

**BLINDE FLECKEN?
*GELBE FLECKEN?***

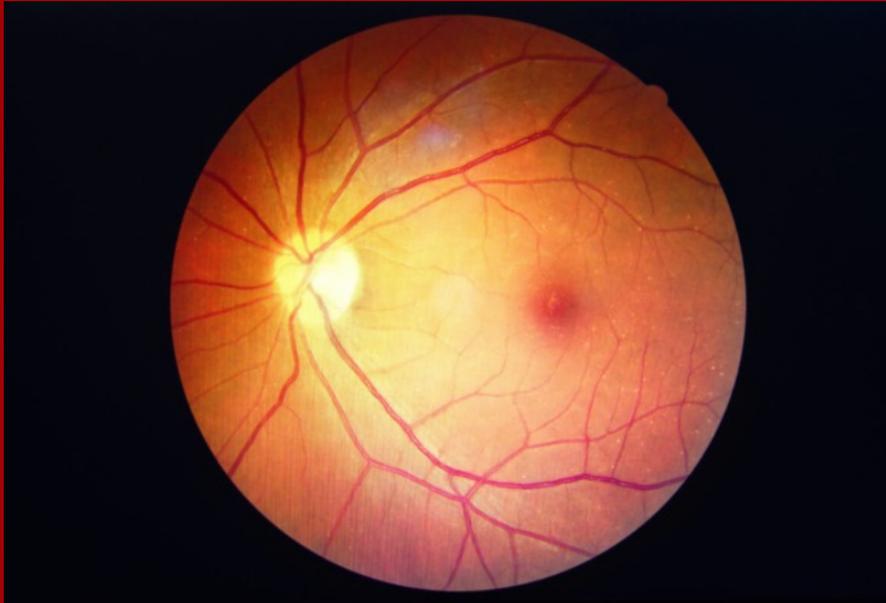
WO STEHEN WIR MIT DEM AMNOG

19. Juli 2024

Prof. Dr. med. Jörg Ruof, MBA, MPH

Blinder und Gelber Fleck im Augenhintergrund

(*„Wär nicht das Auge Sonnenhaft, Die Sonne könnt es nie erblicken...“*)



Blinder Fleck:

*Durchtritt der Blutgefäße und des
Sehnervs durch die Netzhaut*

Gelber Fleck:

Stelle des schärfsten Sehens

„Gelbe Flecken“ im AMNOG

- Separierung von Nutzenbewertung und Preisverhandlung
- Etablierung einer frühen Beratungskultur
- Durchführung eines transparenten wissenschaftlichen Dialogs bei Neueinführung von Medikamenten
- Ausrichtung der Preisfindung am Patientennutzen
- Verfügbarkeit innovativer Medikamente direkt nach Zulassung

„Blinde Flecken“ im AMNOG

- Missglücktes ‘Fine-Tuning’ im Finanzstabilisierungsgesetzes (Leitplanken/ Kombinationsabschlag/ Fehlkalkulation der Einsparungspotentiale usw.)
- GKV-SV als Preisverhandler mit Stimmrecht beim G-BA Verfahren
- Fehlende Anerkennung (primärer) Studienendpunkte als relevant für Patienten
- Methodische Innovation; Umgang mit bzw. weitreichende Ablehnung indirekter Evidenz
- Verbindlichkeit der Resultate der frühen Beratung

→ **Fallstudien 1 & 2**

AMNOG Fallstudie 1:

Kontroverse G-BA Plenumsentscheidungen

DIFFERENT PERCEPTIONS OF ADDITIONAL
BENEFIT BY PAYERS AND PROVIDERS:

*DISCREPANT VOTINGS WITHIN G-BA'S
BENEFIT APPRAISALS*

HTAi; Sevilla; (Oral # 536)
June 18th, 2024
Prof. Jörg Ruof MD MBA MPH

940	Axicabtagen-Ciloleucl	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/
922	Cemiplimab	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/951/
890	Sotorasib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/918/
878	Maribavir	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/906/
872	Daridorexant	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/900/
864	Remdesivir	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/891/
863	Tixagevimab / Cilgavimab	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/890/
861	Remdesivir	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/888/
784	Empagliflozin	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/810/
757	Remdesivir	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/784/
756	Ripretinib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/778/
725	Erdnussprotein als entfettetes Pulver von Arachis hypogaea L., semen	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/748/
704	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/
639	Tucatinib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/663/
605	Acalabrutinib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/
578	Semaglutid	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/606/
575	Filgotinib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/601/
544	Tezacaftor / Ivacaftor	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/564/
505	Ribociclib	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/527/
504	Apalutamid	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/
501	Daratumumab	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/
498	Polatuzumab Vedotin	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/
495	Dulaglutid	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/
469	Ivacaftor	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/
460	Dupilumab	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/
448	Dapagliflozin	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/
447	Dapagliflozin / Metformin	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/470/
435	Radium-223-dichlorid	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/
405	Fingolimod	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/425/
392	Erenumab	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/411/
391	Semaglutid	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/412/
390	Axicabtagen-Ciloleucl	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/408/
389	Axicabtagen-Ciloleucl	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/406/

