



Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

# Europäische Perspektiven bei der Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: die Sichtweise von Public Health

**Prof. Dr. med. Reinhard Busse MPH**

Fachgebiet Management im Gesundheitswesen  
Technische Universität Berlin &  
Berlin School of Public Health



Ich habe von 1998 bis 2001 die ECHTA-WG „Best Practice of Undertaking and Reporting HTA“ geleitet und gegen die, vorsichtig gesagt, Skepsis vieler HTA-Agenturen durchgesetzt, dass es eine gemeinsame HTA-Methodologie gibt (wenn auch die anschließende Entscheidung von Land zu Land unterschiedlich kann).



# Um welche Fragen geht es heute?

- Welche Kriterien gelten für die Bewertung (z.B. Nutzen, Zusatznutzen, Kosten-Nutzen)?
- Welcher Prozess und welche Methodik werden bei der Bewertung angewendet (z.B. bzgl. beteiligte Experten, Vergleichstherapie, Subgruppen)?
- Wie wird entschieden, ob ein Präparat erstattungsfähig wird?
- Wie hoch ist der (Erstattungs-)Preis?  
... und könnte das alles auch europäisch erfolgen?



# Kriterien für Bewertung und Entscheidung

Kriterium	A T	A U	C A	C Z	D K	E S	F I	F R	G R	H U	I T	I R	N L	N O	N Z	P L	P T	S E	S K	U K
Patientenrelevanter (Zusatz)Nutzen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kosten-Nutzen	X	X	X				X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Auswirkung auf Budget	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Preise in anderen Ländern	X			X	X	X		X	X		X	X	X			X	X		X	
Zu erwartender Umsatz	X					X		X												
Behandlungsalternativen	X	X			X			X		X		X		X				X		X
Soziale, ethische Erwägungen			X	X	X						X		X	X				X		X
Bedarf der Gesellschaft		X		X										X						
Public Health Auswirkungen			X					X												
Pharmakologische Merkmale	X		X		X			X					X							X
F&E-Kosten der Hersteller		X			X	X	X													
Prioritäten der Regierung															X					

# Vereinfachtes Schema für Arzneimittelbewertungsprozess

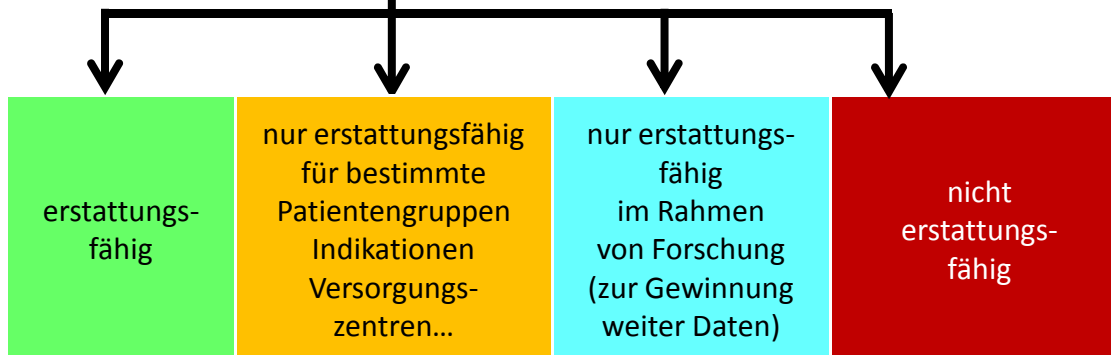
**Typ A: mit Preis**  
(z.B. Schweden)

**Typ B: ohne Preis**  
(z.B. Frankreich)

Nutzen  
(auch für Subgruppen & einzelne Indikationen)

Zusatznutzen  
(im Vergleich; auch für Subgruppen & einzelne Indikationen)

Kosten-Nutzen  
(im Vergleich; auch für Subgruppen)



Recommendation categories	
NICE National Institute for Health and Care Excellence	
Recommended	105 (58%)
Optimised	33 (18%)
Only in Research	4 (2%)
Not Recommended	40 (22%)
Total 03/2000–12/2015	182 (100%)

# Vereinfachtes Schema für Arzneimittelbewertungsprozess

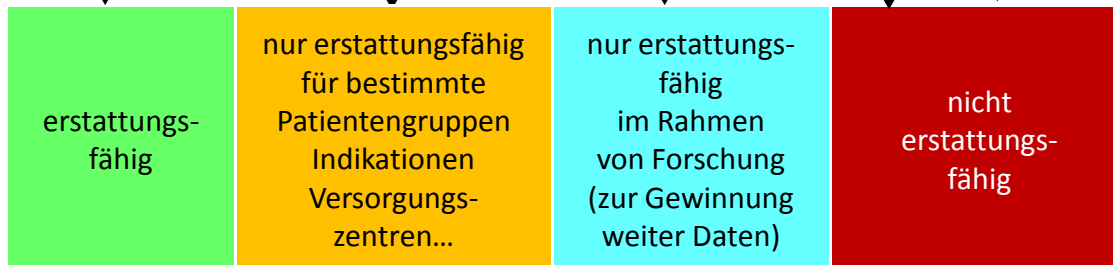
**Typ A: mit Preis**  
(z.B. Schweden)

**Typ B: ohne Preis**  
(z.B. Frankreich)

Nutzen  
(auch für Subgruppen & einzelne Indikationen)

Zusatznutzen  
(im Vergleich; auch für Subgruppen & einzelne Indikationen)

