

**« L'Innovation dans la Santé :
Accès pour Tous les Patients Marocains »
5 Juin 2015 – Sofitel Jardin des Roses- Rabat**

**Autorisation Adaptative de Mise sur
le Marché et Etudes en Vie Réelle**

Prof. Robert Launois

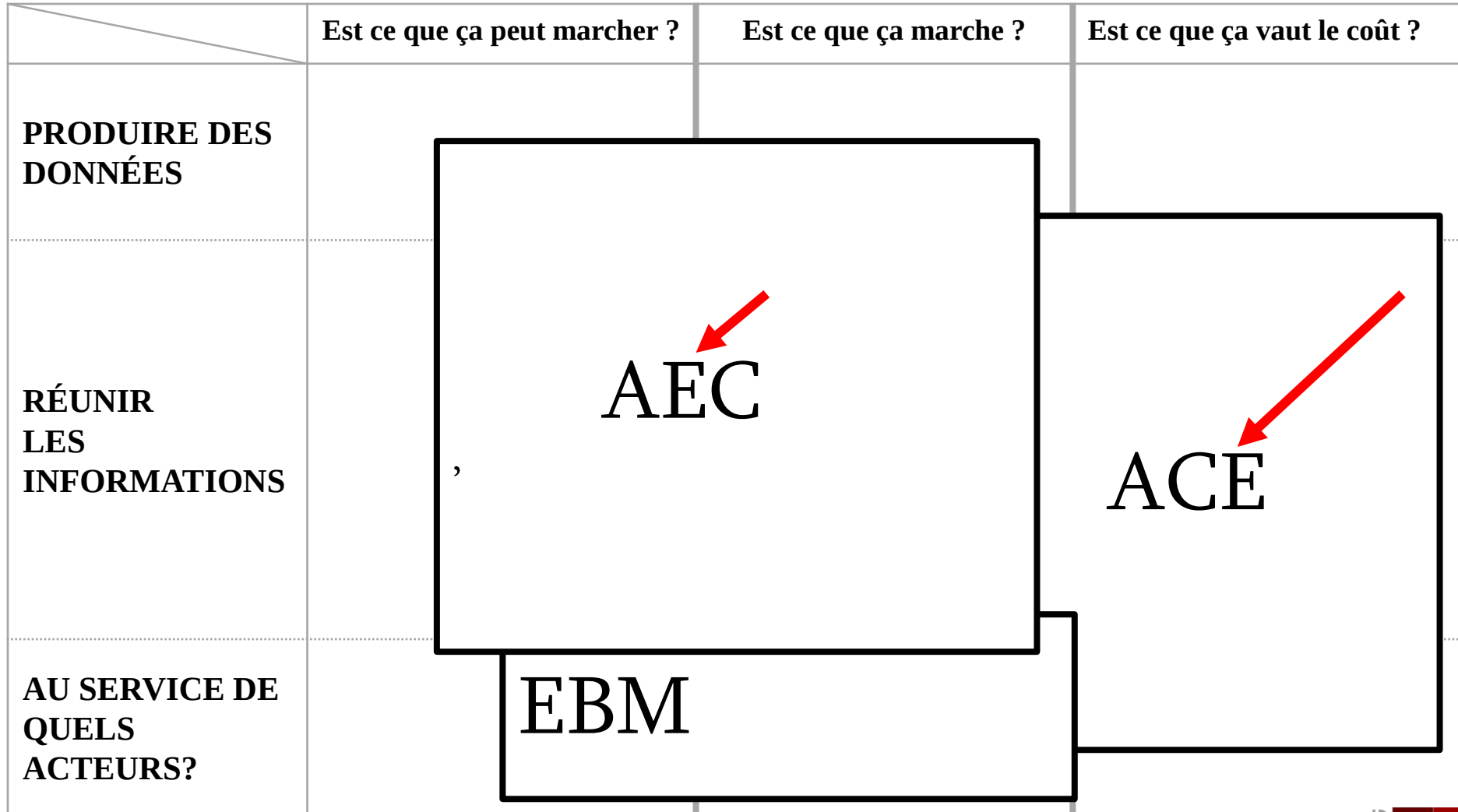
28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com

Une Nouvelle Structuration de la Recherche



Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010

AEC : Analyse d'efficacité comparative ; EBM : Médecine fondée sur les preuves ; ACE Analyse cout efficacité .

La Règle d'Or : Une Cible, un Outil

✧ AEC :Analyse de l'efficacité/de l'Effectivité Comparative.

- **Eclairer les choix de toutes les parties prenantes** sur la **plus value thérapeutique** des différents traitements les uns par rapport aux autres *en situation expérimentale/ ou en situation réelle d'usage*, abstraction faite de toute considération économique.
- *Synonymes: (CE) comparative efficacy (SMR) Service médical rendu; (CER) comparative effectiveness research; (REA) relative effectiveness assessment, (ASMR) Amélioration du service médical rendu*

✧ ACE: Analyse Coût Efficacité,,

- **Eclairer les décisions des acheteurs** en matière *d'admission au remboursement et de fixation des prix* en prenant en compte toutes leurs répercussions et notamment leurs répercussions économiques ».
- *Synonymes: (ACR) Analyse coût résultat intègre explicitement la QoI, (AME) Analyse médico-economique, (ETS) Évaluation des technologies de santé, (HTA) Health technologies Assessment,*

✧ EBM : Médecine Fondée sur les Preuves.

- **Eclairer les décisions thérapeutiques des cliniciens** pour la prise en charge individuelle des patients en mobilisant les meilleurs preuves disponibles issues de la recherche médicale

Efficacité vs Effectivité :

Une Clarification Nécessaire

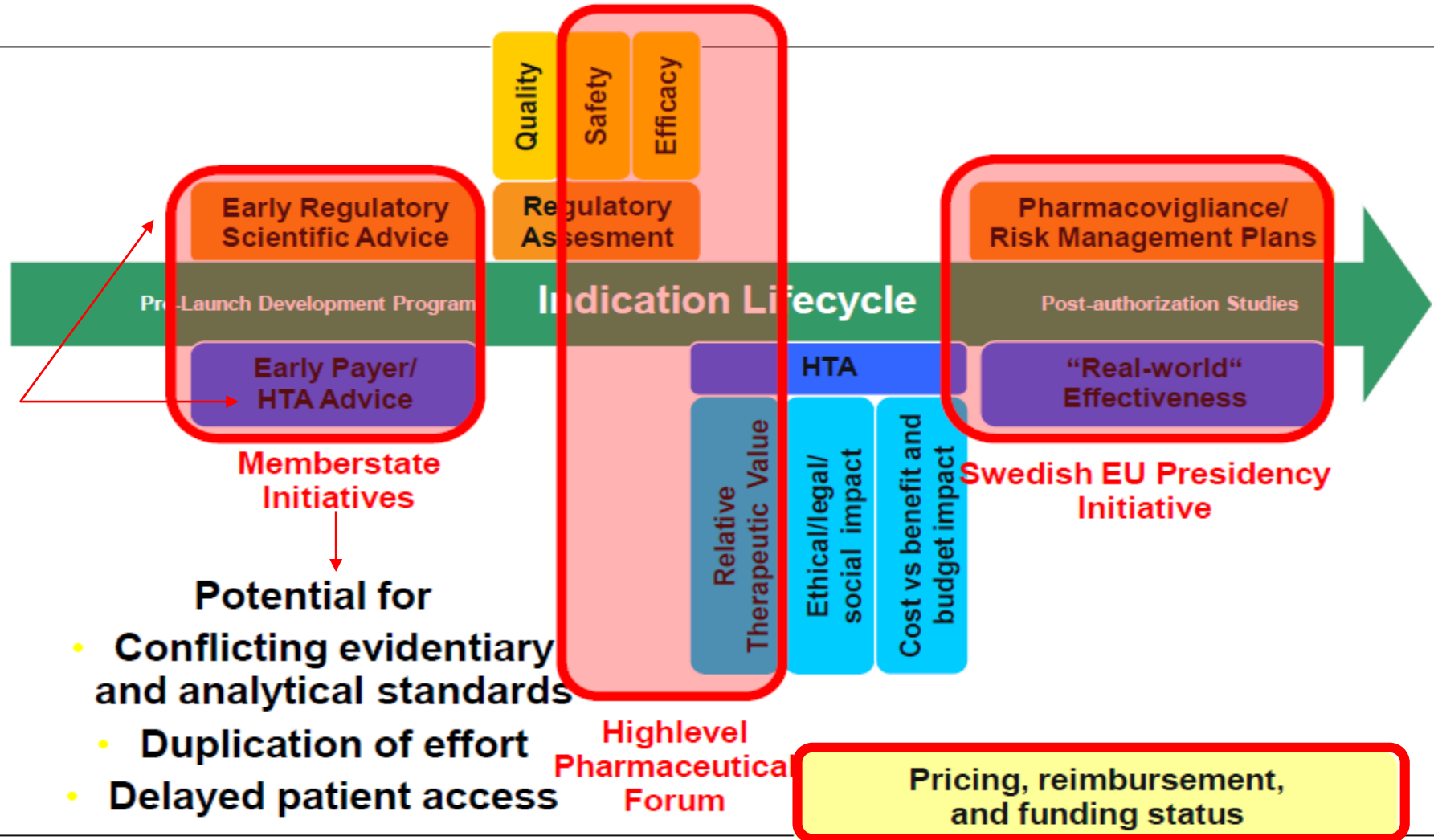
...

