



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Small country (Austrian) methods manual in context of Europeanization of **HTA** (EUnetHTA, BeNeLuxA)

Claudia Wild





HTA/ EbM in Austria

1. **LBI-HTA: 16 FTE, decision-support for 9 regions (hospitals) and Social Insurances, MoH**
2. DUK (Krems): 10 FTE, Cochrane Collaboration + regional decision support NÖ
3. IAMEV (Graz): 12 FTE, EbM in General Medicine + HSR
4. UMIT (Innsbruck): 4-5 FTE, modelling, academic HTA (DIMDI)
5. GÖG: 2-3 FTE (in HTA), decision-support for MoH, academic HTA (DIMDI)
6. HVB: 3 FTE (in HTA), decision-support for Social Insurances





Methodenhandbuch



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Methodenhandbuch für
Health Technology Assessment
Version 1.2012

Wissenschaftlicher Ergebnisbericht



Gesundheit Österreich
GmbH



Written by: LBI-HTA, GÖG, UMIT, DUK, peer-review: IAMEV



Inhalt

Tabellen	VII	5.1.3 Fragebogenerhebung	41	8.3.2 Vorgehen bei der Modellentwicklung	203	15.1.3 Gesundheit Österreich CmbH / Geschäftsbereich BIOG	316
Abbildungen	IX	5.1.4 Zusammenfassende Darstellung der Methoden	43	8.3.3 Modelltypen	209	15.1.4 Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment	317
Boxen	XI	5.2 Einsatz von Routinedaten im Rahmen von Health Technology Assessments	44	8.3.4 Basisfall- und Sensitivitätsanalyse	219	15.1.5 UMIT	318
Abkürzungsverzeichnis	XII	5.2.1 Einleitung: Routinedaten und HTA	44	8.3.5 Qualitätskriterien für die Modellierung	225	15.2 Nationale und internationale Methodenhandbücher	319
Einleitung	1	5.2.2 Methode	45	8.4 Ökonomische Empfehlung	227	15.3 Quellen für Datenbanken	320
1 Aufbau des Methodenhandbuchs	2	5.2.3 Definitionen und Abgrenzung des Themas	46	8.4.1 Einleitung	227	15.3.1 Quellen für die systematische Literatursuche	320
2 HTA-Produkte	5	5.2.4 Einsatz von Routinedaten im HTA-Prozess	49	8.4.2 Ökonomische Empfehlung im Detail	229	15.3.2 Quellen für die ergänzende Suche	321
2.1 HTA-Bericht	5	5.2.5 Methoden zur Analyse von Routinedaten im Rahmen von HTA	60	9 Psychosoziale, ethische, rechtliche und organisatorische Aspekte	241	15.4 Tabellarische Übersicht zu Datenbeständen	321
2.2 Rapid Assessment	5	5.2.6 Routinedaten in Österreich	70	9.1 Psychosoziale Aspekte	243	15.5 Dateneigenschaften ausgewählter Datenbestände	337
2.3 Adaption bestehender Assessments	6	5.2.7 Fazit	75	9.2 Ethische Aspekte	245	15.5.1 Administrative Daten	337
2.4 Budgetauswirkungsanalyse	7	5.2.8 Danksagung	74	9.3 Rechtliche Aspekte	248	15.5.2 Register	345
3 Themenfindung und Priorisierung	8	6 Beurteilung der medizinischen Studien und Extraktion der Daten	76	9.4 Organisationsische Aspekte	249	15.5.3 Surveys	371
3.1 Themenfindung	8	6.1 Beurteilung des Bias-Risikos (interne Validität)	76	10 Qualitätssicherung	253	15.5.4 Amtliche Statistiken	373
3.2 Priorisierung	9	6.1.1 Therapie	78	11 Implementierung und Impact	254	15.5.5 Daten zu Planungszwecken	373
4 Methodik der Durchführung eines Health Technology Assessment	10	6.1.2 Qualitative Studien	92	11.1 Implementierungsvorschläge	254	15.5.6 Daten zu Versorgungsstrukturen	374
4.1 Entwickeln der Fragestellung	10	6.1.3 Diagnostische Studien	95	11.2 Impact	254	15.5.7 Sonstige	375
4.1.1 Vorabrecherche von Hintergrundinformationen (Scoping)	10	6.1.4 Präventionsstudien	99	12 Ausblick	256	15.5.8 Kompass	376
4.1.2 Operationalisieren der Fragestellung	10	6.2 Beurteilung der externen Validität	101	12.1 Pragmatische Studien	101	15.5.9 Verlinkung unterschiedlicher administrativer Daten am Beispiel des GAP-DRG-Projekts	379
4.2 Definition der Selektionskriterien	15	6.3 Datenextraktion	104	6.2.1 Pragmatische Studien	101	15.6 Checklisten zur Qualitätsbewertung der Studien	379
4.3 Erstellen des Hintergrunds	16	7 Synthese der medizinischen Evidenz	107	6.3 Datenextraktion	104	15.6.1 Checkliste zur Beurteilung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)	380
4.3.1 Erstellen des gesundheitspolitischen Hintergrunds	16	7.1 Qualitative Zusammenfassung	107	7.1 Qualitative Zusammenfassung	107	15.6.2 Checkliste zur Beurteilung von Kohortenstudien	381
4.3.2 Erstellen des wissenschaftlichen Hintergrunds	17	7.2 Effektgrößen	109	7.2 Effektgrößen	109	15.6.3 Checkliste zur Beurteilung von Fall-Kontroll-Studien	382
4.4 Erstellen eines Berichtsplans	18	7.2.1 Dichotome Effektmaße	110	7.2.2 Steigende Effektmaße	113	15.6.4 Checkliste zur Beurteilung von systematischen Reviews und Metaanalysen	383
4.5 Literatursuche	19	7.2.3 Inzidenzmaße	114	7.2.4 Überlebenszeitanalysen	114	15.6.5 Checkliste zur Beurteilung von diagnostischen Studien	384
4.5.1 HTA-Bericht / Systematischer Review	20	7.3 Quantitative Zusammenfassung	115	7.3 Quantitative Zusammenfassung	115	15.7 Checklisten und Tabellen zum Kapitel ökonomische Übersichtsarbeit	385
4.5.2 Rapid Assessment	22	7.3.1 Metaanalysen	115	7.3.1 Metaanalysen	115	15.8 Beispiel für eine Budgetauswirkungsanalyse	403
4.5.3 Adaption bestehender HTA-Berichte und Rapid Assessments	24	7.3.2 Entscheidungsanalytische Nutzenmodellierung	146	7.3.2 Entscheidungsanalytische Nutzenmodellierung	146		
4.6 Literatursuche	25	7.4 Stärke der Evidenz	152	7.4 Stärke der Evidenz	152		
4.6.1 HTA-Bericht / Systematischer Review	25	8 Ökonomische Bewertung	155	8 Ökonomische Bewertung	155		
4.6.2 Rapid Assessment	27	8.1 Ökonomische Übersichtsarbeit	155	8.1 Ökonomische Übersichtsarbeit	155		
4.6.3 Adaption bestehender Assessments	27	8.1.1 Hintergrund	155	8.1.1 Hintergrund	155		
4.7 Exkurs: Klassifikation von Studien	28	8.1.2 Exkurs: Grundlagen gesundheitsökonomischer Evaluation	156	8.1.2 Exkurs: Grundlagen gesundheitsökonomischer Evaluation	156		
4.8 Exkurs: Hierarchie der Studien	34	8.1.3 Übersicht zu vorhandenen Methodenhandbüchern	158	8.1.3 Übersicht zu vorhandenen Methodenhandbüchern	158		
5 Zusätzliche Datengenerierung und Datenanalyse	35	8.1.4 Durchführung gesundheitsökonomischer Übersichtsarbeiten	159	8.1.4 Durchführung gesundheitsökonomischer Übersichtsarbeiten	159		
5.1 Grundlagen	35	8.1.5 Übertragbarkeit und Adaption von Ergebnissen vom Studien- auf den Entscheidungskontext	185	8.1.5 Übertragbarkeit und Adaption von Ergebnissen vom Studien- auf den Entscheidungskontext	185		
5.1.1 Grundprinzipien sozialwissenschaftlicher Methoden	35	8.1.6 Resümee	195	8.1.6 Resümee	195		
5.1.2 Interviews	37	8.2 Budgetauswirkungsanalyse	196	8.2 Budgetauswirkungsanalyse	196		
		8.2.1 Definition	196	8.2.1 Definition	196		
		8.2.2 Abgrenzung der Budgetauswirkungsanalyse zu anderen gesundheitsökonomischen Studien	197	8.2.2 Abgrenzung der Budgetauswirkungsanalyse zu anderen gesundheitsökonomischen Studien	197		
		8.2.3 Erstellung und Durchführung einer Budgetauswirkungsanalyse	199	8.2.3 Erstellung und Durchführung einer Budgetauswirkungsanalyse	199		
		8.3 Gesundheitsökonomische Modellierung	202	8.3 Gesundheitsökonomische Modellierung	202		
		8.3.1 Rahmenbedingungen des Modells	203	8.3.1 Rahmenbedingungen des Modells	203		