Kosten-Nutzen  
(im Vergleich; auch für Subgruppen)



Preis	I	wesentlicher therapeutischer Fortschritt	Zusatznutzen
	II	deutliche Verbesserung	
	III	mäßige Verbesserung	
	IV	geringfügige Verbesserung	
	V	keine Verbesserung	

**Preissetzung/ -verhandlung in Abhängigkeit von (Zusatz-)Nutzen**



# Prozess – Zusatznutzen: Inhalte des Dossiers (1)

**Question 1:** *Is the drug eligible for reimbursement?*

**Criterion :** *Actual Benefit «SMR» Service médical rendu*

- Takes into account:
- ▶ disease (severity)
  - ▶ drug: clinical effectiveness + impact on public health

**Question 2:** *Does the drug bring some clinical progress over existing therapies?*

**Criterion:** *Clinical added value «ASMR» (Amélioration du SMR)*

**Question 3:** *What is the target population?*

*Quantitative estimate, based on available epidemiological data, of the number of patients in the ‘reimbursed’ indication*

*Question 4: Is there a need for additional data collection?*

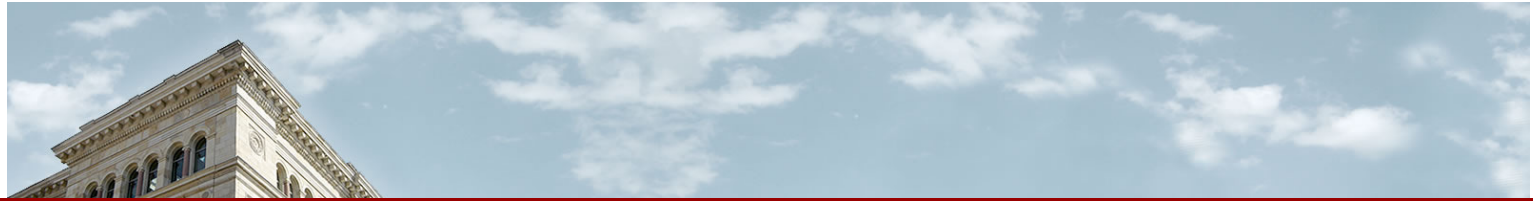
- *Uncertainty on clinical outcomes?*
- *Risk of misuse?*
- *Economic parameters to be studied in view of a future reassessment of the product?*

*Question 5: What are the recommendations for a proper use of the product?*

*Takes into account existing clinical guidelines*

Hand auf's Herz: Klingt das nicht  
ähnlich zu den deutschen Dossier-Fragen?



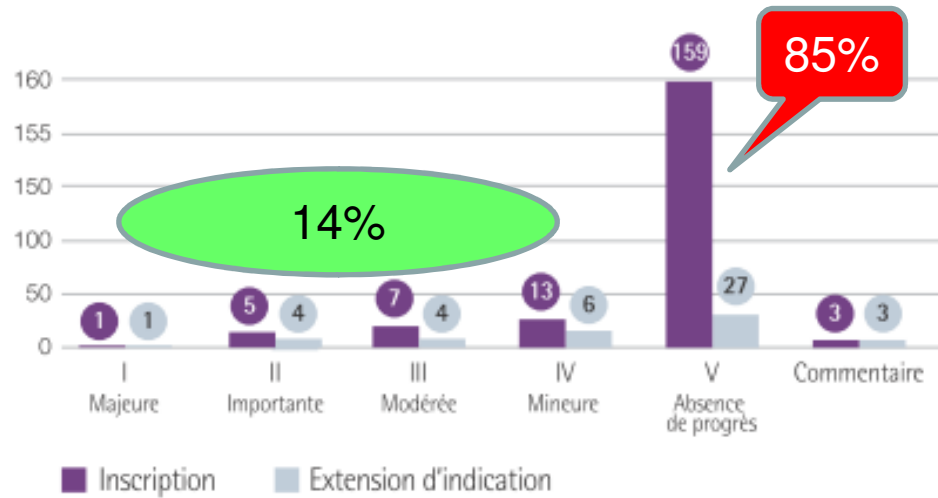


# Auswahl Vergleichstherapie

im jeweiligen Anwendungsgebiet: national zugelassene Therapie erfolgt sowieso europäisch	alle Länder  SCOT auch international AU nur für Hauptindikation CA, NL auch off-label
übliche Praxis	alle Länder <i>Ist die wirklich so unterschiedlich?</i>
beste Therapie/"Goldstandard"	FI NL NO NZ UK
günstigste Therapie	CA NO NZ

