

EU Health Technology Assessment:

Nutzenbewertung von Therapien auf europäischer Ebene – welche Herausforderungen kommen auf Hersteller zu?



Die europäische Verordnung zum Health Technology Assessment (HTA) soll die Nutzenbewertung innovativer Therapien auf europäischer Ebene harmonisieren: kein leichtes Unterfangen. Wie ist der Stand? Und worauf sollten Hersteller achten?

In Deutschland durchlaufen neu zugelassene Wirkstoffe das AMNOG-Verfahren, ein Instrument des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) zur Preisregulierung. Es basiert auf einer Zusatznutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und anschließender Preisverhandlung mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV). In anderen EU-Ländern haben Regierungen ähnliche Mechanismen etabliert und aufgrund der diversen Regularien besteht für die Hersteller die große Herausforderung, innerhalb der jeweiligen regional verankerten Rahmenmöglichkeiten zu agieren. Infolge ist der Aufwand, Produkte in unterschiedlichen Ländern bewerten zu lassen und entsprechende HTA-Strategien zu entwickeln, immens. Genau das soll sich nun ändern.



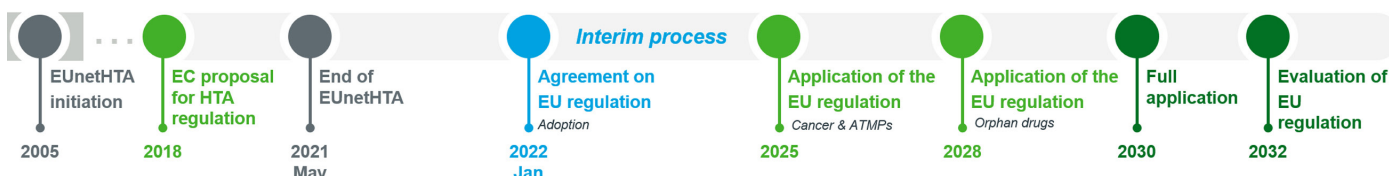


Quelle Adobe Stock

Harmonisierung der Nutzenbewertung auf europäischer Ebene

Bereits im Jahr 2005 hatte die Europäische Kommission das Europäische Netzwerk für Health Technology Assessment (EUnetHTA) ins Leben gerufen: eine Initiative auf freiwilliger Basis, um die Nutzenbewertung grenzüberschreitend zu harmonisieren. Ende 2021 wurde sodann mit der verabschiedeten Verordnung zur Bewertung von Gesundheitstechnologien ein neuer HTA-Prozess eingeläutet. Diese Gesetzgebung umfasst ein Joint Clinical Assessment (JCA), also die gemeinsame und länderübergreifende, klinische Bewertung mit Joint Scientific Consultations (JSC), also inklusive gemeinsamer wissenschaftlicher Beratungen. Ziele dieses Vorhabens sind, Methoden zu harmonisieren, Transparenz zu schaffen, Doppelarbeit zu vermeiden und dafür zu sorgen, dass Patientinnen und Patienten einen schnelleren Zugang zu innovativen Therapien erhalten. Auch die Identifizierung neuer Entwicklungen (sogenanntes Horizon Scanning) steht auf der Agenda. Die zugrundeliegende HTA-Methodik der gemeinsamen Bewertung wird während der Übergangszeit von dem EUnetHTA 21-Konsortium optimiert, bevor sie für onkologische Präparate sowie für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) 2025 in Kraft treten wird. Im Jahr 2028 sollen dann alle Orphan Drugs und bis 2030 alle neuen Wirkstoffe und neuen therapeutische Methoden das EU-HTA-Verfahren durchlaufen. Impfstoffe, Biosimilars und Generika fallen nicht unter die Verordnung.

