

Methodische Anforderungen: Was sind die Besonderheiten bei EU-HTA?

Dr. Beate Wieseler

22. Mai 2025

Informationsveranstaltung des G-BA: Countdown für EU-HTA - Welche Änderungen ergeben sich für das AMNOG-Verfahren?

Agenda

- Fragestellung und Dossier des EU Verfahrens
- Evidenzanforderungen auf EU Ebene
- Zusammenspiel von EU Dossier und AMNOG Dossier
- Einige Aspekte zu Endpunkten
- Aktuelle internationale Diskussion zur Methodik im Kontext von EU HTA

Inhalte der gemeinsamen Bewertung (JCA)

- Der Bericht zur Bewertung beschränkt sich auf eine Beschreibung der wissenschaftlichen Analyse folgender Aspekte
 - die **relativen Effekte** der Gesundheitstechnologie, die in Übereinstimmung mit dem **PICO-Fragestellungen** anhand von gesundheitsbezogenen Endpunkten bewertet wird
 - die **Aussagesicherheit der relativen Effekte** unter Berücksichtigung der Stärken und Schwächen der verfügbaren Nachweise
- Der Bericht enthält keine Werturteile oder Schlussfolgerungen zum gesamten klinischen Zusatznutzen
- Der Bericht soll die Entscheidung auf nationaler Ebene ermöglichen

Vollständiger Inhalt des EU Dossiers

- HTAR Artikel 9 (2) Die in Absatz 1 genannten Berichte stützen sich auf ein Dossier, das vollständige und aktuelle Informationen, Daten, Analysen und sonstige Nachweise enthält, die der Entwickler der Gesundheitstechnologie zur Bewertung der bei der Festlegung des Bewertungsumfangs ermittelten Parameter vorgelegt hat.
- (3) Das Dossier muss folgenden Anforderungen genügen:
 - a) Die vorgelegten Nachweise sind in Bezug auf die verfügbaren Studien und Daten, die zur Bewertung beitragen könnten, vollständig;
 - b) die Daten wurden nach geeigneten Methoden analysiert, um alle im Rahmen der Bewertung zu untersuchenden Fragen zu beantworten;
 - c) die Darstellung der Daten ist gut strukturiert und transparent, damit eine angemessene Bewertung innerhalb der Fristen möglich ist;
 - d) es umfasst die der vorgelegten Informationen zugrunde liegende Dokumentation, damit der Gutachter und Mitgutachter die Richtigkeit dieser Informationen überprüfen können.
- (4) Das Dossier umfasst bei Arzneimitteln die in Anhang I aufgeführten Informationen.

Aus der Begründung der Änderung der AM-NutzenV

- Mit den Anpassungen ist keine Änderung der Bewertungsmaßstäbe der deutschen Nutzenbewertung verbunden.
- Insbesondere bis zum Ende des Übergangszeitraums am 13. Januar 2030, aber auch darüber hinaus finden parallel zu den Bewertungen nach vorangegangenem JCA weiterhin rein nationale Bewertungsverfahren statt. Unter Beachtung des Gleichheitsgrundsatzes (Artikel 3 Absatz 1 des Grundgesetzes) bedürften abweichende Regelungen für Nutzenbewertungsverfahren nach vorangegangenem JCA einer sachlichen Rechtfertigung. In diesen Fällen andere Bewertungsmaßstäbe anzulegen als für rein national bewertete Arzneimittel, wird weder von der Verordnung (EU) 2021/2282 verlangt, noch erscheint es in der Sache gerechtfertigt, vor allem da die Bewertungen als Grundlage für die Vereinbarung von Erstattungsbeträgen nach § 130b SGB V auch wirtschaftliche Folgewirkungen haben können.
- Davon unberührt bleibt das längerfristige Ziel, die Erfahrungen mit EU-HTA gewinnbringend zur Weiterentwicklung der nationalen HTA-Verfahren zu nutzen.