# ASMR

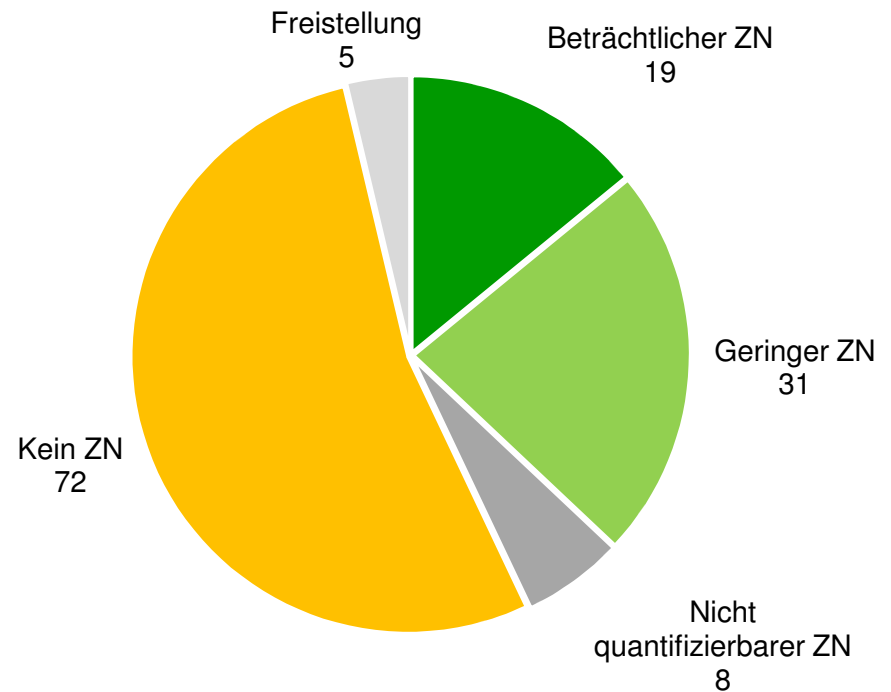
## RÉPARTITION DES ASMR\* ATTRIBUÉES EN 2014\*\*



**Entscheidung**

### 2011-2014

- Erheblicher ZN
- Beträchtlicher ZN
- Geringer ZN
- Nicht quantifizierbarer ZN
- Kein ZN
- Geringerer Nutzen





Es gibt also Bedarf nach Kooperation,  
ggf. Vereinheitlichung ...

## RICHTLINIEN

RICHTLINIE 2011/24/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 9. März 2011

über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung

*Artikel 15*

**Zusammenarbeit bei  
der Bewertung von  
Gesundheits-  
technologien**

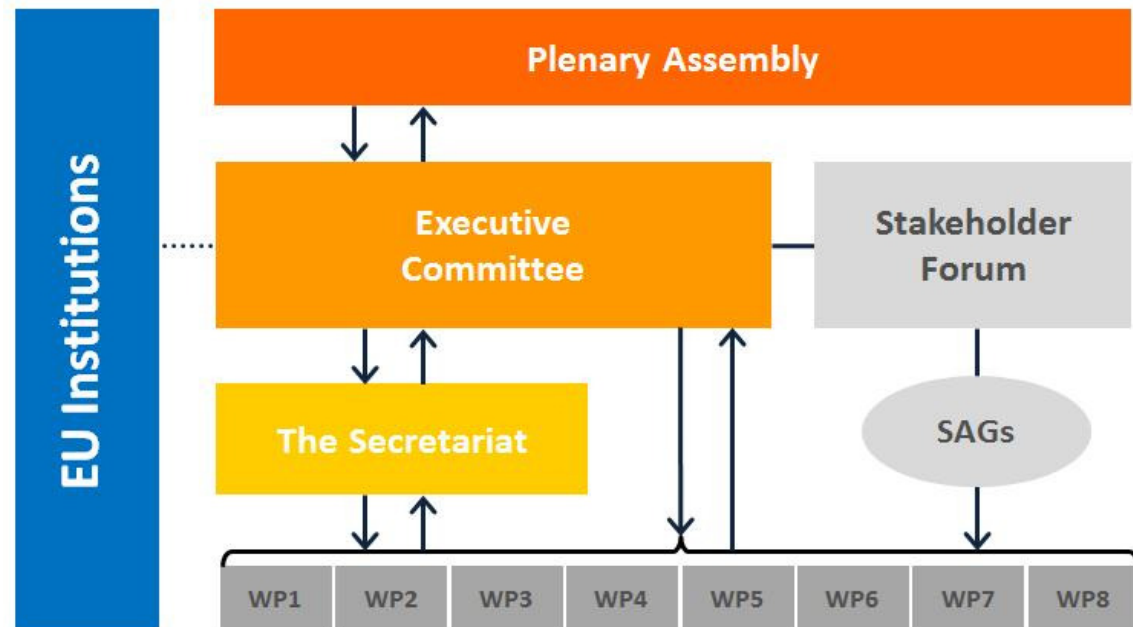
Die Union unterstützt und erleichtert die **Zusammenarbeit** und den **Austausch wissenschaftlicher Informationen** zwischen den Mitgliedstaaten im Rahmen eines **freiwilligen Netzwerks**, das die von den Mitgliedstaaten **benannten [...] nationalen Behörden [...] verbindet.**

- a) die Unterstützung der **Zusammenarbeit zwischen nationalen Behörden** beziehungsweise anderen Stellen;
- b) die Unterstützung der Mitgliedstaaten bei der **Bereitstellung** objektiver, zuverlässiger, rechtzeitiger, transparenter, vergleichbarer und übertragbarer **Informationen über die relative Wirksamkeit** sowie gegebenenfalls über die kurz- und langfristige Wirksamkeit von Gesundheitstechnologien und die Schaffung der Voraussetzungen für einen effizienten **Austausch dieser Informationen** zwischen den nationalen Behörden beziehungsweise anderen Stellen;
- c) Unterstützung der Analyse des Inhalts und der Art der Informationen, die ausgetauscht werden können;
- d) **Vermeidung von Doppelarbeit** bei den Bewertungen.

# Scope of EUnetHTA's work

EUnetHTA supports collaboration between European HTA organisations that brings added value at the European, national and regional level through

- facilitating efficient use of resources available for HTA
- creating a sustainable system of HTA knowledge sharing
- promoting good practice in HTA methods and processes.





