte nach Zulassung die Erstattungsfähigkeit erreichen. Bei einer Frist drei Monaten oder 100 Tagen für das Assessment wäre ein Rahmen gegeben, der das AMNOG-Procédere nicht stören würde, hieß es.

Rollenmodell einer zentralen Zulassung: Umfangreich erörtert wurde bei der Tagung die Frage, inwieweit die historische Entwicklung einer zentralen Zulassung bei der EMA ein Rollenmodell sein kann für das künftige HTA-Verfahren auf EU-Ebene. Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung sei in mehreren Schritten eingeführt worden und habe – ausgehend von einer Richtlinie im Jahre 1965 – 30 Jahre gedauert, bis das erste zentral zugelassene Medikament auf den Markt gekommen ist, wurde erinnert. Möglich war das, weil die bestverfügbare Expertise aus den Mitgliedsstaaten gebündelt worden ist.

Heute sei die EMA ein Netzwerk von nationalen Behörden, bei dem insbesondere die bevölkerungsstarken Mitgliedsländer nicht an Einfluss verloren haben. Vielmehr prägten nach wie vor die großen nationalen Zulassungsbehörden durch ihre Expertise die Kernarbeit. Für das Hinzuholen „kleinerer“ Mitgliedsländer habe die EU-Kommission die Regelung erdacht, dass der zuständige Rapporteur für das jeweilige Medikament verantwortlich bleibt, Fachleute aus anderen Ländern aber eingebunden werden. Auch die damaligen Aufgreifkriterien bei den ersten zentralen Zulassungen könnten Hinweise geben für das künftige Vorgehen bei zentralen Nutzenbewertungen. Begonnen hat das

zentrale Zulassungsverfahren seinerzeit mit völlig neuen Produktgruppen, beispielsweise HIV-Präparaten.

Andere Elemente des europäischen Zulassungsprozesses wurden mit Blick auf ein zentrales HTA-Verfahren dagegen skeptisch beurteilt. Angesichts der wiederholten Draft-Reports, die im bisherigen EU-Kommissionsvorschlag angelegt sind, wurde ein Clock-Stop-Verfahren vorgeschlagen. Damit würde die Bearbeitungsfrist für die Behörde unterbrochen werden, in der zum Beispiel weitere Daten beim Hersteller angefordert werden könnten. Andere Teilnehmer hingegen warnten, ein solches Instrument würde Mitgliedsländern, die Versicherten keinen schnellen Zugang zu neuen Medikamenten gewähren können oder wollen, ein „Spiel auf Zeit“ erlauben. Das würde das europäische HTA-Verfahren für Hersteller und Patienten völlig unüberschaubar machen.

Politische Chancen und Perspektiven der EU-weiten Nutzenbewertung: Unabhängig vom konkreten Fortgang des Gesetzgebungsverfahrens erkannten Teilnehmer die Schaffung gemeinsamer Standards und die Schaffung von Transparenz als essenziell an, um den Prozess einer europäischen Nutzenbewertung voranzutreiben. Es bleibe indes eine bislang ungelöste Herausforderung, wie man die Polarität von Freiwilligkeit (der bisherigen EUneHTA-Kooperation) und einer verpflichtenden Übernahme der zentralen HTA-Bewertung auflösen könne. Für die konkrete Integration der Bewertung in die sehr heterogenen nationalen Gesundheitssysteme ergäben sich im Herbst 2018 noch viele unbeantwortete Fragen. Als möglich erscheine bis Frühjahr 2019 eine teilweise politische Einigung auf zentrale Paragraphen des Entwurfs. Je weiter man im Gesetzgebungsverfahren in der bis Mai 2019 reichenden Legislaturperiode komme, desto größer sei die Wahrscheinlichkeit, dass eine künftige EU-Kommission das Verfahren wieder aufgreift, zeigten sich Teilnehmer überzeugt.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch
Wolfgang van den Bergh
Dr. Markus Frick
Dr. Antje Haas

Dr. Harald Herholz
Prof. Dr. Wolfgang Greiner
Dr. Ulf Maywald
Dr. Heinz Riederer

Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Sibylle Steiner
Dr. Florian Staeck
Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch
Sabine Beckmann
Dr. Antje Behring
Prof. Dr. Karl Broich
Dr. Johannes Bruns
Dr. Mathias Flume
Dr. Markus Frick
Prof. Dr. Wolfgang Greiner
Dr. Antje Haas
Michael Hennrich
Dr. Harald Herholz
Dr. Rainer Hess
Prof. Dr. Stefan Huster

Philipp Huwe
Dr. Thomas Kaiser
Lothar Kuntz
Dr. Wolfgang Lang-Heinrich
Helmut Laschet
Dr. Wiebke Löbker
Dr. Eberhard Lüdtke
Dr. Thomas Mittendorf
Dr. Heinz Riederer
Tina Röhrich
Prof. Dr. Jörg Ruof
Dr. Vanessa Schaub
Jutta Scherer

Dr. Julia Schmitz
Dr. Florian Staeck
Dr. Sibylle Steiner
Han Steutel
Andreas Storm
Dr. Tina Taube
Prof. Mondher Toumi
Wolfgang van den Bergh
Frank Wallbrecht
Prof. Dr. Jürgen Wasem
Jan Weißflog
Julian Witte
Prof. Dr. Bernhard Wörmann

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

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

VERLAG

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

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

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Anne-Eva Ampelas
Dr. Antje Behring
Prof. Dr. Karl Broich
Dr. Michael Ermisch
Prof. Bruno Falissard
Dr. Antje Haas
Michael Hennrich
Dr. Wiebke Löbker
Tina Röhricht
Dr. Julia Schmitz
Dr. Florian Staeck
Han Steutel
Prof. Mondher Toumi

BILDNACHWEIS

Titelbild: Nelos / Stock.Adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

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

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2019
ISSN 2364-91X

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

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken

Heft 8
März 2019
ISBN 2364-916X