

# PM QM

Fachzeitschrift für  
pharmazeutische Medizin  
und Qualitätsmanagement

2



## ZUR SACHE

Europäisches HTA: Zusatznutzen oder potenzieller Schaden für die Nutzenbewertung in Deutschland?

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Worauf Sie beim Lesen von Prüfzentrumsverträgen achten sollten

## QUALITÄTSMANAGEMENT

GMP – Fluch oder Segen? Teil 1:  
Die Historie der Good Manufacturing Practice



**DGPharMed**

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT  
ASSOCIATION E.V.**

EU-HTA-Implementierung in die nationalen Abläufe – eine Herausforderung für alle Beteiligten

# Europäisches HTA: Zusatznutzen oder potenzieller Schaden für die Nutzenbewertung in Deutschland?

Mit dem EU-Verordnungsentwurf für ein europäisches Health Technology Assessment (EU-HTA) Anfang 2018 soll die seit 2006 im Rahmen des European Network for Health Technology (EUnetHTA) bestehende freiwillige HTA-Kooperation verpflichtend eingeführt werden [1]. Mit Blick auf die seit 2011 etablierte Nutzenbewertung in Deutschland stellt sich die Frage, welche Auswirkungen dies auf die nationale Bewertung hätte.

| Verena Baecke, Ecker + Ecker GmbH, Hamburg



## Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG

Seit dem 1. Januar 2011 müssen pharmazeutische Unternehmen (pU) zur Markteinführung eines neuen Arzneimittels in Deutschland beziehungsweise bei der Zulassung neuer Anwendungsgebiete ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen. Die als Standardtherapie definierte zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch festgelegt. Das Dossier wird i. d. R. vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet und das Ergebnis nach drei

Monaten zur Stellungnahme gestellt. Nach weiteren drei Monaten beschließt der G-BA unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen über das Vorhandensein bzw. die Höhe des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Anschluss daran findet die Preisverhandlung mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) statt.

## Nutzenbewertung auf europäischer Ebene

Die Nutzenbewertung in Europa ist derzeit dezentral geregelt. Um der Doppelarbeit der einzelnen Mitgliedsstaaten entgegenzuwirken, soll eine klinische Bewertung der Evidenz auf europäischer Ebene die nationale Einschätzung ersetzen [1].

Dazu übernimmt eine nationale HTA-Behörde die Bewertung der klinischen Evidenz (*clinical assessment*) in Vertretung aller europäischen HTA-Behörden. Die jeweilige Einordnung der Evidenz in den nationalen Versorgungskontext (*national appraisal*) und die Verhandlung des Erstattungsbetrages bleiben dabei in nationaler Hand. Um die zum Teil unterschiedlichen Bedürfnisse der Mitgliedsstaaten hinsichtlich Population, Intervention, Komparator, Endpunkte (PICO – Patient, Intervention, Comparison, Outcome) zu bedienen, wird die Fragestellung der klinischen Bewertung anhand des PICO-Schemas abgestimmt. Für die vorgelagerte Planung der klinischen Studien sind wissenschaftliche Beratungen (*parallel consultations*) mit der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) und den HTA-Behörden vorgesehen.

## Pilotverfahren der EUnetHTA

Als Vorbereitung auf den europäischen Bewertungsprozess hat die EUnetHTA bisher 10 Pilotverfahren zur Bewertung der klinischen Evidenz [2][3] und ca. 30 *parallel consultations* [4] durchgeführt.

