

# **AMNOG-Anpassungen zur EU-HTA-Implementierung**

vfa-Dokument

16. Februar 2024



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Weiterentwicklung der Nutzenbewertung.....</b>	<b>8</b>
2.1 Nutzung der europäischen Bewertung.....	8
2.2 Berücksichtigung patientenzentrierter Endpunkte.....	10
2.3 Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens.....	12
2.4 G-BA-Beratungen zum nationalen PICO und Zusatzanalysen.....	15
2.5 Anforderungen von zusätzlichen Analysen .....	17
2.6 Absicherung des Orphan-Drug-Zugangs .....	20

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkt-kategorien auf EU- und nationaler Ebene .....	11
Abbildung 2: Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens.....	13
Abbildung 3: Hersteller benötigen kurzfristig nach Bekanntgabe des EU-PICO-Festlegungen Informationen zum nationalen PICO und notwendigen Zusatzanalysen, um die Planungssicherheit zu erhöhen .....	15

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Regelungsbedarf zur umfassenden Nutzung des JCA-Berichts....	9
Tabelle 2: Übersicht Regelungsbedarf zur Patientenzentrierung der Endpunkte.....	11
Tabelle 3: Übersicht Regelungsbedarf zur Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens.....	14
Tabelle 4: Übersicht Regelungsbedarf zur Stärkung der nationalen G-BA-Beratung...	16
Tabelle 5: Übersicht Regelungsbedarfs in Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung zur Reduktion der Anforderungen an die nationalen Analysen .....	19

## 1 Hintergrund

Am 11. Januar 2022 trat mit der Verordnung (EU) 2021/2282 die gesetzliche Grundlage für eine gemeinsame Health Technology Assessment (HTA)-Bewertung von neuen Arzneimitteln auf europäischer Ebene in Kraft. Die europäische HTA-Bewertung soll ab Januar 2025 mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) und onkologischen Arzneimitteln starten. Ab 2028 folgen Bewertungen von Arzneimitteln gegen seltene Leiden (Orphan Drugs) und ab 2030 alle anderen Medikamente.

Die EU-HTA-Verordnung regelt die Zusammenarbeit der Mitgliedsstaaten bei den klinischen Aspekten des HTA. Für Deutschland bedeutet das: Die klinische Bewertung von Studien wird künftig auf europäischer Ebene erfolgen. Die Beurteilung des **Zusatznutzens und die Preisgestaltung** verbleiben aber wie bisher in der nationalen Zuständigkeit. Konkret müssen die Mitgliedsstaaten den europäischen HTA-Bewertungsbericht bei ihren Entscheidungen gebührend berücksichtigen, dürfen aber bei Bedarf **klinische Zusatzanalysen durchführen** und anfordern. Ein verbindlicher Mechanismus regelt die einmalige Einreichung klinischer Daten auf der europäischen Ebene, die auf nationaler Ebene nicht erneut angefragt und eingereicht werden dürfen.

Ziele der Einführung der europäischen Nutzenbewertung sind im Wesentlichen die Verbesserung der Verfügbarkeit von innovativen Therapien in der EU, die Verringerung des bürokratischen Aufwands und von Doppelarbeit durch gemeinsam durchgeführte Prozesse sowie eine zunehmende Harmonisierung der methodischen Verfahren. Die effiziente Zusammenarbeit auf europäischer Ebene soll die Wettbewerbsfähigkeit der EU stärken und die Innovationsfähigkeit der Industrie unterstützen.

Zur Erreichung dieser Ziele muss das deutsche System der Nutzenbewertung (AMNOG-Prozess) weiterentwickelt werden. Es bedarf ergänzender nationaler Regelungen und Klarstellungen, welche eine bestmögliche Verzahnung europäischer und nationaler Prozesse, die optimale Nutzung der Ergebnisse und die Planungssicherheit für Hersteller sicherstellen. Folgende Punkte sind im Rahmen der Implementierung auf nationaler Ebene erforderlich:

### *Nutzung der europäischen Bewertung (Abschnitt 2.1)*

Zur Vermeidung von Doppelarbeit müssen die Ergebnisse der europäischen Bewertung in der deutschen Nutzenbewertung umfassend genutzt werden. Folglich müssen Verwendung und Übernahme der gemeinsamen europäischen Arbeitsergebnisse im nationalen Prozess für den G-BA geregelt werden.

### *Berücksichtigung patientenzentrierter Endpunkte (Abschnitt 2.2)*

Die EU-HTA-Bewertung strebt die Harmonisierung der methodischen Anforderungen an und setzt auf patientenzentrierte Endpunkte. Deshalb muss die AMNOG-Nutzenbewertung im Einklang mit den EU-Vorgaben patientenzentriert weiterentwickelt werden. Dies erfordert eine Regelung zur Berücksichtigung von patientenzentrierten Endpunkten im AMNOG-Prozess.

