

IX Séminaire Descartes Berkeley
Médicament: Prix et coûts des médicaments onéreux
quels critères pour les partenariats ?
Paris, le 10 Décembre 2014

Hiérarchisation des Preuves de l'Efficacité en Vie Réelle

Prof. Robert Launois

Rees France

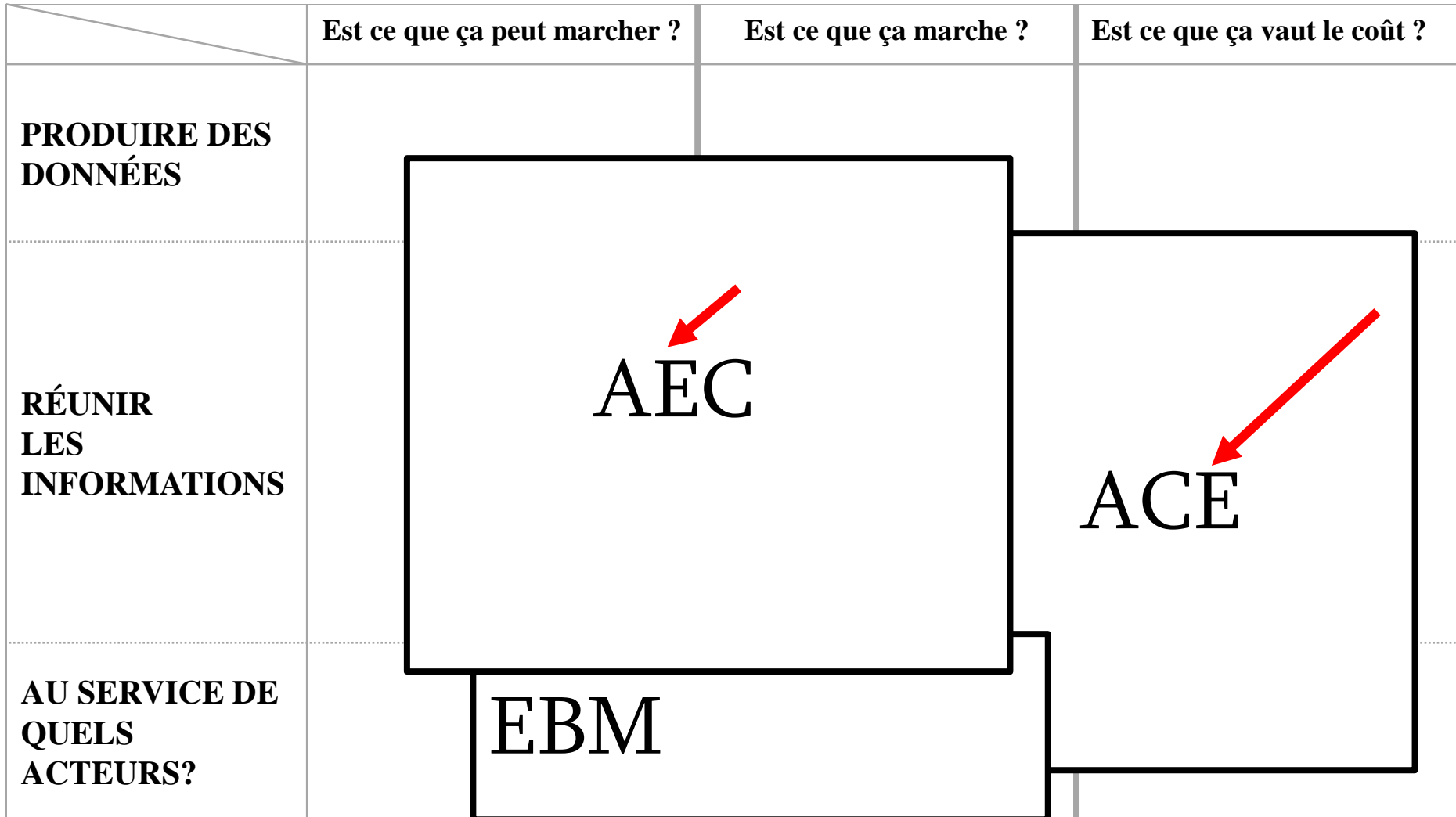
28, rue d'Assas

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



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*

✦ AME: Analyse médico économique.

