

# Noch viele offene Fragen, aber das Ziel ist positiv zu bewerten

Im Sommer 2021 einigten sich der Europäische Rat und das Parlament auf einen Legislativvorschlag zum EU-HTA-Verfahren. Die neuen Regelungen werden nun in einem gestuften Verfahren zum 12. Januar 2025 gültig. Doch welche Veränderungen gehen mit dem EU-HTA-Prozess für die pharmazeutischen Unternehmen einher? Wir haben Expertinnen und Experten aus dem Dienstleistungsbereich befragt, welche offenen Fragen zeitnah gelöst werden sollen und wie sich Unternehmen auf den Prozess vorbereiten können. Es gibt noch einige Herausforderungen zu meistern, aber das harmonisierte Verfahren bietet durchaus zahlreiche Vorteile für alle Akteure – wenn denn passende und pragmatische Lösungen gefunden werden.



Dr. Jana Maurer. Foto: AMS



Dr. Alexandra Carls. Foto: AMS

Dr. Jana Maurer (AMS Advanced Medical Services) sieht die größten Herausforderungen für die Kunden „in der Einbettung des EU-HTA-Prozesses in die jeweilige Organisationsstruktur und in dem engen Zeitfenster von circa 90 Tagen, welches für die Erstellung des JCA-Dossiers zur Verfügung steht“. In diesem straffen Prozess werde eine enge Verzahnung verschiedener interner Stakeholder unumgänglich und erfordere eine sehr effiziente und sehr gut abgestimmte Infrastruktur für Informationen und Entscheidungen sowie die Formation eines effizienten und flexiblen EU-HTA-Teams. Durch die kurzen Timelines ab der Veröffentlichung des komplexen Assessment Scopes bis zur Einreichung des JCA-Dossiers seien viele Aufgaben wie systematische Recherchen und statistische Analysen in kurzer Zeit erforderlich. Als Dienstleister mit starkem statistischem Know-how sei das AMS-Team darauf bedacht, „dass eine geeignete Datenstrategie für das JCA-Dossier entwickelt wird. Dazu gehört auch, dass die methodischen Anforderungen der ‚nachgeschalteten‘ nationalen HTA-Prozesse mitgedacht werden“, führt Dr. Jana Maurer weiter aus. „Dadurch, dass das bisherige Draft JCA Submission Template im Charakter sehr an das deutsche AMNOG-Template angelehnt ist, sehen wir die deutschen Affiliates der HTDs mit all ihrer Expertise zu Anforderungen und Komplexität an Analysen und methodischem Verständnis auch stark im Lead für

die Erstellung des JCA-Dossiers.“ Als planerische Herausforderung benennt ihre Kollegin von AMS Advanced Medical Services, Dr. Alexandra Carls, die „Zweigleisigkeit“ der bisherigen nationalen Market-Access-Prozesse und des neuen EU-HTA-Prozesses bis 2030. Denn erst ab 2030 werde der EU-HTA-Prozess für alle neu zugelassenen Produkte verpflichtend. Alexandra Carls gibt in dem Kontext aber auch zu bedenken, dass jeder neu etablierte Prozess erstmal zu Verunsicherung und Unruhe – und zwar auf allen Ebenen – führe, was man auch noch von der Einführung des AMNOG nur zu gut kenne. „Der AMNOG-Prozess ist aber heute gut planbar und die Zusatznutzenentscheidungen sind meist gut vorhersehbar“, so Carls. „Die Transparenz, die wir im deutschen AMNOG-Prozess und auch mit den G-BA-Beschlüssen haben, ist unschlagbar und damit erhöht sich ja auch entsprechend die Lernkurve für die HTDs enorm.“ In ähnlicher Weise erwarten die AMS-Experten dies auch vom EU-HTA-Prozess. „Es wird sich alles zurechtrücken“, zeigt sich Dr. Alexandra Carls überzeugt.