Zusammenspiel von EU Dossier und AMNOG Dossier

EU Dossier

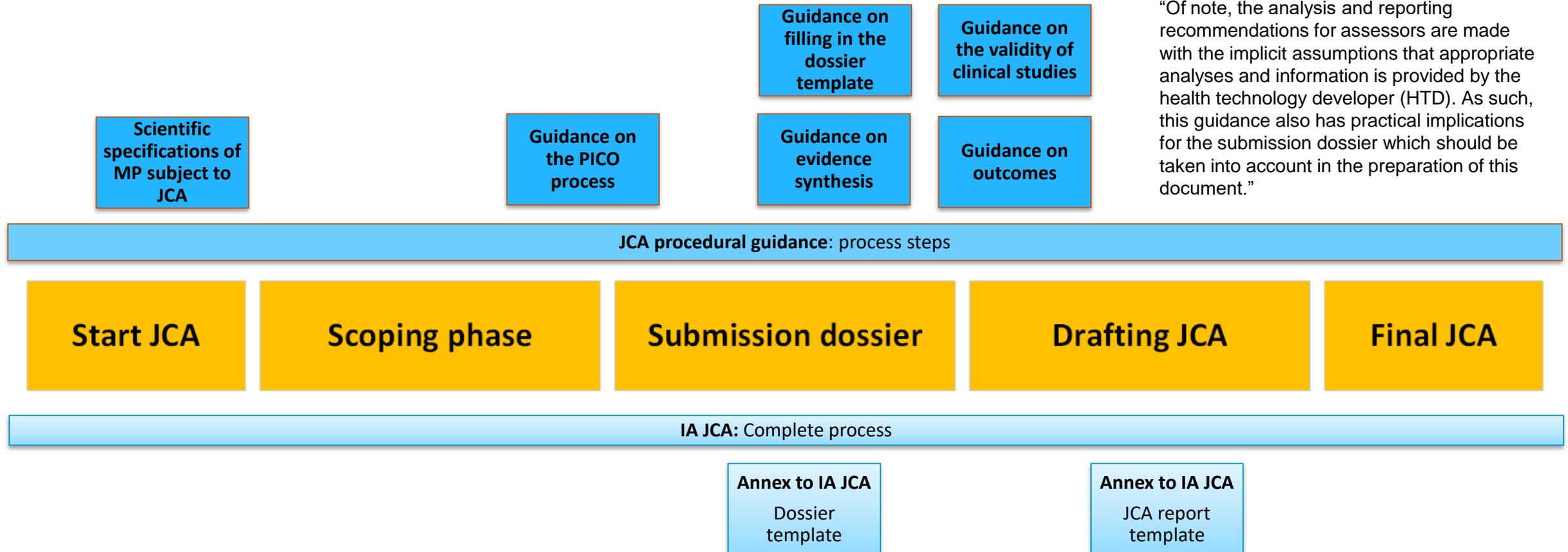
- Was können Sie im Assessment Scope erwarten?
- Welche methodischen Möglichkeiten haben Sie ausgehend von der verfügbaren Evidenz?
- Wie erreichen Sie ein vollständiges Dossier?

AMNOG Dossier

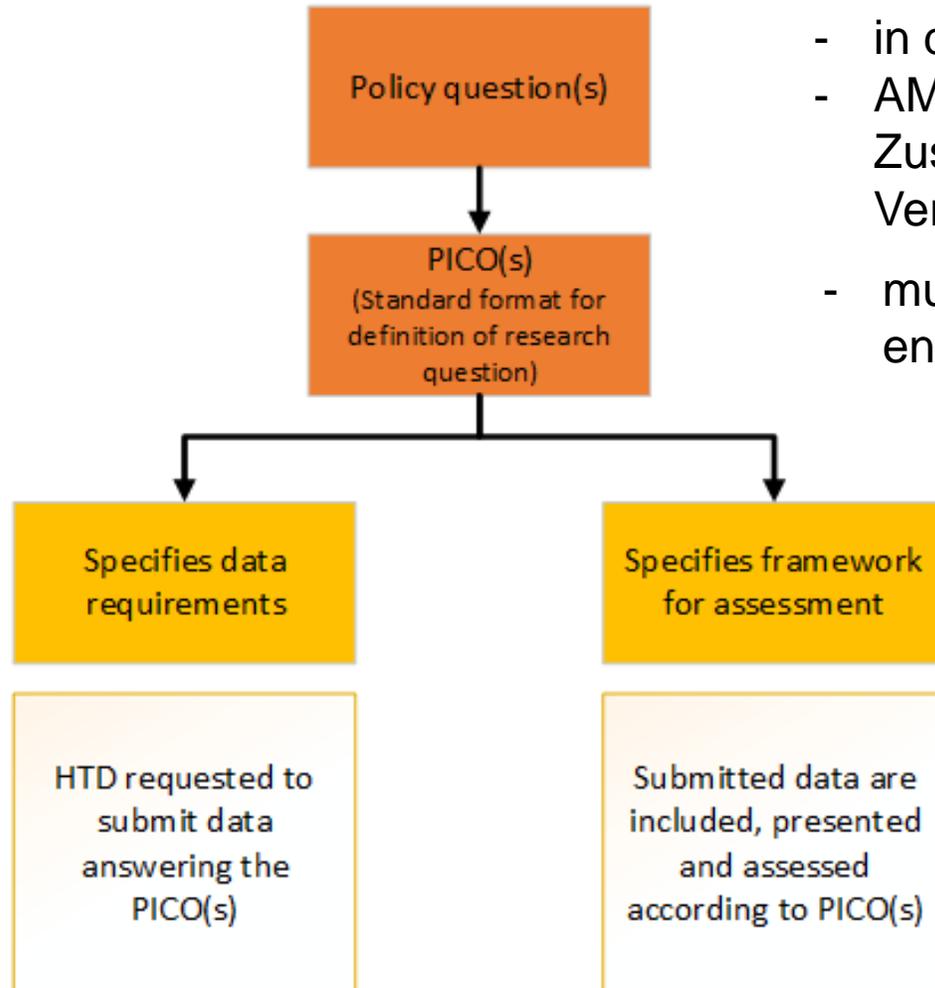
- Wie bedient das EU Dossier die AMNOG Anforderungen?
- Welche Wahlmöglichkeiten haben Sie beim Verweis auf Daten des EU Dossiers?
- Welche Daten können/müssen Sie ggf. ergänzen?

