| **Gesundheit** | Mobilität | Bildung | Wohnen

# EU-HTA-Verordnung: Grundlagen und Stand drei Monate vor Anwendung


## Dr. Norbert Gerbsch, IGES Institut


ACHSE e.V. – Wissen auf die Hand

Berlin, 17. Oktober 2024, online

# IGES: Ein (sehr) kurzer Vorspann

# Von Daten zu Erkenntnissen: www.iges.com

# Die EU-HTA-Verordnung

Europäische Kommission

# Health Technology Assessment - HTA

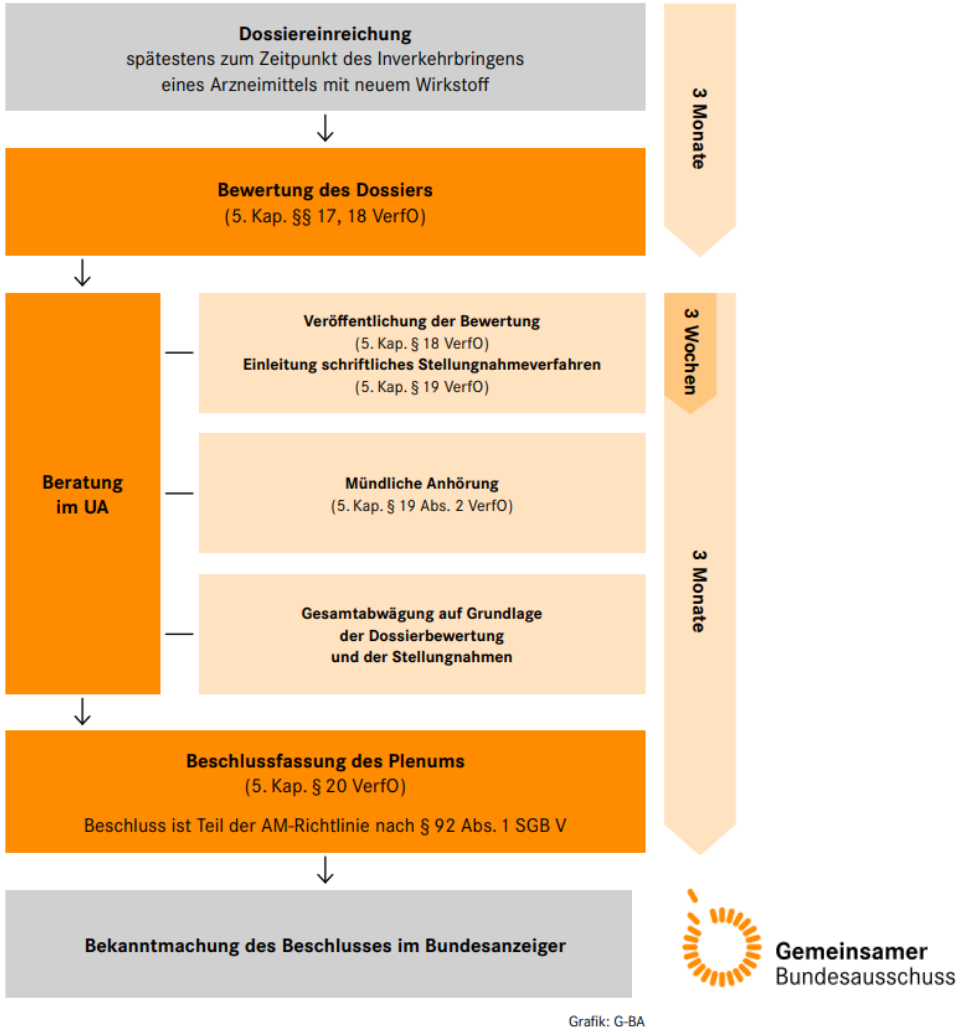
## Wie funktioniert sie?

Wenn HTA-Stellen um die Bewertung einer neuen Gesundheitstechnologie ersucht werden, müssen sie prüfen, ob diese besser, genauso gut oder schlechter funktioniert als die bestehenden Alternativen. Zu diesem Zweck müssen sie üblicherweise die therapeutische Wirkung der neuen Behandlungsmethode, jedoch auch mögliche Nebenwirkungen, den Einfluss auf die Lebensqualität und die Art der Verabreichung bewerten.

Bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien werden auch andere Aspekte der Nutzung berücksichtigt, zum Beispiel die Kosten für die Patientin oder den Patienten und die Auswirkungen einer neuen Verwendungsweise auf die Organisation der Gesundheitssysteme. HTA ist also ein multidisziplinäres Verfahren, mit dem die medizinischen, wirtschaftlichen, organisatorischen, sozialen und ethischen Aspekte des Einsatzes einer neuen Gesundheitstechnologie systematisch analysiert werden.

https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/overview_de

# HTA – Frühe Nutzenbewertung im AMNOG




## Endpunkt-Kategorien

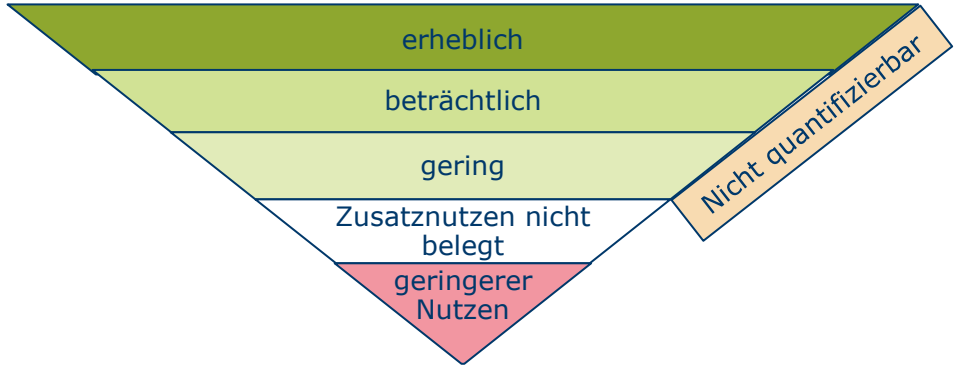
**Mortalität**
*Verlängert die Therapie das Überleben?*

**Morbidität**
*Verringert die Therapie Komplikationen?*

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
*Geht es dem Patienten besser?*

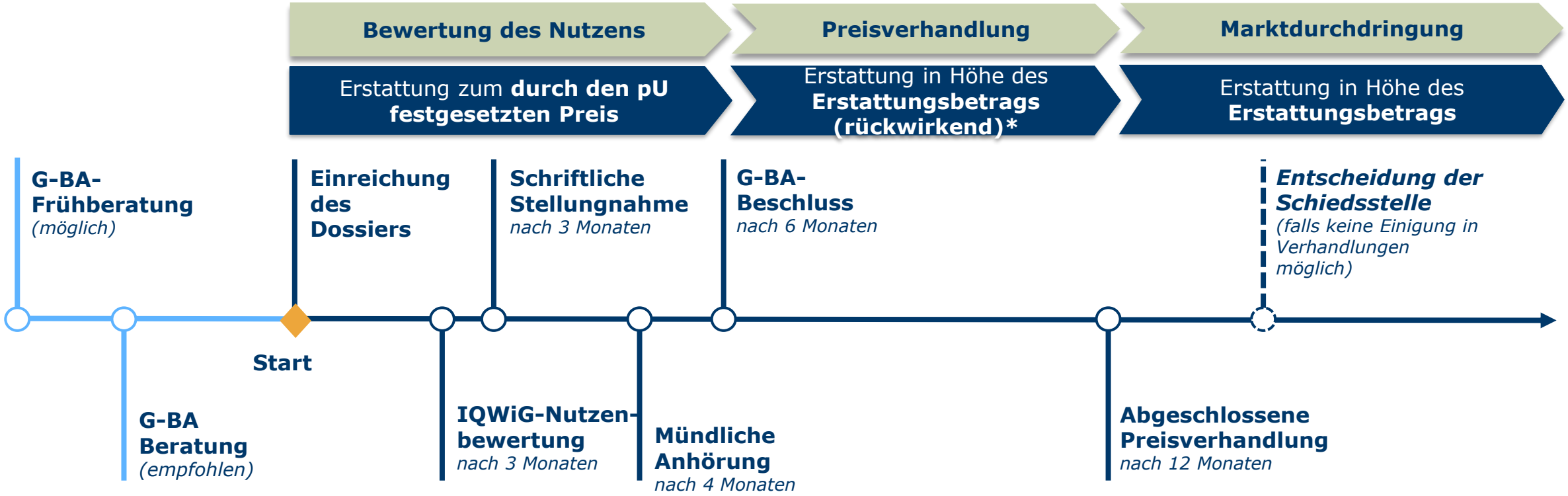
**Nebenwirkungen**
*Welche unerwünschten Ereignisse treten bei der Therapie auf?*