377	Palbociclib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/394/
369	Daratumumab	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/
368	Tisagenlecleucl	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/
367	Tisagenlecleucl	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/
361	Ingenolmebutat	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/384/
317	Niraparib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/336/
299	Atezolizumab	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/314/
212	Necitumumab	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/227/
211	Idelalisib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/226/
202	Vismodegib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/219/
200	Ibrutinib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/215/
186	Fingolimod	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/202/
173	Pertuzumab	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/
145	Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/
144	Dasabuvir	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/
135	Ledipasvir / Sofosbuvir	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/
129	Albiglutid	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/
127	Idelalisib	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/142/
123	Daclatasvir	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/138/
122	Propranolol	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/137/
104	Simeprevir	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/118/
90	Sofosbuvir	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/
85	Radium-223-dichlorid	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/96/
74	Regorafenib	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/
58	Sitagliptin / Metformin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/56/
57	Sitagliptin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/55/
56	Vildagliptin / Metformin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/53/
55	Vildagliptin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/54/
54	Saxagliptin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/52/
46	Fidaxomicin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/59/
44	Apixaban	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/57/
38	Saxagliptin / Metformin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/
33	Ruxolitinib	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/
31	Linagliptin	http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/37/

AMNOG Fallstudie 1:

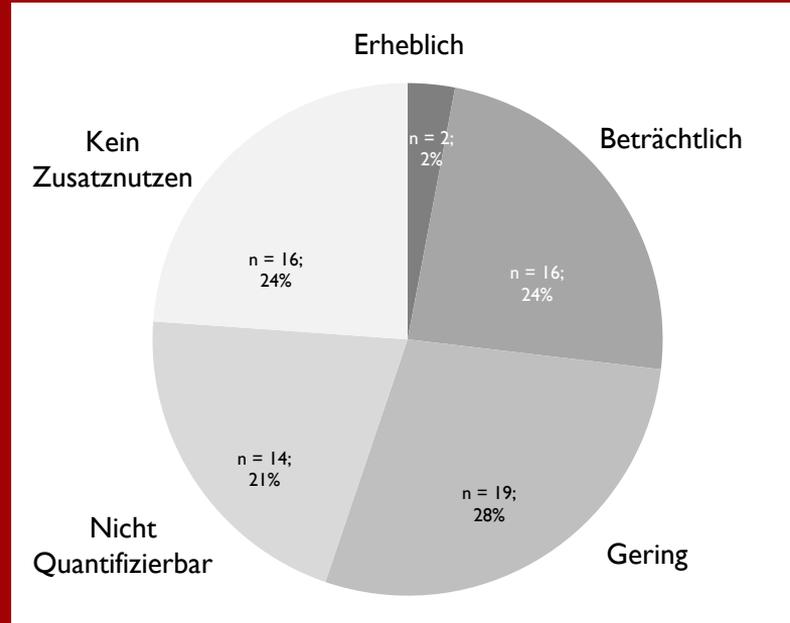
Kontroverse G-BA Plenumsentscheidungen

DIFFERENT PERCEPTIONS OF ADDITIONAL
BENEFIT BY PAYERS AND PROVIDERS:

DISCREPANT VOTINGS WITHIN G-BA'S
BENEFIT APPRAISALS

HTAi; Sevilla; (Oral # 536)
June 18th, 2024
Prof. Jörg Ruof MD MBA MPH

- Jan '11 – Dez '23 n = 948 G-BA Verfahren
- n = 67 (7.1%) Entscheidungen waren kontrovers
- Hintergrund der Diskrepanzen
 - *Ausmass Zusatznutzen n = 66 (98.5%) der Verfahren*
 - ✓ 2 x Diskussion um Teilpopulationen
 - ✓ 2 x Disussion um zVT
 - *Uneinigkeit bzgl. Befristung 1 (1.5%) Verfahren*
 - *8 Abstimmungen (12%) mit Differenzen zwischen DKG & KBV*
 - *Häufiger Konfliktpunkt: Akzeptanz von Evidenz*
- Die GKV-SV Seite hat in allen Verfahren das inferiore Rating unterstützt
- Stimmverhalten G-BA Vorsitzender :
 - n = 29 (43%) Trend GKV SV
 - n = 38 (57%) Trend KBV/DKG