Unterstützung des Verfahrens

“Of note, the analysis and reporting recommendations for assessors are made with the implicit assumptions that appropriate analyses and information is provided by the health technology developer (HTD). As such, this guidance also has practical implications for the submission dossier which should be taken into account in the preparation of this document.”



Der Startpunkt: der Assessment Scope



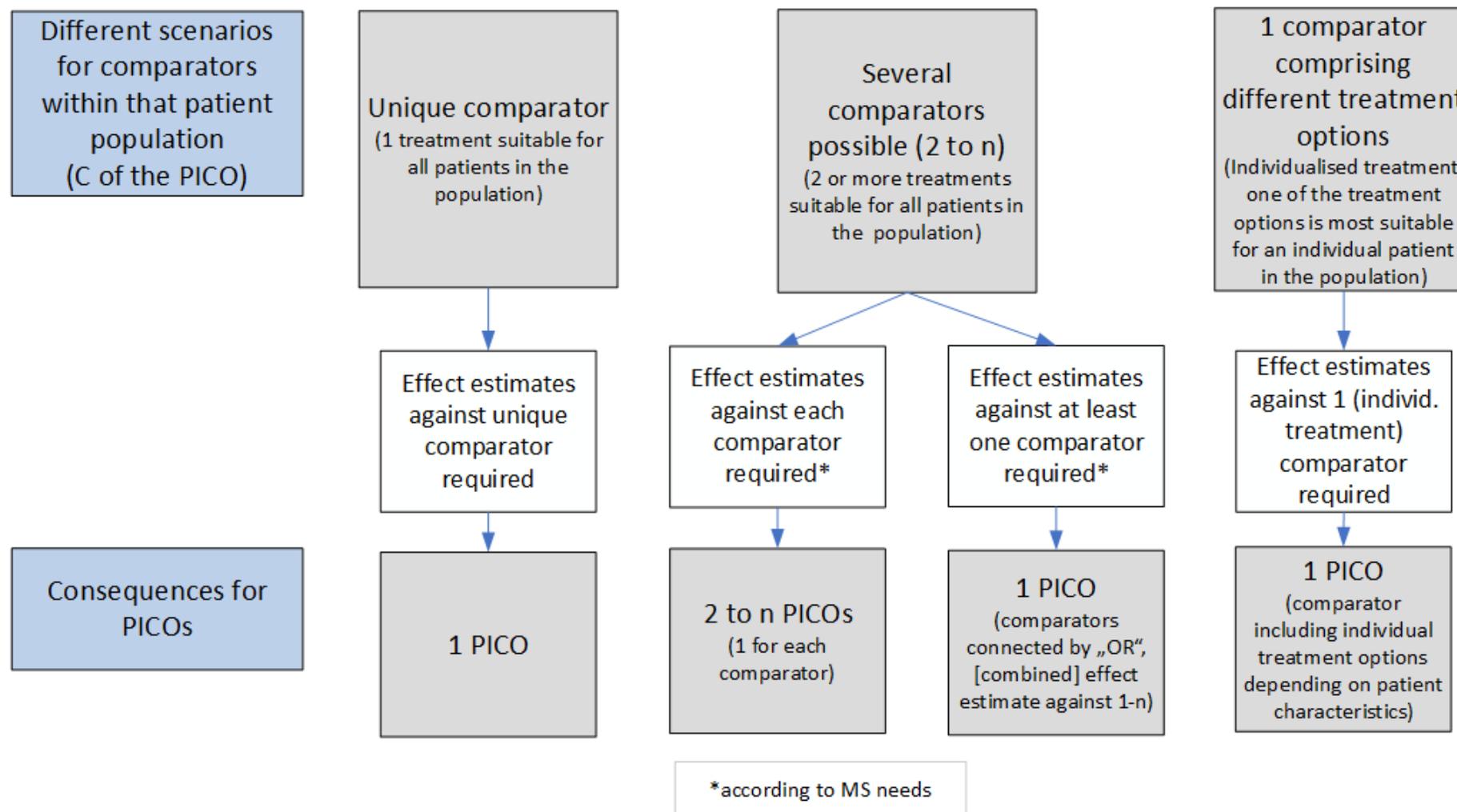
- in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten
- AMNOG: Wie ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zugelassenen Patientenpopulation?
- muss inklusiv sein und den Bedürfnissen der Mitgliedsstaaten entsprechen

- im Dossier werden Daten zu den PICO(s) angefordert
- der JCA Report stellt die Verfügbarkeit von Daten und Ergebnisse für die PICO(s) dar

Erfahrungen aus dem ersten PICO Prozess

- Einflussfaktoren
 - Verfügbarkeit von Therapieoptionen
 - Nationale gesetzliche Anforderungen
 - Rückmeldungen von klinischen Expertinnen und Experten (Therapiestandard der Mitgliedstaaten)
- Hohe Bereitschaft der Mitgliedstaaten zur Konsolidierung

Komparator-Szenarien



AMNOG: Wahlmöglichkeiten für Komparatoren (1)