## Ausmaß des Zusatznutzens




https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/

# AMNOG: Markteintritt, Zusatznutzen, Erstattungsbetrag



# Die EU-HTA Verordnung (EU) 2021/2282

22.12.2021 DE Amtsblatt der Europäischen Union L 458/1

I

*(Gesetzgebungsakte)*

VERORDNUNGEN

**VERORDNUNG (EU) 2021/2282 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES**

**vom 15. Dezember 2021**

**über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU**

EU-HTA **Verordnung** (EU) 2021/2282
- vom 15.12.2021
- veröffentlicht im Amtsblatt am 22.12.2021,
- am 11.01.2022 in Kraft getreten,
- gilt ab 12.01.2025*

Von der dreijährigen Vorlauffrist sind 92% abgelaufen: Nur noch 88 Tage…

*2025: Onkologika (inkl. Orphans) und ATMP
2028: Orphans
2030: Alle weiteren

VO (EU) 2021/2282

# Worum geht es? Zweck und Anwendungsbereich

**EU-HTA** | Mitgliedstaten

- **Unterstützungsrahmen** und Verfahren für Zusammenarbeit von Mitgliedstaaten im Bereich Gesundheitstechnologien
- Mechanismus, der festlegt, dass alle für die ***gemeinsame klinische Bewertung*** von Gesundheitstechnologien erforderlichen Informationen, Daten, Analysen und Nachweise vom Entwickler **nur einmal auf Unionsebene vorgelegt** werden
- **Gemeinsame Vorschriften und Methoden** für die ***gemeinsame klinische Bewertung***
- Ist der Bericht der ***gemeinsamen klinischen Bewertung*** verfügbar, so sollte er **Teil der Dokumentation** sein, die den nationalen HTA-Prozess unterstützt. Der wissenschaftliche Inhalt des Berichts über eine gemeinsame klinische Bewertung sollte jedoch für diese Behörden oder Stellen oder für Mitgliedstaaten **nicht verbindlich** sein.

# Worum geht es? Zweck und Anwendungsbereich

EU-HTA | **Mitgliedstaaten**

- Schlussfolgerungen über die **relative Wirksamkeit** einer Gesundheitstechnologie
- Entscheidungen über den **Einsatz** einer Gesundheitstechnologie
- Zuständigkeit für Entscheidungen über die **Preisgestaltung und Erstattung**
- keinerlei Beeinflussung der Zuständigkeiten, die die Verwaltung und die Organisation des Gesundheitswesens durch die Mitgliedstaaten, die medizinische Versorgung oder die Zuweisung der dafür bereitgestellten Mittel, betreffen.
- Möglichkeit **ergänzender klinischer Bewertungen**
  - Für den allgemeinen nationalen HTA-Prozess erforderliche **ergänzenden klinischen Analysen**
  - Ergänzende klinische Analysen unter anderem für **Patientengruppen, Komparatoren oder gesundheitsbezogene Endpunkte**, die nicht bereits Bestandteil des Berichtes über die gemeinsame klinische Bewertung sind
  - Eine **andere Methode** anwenden können, wenn diese für den allgemeinen nationalen HTA-Prozess durch den betreffenden Mitgliedstaat erforderlich ist

# Gesundheitspolitik ist Kompetenz der Mitgliedstaaten

26.10.2012 DE Amtsblatt der Europäischen Union C 326/47

**VERTRAG ÜBER DIE ARBEITSWEISE**

**DER**

**EUROPÄISCHEN UNION**

**(KONSOLIDIERTE FASSUNG)**

TITEL XIV

**GESUNDHEITSWESEN**

*Artikel 168*

(ex-Artikel 152 EGV)

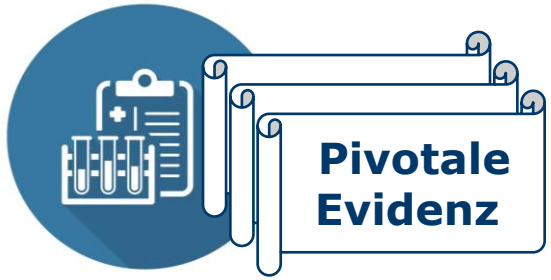
(1) Bei der Festlegung und Durchführung aller Unionspolitiken und -maßnahmen wird ein hohes Gesundheitsschutzniveau sichergestellt.

Die Tätigkeit der Union ergänzt die Politik der Mitgliedstaaten und ist auf die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung, die Verhütung von Humankrankheiten und die Beseitigung von Ursachen für die Gefährdung der körperlichen und geistigen Gesundheit gerichtet. Sie umfasst die Bekämpfung der weit verbreiteten schweren Krankheiten, wobei die Erforschung der Ursachen, der Übertragung und der Verhütung dieser Krankheiten sowie Gesundheitsinformation und -erziehung gefördert werden; außerdem umfasst sie die Beobachtung, frühzeitige Meldung und Bekämpfung schwerwiegender grenzüberschreitender Gesundheitsgefahren.

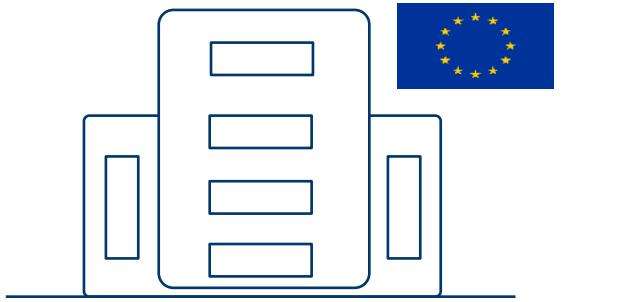
(...)

(7) Bei der Tätigkeit der Union wird die Verantwortung der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung gewahrt. Die Verantwortung der Mitgliedstaaten umfasst die Verwaltung des Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung sowie die Zuweisung der dafür bereitgestellten Mittel. Die Maßnahmen nach Absatz 4 Buchstabe a lassen die einzelstaatlichen Regelungen über die Spende oder die medizinische Verwendung von Organen und Blut unberührt.

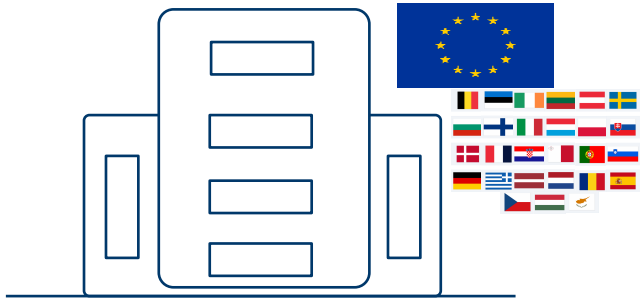
# Neues EU-HTA-Verfahren mit zentraler klinischer Bewertung, gefolgt von nationalem Erstattungsprozess



**Pivotale Evidenz**



**EMA**



**EU HTA**

**Zentrale Zulassung**

EU-weite Marktfähigkeit

**Zentrale klinische Evidenzbewertung**

Zentrale Dossiereinreichung zur Bewertung der klinischen Daten auf Basis gemeinsamer Methodik

**Nationale Entscheidungen zur Preisgestaltung & Erstattung**

Nationale Entscheidung über therapeutischen Stellenwert, Preis und Erstattung - Weitere Bewertung klinischer Daten möglich

**Timelines EU-HTA**

| | |
|---|---|
| **2025** | Alle neu zugelassenen Onkologika und ATMP |
| **2028** | Erweiterung auf alle neu zugelassenen Orphan Drugs |
| **2030** | Volle Anwendung auf alle zentral zugelassenen Arzneimittel |