III

IV

V

VI



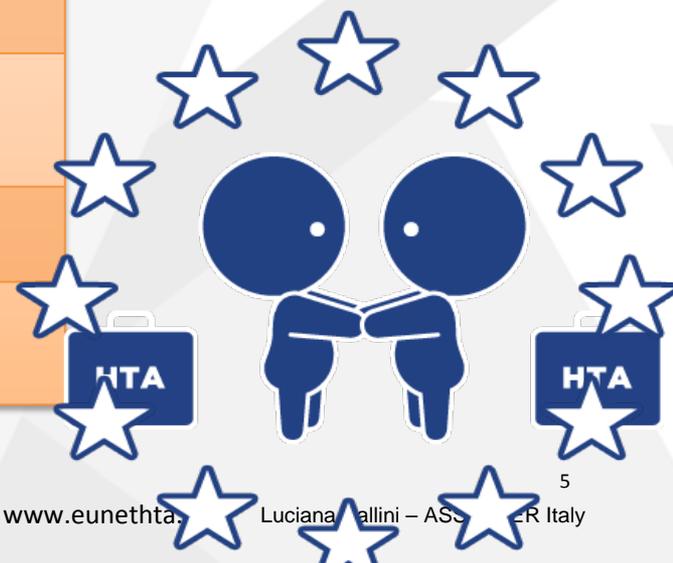
Synthesis of other countries' methods manuals + methods guidelines. Nothing controversial (plain and well-behaved text)

EUnetHTA Guidelines

OUTPUT

- ▶ GUIDELINES
- ▶ TOOLS
- ▶ JOINT ASSESSMENTS
- ▶ DOCUMENTS AND MEDIA

Topic	Topic
Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions	Choice of appropriate comparator
Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies	Direct + Indirect comparisons
Methods for health economic evaluations	Clinical, Surrogate , Composite endpoints
Therapeutic Medical Devices	Endpoints for safety Endpoints for quality of life
Reflection paper on Personalised Medicine	Internal validity of RCTs
Information retrieval in study registries and bibliographic databases	Levels of Evidence





2 examples with methodological challenges (LBI-HTA)





1 Evaluations of new high-tech interventions in hospitals

Within the (national) hospital DRG-system(s)
(new) **medical technologies are proposed by „stakeholders“** (hospitals, specialized physicians etc.)