- AM-NutzenV 6 (2a): Sind nach den Absätzen 1 und 2 mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.
- => im AMNOG besteht die Auswahlmöglichkeit für den Komparator bei einer „oder“-Verknüpfung
- in der HTAR nicht in dieser Form angelegt
- AM-NutzenV § 4 (2a) stellt durch die Ausgestaltung der Verweismöglichkeit („ob und welche Nachweise“) die Wahlmöglichkeit auf nationaler Ebene auch bei Verwendung eines JCA wieder her

AMNOG: Wahlmöglichkeiten für Komparatoren (2)

- Aus der Begründung zur Anpassung der AM-NutzenV:
- Durch den gewählten Ansatz wird zugleich das Wahlrecht des pharmazeutischen Unternehmers zwischen mehreren zulässigen Vergleichstherapien sichergestellt. § 6 Absatz 2a bestimmt für den Fall, dass mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, dass der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden kann. Bei einem rein nationalen Nutzenbewertungsverfahren kann der pharmazeutische Unternehmer wählen, welche Vergleichstherapie(n) er für den Nachweis des Zusatznutzens im Dossier heranzieht und welche nicht. Im JCA ist er hingegen verpflichtet, soweit möglich sämtliche Fragestellungen zu den relativen Effekten des Arzneimittels, die sich aus dem Bewertungsumfang (PICOs) ergeben, zu beantworten, so dass ein vergleichbares Wahlrecht nicht besteht. § 4 Absatz 2a erlaubt es ihm daher zu bestimmen, auf Basis der Nachweise zu welcher Vergleichstherapie die deutsche Nutzenbewertung erfolgen soll. Möchte der pharmazeutische Unternehmer ausnahmsweise den Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie nachweisen, die nicht Teil des EU-Bewertungsumfangs geworden ist, kann er dies ebenfalls tun.

AMNOG: zusätzliche Daten im Zeitverlauf

- Anforderung an die Aktualität der zugrundeliegenden Evidenz bleibt erhalten (Recherche \leq 3 Monate vor Einreichung des AMNOG Dossiers)
 - Einbindung neuer Datenschnitte (insbesondere in der Onkologie relevant)
 - Einbindung neu abgeschlossener Studien
- => Datensatz des AMNOG Dossiers kann von dem des EU Dossiers abweichen (auch innerhalb des relevanten PICOs)

The dossier guidance

Guidance for filling in the JCA dossier template – Medicinal Products

Annex 1: table template collection

Annex 2: technical specifications for dossier submission

Word templates for the dossier and the table templates

Filled-in example tables

Folder structure for dossier including underlying information

- Basiert auf dem Template aus dem JCA Durchführungsrechtsakt
- Ergänzt Information zu inhaltlichen Anforderungen, inkl. Tabellen Templates zur Unterstützung der Datenpräsentation
- Technische Spezifikationen zur Einreichung
- Word Templates

https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/key-documents_en?f%5B0%5D=topic_topic%3A227

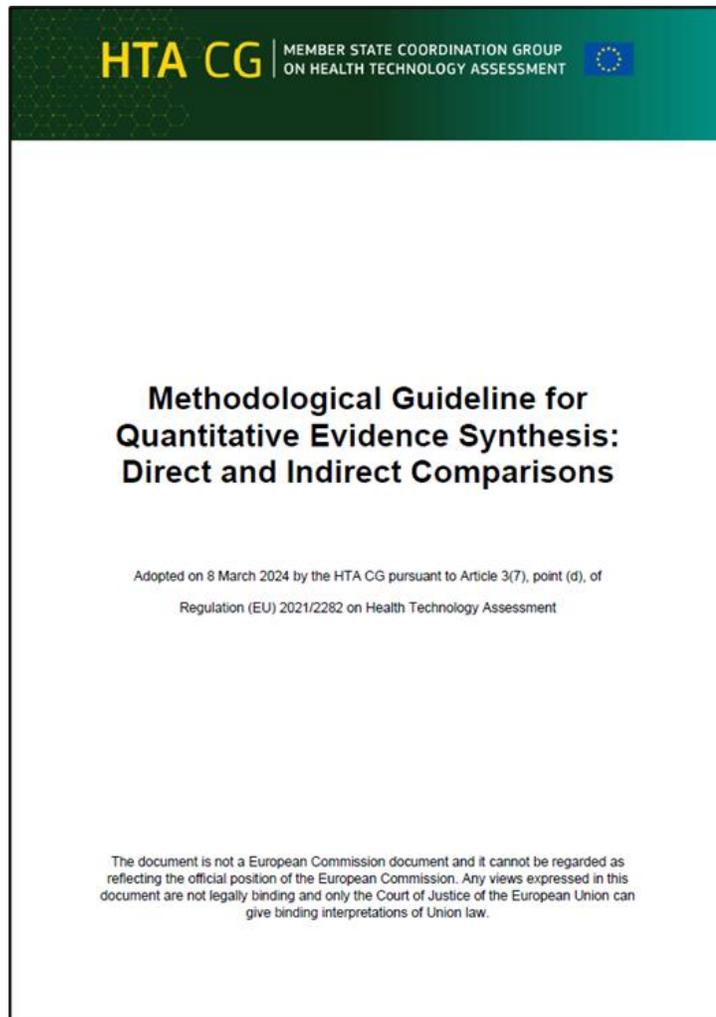
Methodische Aspekte in der Dossier Guidance (1)

