

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Position der AkdÄ zum Vorschlag für eine
Verordnung des Europäischen Parlaments
und des Rates über die Bewertung von
Gesundheitstechnologien und zur Änderung
der Richtlinie 2011/24/EU**

Berlin, den 05.04.2018

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Die Europäische Kommission (EC) hat am 31. Januar 2018 einen Vorschlag für eine europäische Verordnung über die Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment, HTA) vorgelegt, der in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) eine zentralisierte Nutzenbewertung von medizinischen Verfahren (Arzneimittel aus zentralisierten Zulassungsverfahren, bestimmte Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika) vorsieht. Deren Ergebnisse sollen für die Gesundheitssysteme der Mitgliedstaaten der EU bindend sein und als Grundlage für die Festlegung der Preise sowie der Kostenerstattung auf nationaler Ebene dienen. Nationale *klinische Bewertungen*¹ des Zusatznutzens dürfen nicht mehr vorgenommen werden. Nationale HTA-Institutionen sollen allerdings weiterhin nicht-klinische (z. B. wirtschaftliche, soziale und ethische) Aspekte der Gesundheitstechnologien bewerten und die für das jeweilige Gesundheitssystem relevanten Entscheidungen wie beispielweise Aufnahme der Leistungen in die nationalen Gesundheitssysteme, Preisgestaltung und Erstattung treffen können. Als Gründe des Vorschlags werden u. a. genannt: behinderter/verzerrter Marktzugang, Beeinträchtigung der unternehmerischen Planungssicherheit/Innovationstätigkeit, höhere Kosten für Unternehmen, Verzögerungen bei der Verfügbarkeit von Gesundheitstechnologien, ineffiziente Ressourcennutzung.

Der HTA-Verordnungsvorschlag (V-HTA-VO) hat vier Bereiche für die Zusammenarbeit zwischen den EU-Mitgliedern herausgearbeitet:

1. gemeinsame *klinische Bewertungen*
2. gemeinsame *wissenschaftliche Konsultationen*²
3. Identifizierung neu entstehender Gesundheitstechnologien
4. freiwillige Zusammenarbeit

¹ Nach V-HTA-VO verwendeter Begriff „klinische Bewertung“ von Gesundheitstechnologien:

S. 1: „...klinische Bewertungen, die sich i. d. R. auf eine globale Evidenzbasis stützen (z. B. weltweit durchgeführte klinische Studien bei Arzneimitteln und multinationale klinische Studien zu Medizinprodukten), ...“

S. 26: „... „klinische Bewertung“ [bezeichnet] die Zusammenstellung und Prüfung der verfügbaren wissenschaftlichen Nachweise über eine Gesundheitstechnologie im Vergleich zu einer oder mehreren anderen Gesundheitstechnologien, die sich auf folgende klinische Bereiche der Bewertung von Gesundheitstechnologien stützt: Beschreibung des gesundheitlichen Problems, bei dem die Gesundheitstechnologie angewandt wird, sowie anderer Gesundheitstechnologien, die derzeit bei diesem Gesundheitsproblem angewandt werden, Beschreibung und technische Charakterisierung der Gesundheitstechnologie, relative klinische Wirksamkeit sowie relative Sicherheit der Gesundheitstechnologie; ...“

² Nach V-HTA-VO verwendeter Begriff „wissenschaftliche Konsultationen“:

S. 4: „...gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen, die der Beratung von Entwicklern von Gesundheitstechnologie während der Entwicklungsphase einer Technologie dienen, zu den Zielsetzungen der damit zusammenhängenden EU-Rechtsvorschriften über klinische Prüfungen beitragen, mit denen sichergestellt werden soll, dass die bei solchen klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse belastbar sind und sowohl dem Patientenwohl als auch der öffentlichen Gesundheit zugutekommen.“

