



EU HTA-Verordnung: Fokus gemeinsame klinische Bewertungen

Anna Nachtnebel, Heidi Stürzlinger, Ingrid Zechmeister-Koss

Inhalte

- ❖ Grundlagen Health Technology Assessment (HTA)
 - Begriff und Komponenten eines HTA
 - HTA im Kontext von Entscheidungsprozessen, Zulassung und HTA-Verordnung
- ❖ HTA Verordnung
 - Organisationsstruktur
 - Inhaltliche Schwerpunkte
 - JCA Konsequenzen
- ❖ Joint Clinical Assessment (JCA)
 - Definition des Bewertungsumfangs (PICO)
 - Timelines EMA-Zulassung und JCA für Arzneimittel
 - Zusammenarbeit und Informationsaustausch verschiedener Akteure

Health Technology Assessment

Grundlagen im Kontext von HTA-Verordnung und Zulassung

Dr.ⁱⁿ Ingrid Zechmeister-Koss, M.A

1.10.2024

Health Technology Assessment (HTA)

- HTA ist die **systematische Bewertung** der Eigenschaften, Wirkungen und breiteren Folgewirkungen einer Gesundheitstechnologie **im Vergleich** zu einer anderen
- „Technology“ = **Arzneimittel, Medizinprodukt**, diagnostischer Test, Impfstoff, medizinisches Verfahren, Programm oder ein System
- **Arbeitsweise:** systematisch und transparent unter Verwendung von Methoden gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Standard, um die beste verfügbare Evidenz zu berücksichtigen

HTA Komponenten (domains)

Gesundheitsproblem und derzeitiger State of the Art der Behandlung

Zu evaluierende Technologie

Relative Effektivität

Relative Sicherheit

Ökonomische Aspekte

Ethische Aspekte

Organisatorische Aspekte

Soziale Aspekte

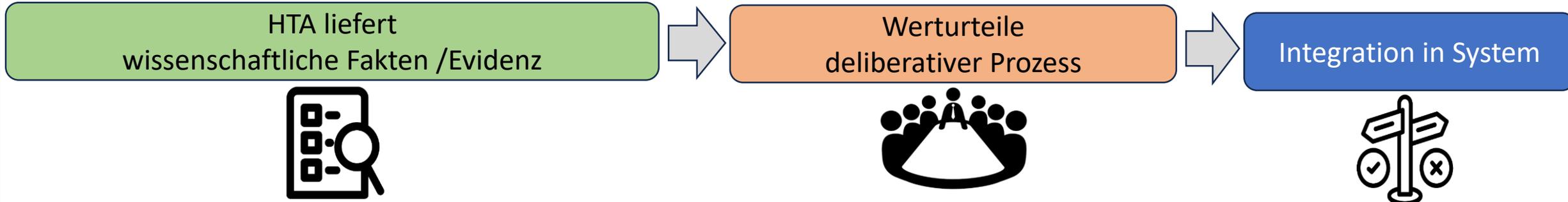
Rechtliche Aspekte

(Umweltaspekte)

Klinisch

Nicht-klinisch

HTA in Entscheidungsprozessen international



Assessment (fiktive Beispiele)

- **Höhe Zusatznutzen**
+2 Monate Gesamtüberleben gegenüber Placebo
- **Sicherheit im Vergleich**
10% vs. 5% Pat. mit schweren unangenehmen Nebenwirkungen
- **Berücksichtigung der Studiendesigns** **Joint clinical assessment (JCA)** **Aussagekraft**
Keine Daten zu direktem Vergleich mit Behandlungsalternative; Verzerrungsrisiko durch Studiendesign
- **Kosten-Effektivitäts-Verhältnis**
€ 90.000 pro zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr
- **Budgetfolgen**
Jahr 1: 100 Mio. €, J. 2: 150 Mio. €, J. 3: 170 Mio. €
- **Organisatorische, ethische, rechtliche, soziale und umweltbezogene Folgen**
Spezialisierte Zentren nötig; Nebenwirkungsmanagement erfordert bildgebende Diagnostik

Appraisal

Bewertung Zusatznutzen
(wesentlich, moderat, keiner)

Wirtschaftlichkeit

- Kosten-Effektivitäts-VH angemessen?
- Budgetfolgen für Solidargemeinschaft zumutbar?

In **Abwägung** mit ethischen u. gesellschaftlichen Aspekten

(Krankheitsschwere, unmet need, Seltenheit, Public Health Relevanz,...)

Entscheidung + Implementierung

Anwendungsempfehlung oder Erstattung ja/nein, für wen unter welchen Rahmenbedingungen

Begleitmaßnahmen (z.B. Einrichtung von Zentren, weiterführende Datenerhebung...)