- Methodenteil des Dossiers
 - Guidance der HTACG: zusammenfassende Beschreibung der methodischen Anforderungen
 - Dossier des HTD: Beschreibung der Methodik, die zur Entwicklung des Dossiers eingesetzt wurde, ggf. Begründung von Abweichungen von den Anforderungen
- Methodische Details werden in Methodenleitfäden beschrieben, diese sind zu berücksichtigen

Methodische Aspekte in der Dossier Guidance (2)

- Appendix B.1: Information for Risk of Bias assessment
- Appendix B.2: Information for the assessment of evidence syntheses
 - Assessment of assumptions for evidence synthesis
 - Evidence to support the chosen method of analysis
 - Additional method specific reporting requirements
 - (Information on) Software
 - Reporting of results
- sehr detaillierte Hilfestellung für die Darstellung der notwendigen Information für die Bewertung (der Aussagesicherheit)

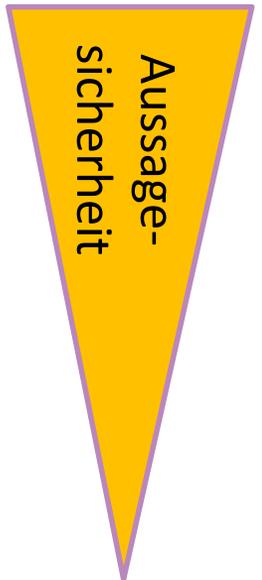
The guidance on evidence synthesis (1)



- Ziel: relative Effekte des neuen Arzneimittels im Vergleich zum von den Mitgliedstaaten definierten Therapiestandards
- Beschreibung der methodischen Optionen abhängig von den verfügbaren Studien für das JCA
- Beschreibung der Annahmen und Anforderungen der verschiedenen Analyseansätze einschließlich der Bewertung der Sicherheit der Ergebnisse
- Das Dossier muss die notwendige Information für die Bewertung der Analysen und der Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Verfügung stellen

The guidance on evidence synthesis (2)

Verfügbare Studien	Methodische Option
RCTs zum Vergleich des neuen AM mit dem Komparator eines PICO	Direkter Vergleich (einzelne Studie oder Meta-analyse)
Verschiedene RCTs mit dem neuen AM oder mit dem Komparator eines PICO	Adjustierter indirekter Vergleich
Einarmige Studie mit dem neuen AM (oder nicht randomisierter Vergleich zwischen neuem AM und Komparator)	Nicht adjustierter indirekter Vergleich mit externer/ nicht-randomisierter Kontrolle



- Systematische Informationsbeschaffung für jedes PICO (Methoden der ebM)
- Analyse and Präsentation der Daten auf dem höchsten verfügbaren Evidenzlevel (Section 4.2.2 Dossier Guidance)

Wahrscheinlichkeit des Evidenzlevels im AMNOG-Dossier

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 <<Kodierung A-Z>>

Stand: <<tt.mm.jjjj>>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

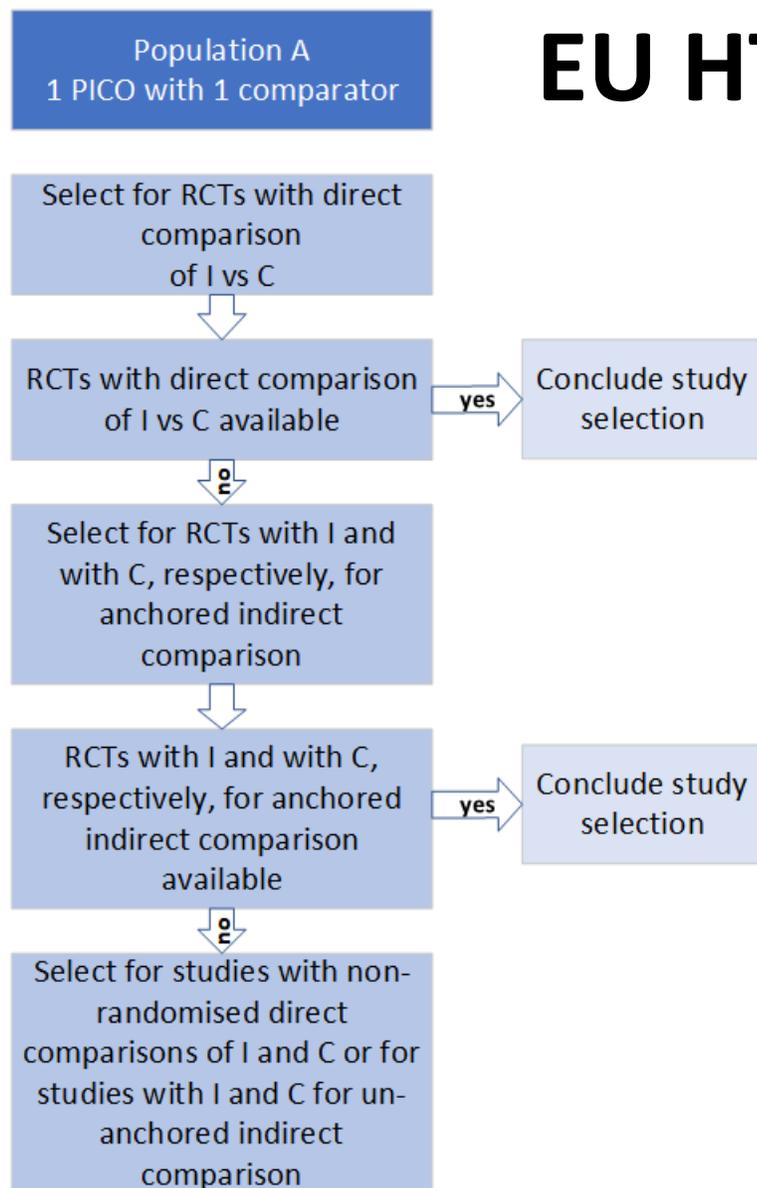
In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