AMNOG Fallstudie 2: Verbindlichkeit der Ergebnisse der frühen Beratung*

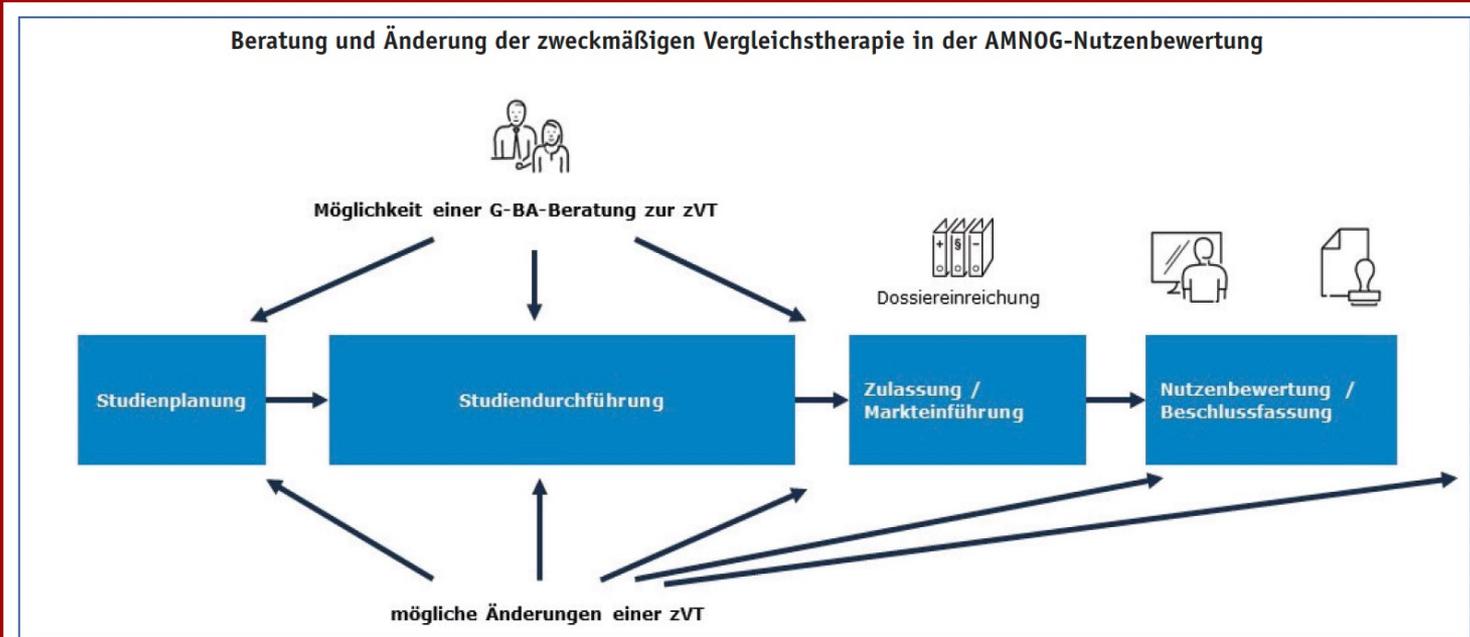


Abb. 1: Beratung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der AMNOG-Nutzenbewertung.

AMNOG Fallstudie 2: *Wechsel der zVT**

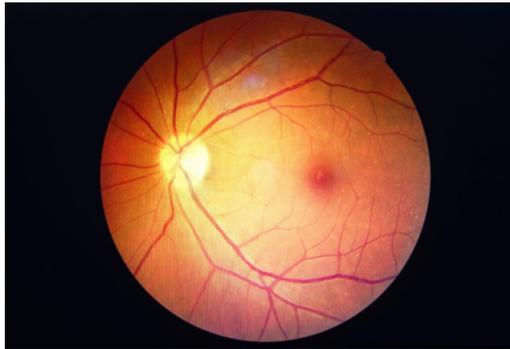
Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie		
Beispiel für zVT-Änderungen	Wirkstoff	Verfahren
Mehrere Änderungen während einer bereits laufenden Studie	Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol	D-347
Änderung kurz vor Dossiereinreichung	Ertugliflozin	D-756
Änderung im laufenden Verfahren	Mepolizumab	D-746
Änderung als Folge eines G-BA-Beschlusses	Baricitinib	D-599
Berücksichtigung einer Studie als Folge einer Änderung / Berücksichtigung durch IQWiG-Addendum ohne erneute NB	Tucatinib	D-654
Nichtberücksichtigung einer Studie als Folge einer Änderung	Nivolumab	D-241
Nichtberücksichtigung einer für AMNOG durchgeführten Studie als Folge einer Änderung	Risankizumab	D-453
Änderung ohne IQWiG-Addendum und ohne erneute Nutzenbewertung	Dostarlimab	D-699
Änderung mit Befristung um 6 Monate / Möglichkeit des Verzichts auf Neubewertung	Ozanimod	D-567
Aussetzung der Beschlussfassung für 6 Monate aufgrund einer Änderung	Ponesimod	D-702

Tab. 1: Praktische Beispiele für Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Legende: NB = Nutzenbewertung.