S. 16: „Die gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen, gemeinhin als „frühzeitige Dialoge“ bezeichnet, gestatten einem Entwickler in der Entwicklungsphase einer Gesundheitstechnologie den Rat von HTA-Behörden und -Gremien in Bezug auf die Daten und das Belegmaterial zu suchen, deren Vorlage im Rahmen einer möglichen künftigen gemeinsamen klinischen Bewertung vermutlich verlangt werden wird.“

Position der AkdÄ zum HTA-Verordnungsvorschlag (V-HTA-VO)

Die AkdÄ hält den Verordnungsvorschlag über die *klinische Bewertung* von Gesundheitstechnologien auf europäischer Ebene mit Blick auf die Vermeidung von Doppelarbeit und Ressourcenbündelung grundsätzlich für nachvollziehbar.

Die Mitgliedstaaten werden im Verordnungsvorschlag verpflichtet, keine eigenständigen *klinischen Bewertungen* von Gesundheitstechnologien vorzunehmen, die im Sinne der Verordnung bereits bewertet bzw. für eine *klinische Bewertung* vorgesehen sind (Artikel 8 V-HTA-VO). Zudem ist eine Verpflichtung vorgesehen, erstellte Bewertungsberichte bzw. deren Ergebnisse auf nationaler Ebene zu verwenden.

Dieses Verbot eigenständiger *klinischer Bewertungen* durch einen Mitgliedstaat stellt einen Eingriff in die Souveränität der Mitgliedstaaten dar und wird deshalb von der AkdÄ abgelehnt.

So kann eine bindende Harmonisierung ohne Transparenz über Kriterien und Verfahren der HTA (Artikel 11, 16, 22, 23 V-HTA-VO) nicht akzeptiert werden. Der Prozess einer Vereinheitlichung auf der Basis von Freiwilligkeit wäre ein erster Schritt, dem anschließend Harmonisierungsüberlegungen folgen könnten: Freiwilligkeit vor Bindung (vgl. auch Artikel 19 V-HTA-VO).

Insgesamt zeichnet sich die Verordnung durch ein hauptsächlich an den Interessen der gesundheitstechnologieherstellenden Unternehmen orientiertes HTA-Verfahren aus. Ob und in welchem Umfang bestehende und bewährte Verfahren und die diesbezüglichen Erfahrungen aus den Mitgliedsstaaten berücksichtigt werden, ist nicht klar zu erkennen.

Im Nachfolgenden wird die Position der AkdÄ zu wesentlichen Aussagen des V-HTA-VO dargelegt:

- **gemeinsame *klinische Bewertungen* und *wissenschaftliche Konsultationen*:** detaillierte Verfahrensvorschriften und eine ausgestaltete wissenschaftliche Methodik hierfür fehlen (Bewertungskriterien, Datengrundlagen); dem Austausch im Rahmen des „scientific advice“ (Koordination der Vorgaben für HTA-Bewertungen mit Zulassungsstudien) kommt zu diesem Zweck aber eine Schlüsselrolle zu
- **Transparenz und Unabhängigkeit:** ungenügende Transparenz bzgl. Daten/Zugang zu Daten (IT-Portal) und Bewertungs-/Konsultationsprozess sowie fehlende Definitionen bzgl. der involvierten Gruppen und des Umgangs mit Interessenkonflikten; eine Einbeziehung der Unternehmen in den HTA-Bewertungsprozess wird abgelehnt
- **Finanzierung:** jegliche finanzielle Beteiligung der *Entwickler von Gesundheitstechnologien* ist abzulehnen
- **Rolle der EC:** ihre mögliche Einflussnahme auf den wissenschaftlichen Bewertungsprozess ist inakzeptabel

1. Gemeinsame *klinische Bewertungen* und *wissenschaftliche Konsultationen*

Qualität und Umfang der zu bewertenden Daten

Ein einheitlicher Standard für die vergleichende Bewertung auf EU-Ebene existiert derzeit nicht. Eine Harmonisierung könnte nur dann erreicht werden, wenn eine gemeinsame Standardtherapie festgelegt und anhand evidenzbasierter Kriterien ständig überprüft wird. Dies erscheint aufgrund der derzeitigen Entwicklungen unrealistisch. Bisherige Untersuchungen (Policy Department A 2015) lassen vermuten, dass in allen Ländern, die eine nationale Nutzenbewertung für Arzneimittel durchführen, die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Standard Care“ – unterschiedlich definiert – ist. Für ein hohes Qualitätsniveau bei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln müssen diese auf der Basis adäquater methodischer Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt werden und hierfür patientenrelevante Endpunkte die Grundlage sein.