[Home](#) » [Activities](#)

## EUnetHTA Joint Action 2 (2012-2015)

### General Objectives

The general objective of the EUnetHTA Joint Action 2 (JA2) on Health Technology Assessment (HTA) is to strengthen the practical application of tools and approaches to cross-border HTA collaboration. The JA2 aims at bringing collaboration to a higher level resulting in better understanding for the Commission and Member States of the ways to establish a sustainable structure for HTA in the EU. Specifically, the JA2 will develop a general strategy, principles and an implementation proposal for a sustainable European HTA collaboration according to the requirements of Article 15 of the Directive for cross-border healthcare.

The strategic objectives of the JA2 are:

- To strengthen the practical application of tools and approaches to cross-border HTA collaboration
- To aim at bringing collaboration to a higher level resulting in better understanding for the Commission and Member States (MS) of the ways to establish a sustainable structure for HTA in the EU
- To develop a general strategy, principles and an implementation proposal for a sustainable European HTA collaboration according to the requirements of Article 15 of the Directive for cross-border healthcare.

[See the Technical Annex of the JA2 Grant Agreement with the Commission](#)

### ACTIVITIES

- ▶ [JOINT ACTION 2](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 1](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 2](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 3](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 4](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 5](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 6](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 7](#)
- ▶ [JA2 - WORK PACKAGE 8](#)
- ▶ [JOINT ACTION 1](#)
- ▶ [COLLABORATION](#)
- ▶ [PROJECT](#)



**Table 3. Core matrix**

CORE MATRIX		Importance		
		1 <i>Optional</i>	2 <i>Important</i>	3 <i>Critical</i>
Transferability	3 <i>Complete</i>	Not core	Core	Core
	2 <i>Partially</i>	Not core	Core	Core
	1 <i>None</i>	Not core	Not core	Core

**EUnetHTA JA2  
WP8 DELIVERABLE**

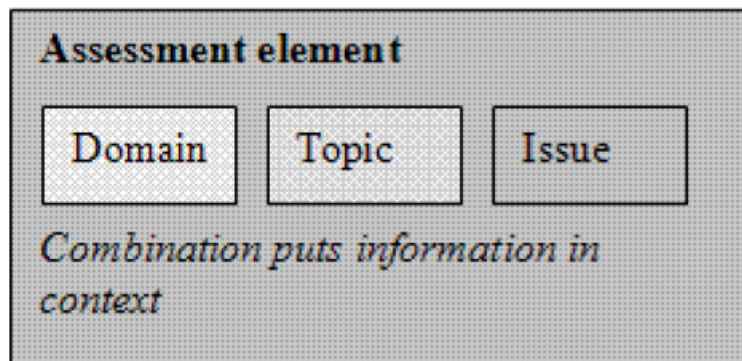
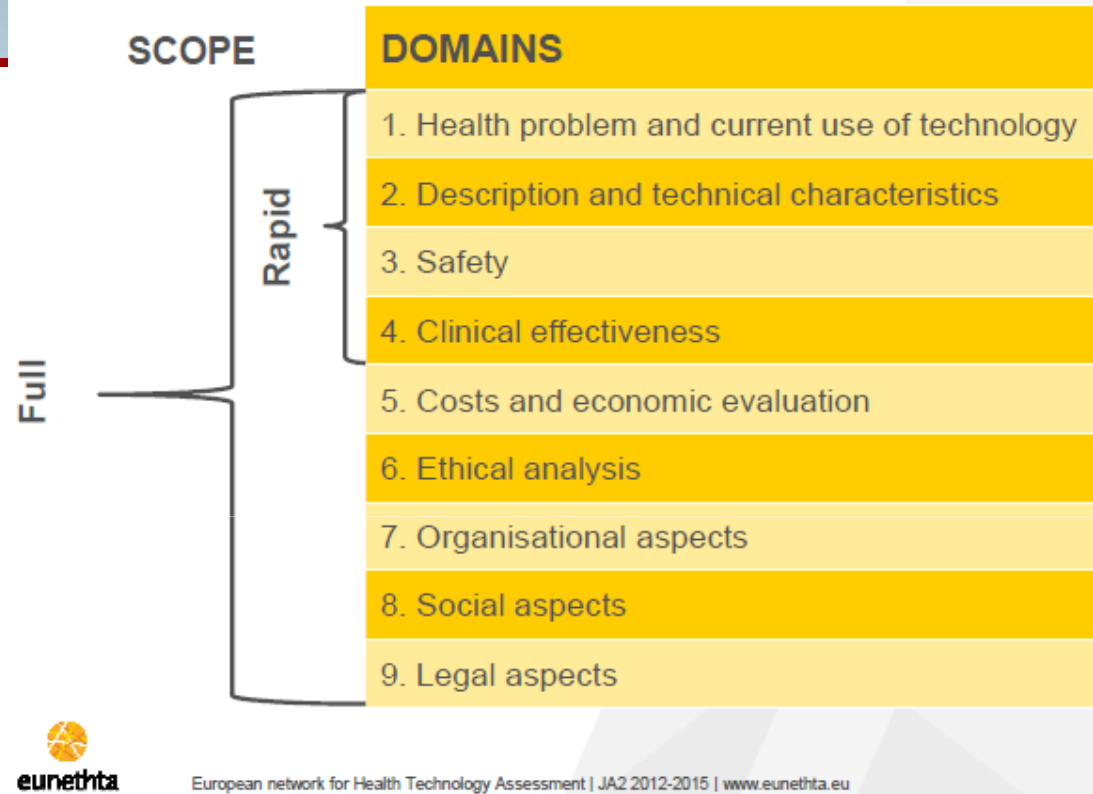
**HTA Core Model  
Version 3.0**

*for the full assessment of  
Diagnostic Technologies,  
Medical and Surgical Interventions,  
Pharmaceuticals and  
Screening Technologies*





# The Domains of the HTA Core Model®



**Figure 2. An assessment element**



This draft model was developed by experts from the institutions listed below, and was reviewed and validated by members of Work Package 5 (WP5) of the EUnetHTA network; the whole process was coordinated by the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ). The model represents a consolidated view of the non-binding recommendations of the EUnetHTA network members and is in no case the official opinion of the participating institutions or individuals.