### *Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens (Abschnitt 2.3)*

Eine Herausforderung für den frühen Markteintritt und damit verbundenen schnellen Start des AMNOG-Verfahrens ist die späte Verfügbarkeit des europäischen JCA-Berichts erst mehrere Wochen nach Zulassung. Die Fristen des AMNOG-Prozesses

müssen angepasst werden, um die Berücksichtigung des JCA-Berichts im G-BA-Verfahren bzw. in den Vorbereitungsprozessen der Hersteller zu gewährleisten und Gefahren für die schnelle Marktverfügbarkeit von Innovationen zu minimieren.

*G-BA-Beratungen zum nationalen PICO und Zusatzanalysen (Abschnitt 2.4)*

Für ein optimales Zusammenspiel des AMNOG-Verfahrens mit dem EU-HTA müssen die nationalen G-BA-Beratungen gestärkt werden. Es müssen zusätzliche Beratungen zum nationalen PICO und zu klinischen Zusatzanalysen mit kurzer Frist geregelt werden.

*Anforderungen von zusätzlichen Analysen (Abschnitt 2.5)*

Für die Erhöhung der Effizienz und die Reduzierung des bürokratischen Aufwands im europäischen HTA bedarf es einer Reduzierung der derzeit umfangreichen nationalen Analyse-Anforderungen, auf solche, die einen klaren Mehrwert für die Nutzenbewertung haben.

*Absicherung des Orphan-Drug-Zugangs (Abschnitt 2.6)*

Die Orphan-Drug-Regelung im AMNOG muss auch zukünftig im Kontext von EU-HTA erhalten bleiben. Die Anwendung der Regelung ist auf Grundlage der europäischen klinischen Bewertung einwandfrei möglich. Es besteht kein Handlungsbedarf für eine regulatorische Anpassung.

Der Handlungsbedarf, die Lösungsvorschläge zur konkreten Umsetzung und der notwendige Regelungsbedarf für die nationale Implementierung der genannten Prioritäten werden im Folgenden dargestellt.

## 2 Weiterentwicklung der Nutzenbewertung

### 2.1 Nutzung der europäischen Bewertung

#### 2.1.1 Problemstellung und Handlungsbedarf

Im Rahmen von EU-HTA müssen Hersteller umfangreiche Daten, Analysen und Nachweise in einem EU-HTA-Dossier einreichen. Diese Unterlagen sind Grundlage für die gemeinsame klinische Bewertung auf europäischer Ebene, die im Joint Clinical Assessment-Report (JCA-Bericht) veröffentlicht werden. Die Mitgliedsstaaten sollen den JCA-Bericht in angemessener Weise in ihren HTA-Verfahren berücksichtigen, dürfen aber bei Bedarf klinische Zusatzanalysen durchführen und anfordern. Die Mitgliedsstaaten treffen weiterhin souveräne Entscheidungen zum Zusatznutzen und zur Preisfestlegung.

Die Zusammenarbeit auf europäischer Ebene ist auf die Vermeidung von Doppelarbeit und die Schaffung effizienter Verfahren mit verringriger Bürokratie ausgerichtet. Dieses soll die Wettbewerbsfähigkeit der EU, die Innovationsfähigkeit des Gesundheitssektors und den verbesserten Zugang von Patienten zu neuen Medikamenten in der EU fördern. Nur wenn europäische und nationale Prozesse bestmöglich verzahnt werden und die Arbeit effizient aufeinander aufbaut, können Doppelarbeit und Bürokratie verringert werden. Deshalb bedarf es einer umfassenden Nutzung der europäischen Bewertung in den nationalen Prozessen mit möglichst minimalen nationalen klinischen Zusatzanalysen.

Aktuell fehlt ein klares Bekenntnis zur umfassenden Verwendung der europäischen HTA-Bewertung und Minimierung von Zusatzanalysen durch die deutschen HTA-Institutionen. Die Debatte deutet im Gegenteil auf die Intention einer tiefgehenden Re-Evaluierung der europäischen HTA-Bewertung, welche durch weitreichende Forderungen von nationalen klinischen Zusatzanalysen ergänzt werden könnte. Die daraus resultierende Doppelarbeit würde zu Ineffizienzen führen, die Bürokratie erhöhen und schlussendlich die gesteckten Ziele der EU-Zusammenarbeit verfehlten. Es bedarf einer Klarstellung, die europäische HTA-Bewertung in den nationalen HTA-Prozessen heranzuziehen.

#### 2.1.2 Lösung

Es erfolgt eine gesetzliche Klarstellung, dass auch die europäische Bewertung, also das EU-HTA-Dossier der Hersteller sowie die europäische HTA-Bewertung (JCA-Bericht), Grundlage für die AMNOG-Nutzenbewertung ist und diese heranzuziehen sind.