for their incorporation in service/ benefit catalogue(s) & applied for (extra/additional) coverage/ reimbursement

Austria: „Medizinische Einzelleistungen/ MEL“





MELs 2008-2016 2017 ongoing/unpublished

- 78 Systematic Reviews
 - 59 new interventions
 - 19 Updates
 - Often MTAs (of multiple MedTechs)
 - But also STAs (single MedTech)
- Medium to High risk interventions
 - MedDev Product-Classes: 1xIIa, 36xIIb, 22xIII
 - Rarely diagnostics





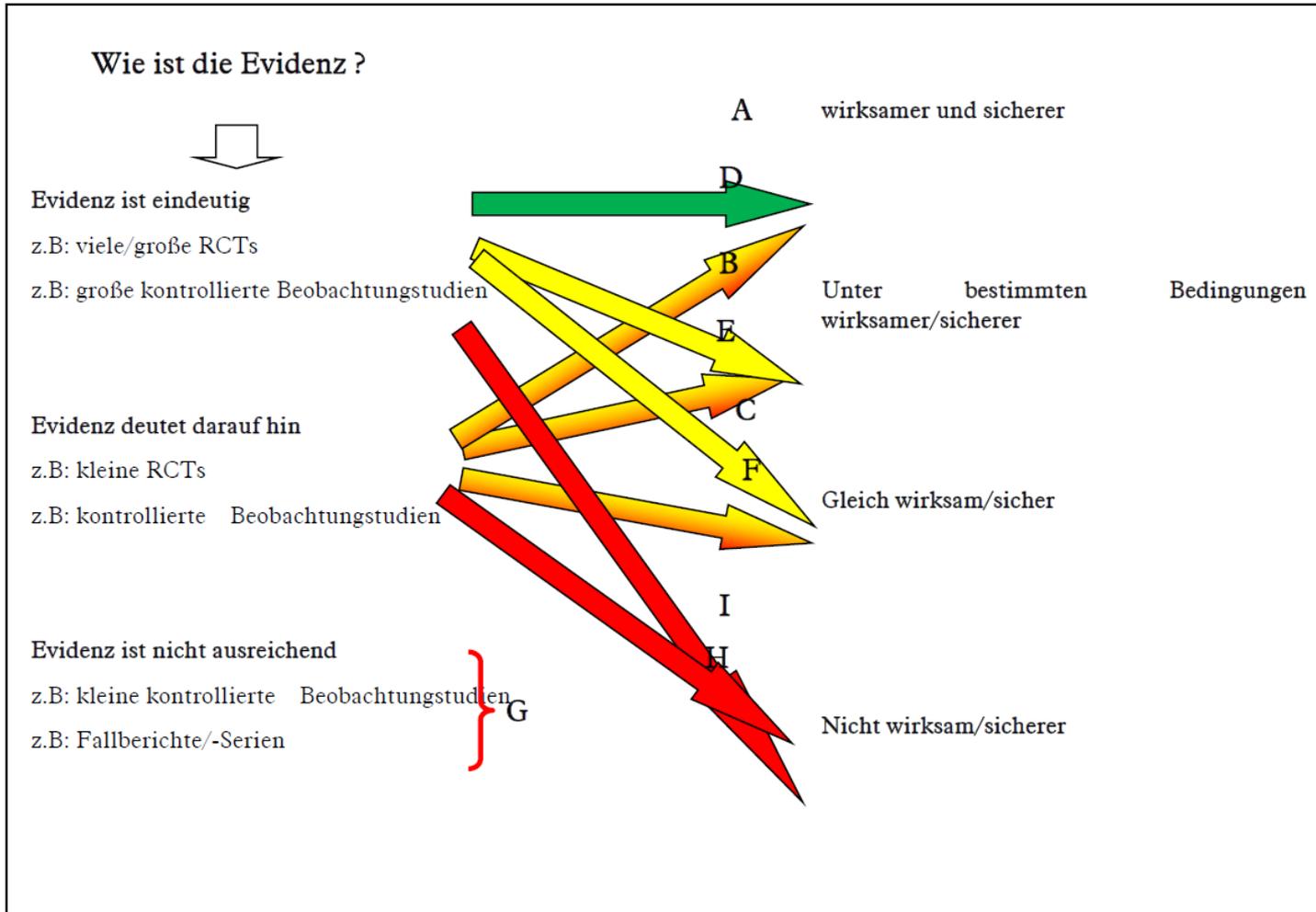
GRADE: Recommendation key & results

1	Recommendation, acceptance. There is clear evidence for a net benefit of the intervention.
2	Rejection. There is clear evidence of no net benefit of the intervention.
3	Recommendation with limitations. There is indication of a net benefit. Further evidence might have influence on the re-evaluation of the intervention at a later date.
4	Preliminary rejection. There is not enough evidence to assess the net benefit of the intervention at this time.





Step towards recommendation





Recommendations LBI-HTA (59 interventions)

No 4/59 (6,8)

Reimbursement recommended with restrictions: 13/59 (22%)
Reimbursement not recommended yet (update): 42/59 (71,2%)



Decisions Federal Health Commission

No coverage: 36/59 (61%)

Decision for reimbursement without restrictions: 5/59 (8,5)-

Decision for conditional coverage: 18/ 59 (30,5%)

	Inclusion on catalogue of benefits is recommended.
	Inclusion in catalogue of benefits is recommended with restrictions.
	Inclusion in catalogue of benefits is currently not recommended.
	Inclusion in catalogue of benefits is not recommended.





Example: Cardio-Med Devices: III, IIb

Wild *et al.* *BMC Cardiovascular Disorders* 2014, **14**:154
<http://www.biomedcentral.com/1471-2261/14/154>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Contrasting clinical evidence for market authorisation of cardio-vascular devices in Europe and the USA: a systematic analysis of 10 devices based on Austrian pre-reimbursement assessments

Claudia Wild*, Judit Erdös and Ingrid Zechmeister





Cardio-Med Devices: III, IIb

Early Approval in Europa, no Approval (PMA/premarket approval) in USA

Lack of proof of efficacy

(example: **Symlicity™**, CE Mark 2008, PMA rejection 2014).