**Participating institutions:**

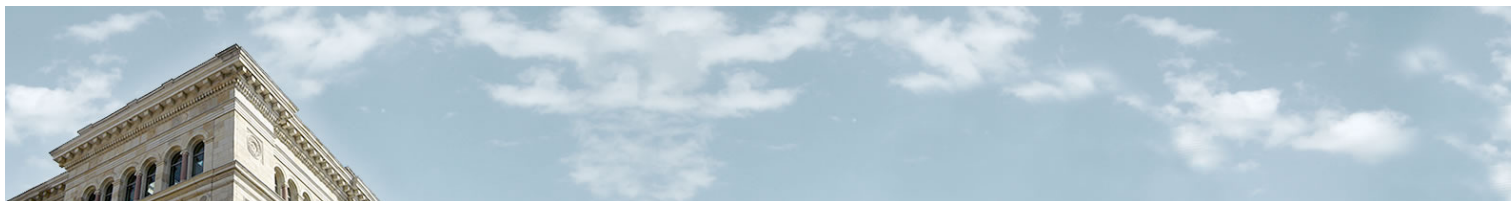
Full name	Abbreviation
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Andalusian Agency for Health Technology Assessment)	AETSA
University Hospital 'A.Gemelli'	A.Gemelli
L'Agenzia Italiana del Farmaco (Italian Medicines Agency)	AIFA
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality)	CAHIAQ
Nacionālais veselības dienests (Centre of Health Economics)	CHE
College voor zorgverzekering (Health Care Insurance Board)	CVZ
Directorate for Pharmaceutical Affairs (DPA) at the Ministry of Health, the Elderly and Community Care	MHEC- DPA
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Finnish Medicines Agency)	FIMEA
Institutet för hälsa och välfärd (Finnish Office for Health Technology Assessment at the National Institute for Health and Welfare)	FINOHTA/THL
Gesundheit Österreich GmbH	GÖG
Haute Autorité de Santé (French National Authority for Health)	HAS
Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger (Association of Austrian Social Insurance Institutions)	HBV
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)	IQWiG
Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (Institute of Public Health of the Republic of Slovenia)	IPH- RS
Federaal Kenniscentrum (Belgian Health Care Knowledge Centre)	KCE
Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering/ Institut national d'assurance maladie- invalidité (Belgian National Institute for Health and Disability Insurance)	RIZIV- INAMI
Swiss Network for Health Technology Assessment	SNHTA
HTA Unit, Agencia Laín Entralgo	UETS



**eunethta**  
EUROPEAN NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

**WORK PACKAGE 5 JOINT ACTION:  
RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENT OF PHARMACEUTICALS**

**HTA Core Model® for  
Rapid Relative Effectiveness Assessment of  
Pharmaceuticals**



## What is national uptake?

"National uptake" is the general implementation of *any* EUnetHTA output (i.e. joint assessments, submission templates, guidelines, POP Database, HTA Core Model®, etc.) in a local (national/regional) setting.

Instances of national uptake by using for example the EUnetHTA tools:

- A local HTA report produced de-novo with the use of the [HTA Core Model®](#)
- A local HTA report produced with application of the [EUnetHTA Adaptation Toolkit](#) adapting one of the national/regional reports from a different country to local settings
- A local HTA report produced as the outcome of a collaboration facilitated by [the EUnetHTA POP Database](#)
- A local HTA report produced with application of or reference to one or more of [the EUnetHTA Guidelines](#)
- A local HTA report clearly describing the development process that includes usage of or reference to any of these EUnetHTA tools

## What is national adaptation?

"National adaptation" is a *specific type of national uptake*, i.e. the use of [the EUnetHTA joint assessment](#) results in national/regional setting. The purpose of national adaptation is to avoid duplication, to promote good practices in HTA processes and to effectively use time and financial resources.

## Onkologisches Beispiel 1

**Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model<sup>®</sup> for Rapid Relative Effectiveness Assessment**

**RAMUCIRUMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS SECOND-LINE TREATMENT FOR ADULT PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC OR GASTRO-OESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA**