### 2.1.3 Regelungsbedarf

Folgende Aspekte müssen in der AM-NutzenV angepasst werden:

Tabelle 1: Übersicht Regelungsbedarf zur umfassenden Nutzung des JCA-Berichts

Regelungsinhalt	Anzupassende Vorschriften
<ul style="list-style-type: none"><li>Die europäische Datengrundlage (EU-HTA-Dossier) und die europäische HTA-Bewertung (JCA-Bericht) sind Grundlage der Nutzenbewertung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>§ 7 (1) AM-NutzenV</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Die europäische Datengrundlage (EU-HTA-Dossier) und die europäische HTA-Bewertung (JCA-Bericht) sind in der Nutzenbewertung heranzuziehen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>§ 7 (2) AM-NutzenV; Einfügen eines Absatzes (2b)</li></ul>

## 2.2 Berücksichtigung patientenzentrierter Endpunkte

### 2.2.1 Problemstellung und Handlungsbedarf

Die Nutzenbewertung von neuen Medikamenten beruht auf Endpunkten, welche den Nutzen für den Patienten erfassen sollen. Die EU-HTA-Bewertung strebt die Harmonisierung der methodischen Verfahren innerhalb der EU an, inkl. der Anforderungen für Endpunkte. Denn eine Italienerin ist nicht anders krank als eine Belgierin, und ein Spanier profitiert nicht anders von einer Arzneimitteltherapie als ein Österreicher.

In der deutschen Nutzenbewertung werden nur bestimmte, sog. patientenrelevante Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt. Diese umfassen die für Patienten wichtigen Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Empfindungen („feelings“) und Funktionen. Jedoch beschreitet Deutschland mit dieser selektiven Festlegung einen Sonderweg. Die Definition lässt weitere für Patienten wichtige Bereiche außen vor, die für einen ganzheitlichen, „patientenzentrierten“ EU-HTA-Ansatz notwendig wären.

Die europäische HTA-Bewertung verfolgt dagegen einen patientenzentrierten HTA-Ansatz<sup>1</sup>, der wissenschaftlich etabliert ist<sup>2</sup>. Der Begriff „patientenzentrierte Ergebnisse“ berücksichtigt neben den in Deutschland festgelegten Dimensionen auch Ergebnisse zu Überzeugungen, Präferenzen und Bedürfnissen der Patienten als bewertungsrelevante Nutzenaspekte. Dies schafft die Grundlage für einen umfassenden Blick auf den möglichen Nutzen von Therapien mit Endpunkten, die von Patienten als wichtig für die Art und Weise, wie sie eine Krankheit oder deren Behandlung erleben, angegeben werden. Der patientenzentrierte Ansatz kann deshalb gegenüber der nationalen Situation die Rolle der Patienten im HTA stärken und zu einer Verbesserung der Versorgung, im Sinne der Patientenzentrierung, beitragen.

Mit Festhalten an der nationalen Praxis würde die Zielsetzung zunehmender Harmonisierung von methodischen Verfahren nicht erreicht. Den potenziellen Vorteilen des patientenzentrierten Ansatzes für die Verbesserung der Versorgung und die Stärkung der Rolle des Patienten bliebe der Weg versperrt. Deshalb besteht Handlungsbedarf, die AMNOG-Nutzenbewertung patientenzentriert im Einklang mit den EU-Vorgaben weiterzuentwickeln. Es bedarf einer Klarstellung, dass die Anforderungen an bewertungsrelevante Endpunkte in der nationalen Nutzenbewertung „patientenzentriert“ sein sollen und entsprechend den EU-Vorgaben zu erweitern sind.

?

<sup>1</sup> EUnetHTA 21 D4.4 Outcomes (Endpoints) Version 1.0 as of 25.01.2023, [www.eunethhta.eu](http://www.eunethhta.eu)

<sup>2</sup> Bardes C. L. (2012). Defining “patient-centered medicine.” The New England Journal of Medicine, 366, 782-783; Frank L., Basch E., Selby J. V. (2014). The PCORI perspective on patient-centered outcomes research. The Journal of the American Medical Association, 312, 1513-1514.

	EU: patient-centered outcomes	AM-NutzenV (& Verfahrens- ordnung)	IQWiG Methodenpapier Version 7.0
Mortalität	✓	✓	✓
Morbidität	✓	✓	✓
QoL	✓	✓	✓
Nebenwirkungen/Sicherheit	✓	✓	✓
Empfindungen (feelings)	✓	✗	✓
Überzeugungen (beliefs)	✓	✗	✗
Präferenzen	✓	✗	✗
Bedürfnisse (needs)	✓	✗	✗
Funktionen und Aktivitäten	✓	✗	✓

Abbildung 1: Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunktkatoren auf EU- und nationaler Ebene

### 2.2.2 Lösung

Es erfolgt eine gesetzliche Änderung zur Nutzung „patientenzentrierter“ anstatt „patientenrelevanter“ Endpunkte in der AMNOG Nutzenbewertung. Entsprechend erfolgen eine gesetzliche Konkretisierung und Erweiterung der Kategorien für bewertungsrelevante Endpunkte um die Empfindungen, Überzeugungen, Präferenzen und Bedürfnisse und Funktionen der Patienten.

