



Ecker T., Musiolik K., Beuermann J., Rmo M., Ritz-Jansen K., Marx E., Stamer E.

# Auswirkung des EU-HTA auf die Anerkennung von indirekten Vergleichen in nationalen Bewertungen

## Ziele

Die Anerkennung indirekter Vergleiche (IV) ist eine zentrale Herausforderung im HTA. Das kommende europäische HTA wird neue Standards auf europäischer Ebene setzen. Daher könnten die kürzlich von EUnetHTA veröffentlichten Methodenrichtlinien zu IVs einen Einfluss auf die nationale Bewertung haben.

Diese Studie analysiert

- (1) die aktuellen Probleme bei der Anerkennung von IVs in (nationalen) HTAs,
- (2) welche Methoden von EUnetHTA vorgegeben werden, und
- (3) die Implikationen für kommende nationale Bewertungen nach 2025.

Hier wird das deutsche HTA analysiert, da es als eines der methodisch rigidesten nationalen HTA innerhalb der EU angesehen werden kann.

## Methoden

Alle IVs werden durch ein Screening der tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA seit 2011 (ohne Orphan-Drug-Bewertungen) anhand der Schlagworte "adjustiert", "indirekt", "historisch", "Netzwerk", "dramatisch", "Fallkonstellation" identifiziert. Gründe für die Anerkennung oder Nicht-Anerkennung werden extrahiert und kategorisiert (Ablehnungskategorien: 1. methodische Aspekte des IV (z. B. Methodenwahl, unvollständige Informationsbeschaffung, Heterogenität), 2. Ähnlichkeitsannahme verletzt (z. B. unzureichende Ähnlichkeit bezüglich Studienpopulation, Endpunkte), 3. inadäquate Studie (z. B. unzureichende Studiendauer, Komparator), 4. unklar (keine klare Begründung). Auf eine Bewertung kann mehr als ein Grund zutreffen, diese werden in primäre und sekundäre Ablehnungsgründe eingeteilt. Berücksichtigt werden lediglich die primären Gründe, wobei ein IV mehrere primäre Gründe (z. B. zwei gleichrangig gesehene Gründe durch eine direkte „und“-Verknüpfung) haben kann. Eine Bewertung kann mehr als einen IV umfassen; sie werden separat gezählt. Die europäischen HTA-Standards zu IVs sind den im Jahr 2022 veröffentlichten Leitlinien von EUnetHTA 21<sup>1,2</sup> entnommen und mit dem deutschen Standard<sup>3</sup> verglichen.