Unterschied: HTA - Zulassung

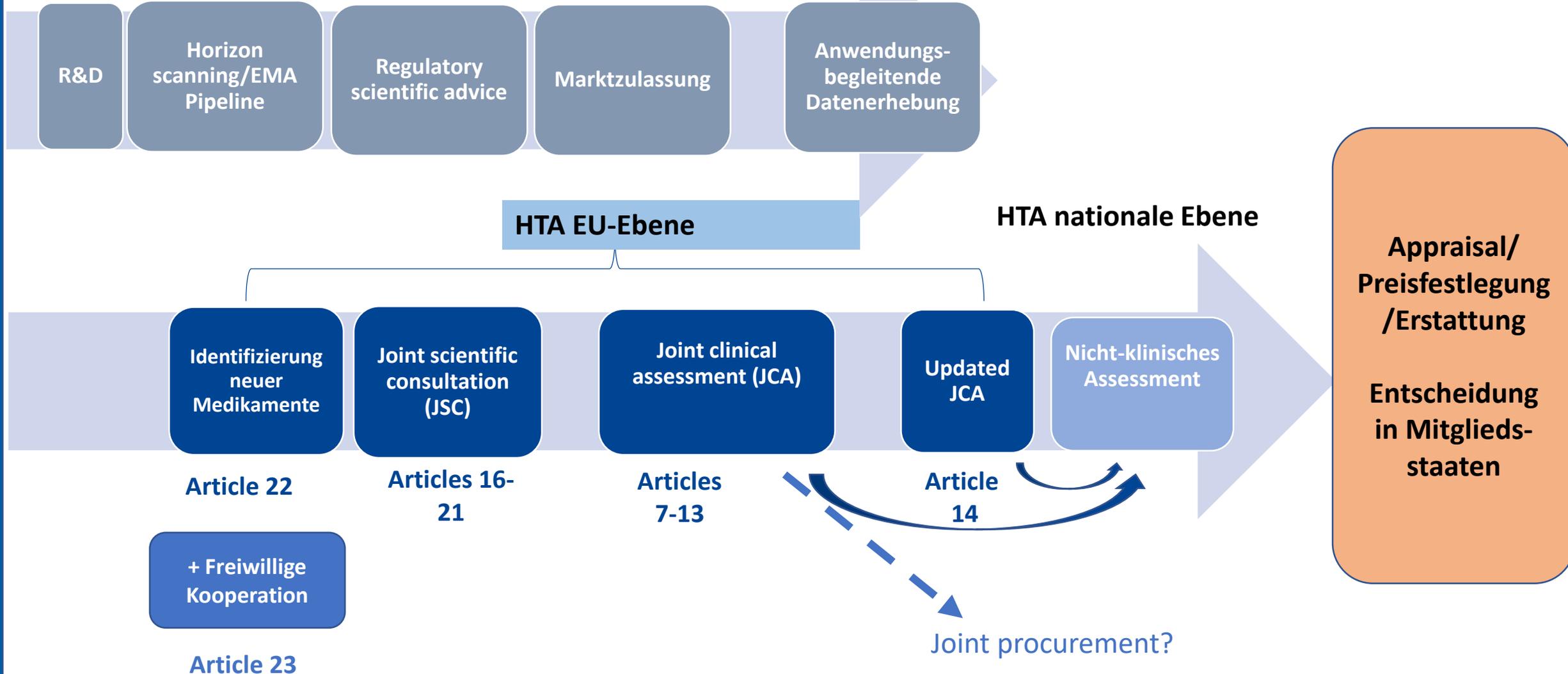


	HTA	Zulassung
Assessment Fokus	<ul style="list-style-type: none">• Zusatznutzen im Vergleich zu Therapiealternativen• Kosten-Effektivität• Budgetfolgen• Organisatorische, ethische, rechtliche, soziale, umweltbezogene Implikationen bei Einführung in ein öffentlich finanziertes solidarisches Gesundheitssystem	<ul style="list-style-type: none">• Qualität• Sicherheit• Wirksamkeit• Benefit-Risk Profil
Daten	<ul style="list-style-type: none">• Klinische Studien (Randomised controlled trials [RCT], Beobachtungsstudien)• Kosten-Effektivitätsstudien• Budgetfolgenanalysen• Sonstige Evidenz (qualitativ/quantitativ; Ethikstudien, Rechtsgutachten, ...)	<ul style="list-style-type: none">• Klinische Zulassungsstudien (idealerweise RCTs, zunehmend single-arm studies)
Ziel/Zweck	<ul style="list-style-type: none">• Entscheidungsunterstützung für Erstattung/Preisfindung/Anwendungsempfehlung in öffentlich finanziertem Gesundheitssystem	<ul style="list-style-type: none">• Marktzulassung

Zusammenspiel Zulassungs- und (EU-)HTA Prozess neu



HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH



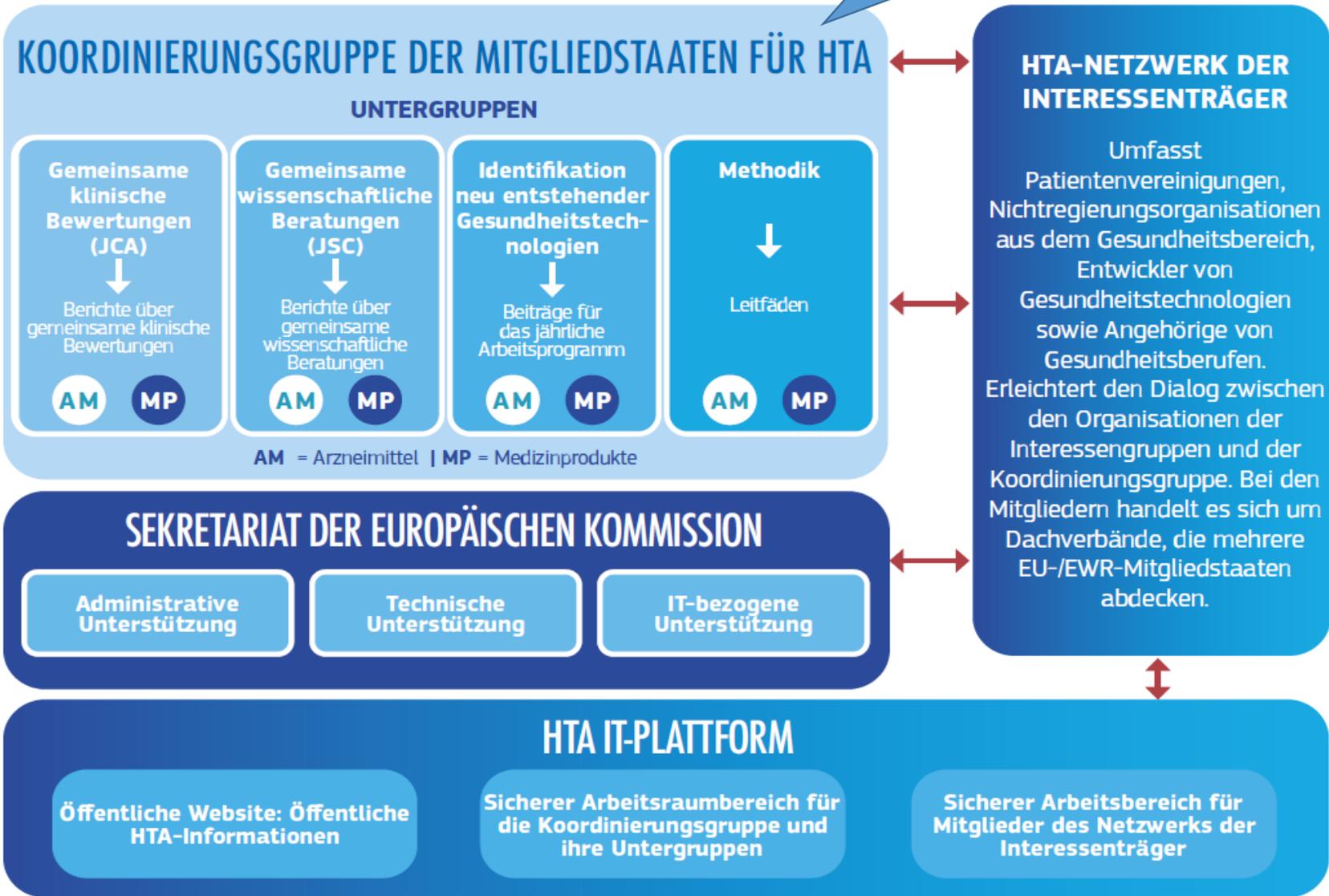
HTA Verordnung: Organisationsstruktur und inhaltliche Schwerpunkte

Dr. Anna Nachtnebel, MSc

1.10.2024

Organisationsstruktur

BMSGPK/GÖG,
AIHTA, DVSV



JCA: Gültigkeitsbereich (Artikel 7)

- 12.1.2025: **neue Onkologika** und **ATMPs**
- 13.1.2028: Arzneimittel für **seltene Krankheiten**
- 13.1.2030: alle Arzneimittel mit **neuen Wirkstoffen und neue Indikationen**, sofern schon JCA

Arzneimittel für ungedeckten medizinischen Bedarf, Notlage der öffentlichen Gesundheit oder erhebliche Auswirkungen auf Gesundheitssysteme – **jederzeit**

JCA: Scope (Artikel 8)

- Subgruppe (SG) legt Bewertungsumfang („Scope“) fest
- JCA werden erstellt durch Gutachter und Mitgutachter aus **2 unterschiedlichen Mitgliedstaaten**
- Scope **muss inklusiv sein** und den Bedürfnissen der MS entsprechen. Insbesondere relevante Parameter für Bewertung:
 - **P**opulation
 - **I**ntervention
 - **K**omparator
 - Gesundheitsbezogenen Endpunkte (**O**utcomes)

JCAs: Dossier und Inhalte (Artikel 9)