### 2.2.3 Regelungsbedarf

Folgende Aspekte müssen im SGB V sowie in der AM-NutzenV angepasst werden:

Tabelle 2: Übersicht Regelungsbedarf zur Patientenzentrierung der Endpunkte

Regelungsinhalt	Anzupassende Vorschriften
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ersetzung des Begriffs „patientenrelevanter Endpunkt“ durch „patientenzentrierter Endpunkt“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ 35a (3b) Satz 4 SGB V</li> <li>§ 2 (3) AM-NutzenV</li> <li>§ 5 (2) Satz 3 AM-NutzenV</li> <li>§ 5 (5) Satz 1 und 3 AM-NutzenV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erweiterung der bewertungsrelevanten Endpunktkatoren um „Empfindungen“, „Überzeugungen“, „Präferenzen“, „Bedürfnisse“ und „Funktionen“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ 2 (3) AM-NutzenV</li> <li>§ 5 (7) AM-NutzenV</li> </ul>

## 2.3 Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens

### 2.3.1 Problemstellung und Handlungsbedarf

Hersteller können neue Medikamente in Deutschland unmittelbar nach Erteilung der Zulassung in den Verkehr bringen. Zeitgleich startet hierfür das G-BA-Verfahren mit der Einreichung der Unterlagen durch den Hersteller. Bei einer Indikationserweiterung sind die Unterlagen 28 Tage nach Zulassung vorzulegen. Diese Regelungen erlauben die schnelle Marktverfügbarkeit von Innovationen.

Durch die in der Verordnung (EU) 2021/2282 enthaltenen Fristen, wird die Verfügbarkeit des finalen JCA-Berichts ca. 40 Tage nach Zulassung erwartet (Artikel 10 – 12 Verordnung (EU) 2021/2282), da der JCA-Bericht spätestens 30 Tage nach der Zulassung (*EC decision*) plus einer weiteren 10-tägigen verfahrenstechnischen Prüfung des Berichts durch die EU-Kommission zu veröffentlichen ist.

Bei einem zügigen Inverkehrbringen neuer Medikamente innerhalb der ersten 40 Tage nach Zulassung liegt demnach der JCA-Bericht noch nicht vor. Zum Zeitpunkt des Beginns des nationalen Verfahrens würden demnach dem G-BA wichtige Grundlagen seiner Bewertung noch nicht zur Verfügung stehen. Ebenso könnte der JCA-Bericht bei der Vorbereitung des nationalen Dossiers durch den Hersteller nicht berücksichtigt werden. Das unpräzise Ineinandergreifen von europäischen und nationalen Verfahren birgt Gefahren für die unmittelbare Marktverfügbarkeit von Innovationen in Deutschland.

Deshalb besteht Handlungsbedarf, die Fristen des nationalen Verfahrens an die Vorgaben der EU-HTA-Verordnung anzupassen, um die zeitgerechte Berücksichtigung des JCA-Berichts im G-BA-Verfahren und in den Vorbereitungsprozessen für ein qualitativ hochwertiges Dossier des Herstellers zu gewährleisten und gleichzeitig die schnelle Marktverfügbarkeit zu unterstützen. Bewährte AMNOG-Strukturen und Prozesse sollen dabei weitestgehend beibehalten werden, um die Gleichheit für Verfahren, die nicht dem EU-HTA unterliegen, sicherzustellen.

### 2.3.2 Lösung

Der G-BA-Verfahrensbeginn wird an die Veröffentlichung des JCA-Berichts geknüpft, für Medikamente, welche bis zur Verfügbarkeit des JCA-Berichts in den Markt gebracht werden. Ein zusätzlicher Handlungszeitraum von 28 Tagen für die Vorbereitung der vorzulegenden Unterlagen des Herstellers wird gewährt. Dabei wird für diese frühzeitig eingeführten Medikamente der Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom Zeitpunkt des Verfahrensbeginns entkoppelt. Für alle anderen Medikamente, die später in den Markt gebracht werden, ergibt sich keine Änderung.

Durch die Verzögerung des G-BA-Verfahrensbeginns, kommt es zu einer Verschiebung des AMNOG-Verfahrens, um sicherzustellen, dass der JCA-Bericht zum Verfahrensstart vorliegt. Durch die Gewährung eines Handlungszeitraums von 28 Tagen nach Veröffentlichung des JCA-Berichts wird sichergestellt, dass der JCA-Bericht in der nationalen Dossier-Vorbereitung des Herstellers berücksichtigt werden kann, um eine qualitativ hochwertige Evidenzaufbereitung zu ermöglichen.

Auch bei einer Indikationserweiterung wird der G-BA-Verfahrensbeginn an die Veröffentlichung des JCA-Berichts geknüpft und ein zusätzlicher Handlungszeitraum von 28 Tagen gewährt.