- ✦ **Efficacité expérimentale (efficacy)** : une intervention qui fait plus de bien que de mal mesurée dans les conditions idéales.
- ✦ **Effectivité clinique (effectiveness)** une intervention qui fait... [...] mesurée en vie réelle.
- ✦ **Efficacité ou Effectivité absolue**: une intervention QUI fait ...[...] mesurée sans comparateur
- ✦ **Efficacité ou Effectivité comparative**: une intervention qui fait ...[...] mesurée par rapport aux autres alternatives thérapeutiques (l'ASMR)

Ce qui Sépare le Point de vue de L' EMA De Celui des Agences HTA

- ✦ Le choix du comparateur : placebo vs comparateur actif
- ✦ La Transposabilité externe des conclusions
- ✦ Le recours à des critères de jugement intermédiaires
- ✦ L'utilisation de critères composites
- ✦ L'introduction d'échelles de qualité de vie
- ✦ La prise en compte des coûts

Pour Eviter les Doubles Emplois: Le Projet EUnetHTA



Créer une Synergie Entre les Compétences des Autorités Réglementaires et des Payeurs

Thomas Lönngren : Executive Director EMA Ministerial Conference "Innovation and Solidarity on Pharmaceuticals" Brussels –23 & 24 September 2010

Paradigme Actuel

AMM

Organismes de contrôle

Autorités réglementaires

Organismes financeurs

Domaines de compétence

Qualité, Sécurité, Efficacité
(les 3 premières haies)
balance bénéfice-risque

Efficacité Relative /
Effectivité Relative,
Coût efficacité
Impact Budgétaire
(4^e haie)

ECR vs placebo privilégié

Schémas d'étude

ECR vs traitement actif
fortement privilégié,
Etudes observationnelles,
Analyses coût-efficacité
et coût-utilité,
Analyse d'impact
budgétaire

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
ECR = Essai contrôlé randomisé

Nouveau Paradigme

AMM

Autorités réglementaires

Organismes financeurs

NOUVEAUX ORGANISMES : dédiés à
l'évaluation de l'ASMR:CT (fr), GBA (All);NICE
(GB)

Qualité, Sécurité,
Efficacité,
Profil bénéfice-risque

Coût efficacité,
Impact Budgétaire

NOUVEAUX CHAMPS:
Efficacité comparative/ Effectivité comparative

ECR vs traitement actif
privilégié / placebo

Analyses coût-efficacité et
coût-utilité,
Analyse d'impact
budgétaire

NOUVEAUX DESIGNS :

ECR avec pour comparateur un traitement actif,
Essais adaptatifs (Phases III et IV)
Etudes observationnelles,
Méta-analyses par paire ou en réseau

Développer des Méthodologies Communes d'Evaluation de l'Efficacité Comparative

**Autorisation de
mise sur le
marché: balance
Bénéfice Risque**



**AEC : Analyse de
l'Efficacité
comparative**



**Agences HTA
Plus value
thérapeutique**



**ACE: Coût/
conséquences
sanitaires**

rapport HLPF : « distinguer soigneusement [...] l'Analyse de l'Efficacité Comparative (AEC) et l'Analyse Coût Efficacité (ACE) ».

« The REA (CER) paradigme »



Favoriser un Accès Rapide et Encadré à l'Innovation au delà des Leviers Existants

✧ AMM Conditionnelle:

- Si le rapport bénéfice-risque est favorable **sur des critères de substitution**, dans des sous-populations, ou **sur des analyses intermédiaires**, mais des **données complémentaires doivent être colligées** pour le confirmer
- Si **le bénéfice de santé publique est supérieur aux risques**, → mise à disposition du TxT avant que le dossier soit complet
- **Ré-évaluation des données par le CHMP** en fonction de l'obtention des données complémentaires

✧ AMM sous circonstances Exceptionnelles

- Si indication rare ou petite population cible,
- Si état des connaissances scientifiques, et/ où des considérations éthiques rendent difficile la collection des données manquantes

✧ **Instruction précoce** Pour les médicaments présentant **un intérêt de santé publique majeur**

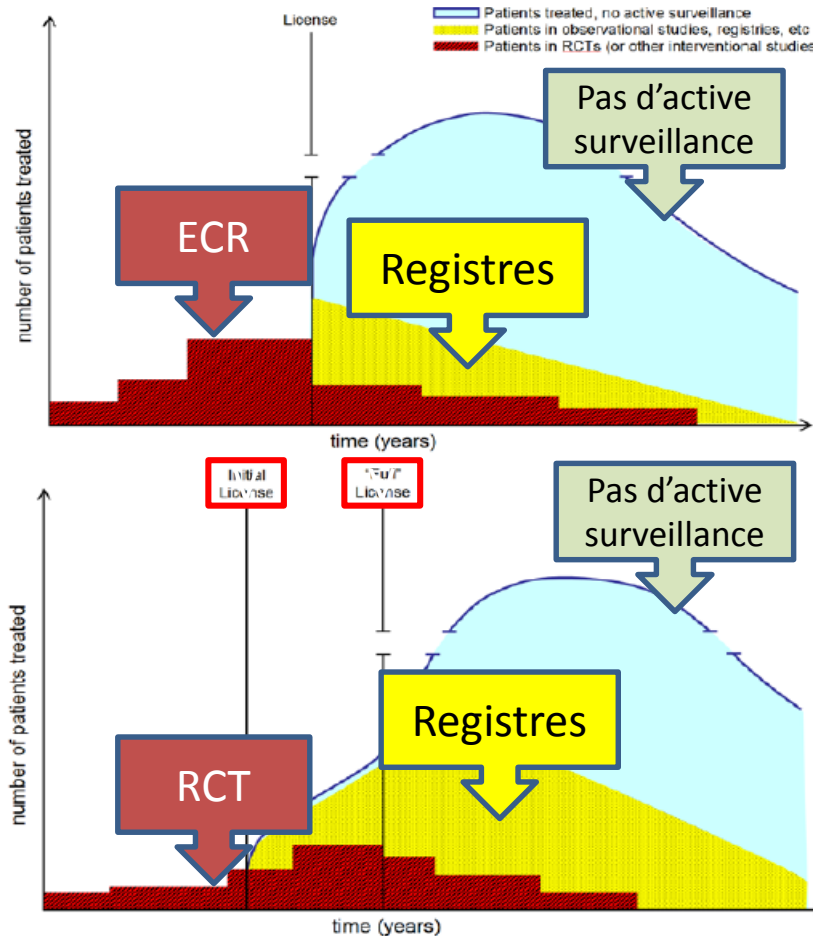
Le Projet d'AMM Adaptative: Une Révolution? Plutôt une Evolution Logique

la situation actuelle:

- Avant l'AMM, ts les pts qui bénéficient de l'innovation participe à un essai;
- Après AMM, les pts qui reçoivent le txt ne contribuent pas à la recherche de nouvelles preuves

l'autorisation graduelle de mise sur le marché:

- Le nombre de pts inclus dans les ECR diminue. Les ECR sont plus courts. Une AMM partielle est donnée
- Ceux qui ne sont pas inclus participent à des ECP ou à des Registres.
- Une AMM complète est accordée sur la base de ces nouvelles preuves colligées en vie réelle



Ce qui va Changer Avec la Création d'Autorisation de Mise sur le Marché Adaptative

- ✦ Obtention de l'AMM → Accès à l'innovation
- ✦ « Moment Magique » → Evaluation tout au long du cycle de vie
- ✦ Population importante → population restreinte
- ✦ ECR exclusivement → tout schéma d'étude
- ✦ Prévisions → Suivi et surveillance
- ✦ Liberté de prescription → Gestion du risque

Evolution des Etudes Après Commercialisation

Bénéfices

ECR dans le cadre d'une AMM conditionnelle

Conditions imposées par le payeur:
Financement temporaire dédié → Effectivité clinique comparative (effectiveness)

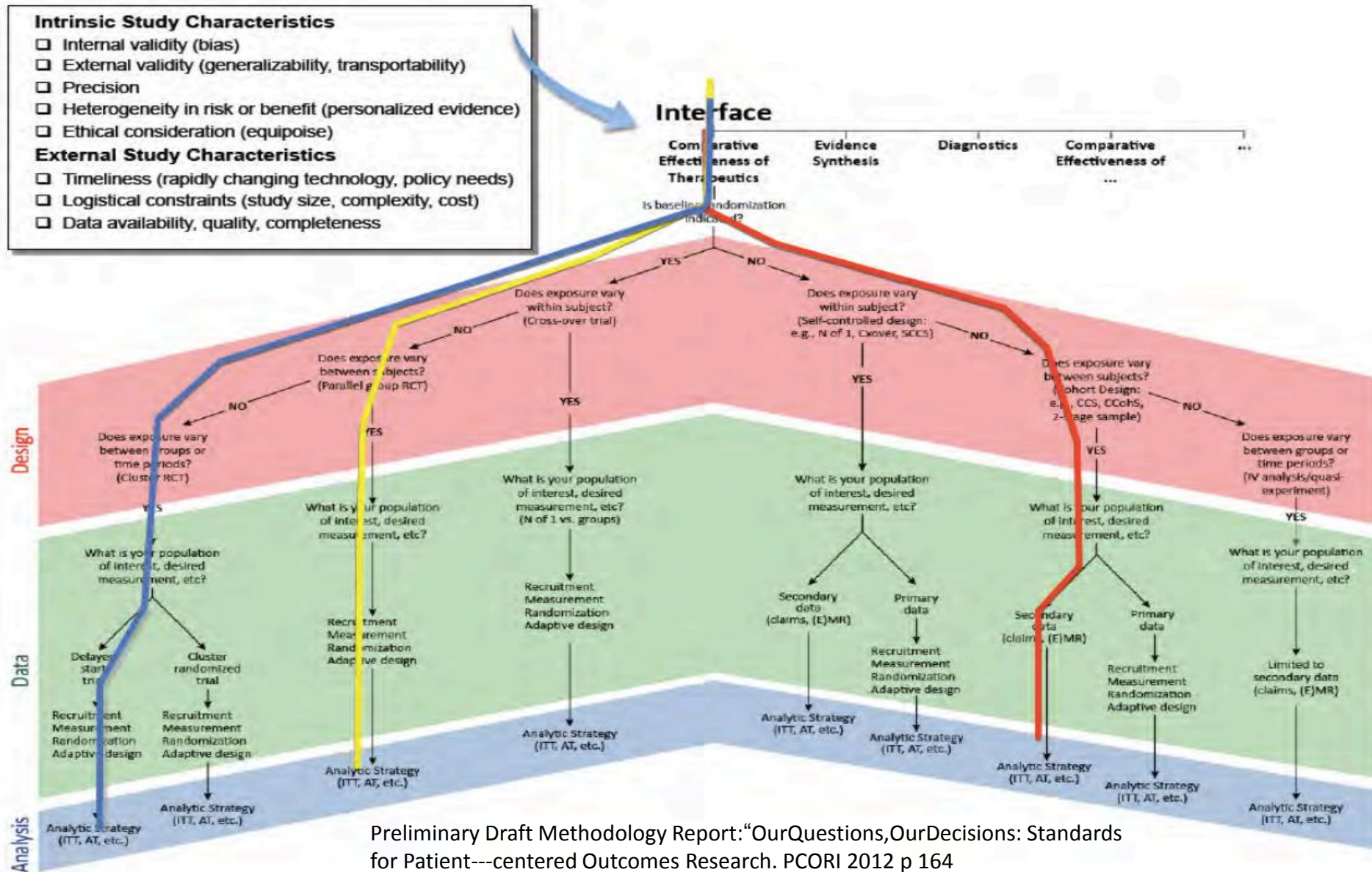
Risques

Déclaration spontanée EIG

Surveillance active
EU: Plan de gestion des risques
Registres, Etudes Observationnelles
Dossier Médical partagé
Essai pragmatiques

Evaluation globale de la balance Bénéfice Risque → Effectivité comparative: EU PAES

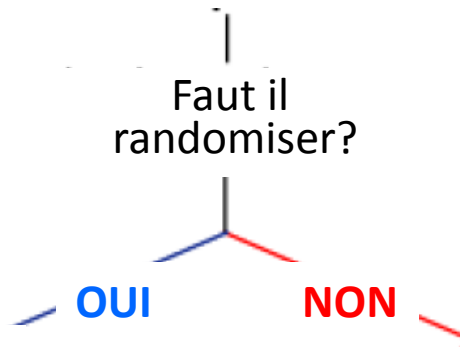
Les Standards du PCORI [2012]





Des Frontières « Floutées » Entre les Etudes de Pré & de Post Commercialisation

La boîte à outil pour faire remonter des données de terrain



OUI- Choisir la randomisation quand:

- le risque initial de biais est élevé
- Le financement est disponible
- Le temps dont on dispose est conséquent

NON-Choisir une étude observationnelle quand

- On recherche l'effectivité clinique en pratique médicale quotidienne
- Il existe de bonnes raisons de croire que les techniques statistiques mises en œuvre permettront de maîtriser les biais

Helpful references include:

Rothwell PM Lancet 2005

Miller FG & Joffe S NEJM 2001

Aucune Approche N'est Capable de Répondre à Toutes les Questions

Revues, Comparaisons Indirectes, MTC

Modèles, Simulations

Essais Pragmatiques, Registres

BDMA, SNIIR-AM

Phase I
+ II

Phase
IIIa

Phase
IIIb

Phase
IVa

Phase
IVb

Recherches

- Identification des risques
- Surveillance des comparateurs
 - Profil d'efficacité et de tolérance en pratique quotidienne
 - Arrêt de TrT, Switch, Association
- 1^{ère} études efficacité/Tolérance comparatives

Evaluation clinique

- Modélisation épidémiologique
- Surveillance des comparateurs
- Design des protocoles de phase III et choix des bons comparateurs de l' AEC
- Dialogue précoce avec le payeur

Négociation prix et remboursement

- Modélisation P/R aux comparateurs
- Comparaisons indirectes, MTC
- Création de registres
- Exploitation séquentielle des BDMA