Timeline: MEL-Evaluation „Renale Denervation“ 2011, update 2012



Cardio-Med Devices: III, IIb

Early Approval in Europe

Safety concerns

in USA

(Examples: **WATCHMAN® LAA, CE Mark 2005, PMA rejection 2009 with 7:5 Stimmen, 2014 PMA approval with better data; Cotavance™, CE Mark 2011 and Ventana™, CE Mark 2005, in both cases PMA approval study was withdrawn resp. halted due to safety concerns).**

Timeline: MEL-Evaluation „Thrombembolieprophylaxe“ 2011, update 2014; MEL-Evaluation „DEB/ Drug Eluting Balloon“ 2009, update 2013, „Aortenaneurysmen mit gefensterten oder verzweigten Prothesen“ 2013.





Cardio-Med Devices: III, IIb

Implant with **Critical Benefit-Risk Relation**

(Example: **MitraClip®**, CE Mark 2008, PMA Approval 2013 with 5: 3, with concern whether benefit exceeds risks, 4: 5, whether there is proof of efficacy).

Timeline: MEL-Evaluation „Mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappen-Insuffizienz“ 2010, update 2012.





Prevalent examples

- Leadless pacemaker (Nanostim –safety)
- Bioresorbable stents (long-term safety)





Lessons Learnt

MedTechs are applied for reimbursement
very early, with very low evidence

AND

HTA is given the role of gatekeeper in Europe
comparable to FDA in USA:
safety and efficacy assessment



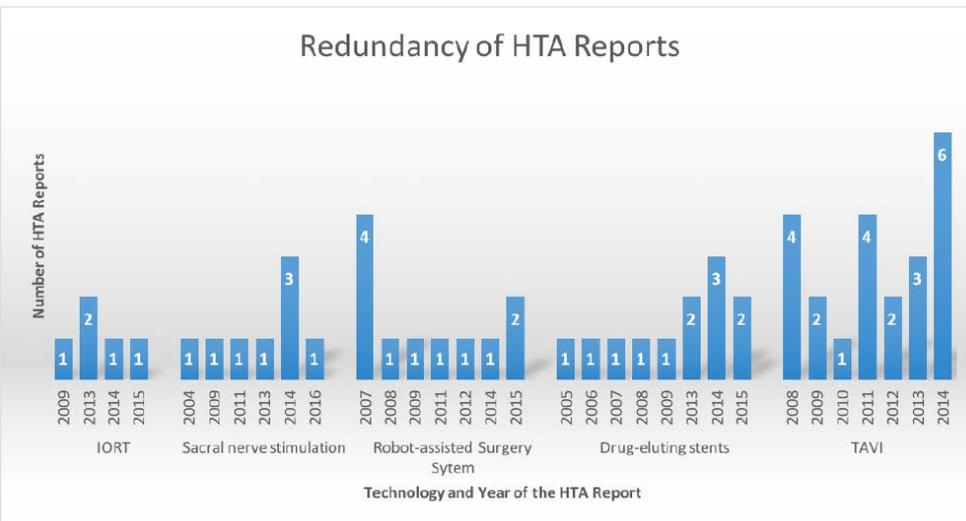
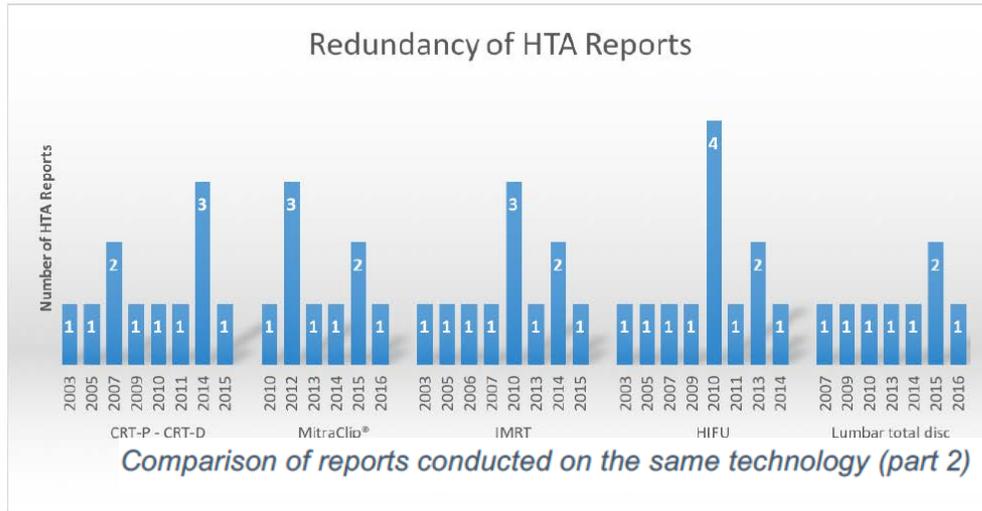


Redundancies

Most redundant + timing:

- TAVI: 22 (2008-2014)
- DES: 12 (2005-2015)
- HIFU: 12 (2003-2014)
- CRT: 11 (2003-2015)
- IMRT: 11 (2003-2015)
- Robotic Surgery: 11 (2007-2015)
- MitraClip: 9 (2010-2016)
- SNS: 8 (2004-2016)
- DiscReplacement: 8 (2007-2016)
- IORT: 5 (2009-2015)