- **Anforderungen an Entwickler der Gesundheitstechnologie (HTD)-Dossier:** vollständig, geeignete Methoden, strukturiert/transparent, zugrundeliegende Dokumentation vorhanden
- JCAs enthalten **keine Werturteile oder Schlussfolgerungen** zum gesamten klinischen Zusatznutzen, beschränken sich auf eine Beschreibung:
 - **relative Effekte der Gesundheitstechnologie**
 - **Aussagesicherheit der relativen Effekte**

JCA: Verpflichtung des HTD (Artikel 10)

- Die **EC unterrichtet den HTD** über den **Bewertungsumfang (=Scope)** und fordert ihn zur Einreichung des Dossiers
- Der HTD **legt der EC das Dossier** mindestens **45 Tage vor CHMP Gutachten** vor
- **Vollständigkeitsprüfung** durch EC
- Der HTD **legt auf nationaler Ebene keine Informationen**, Daten, Analysen oder sonstigen Nachweise **vor, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden**

JCA: Rechte und Pflichten der Mitgliedstaaten (MS) (Artikel 13)

- Bei nationalem HTA, wenn es schon JCA gibt oder eingeleitet wurde, dann:
 - **Nationale Berücksichtigung** der veröffentlichten JCA und aller anderen auf der IT-Plattform verfügbaren Informationen **in angemessener Weise**
- Weiterhin MS Aufgabe: **Schlussfolgerungen** über klinischen Zusatznutzen
- **bereits auf Unionsebene eingereichte Informationen werden nicht auf nationaler Ebene angefordert**

JSC (Artikel 16 - 21)

- Austausch mit HTD zur **Ausgestaltung klinischer Studien (Komparatoren, Interventionen, Endpunkte)**
- sollen die Evidenzgenerierung **für anschließende JCAs** erleichtern
- Auch **gemeinsam mit EMA**
- Gleiche Arzneimittel, wie bei JCAs
- **Ggf. Auswahl** z.B. ungedeckter medizinischer Bedarf; erster Wirkstoff; Auswirkungen auf Patienten, öffentliche Gesundheit/ Gesundheitssysteme; grenzüberschreitende Dimension; unionsweiter Mehrwert; Prioritäten der Union in der klinischen Forschung)

EHT (Artikel 22)

- Berichte **zu neu entstehenden Gesundheitstechnologien**, mit maßgeblichen **Auswirkungen auf Patienten, öffentliche Gesundheit** und Gesundheitssysteme
- Berichte gehen insbesondere auf **klinische Auswirkungen, potenzielle organisatorische und finanzielle Folgen** für nationale Gesundheitssysteme ein
- Informationsquellen: Register, EMA, HTDs, Netzwerk der Interessensträger
- Zur Erstellung des **Jahresarbeitsprogramms** - Anzahl der JCA, JSC und der Bewertungen im Rahmen von freiwilliger Zusammenarbeit

Methodik (Artikel 4)

- CG stellt sicher, dass gemeinsame Arbeit **höchste Qualität** hat, internationalen Standards der **evidenzbasierten Medizin** entspricht und zeitnah
- Erstellung von methodischen und verfahrenstechnischen Leitfäden
- Regelmäßige Überprüfungen und Aktualisierungen
- Aufbauend auf **Joint Work unter EUnetHTA 21**

eunetha
EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Methodik

Derzeit 5 Guidances publiziert
(Stand 24.9.2024):

- in/direct comparisons
- validity of clinical studies
- outcomes
- reporting requirements für multiplicity issues and subgroup, sensitivity and post hoc analyses

Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons

Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of

EUnetha 21 - Individual Practical Guideline Document

D4.3.1: DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS

HTA CG | MEMBER STATE COORDINATION GROUP
ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENTHTA CG | MEMBER STATE COORDINATION GROUP
ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Guidance on Validity of Clinical Studies

Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons

Adopted on 8 March 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of

V1.0

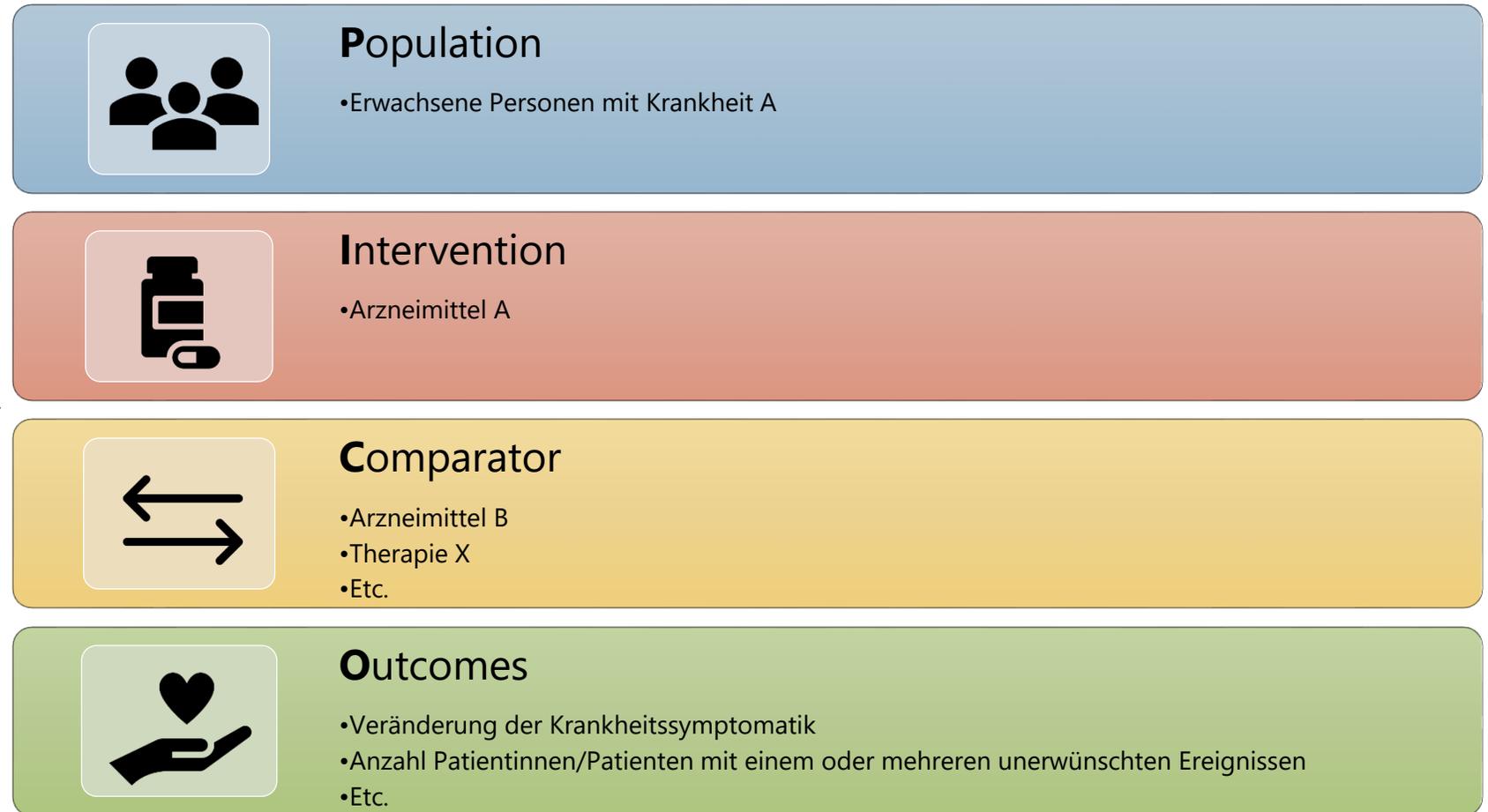
04 July 2024

Adopted on 19 September 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of
Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment

Joint Clinical Assessment (JCA): Bewertungsumfang, Abläufe, Timelines

Mag. Heidi Stürzlinger

Definition des Bewertungsumfangs („Assessment Scope“, PICO)



Definition des Bewertungsumfangs („Assessment Scope“, PICO) – Beispiel von EUnetHTA



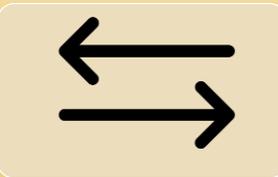
Population

- Adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (first-line treatment)
- ALK = anaplastic lymphoma kinase



Intervention

- Alectinib 600 mg



Comparator

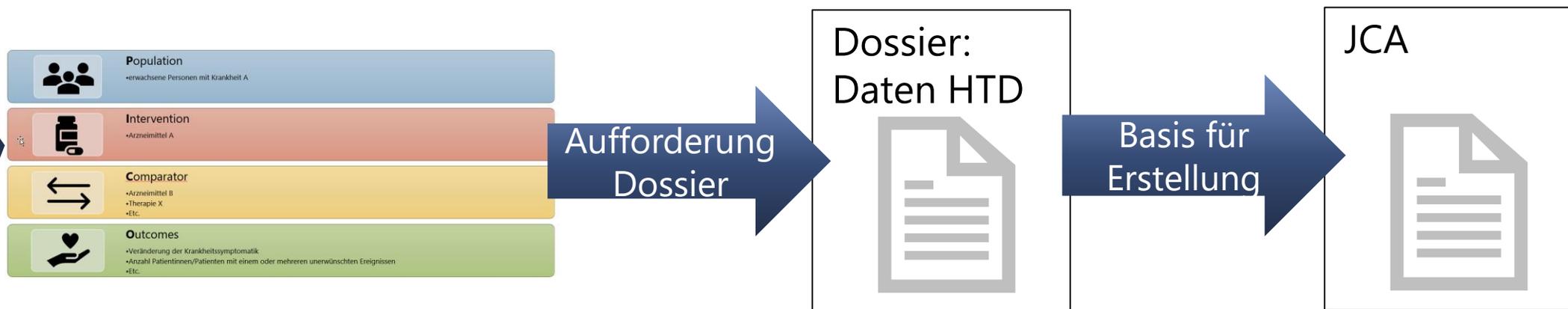
- Crizotinib 250 mg
- Ceritinib 750 mg



Outcomes

- Overall survival, progression-free survival,
- Further outcomes: e.g. outcomes related to the central nervous system, health-related quality of life
- Adverse events: e.g. severe adverse events, discontinuation due to adverse events

Definition des Bewertungsumfangs („Assessment Scope“, PICO)



Der Bewertungsumfang des JCA, das basierend auf dem Herstellerdossier erstellt wird, muss gemäß HTA-VO inklusiv sein und den Bedürfnissen der MS entsprechen.

PICO survey: MS meldet ein

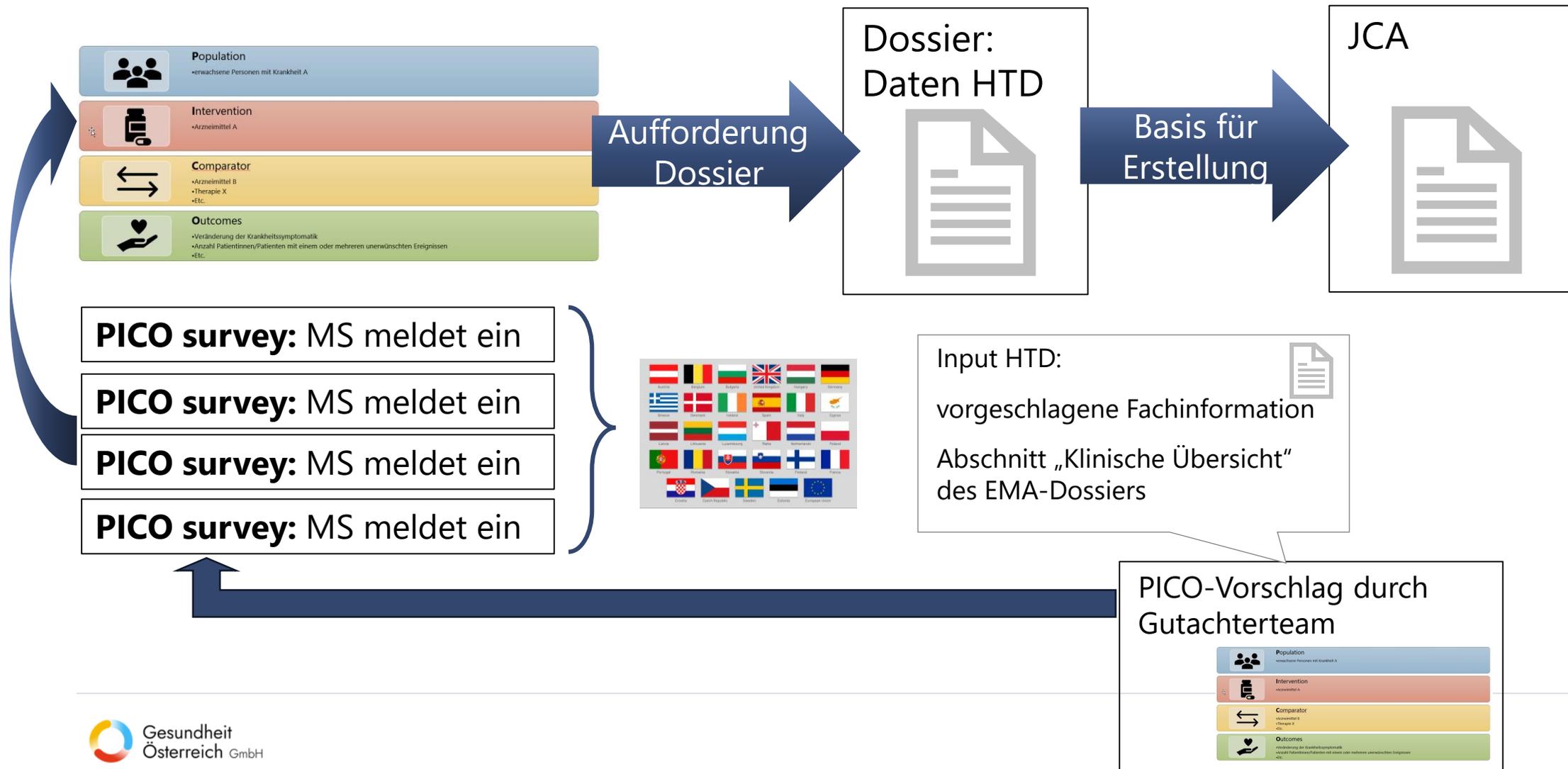


Unterschiede zwischen MS z.B. durch:

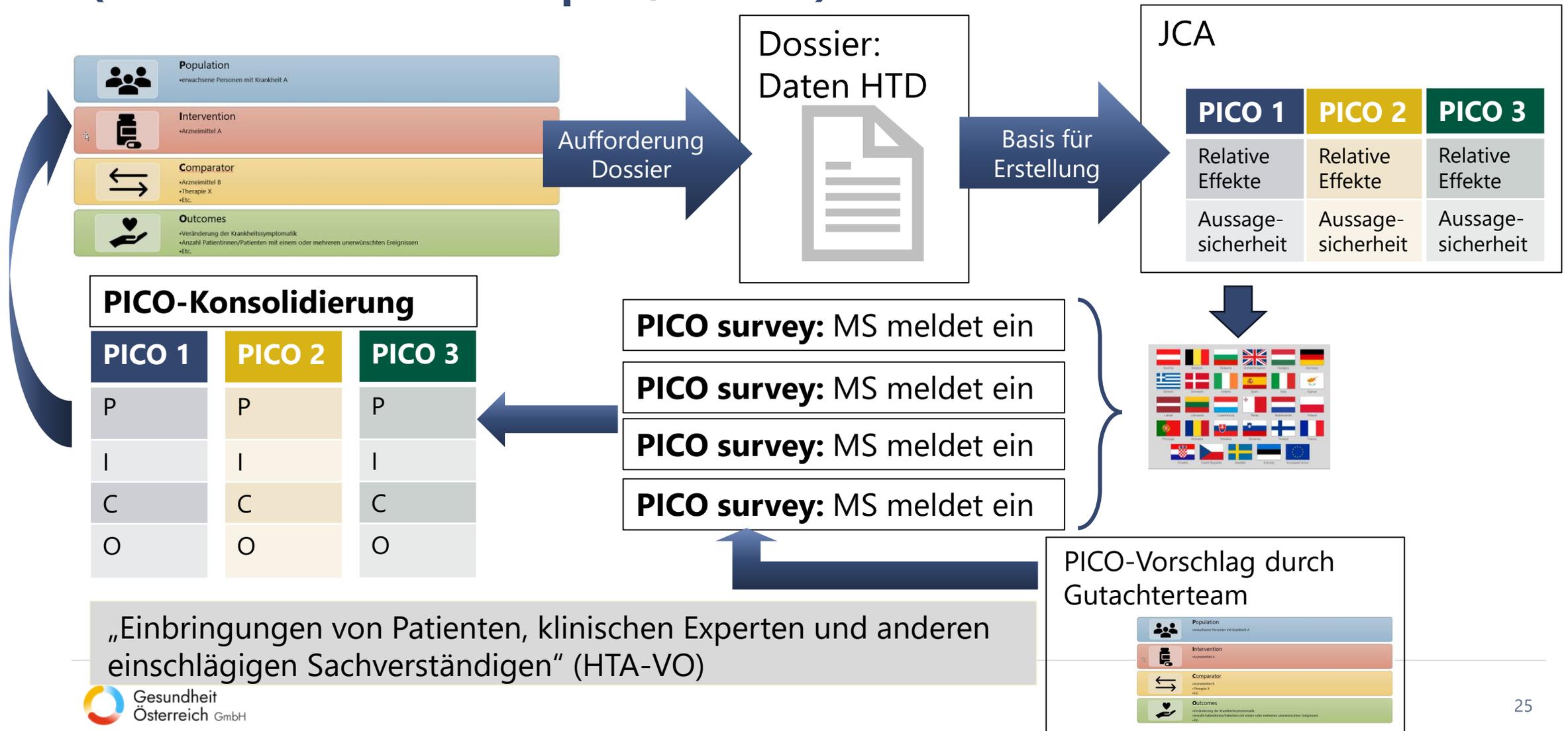
- nationale Gesetze/Vorgaben

- national gültige Behandlungsstandards/Leitlinien

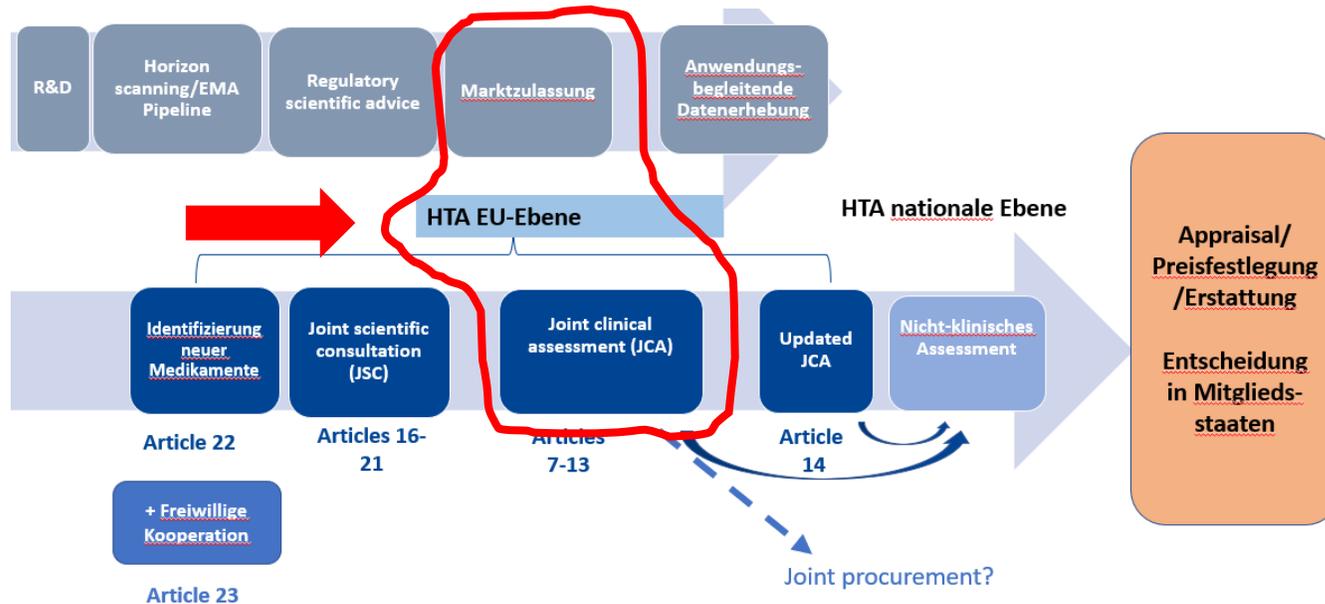
Definition des Bewertungsumfanges („Assessment Scope“, PICO)



Definition des Bewertungsumfangs („Assessment Scope“, PICO)