- Evidenzlevel RCT ist grundsätzlich ausreichend (inkl. der Feststellung, dass keine RCTs verfügbar sind)
- weitere Studiendesigns sind optional
- (trotz fehlendem Nachweis des Zusatznutzens ist ein Marktzugang möglich)

EU HTA: angeforderte Evidenz (1)

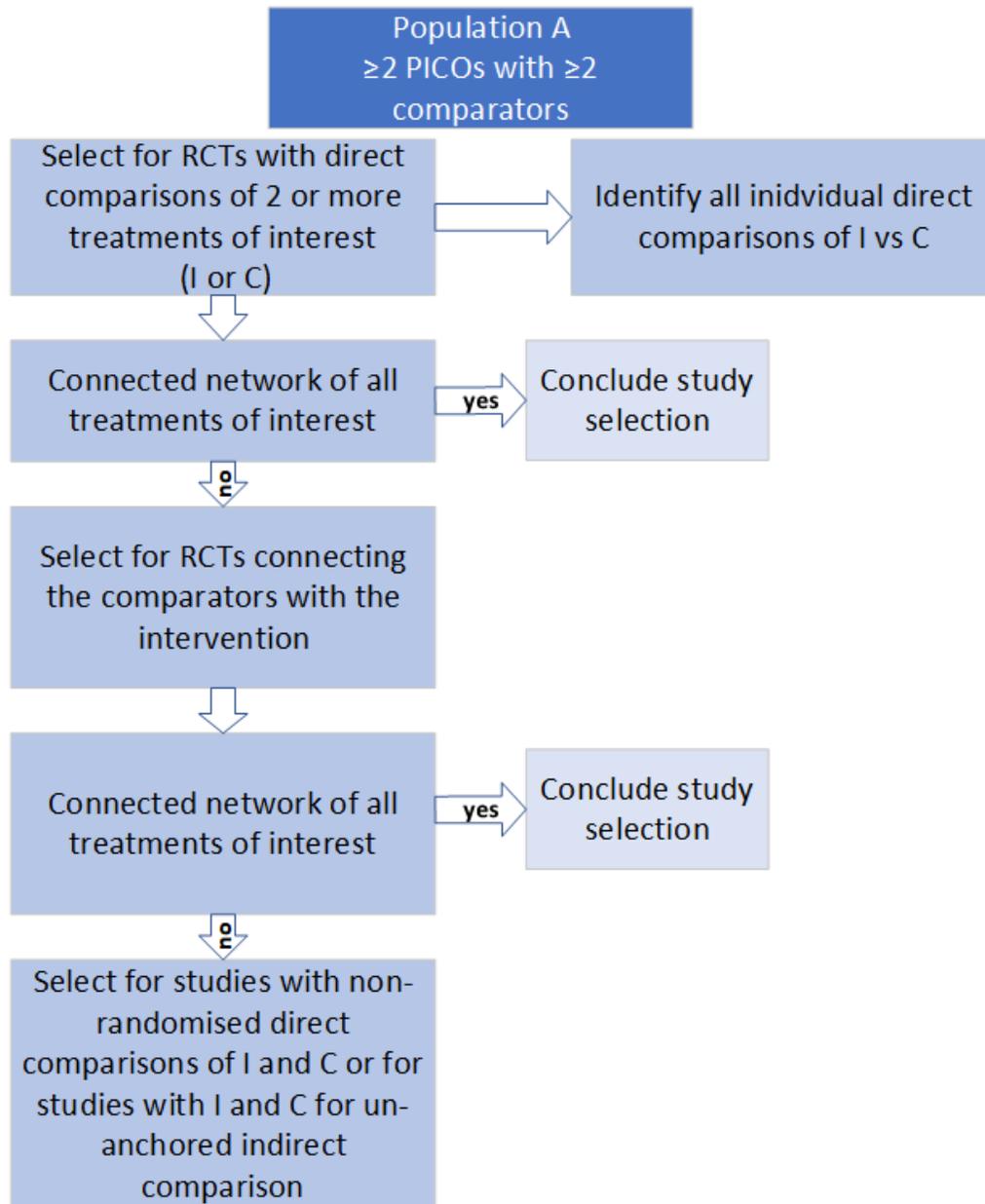


Verfügbare Studien	Methodische Option
RCTs zum Vergleich des neuen AM mit dem Komparator eines PICO	Direkter Vergleich (einzelne Studie oder Meta-analyse)
Verschiedene RCTs mit dem neuen AM oder mit dem Komparator eines PICO	Adjustierter indirekter Vergleich
Einarmige Studie mit dem neuen AM (oder nicht randomisierter Vergleich zwischen neuem AM und Komparator)	Nicht adjustierter indirekter Vergleich mit externer/ nicht-randomisierte Kontrolle