= large amount of redundancies
= time-range: ca 6-12 y





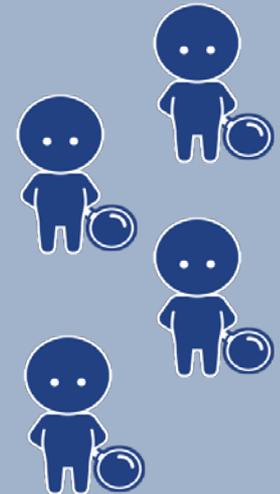
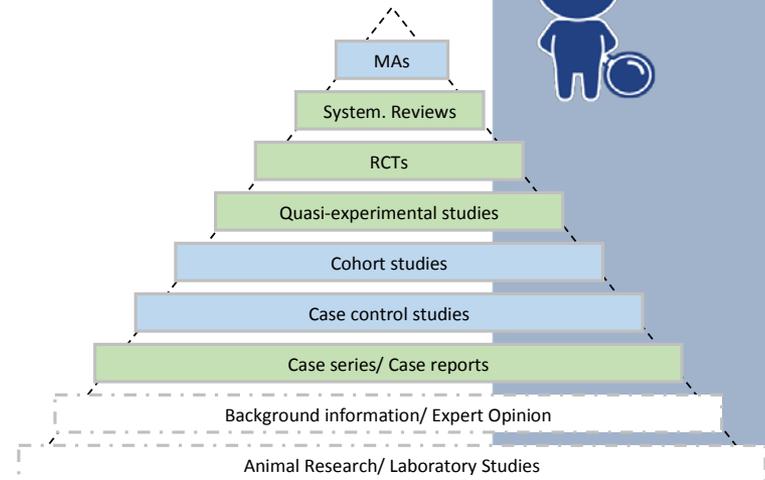
Methodology: Evidence used

Summary of findings in the comparison of HTA institutes

Device or procedure	Institute	Report Year	Level of used evidence	Year of CE-mark
Implantable cardiac resynchronization therapy and defibrillator (CRT-D/ CRT-P)	SBU	2003	Level 3	2001
	AETSA	2009	Level 1	
	AGENAS	2014	Level 1	
	Swiss Medical Board	2015	Level 1	
MitraClip®	LBI-HTA	2010	Level 4	2008
	Stockholm County Council HTA-Center	2012	Level 3	
	OSTEBA	2014	Level 2	
	HAS	2015	Level 3	
Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)	AVALIA-T	2005	Level 7	-
	KCE	2007	Level 3	
	NIHR	2010	Level 2	
	OSTEBA	2014	Level 5	
High intensity focused ultrasound (HIFU)	NICE	2005	Level 7	1999/2000
	LBI-HTA	2010	Level 7	
	AGENAS	2011	Level 5	
	AOTMIT	2014	Level 2	
Lumbar total disc replacement	HAS	2007	Level 2	1987
	LBI-HTA	2010	Level 2	
	AETSA	2014	Level 3	
	KCE	2015	Level 2	
Intraoperative radiation therapy (IORT)	LBI-HTA	2009	Level 3	1999
	AVALIA-T	2013	Level 1	
	AVALIA-T	2014	Level 2	
	HAS	2016	Level 3	
Sacral nerve stimulation (SNS) for fecal incontinence	NICE	2004	Level 4	1994
	HTA Center of Stockholm/Gotland	2009	Level 3	
	LBI-HTA	2011	Level 1	
	AQuAs	2014	Level 1	
Robot-assisted surgery systems	ASSR	2008	Level 2	1999
	KCE	2009	Level 2	

Use of Evidence:
Principle...the later,
the higher LoE

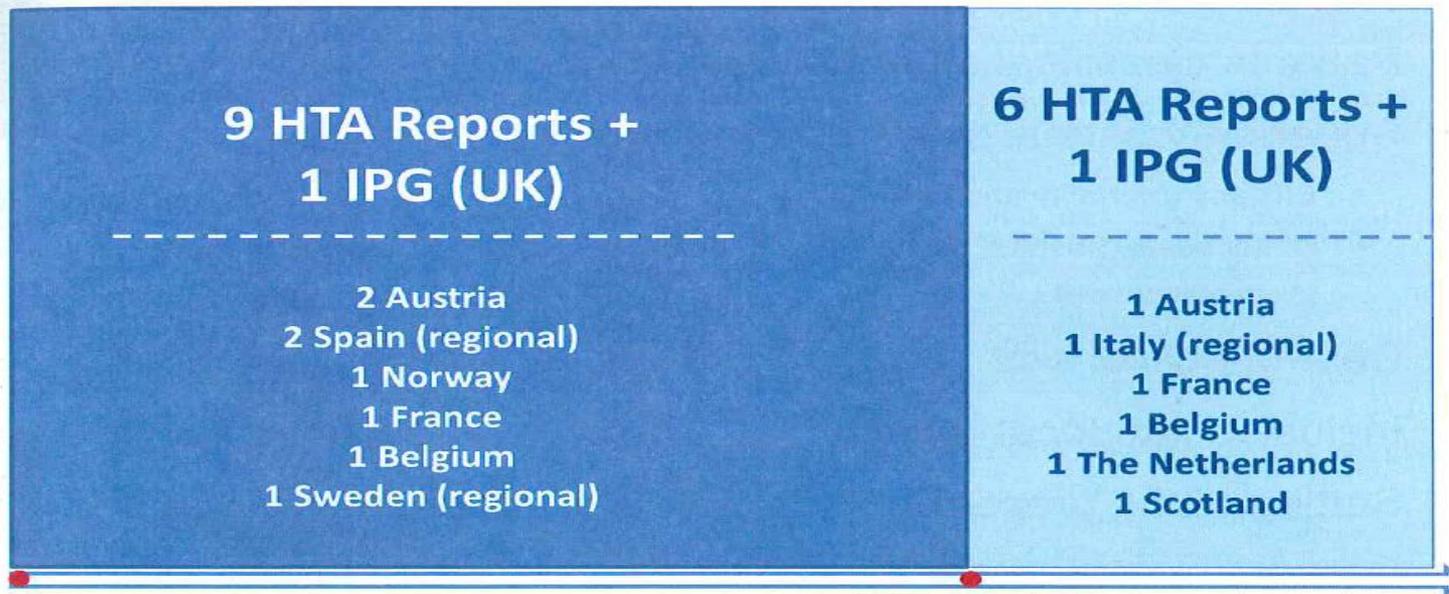
**NOT principle:
STOP !**





Industry data: Recommendations: negative - positive

How many HTA reports on TAVI?