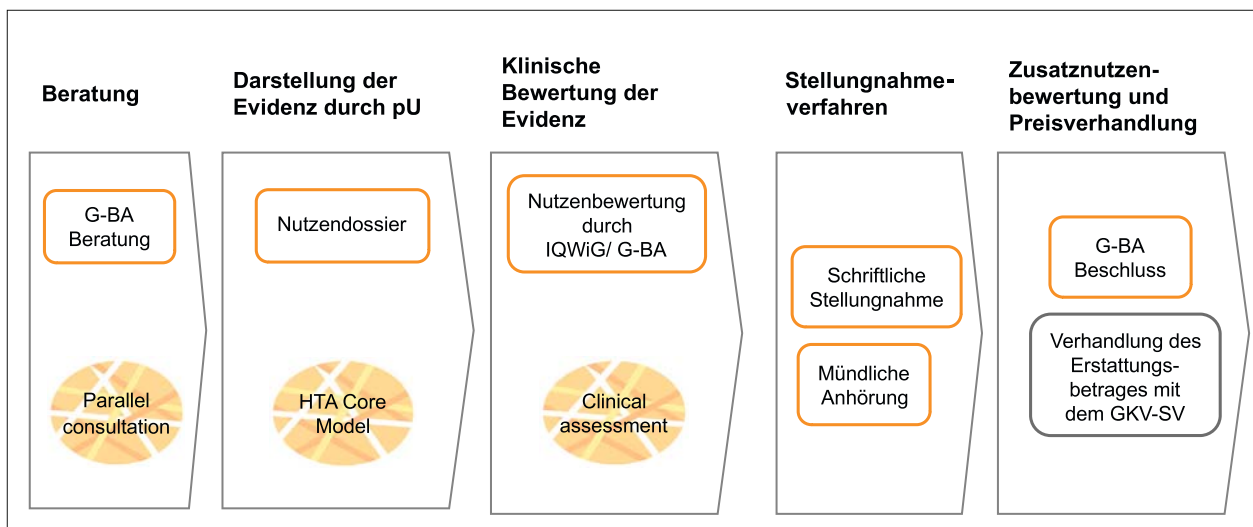


Abbildung 1: Schritte der frühen Nutzenbewertung im AMNOG und der jeweiligen EUnetHTA-Pendants.

In den Pilotverfahren zur Bewertung der klinischen Evidenz stellen die pharmazeutischen Unternehmen die Evidenz in dem von der EUnetHTA entwickelten HTA Core Model dar, welches grundsätzlich der deutschen Dossievorlage entspricht. Das HTA Core Model besteht aus zwei Teilen: dem *relative effectiveness assessment (REA)* zur Evidenzbewertung und dem Teil zur Einordnung der Evidenz in den nationalen Kontext [5]. Die EUnetHTA ist dabei nur für die Bewertung der klinischen Evidenz zuständig. Die sogenannte Kontextualisierung bzgl. Kosten, Epidemiologie und Versorgungsstandard soll anschließend in den einzelnen Mitgliedsstaaten erfolgen. Das HTA Core Model und die deutsche Dossievorlage ähneln sich demnach, werden aber unterschiedlich genutzt. Während IQWiG/G-BA alle Facetten des HTA bewerten, findet durch die EUnetHTA lediglich die Bewertung der klinischen Evidenz statt.

In den *parallel consultations* soll eine Abstimmung des Studiendesigns mit Zulassungs- und HTA-Behörden stattfinden. Dabei werden zwei Ziele verfolgt. Zum einen soll die klinische Evidenz sowohl für die Zulassung als auch für den sich anschließenden HTA-Prozess geeignet sein. Zum anderen sollen die Anforderungen der einzelnen HTA-Behörden an die klinische Evidenz harmonisiert werden, um eine Bewertung in allen europäi-

schen Ländern gleichermaßen zu ermöglichen [6]. Im Vergleich zum rein nationalen Beratungsgespräch beim G-BA stellt dies einen relevanten Mehrwert dar. Die Abstimmung der HTA-Behörden untereinander ist aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme jedoch nicht trivial. So werden die Anforderungen an das Studiendesign derzeit zwar konsolidiert, jedoch nicht harmonisiert. Zudem ist in Deutschland ein zusätzliches nationales Beratungsgespräch erforderlich, welches aufgrund der parallelen Timelines einige Herausforderungen mit sich bringt. Die geringe Verfügbarkeit der konsolidierten *parallel consultations* stellt vermutlich nur eine Ressourcenfrage im Rahmen des Pilotprojekts dar. Die Abstimmung des Studiendesigns mit Zulassungs- und HTA-Behörden ist insgesamt ein begrüßenswerter Ansatz – das deutsche Beratungsgespräch ersetzt es in dieser Form jedoch derzeit nicht.