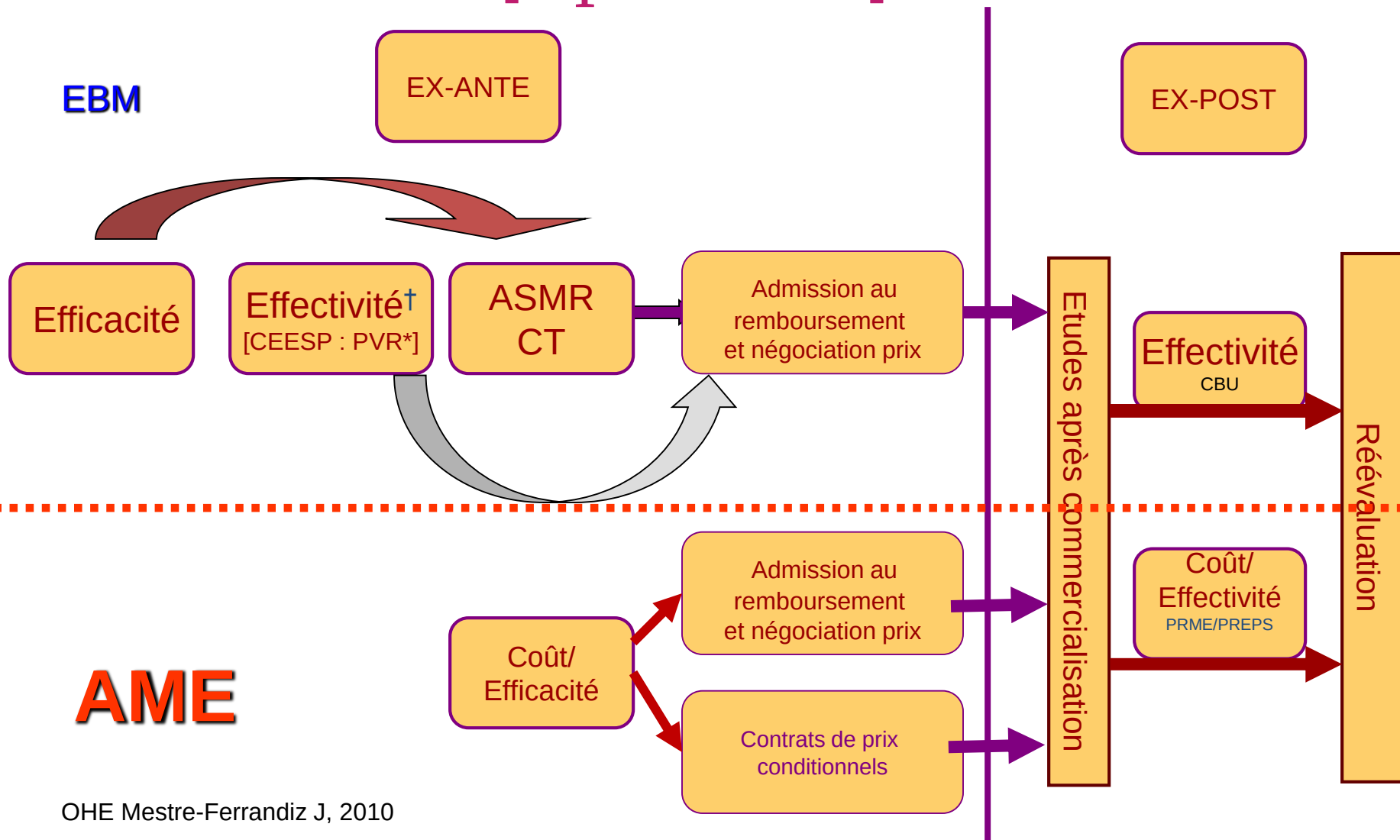
Evaluer le Médicament Tout au Long du Cycle de Vie du Produit

- ✦ **Evaluation « ex ante »** : Modèles de prévisions des effets du traitement réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
 - Arbre de décision ,
 - Modèles multi-Etats (modèles agrégés, microsimulations)
 - Modèles multi-cohortes

- ✦ **Evaluation « ex post »** (i) réalisée en vie réelle après commercialisation, (ii) reposant sur l'emploi de techniques économétriques, (iii) englobant *les études d'impact, les approches rea, cer ou pcor qui sont autant de synonymes* (iv) visant à *établir la preuve d'un lien de causalité entre ttx et résultat*
 - Données expérimentales : *essais randomisés pragmatiques*
 - Données non expérimentales ou quasi expérimentales : *Analyse multivariée, score de propension, variables instrumentales, régression sur discontinuités, estimations en double-différence*

- ✦ **Audit** encore appelé « évaluation normative »: visant à vérifier la bonne *mise en œuvre* d'un projet, qu'il soit thérapeutique ou non
 - Analyse de conformité par rapport aux engagements pris dans le cadre du cahier des charges, axée sur le respect de la règle

Procédures d'Accès au Marché en France [Après 2012]



OHE Mestre-Ferrandiz J, 2010

[†]Effet attendu en situation réelle. * La méthode de la population virtuelle réaliste (PVR) permet de transposer les résultats des essais à la vraie vie