Abläufe und Timelines Zulassung / JCA

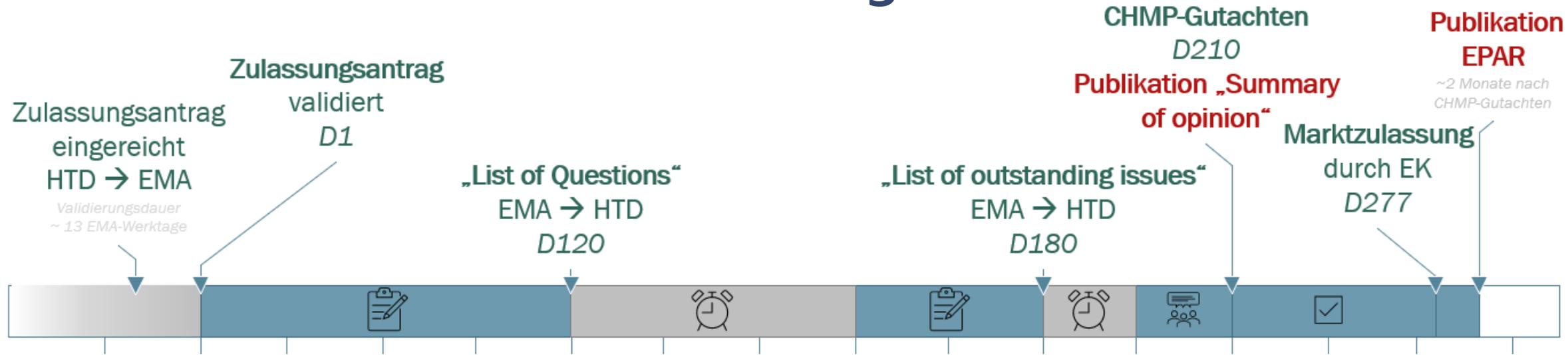


- Beispiel Arzneimittel im regulären Zulassungsverfahren bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)
- Abweichende Timelines bei beschleunigtem Verfahren und Indikationsänderung
- Manche Timelines sind variabel

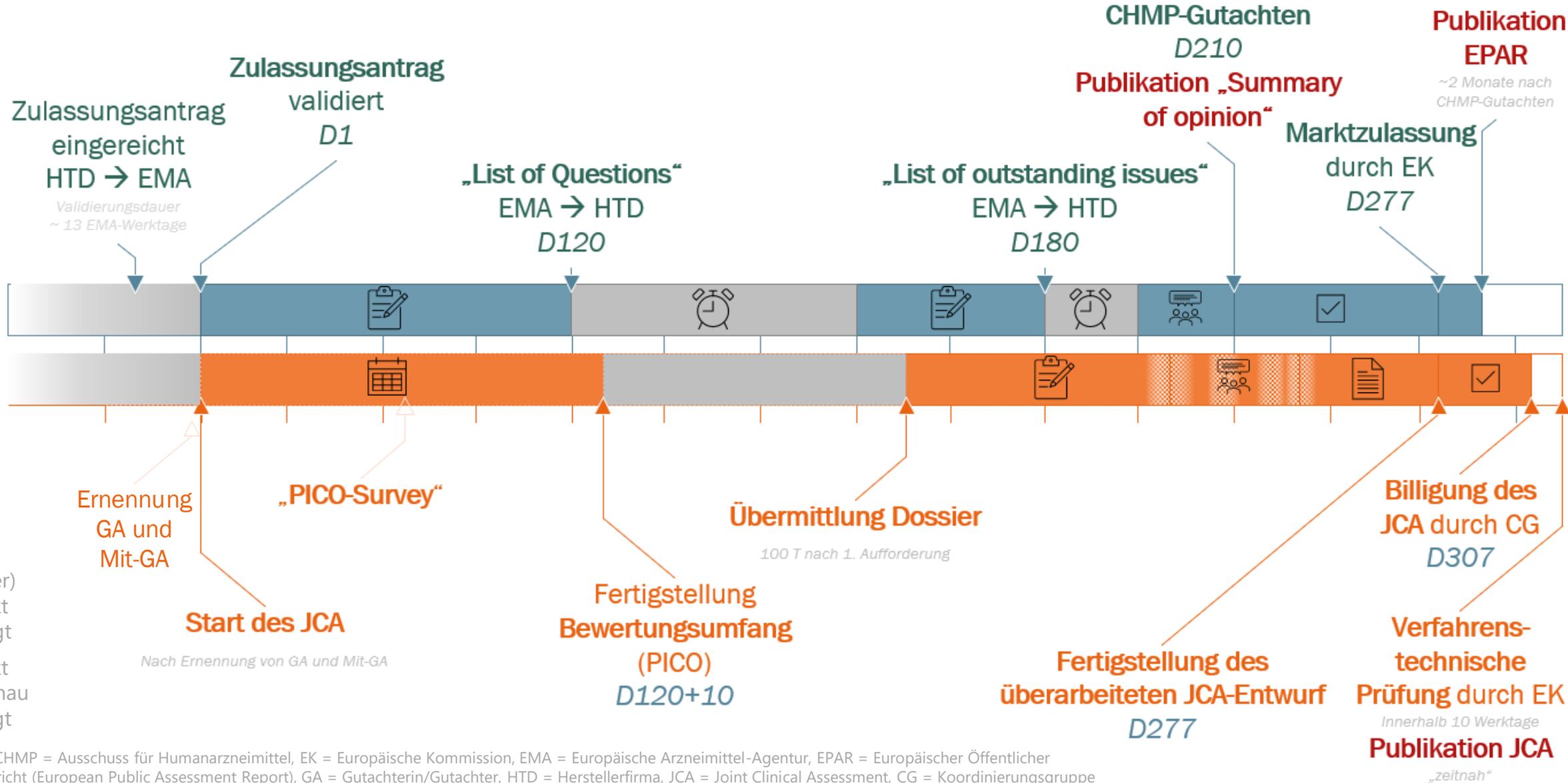
Quellen:

- Website der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)
- EU-HTA-Verordnung
- Durchführungsverordnung zur Erstellung von JCA für Arzneimittel