## Ergebnisse

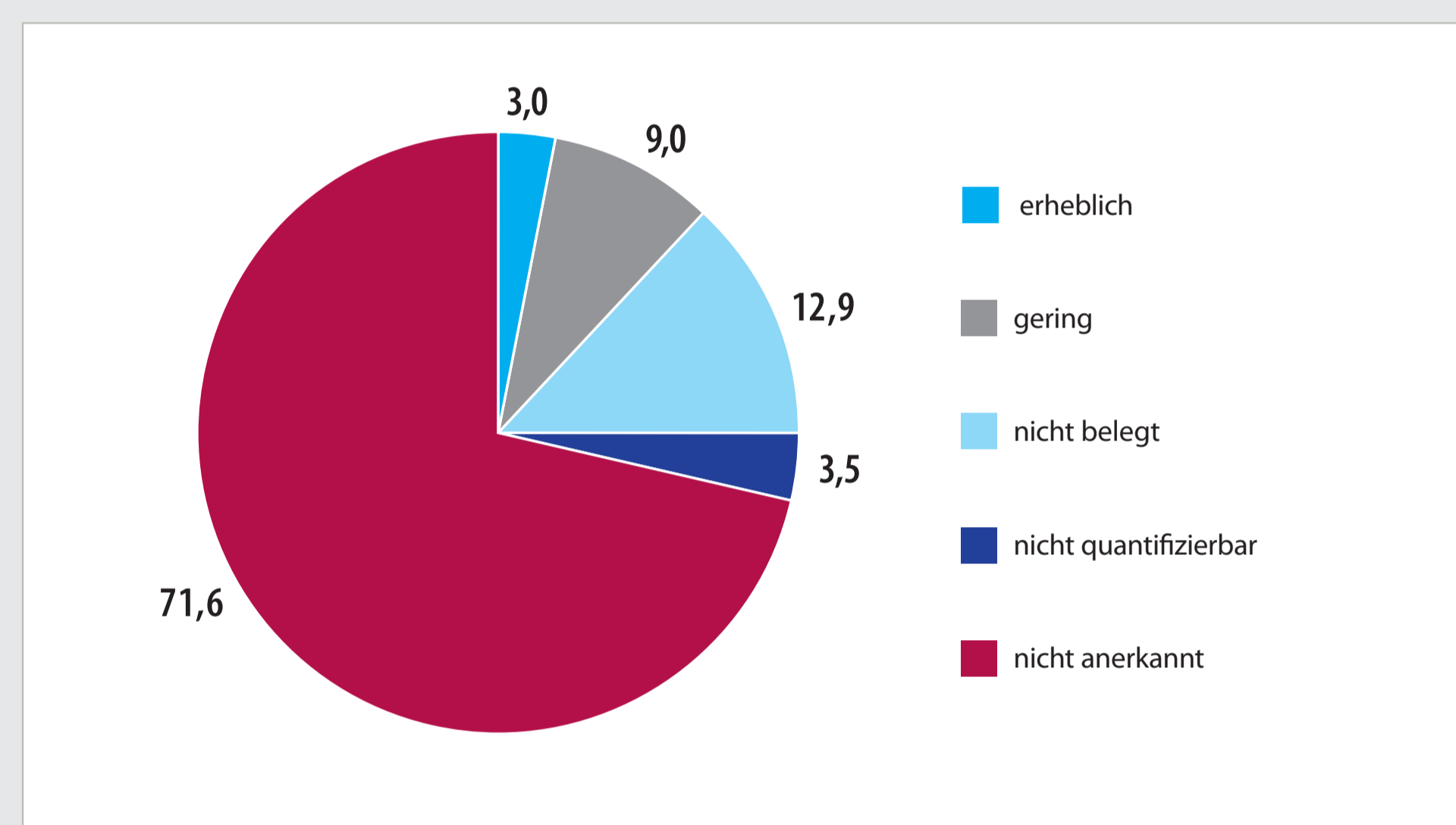


Abb. 1: Verteilung des Zusatznutzens in eingereichten IVs in %. Kein IV führte zu einem beträchtlichen Zusatznutzen.