# EU-HTA-Regulation: Implementierung in drei Phasen bis 2030 hat begonnen, drei Monate bis Anwendung 01/2025

**Dezember 2021**

**Verordnung für EU-HTA** verabschiedet (seit Januar 2022 gültig)

**2022-2024**

**Aktuell: 3-jährige Umsetzungsphase**

- HTA-Verordnungs-Durchführungsrechtsakte und Guidance-Dokumente
- Festlegung von Struktur, Prozessen und Methoden (z.B. Coordination Group, Stakeholder Network)
- Pilotprojekte zu gemeinsamen wissenschaftlichen Konsultationen (JSC) und gemeinsamen klinischen Bewertungen (JCA)

**Ab 2025**
2028
2030

**Schrittweise Anwendung** der JCA der EU-HTA

- 2025: Beginn mit Onkologika (einschl. Orphans), ATMPs, ausgewählte Medizinprodukte/IVDs
- 2028: Ausweitung auf alle (bis dato noch nicht betroffene) Orphans
- 2030: Ausweitung auf alle zentral zugelassenen Arzneimittel

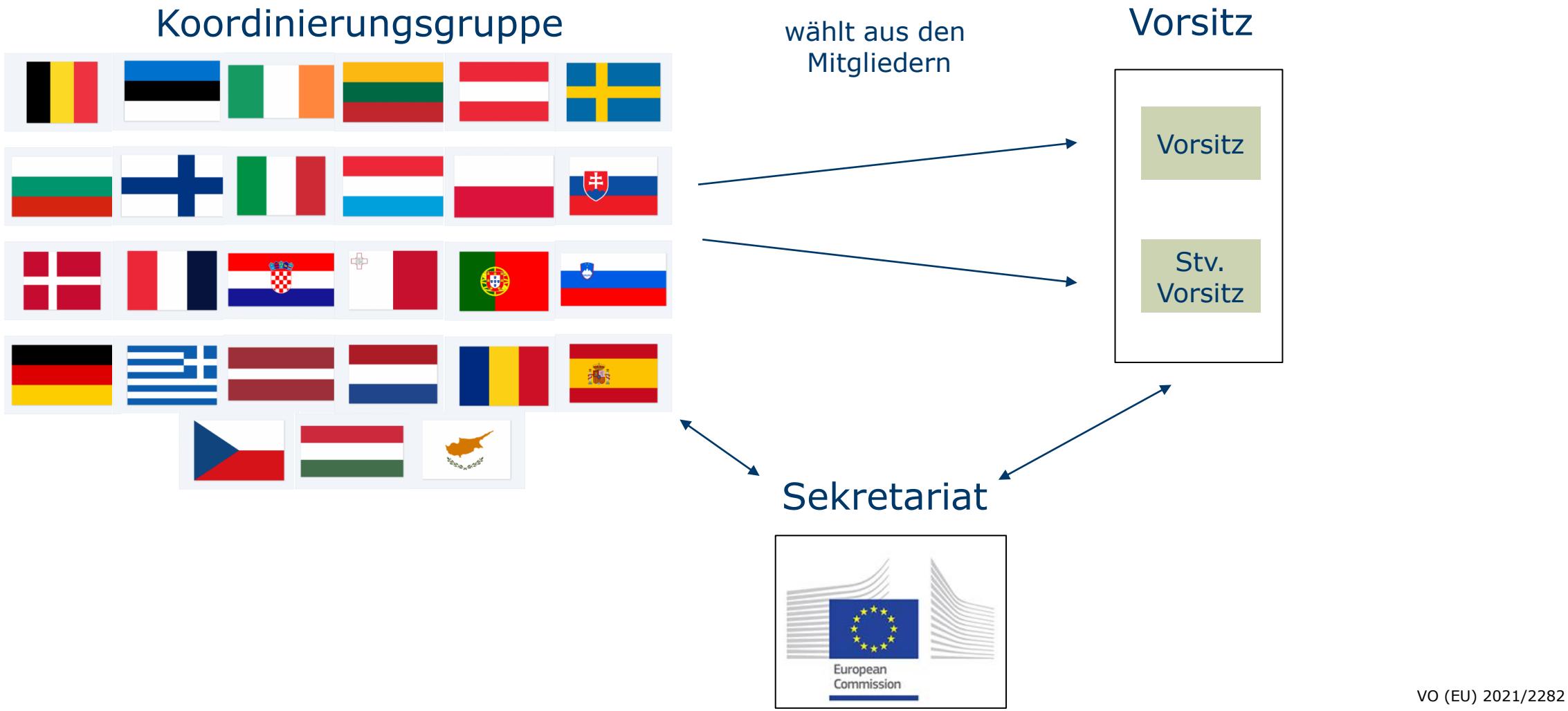
→ Rein nationale HTA weiterhin bis mind. 2029 (abhängig von Produktkategorie), dito Indikations-erweiterungen von Produkten, die noch nicht unter EU-HTA bewertet wurden

EU HTA-Verordnung (EU) 2021/2282

# Normenpyramide EU-HTA

| Was? | | Wer? |
|---|---|---|
| Verordnung (EU) 2021/2282 | § | EU-Kommission, Rat & EU-Parlament |
| Sechs Implementierungsrechtsakte | § § § § § § | Kommission (Comitology Committee) |
| Guidances & Specifications | § § § § § § § § § § | Member State Coordin. Group |
| Nationale Anpassungen | § § § § § § § § § § § § § § | Mitgliedstaaten |

# Strukturen: Koordinierungsgruppe




VO (EU) 2021/2282

# Strukturen: Koordinierungsgruppe und Untergruppen haben ihre Arbeit aufgenommen

Koordinierungsgruppe

Mitglieder ernennen „ihre" Mitglieder der

Untergruppen

- Klinische Bewertungen
- Wissenschaftliche Beratungen
- Horizon Scanning
- Methodische und verfahrens-technische Leitfäden

- Mitglieder ernennen nationale oder regionale Behörden oder Stellen als Mitglieder der Untergruppen
- Mehrfachbenennungen zulässig; Jeder Mitgliedstaat hat aber nur eine Stimme!

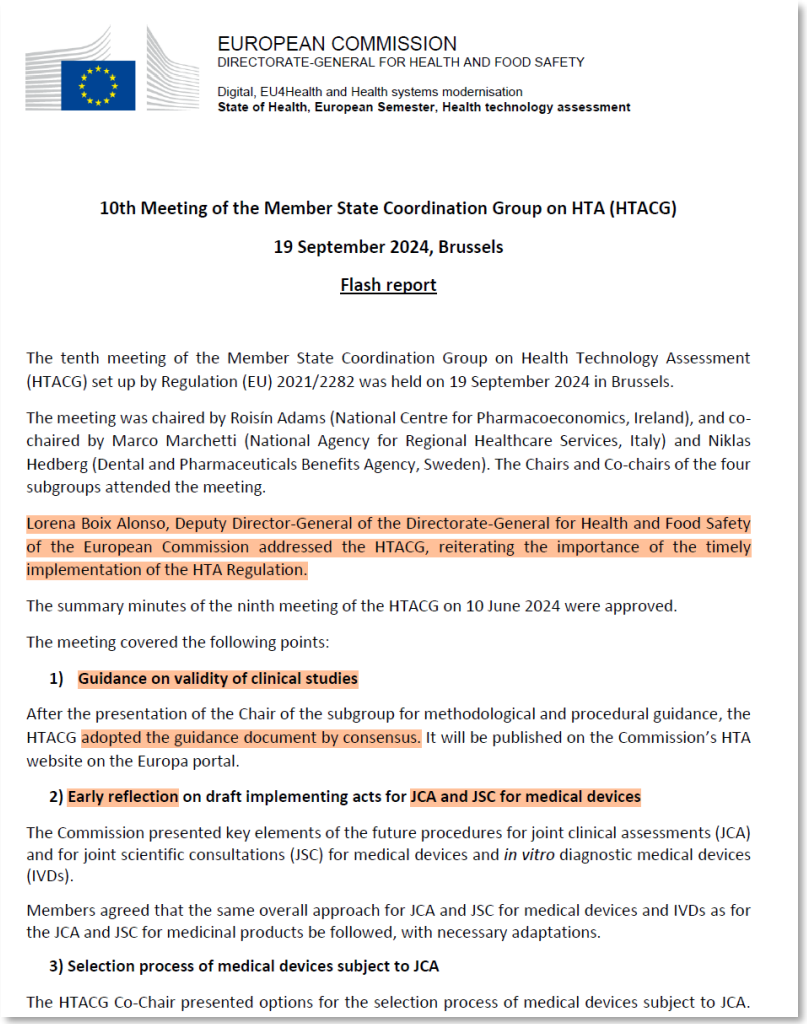
VO (EU) 2021/2282

# HTA Coordination Group: aktueller Stand der Vorbereitungen

## Am 19. September 2024 fand das 10. Treffen der HTA Coordination Group (HTA CG) statt.

## Aktuelle Berichtspunkte:

- Umsetzungsdruck deutlich "…reiterating the importance of the timely implementation…"
- "Guidance on validity of clinical studies" angenommen – mit Annahme final, später mehr
- Early reflection on draft implementing acts for JCA and JSC for medical devices