Es ist zu befürchten, dass mit einer gemeinsamen europäischen HTA-Bewertung – auf Grundlage eines Kompromissvorschlags hinsichtlich der Kriterien für das HTA-Bewertungsverfahren – der in Deutschland erreichte Qualitätsstandard bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nicht aufrechterhalten werden kann und sich dadurch die Qualität der Arzneimittelversorgung in Deutschland verschlechtern wird.

Beispielhaft angeführt sei die durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erreichte hohe Datentransparenz, d. h. eine weitgehende Vollständigkeit der veröffentlichten Studienunterlagen, und der damit verbundene Informationsgewinn gegenüber anderen Publikationsquellen (z. B. medizinische Fachzeitschriften, Studienregisterberichte). Dies ist essenziell für eine Bewertung und betrifft insbesondere Ergebnisse zu Subgruppen in klinischen Studien sowie patientenrelevante Endpunkte (u. a. „patient-reported outcome“), über die in den üblichen Publikationsquellen meist nicht oder nur lückenhaft berichtet wird (Köhler 2015; EC 2016).

Die im letzten Jahr von unabhängigen Gesundheitsorganisationen und Arzneimittel-Bulletins (z. B. epha, ISDB, Health Action International, Ludwig Boltzmann Institut, BUKO Pharma-Kampagne) zu Recht geforderten Kriterien an die wissenschaftliche und prozedurale Ausgestaltung frühzeitiger gemeinsamer Beratungen („early dialogue“ bzw. „scientific advice“) der pharmazeutischen Unternehmer zur Planung der für die Zulassung relevanten („Pivotal“-) Studien der Phase III sollten Grundlage sein, um die benötigten Daten für HTA-Bewertungen – national wie auf EU-Ebene – zu generieren (epha 2017). Neben der Transparenz des „scientific advice“ sind eindeutige Vorgaben zwingend erforderlich sowohl hinsichtlich des Designs als auch der Durchführung und Nachbeobachtung der für die europäische Zulassung relevanten klinischen („Pivotal“-) Studien, um einen Zusatznutzen belegen zu können (Ludwig 2017).

Der V-HTA-VO greift die Notwendigkeit von frühzeitigen Beratungen bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien auf, indem gemeinsame *wissenschaftliche Konsultationen* – parallel zur wissenschaftlichen Beratung bei Arzneimittelzulassungen durch die EMA (nach Artikel 57 Absatz 1 EG-VO 726/2004) – vorgesehen sind (Artikel 12 Nr. 1 V-HTA-VO). Die Schlussfolgerungen des *wissenschaftlichen Konsultationsberichts* sollen dabei mit denen der wissenschaftlichen Beratung der EMA übereinstimmen (Artikel 13 Nr. 10 V-HTA-VO). Dies ist

zu begrüßen. Die sich daraus ergebenden Kriterien für das Studiendesign der „Pivotal“-Studien sollten jedoch bindend sein.

Bewertungsverfahren

Die Schlussfolgerungen der Bewertungsberichte dürfen sich strikt nur auf die „relativen Effekte der bewerteten Gesundheitstechnologie auf die für die Bewertung ausgewählten Ergebnisse im Bereich der Patientengesundheit; Gewissheitsgrad in Bezug auf die relativen Auswirkungen auf der Grundlage der verfügbaren Nachweise“ beziehen (Artikel 6 Nr. 5 V-HTA-VO). Hier bleibt vieles zum konkreten Prozess vage (relativ wozu; welche Bereiche der Patientengesundheit sind gemeint etc.) und wird auch im Weiteren nicht genauer benannt.