- The aim of EUnetHTA was to:
 - Reduce duplication
 - Increase the impact of health technology assessment (HTA)
 - Strengthen the link between HTA and healthcare policy-making
 - Support countries with limited HTA
- The EUnetHTA 21 consortium has been tasked to support the implementation of the HTA regulation with a focus of developing methodological and transversal guidelines, templates and procedures for Joint Clinical Assessment (JCA) and Joint Scientific Consultation (JSC)



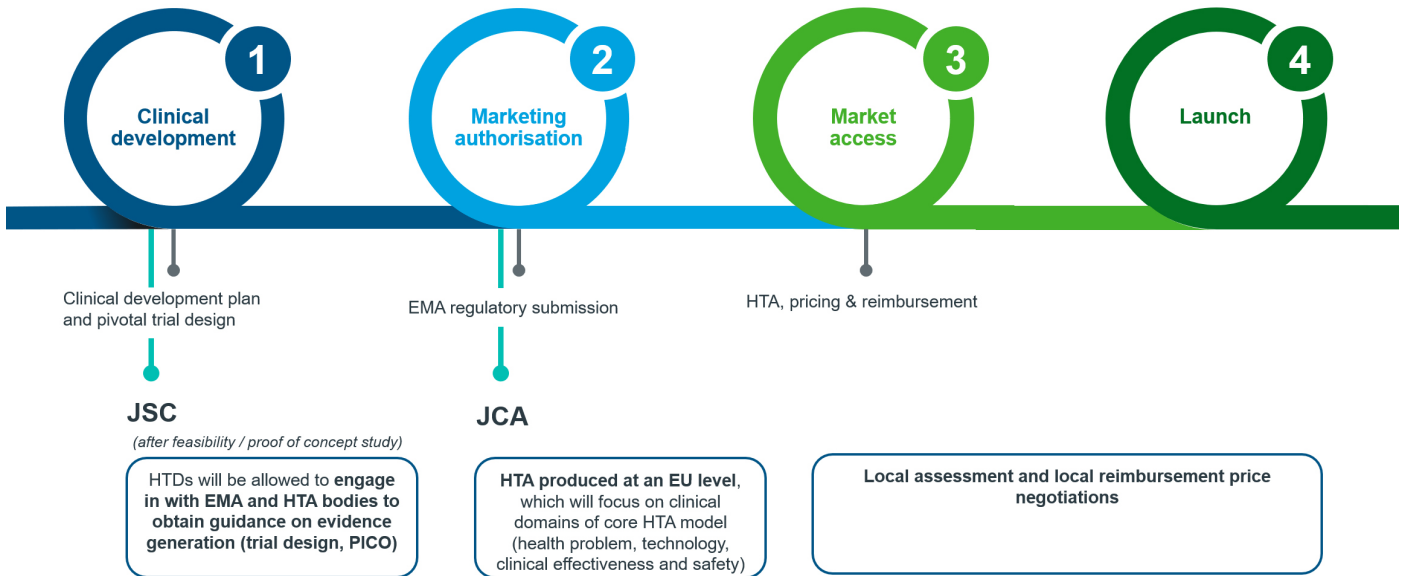
Abkürzungen: ATMP: Advanced Therapy Medical Products; EC: Executive Committee; EU: European Union; EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment; HTA: Health Technology Assessment; JCA: Joint Clinical Assessment; JSC: Joint Scientific Consultation, Quelle IQVIA

Offene Fragen zur europäischen Harmonisierung

Angesichts des bevorstehenden EU-HTA-Verfahrens stellen sich einige Fragen, die das Analytics- und Beratungsunternehmen IQVIA eruiert: Was haben die Industrie und die HTA-Behörden aus der Zusammenarbeit bei EUnetHTA gelernt und welche Auswirkungen hat dies auf den künftigen EU-HTA-Prozess? Bedeutet die Harmonisierung einen schnelleren Zugang oder ist sie nur eine zusätzliche Hürde? Und sind Sorgen vor höheren Anforderungen an die klinische Wirksamkeit berechtigt?