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Digital, EU4Health and Health systems modernisation
**State of Health, European Semester, Health technology assessment**

**10th Meeting of the Member State Coordination Group on HTA (HTACG)**

**19 September 2024, Brussels**

**Flash report**

The tenth meeting of the Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTACG) set up by Regulation (EU) 2021/2282 was held on 19 September 2024 in Brussels.

The meeting was chaired by Roisín Adams (National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland), and co-chaired by Marco Marchetti (National Agency for Regional Healthcare Services, Italy) and Niklas Hedberg (Dental and Pharmaceuticals Benefits Agency, Sweden). The Chairs and Co-chairs of the four subgroups attended the meeting.

Lorena Boix Alonso, Deputy Director-General of the Directorate-General for Health and Food Safety of the European Commission addressed the HTACG, reiterating the importance of the timely implementation of the HTA Regulation.

The summary minutes of the ninth meeting of the HTACG on 10 June 2024 were approved.

The meeting covered the following points:

1) **Guidance on validity of clinical studies**

After the presentation of the Chair of the subgroup for methodological and procedural guidance, the HTACG adopted the guidance document by consensus. It will be published on the Commission's HTA website on the Europa portal.

2) **Early reflection on draft implementing acts for JCA and JSC for medical devices**

The Commission presented key elements of the future procedures for joint clinical assessments (JCA) and for joint scientific consultations (JSC) for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices (IVDs).

Members agreed that the same overall approach for JCA and JSC for medical devices and IVDs as for the JCA and JSC for medicinal products be followed, with necessary adaptations.

3) **Selection process of medical devices subject to JCA**

The HTACG Co-Chair presented options for the selection process of medical devices subject to JCA.

# Einleitung Bewertungsverfahren

Koordinierungsgruppe

Untergruppe

benennt

Welche die klinische Bewertung im Namen der Koordinierungs-gruppe überwacht

ernennt

startet Verfahren

Gutachter

Mitgutachter

Ermittelt Parameter Bewertungsumfang

Bewertung

VO (EU) 2021/2282

# Rolling Implementation Plan zum aktuellen Stand: weiterhin Durchführungsrechtsakte ausstehend

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Implementing acts** | | |
| Adoption | HTAR Articles 15.1 (a); 25.1 (b); 26.1 | Joint Clinical Assessments for medicinal products | By Q4/2023 : Q2/2024 | Adopted 23 May 2024 |
| Adoption | HTAR Article 25.1 (a) | Conflict of interest management | By Q1/2024 : Q4/2024 | Public consultation ended 26 June 2024<br>Adoption expected soon |
| Adoption | HTAR Article 15.1(a) and (b); 20.1 (c) and (d) | Cooperation by exchange of information with EMA | By Q1/2024 : Q4/2024 | Public consultation ended 24 July 2024<br>Adoption expected soon |
| Adoption | HTAR Article 20.1 | Joint Scientific Consultations for medicinal products | By Q2/2024 : Q4/2024 | In preparation<br>Public consultation until 29 October 2024 |
| Adoption | HTAR Article 20.1 | Joint Scientific Consultations for medical devices | By Q4/2024 | Planned |
| Adoption | HTAR Articles 15.1 (b) and (c); 25.1(b); 26.1 | Joint Clinical Assessments for medical devices | By Q4/2024 | Planned |
| Second ~~and third~~ releases | HTAR Article 30.1 (b), (c), (d) | Setup of secure intranet for exchange of information between members of Coordination Group and its subgroups, incl. exchange of information with health technology developers and experts, with EMA and Medical Device Coordination Group; as well as between members of stakeholder network | 2024, 2025 | In preparation |

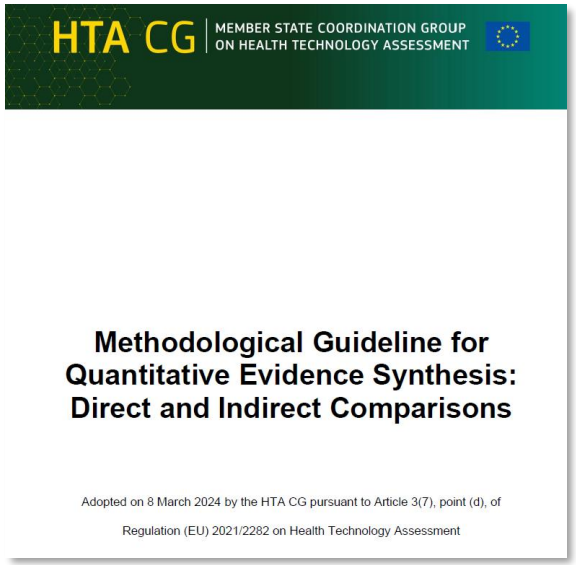
Last Update September 2024, Download 14 October 2024 https://health.ec.europa.eu/document/download/397b2a2e-1793-48fd-b9f5-7b8f0b05c7dd_en?filename=hta_htar_rolling-plan_en.pdf

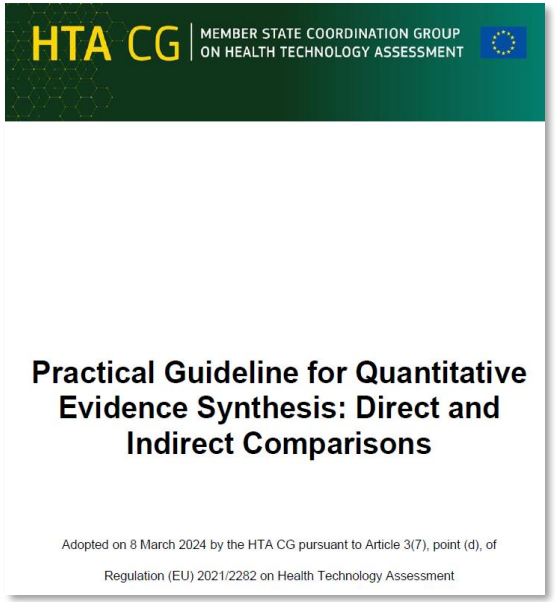
# Veröffentlichte Methodik-Guidelines weitgehend unverändert gegenüber EUnetHTA21-Guidances

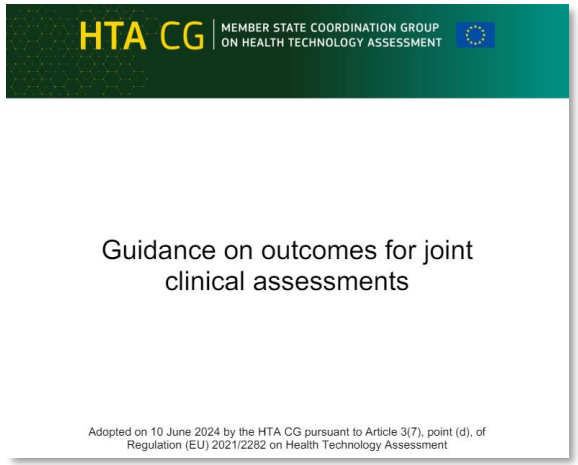
- Am 25. März 2024 wurden durch die HTA CG Guidelines zur Methodik von direkten und indirekten Vergleichen veröffentlicht
- Am 13. Juni 2024 gefolgt Guidelines on outcomes und reporting requirements for multiplicity issues
- Guidelines stehen nicht zur Kommentierung, sondern gelten mit Veröffentlichung als angenommen