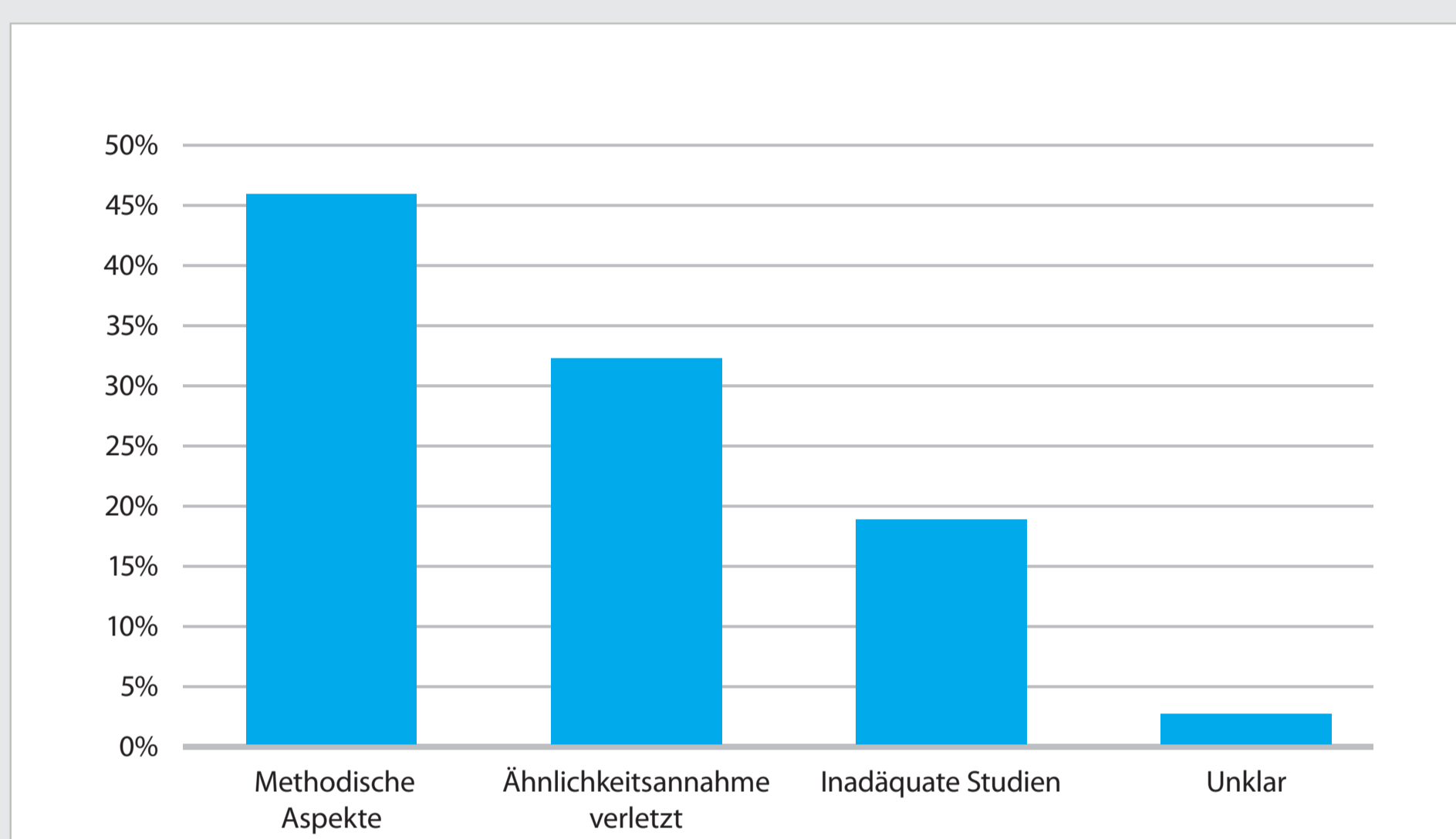


Abb. 2: Ablehnungsgründe von IVs in Relation zu allen gegebenen primären Gründen in %.