In der Konstruktion des EU-HTA-Verfahrens liegt nach Einschätzung von Dr. Norbert Gerbsch (IGES Institut) die größte Herausforderung für die pharmazeutischen Unternehmer. Dessen Bezeichnung sei jedoch irreführend, da sie nahelege, dass hier ein HTA-Verfahren auf EU-Ebene geschaffen werde. „Tatsächlich wird jedoch nur ein zentrales Element der HTA-Verfahren, die klinische Bewertung als gemeinsame klinische Bewertung zentralisiert“, stellt Gerbsch die Begrifflichkeit klar. Die entscheidenden Schlussfolgerungen zu Zusatznutzen, Erstattungsfähigkeit und -höhe bleiben laut Gerbsch jedoch rein nationale Entscheidungskompetenz, einschließlich der Möglichkeit, weitere Daten und Auswertungen zu fordern, die über die zentrale gemeinsame klinische Bewertung hinausgehen. Die nationalen HTA-Behörden hätten die Ergebnisse der gemeinsamen klinischen Bewertung auf EU-Ebene „in angemessener Weise“ zu berücksichtigen, seien jedoch nicht daran gebunden. Im Ergebnis resultiere daraus ein hochkomplexes Mischverfahren aus zentralen Bewertungselementen auf Basis der Anforderungen aller Mitgliedstaaten und nachgelagerten nationalen Entscheidungen. Um frühzeitig Hinweise zu den erwartbaren PICO zu erhalten, werden nach Ansicht von Gerbsch Beratungen in den Mitgliedsländern notwendig sein, weil es kein Pendant zur deutschen Dossier-Beratung gebe und die Zahl der Beratungsverfahren auf EU-

Ebene zahlenmäßig stark limitiert sei. „Auf dieser Grundlage ist ein verzahntes Konzept aus EU-Dossier und nationalen Ergänzungseinreichungen erforderlich, da absehbar ist, dass Länder immer bestimmte Daten nachfordern werden, beispielsweise dann, wenn Länder regelmäßig ein gesundheitsökonomisches Modell oder spezifische Parameter für nationale Bewertungen fordern“, führt Dr. Norbert Gerbsch weiter aus. Faktisch folgten weiterhin nationale Bewertungsverfahren, weil die zentral eingereichte und bewertete Evidenz und die national eingereichten Daten/Modelle zusammengebracht werden müssten. Erst dann folgten die eigentlichen Entscheidungen beziehungsweise Preisverhandlungen auf nationaler Ebene. „Für die pharmazeutischen Unternehmen stellt sich die Herausforderung, sich auf dieses neue Umfeld auf Bewertungen ‚im Ungewissen‘ einzustellen, da der Assessment Scope erst nach Verfahrensbeginn ermittelt wird und die zu beantwortenden Forschungsfragen nach dem von EUnetHTA21 entwickelten Ablaufschema erst 91 Tage vor Dossiereinreichung vorliegen“, gibt Gerbsch zu bedenken. „Ferner ist mit kurzfristigen Änderungen und Anpassungen zu rechnen, die nur mit einem sehr flexiblen Apparat zur statistischen Analyse und Dossiererstellung bewältigt werden können.“

Angesichts der stark ausdifferenzierten Gesundheitssysteme der EU-Mitgliedstaaten und deren unterschiedlichen Standards stellt die Benennung eines PICO-Schema durch jeden einzelnen der Mitgliedstaaten für Doreen Bonduelle (IQVIA) eine besondere Herausforderung dar. Es sei davon auszugehen, dass es eine Vielzahl von länderspezifischen PICO geben werde, die nur begrenzt konsolidiert werden könnten. „Beim jetzigen Vorgehen müssen die pharmazeutischen Unternehmen dadurch umfangreichere Daten und Analysen als bislang zur Verfügung stellen“, so Doreen Bonduelle. Größere Herausforderungen identifiziert die IQVIA-Expertin auch bei der Studienplanung und sie sieht eine höhere Komplexität und steigende Anforderungen an Evidenzgenerierung, die zu erhöhten Kosten und eventuell auch zu einem höheren Zeitaufwand führen könnten.