Antworten kann der Blick ins Detail finden: Das Ergebnis des JCA soll von den nationalen HTA-Behörden – in Deutschland somit vom G-BA – in angemessener Weise berücksichtigt werden. Der resultierende Bericht soll Teil der Bewertung und der Dokumentation, dabei jedoch nicht verbindlich sein. Die Mitgliedstaaten sollen wiederum nicht dieselben Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise anfordern, die bereits auf EU-Ebene vorgelegt wurden. Weiterhin verbleiben Feststel-

lung des Zusatznutzens der neuen Therapie sowie die anschließende Preisverhandlung über den Erstattungsbetrag bei den einzelnen Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene bestehen. Um Vorbereitungen auf das JCA zu erleichtern, gibt es die Möglichkeit von JSCs. Die Empfehlungen aus solchen JSC-Beratungen sind, wie aktuell beim G-BA, nicht verbindlich. Zwischen 2021 und 2025 wurden lediglich 8 JSC-Slots zur gemeinsamen Beratung mit dem HTA-Gremium und der EMA vergeben, was aus Sicht der Industrie deutlich zu wenig ist und das geplante JCA dadurch erschwert. Hier besteht Optimierungsbedarf. Eine frühe wissenschaftliche HTA-Beratung wird auch in Zukunft essenziell zur Vorbereitung und Durchführung von geeigneten Market-Access-Strategien sein. Angesichts der begrenzten Transparenz darüber, wie das EU-HTA-Gremium den JCA-Prozess unterstützen wird, bleibt auch die Frage, wie es konkret dem steigenden Bedarf an wissenschaftlichen Konsultationen zukünftig gerecht werden wird.



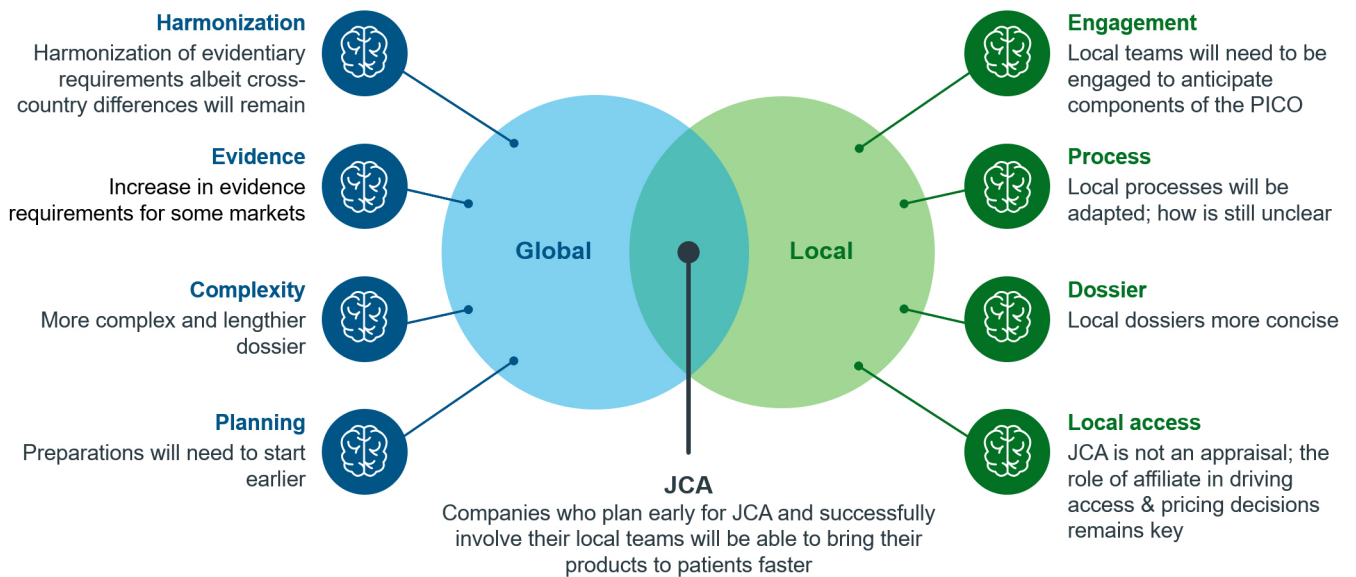
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EU: European Union; HTA: Health Technology Assessment; HTD: Health Technology Developer; JCA: Joint Clinical Assessment; JSC: Joint Scientific Consultation; PICO: Patient/Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Quelle IQVIA