- **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 Qol, (AME) Analyse médico-économique, (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

Effacité vs Effectivité :

Une Clarification Nécessaire

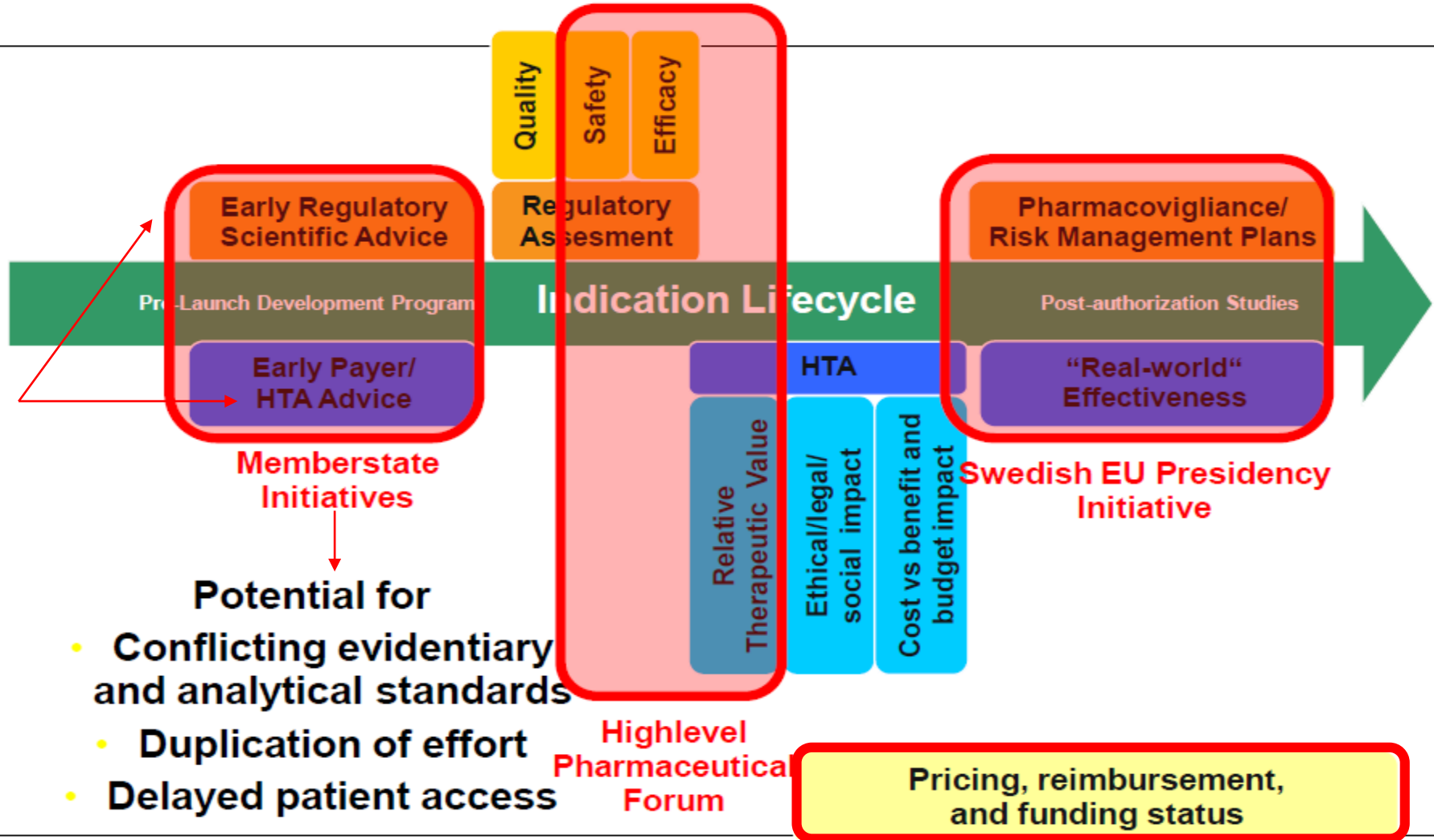
...