CE Mark
(November 2006)

RCT - PARTNER
first Publication
(November 2010)





Lessons Learnt

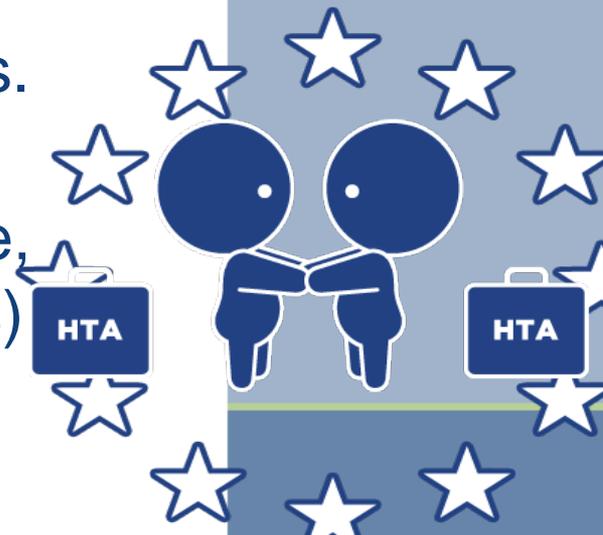
- Inefficient duplications across Europe:
Good reasons to collaborate !
- EUnetHTA CoreModel as facilitator to
build on each other's assessments.
- Need for standardisation/ harmonisation
of methods !!! (thresholds for acceptable
evidence)





standardisation/ harmonisation of methodologic aspects

1. Evidence requirements: minimal requirements, role of observational data
2. Comparators: realistic comparators, unmet need (?)
3. Outcomes: patient relevancy, short- vs. long-term outcomes
4. Organisational aspects (learning curve, quality-frequency, institutional aspects)

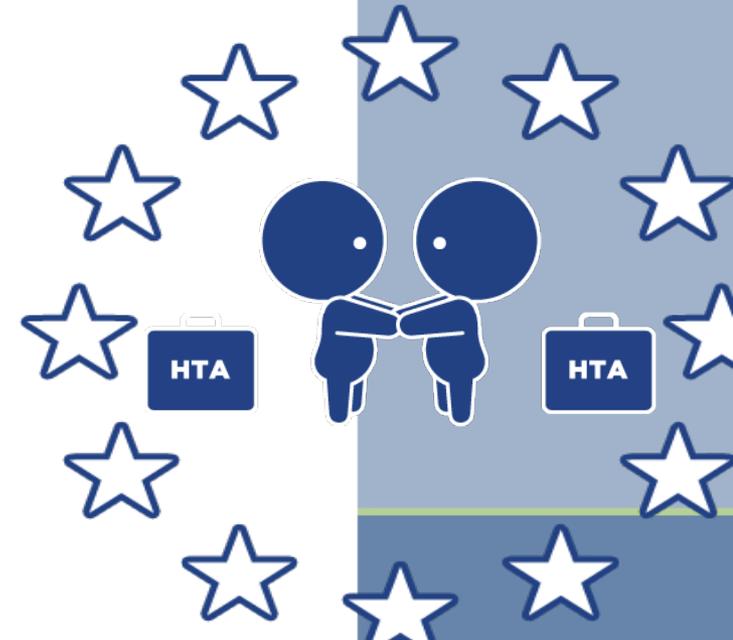




Forecast

Due to „real“ market approval of high-risk devices HTA will be able to concentrate on its core-business: decision-support for reimbursement decisions: **REA and value-assessments** rather than efficacy/safety assessments.

Methods: Relative effectiveness + Value for money





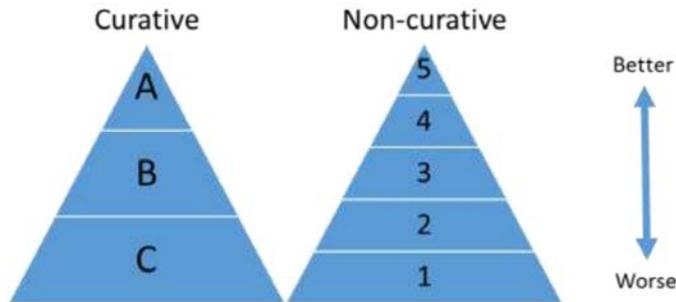
2 Horizon Scanning in Oncology

- Assessments shortly before EMA-approval
- Concrete decision-support for regional drug commissions in hospitals (decentralized decisions)
- 2016: decision-support: easy to apply
- 70 reports since 2009





Method for decision-support



ESMO – Meaningful Clinical Benefit
(only for solid tumours)

Tabelle 3.2-1: ESMO-MCBS Evaluation Form 1 – Adjuvante oder neue potentiell kurative Therapien

Form 1 – Primäre Endpunkte OS oder DFS	
Grad A	>5 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS $< 0,65$
Grad B	≥ 3 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS zwischen $0,65-0,8$
	Nicht-Unterlegenheit („non inferior“) des OS od. DFS, jedoch reduzierte toxische Wirkung od. Verbesserung von QoL
	Nicht-Unterlegenheit („non inferior“) des OS od. DFS, jedoch reduzierte Therapiekosten als definiertes Studienergebnis
Grad C	< 3 % OS nach ≥ 3 Jahren
	HR des primären Endpunktes DFS $> 0,8$

DFS ... krankheitsfreies Überleben; HR ... Hazard Ratio; OS ... Gesamtüberleben; QoL ... Lebensqualität.