Die *wissenschaftliche Konsultation* erfolgt unter Berücksichtigung von Anmerkungen der *Entwickler von Gesundheitstechnologien* und anderer *Interessenträger* (Artikel 13 Nr. 7, 8 V-HTA-VO). Dies ist insbesondere unter dem Gesichtspunkt zu kritisieren, dass die Berichte über die Konsultationen lediglich als anonymisierte zusammenfassende Informationen in den Jahresberichten und auf der IT-Plattform veröffentlicht werden sollen. Die Berichte und die ihnen zugrundeliegenden Daten müssen in ihrem gesamten Umfang der jeweiligen zuständigen nationalen HTA-Behörde frühzeitig (mit Beginn des Verfahrens) zugänglich sein.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass detaillierte Verfahrensvorschriften und eine Methodik für gemeinsame *klinische Bewertungen* und *wissenschaftliche Konsultationen* (Artikel 11, 16, 22 V-HTA-VO) mittels Durchführungsrechtsakte von der EC erst noch ausgearbeitet werden sollen. Dies gilt ebenso für die Unterlagen und Vorschriften für die Auswahl der *Interessenträger* für gemeinsame *klinische Bewertungen* und *wissenschaftliche Konsultationen* (Artikel 17, 23 V-HTA-VO) im Wege von delegierten Rechtsakten durch die EC (Artikel 31, 32 V-HTA-VO). Bei diesen Vorschriften wird es sich um grundsätzliche Vorgaben für die Erstellung der Berichte und die Durchführung der für den Prozess entscheidenden *wissenschaftlichen Konsultationen* handeln. Ohne die Details der Durchführungs- und delegierten Rechtsakte zu kennen, ist eine Beurteilung des gesamten Verordnungsvorschlags äußerst schwierig. So müssen z. B. Fristen der Bewertungs-/Konsultationsverfahren so ausgestaltet sein, dass sie realistischerweise auch eingehalten und den wissenschaftlichen Ansprüchen genügende Prüfungen vorgenommen werden können.

2. Transparenz und Unabhängigkeit

Bewertungsverfahren

Die Zusammensetzung und Auswahlkriterien der in den gemeinsamen *klinischen Bewertungen* und gemeinsamen *wissenschaftlichen Konsultationen* involvierten Gruppen (Koordinierungsgruppe, Untergruppen, Bewerter, Mitbewerter) werden nicht genannt und es bleibt unklar, ob solche Kriterien entwickelt werden sollen (Artikel 3, 6, 13 V-HTA-VO). Dies stellt eine Möglichkeit indirekter Einflussnahmen dar. Zudem muss gewährleistet werden, dass die Bewerter bzgl. der Konsultation in jedem Fall andere sein müssen als die Bewerter bzgl. der Bewertungsberichte.

Eine Definition von Interessenkonflikten und vor allem Regeln zum Umgang mit Interessenkonflikten der am Bewertungsverfahren Beteiligten fehlen vollständig und sollten ergänzt werden.

IT-Plattform

Gleichzeitig mit einer schnellen Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln müssen ein frühzeitiger Zugang zu vollständigen Studiendaten und deren komplette Offenlegung gewährleistet sein. Sie sind Grundlage für eine evidenzbasierte Therapieentscheidung.

Mit dem operativen Kernstück des HTA-Verordnungsvorschlags – dem Aufbau einer IT-Plattform durch die EC – soll die nötige Transparenz geschaffen werden, unspezifisch ermächtigt durch Artikel 27 V-HTA-VO. Inhalt sowie Zugang zu dem IT-Portal sind damit jedoch noch nicht eindeutig definiert. Der Zugang z. B. für Ärzte, Patientenvertreter und insgesamt für die Öffentlichkeit ist im Gegensatz zur EU-Datenbank für Arzneimittel (Artikel 81 Abs. 4 VO (EU) Nr. 536/2014) nicht verbindlich vorgesehen, sondern die EC soll lediglich „dafür sorgen“.