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

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

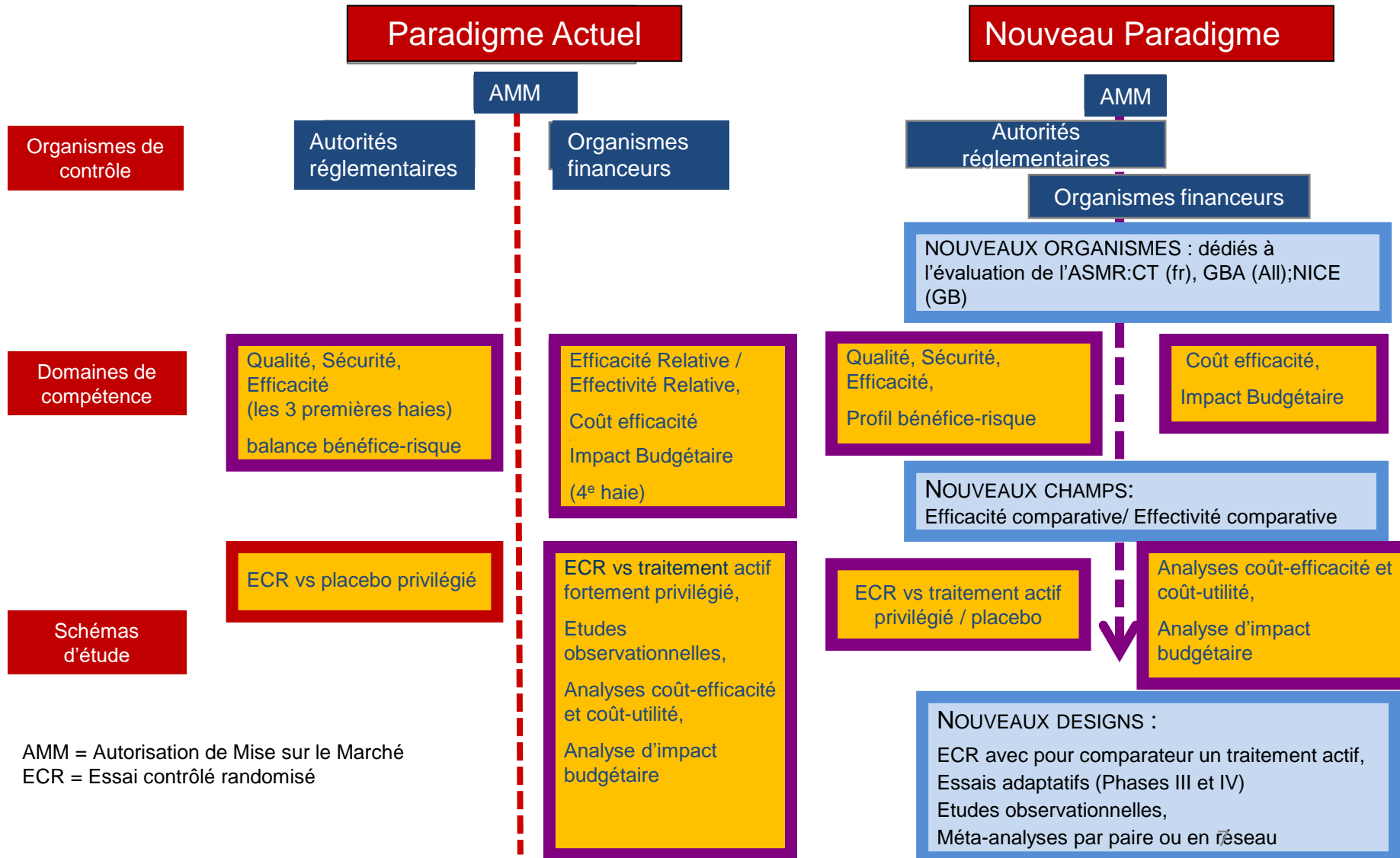
- ✦ Le choix du comparateur : placebo vs comparateur actif
- ✦ La Transposabilité externe des conclusions
- ✦ Le recours à des critères de jugement intermédiaires
- ✦ L'utilisation de critères composites
- ✦ L'introduction d'échelles de qualité de vie
- ✦ La prise en compte des coûts

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



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 **qu'il convient de colliger des données complémentaires** 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 des données complémentaires 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 collecte des données manquantes

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

Le Projet Européen d'AMM Graduelle:

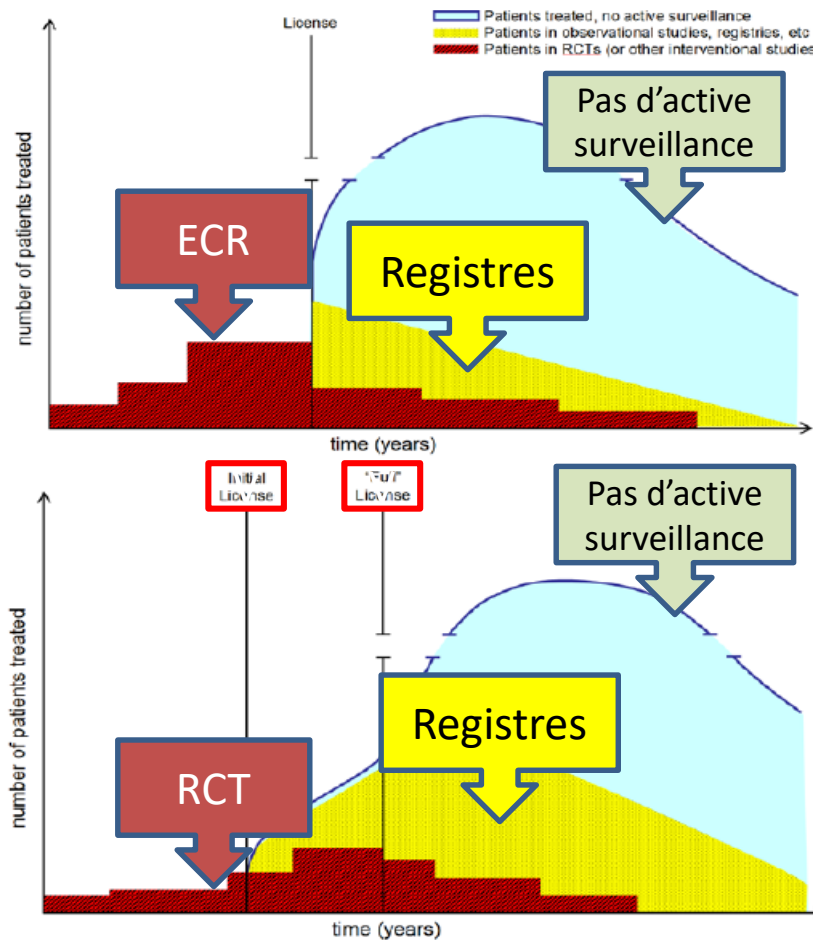
le Prolongement d'Un Mouvement Largement Amorcé

la situation actuelle:

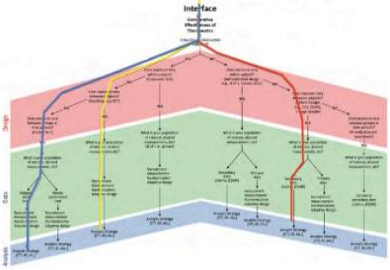
- Avant l'AMM, ts les pts qui bénéficient de l'innovation participe à un essai;
- Après AMM, les pts qui reçoivent le txt ne contribuent pas à la recherche de nouvelles preuves

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



Le « Floutage » Progressif des Frontières Entre Etudes de Pré & de Post Commercialisation



La boîte à outil pour faire remonter des données de terrain

Faut il randomiser?



OUI

NON

Faut-il conseiller une randomisation?