### Bewertung der EUnetHTA im Vergleich zum IQWiG/G-BA

Fünf der in den EUnetHTA-Piloten untersuchten Wirkstoffe wurden im Rahmen des AMNOG auch vom G-BA bewertet [7]. Bei drei Verfahren handelt es sich um onkologische Verfahren, die im Folgenden näher betrachtet werden (vgl. Abbildung 2). Zum Vergleich der

Bewertung der EUnetHTA [2][3] mit der des IQWiG/G-BA werden strukturelle und inhaltliche Vergleichskriterien untersucht: Datengrundlage, Vergleichstherapie/Slicing und Ergebnis. Über alle Verfahren hinweg ist eine breitere Datengrundlage bei der Bewertung der EUnetHTA festzustellen. So wurden in allen drei Verfahren indirekte Vergleiche oder Netzwerkmetaanalysen zur Evidenzbewertung genutzt. Zwar sind diese mit Limitationen behaftet – die Tendenz zur umfassenderen Evidenzbewertung ist jedoch deutlich erkennbar. Auch bei den herangezogenen Endpunkten ist dieser Ansatz deutlich erkennbar; anders als beim IQWiG/G-BA wurden Endpunkte der Remission, Response und des ereignisfreien Überlebens berücksichtigt. Nicht nur die Konsistenz zur Zulassung, sondern auch die Einbeziehung von Patienten und Patientenvertretern in den Bewertungsprozess der EUnetHTA kommen hier zum Tragen.

Mit dem Ziel, die klinische Bewertung der Evidenz für alle Mitgliedsstaaten nutzbar zu machen, werden in dem Bewertungsbericht der EUnetHTA mehr Komparatoren definiert und betrachtet. Dabei handelt es sich teilweise um Vergleichstherapien, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Die Berücksichtigung von Evidenz gegen sogenannte Off-Label-Komparatoren in der deutschen Nutzenbewertung ist nicht mit der natio-

Verfahren	Bewertung der EUnetHTA verglichen mit dem IQWiG/G-BA hinsichtlich ...		
	Datengrundlage	Vergleichstherapie/Slicing	Ergebnis
<b>Alectinib (Alecensa®)</b> Lungenkarzinom EUnetHTA: Feb. 2018 G-BA: Juni 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Netzwerkmetaanalyse (jedoch mit Limitationen)</li> <li>↑ Endpunkte Progression und Response einbezogen</li> <li>↑ Patienteninterview</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↔ Off-Label-Komparatoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↔ Ähnliche Bewertung auf Endpunktebene</li> <li>↓ Jedoch keine Gesamtbewertung</li> </ul>
<b>Midostaurin (Rydapt®)</b> Akute myeloische Leukämie EUnetHTA: Nov. 2017 G-BA: Apr. 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Indirekte Vergleiche (jedoch mit Limitationen)</li> <li>↑ Endpunkte Remission und ereignisfreies Überleben einbezogen</li> <li>↑ Patienteninterview</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Zweckmäßige Vergleichstherapie trotz Orphan Drug</li> <li>↓ Slicing in Therapiephasen und Dosierungsschema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Deutlichere Formulierung von Evidenzlücken bei Älteren</li> <li>↓ Keine ausreichende Evidenz bzgl. Hochdosis und Erhaltungstherapie</li> </ul>
<b>Ramucirumab (Cyramza®)</b> Kolonrektalkarzinom EUnetHTA: März 2015 G-BA: Sept. 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Indirekte Vergleiche (jedoch mit Limitationen)</li> <li>↑ Endpunkte progressionsfreies Überleben und Response einbezogen</li> <li>↑ Kommentierung Patientenvertreter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↔ Off-Label-Komparatoren</li> <li>↓ Keine Bewertung der Monotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Fehlende direkte Evidenz für Off-Label-Komparatoren</li> <li>↔ Ähnliche Bewertung auf Endpunktebene</li> <li>↓ Jedoch keine Gesamtbewertung</li> </ul>

Abbildung 2: Vergleich der klinischen Bewertungen durch EUnetHTA und G-BA/IQWiG.

Legende: ↑ positiv, ↓ negativ, ↔ neutral

nenalen Gesetzgebung vereinbar. Ebenso unvereinbar ist die Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Leiden). Bei Orphan Drugs ist der Zusatznutzen in Deutschland bereits mit der Zulassung belegt, die Bewertung der Evidenz erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien. Die bereits angesprochene umfassendere Bewertung der Evidenz spiegelt sich auch in einer gesonderten Betrachtung der Therapiephasen und Dosierungsschemata im Verfahren zum Wirkstoff Midostaurin wider, die jedoch zu einer Unsicherheit in der Bewertung aufgrund fehlender Evidenz führt. Im ältesten der drei Verfahren findet hingegen nicht die Bewertung des gesamten Anwendungsgebietes statt – so wird der Wirkstoff Ramucirumab nur in der Kombinations-, aber nicht in der Monotherapie bewertet. Die von der deutschen Nutzenbewertung abweichenden Vergleiche sind auf den Pilotcharakter und den naturgemäß breiteren Fokus der EUnetHTA-Bewertungen zurückzuführen.