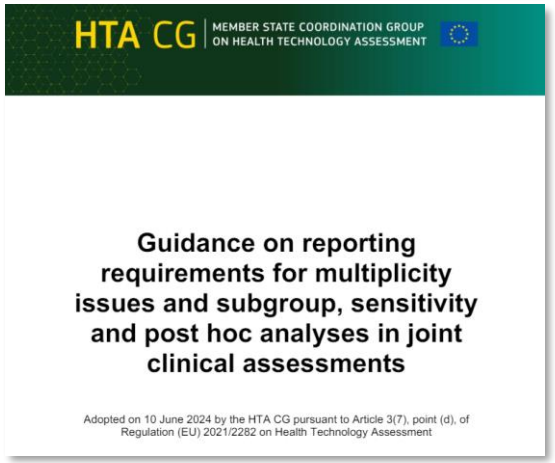
**Nur wenige Anpassungen in den Guidances zu direkten und indirekten Vergleichen:**

**Aus deutscher Perspektive weitgehend bekannt durch IQWiG-Methodik**

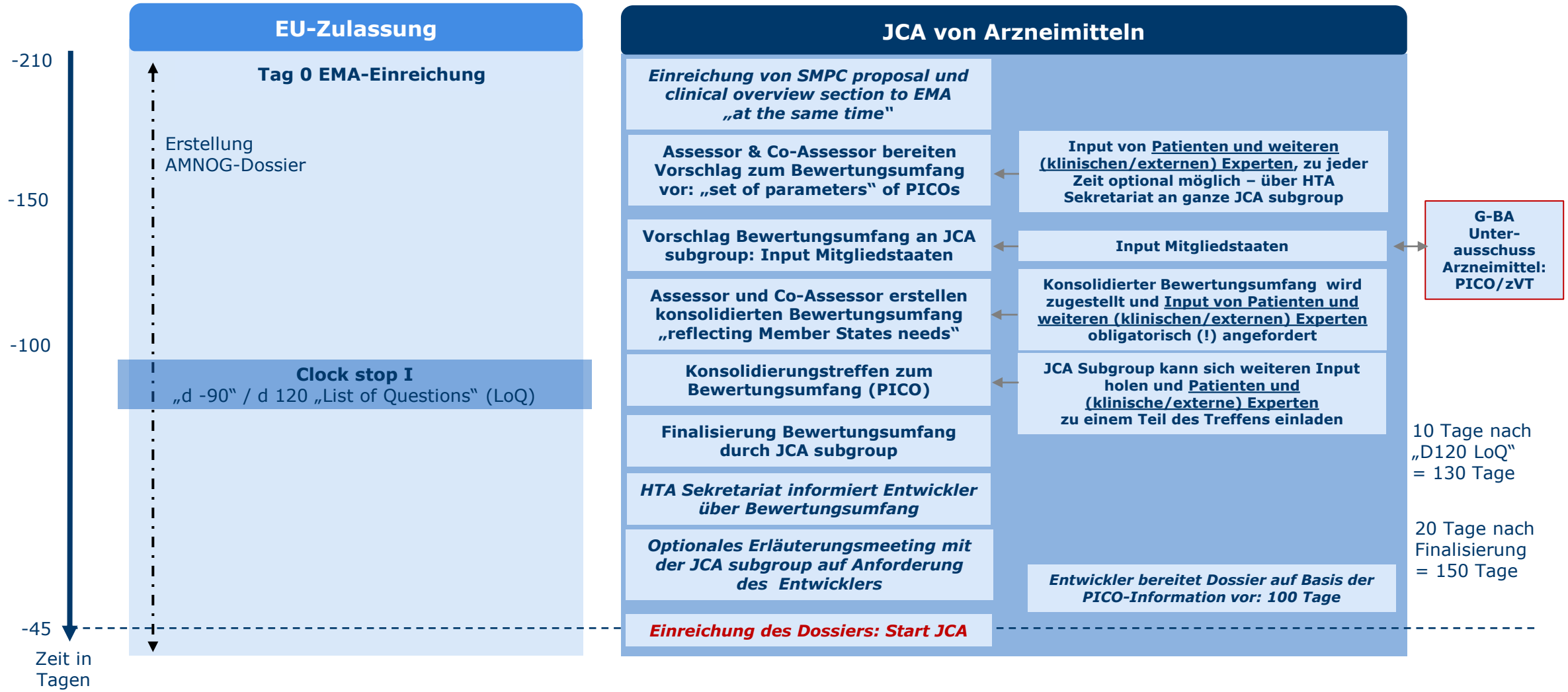


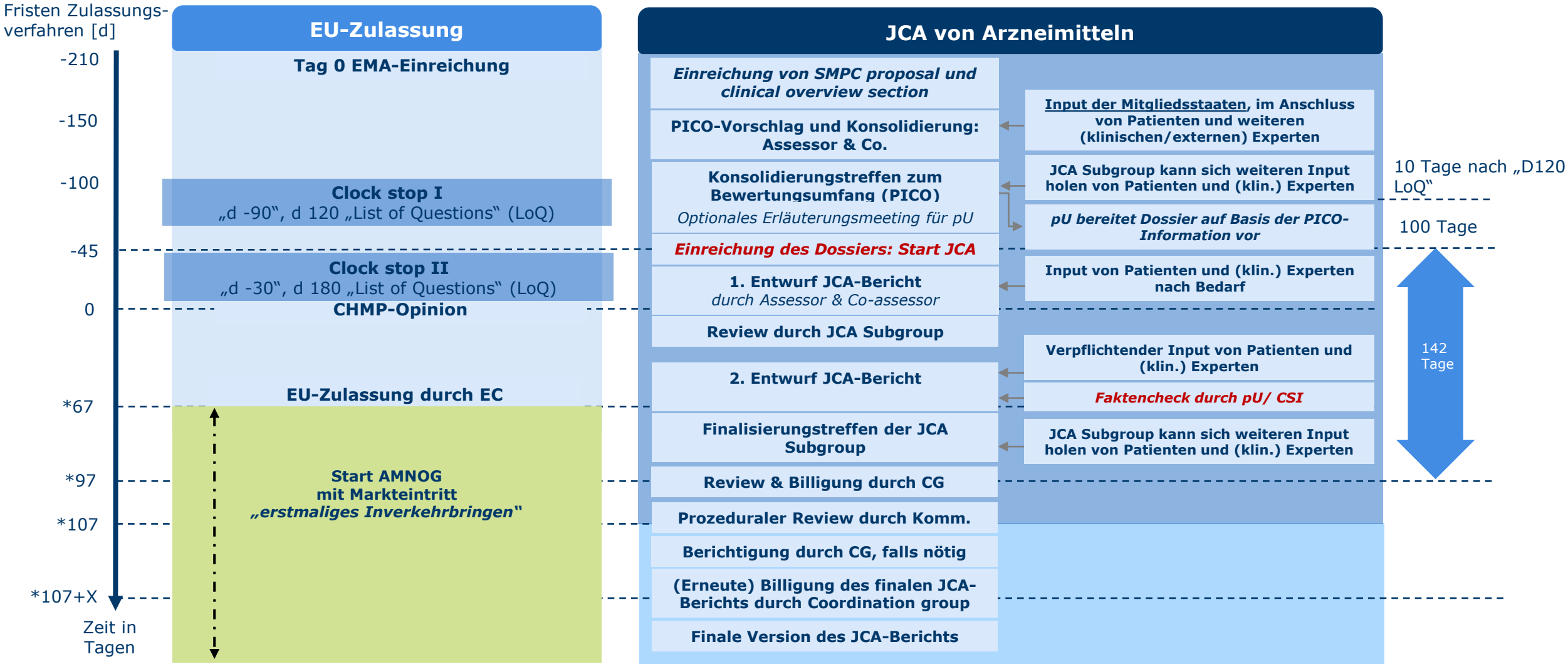



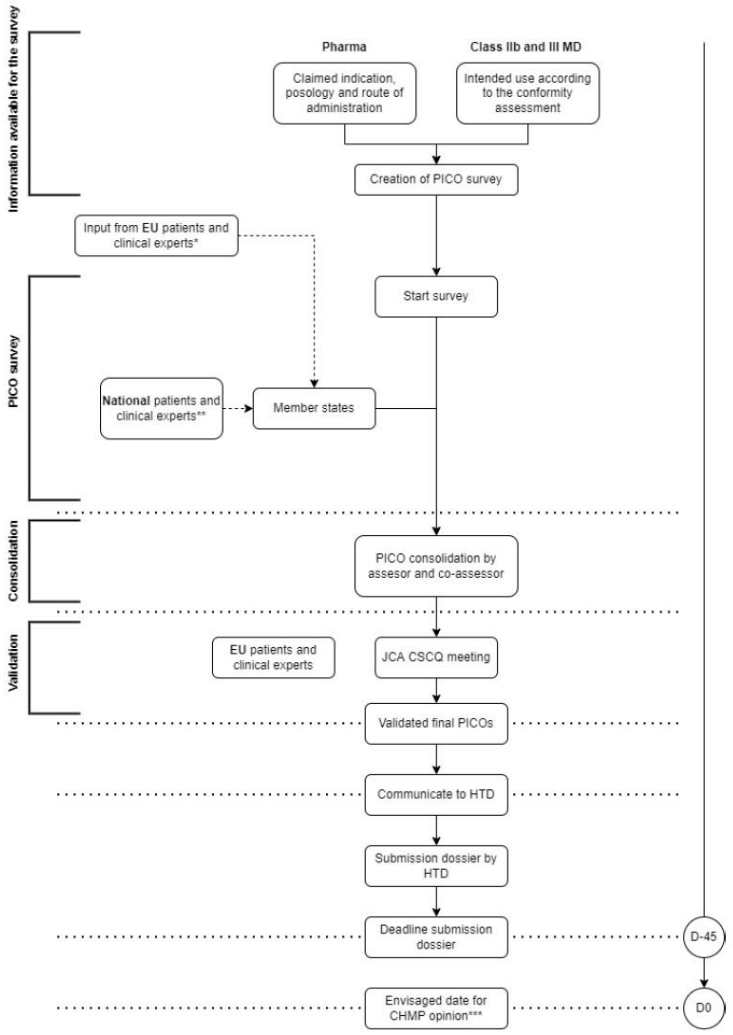
# Ablauf im Detail: Bis Einreichung Dossier (Folie ergänzt)

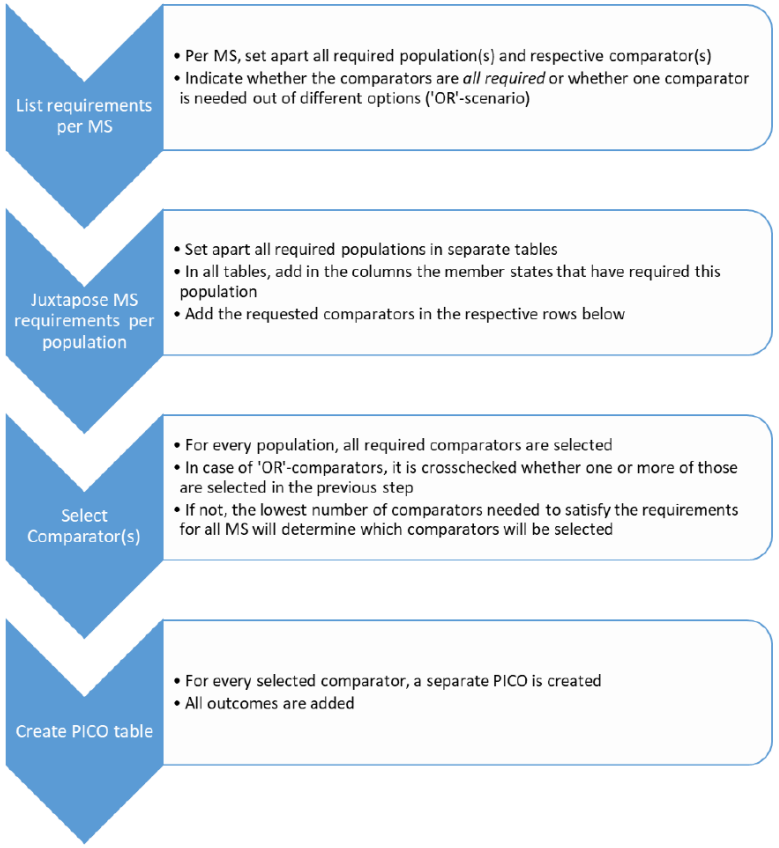


# Ablauf insgesamt: Mit Schritten nach Dossiereinreichung



# Hohe Komplexität in kurzer Frist: Das Beispiel PICO-Konsolidierung




*Example (based on Tables 3.1–3.7)*

**Table 3-8: Consolidated PICOs based on Member State requests**

| | PICO 1 | PICO 2 | PICO 3 | PICO 4 | PICO 