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

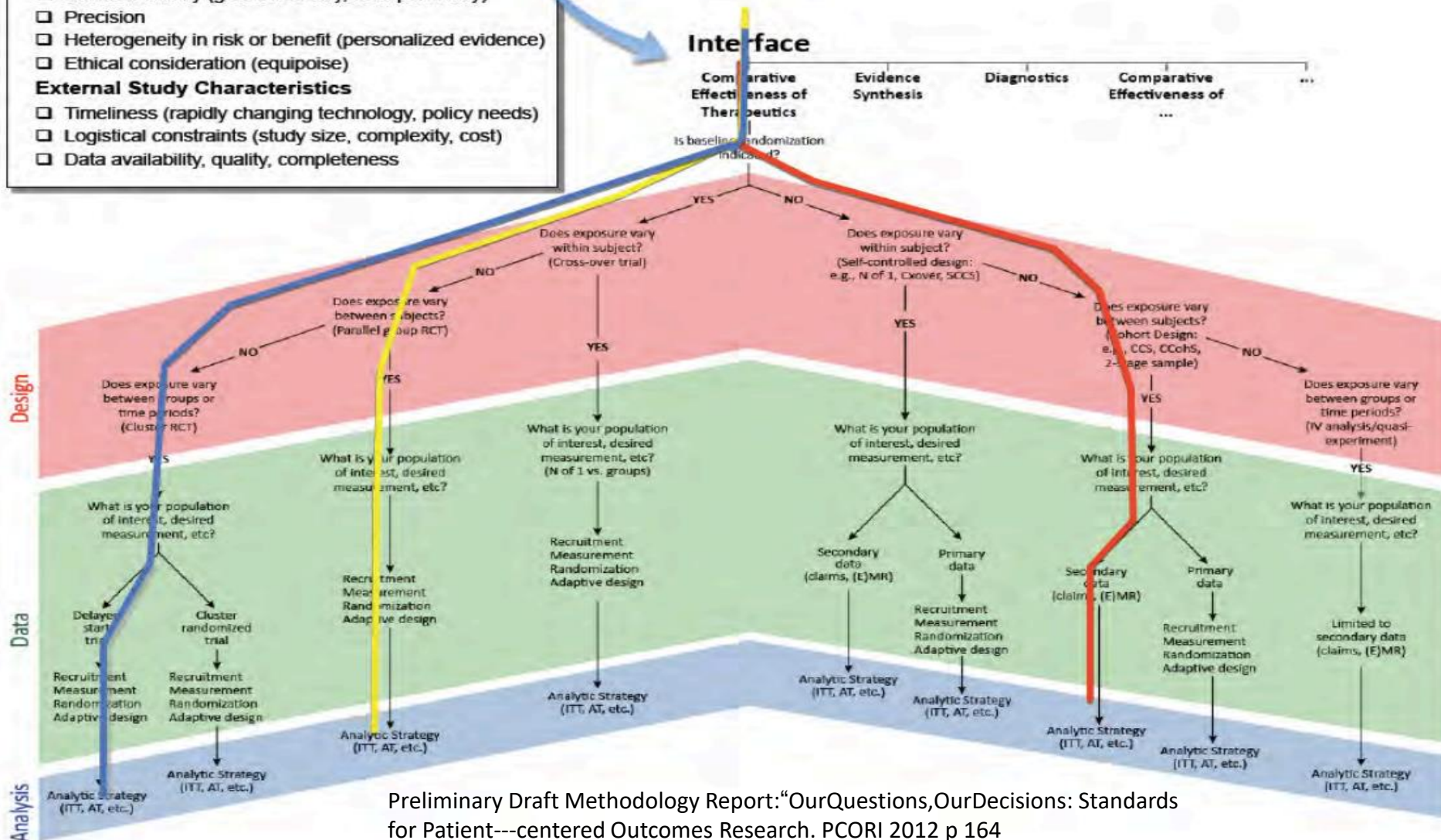
Les Standards du PCORI [2012]

Intrinsic Study Characteristics

- Internal validity (bias)
- External validity (generalizability, transportability)
- Precision
- Heterogeneity in risk or benefit (personalized evidence)
- Ethical consideration (equipoise)

External Study Characteristics

- Timeliness (rapidly changing technology, policy needs)
- Logistical constraints (study size, complexity, cost)
- Data availability, quality, completeness



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

- ✦ 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
- ✦ Extrapolations → 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