***Pilot ID: WP5 – SA4***

# Die Nutzung durch die europäischen HTA-Agenturen lässt aber noch zu wünschen übrig ...

<a href="#">Pilot rapid assessment on Ramucirumab in combination with Paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma</a>	Austria	<a href="#">LBI-HTA</a>	Published September 2015	<a href="#">Link to report</a> <i>In English</i>	Adapting: systematic extraction of relevant HTA information from an existing joint assessment.	Anna Nachtnebel <a href="mailto:anna.nachtnebel@hta.lbg.ac.at">anna.nachtnebel@hta.lbg.ac.at</a>
	Belgium	<a href="#">KCE</a>	Published October 2015	<a href="#">Link to report</a> <i>In English</i>	Preparation of a 2 pages news-item.	Patrice Chalon <a href="mailto:patrice.chalon@kce.fgov.be">patrice.chalon@kce.fgov.be</a>
	Finland	<a href="#">FIMEA</a>	Published 2015	<a href="#">Link to report</a> <i>Abstract in English Report in Finnish</i>	Adapting: systematic extraction of relevant HTA information from an existing joint assessment.	Ulla Harkonen <a href="mailto:ulla.harkonen@fimea.fi">ulla.harkonen@fimea.fi</a> or <a href="mailto:vesa.kiviniemi@fimea.fi">vesa.kiviniemi@fimea.fi</a>
	Belgium	<a href="#">RIZIV</a>			Used in cross-checking evidence.	Francis Arickx <a href="mailto:francis.arickx@riziv.fgov.be">francis.arickx@riziv.fgov.be</a>
	Finland	<a href="#">FIMEA</a>			Used in cross-checking evidence.	Pertti Happonen <a href="mailto:pertti.happonen@fimea.fi">pertti.happonen@fimea.fi</a>
	Slovakia	<a href="#">MoH SK</a>			Used in direct decision-making.	Tomas Tesar <a href="mailto:tomas.tesar@union.sk">tomas.tesar@union.sk</a>
	Belgium	<a href="#">KCE</a>		<a href="#">Link to summary</a>	Analysis of scientific context and its relevance, "KCE has read for you".	Patrice Chalon <a href="mailto:patrice.chalon@kce.fgov.be">patrice.chalon@kce.fgov.be</a>

# Onkologisches Beispiel 2

EUnetHTA WP5 Joint Action 2 Strand A, Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals

**Pilot rapid assessment of pharmaceuticals using the HTA Core Model<sup>®</sup> for Rapid Relative Effectiveness Assessment**

**SORAFENIB FOR THE TREATMENT OF PROGRESSIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC, DIFFERENTIATED (PAPILLARY/FOLLICULAR/HÜRTHLE CELL) THYROID CARCINOMA, REFRACTORY TO RADIOACTIVE IODINE  
ID: SA-[3]**

# Auch hier: wenig genutzt durch europäische HTA-Agenturen

<a href="#">Sorafenib for the treatment of advanced or metastatic progressive differentiated thyroid cancer</a>	United Kingdom (Scotland)	<a href="#">HIS</a>	Published July 2015	<a href="#">Link to report</a>	The EUnetHTA report was referenced in discussion on impact of sorafenib on health related quality of life.	Jan Jones <a href="mailto:janiones@nhs.net">janiones@nhs.net</a>
	Belgium	<a href="#">RIZIV</a>			Used in cross-checking evidence.	Francis Arickx <a href="mailto:francis.arickx@riziv.fgov.be">francis.arickx@riziv.fgov.be</a>
	Portugal	<a href="#">INFARMED</a>			Used in direct decision-making.	João Martins <a href="mailto:joao.martins@infarmed.pt">joao.martins@infarmed.pt</a>
	Slovakia	<a href="#">MoH SK</a>			Used in direct decision-making.	Tomas Tesar <a href="mailto:tomas.tesar@union.sk">tomas.tesar@union.sk</a>
	Spain	<a href="#">IACS</a>			Used in direct decision-making.	Almudena Albertos <a href="mailto:aalbertos@isciii.es">aalbertos@isciii.es</a>
	Belgium	<a href="#">KCE</a>		<a href="#">Link to summary</a>	Analysis of scientific context and its relevance, "KCE has read for you".	Patrice Chalon <a href="mailto:patrice.chalon@kce.fgov.be">patrice.chalon@kce.fgov.be</a>

# Auch hier: wenig genutzt durch europäische HTA-Agenturen

<a href="#">Sorafenib for the treatment of advanced or metastatic progressive differentiated thyroid cancer</a>	United Kingdom (Scotland)	<a href="#">HIS</a>	Published July 2015	<a href="#">Link to report</a>	The EUnetHTA report was referenced in discussion on impact of sorafenib on health related quality of life.	Jan Jones <a href="mailto:janiones@nhs.net">janiones@nhs.net</a>
	Belgium	<a href="#">RIZIV</a>			Used in cross-checking evidence.	Francis Arickx <a href="mailto:francis.arickx@riziv.fgov.be">francis.arickx@riziv.fgov.be</a>
	Portugal	<a href="#">INFARMED</a>			Used in direct decision-making.	João Martins <a href="mailto:joao.martins@infarmed.pt">joao.martins@infarmed.pt</a>
	Slovakia	<a href="#">MoH SK</a>			Used in direct decision-making.	
	Spain	<a href="#">IACS</a>				
	Belgium	<a href="#">KCE</a>				

Fazit bis hier: gleiche grundlegende Kriterien,  
 aber unterschiedliche Prozesse,  
 → es spricht viel für,  
 wenig gegen (Zeit, Sprache, nationale Gesetze)  
 für eine Europäisierung der Evaluation;  
 Haupthindernis dürfte nationale Skepsis sein