Efficacité Expérimentale vs Effectivité Clinique

Efficacité
Expérimentale



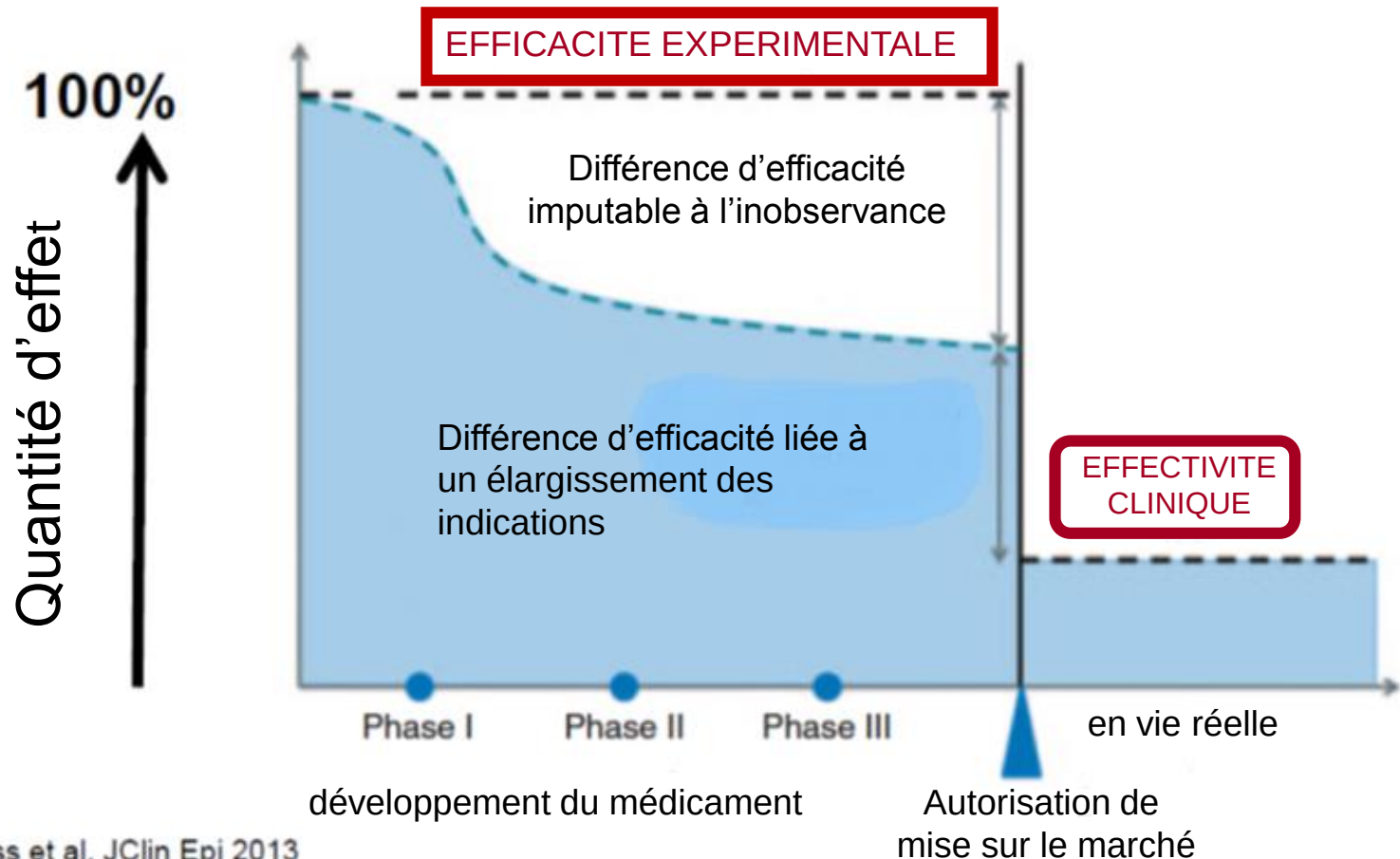
Observance



Analyse en sous groupes



Effectivité
Clinique

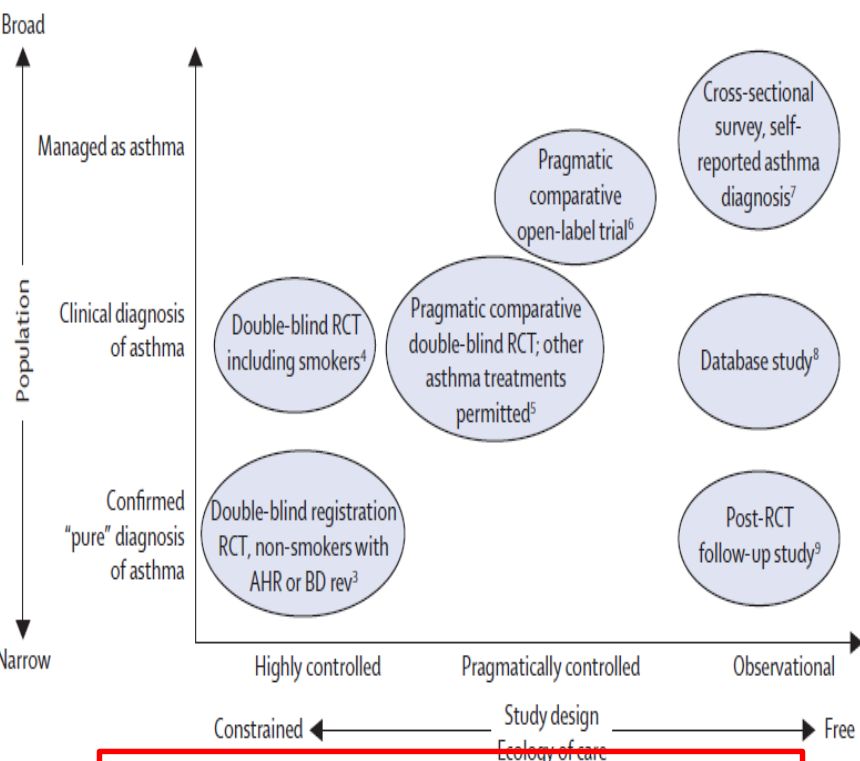


Reassessing the Evidence Hierarchy in Asthma: Evaluating Comparative Effectiveness

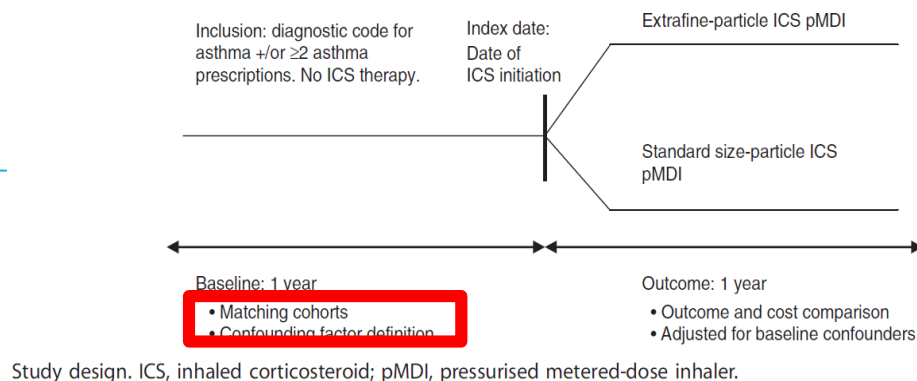
David Price • Alison Chisholm • Thys van der Molen •
Nicolas Roche • Elizabeth V. Hillyer • Jean Bousquet

Cost-effectiveness of two inhaled corticosteroids
RJ Martin *et al*

npj Primary Care Respiratory Medicine (2014) 24,
published online 9 October 2014



Nicolas Roche www.thelancet.com/respiratory Vol 1 December 2013



b

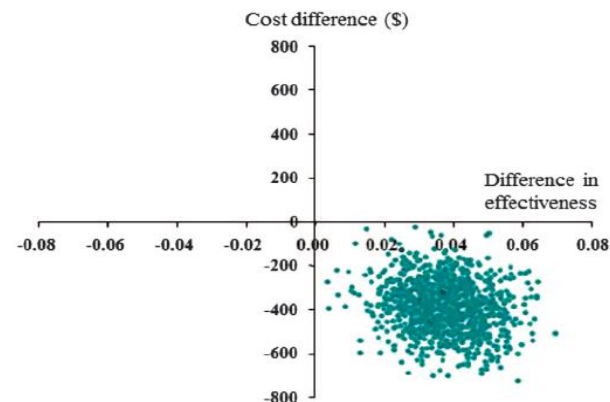
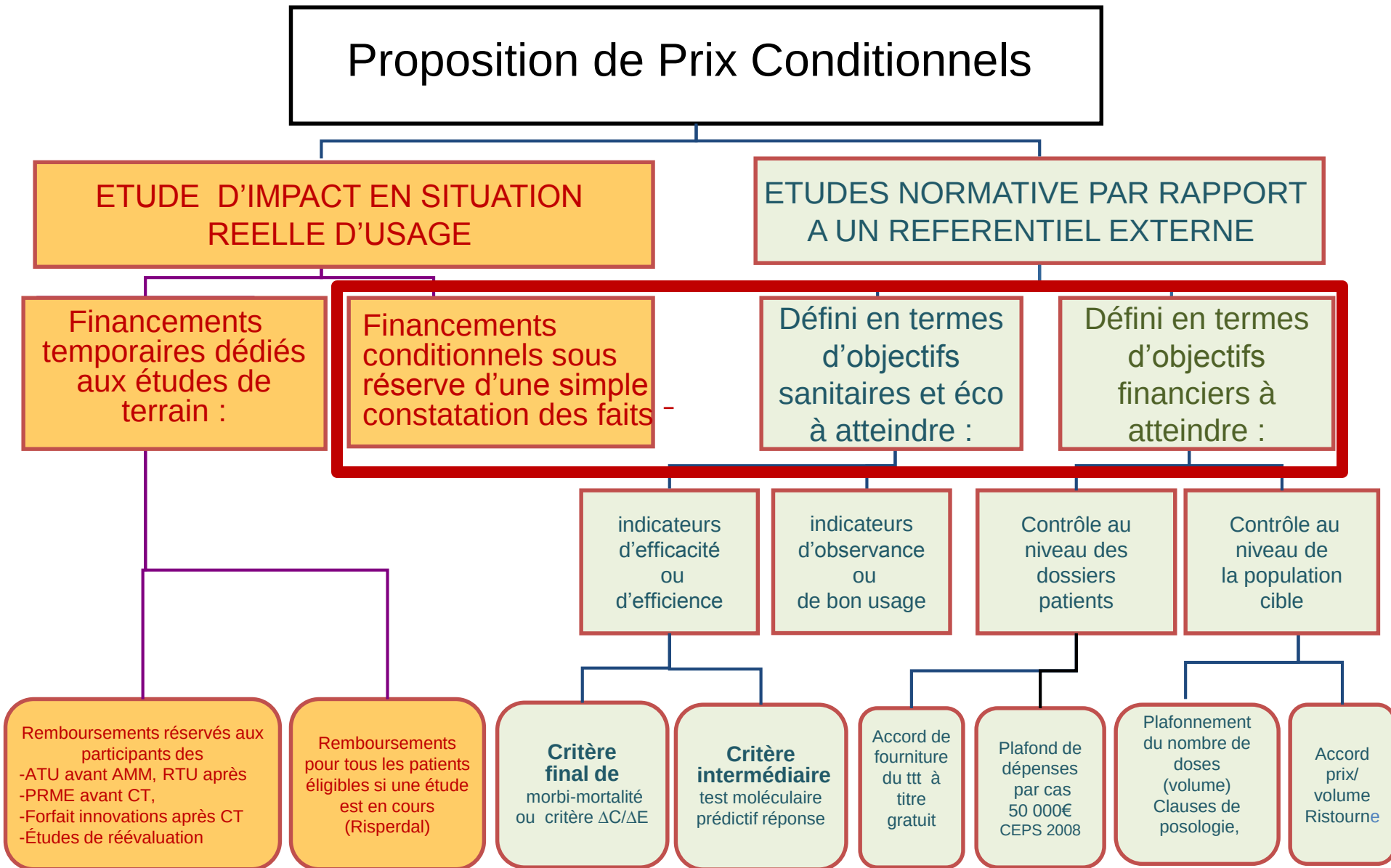
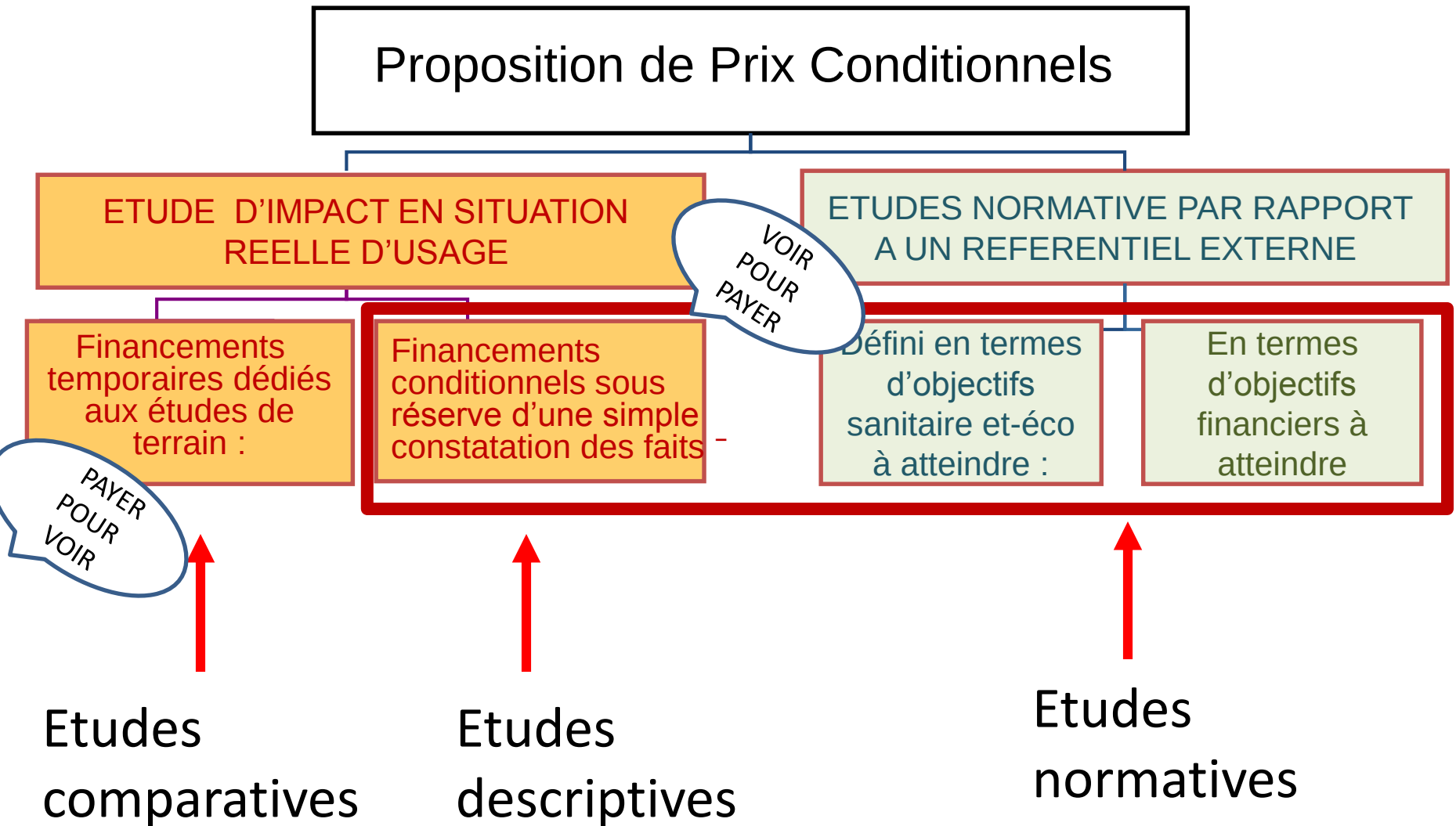