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

Revue, Comparaisons Indirectes, MTC

Modèles, Simulations

Essais Pragmatiques, Registres

BDMA, SNIIR-AM



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

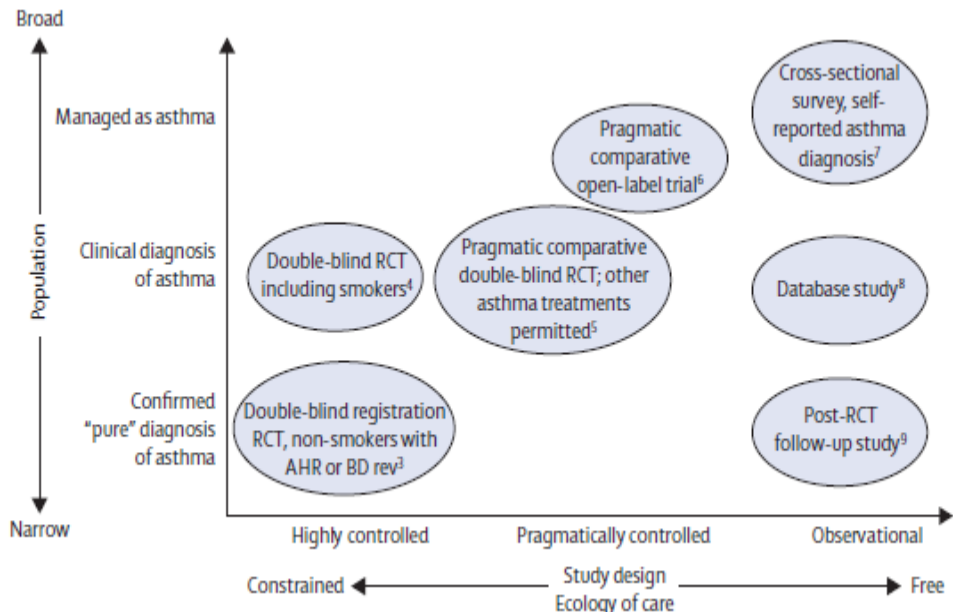
Négociation prix et remboursement

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

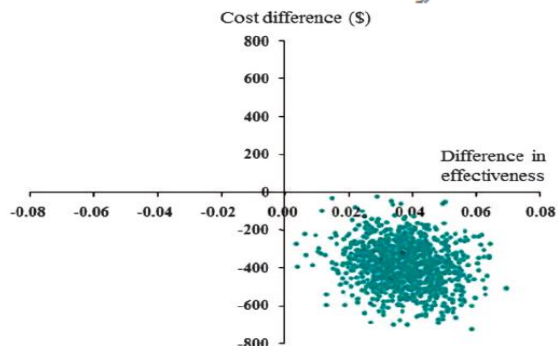
Adapté de S.Schneeweiss Clinical Pharmacology & Therapeutic 2011

Reassessing the Evidence Hierarchy in Asthma: Evaluating Comparative Effectiveness

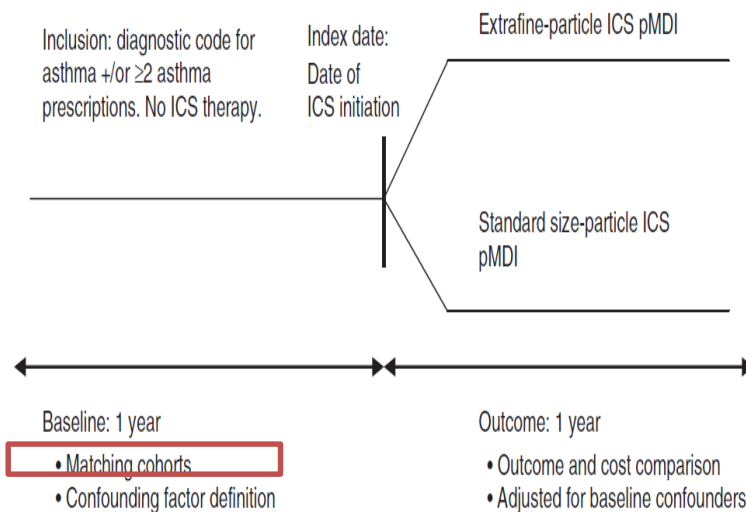
David Price · Alison Chisholm · Thys van der Molen ·
 Nicolas Roche · Elizabeth V. Hillyer · Jean Bousquet



b



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



Study design. ICS, inhaled corticosteroid; pMDI, pressurised metered-dose inhaler.

Martin *et al* *npj Primary Care Respiratory Medicine*
 (2014) 24, published online 9 October 2014

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).