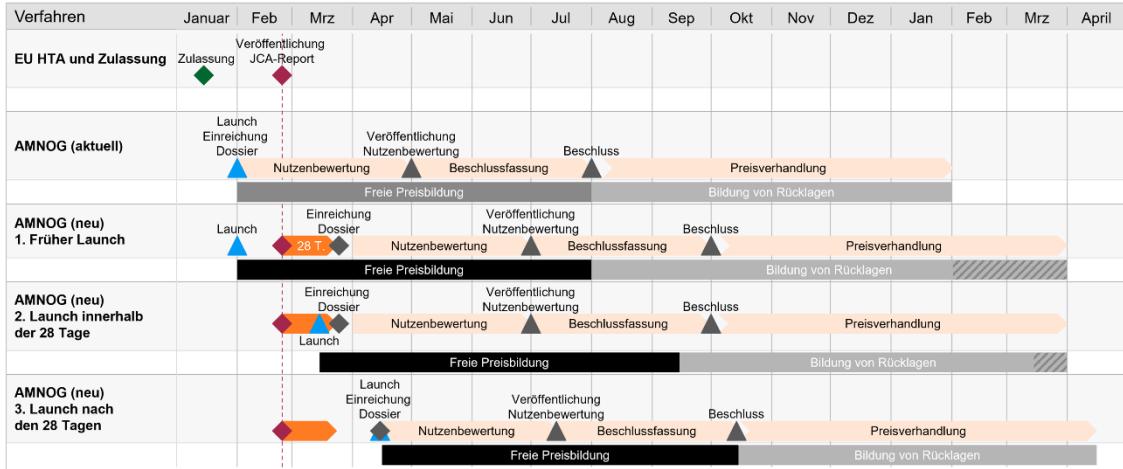
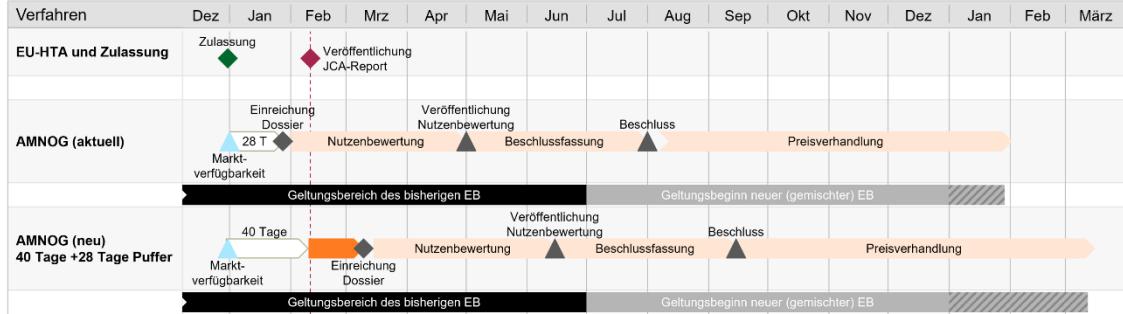
**A. Erstmaliges Inverkehrbringen****B. Indikationserweiterung**

Abbildung 2: Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens

Abbildung 2 veranschaulicht die verschiedenen Szenarien im Vergleich zu den aktuellen AMNOG-Fristen für erstmaliges Inverkehrbringen (A) sowie für Indikationserweiterungen (B).

*Erstmalige Inverkehrbringen (Abbildung 2, A):*

- Bei einem frühen Inverkehrbringen (vor Veröffentlichung des JCA-Berichts) beginnt das G-BA Verfahren mit der Vorlage der Unterlagen durch den Hersteller spätestens 28 Tage nach Veröffentlichung des JCA-Berichts. Das G-BA Verfahren verschiebt sich entsprechend nach hinten. Die 6-monatige freie Preisbildung ist weiterhin gekoppelt an den Zeitpunkt des Inverkehrbringens. Daraus ergibt sich ein unwesentlich längerer Zeitraum, in dem Rückstellungen für die rückwirkende Gültigkeit des Erstattungsbetrages ab Monat 7 nach dem Inverkehrbringen gebildet werden müssen (2 Monate).
- Bei einem Inverkehrbringen innerhalb der 28 Tage nach Veröffentlichung des JCA-Berichts, gilt weiterhin, dass das Dossier beim G-BA 28 Tage nach der Veröffentlichung vorliegen muss. Die 6-monatige freie Preisbildung bleibt gekoppelt an den Zeitpunkt des Inverkehrbringens. Auch in diesem Szenario müssen mehr Rückstellungen gebildet werden im Vergleich zu den aktuellen Fristen.

3. Erfolgt der Launch später als 28 Tage nach Veröffentlichung des JCA-Berichts, gilt wie bisher, dass das Dossier zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens beim G-BA vorliegen muss.

*Indikationserweiterung (Abbildung 2, B):*

Mit dem EU-HTA sollte das Dossier bei einer Indikationserweiterung ebenfalls spätestens 28 Tage nach Veröffentlichung des JCA-Berichts beim G-BA vorliegen und damit das nationale Verfahren begonnen werden.