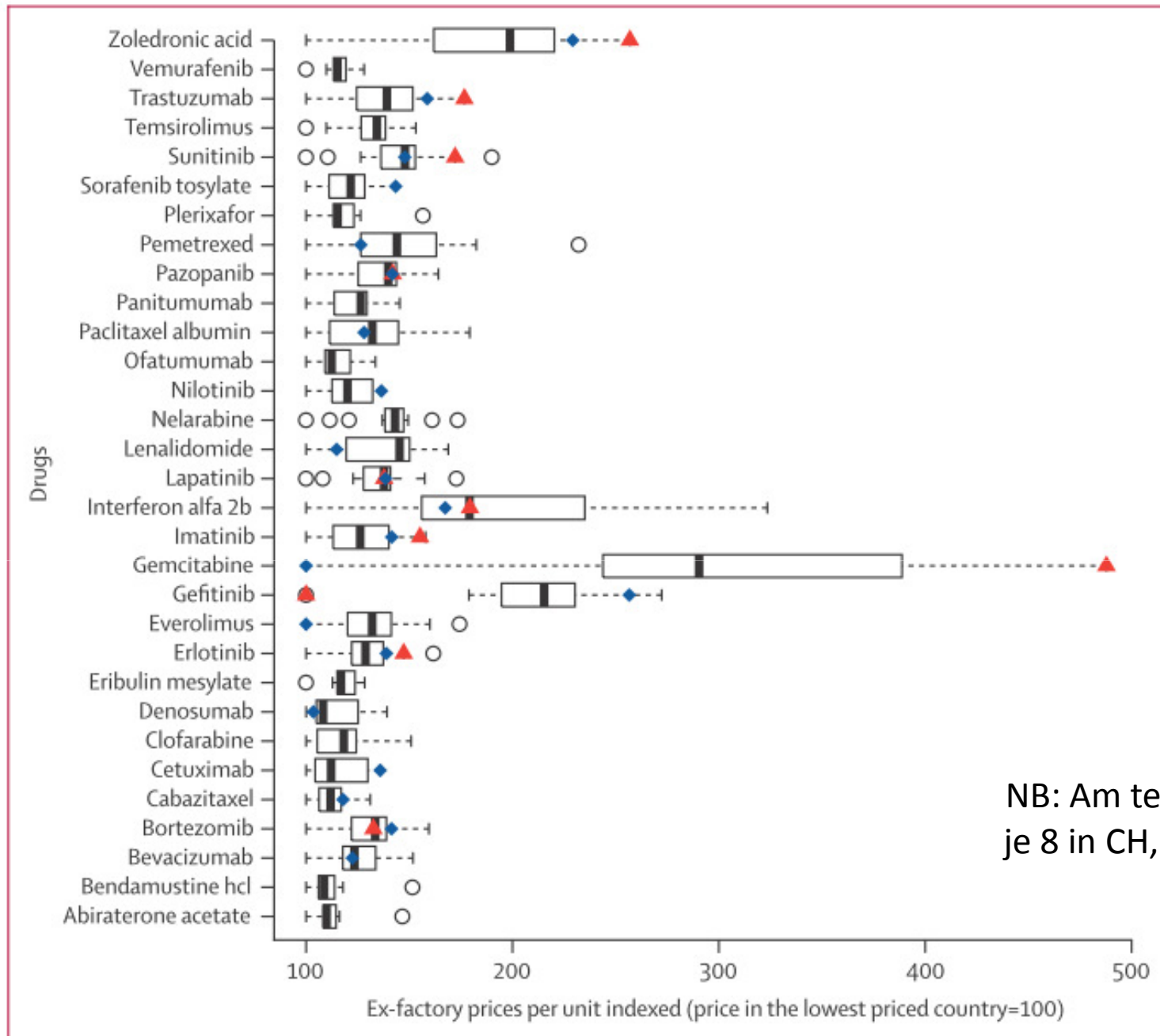
Brand Name (Generic name) Manufacturer	Indication	Product characteristics		Pricing comparator		UK	DE	DK	SW	FR	ES	IT	NL
		Orphan	Specialty care	Pricing comparator	Direct								
<b>Zydelig</b> (Idelalisib) Gilead	Relapsed CLL (in combination with rituximab), relapsed FL and relapsed SLL		✓	Mabthera (Rituximab)		252%	73%	1168%	109%				49%
<b>Plegridy</b> (PegInterferon Beta-1a) Biogen	Relapsing forms of MS		✓	Avonex (Interferon beta-1a)		0%	1%	-1%					34%
<b>Imbruvica</b> (brutinib) Pharmacyclics	MCL and CLL who have received at least one prior therapy or with p17 depletion		✓	Arzerra (Ofatumumab) ✓		20%	33%	1274%					-90%
<b>Sylvant</b> (Siltuximab) Janssen	Multicentric Castleman's disease		✓	MabThera (Rituximab)		917%	825%	6411%					578%
<b>Tanzeum</b> (Albiglutide) GSK	T2DM		✓	Januvia (Sitagliptin)			326%						
<b>Entyvio</b> (Vedolizumab) Takeda	Crohn's disease and ulcerative colitis		✓	Remicade (Infliximab)		55%	46%	53%	56%				-9%
<b>Vimizim</b> (Elosulfase Alfa) Biomarin	Mucopolysaccharidosis type IVA			Elaprase (Idursulfase) ✓			11%	704%					
<b>Cometriq</b> (Cabozantinib) Exelixis	Progressive, metastatic medullary thyroid cancer	✓	✓	Caprelsa (Vandetanib)			-3%						-44%
<b>Gazyva</b> (Obinutuzumab) Genentech	In combination with chlorambucil, for the treatment of patients with previously untreated CLL			MabThera (Rituximab)		329%	148%	118%					3084%
<b>Cyramza</b> (Ramucirumab) Eli Lilly	Gastric or gastro-esophageal cancer and NSCLC			Abraxane (Paclitaxel) ✓			145%	289%					230%
<b>Lynparza</b> (Olaparib) AstraZeneca	Ovarian cancer with BRCA-mutated	✓		Avastin (Bevacizumab)		46%		49%					
<b>Trulicity</b> (Dulaglutide) Eli Lilly	T2DM			Byetta (Exenatide) ✓		43%	46%						43%
<b>Arzerra</b> (Ofatumumab) GSK	Previously untreated patients with CLL and patients with CLL refractory to fludarabine and alemtuzumab	✓	✓	Mabthera (Rituximab)		274%	167%	96%	154%			106%	3021%