Figure 3. US Study: Cost-effectiveness planes for extrafine-particle ICS relative to standard size-particle ICS matched cohort (adjusted results): effectiveness based on (a) risk-domain asthma control and (b) overall control (risk and impairment).

L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



L'Accord Cadre du 5 Décembre 2012 Art 10 ter : Une Conception Nouvelle de l'Evaluation du Médicament



L'Avenir :Les Etudes Econométriques « Comparatives en Vie Réelle »

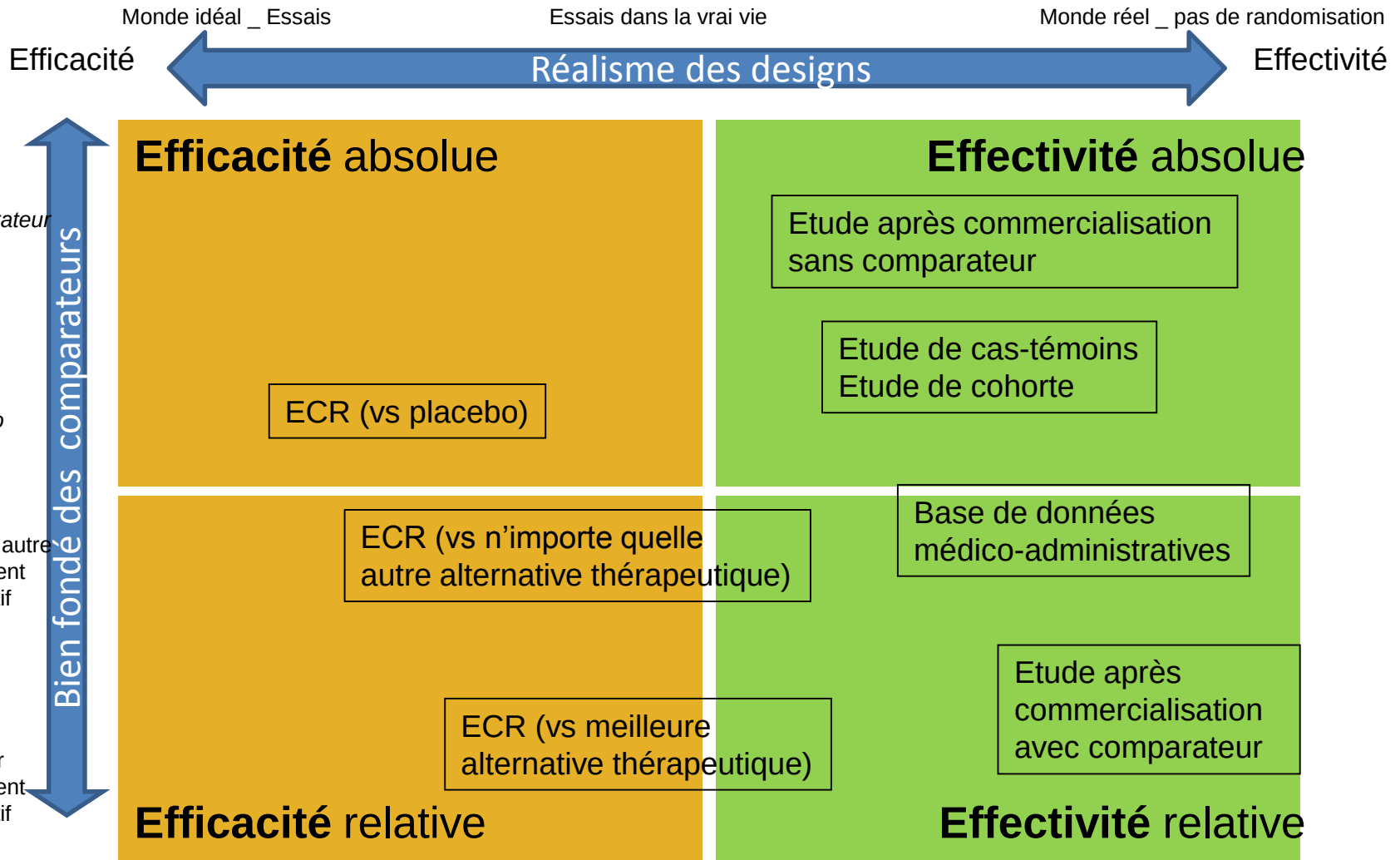
- ✦ **Eviter les doubles emplois AMM conditionnelle Prix conditionnel**
- ✦ **Rechercher « *l'efficacité attribuable* » du TxT en vie réelle et non le degré de réalisation $\pm$ biaisé d'objectifs contractuels prédéfinis**
- ✦ **L'estimation de l'effet propre du traitement passe par des études économétriques**
 - Score de propension
 - Différence de différences
 - Régressions sur discontinuité
 - Variables instrumentales