Für alle vier Szenarien gilt wie gewohnt ein Verfahrensstart zum nächsten 1. oder 15. des Monats, und es gelten die bekannten Verfahrens- und Zeitabläufe (3 Monate Nutzenbewertung, 3 Monate G-BA-Beschluss und 6 Monate Preisverhandlung).

### 2.3.3 Regelungsbedarf

Folgende Aspekte müssen in § 35a SGB V und in der AM-NutzenV angepasst werden:

Tabelle 3: Übersicht Regelungsbedarf zur Anpassung der Fristen des G-BA-Verfahrens

Regelungsinhalt	Anzupassende Vorschriften
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verknüpfung des Verfahrensbeginns an die Veröffentlichung des JCA-Berichts für Inverkehrbringen</li> <li>• Ein zusätzlicher Handlungszeitraum von 28 Tagen für die Vorbereitung der vorzulegenden Unterlagen durch den Hersteller wird gewährt.</li> <li>• Verknüpfung des Verfahrensbeginns an die Veröffentlichung des JCA-Berichts für Anwendungsgebietserweiterungen</li> <li>• Ein zusätzlicher Handlungszeitraum von 28 Tagen für die Vorbereitung der vorzulegenden Unterlagen durch den Hersteller wird gewährt für Anwendungsgebietserweiterungen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• § 35a (1) SGB V</li> <li>• § 4 (3) AM-NutzenV</li> </ul>

## 2.4 G-BA-Beratungen zum nationalen PICO und Zusatzanalysen

### 2.4.1 Problemstellung und Handlungsbedarf

Die EU-HTA-Verordnung regelt die einmalige Einreichung klinischer Daten auf der europäischen Ebene, die auf nationaler Ebene nicht erneut angefragt und eingereicht werden dürfen. Mitgliedsstaaten übermitteln hierfür Ihre Anforderungen an den Bewertungsumfang, insbesondere bezüglich der Parameter Patientenpopulation (P), Intervention (I), Komparator (comparator, [C]), und Endpunkten (outcome, [O]). Der Bewertungsumfang (PICO) der Mitgliedsstaaten wird auf europäischer Ebene konsolidiert und ist die Grundlage für die klinische EU-Bewertung.

Zusätzlich zur EU-Bewertung dürfen Mitgliedsstaaten ergänzende klinische Bewertungen durchführen und hierfür zusätzliche Informationen anfordern. Dies kann z. B. Patientengruppen, Komparatoren oder gesundheitsbezogene Endpunkte, die nicht bereits Bestandteil des JCA-Berichts sind, oder auch andere Methoden betreffen. Hersteller müssen sich deshalb darauf vorbereiten, Zusatzanalysen im Rahmen eines nationalen Dossiers einzureichen. Diese hängen auch maßgeblich vom nationalen PICO ab, welches vom G-BA auf die EU-Ebene übermittelt wird.

Herstellern fehlt Planungssicherheit bezüglich der nationalen klinischen Zusatzanalysen sowie des nationalen PICOs, welches im Europäischen Bewertungsumfang nicht erkennbar ist. So ist bspw. unklar, welche Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise im Rahmen möglicher Nachforderungen auf die Hersteller zukommen können. Insbesondere sind aber die übermittelten nationalen PICO-Festlegungen unklar, sowie die Auswirkungen von möglichen Abweichungen zwischen dem nationalen und dem konsolidierten europäischen Bewertungsumfang.

Informationen, die die Planungssicherheit erhöhen, müssen dem Hersteller rechtzeitig zugehen, um eine qualitativ hochwertige Dossier-Vorbereitung zu ermöglichen. Hersteller benötigen kurzfristig nach Bekanntgabe des europäischen Bewertungsumfangs im „Scoping“-Prozess diese Informationen (Abbildung 3). Nur auf diese Weise kann die bestmögliche Darstellung der Evidenz und somit eine nationale Nutzenbewertung von höchster Qualität gewährleistet werden.

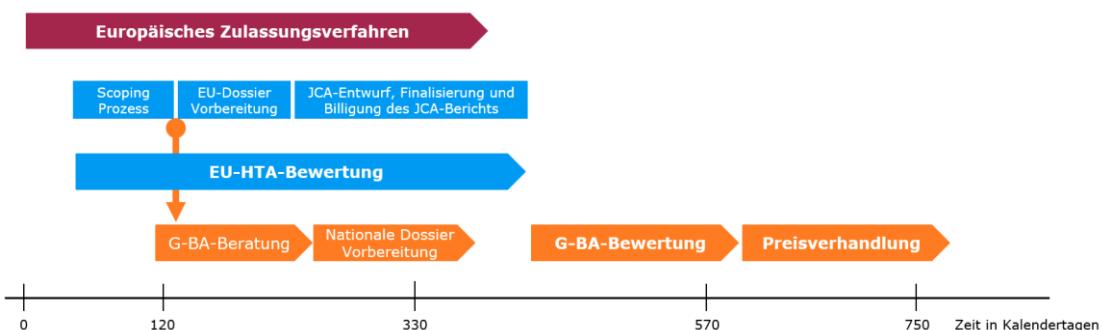


Abbildung 3: Hersteller benötigen kurzfristig nach Bekanntgabe des EU-PICO-Festlegungen Informationen zum nationalen PICO und notwendigen Zusatzanalysen, um die Planungssicherheit zu erhöhen