Bewertung neuer Therapien

Direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), deren Methodik den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht, sollen bei der Bewertung von innovativen Therapien bevorzugt verwendet werden. Die Bewertung von Real-World-Evidence (RWE)-Daten, wie z.B. von Beobachtungsstudien, wird dabei grundsätzlich nicht ausgeschlossen, aber als supportiv beurteilt.

In diesem Kontext stellt das sogenannte PICO-Schema eine besondere Herausforderung dar. PICO ist das Akronym für Patient/Population, Intervention (Behandlung), Comparator (Komparator/Vergleichstherapie) und Outcomes (Behandlungsziele) und bildet das Gerüst für die

gemeinsame Nutzenbewertung. Jeder Mitgliedstaat übermittelt sein eigenes PICO-Schema. In einem Konsolidierungsmeeeting sollen PICO-Schemata dann diskutiert und – falls möglich – harmonisiert werden. Angesichts der stark ausdifferenzierten Gesundheitssysteme der EU-Mitgliedstaaten und deren unterschiedlichen medizinischen Standards ist davon auszugehen, dass es letztlich eine Vielzahl von länderspezifischen PICOs geben wird. Hier wäre ein einziges, harmonisiertes PICO-Schema auf Grundlage evidenzbasierter europäischer Leitlinien vorzuziehen. Beim jetzigen Vorgehen müssen die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für jedes PICO-Schema, also für jede Patientenpopulation, separat dargestellt werden. Außerdem kann auch der Komparator in



Abkürzungen: JCA: Joint Clinical Assessment; PICO: Patient/Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Quelle IQVIA

den Mitgliedstaaten stark variieren, wodurch die Anforderungen noch weiter erhöht werden. Bei unterschiedlichen HTA-relevanten Komparatoren schließt sich damit direkt die bisher unbeantwortete Frage an, wie die Evidenz auch anhand von indirekten Vergleichen methodisch ziel führend dargestellt werden kann. Eine frühzeitige Planung von Zusatzanalysen und möglichen indirekten Vergleichen wird somit zwingend erforderlich.

Der Bericht der Nutzenbewertung beschreibt die Stärken und Limitationen der vorgelegten Evidenz, einschließlich der Frage, ob die Evidenz ausreichend für eine abschließende Bewertung ist. Die vom Hersteller verwendeten Methoden, etwa indirekte Vergleiche, werden ebenfalls bewertet. Der abschließende Bericht beruht auf einem Konsens des Bewertungskomitees. Gelingt dies nicht, veröffentlicht der Ausschuss abweichende Meinungen und begründet diese.

Wie lange dauert das Verfahren?

Noch ein Blick auf die Zeitachse. Die lokalen Zusatznutzenbewertungen der einzelnen Mitgliedstaaten variieren zeitlich stark. In Deutschland startet das Verfahren i.d.R. etwa einen Monat nach der EMA-Zulassung. Bis zum Beschluss des G-BA vergehen im Schnitt 180 Tage.