Das Ergebnis der klinischen Bewertung der EUnetHTA auf Endpunktebene unterscheidet sich kaum von der nationalen Bewertung. Eine Gesamtbewertung der Ergebnisse im Sinne des Abwägens der Vor- und Nachteile findet hingegen nicht statt. Somit liegt keine vorläufige Einschätzung des Zusatznutzens vor, die im anschließenden nationalen

Stellungnahmeprozess diskutiert werden kann. Die klinische Bewertung auf europäischer Ebene ist demnach nicht geeignet, die nationale Bewertung durch IQWiG und G-BA vollständig zu ersetzen.

### Zusammenfassung

Die vorangegangenen Ausführungen haben gezeigt ...

- dass die *parallel consultation* derzeit nicht das deutsche Beratungsgespräch ersetzt,
- dass sich das HTA Core Model der EUnetHTA und die deutsche Dossier Vorlage ähneln, jedoch unterschiedlich genutzt werden,
- dass die gemeinsame klinische Bewertung der Evidenz auf europäischer Ebene die Nutzenbewertung durch IQWiG/G-BA nicht vollständig ersetzt.

Es zeigt sich, dass ein EU-HTA nicht ohne Weiteres in den deutschen Nutzenbewertungsprozess eingebunden werden kann. Der Ansatz der Harmonisierung der europäischen Nutzenbewertung analog zur Zulassung ist nachvollziehbar – die Art der Implementierung ist jedoch für die erfolgreiche Umsetzung entscheidend. Dazu sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Die vorläufige Gesamtbewertung der Evidenz und der nationalen Aspekte (wie Epidemiologie, Kosten und Versorgungskontext) müssen zur Stellungnahme stehen. Nur

so kann eine Diskussion aller relevanten Aspekte erfolgen, auf denen später der Beschluss beruht und die Preisverhandlung aufbaut.

- Dazu könnte bspw. das gesamte Core Model der EUnetHTA genutzt werden; die länderübergreifend genutzten Angaben zur klinischen Evidenz im ersten Teil würden so um die spezifischen Angaben für die nationale Bewertung im zweiten Teil ergänzt werden. Die aus dem ersten Teil resultierende allgemeine Evidenzeinschätzung der EUnetHTA würde um eine vorläufige deutsche Bewertung aller HTA-relevanten Aspekte vervollständigt werden können.
- Um ergänzende nationale Bewertungen auf das Notwendigste zu minimieren, müssen konsolidierte Beratungsverfahren mit harmonisierten Ergebnissen für alle Verfahren möglich sein. Sie bieten die Chance, die europäischen Anforderungen an die klinische Evidenz gemeinsam zu definieren und den Ressourceneinsatz auf allen Seiten zu optimieren.

Um den Einfluss des EU-HTA auf den deutschen Nutzenbewertungsprozess einschätzen und damit die Eingangsfrage dieses Beitrags beantworten zu können, sind weitere Informationen und Diskurse zur Implementierung notwendig.