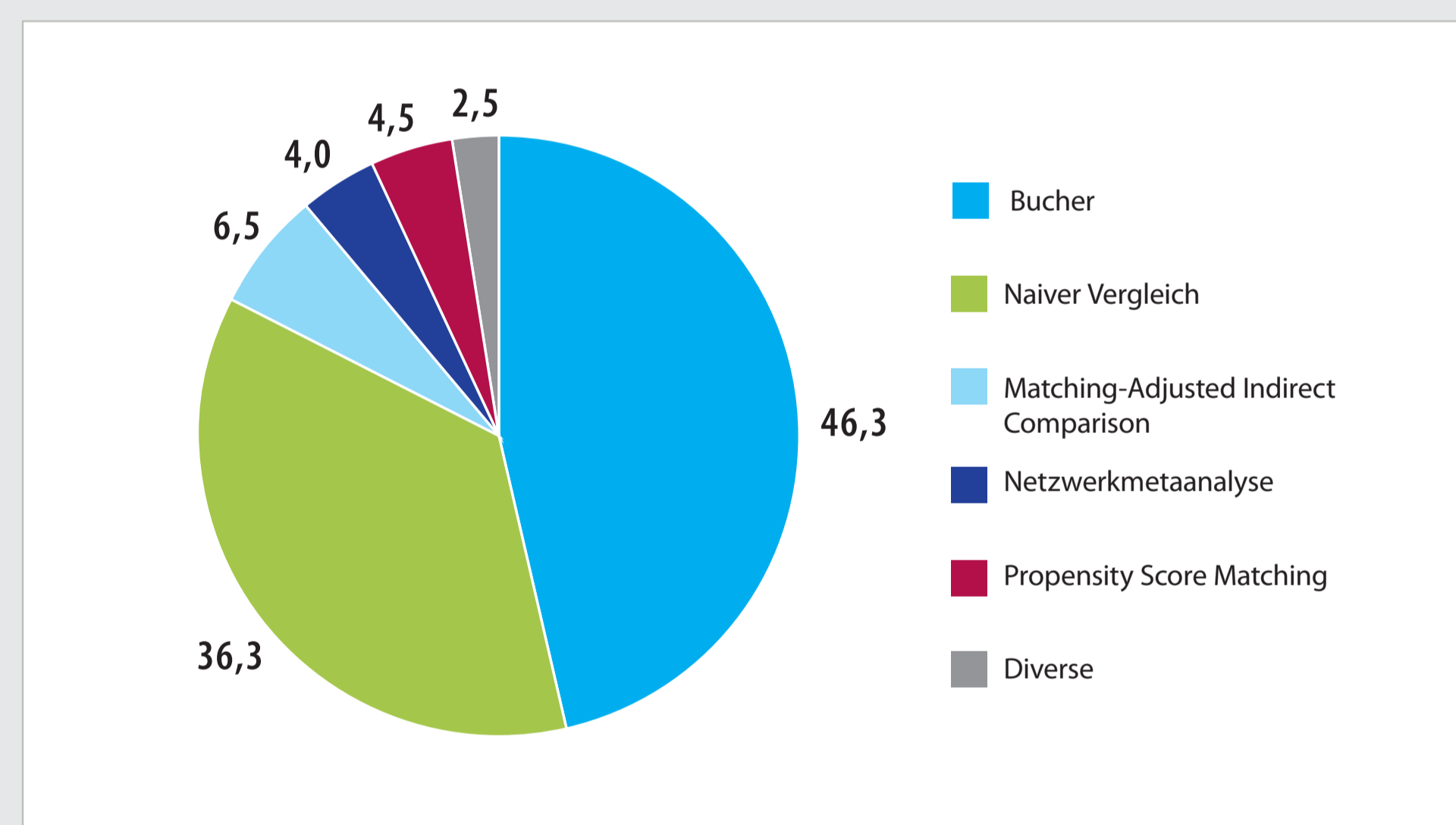


Abb. 3: Verteilung der eingereichten IVs nach Methodik in %.