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| P | Full licensed indication | Full licensed indication | Full licensed indication | Subpopulation A | Subpopulation B |
| C | Comparator 1 OR Comparator 2[14] | Comparator 3 | Comparator 4 | Comparator 1 | Comparator 3 |
| O | All outcomes | All outcomes | All outcomes | All outcomes | All outcomes |

## Konzept PICO-Scoping

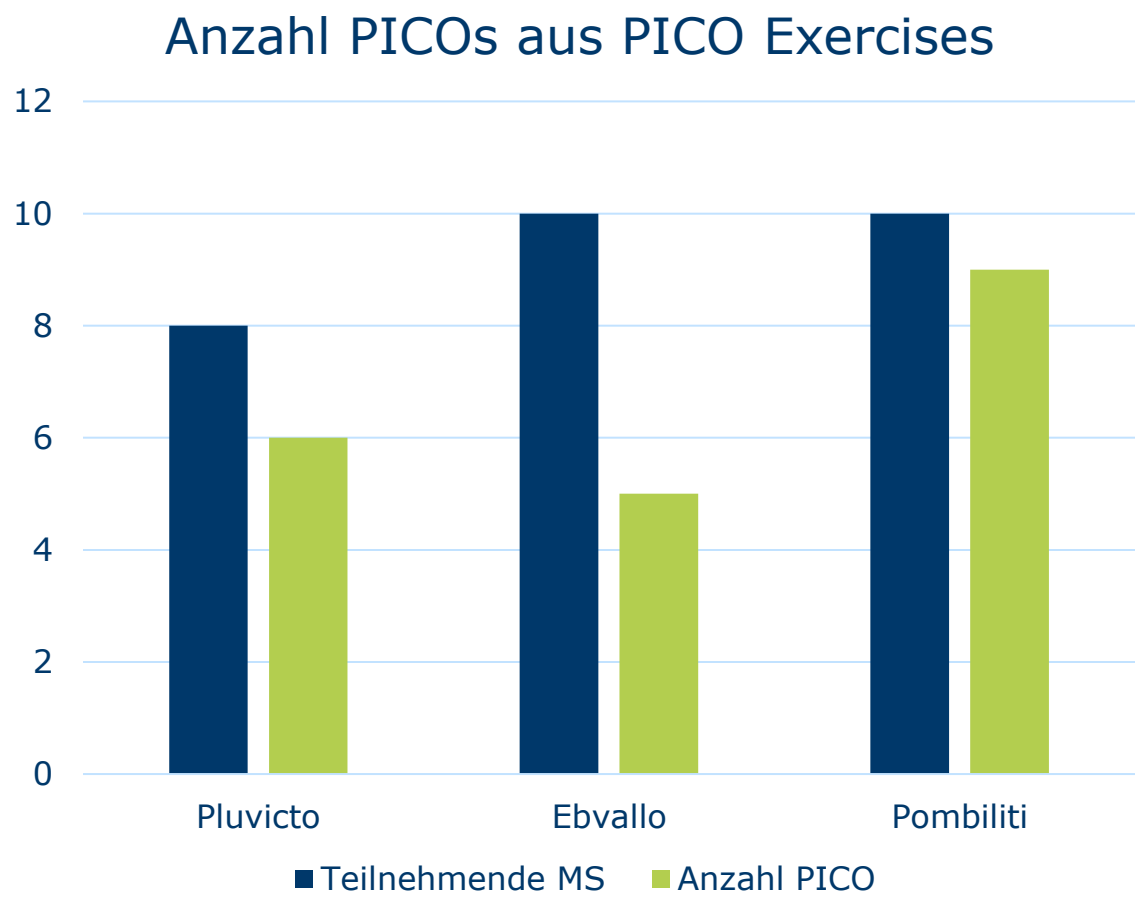
- Idee: Im Vorfeld der EU-HTA Konsolidierung von möglichst wenigen PICO-Schemata unter den Member States (unter Berücksichtigung der jeweiligen nationalen Anforderungen)
- Alle konsolidierten PICOs sind für die EU-Dossiererstellung relevant
- EUnetHTA21 hat Pico Exercises durchgeführt