## 2.4.2 Lösung

Für die Hersteller wird ein Rechtsanspruch auf eine Beratung zum nationalen Bewertungsumfang (PICO) sowie klinischen Zusatzanalysen im Rahmen von EU-HTA etabliert. Diese Beratung soll auf Antrag des Herstellers stattfinden und den bestehenden Beratungsanspruch nicht ersetzen, sondern ergänzen.

Der Rechtsanspruch auf eine Beratung zum nationalen Bewertungsumfang (PICO) sowie nationalen klinischen Zusatzanalysen soll eine Beratung innerhalb von vier Wochen nach Einreichung der Unterlagen umfassen, um den zeitlichen Anforderungen gerecht zu werden.

## 2.4.3 Regelungsbedarf

Folgende Aspekte in § 35a SGB V und in der AM-NutzenV sind anzupassen:

Tabelle 4: Übersicht Regelungsbedarf zur Stärkung der nationalen G-BA-Beratung

Regelungsinhalt	Anzupassende Vorschriften
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rechtsanspruch für Beratungen zum nationalen Bewertungsumfang (PICO) und nationalen Zusatzanalysen in Ergänzung zum EU-HTA</li> <li>Konkretisierung der Frist (4 Wochen) für die zusätzliche Beratung zur Nutzenbewertung im Rahmen des EU-HTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ 35a (7) Satz 1 SGB V</li> <li>§ 8 (2) Satz 3 AM-NutzenV (Folgeanpassung)</li> <li>§ 8 (2) Satz 5 AM-NutzenV</li> </ul>

## 2.5 Anforderungen von zusätzlichen Analysen

### 2.5.1 Problemstellung und Handlungsbedarf

Der Umfang möglicher nationaler klinischer Zusatzanalysen ergibt sich grundlegend aus den nationalen Anforderungen der einzureichenden Unterlagen. Die deutschen Anforderungen sind außerordentlich umfangreich, übersteigen das Maß in anderen europäischen Systemen und bergen das Risiko weitreichender Zusatzanalysen in Ergänzung zum europäischen HTA-Bewertungsbericht.

Es bestehen begründete Zweifel an der Notwendigkeit einiger Teile dieser Anforderungen für den deutschen AMNOG-Prozess. **77 % der von den Herstellern vorgelegten Analysen bleiben im Rahmen der Nutzenbewertung unberücksichtigt.** Dabei zeigen sich die Zweifel insbesondere bezüglich des Erkenntniswerts von Subgruppenanalysen, Kaplan-Meier-Plots, Sensitivitätsanalysen, bestimmten Sicherheits-Analysen (SOC/PT) sowie zusätzlichen Datenschnitten, welche zu 86 %, 77 %, 61 % und 48 % unberücksichtigt bleiben<sup>3</sup>.

Die Forderungen von nicht berücksichtigten Informationen erhöht die Ineffizienz der Nutzenbewertung und den bürokratischen Aufwand für Hersteller. Im Rahmen von EU-HTA besteht die Gefahr, dass diese Ineffizienzen den europäischen Prozess aufblähen. Deshalb besteht Handlungsbedarf die nationalen Anforderungen auf die Analysen zu begrenzen, die einen klaren Mehrwert für die Nutzenbewertung haben.

### 2.5.2 Lösung

Die nationalen Anforderungen an Analysen für die Nutzenbewertung werden auf notwendige Analysen reduziert. Die Anforderungen werden in den Bereichen Subgruppenanalysen, Datenschnitte, Kaplan-Meier-Plots sowie unerwünschte Ereignisse (SOC/PT) angepasst.

#### *Subgruppenanalysen*

Aktuelle Anforderung: Subgruppenanalysen sollen für a priori geplante und im Studienprotokoll festgelegte Merkmale für alle patientenrelevante Endpunkte vorgelegt werden sowie für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte.

Zukünftig soll gelten: Subgruppenanalysen sollen nur noch für begründete Merkmale (klinische, pharmakologische oder mechanistische Rationale) und für zentrale Endpunkte berichtet werden. Diese Auswahl soll Gegenstand der G-BA-Beratung sein und vom Hersteller begründet werden. Die Anforderung zur Vorlage von Subgruppenanalysen für a priori geplante und im Studienprotokoll festgelegte Merkmale für alle Endpunkte entfällt. Ebenso entfällt die Anforderung zur Vorlage von Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.

#### *Datenschnitte*

Aktuelle Anforderung: Datenschnitte sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden.