Adaptiert von ESMO 2015 [21].



Results – ESMO-MCBS

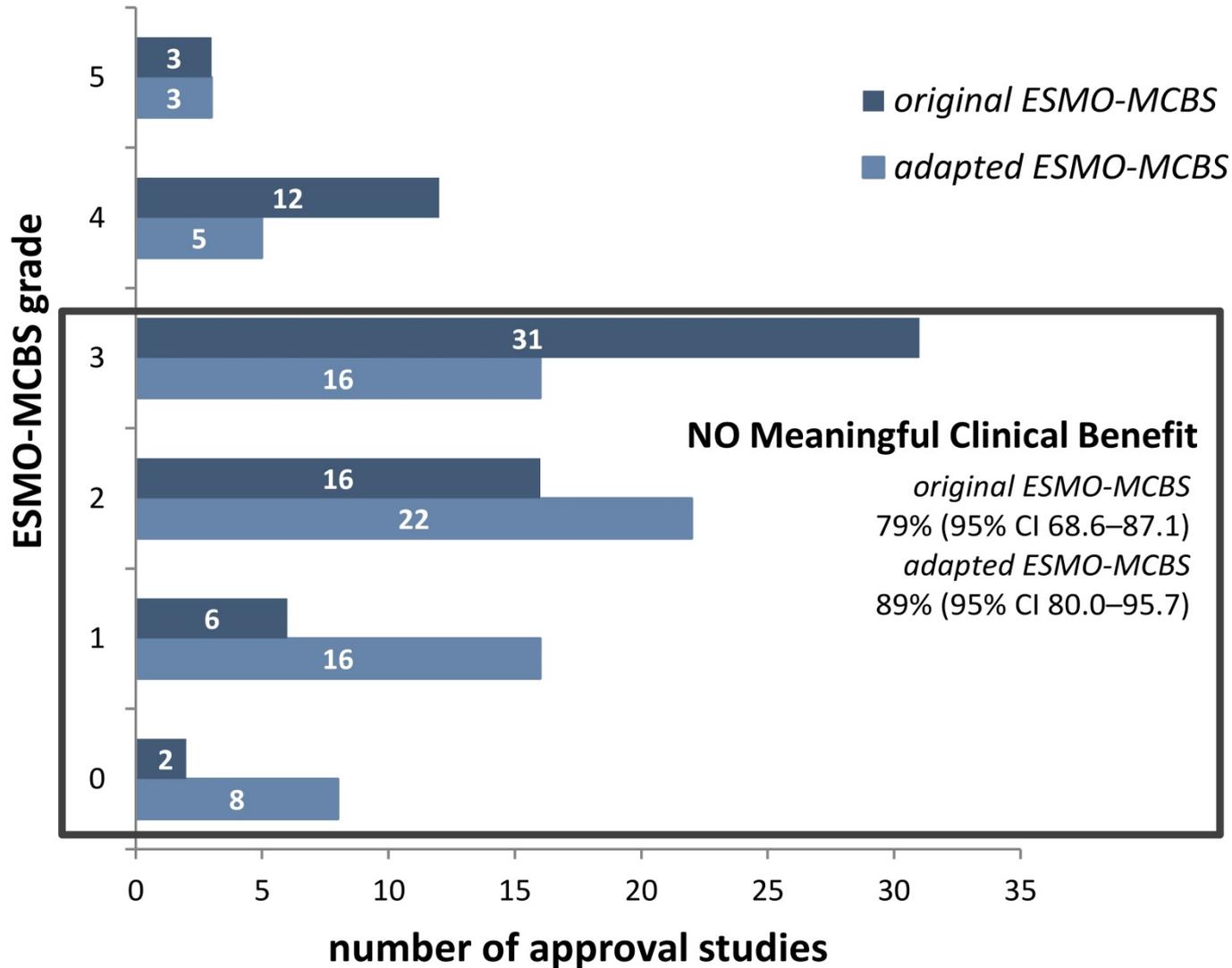


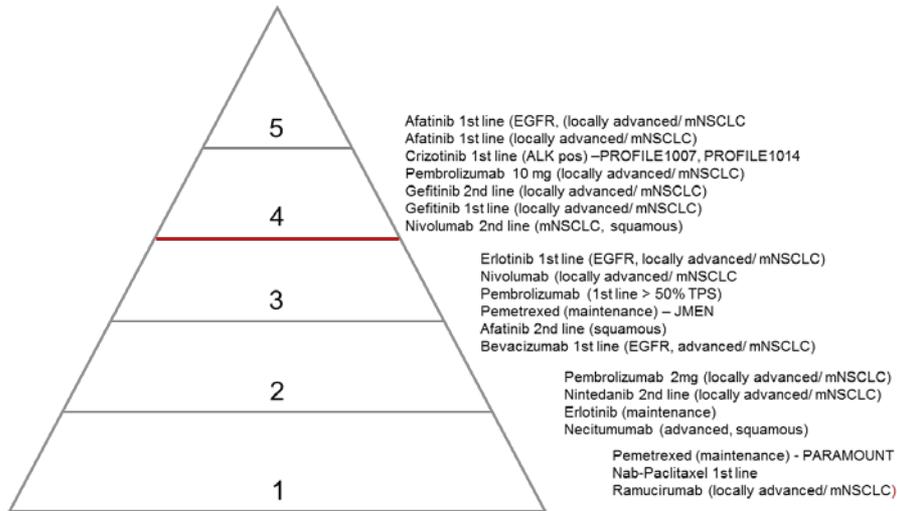


Table 1: Score calculations of the *original* and the *adapted* ESMO-MCBS (n=42)