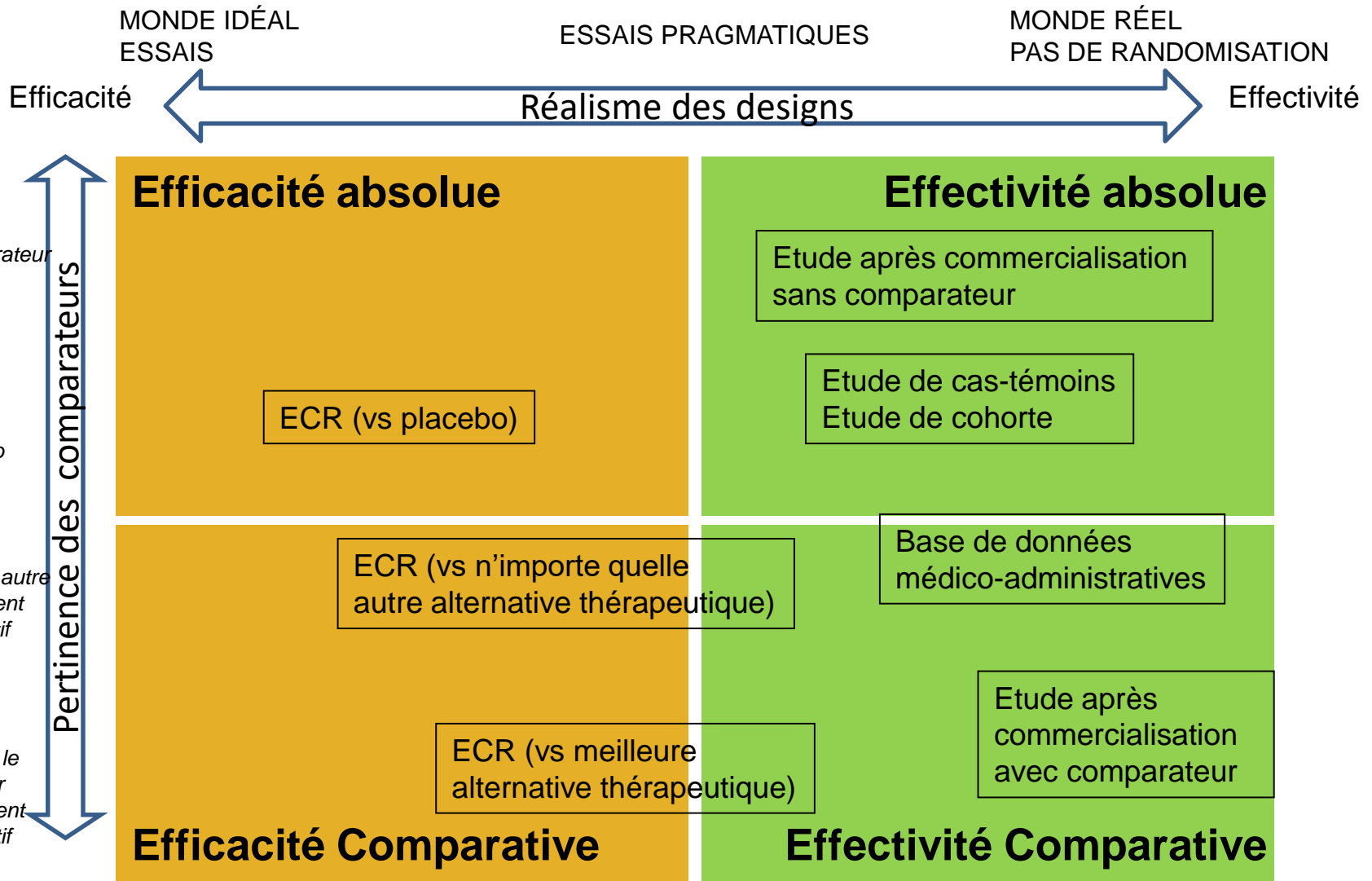
L'Avenir : Les Etudes Econométriques «Comparatives en Vie Réelle»

- ✦ **Eviter d'utiliser les mêmes critères de jugement intermédiaires** dans l'AMM conditionnelle et les contrats de Prix conditionnel
- ✦ **Rechercher « l'efficacité attribuable » du TxT en vie réelle et non** le degré de réalisation d'objectifs contractuels prédéfinis dont le niveau est toujours entaché de biais
- ✦ **L'estimation de l'effet propre du traitement passe par des études économétriques**
 - Score de propension
 - Différence de différences
 - Régressions sur discontinuité
 - Variables instrumentales