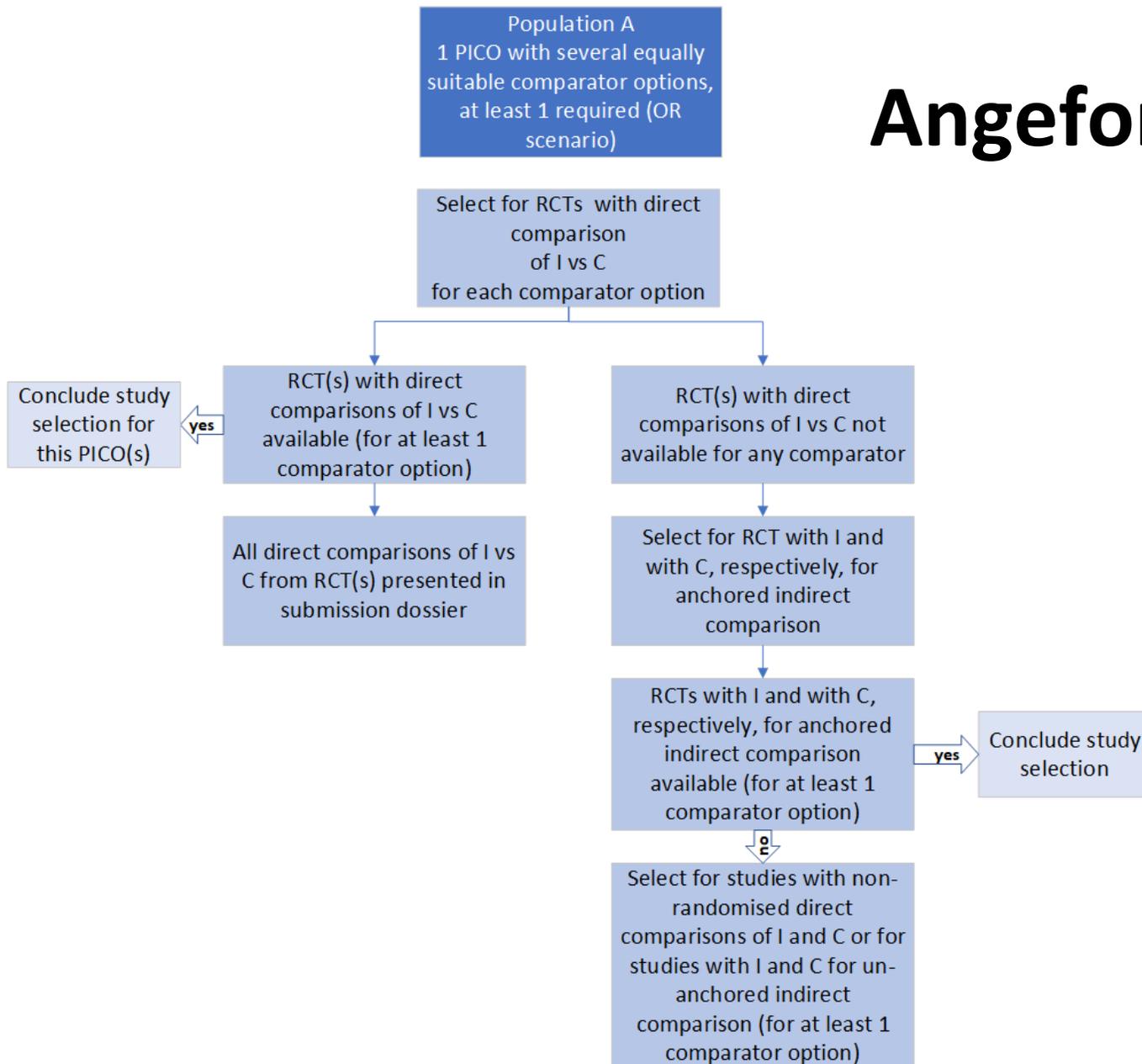
- keine Einschränkung auf RCTs auf EU Ebene
- alle PICOs mit Daten zu hinterlegen (<= 4. Hürde)
- aber Einschränkung auf höchsten Evidenzlevel (Dossier guidance, section 4.2.2)

Angeforderte Evidenz (2)

- bei mehreren Komparatoren in einer Patientenpopulation werden geschlossene Netzwerke für indirekte Vergleiche angestrebt (Anforderung in der Dossier Guidance)
- die individuellen direkten Vergleich werden ebenfalls dargestellt



Angeforderte Evidenz (3)



- in der HTAR keine Einschränkung bez. der Vorlage von Evidenz für Komparatoren aus „oder“-Verknüpfungen
- in der Dossier Guidance allerdings Beschränkung auf die Ebene von RCTs (falls verfügbar)