### Offene Fragen müssen gelöst werden



Dr. Sebastian Dütting. Foto: IQVIA



Doreen Bonduelle. Foto: IQVIA

Was sind dann die drängendsten offenen Fragen, die zeitnah gelöst werden müssen? Laut Dr. Sebastian Dütting (ebenfalls IQVIA) braucht es Antworten, wie das EU-HTA-Gremium konkret dem steigenden Bedarf an wissenschaftlichen Konsultationen zukünftig gerecht werden könne. Die gemeinsamen wissenschaftlichen Beratungen (Joint Scientific Consultations, JSC) sollten die Vorbereitungen auf die gemeinsa-

men klinischen Bewertungen, also Joint Clinical Assessment (JCA), erleichtern. „Zwischen 2021 und 2025 wurden jedoch lediglich 8 JSC-Slots zur gemeinsamen Beratung mit dem HTA-Gremium und der EMA vergeben“, sagt Dütting. „Dies ist deutlich zu wenig und erschwert das geplante JCA.“ Doreen Bonduelle mahnt auch an, die Frage nach dem konkreten Umgang mit dem PICO-Schema zeitnah zu lösen. Es müssten klare Antworten gefunden werden auf die Fragen: „Wie geht man mit unterschiedlichen nationalen Versorgungsstandards und heterogenen Leitlinienempfehlungen um? Und wie kann bei unterschiedlichen HTA-relevanten Komparatoren die Evidenz auch anhand von indirekten Vergleichen methodisch zielführend dargestellt werden?“, so Bonduelle. Dr. Norbert Gerbsch führt ebenfalls an, dass zeitnah Verfahren gefunden werden müssten, „um die zu erwartende Zahl an PICO-Schemata auf eine handhabbare Anzahl zu reduzieren“. Ferner müsse mit Blick auf Fristen eine Lösung für die Herausforderung von label changes gefunden werden, so Gerbsch. Dieses Problem sei ungelöst und auch EUnetHTA21 konnte hier nur auf die EU-Kommission verweisen. Mit Blick auf die in der EU-HTA-Verordnung gesetzten Fristen stellt nach Aussage des IGES-Experten jeder denkbare Lösungsansatz eine Herausforderung dar, nur eines sei sicher: „Im jetzt bekannten Zeit- und Regelungsrahmen lässt sich dieses Problem kaum lösen und es ist spannend, wie der inzwischen zeitlich überfällige Entwurf des Implementierungsrechtsaktes zur gemeinsamen klinischen Bewertung dieses Problem angehen wird.“

Die Herausforderungen in Hinsicht auf die PICO hebt auch Dr. Jana Maurer hervor, die einer zeitnahen Lösung bedürfen. „Die vielen zu erwartenden PICO erinnern, was das Aufwandsvolumen angeht, ja fast an den damaligen Aufruf des Bestandsmarktes in Deutschland.“ Wenn viele PICO im JCA-Dossier adressiert werden müssen, sei eine Priorisierung der PICO sinnvoll oder eine weitere Konsolidierung der PICO auf eine zu bewältigende Anzahl. „In unseren Augen – und wir kommen ja sehr aus der wissenschaftlich-methodischen Richtung – ist der Dreh- und Angelpunkt die Erstellung eines wissenschaftlich-fundierten JCA-Dossiers mit einer gut durchdachten Datenstrategie“, konstatiert Maurer. Hierfür werde schnellstmöglich das finale JCA Dossier Submission Template und auch ein klares Methodenpapier benötigt, in welchem die Anforderungen des JCA-Dossiers deutlich und ausführlich formuliert werden.

### Ausgewogene Gestaltung beim PICO-Schema

Doch wie könnten diese Herausforderungen konkret gemeistert werden und welche Lösungen schlagen die befragten Expertinnen und Experten vor?