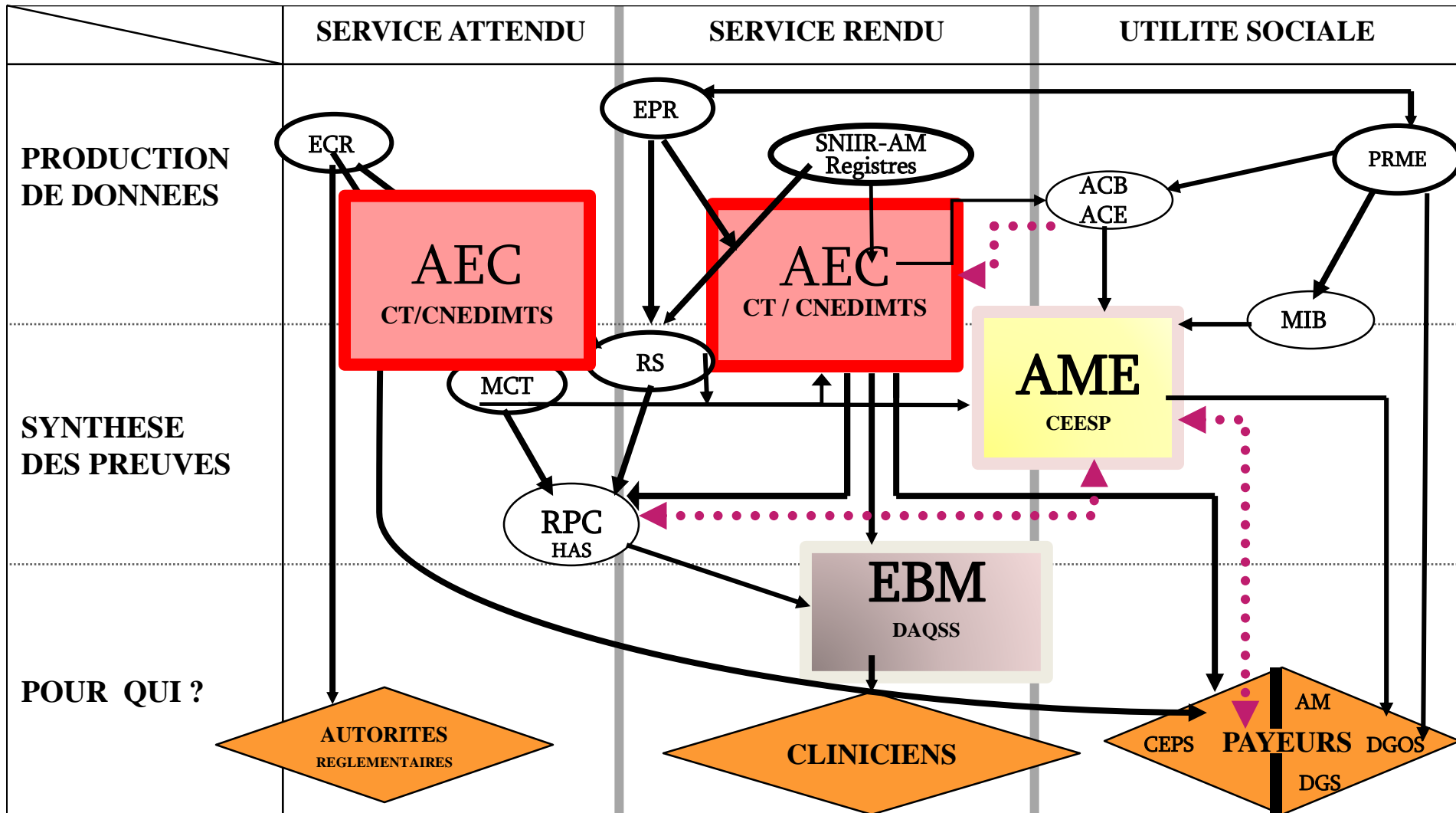


BACK UP

Efficacité Expérimentale vs Effectivité Clinique



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

L'Avenir : Les Etudes Econométriques

«Comparatives en Vie Réelle»

- ✦ **Eviter d'utiliser les mêmes critères de jugement intermédiaires** dans l'AMM conditionnelle et les contrats de Prix conditionnel
- ✦ **Rechercher « l'efficacité attribuable » du TxT en vie réelle et non les KPI** [le degré de réalisation d'objectifs contractuels prédéfinis est ± entaché de biais]
 - pour estimer l'effet propre du traitement (i.e «l'impact») il convient de neutraliser les facteurs de confusion 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