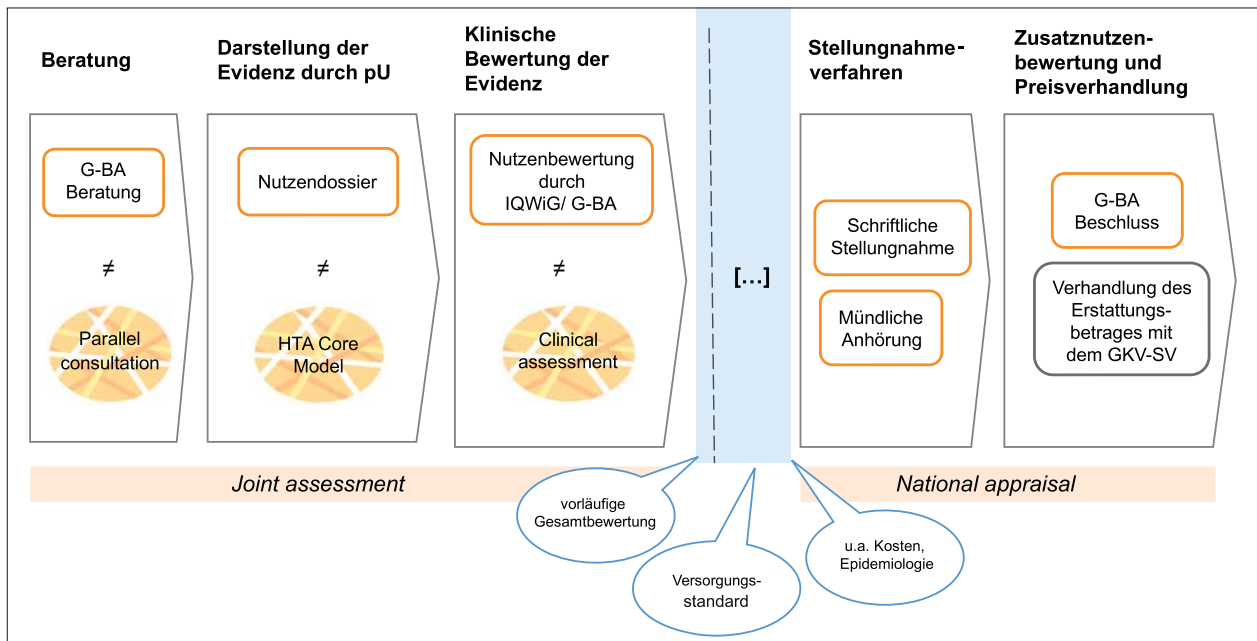


Abbildung 3: Herausforderungen der Implementierung des EU-HTA in die frühe Nutzenbewertung.

## Ausblick

Um die Bewertung der klinischen Evidenz für alle europäischen Länder nutzbar zu machen, werden nicht selten unterschiedliche PICOs zu berücksichtigen sein. Dies erfordert intensive Absprachen bei der Studienplanung und mehr Ressourcen bei der Dossiererstellung und -bewertung. Eine der größten Herausforderungen stellt also sicherlich der zeitliche Ablauf der Bewertung der klinischen Evidenz dar.

Die Implementierung in die jeweiligen nationalen Abläufe ist neben den oben beschrieben inhaltlichen Aspekten auch zeitlich eine Herausforderung für alle Beteiligten. |

## Referenzen

- [1] European Commission (2018): Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology\\_assessment/docs/com2018\\_51final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/com2018_51final_en.pdf) (Zugriff: 22.05.2019).
- [2] EUnetHTA (2019): Assessments REA (2016–2020). URL: [www.eunetha.eu/rapid-reas/](http://www.eunetha.eu/rapid-reas/) (Zugriff: 22.05.2019).
- [3] EUnetHTA (2019): Assessment Archive (2006–2015). URL: [www.eunetha.eu/assessment-archive-2006-2015/](http://www.eunetha.eu/assessment-archive-2006-2015/) (Zugriff: 22.05.2019).
- [4] Ormstad S, Meyer F, Brühl H (2018): Taking lifecycle approach to EUnetHTA's work: Current

and future collaboration between Early Dialogues and Relative Effectiveness Assessments. EUnetHTA Forum 2018. URL: [www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/05/Session-3-Merged-25-May.pptx](http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/05/Session-3-Merged-25-May.pptx) (Zugriff: 22.05.2019).

[5] EUnetHTA (2019): HTA Core Model®. URL: [www.eunetha.eu/hta-core-model/](http://www.eunetha.eu/hta-core-model/) (Zugriff: 22.05.2019).

[6] EUnetHTA (2019): Parallel Consultation between EUnetHTA and the European Medicines Agency. URL: [www.eunetha.eu/services/early-dialogues/parallel-consultations/](http://www.eunetha.eu/services/early-dialogues/parallel-consultations/) (Zugriff: 22.05.2019).

[7] G-BA (2019): Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. URL: [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/) (Zugriff: 08.05.2019).

## AUTORIN



**Verena Baecke** ist seit 2012 bei der auf das AMNOG spezialisierten Unternehmensberatung Ecker + Ecker GmbH tätig. Neben ihrer langjährigen Erfahrung im

Bereich der deutschen Nutzenbewertung beobachtet sie die Aktivitäten rund um die europäische Nutzenbewertung und berät Hersteller zu early dialogues mit EMA und HTA-Behörden sowie joint assessments.

Kontakt:  
v.baecke@ecker-ecker.de