Sélection Bibliographique

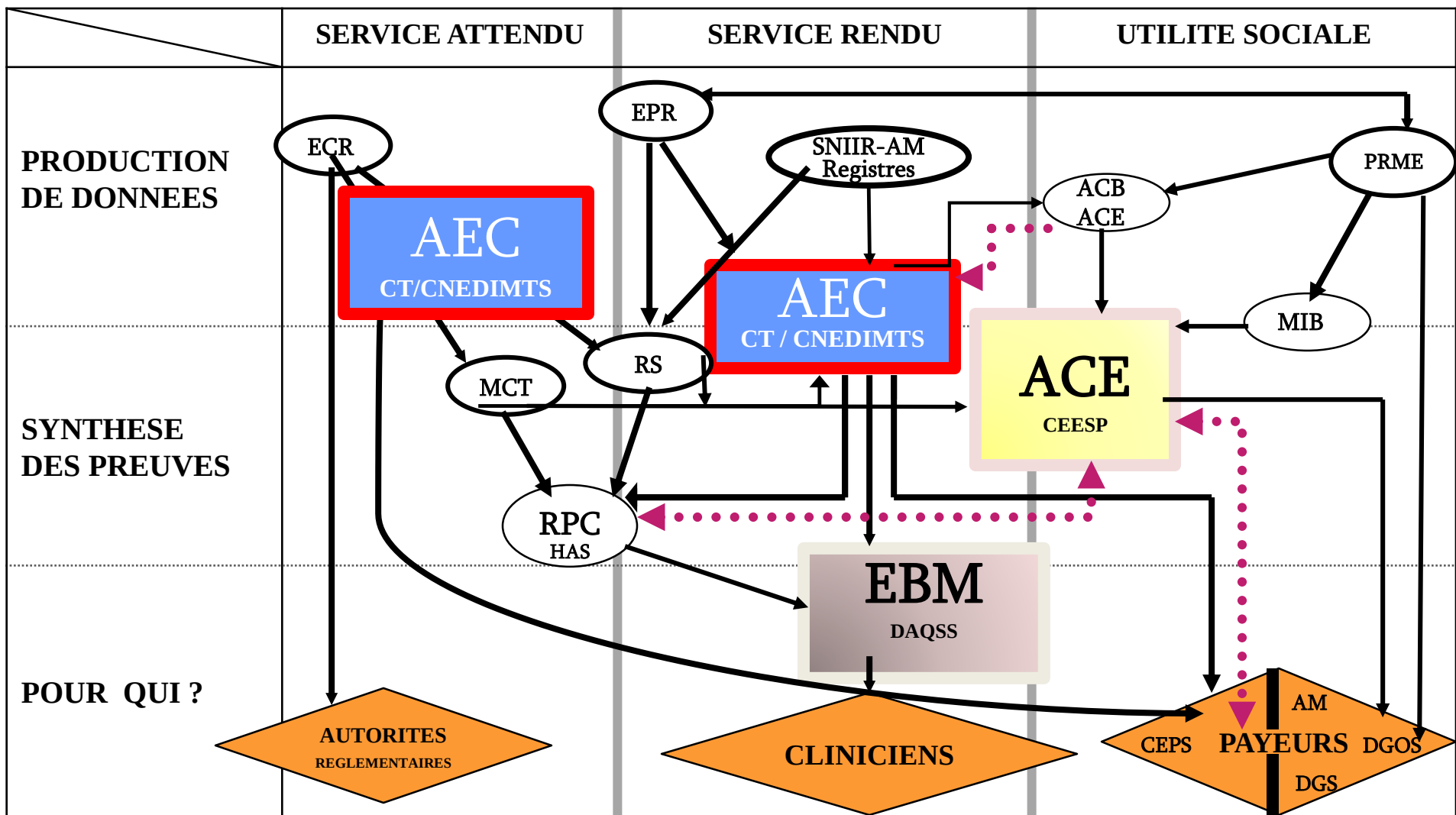
- Austin P. An introduction to propensity-score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.
- Behaghel L. « Lire l'économétrie » Collection repères. La découverte. Paris 2012
- Brodsky T, Crépon B, Fougère D. Les méthodes micro-économétriques d'évaluation et leurs applications aux politiques actives de l'emploi. *Economie et prévision*. 2007;177(1):93-118.
- Cling J, Razafindrakoto M, Roubaud F. L'évaluation d'impact des politiques publiques : enjeux, méthodes, résultats. Paper presented at: Les Journées de Tam Dao 2008.
- Crépon B, « L'apport des expérimentations dans l'évaluation de l'impact des dispositifs publics », *Informations sociales*, 2008/6 (150) : 56-67.
- Duflo E. L'approche expérimentale en économie du développement. *Revue d'économie politique*. 2009:691-726.
- Fougère D; Expérimenter pour évaluer les politiques d'aide à l'emploi : les exemples anglo-saxons et nord-européens *Revue Française des affaires sociales*;2000 :(1) : 111-144
- Fougère D. Les méthodes économétriques d'évaluation. *Revue Française des affaires sociales*. 2010;1-2:105-128,
- Galdemar V., Gilles L, Simon MO, Performance, efficacité, efficience:: Les critères d' évaluation des politiques sociales sont-ils pertinents?;2012. CREDOC n299
- Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE;2010.
- Heckman J. Building bridges between structural and program evaluation approaches to evaluating policy. Cambridge: National Bureau of economic research;2010.
- Hempel K, Fiala N; Measuring success of youth livelihood interventions; Washington DC.:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2012
- Khandker SK, GB; Samad, HA. Handbook on Impact Evaluation: Quantitative Methods and Practices. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2009
- Gertler PM, S; Premand, P; Rawlings, LB; Vermeersch, CMJ. Impact Evaluation in Practice. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2010
- Kurth T, Sonis J. Assessment and control of confounding in trauma research. *J Trauma Stress*. Oct 2007;20(5):807-820.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*. Feb 1 2006;163(3):262-270.
- Kusek JZ, Rist RC; Vers une culture de résultats: Dix étapes pour mettre en place un système de suivi et d'évaluation axé sur les résultats.; Washington, DC:The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2004
- Launois, R, Ghabri, Salah., Fiestas Navarrete, L., Le Moine J-G., Ethgen O. Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament
revue Française des Affaires Sociales n°4-2014
- Little RJ, Rubin DB. Causal effect in clinical and epidemiological studies via potential outcomes : concepts and analytical approaches. *Annu. Rev. Public Health*. 2000;21:121-145.
- Mamdani M., Sykora K, Ping Li, T Normand SL., & al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding *BMJ* 2005;330:960-2
- Megerlin F Médicaments innovants et prix conditionnels : le contrat de performance, à l'opposé du partage de risque; *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2013/09; 71(5) : 291-301
- Payet S, Riou Françoise L, Launois R, Le Lay K, Vallet B, Dhainaut JF, et le groupe PREMISS « Evaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle » *Journal d'Economie Médicale* 2007, Vol. 25, n° 2 : 75-91
- Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships. *J Clin Epidemiol*. Dec 2009;62(12):1226-1232.
- Rosebaum P. et Rubin D.,. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods. *American Statistician*. 1985 :, 39: 35-39.
- Riou-Françoise L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Use of the propensity score method for recruitment bias reduction in observational studies/ application to the estimation of Drotrecogin Alfa's impact on intensive care units workload » 2006. *ISPOR Connections* Vol.12(1) : 8-10
- Rubin, DB. 1974. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology* 66: 688-701.
- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. Apr 2005;58(4):323-337.
- Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2006;15(5):291-303.
- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 2007;82(2):143-156.
- Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. Jul 2009;20(4):512-522.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. Dec 2011;90(6):777-790.
- Seeger JD, Kurth T, Walker AM. Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson. *Med Care*. Oct 2007;45(10 Suppl 2):S143-148.
- Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. Feb 1 2010;25(1):1-21.
- Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, Gibbons RD, Normand SL. Using Non-experimental Data to Estimate Treatment Effects. *Psychiatr Ann*. Jul 1 2009;39(7):414-151.*