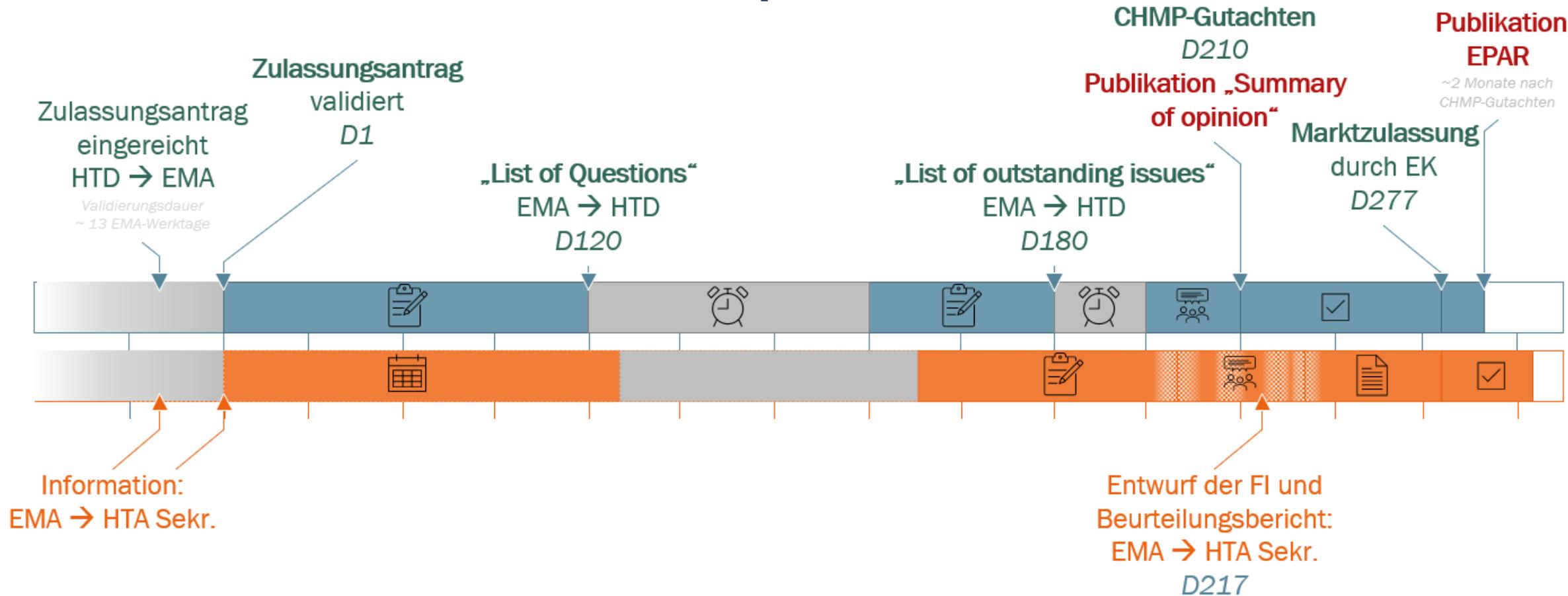
Abläufe und Timelines Zulassung / JCA



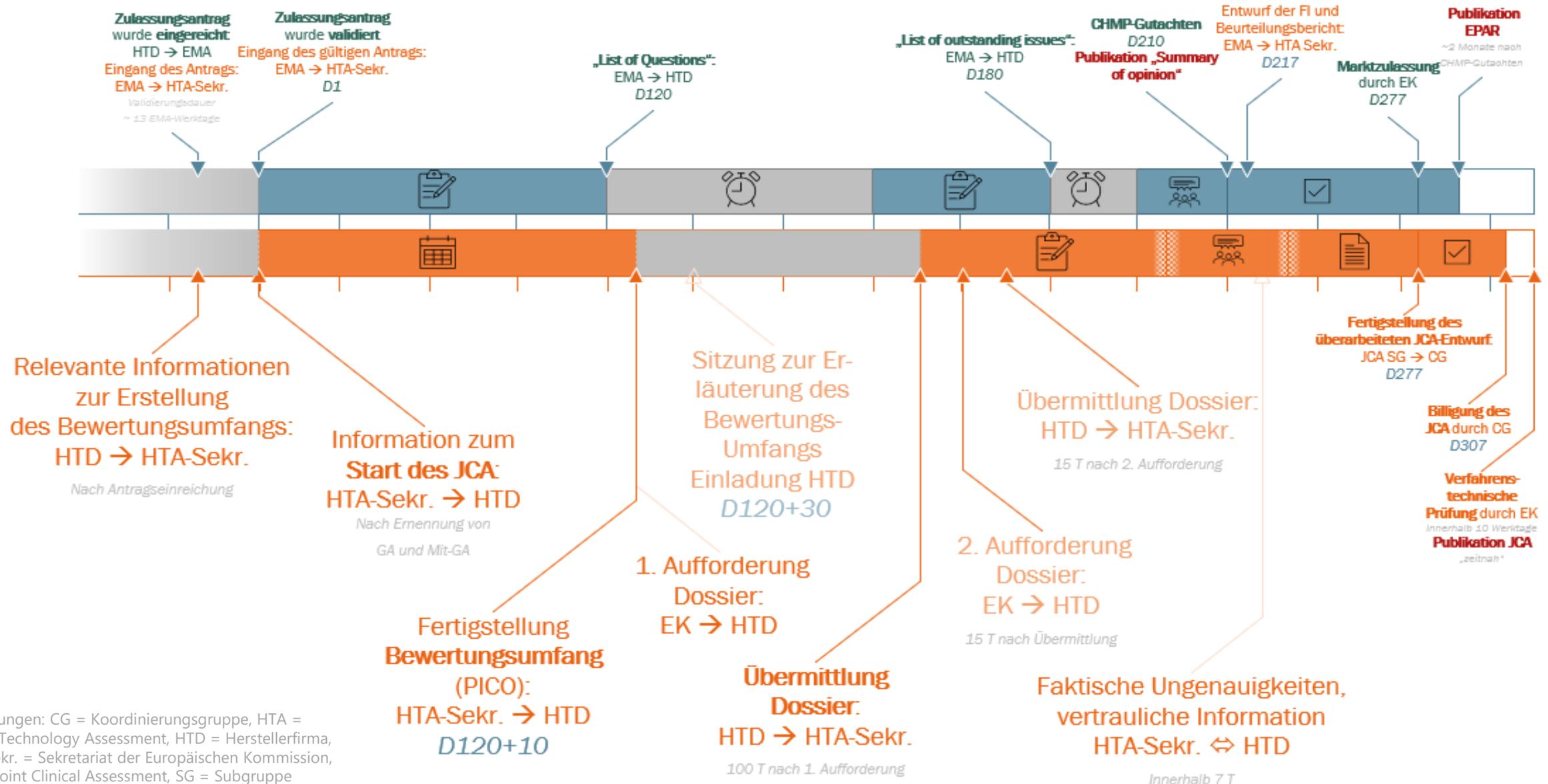
Abläufe und Timelines Zulassung / JCA



Abläufe und Timelines: Kooperation EMA/EU HTA

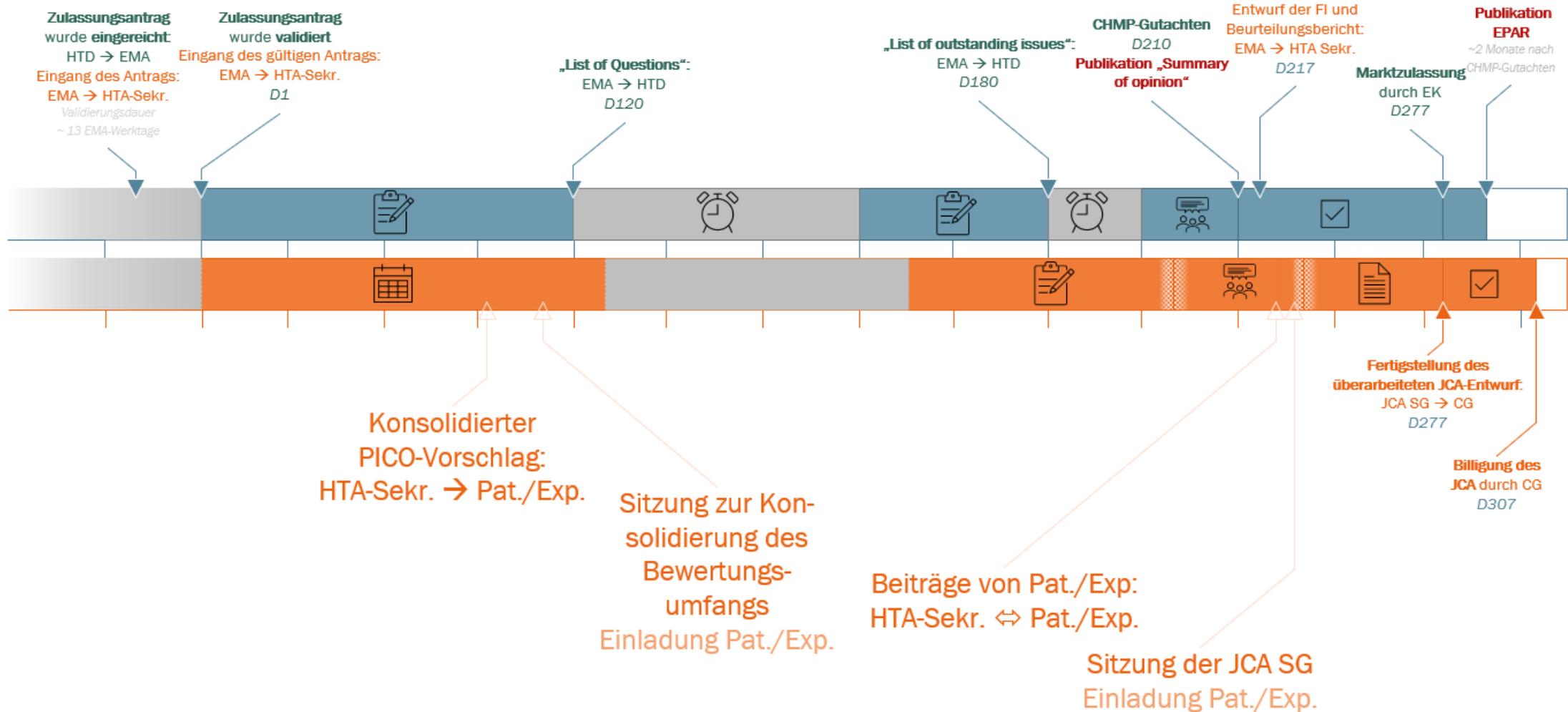


Abläufe und Timelines: Austausch mit Herstellerfirmen

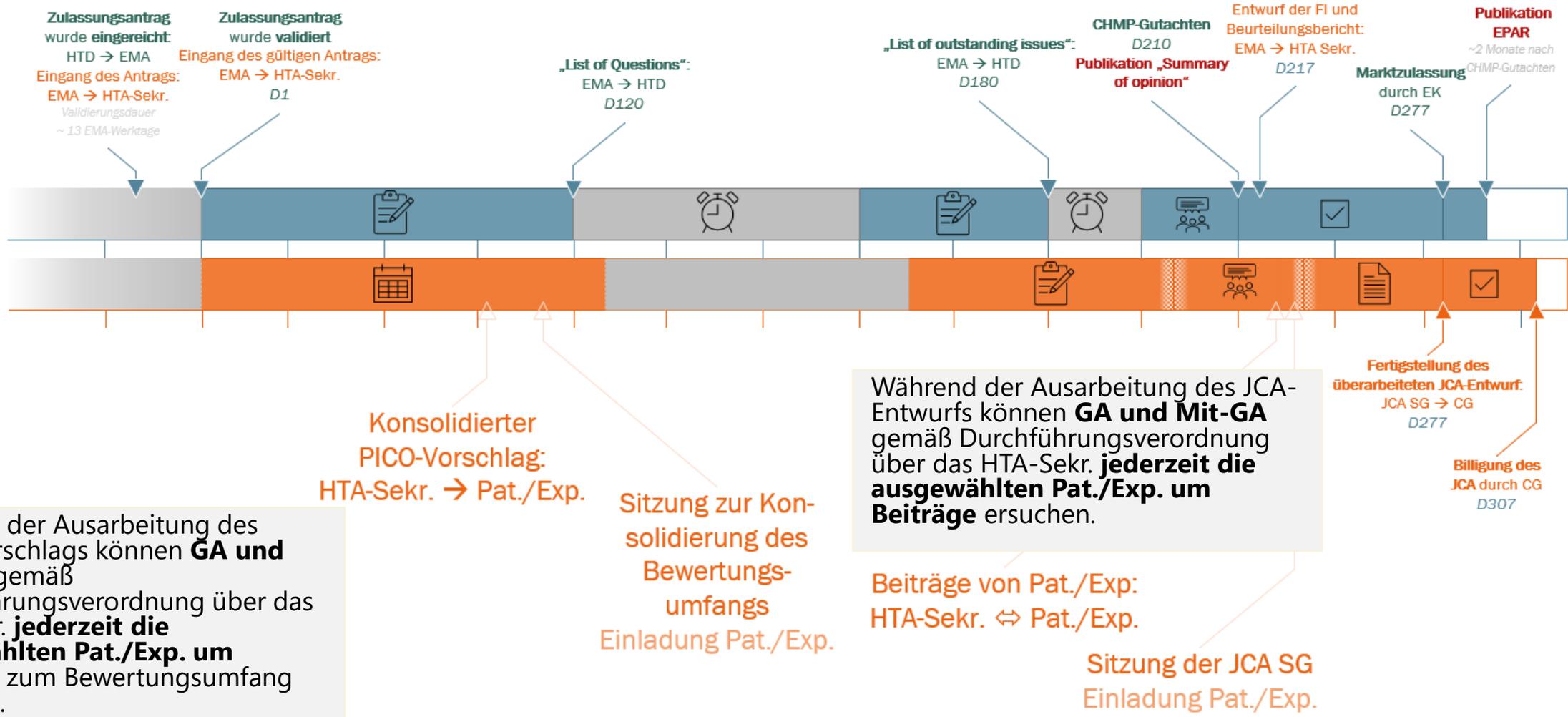


Abkürzungen: CG = Koordinierungsgruppe, HTA = Health Technology Assessment, HTD = Herstellerfirma, HTA-Sekr. = Sekretariat der Europäischen Kommission, JCA = Joint Clinical Assessment, SG = Subgruppe

Abläufe und Timelines: Austausch mit Pat./Exp.



Abläufe und Timelines: Austausch mit Pat./Exp.



Während der Ausarbeitung des PICO-Vorschlags können **GA und Mit-GA** gemäß Durchführungsverordnung über das HTA-Sekr. **jederzeit die ausgewählten Pat./Exp. um Beiträge** zum Bewertungsumfang ersuchen.

Während der Ausarbeitung des JCA-Entwurfs können **GA und Mit-GA** gemäß Durchführungsverordnung über das HTA-Sekr. **jederzeit die ausgewählten Pat./Exp. um Beiträge** ersuchen.