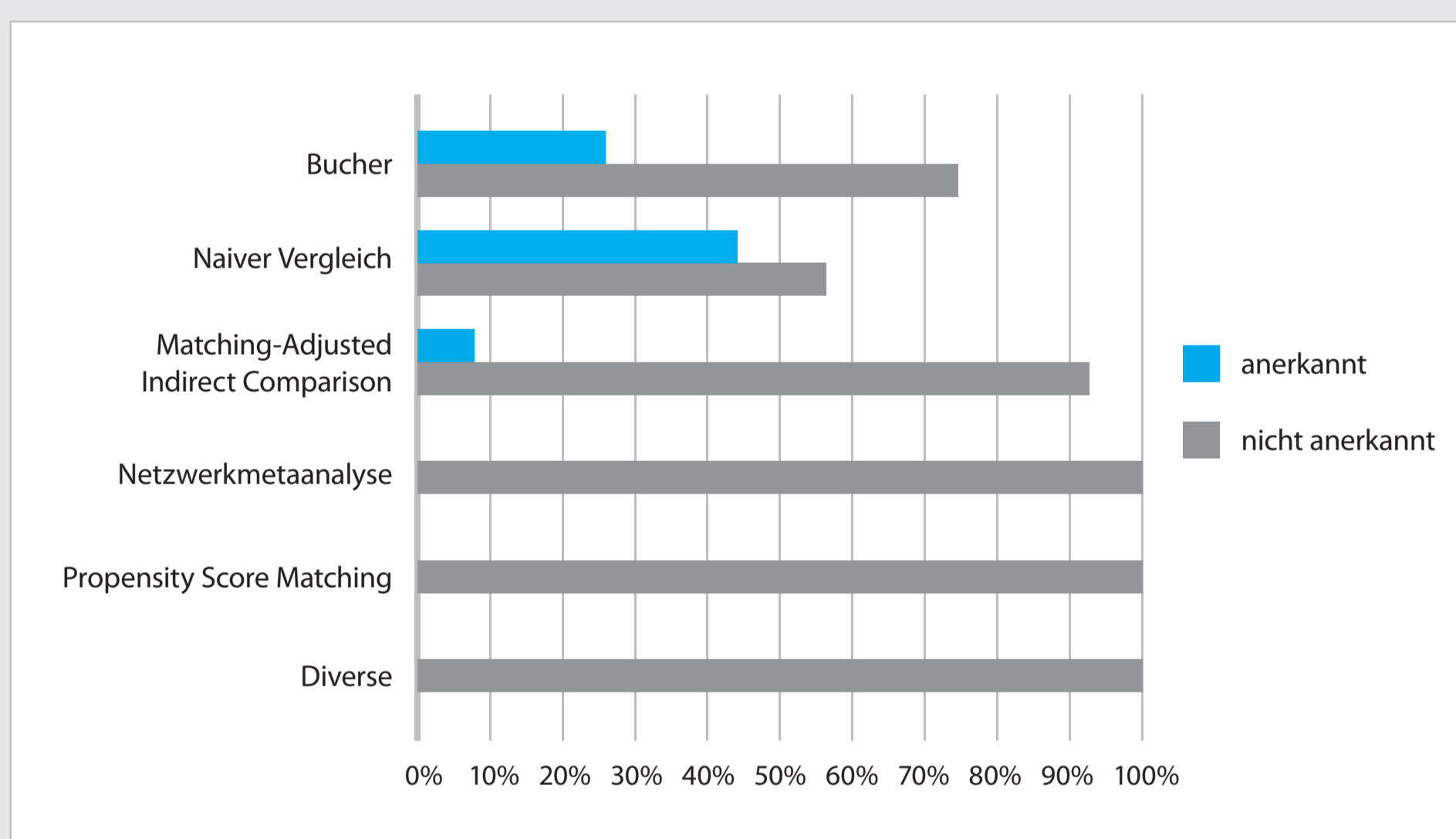


Abb. 4: Verteilung der Anerkennung von eingereichten IVs nach Methodik in %.

- Insgesamt wurden 635 Bewertungen gescreent. In 142 Verfahren wurden IVs eingereicht. Bei einigen Bewertungen wurde mehr als ein IV eingereicht, sodass insgesamt 201 IVs vorliegen.
- Die meisten IVs wurden für Arzneimittel aus den Therapiebereichen Onkologie (44,3 %), Infektionskrankheiten (18,9 %) und Stoffwechselerkrankungen (11,4 %) eingereicht.
- Nur 28,4 % (57/201) der eingereichten IVs wurden vom G-BA akzeptiert (Abbildung 1), wobei die meisten nur als ergänzende Evidenz eingereicht wurden.
- 71,6 % (144/201) der IVs wurden vom G-BA aus unterschiedlichen Gründen abgelehnt. Häufige Ablehnungsgründe waren die Wahl der Methode, eine unzureichende Umsetzung der Methode und/oder ein Verstoß gegen die Ähnlichkeitsannahme (Abbildung 2).
- Es wurde überwiegend die Methodik nach Bucher angewendet (46,3 %) (Abbildung 3), die der G-BA derzeit als einzige Methode für geeignet hält. Dennoch wurden von den eingereichten IVs nach Bucher 74,2 % abgelehnt (Abbildung 4). Die relativ hohe Zahl der akzeptierten, naiven (ohne Brückenkomparator und nicht populationsadjustiert) IVs ist auf Ausnahmefälle (u. a. Hepatitis-Bewertungen) zurückzuführen.