EUnetHTA Practical Guideline D4.2 Scoping Process

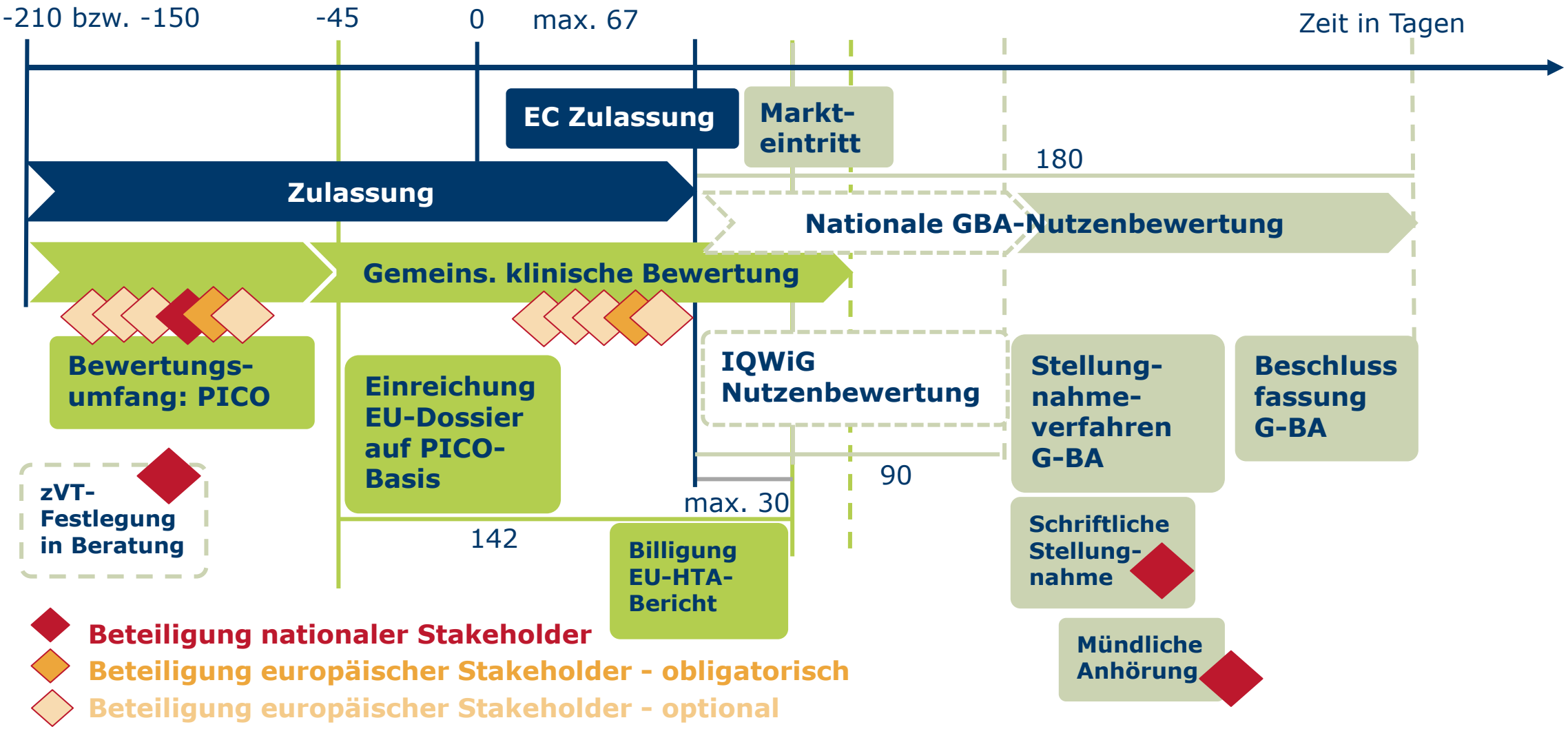
# Fast so viele PICOs wie teilnehmende Mitgliedstaaten in PICO Excercises...

## Hohe Anzahl an PICOs entspricht Erwartungen/Befürchtungen

- Bereits hohe Zahl von PICO bei bisher „nur“ 10 teilnehmenden Mitgliedstaaten.
- Bei Beteiligung aller MS: 15+ PICO‘s?
- Einbettung in den klinischen/Versorgungskontext nicht erkennbar (durch PICO Konsolidierung geht Konnex zum Mitgliedstaat verloren)
- Große Heterogenität insb. bei Komparator
- PICO-Definition unabhängig von verfügbarer Evidenz
- Subpopulationen ergänzen sich nicht notwendigerweise zu gesamter Label-Population
- Vielzahl indirekter Vergleiche und Post-Hoc-Analysen binnen kürzester Zeit erforderlich
- Unklar, wie ohne vorherige Kenntnis zu erwartender PICO die Vielzahl von Analysen im verfügbaren Zeitrahmen zu leisten ist



# Beteiligung von Klinikern & Patienten: Insgesamt werden die Beteiligungsmöglichkeiten erweitert



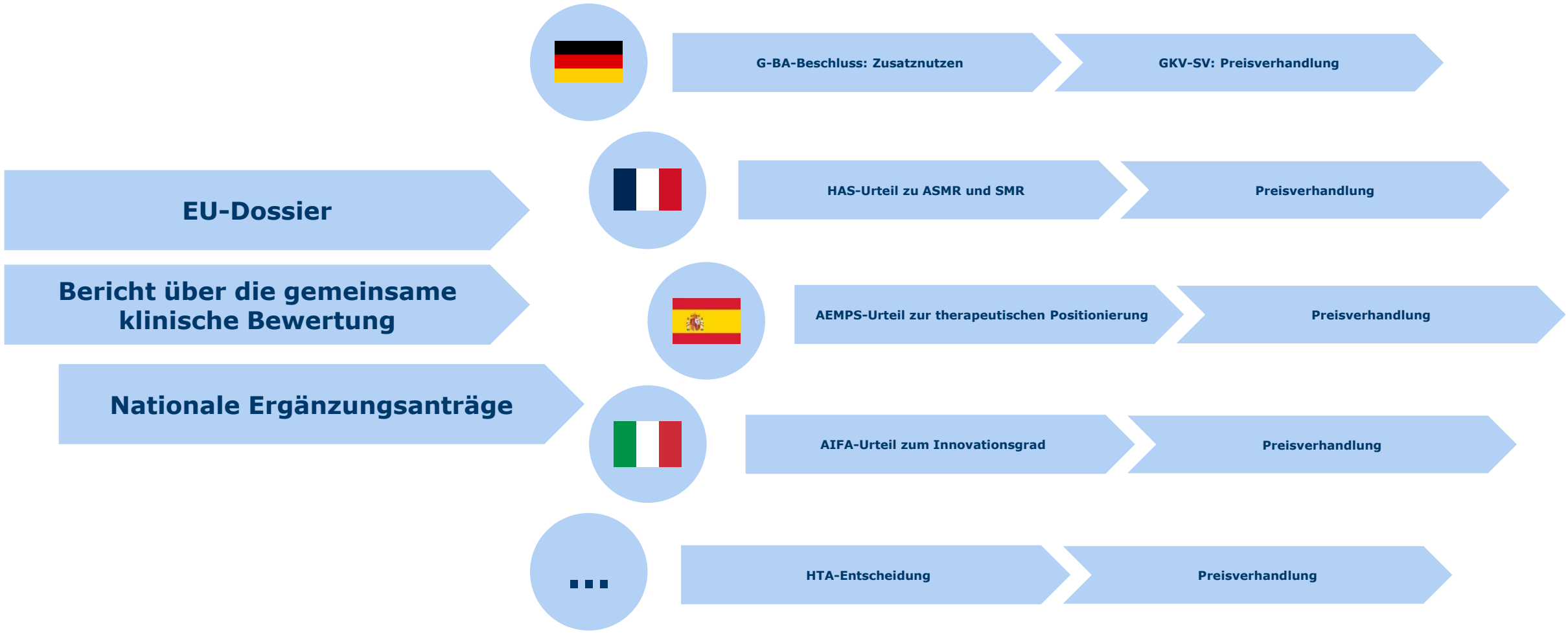
# Die EU-HTA-Verordnung ersetzt das AMNOG nicht

