

EUnetHTA veröffentlicht methodische Leitlinien zum ‚Relative Effectiveness Assessment‘ (REA) von Arzneimitteln

Seit dem 8. März 2013 sind die Leitlinien für das ‚Relative Effectiveness Assessment‘ publik, die das *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) seit 2011 ausgearbeitet hat. Mit den Leitlinien wird auf europäischer Ebene eine gemeinsame Basis für die Nutzen-orientierte Bewertung von Arzneimitteln geschaffen. Aufgrund der starken Fokussierung dieser Prozesse auf klinische Studien und Daten ist davon auszugehen, dass diese Leitlinien zunehmend Einfluss auf die klinische Entwicklung nehmen.

Neun aufeinander aufbauende Leitlinien

Nach einer Konsultationsphase im Sommer 2012 liegen nun die neun umfangreichen Leitlinien vor, die festlegen, wie und mit welchen ‚Werkzeugen‘ Assessoren in den nationalen Instituten zur systematischen wissenschaftlichen Bewertung gesundheitsrelevanter Maßnahmen wie dem deutschen IQWiG neue Arzneimittel hinsichtlich ihrer Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen – so die deutsche Umschreibung des Begriffs ‚Relative Effectiveness‘ – bewerten sollen [1].

EUnetHTA wurde 2005 als ein Netzwerk der in den EU-Mitgliedsstaaten mit HTA-Fragen befassten Institutionen und Behörden gegründet. Seit 2011 existiert mit dem Artikel 15 der EU-Richtlinie 2011/24/EU eine legislative Grundlage für die Zusammenarbeit dieses Netzwerkes. Durch Gesetzesinitiativen wie das AMNOG in Deutschland (siehe auch *CTR-Telegramm II/2010* vom 4. Oktober 2010) sind inzwischen in fast allen EU-Mitgliedsstaaten Verfahren zur Kosten-Nutzen-Bewertung, Erstattungsfähigkeitsbeurteilung und Preisfestlegung von Arzneimitteln eingeführt worden, in denen derzeit einzelnstaatlich und unkoordiniert HTA-Bewertungen insbesondere aller neuen Arzneimittel vorgenommen werden.

Die nun vorgestellten *Guidelines* sollen den Beginn eines Prozesses markieren, in dem eine solche Beurteilung EU-weit anhand gemeinsamer methodischer Grundsätze erfolgt. Die neuen Leitlinien betreffen folgende Fragen und Themen:

- Klinische Endpunkte für REA
- Akzeptanz sogenannter ‚Composite Endpoints‘
- Surrogat-Endpunkte in klinischen Studien
- Safety-Endpunkte und ‚Relative Safety Assessment‘
- Untersuchungen der Lebensqualität und des ‚Nutzens‘
- Auswahl eines bestgeeigneten Komparators
- Empfehlungen zu direkten versus indirekten Vergleichen
- Interne Validität randomisiert-kontrollierter Studien
- Betrachtungen zur Verallgemeinerbarkeit von Studienergebnissen (Externe Validität von Studiendaten)

Zusammenfassend zeichnen sich die EUnetHTA-Leitlinien durch eine sehr konservative Sichtweise aus – viele Ergeb-

nisse langjähriger Diskussionen zwischen Behörden, forschenden Unternehmen und akademischen Studiensponsoren bspw. zur Akzeptanz von Surrogat-Endpunkten in klinischen Studien finden kaum Wiederhall. Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen werden im Rahmen des REA im Wesentlichen nur Mortalitäts-Endpunkte akzeptiert. Zulassungen in der Onkologie basierend auf palliativen Endpunkten wie zum Beispiel für Mitoxantron (hormonrefraktäres Prostatakarzinom) oder Temoporfin (Kopf-Hals-Tumoren) gehören damit endgültig der Vergangenheit an. Surrogat-Endpunkte werden höchstens für die frühe Kosten-Nutzen-Bewertung akzeptiert.

Eine zentrale Rolle bei den bisherigen HTA-Verfahren spielte immer die Frage der zweckmäßig(st)en Vergleichstherapie. Auch hier zeigen die EUnetHTA-Leitlinien wenig pragmatische Lösungsansätze auf. Die Forderung nach spezifischen Komparatoren für einzelne Populationssubgruppen findet sich ebenso wie die die nach einem ‚optimalen‘ Dosierungs- bzw. Applikationsschema. Das Problem des in der Regel fehlenden Konsensus auf europäischer Ebene wird genannt: aus EUnetHTA Sicht gibt es einzig für *Orphan Drugs* klare EU-Konsensuspositionen, die jeweilig im Rahmen der *Orphan Drug Designation* verbindlich niedergelegt wurden.

Aus der Bewertung aller Dokumente ist daher zu erkennen, dass die Bedeutung von Surrogatparametern für pivotale Studien abnehmen wird und zwei komplementäre Phase III Studien auch in der EU zum Standard werden: eine davon Placebo-kontrolliert zum Studium der relativen Wirksamkeit mit einer möglichst homogenen, d.h. selektierten Patientengruppe; eine andere Verum-kontrolliert als eine stark an den sogenannten ‚Real-life‘-Patientengruppen ausgerichtete ‚pragmatische‘ Studie. Es ist zu hoffen, dass diese stärkere Gewichtung von *Effectiveness* in pivotalen Studien auch seitens der Zulassungsbehörden wie der EMA, die seit 2011 intensiv mit EUnetHTA kommuniziert, Akzeptanz findet, um den Entwicklungsmehraufwand zu begrenzen.

Umfassende Diskussionen zu HTA und REA beim diesjährigen DIA-Euromeeing

Die Themen HTA und REA haben beim Euromeeing der *Drug Information Association* Anfang März in Amsterdam ebenfalls eine zentrale Rolle eingenommen.

Bekanntere Experten wie der frühere Direktor der EMA sowie der frühere Vorsitzende des Komitees für Humanarzneimittel gaben in Diskussionen zu bedenken, dass mit der Verlagerung der finalen Entscheidung über den Marktzutritt neuer Arzneimittel hin zu den HTA-Institutionen letztlich auch die Ergebnisse eines dreißigjährigen politischen Einigungsprozesses, der in der Erschaffung eines zentralen europäischen Zulassungsverfahrens mündete, in Frage gestellt wird. Ebenso wurde kritisch hinterfragt, ob die gewaltigen zusätzlichen Anforderungen für REA nicht genau zum Gegenteil der angestrebten Kostenkontrolle bei Arzneimitteln führen, da sie zu einer Anzahl zusätzlicher Studien nach Zulassung führen.

[1] EUnetHTA. <http://www.eunethta.eu/news/final-version-hta-core-model-and-methodological-guidelines-rapid-relative-effectiveness-assessm> News/ Pressemitteilung 8. März 2013