Während des JCA kann die **JCA SG** gemäß Durchführungsverordnung über die Mitglieder des Stakeholder-Netzwerks **jederzeit Patientenorganisationen, Berufsverbände im Gesundheitswesen oder klinische und akademische Fachgesellschaften um Beiträge** zu der Krankheit und dem therapeutischen Bereich ersuchen.

Abkürzungen: HTA = Health Technology Sachverständige (gemäß HTA-VO)

Kontakt

Anna Nachtnebel

Vertragspartner
Medikamente

Anna.nachtnebel@sozialversicherung.at

Dachverband der
Sozialversicherungsträger
www.sozialversicherung.at/

Ingrid Zechmeister-Koss

Stellv. Institutsleitung
Leitung Bereich
Gesundheitsökonomie und
Versorgungsforschung

+4312368119 19
Ingrid.zechmeister@aihta.at

**Austrian Institut for Health
Technology Assessment
GmbH (AIHTA)**
Garnisongasse 7/20, 1090 Wien
aihta.at

Heidi Stürzlinger
Health Expert

Evidenz und
Qualitätsstandards

+43151561235
Heidi.stuerzlinger@goeg.at

**Gesundheit Österreich
GmbH**
Stubenring 6, 1010 Wien
goeg.at

Quellenangaben

Piktogramme Folie 6:



The noun project /parnowowo
<https://thenounproject.com/icon/assessment-7030572/>



The noun project /Dan Hetteix
<https://thenounproject.com/icon/meeting-46951/>



The noun project /bapakusuyono
<https://thenounproject.com/icon/decision-7127272/>