## Kernaussagen auf Basis der EUnetHTA 21-Leitlinien

- Im Gegensatz zum Methodenpapier des IQWiG<sup>3</sup>, das den allgemeinen, methodischen Rahmen für das deutsche HTA vorgibt, geht EUnetHTA 21 in zwei separaten Leitlinien detailliert auf methodische und praktische Überlegungen zu IVs ein.
- Die Leitlinien geben beispielsweise Empfehlungen zu:
  - methodischen Optionen für verschiedene Arten von Evidenz
  - verschiedenen alternativen methodischen Ansätzen für den Fall, dass die Hauptannahmen für einen qualitativ hochwertigen IV (d. h. Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz) verletzt werden - insbesondere im Fall der "Ähnlichkeit", die im deutschen HTA häufig Grund für die Ablehnung von IVs ist (z. B. populationsadjustierte Methoden mit Brückenkomparator wie MAIC oder STC)
  - Anforderungen an die Berichterstattung, damit ein IV angemessen bewertbar ist
- Das Risiko der Verzerrung spielt bei IVs und insbesondere bei IVs ohne Brückenkomparator eine zentrale Rolle. Daher werden IVs mit Brückenkomparator stark bevorzugt.
- IVs ohne Brückenkomparator werden in den Leitlinien ebenfalls behandelt und methodische Empfehlungen für diese Situation gegeben. Die Einschränkungen bei der Bewertung der absoluten Wirksamkeit der Behandlung werden klar erörtert.

## Referenzen

- 1: EUnetHTA 21 - Individual Practical Guideline Document, D4.3.1 Direct and Indirect Comparisons, Version 1.0 vom 16.12.2022,
- 2: EUnetHTA 21 - Individual Practical Guideline Document, D4.3.2 Direct and Indirect Comparisons, Version 1.0 vom 29.07.2022,
- 3: IQWiG – Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022, <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>

## Schlussfolgerung

- Im deutschen HTA werden die meisten indirekten Vergleiche (71,6 %) aus methodischen Gründen abgelehnt. Überwiegend werden IVs nach der Bucher-Methode akzeptiert. Andere Methoden oder IVs ohne Brückenkomparator werden nur in bestimmten (Ausnahme-)Fällen akzeptiert.
- Die EUnetHTA 21-Leitlinien schaffen die dringend benötigte methodische Klarheit für IVs. Sie enthalten eine detailliertere Anleitung zur Bewertung von Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz und entsprechenden Anforderungen an die Berichterstattung sowie Empfehlungen zu möglichen Ansätzen und Methoden, wenn die Annahmen verletzt werden.
- Da das europäische HTA die Anforderungen aller Mitgliedstaaten abdecken soll (d. h. in Bezug auf den Komparator für das betreffende Arzneimittel), ist es denkbar, dass IVs bei der Mehrzahl der Bewertungen eine wichtige Rolle spielen werden.
- Es ist zu erwarten, dass Länder mit einem gut etablierten nationalen HTA-Verfahren ihre eigenen Bewertungsstandards so weit wie möglich beibehalten werden, um Verfahrenskonsistenz zu gewährleisten. Dies gilt vor allem für das strenge deutsche HTA-Verfahren. Auf europäischer Ebene akzeptierte IVs, die auf einem hohen methodischen und Berichterstattungsstandard beruhen, dürften jedoch auf nationaler Ebene schwer abzulehnen sein.
- Es bleibt abzuwarten, ob sich IVs auf europäischer Ebene durchsetzen werden und ob und wie sich dies auf das nationale HTA auswirken wird.
- Es wäre jedoch sehr überraschend, wenn ein IV auf nationaler Ebene aufgrund methodischer Bedenken abgelehnt würde, nachdem er im europäischen HTA akzeptiert wurde.