# Erstattungsfähigkeit und Preissetzung

Ein Blick auf im Jahr 2014 zugelassene Medikamente, ihre Erstattungsfähigkeit und den relativen Preisunterschied zur Vergleichstherapie

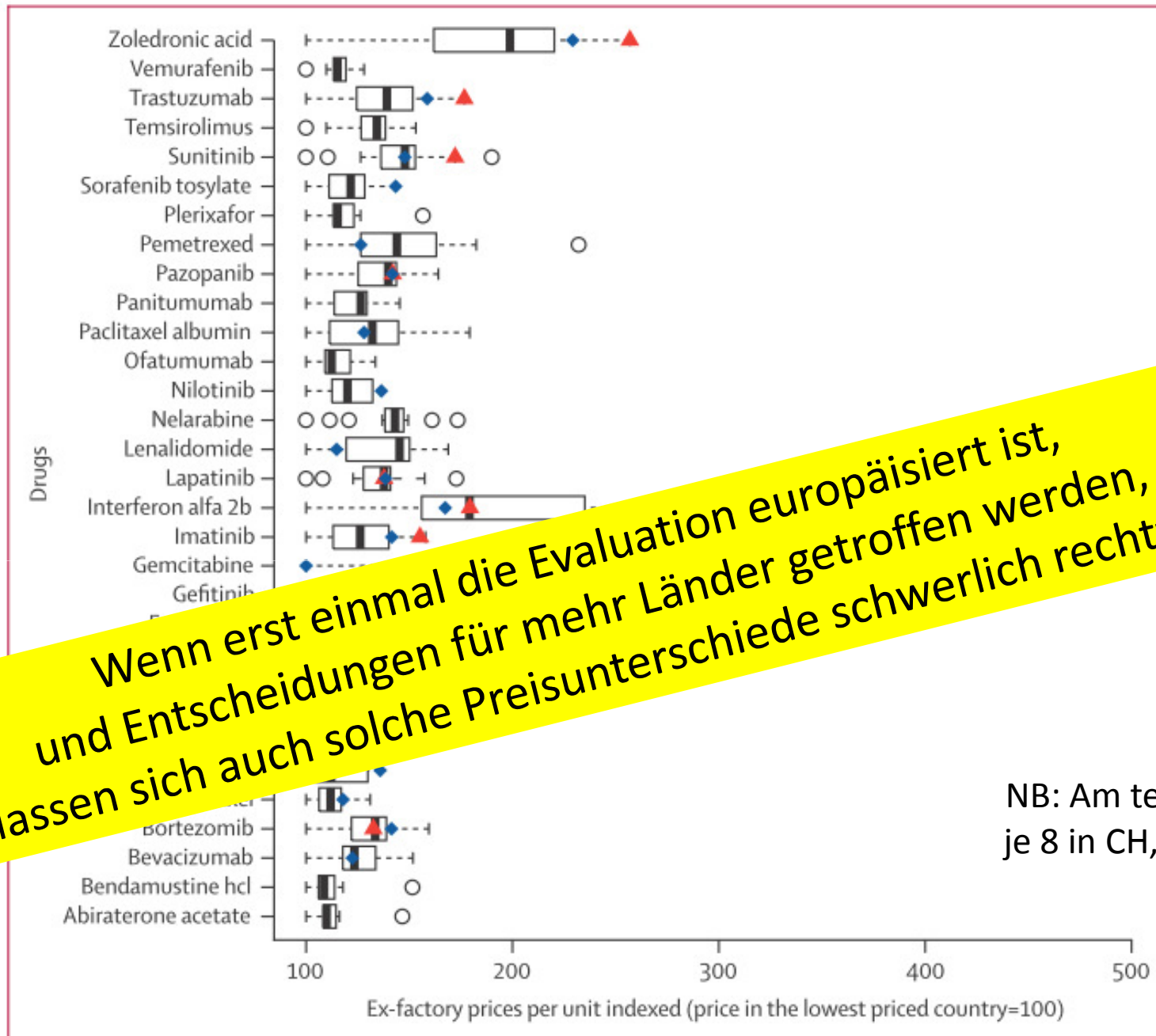
Wo ist das Rational für die Lücken (= nicht erstattungsfähig)?  
Wo für die Preisunterschiede?





NB: Am teuersten je 8 in CH, DE & SE

Figure: Boxplot of drug prices (ex-factory price per unit) indexed (price in the lowest priced country=100), as of June 2013, in 16 European countries, Australia, and New Zealand



Wenn erst einmal die Evaluation europäisiert ist,  
 und Entscheidungen für mehr Länder getroffen werden,  
 dann lassen sich auch solche Preisunterschiede schwerlich rechtfertigen!

NB: Am teuersten  
 je 8 in CH, DE & SE

Figure: Boxplot of drug prices (ex-factory price per unit) indexed (price in the lowest priced country=100), as of June 2013, in 16 European countries, Australia, and New Zealand