Für Doreen Bonduelle liegt eine Lösung in der frühen wissenschaftlichen HTA-Beratung, da diese auch in Zukunft essenziell zur Vorbereitung und Durchführung von gemeinsamen klinischen Bewertungen und der Implementierung geeigneter Market-Access-Strategien sein werden. „Das EU-HTA-Gremium sollte daher den pharmazeutischen Unternehmen genügend Möglichkeiten für frühzeitige wissenschaftliche Konsultationen zur Verfügung stellen“, so Bonduelles Vorschlag. Ihr Kollege Sebastian Dütting fügt hinzu: „Insbesondere in Bezug auf das PICO-Schema sollte das EU-HTA-Verfahren ausgewogen gestaltet werden, um sicherzustellen, dass es dazu beiträgt, die Entwicklung innovativer Arzneimittel zu fördern, statt die Patientenversorgung zu beeinträchtigen.“

In der Scoping-Phase sei der HTD, anders als in der EUnetHTA JA 3 nicht mehr aktiv beteiligt. Das bedeutet nach Einschätzung von

Dr. Alexandra Carls, „dass der zu erwartende Assessment Scope für das JCA ‚im stillen Kämmerlein‘ frühzeitig antizipiert werden muss, damit genügend Zeit für die qualitativ hochwertige Erstellung des JCA-Dossiers bleibt“. Der HTD müsse deshalb viele und teilweise auch überflüssige Arbeitsschritte im Vorfeld aufbringen, die mitunter obsolet werden. Diese Vorgehensweise sei jedoch nicht zielführend. Somit sei eine aktive Einbindung des HTD in der Scoping-Phase, zum Beispiel als Face-to-Face Scoping-Meeting, unumgänglich. Carls: „Wir raten unseren Kunden im Vorfeld möglichst die nationalen Beratungen in Anspruch zu nehmen, um einen Teil des Assessment Scopes besser antizipieren zu können.“ Ihrer Erfahrung nach sei der G-BA für die Möglichkeit der Interim Joint Scientific Consultation auch sehr offen. Was die Verfügbarkeit der JSCs angeht, plädiert Dr. Alexandra Carls dafür, dass jedem HTD vor der Erstellung eines JCA-Dossiers die Möglichkeit zur europäischen Beratung gegeben werden sollte.



Dr. Norbert Gerbsch. Foto: IGES

Dr. Norbert Gerbsch zeigt sich überzeugt davon, dass der Erfolg mit der Reduktion der zu bearbeitenden PICO auf eine möglichst geringe handhabbare Anzahl stehe und falle. „Auch vor diesem Hintergrund hat sich das IGES Institut als EU-HTA-Stakeholder intensiv an den öffentlichen Konsultationen von EUnetHTA21 beteiligt.“ Die in den PICO Exercises von EUnetHTA21 an drei Beispielen ermittelten fünf, sechs und neun PICO nennt Gerbsch „beunruhigend viele PICO“, zudem an diesen Exercises maximal zehn Mitgliedstaaten beteiligt waren und damit zu erwarten sei, dass die Zahl der resultierenden PICO mit der Zahl der teilnehmenden Staaten weiter steige. Problematisch sei, dass das System zur Ableitung der PICO zum einen nicht an vorhandener Evidenz, sondern nur an vorhandenen Fragen orientiert und zum anderen darauf ausgerichtet sei, alle Fragestellungen aller Mitgliedstaaten in den konsolidierten PICO ohne Abstriche und nur bereinigt um vermeidbare Dopplungen abzubilden. Gerbsch schlussfolgert daraus: „Insofern halten wir es für pragmatisch und konkret machbar, dass über einen unverbindlichen Vorschlag des Herstellers den Mitgliedstaaten eine Orientierung gegeben wird, welche Forschungsfragen aus Sicht des Herstellers – der Produkt, Daten- und Evidenzlage am besten kennt – zielführend sind. Dieser unverbindliche Vorschlag würde die Rechte und Möglichkeiten der Mitgliedstaaten in keiner Weise einschränken – eröffnete aber die Chance, eigene Fragen daran zu orientieren.“

### Chance einer Konvergenz von Anforderungen

Doch bei allen derzeit noch ungeklärten Fragen, Unsicherheiten und Herausforderungen sehen die befragten Expertinnen und Experten zahlreiche Chancen, die mit dem EU-HTA-Prozess verbunden sind.