Aus diesem Grund müssen konkrete Punkte zum Zugang der Daten wie in Artikel 81 Abs. 4 VO (EU) Nr. 536/2014 formuliert werden.

Unklar ist auch der Bezug zur IT-Plattform, die auf Grund von Artikel 40 und 80 VO 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl.EU L 158/1) eingerichtet wurde. Diese Bezugnahme ist aus zwei Gründen von Bedeutung. Zum einen sind erhebliche Schwierigkeiten beim Aufbau der technischen Infrastruktur der Datenbank aufgetreten. Sofern Plattformen aus technischen Gründen nicht funktionieren, können sie auch keine Transparenz zugunsten von Patienten schaffen. Zum anderen sind Probleme beim Zugang zu Informationen aufgrund von Geschäftsgeheimnissen bekannt geworden. Diese Kollision der Schutzgüter „Information“ und „Geheimnis“ wird im vorliegenden HTA-Verordnungsvorschlag nicht durch einen konkreten Kriterienkatalog aufgelöst, sondern der Vorschlag der EC gewährt durch eine Generalklausel („angemessener Umfang“ [Artikel 27 Abs. 2 V-HTA-VO]) einen weiten Ermessensspielraum. Wenn aber keine Transparenz für Patienten geschaffen werden kann, so droht die Bindungswirkung der Studien allein den Interessen der pharmazeutischen Unternehmer bzw. Herstellern von Medizinprodukten zu dienen und Regelungsspielräume der Mitgliedsstaaten einzuschränken.

Zudem werden für Patienten adäquate und in sinnvoller Weise aufbereitete Daten, wie z. B. in Deutschland auf gesundheitsinformation.de des IQWiG, voraussichtlich nicht zur Verfügung stehen.

Interessenträger

Die Koordinierungsgruppe soll dafür sorgen, dass die *Interessenträger* – dies sind Patienten, klinische Experten, vermutlich aber auch die Gesundheitstechnologien entwickelnden Unternehmen (hier fehlt eine genaue Definition) – auf angemessene Weise in die Arbeit der Koordinierungsgruppe einbezogen werden. Die Einbeziehung der Unternehmen in die Nutzenbewertung von Gesundheitstechnologien wird von der AkdÄ abgelehnt. Die Einbindung darf sich nur auf die Bereitstellung zusätzlicher Informationen und Daten beschränken (Artikel 3 V-HTA-VO).

Der Entwurf des Bewertungsberichts soll in Anlehnung an das Zulassungsverfahren bei der EMA dem *vorlegenden Entwickler* und weiteren *Interessenträgern* für Anmerkungen vorgelegt werden. Diese Anmerkungen sollen bei der Erstellung des endgültigen Berichts berücksichtigt werden. Der sich daraus ergebende potenzielle Einfluss von Seiten des *vorlegenden Entwicklers* ist nicht akzeptabel und wird abgelehnt (Artikel 6 V-HTA-VO).

3. Finanzierung

Der Verordnungsvorschlag macht keine genauen Angaben über die Finanzierung der gemeinsamen *klinischen Bewertungen* und *wissenschaftlichen Konsultationen* durch die EC. In Erwägungsgrund 31 (S. 25 V-HTA-VO deutsche Fassung) wird jedoch erklärt, dass zwei Jahre nach dem Ende des Übergangszeitraums über die Umsetzung dieses Verordnungsvorschlags eine Berichterstattung erfolgen soll. In diesem Bericht kann geprüft werden, ob ein Gebührensystem eingeführt werden sollte, über das sich auch die *Entwickler von Gesundheitstechnologien* an der Finanzierung der gemeinsamen Arbeiten beteiligen würden.

Eine finanzielle Beteiligung der *Entwickler von Gesundheitstechnologien* ist kategorisch abzulehnen. Eine vom *Entwickler* unabhängige Beurteilung muss gewährleistet sein. Bei der Finanzierung eines Verfahrens zur Harmonisierung von Nutzenbewertungssystemen muss unbedingt die Möglichkeit einer Beeinflussung durch ökonomische Interessen vermieden werden.