Endpunkte in der HTAR (1)

- HTAR Art. 8 (6): ... Der Bewertungsumfang schließt insbesondere alle relevanten Parameter für die Bewertung ein in Bezug auf:
 - a) die Patientenpopulation;
 - b) die Intervention beziehungsweise Interventionen;
 - c) den Komparator beziehungsweise die Komparatoren;
 - d) **die gesundheitsbezogenen Endpunkte.**

Endpunkte in der HTAR (2)

- Recital 28: ... Der Bericht über die gemeinsame klinische Bewertung sollte sich auf Fakten stützen und weder ein Werturteil enthalten, **noch eine Rangfolge der gesundheitsbezogene Endpunkte**, Schlussfolgerungen zum allgemeinen Nutzen oder zum klinischen Zusatznutzen der bewerteten Gesundheitstechnologie, Stellungnahmen zur Zielpopulation der Gesundheitstechnologie oder Standpunkte zu ihrem Stellenwert im Rahmen der Behandlungs-, Diagnose- oder Vorsorgestrategie umfassen.
- => gesundheitsbezogene Endpunkte werden wie von den Mitgliedsstaaten definiert berücksichtigt
- => keine Wertung (des Stellenwerts) der gesundheitsbezogenen Endpunkte (auch nicht im Vergleich zueinander)

Ziel der Guidance on outcomes for JCA

- Begrifflichkeiten klären
- Outcome-Kategorien beschreiben (ein Kessel Buntes)
- Empfehlungen für die Definition von Outcomes im PICO Prozess geben
- Anforderungen an die Beschreibung von Outcomes im JCA Bericht klären

The objectives of this guidance are twofold. The first objective is to provide **guidance for MSs** in defining relevant outcomes during the scoping process. The second is to **help assessors** and co-assessors in assessing and reporting all the elements that MSs need for the national appraisal of the clinical added value of a health technology. Of note, the analysis and reporting recommendations for assessors are made with the implicit assumption that appropriate analyses and information is **provided by the HTD**.

Patient-reported outcomes

- Generell als wichtiges Konzept akzeptiert
- PRO-Instrumente
 - sollen über die abgebildeten Konstrukte charakterisiert werden
 - sollen in ihrer Qualität (Validität und Reliabilität) beschrieben werden
- Interpretierbarkeit
 - der Abschnitt zur Interpretierbarkeit berücksichtigt Responderanalysen, arbeitet aber noch mit dem MID-Konzept
 - Kritikpunkte am MID-Konzept werden adressiert, Diskussion zu Alternative wurde aber noch nicht geführt

Surrogate

- Im Scoping Prozess
 - Präferenz für „patient-centred outcomes“ (Mortalität, Morbidität, HRQoL)
 - Anforderung validierter Surrogate anstelle von „patient-centered outcomes“ nur wenn unbedingt erforderlich
 - zusätzliche Anforderung von Surrogaten möglich, die sollten aber validiert sein
- Im JCA Bericht
 - HTD kann im Dossier Surrogate anstelle der angeforderten Endpunkte vorliegen, muss dann aber Informationen zur Validität beifügen (Anforderung der Korrelation von Effekten)
 - potenzielle Unsicherheiten sollen beschrieben werden, ob die akzeptabel sind oder nicht, wird auf nationaler Ebene entschieden

UE-Endpunkte

- Folgende UE Endpunkte sollen berichtet werden
 - Alle UE
 - Schwerwiegende UE
 - Schwere UE (CTCAE ≥ 3)
 - Todesfälle wegen UE (CTCAE Grade 5)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - Therapieunterbrechung wegen UE
- Darstellung deskriptiver Daten vs. Darstellung von Effekten
- detaillierte Tabellentemplates für das Dossier vorhanden

1 April 2025
EMA/115125/2025

Joint HTAb-regulatory perspectives on understanding evidence challenges, managing uncertainties and exploring potential solutions

Outcome of a workshop series between HTA bodies and regulators

Kooperation auf EU Ebene

- EU HTA initiiert methodische Diskussionen zwischen Mitgliedstaaten sowie zwischen HTA-Organisationen und Zulassungsbehörden

HTA agencies:

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Ireland
 Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG), Germany
 Norwegian Medical Products Agency (NoMA/DMP), Norway
 Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgium
 National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI), Belgium
 National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), Portugal
 Spanish Agency of Medicines and Medical Products (AEMPS), Spain

Regulatory agencies:

European Medicines Agency (EMA), Netherlands
 Swedish Medical Products Agency (MPA), Sweden
 Medicines Evaluation Board (CEG/MEB), Netherlands
 Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), Belgium
 Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Germany
 French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM), France
 Austrian Medicines and Medical Devices Agency (AGES), Austria
 Health Products Regulatory Authority (HPRA), Ireland

Was sind Ihre Fragen?

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)



Siegburger Str. 237
50679 Köln

Telefon +49 221 35685 - 0
Telefax +49 221 35685 - 1
Mail: info@iqwig.de

www.iqwig.de
www.gesundheitsinformation.de
www.themencheck-medizin.de