- Zentrale klinische Bewertung auf EU-Ebene wird der nationalen Bewertung des Zusatznutzens vorgeschaltet
- Die Zusatznutzenbewertung bleibt Kompetenz der Mitgliedstaaten, ebenso Marktzugang und Preisbildung.
- Auf europäischer Ebene sind durch die Vorarbeit von EUnetHTA 21 Strukturen, Prozesse und Methoden als Grundpfeiler des JCA gesetzt, Implementierung durch Coord. Committee
  - Guidances veröffentlicht (Methodik, Auswertungen, Endpunkte, Scoping)
  - IQWiG-analoge Anforderungen finden vorauss. auf EU-Ebene Anwendung
  - Aus dem öffentlichen Beteiligungsverfahren resultierten kaum signifikante Veränderungen

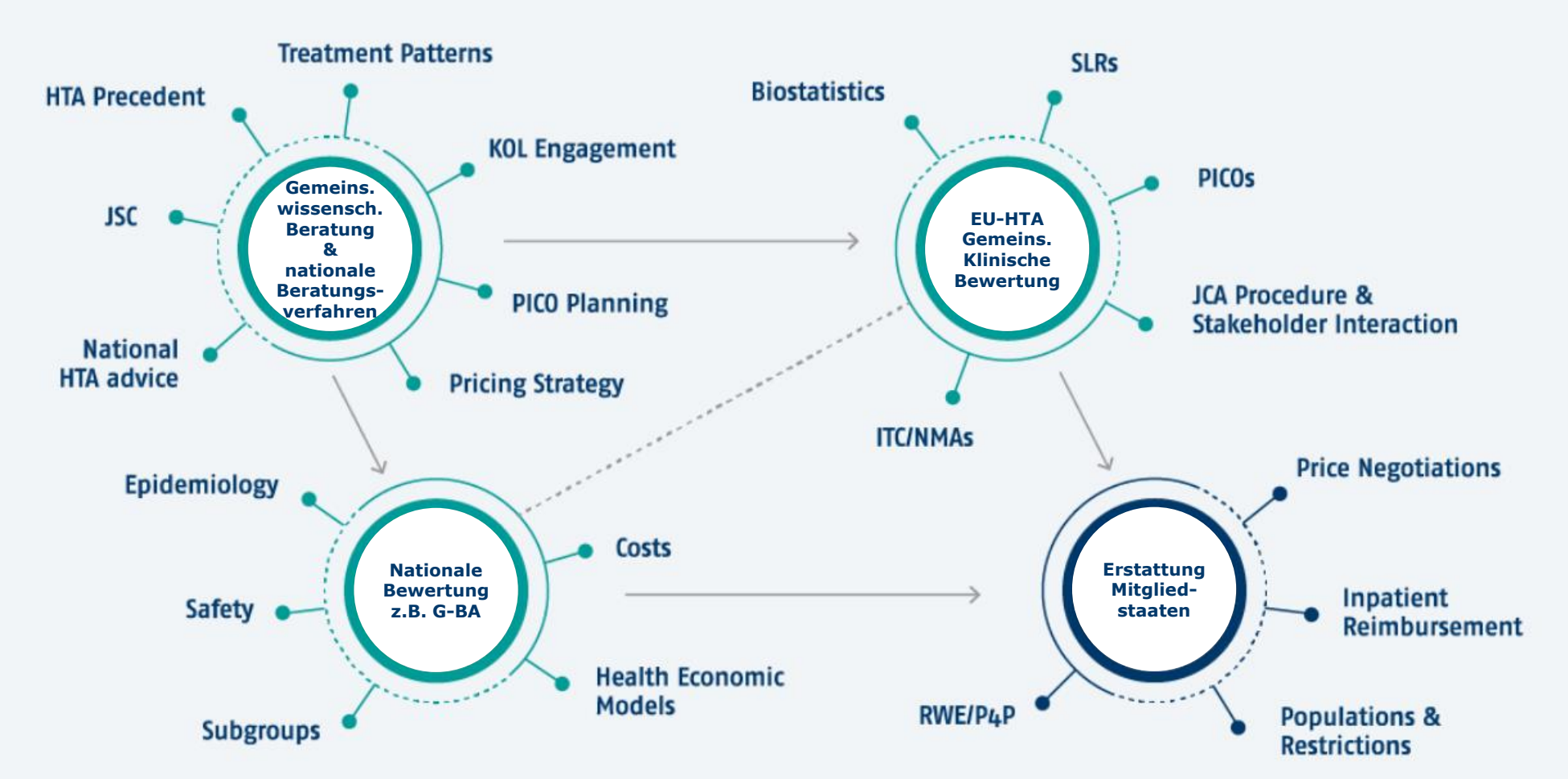
# EU-HTA-Verordnung: Stand der Umsetzung

- Coordination Committee und Subgroups gebildet und tagen
- Erster Implementierungsrechtsakt (zu gemeinsamen klinischen Bewertungen) erlassen, zwei weitere stehen kurz bevor, ein vierter in der Phase der vierwöchigen „public consultation".
- Vorbereitung auf EU-HTA bleibt durch enge Zeitschienen für alle unverändert herausfordernd – zumal die „Liefertermine" überwiegend verzögert sind.
- Im Rahmen von EUnetHTA 21 „PICO-Exercises" für drei Arzneimittel, im Ergebnis mit 5,6 und 9 PICO. Drei neue „PICO-Exercises" im Gang, Ergebnisse noch unbekannt.
- Beratungsangebot für die Übergangsphase „Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice", koordiniert durch G-BA (09/2023 – 12/2024). Ab 2025 absehbar Engpass.
- Updates nationaler Dossiervorlagen (u.a. der GBA VerfO) und rechtliche Anpassungen sind 2024 erforderlich. Voraussetzung: Implementierungsrechtsakte
- Herausforderungen bei beschleunigten EMA-Zulassungsverfahren aufgrund noch engerer Timelines.
- Herausforderung Verfahrensfristen in Kombination mit Zahl der PICO.
- Verzahnung mit AMNOG-Verfahren: Regelungen stehen noch aus, G-BA 06.12.2024

# EU-HTA ersetzt nicht die nationalen HTA-Verfahren, sondern dient als Grundlage für nationale P&R-Prozesse

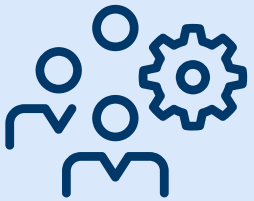


# Die Komplexität steigt…



# EU-HTA: Ein hybrides System, das hohe Komplexität und Herausforderungen mit sich bringt

**Joint Clinical Assessment (JCA) ist der verpflichtende Ausgangspunkt von EU-HTA und somit für den Zugang zu europäischen Pharmamärkten**



**Im Gegensatz zur zentralen EMA-Zulassung ist EU-HTA ein komplexes Hybridsystem aus zentralen und nationalen Aktivitäten.**

**EU-HTA ersetzt nicht die nationalen Prozesse zur Preisbildung, sondern dient vielmehr als Ausgangspunkt für nationale Preis- und Erstattungsverhandlungen.**

**Die individuellen Bedürfnisse aller Mitgliedsstaaten bezüglich Daten müssen berücksichtigt werden.**

IGES Institut
Dr. Norbert Gerbsch

# www.iges.com