Laut Punkt 4 der Begründung (S. 11 V-HTA-VO deutsche Fassung) soll die Umsetzung des HTA-Verordnungsvorschlags keinen Einfluss auf den bestehenden mehrjährigen Finanzrahmen (2014–2020) haben. Allerdings verpflichtet Artikel 24 (S. 40 V-HTA-VO deutsche Fassung) die Union zur Kostentragung. Aus Erwägungsgrund 25 (S. 23 V-HTA-VO deutsche Fassung) geht hervor, dass die Finanzierung der zusätzlichen Untersuchungen aus dem Forschungsrahmenprogramm „Horizon 2020“ erfolgen soll. Das wäre sicher keine ausreichende Basis für eine belastbare Finanzierung dieser neuen Aufgabe.

4. Europäische Kommission (EC)

Der EC wird eine stark kontrollierende Funktion zugedacht.

Die Sitzungen der Koordinierungsgruppe werden gemeinsam von der EC und einem für bestimmte Zeit gewählten Mitglied der Koordinierungsgruppe geleitet (Artikel 3 V-HTA-VO). Hier wird deutlich, dass sich die EC die Hoheit über die Verfahren nicht nehmen lassen will – weder bzgl. der Verfahrensabläufe noch inhaltlich.

Eine Untergruppe der Koordinierungsgruppe erstellt Jahresarbeitsprogramme (u. a. zur Art der zu bewertenden Gesundheitstechnologien), die letztlich von der EC genehmigt werden sollen („trägt ihrem [der EC] Standpunkt Rechnung“) (Artikel 4 V-HTA-VO). Auch hier zeigt sich die aus Sicht der AkdÄ inakzeptable und inhaltlich nicht zielführende Kontrollfunktion der EC über die Arbeit der Koordinierungsgruppe.

Kommt die EC zu dem Schluss, dass der von der Koordinierungsgruppe genehmigte Bericht „nicht den inhaltlichen und verfahrenstechnischen Anforderungen der vorliegenden Verordnung ...“ genügt, kann sie eine Überarbeitung verlangen. Entspricht der überarbeitete Bericht weiterhin nicht den entsprechenden Anforderungen, kann die EC ablehnen, den Bericht in die *Liste der bewerteten Technologien* aufzunehmen (Artikel 7 V-HTA-VO). In diesem Fall hat der Bericht im Sinne des Verordnungsvorschlags keine Gültigkeit, ist also abgelehnt und Artikel 8 „Verwendung der Berichte über die gemeinsame klinische Bewertungen durch Mitgliedstaaten“ findet keine Anwendung. Eine verfahrenstechnische Überprüfung des Berichts durch die EC ist nachvollziehbar, eine inhaltliche auf keinen Fall, zumal hier keine Angaben zu den Überprüfungskriterien gemacht werden. Die Möglichkeit einer Einflussnahme auf den wissenschaftlichen Bewertungsprozess durch die EC ist inakzeptabel.

Literatur

European Commission: Strengthening of the EU cooperation on Health Technology Assessment (HTA): http://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_144_health_technology_assessments_en.pdf. Brüssel, 14. September 2016.

Natsis, Y: Recommendations on a new model for the provision of scientific advice: <https://epha.org/recommendations-on-a-new-model-for-the-provision-of-scientific-advice/>. European Public Health Alliance, 20. November 2017.

European Parliament; Directorate-General for Internal Policies – Policy Department A: Economic And Scientific Policy: Towards a harmonised EU assessment of the added therapeutic value of medicines. Study for the ENVI committee. http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2015/542219/IPOL_STU%282015%29542219_EN.pdf. Brüssel, Juni 2015.

Köhler M, Haag S, Biester K et al.: Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015; 350: h796.

Ludwig W-D: Zulassungsverfahren für neue Arzneimittel in Europa. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin, Heidelberg, Köln: Springer-Verlag, 2017; 33-53.