?Was ist der legendäre Adlerblick?

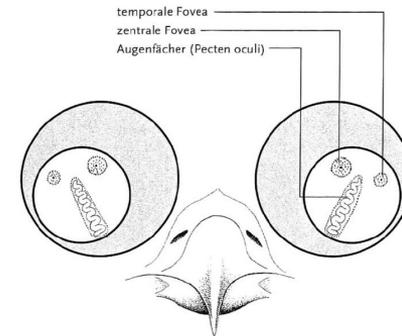
Augenhintergrund Mensch

- 1 Blinder Fleck
- 1 Gelber Fleck mit Sehgrube



Augenhintergrund Greifvogel

- 1 Augenfächer (Durchtritt Gefäße und Nerv)
- 2 Gelbe Flecken/ 2 Sehgruben



Auch im Augeninnern finden sich spezielle Anpassungen. Die Linse ist besonders weich und kann stark gebeugt werden, so stark, dass sie bei Verengung der Iris sogar durch die Pupille gedrückt werden kann. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass einige Vogelarten die Hornhaut krümmen können. Die hervorragende Auflösung erreichen die Greifvögel durch besonders viele Sehzellen in der Netzhaut. Auf 1 mm² sitzen etwa 1 Million Sehzellen, das ist fünfmal mehr als beim Menschen! Damit nicht genug: Falken und andere schnell fliegende Greife haben zwei Sehgruben, eine zentrale und eine seitliche, und nicht nur eine wie der Mensch. In diesen Vertiefungen in der Netzhaut kommen Sehzellen besonders konzentriert vor. Die zentrale Sehgrube ermöglicht den Greifvögeln ein weites Sehfeld. Die seitlichen Sehgruben ermöglichen darüber hinaus binokulares Sehen und verbessern somit die Tiefenschärfe beim Anflug auf eine Beute.



Unsere Frage zu EU HTA

Haben wir jetzt 2 (EU & D) Blinde oder 2 Gelbe Flecken?

- Späte Etablierung & fehlende Kapazitäten der 'Joint Scientific Consultation'
- Prozessfragen zum 'Joint Clinical Assessment'
- Umgang mit Interessenskonflikten
- Fragen zur Methodik
 - *Direkter und Indirekter Vergleich*
 - *Methoden Guidance zu Multiplicity – Umgang mit multiplen PICOs?*
 - *Methoden Guidance Endpunkte – Umgang mit dem Surrogatthema?*

Fallstudien 1 - 3



EU HTA Fallstudie 1: *„Implementing Act zu Joint Clinical Assessment“**

- Timelines: Dossiererstellung für mehrere PICOs: 100 (ggf. nur 60!) Tage
- Bei Wiederholung eines JCA/ Scoping sind die Timelines unklar (Art. 17)
- Inhaltliche Stellungnahme der Unternehmen zum Draft Report nicht avisiert
- Keine Anhörung

*https://health.ec.europa.eu/document/download/4ec8288e-6d15-49c5-a490-d8ad7748578f_en?filename=hta_methodological-guideline_direct-indirect-comparisons_en.pdf
PICO: Patient/ Intervention/ Comparator/ Outcomes; JCA: Joint Clinical Assessment



EU HTA Fallstudie 2: *'Implementing Act zu Interessenskonflikten'**

- Vermeidung oder Verstärkung von 'Duplication of Effort'? (EMA vs HTA DoI)
- Balance oder Dysbalance von Transparenz und Expertise?
- Ausgeglichenere oder einseitige Berücksichtigung aller Interessenskonflikte?
- Einbeziehung von Patientenvereinigungen & Fachgesellschaften oder nur von individuellen Experten?

*https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13751-Health-technology-assessment-procedural-rules-for-assessing-and-managing-conflicts-of-interest_en
DOI: Declaration of Interest; EMA: European Medicines Agency; HTA: Health Technology Assessment

Zusammenfassung

- Die Ausrichtung der Arzneimittelversorgung am Zusatznutzen ist bewährt
- Diese Ausrichtung ist auch bei zunehmenden Kostendruck aufrecht zu erhalten
- EU HTA ist der richtige Weg voran – im Moment jedoch noch im Blindflug am Boden unterwegs