Effacité vs Effectivité



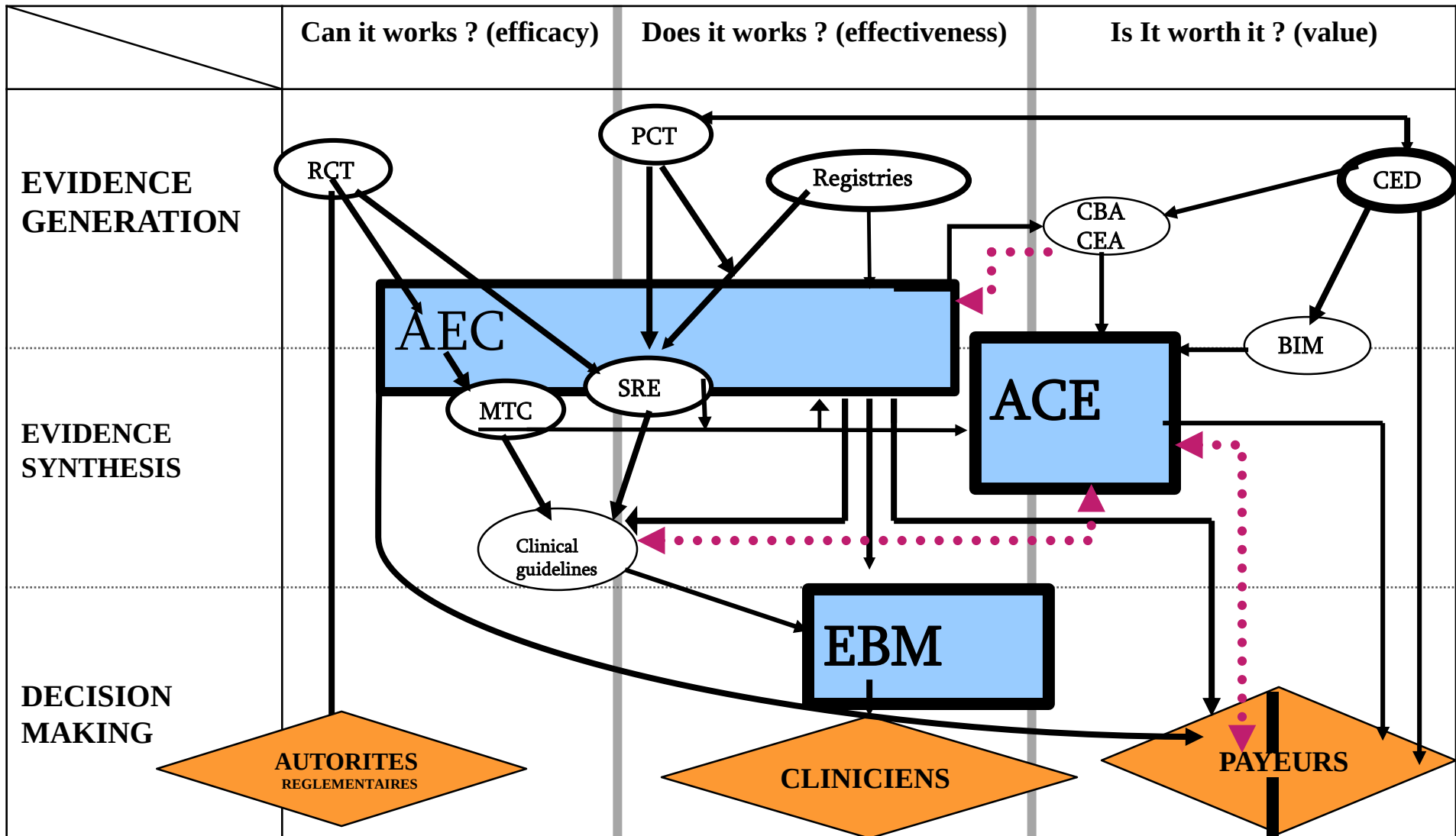
Le Puzzle des Etudes: AEC, ACE, EBM ?



AEC: Analyse d'efficacité Comparative; ACE Analyse Cout Efficacité; EBM : médecine factuelle ECR: essai contrôlé randomisé; EPR essai pragmatique randomisé; MTC : Meta-analyse Multitraitement; RS/ Revue Systématique; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC (CED) : programme de recherche médico-économique; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE :Analyse Coût Efficacité; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire; AMM: Autorisation de Mise sur le Marché. ● ● ● ● Relations controversées

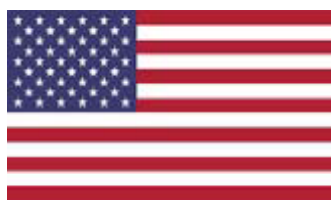
Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010

What Kind of Evidence : CER, EBM, HTA?



REA: Relative Effectiveness Assessments, HTA Health technology assessment ; EBM : Evidence based medicine RCT : Randomized clinical trial ; PCT pragmatic clinical trial ; MTC : Mix treatment comparison- ; SRE: Systematic review of evidence ; CED : Coverage with evidence development ; Relations controversées

Adapté de Bryan Luce et al International Working Group for HTA advancement 2010



Comment la FDA permet aux Malades de Bénéficier plus Vite des Traitements Innovants

- ✦ **Enrichment strategies** : **The targeted approach** : one of the keys to lowering drug development costs. In lung cancer the FDA has been able to move from classifying the **disease from what can be seen under the microscope** to **looking at the patient molecular profile** and treating the cancer by specific subtype..
- ✦ **Surrogate endpoints** : Between 2010 and 2012, **94 new drugs** obtained traditional approval of the FDA, **45** of which were **approved on the basis of a surrogate endpoint**. Once a surrogate is well established, it can be used in traditional approval and accelerated approval is no longer required.
- ✦ **Master Protocols** : It is **not necessary to reinvent the wheel** every time a new clinical trial begins. Master protocols create a single clinical trial that can test many drugs at the same time. The lung cancer protocol Lung-map is a good example of a less costly paradigm for developing drugs.
- ✦ **Flexible designs** : **Single-arm studies** are accepted by the FDA when the patient population is **small**, the natural history of the disease well characterized, the drug's beneficial effects are **large**



Des Frontières Poreuses Entre les Etudes Pré & Post Commercialisation

✧ Additional approval pathways

- Fast tracked : Drug intended to treat serious conditions and « **non clinical or clinical data** » demonstrates « **potential to address unmet needs** ».
- Breakthrough therapy designation : Drug intended to treat serious conditions. « **Clinical evidence** demonstrates **a huge improvement on key endpoint over available therapy** »
- Accelerated approval : Drug intended to treat serious conditions and **demonstrates an effect on surrogate endpoints**, which is **likely to predict clinical benefit** or demonstrates an effect on a clinical endpoint measured earlier than morbidity or mortality indicators.
- Priority review : Drug intended to treat serious conditions and if **approved would provide a serious improvement** in effectiveness and safety.

L'Avenir : Les Etudes Econométriques

« Comparatives en Vie Réelle »

- ✦ Eviter les doubles emplois AMM conditionnelle Prix conditionnel
- ✦ Rechercher « *l'efficacité attribuable* » du TxT en vie réelle et non le degré de réalisation $\pm$ biaisé d'objectifs contractuels prédéfinis
 - Pour estimer l'effet propre du traitement (i.e « l'impact ») il convient de neutraliser les autres facteurs qui auraient pu contribuer au changement de l'état de santé observé,
 - ce qui implique le choix d'un comparateur aussi proche que possible du « contrefactuel » i.e de la situation qui n'existe pas.
 - Pour déterminer dans quelle mesure, la différence entre l'état de santé des sujets qui bénéficient du TT et l'état de santé qui aurait pu être le leur, s'ils n'en avaient pas bénéficié, est **directement et exclusivement** attribuable au TxT
- ✦ L'estimation de l'effet propre du traitement passe par des études économétriques
 - Score de propension
 - Différence de différences
 - Régressions sur discontinuité
 - Variables instrumentales