Der finale Bericht des JCA wird 30 Tage nach der EMA-Zulassung veröffentlicht. Hersteller müssen auf die Ergebnisse dieses Berichts warten. Auch der G-BA wird das Verfahren zur Zusatznutzenbewertung erst starten, wenn der Bericht vorliegt. Bei einem Durchschnitt von 30 Tagen zwischen der EMA-Zulassung und dem G-BA-Verfahrensbeginn würden die Verfügbarkeit des JCA-Berichts und der Start der Zusatznutzenbewertung durch den G-BA auf den gleichen Zeitpunkt fallen. Da der G-BA zusätzliche Daten anfordern kann und die Interpretation des JCA-Komitees vom Hersteller kommentiert werden muss, wird es beim Einreichen von Dossiers wohl zu Verzögerungen kommen. Das bedeutet, dass sich der Marktzugang verzögert.

Mitunter haben Hersteller weitere Daten zu ergänzen. Der Dreimonatszeitraum, in dem systematische Recherchen durchzuführen sind, lässt sich bald noch schwerer abschätzen. Hersteller müssen voraussichtlich beide Verfahren parallel vorbereiten und die Teams, die ein EU-Dossier erstellen, müssen in noch engerer Abstimmung mit ihren lokalen und globalen Kollegen arbeiten, um möglichst effizient und schnell Ergebnisse zu liefern.

Da sich die Bewertungskriterien, insbesondere hinsichtlich des PICO-Schemas, stark voneinander unterscheiden können, fällt für Hersteller viel Doppelarbeit an. Deshalb empfiehlt IQVIA, Beratungsangebote der HTA-Behörden in Anspruch zu nehmen, um somit die Rahmenbedingungen so früh wie möglich zu kennen. Konkrete Diskussionen zum festgelegten Komparator und zu anderen PICO-Kriterien finden in den meisten Ländern erst im Nachgang der Nutzenbewertung statt; in Deutschland gibt es weiterhin das schriftliche Stellungnahmeverfahren nach der Nutzenbewertung sowie eine mündliche Anhörung vor dem Beschluss des G-BA.

Firmen stehen vor großen Herausforderungen. Der G-BA soll zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit Daten aus dem EU-Dossier heranziehen, bittet jedoch um ein vollständiges lokales Dossier, das parallel eingereicht werden kann. Damit wird der Abstimmungsbedarf aller regionalen bzw. lokalen Market-Access-Teams und der HTA-Teams enorm. Die Komplexität des neuen Prozesses macht ein gutes Stakeholder-Engagement zwingend erforderlich. Jede Gelegenheit, mit Behörden ins Gespräch zu kommen, etwa in Beratungen, sollte unbedingt genutzt werden.

Vorbereitung ist alles

Bleibt als Fazit: Die Anforderungen an den HTA-Prozess werden harmonisiert. In einigen Ländern werden dadurch die Anforderungen an Hersteller steigen – wahrscheinlich vergleichbar mit dem derzeitigen Level Deutschlands. Nutzenbewertungsdossiers, die länderübergreifend funktionieren sollen, werden zugleich komplexer und umfangreicher. Das bedeutet, die Vorbereitungen auf den HTA-Prozess sollten früher als bislang starten. Lokale Market-Access-Teams müssen sich besser als je zuvor abstimmen – inklusive der Vorbereitung auf neue Prozessanforderungen und umfassenderer Zusatzanalysen. Da Preisverhandlungen weiterhin in der Verantwortung von lokalen Teams bleiben, bringt die Harmonisierung der Nutzenbewertung wohl keine Ressourceneinsparung. Ergo: Unternehmen, die sich frühzeitig auf den EU-HTA-Prozess vorbereiten und ihre lokalen und globalen Teams erfolgreich vernetzen, werden ihre Produkte schneller auf den Markt und damit auch schneller zum Patienten bringen.



Dr. Sebastian Dütting

Director Market Access & HTA bei IQVIA Deutschland

Kontakt: sebastian.duetting@iqvia.com



Doreen Bonduelle

Senior Principal Market Access & HTA bei IQVIA Deutschland

Kontakt: Doreen.Bonduelle@iqvia.com