Zukünftig soll gelten: Es muss nur der Datenschnitt mit dem höchsten Informationsgehalt dargestellt werden. Für zentrale Endpunkte sollen weitere Datenschnitte gezeigt werden,

<sup>3</sup> AMNOG-Dossiervorlagen: Eine Reduzierung wäre nötig | vfa

sofern dadurch ein Informationsgewinn erreicht wird. Es resultiert daraus keine Verpflichtung, weitere Endpunkte für den Datenschnitt vorzulegen.

#### *Ergebnis-Plots*

Aktuelle Anforderung: Für alle Ereigniszeitanalysen sollen Kaplan-Meier-Plots dargestellt werden.

Zukünftig soll gelten: Kaplan-Meier-Plots sollen nur für zentrale Endpunkte mit statistisch signifikantem Ergebnis dargestellt werden.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Aktuelle Anforderung: Angaben zu den Sicherheitsendpunkten, insbesondere für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit den folgenden Schwellenwerten:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zukünftig soll gelten: Die bisher geltenden Schwellenwerte werden entfernt und durch das folgende Regelung ersetzt:

- Die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sollen nur deskriptiv (ohne Effektschätzer, d. h. ausschließlich Patientenzahlen) dargestellt werden.
- Ein statistischer Vergleich soll nur für auffällige unerwünschte Ereignisse erfolgen. Der Hersteller soll die Auswahl begründen.

### 2.5.3 Regelungsbedarf

Die folgenden Aspekte müssen in der Anlage der VerfO des G-BA (Dossiervorlage) angepasst werden:

Tabelle 5: Übersicht Regelungsbedarfs in Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung zur Reduktion der Anforderungen an die nationalen Analysen

Regelungsinhalt	Anzupassende Vorschriften
<ul style="list-style-type: none"> <li>Subgruppenanalysen sollen für begründete Merkmale und zentrale Endpunkte vorgelegt werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren</li> <li>4.3.1.3.2 Subgruppen – RCT</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nur ein Datenschnitt mit dem höchsten Informationsgehalt soll dargestellt werden.</li> <li>Ein weiterer Datenschnitt kann für Einzelendpunkte vorgelegt werden, ohne alle anderen Endpunkte des Datenschnitts zu präsentieren.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.3.1.3.1 &lt;Endpunkt xxx&gt; – RCT</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaplan-Meier-Plots sollen nur für zentrale Endpunkte mit statistisch signifikantem Ergebnis dargestellt werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.3.1.3.1 &lt;Endpunkt xxx&gt; – RCT</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwellenwerte zur Darstellung von Unerwünschten Ereignissen (SOC/PT) entfallen</li> <li>Ausschließlich deskriptive Darstellung von unerwünschten Ereignissen (SOC/PT)</li> <li>Statistischer Vergleich nur für auffällige unerwünschten Ereignisse (SOC/PT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4.3.1.3.1 &lt;Endpunkt xxx&gt; – RCT</li> </ul>

## 2.6 Absicherung des Orphan-Drug-Zugangs

Mit der EU-HTA-Verordnung werden ab 2025 auch Arzneimittel gegen seltene Leiden (Orphan Drugs) auf europäischer Ebene bewertet, welche gleichzeitig onkologische Indikationen adressieren oder als ATMP zugelassen werden. Die Verordnung sieht vor, dass die Methodik der klinischen Bewertung an die Besonderheiten der Orphan Drugs angepasst wird.

Orphan Drugs therapieren schwere Erkrankungen, die einen hohen medizinischen Bedarf adressieren, wobei nur sehr wenige Patienten für Studien zur Verfügung stehen und die Mechanismen hinter den Erkrankungen nur selten ausreichend erforscht sind. Deshalb wird die Entwicklung der Orphan Drugs mit der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 auf der Ebene der Europäischen Union gefördert.

Orphan Drugs unterliegen deshalb auch im AMNOG einer gesonderten Regelung, die deren Besonderheiten in der Evidenzgenerierung Rechnung trägt. Der Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt bereits mit der Zulassung als belegt. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien. Erst bei Überschreiten einer Umsatzschwelle von 30 Mio. Euro innerhalb der letzten 12 Kalendermonate ist eine Vollbewertung gegenüber der Vergleichstherapie vorgesehen.

Die Orphan-Drug-Regelung im AMNOG kann so eine sehr hohe Verfügbarkeitsrate in der deutschen Versorgungslandschaft sicherstellen. Dazu setzt sie in guter Verzahnung mit der Europäischen Verordnung (EG) Nr. 141/2000 zu Orphan Drugs notwendige Anreize zur Entwicklung weiterer Medikamente für die bekannten 8.000 seltenen Erkrankungen, die bisher nur zu einem Bruchteil behandelbar sind.

Die Orphan-Drug-Regelung im AMNOG muss auch zukünftig im Kontext von EU-HTA weiter erhalten bleiben. Die Anwendung der Regelung ist auf Grundlage der Europäischen klinischen Bewertung einwandfrei möglich. Es besteht kein Handlungsbedarf für eine regulatorische Anpassung.

? ↴