So erklärt Dr. Jana Maurer, dass sie die Vorteile des EU-HTA-Prozesses für den HTD darin sehe, „dass langfristig Redundanzen und Doppelarbeit vermieden werden können, indem die nationalen HTA-Prozesse durch eine gut erarbeitete gemeinsame Datenstrategie für Europa verschlankt werden.“ Damit einher gehe eine teilweise Beschleunigung des nationalen Market Access. Mit Blick auf den Nutzen für die Patienten in der Europäischen Union urteilt Dr. Alexandra Carls, „dass neu zugelassene Arzneimittel dort schneller verfügbar werden, wo der bisherige nationale Market-Access-Prozess sehr langsam war“. Für die Gesundheitsversorgung auf europäischer Ebene sei vorteilhaft, dass für alle europäischen Länder die gleichen Daten/Informationen als Entscheidungsgrundlage zur Erstattungsfähigkeit verfügbar seien. „Damit erhöht sich die Chance auf eine gute wissenschaftlich-fundierte Entscheidung zur Erstattung auch in den Ländern, in denen es bisher keine etablierten HTA-Prozesse gab“, lautet Carls Fazit.

Als positiv bewertet Doreen Bonduelle, dass durch die angestrebte Harmonisierung eine Transparenz über Ländergrenzen hinweg geschaffen werden soll und in jedem Mitgliedsstaat dieselben Methoden zur Bewertung neuer Gesundheitstechnologien angewendet werden.“ Außerdem könnten durch vergleichbare Standards viele Prozesse zukünftig besser vorhersehbar sein. Dr. Sebastian Dütting sieht einen klaren Vorteil insbesondere für kleinere Länder, dadurch bestehe die Möglichkeit für Patienten einen schnelleren Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu erhalten. Außerdem könnte der EU-HTA-Prozess auch eine mögliche Grundlage für gemeinsame Beschaffungen, also Joint Procurements, ermöglichen, prognostiziert Dütting. „Hier können mehrere Organisationen oder Länder ihre Ressourcen bündeln, um gemeinsam Güter oder Dienstleistungen zu beschaffen mit dem Ziel, Kosten zu senken und den Zugang zu bestimmten Arzneimitteln zu verbessern.“

Die EU-HTA-Verordnung schreibt nach Aussage von Dr. Norbert Gerbsch vor, dass die Mitgliedstaaten keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstigen Nachweise, die der pharmazeutische Unternehmer auf Unionsebene vorgelegt hat, auf nationaler Ebene erneut anfordern dürfen. Ferner seien die Mitgliedstaaten verpflichtet, die veröffentlichten Berichte der gemeinsamen klinischen Bewertung und die anderen auf der IT-Plattform verfügbaren Informationen „in angemessener Weise“ bei nationalen Bewertungsverfahren zu berücksichtigen. Gerbsch: „Wenn diese Vorgaben eingehalten werden, ergibt sich für Unterlagen, die sonst bei vielen Mitgliedstaaten gegebenenfalls in mehr oder minder ausgeprägten Variationen vorgelegt werden müssen, eine potenziell erhebliche Vereinfachung. Dies hängt allerdings davon ab, wie strikt die Vorgaben umgesetzt werden, wie die ‚Berücksichtigung in angemessener Weise‘ auf nationaler Ebene jeweils gehandhabt wird und in welchem Umfang auf nationaler Ebene andere oder weitere Unterlagen angefordert werden.“

Prinzipiell berge diese Regelung aber die Chance, dass sich ein von vielen Ländern akzeptierter Kernbestand an Daten etabliere, der damit nur einmal erarbeitet und eingereicht werden muss, so Gerbsch. „Praktisch wird aber abzuwarten bleiben, wie die Mitgliedstaaten dies national umsetzen.“ Insgesamt biete das EU-HTA-Verfahren die Chance einer Konvergenz von Anforderungen und damit zur Vereinheitlichung: Dies aber nur in langfristiger Perspektive, resümiert Dr. Norbert Gerbsch.