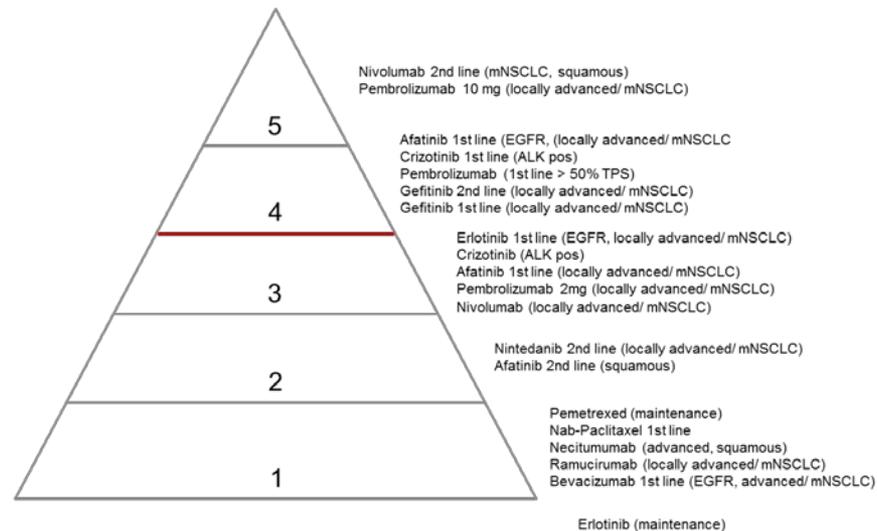
ESMO-MCBS	Active substance (trial name)	Indication	I	PE	SE	Form	MG-C	Efficacy				Safety		AJ	FM	AP year
								MG (m)	HR (95% CI)	Score calculation	PM	Toxicity	QoL			
adapted	Pemetrexed/Alimta (PARAMOUNT)	NSCLC (maintenance)	NC	PFS	OS	2b	≤6 m	OS: NA PFS: 1.3	OS: NA PFS: 0.62 (0.49-0.79)	HR ≤0.65 BUT Gain <1.5 m	2	+8% grade ≥3 AEs (sig. higher), +2% discontinuation	ND	-1 ^c	1	2009
original	Pemetrexed/Alimta (PARAMOUNT)	NSCLC (maintenance)	NC	PFS	OS	2b	≤6 m	OS: NA PFS: 1.3	OS: NA PFS: 0.62 (0.49-0.79)	HR ≤0.65 BUT Gain <1.5 m	2	x	ND	-1 ^c	1	2009
adapted	Pemetrexed/Alimta (JMEN)	NSCLC (maintenance)	NC	PFS	OS	2a ^e	≤1 y	OS: 2.8 PFS: 2	OS: 0.79 (0.65-0.95) PFS: 0.60 (0.49-0.73)	HR >0.65-0.70 OR Gain 1.5-2.4 m	2	+12% grade ≥3 AEs (sig. higher), +4% discontinuation (-1)	x	-1 ^a	1	2009
original	Pemetrexed/Alimta (JMEN)	NSCLC (maintenance)	NC	PFS	OS	2a ^e	≤1 y	OS: 2.8 PFS: 2	OS: 0.79 (0.65-0.95) PFS: 0.60 (0.49-0.73)	HR ≤0.65 AND Gain 2.5-2.9 m	3	x	x	x	3	2009
adapted	Gefitinib (INTEREST)	locally advanced/ metastatic NSCLC (2 nd line)	NC	OS	PFS	2c non-inferiority	x	OS: -0.4 PFS: -0.5	OS: 1.02 (0.91-1.15) PFS: 1.04 (0.93-1.18)	Reduced toxicity or <u>impr. QoL</u> with evidence for statistically or superiority PFS/OS	4	-32% grade ≥3 AEs	<u>impr. QoL</u>	x	4	2009
original	Gefitinib (INTEREST)	locally advanced/ metastatic NSCLC (2 nd line)	NC	OS	PFS	2c non-inferiority	x	OS: -0.4 PFS: -0.5	OS: 1.02 (0.91-1.15) PFS: 1.04 (0.93-1.18)	Reduced toxicity or <u>impr. QoL</u> with evidence for statistically or superiority PFS/OS	4	-32% grade ≥3 AEs	<u>impr. QoL</u>	x	4	2009
adapted	Gefitinib (IPASS)	locally advanced/ metastatic NSCLC (1 st line)	NC	PFS	OS	2c non-inferiority	x	OS: 1.3 PFS: -0.1	OS: 0.91 (0.76-1.10) PFS: 0.74 (0.65-0.85)	Reduced toxicity or <u>impr. QoL</u> with evidence for statistically or superiority PFS/OS	4	-32.3% grade ≥3 AEs	<u>impr. QoL</u>	x	4	2009
original	Gefitinib (IPASS)	locally advanced/ metastatic NSCLC (1 st line)	NC	PFS	OS	2c non-inferiority	x	OS: 1.3 PFS: -0.1	OS: 0.91 (0.76-1.10) PFS: 0.74 (0.65-0.85)	Reduced toxicity or <u>impr. QoL</u> with evidence for statistically or superiority PFS/OS	4	-32.3% grade ≥3 AEs	<u>impr. QoL</u>	x	4	2009



ESMO-original: NSCLC only (all since 2009)



ESMO-adapted: NSCLC only (all since 2009)





BeNeLuxA

Aim: Joint price negotiations (for bigger market)

1. Joint Drug Horizon Scanning across all indications
 2. National early identification of „valuable“ drugs
 3. Joint Assessments
- Standardization of methodologies !



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Small country (Austrian) methods manual in context of Europeanization of **HTA** (EUnetHTA, BeNeLuxA)

Claudia Wild



