HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège des Economistes de la Santé

Atelier : Intégration des études en vie réelle dans l'évaluation économique
Salle des Commissions, HAS, Saint-Denis La Plaine, 7 octobre 2022

La HAS et le CES organisent un atelier consacré aux données de vie réelle et à leur utilisation en évaluation économique. Il abordera sous la forme de trois sessions les définitions et les besoins, puis les usages de ces données dans les évaluations économiques en France et les pratiques observées à l'échelle internationale. Enfin, seront abordées quelques questions méthodologiques soulevées par le recours aux données de vie réelle.

9h30 - 9h45 : Réception et accueil des participants

9h45 - 10h : Introduction de l'atelier et présentation du groupe de travail scientifique HAS/CES

10h - 10h45 : Session 1 : Les études en vie réelle pour l'évaluation économique : contexte, définition, objectifs et sources

- Présentation : Julia Bonastre et Sandrine Baffert (20 min)
- Modératrice : Frédérique Maurel
- Discussion : 25 min

10h45 - 12h15 : Session 2 : Les usages des données de vie réelle pour l'évaluation économique en France, les pratiques identifiées à l'étranger

- Pratiques, guides et exemples internationaux : Karen Facey (15 min)
- Intégration des études en vie réelle dans les évaluations économiques à la HAS : Yasmine Fahfouhi et Salah Ghabri (20 min)
- Modératrice : Valérie Paris
- Discussion : 55 min

12h20 - 13h50 : Pause déjeuner

13h55 - 15h25 : Session 3 : Quelques questions méthodologiques concernant l'utilisation des données de vie réelle

- Présentation : Benoît Dervaux et Stéphane Bouée (30 min)
- Modératrice : Julia Bonastre
- Discussion : 60 min

Pause (15 min)

15h40 - 15h55 : Synthèse de restitution

- Synthèse par Dominique Polton et Ayden Tajahmady (avec l'aide de Jennifer Margier, Salah Ghabri et Hassan Serrier)

15h55 - 16h10 : Conclusion

Participants à l'atelier

- **Invité(e)s HAS[1]**

- Patrick Blin, Université de Bordeaux
- Driss Berdai, CHU de Bordeaux et CEESP
- Elsa Bouée Benhamiche, INCA
- Valérie Edel, Health Data Hub
- Catherine Le Gales, INSERM-CNRS
- Sandrine Loubière, Université Aix-Marseille et CEESP
- Lise Rochaix, Université de Paris I
- Camilla Fiorina, Hospinomics
- Fanny Monmousseau, Université de Tours et CEESP
- Aurore pelissier, Université de Bourgogne et CEESP
- Lionel Perrier, GATE-CNRS, Lyon et CEESP

- **Invité(e)s CES**

- Manon Belhassen, PELyon
- Jean-Renaud Billuart, Microport
- Mégane Caillon, Amgen
- Christel Castelli, Université Montpellier
- Paulo Carita, Sanofi
- Panayotis Constantinou, Cnam
- Bruno Detournay, CEMKA
- Anne-Françoise Gaudin, BMS
- Nathalie Grandfils, Steve consultants
- Katell Le Lay, Roche
- Pierre Lévy, Université Paris-Dauphine (membre aussi du groupe de pilotage de l'atelier CES-HAS)
- Gaëlle Nachbaur, GSK
- Gérard de Pouvourville, ESSEC
- Aurélie Schmidt, HEVA
- Karine Szwarcensztein, JNJ
- Bertrand Théard, Vyoo Agency

[1] Les chefs de projets HAS (médico-économie -SEM) ont également participé à cet atelier.

Synthèse de l'atelier

La HAS et le CES ont organisé un atelier consacré aux données de vie réelle et à leur utilisation en évaluation économique. L'atelier a abordé, sous la forme de trois sessions, les définitions et les besoins, puis les usages de ces données dans les évaluations économiques en France et les pratiques observées à l'échelle internationale. Enfin, quelques questions méthodologiques en relation avec le recours aux données de vie réelle ont été soulevées.

Les données en vie réelle sont aujourd'hui mobilisées assez largement pour les besoins de l'évaluation économique et leur utilisation a vocation à se structurer et se développer.

I. Evolution des guides et des référentiels actuels en vue de proposer une bibliothèque d'outils standardisés, partagés et mutualisés

Les propositions issues des discussions sont : i) l'amélioration de la prise en compte des données de vie réelle dans les guides ; ii) l'approfondissement des réflexions sur le développement d'une bibliothèque d'outils mutualisés et standardisés. Pour cela, il importe au préalable d'identifier les besoins et les sujets méthodologiques à discuter et à prioriser.

Des guides méthodologiques évolutifs ont été proposés par les participants à l'atelier. En complément, des documents techniques pourraient être élaborés, par problématique et éventuellement par aire thérapeutique. Ces documents, à l'instar des *use cases* du NICE, auraient vocation à donner plus d'éléments concrets sur le choix des modèles, sur l'utilisation des données et sur les sources à mobiliser. Cela permettrait une évolution/actualisation régulière (*living document*) dans ce domaine des données de vie réelle.

Concernant un **corpus de référentiels communs**, quatre éléments ont été identifiés dans la discussion :

- Le premier concerne les **coûts unitaires** avec le projet MOViE (Méthode et Outil de Valorisation pour la recherche et la décision en médico-économiE) qui consiste à construire un référentiel statistique de coûts unitaires par type de dépenses en santé à partir des données du SNDS, dont on peut penser que l'aboutissement pourrait constituer une première bibliothèque de coûts unitaires.
- Le deuxième, concerne des **descriptions de prises en charge standardisées** par pathologie qui pourraient se substituer à des dires d'experts dans un certain nombre de domaines. A titre d'exemples, décrire la prise en charge (suivi) d'un patient atteint d'un cancer donné, l'estimation du coût de prise en charge d'un événement indésirable grave donné, etc. Il serait utile de trouver un consensus sur des consommations de ressources types ou des parcours types qu'on accepterait comme

des standards reflétant la vie réelle, et ce malgré la grande variabilité de la prise en charge effective et celle des dires d'experts (qui pourraient constituer un dernier recours en l'absence de données probantes).

- Le troisième concerne **la collecte des données de qualité de vie/utilité.** L'établissement de données de référence en France par pathologie a été discutée. L'essentiel du débat a porté davantage sur l'opportunité de proposer des contributions plus collectives, soit en incitant les épidémiologistes producteurs de registres et de cohortes à intégrer ce type de recueil, soit en construisant des outils ad hoc. Une politique volontariste sur cette thématique semble nécessaire pour avoir des référentiels en France.
- Le quatrième, concerne les **études de validation des algorithmes** de ciblage dans les bases de données médico-administratives (SNDS). Certaines études ont démarré et sont financées par le Health Data Hub. Pour mettre à disposition une bibliothèque d'algorithmes validés, il est nécessaire de réaliser des études visant à établir les qualités métrologiques de ces algorithmes (ex. sensibilité, spécificité) de manière plus systématique. Cela permettra de constituer une bibliothèque de ressources mutualisées qui sera accessible à tous et utilisée de manière commune.

II. Domaines dans lesquels il faut enrichir les réflexions et proposer des initiatives : données existantes, recueil et méthodologie

Deux domaines peuvent être distingués : d'une part, l'investissement dans le recueil des données de vie réelle que l'on pourrait utiliser dans les évaluations économiques et, d'autre part, les méthodologies statistiques.

En ce qui concerne les données :

Un certain nombre de sources de données sont disponibles. Certaines sont structurées, et d'autres le sont beaucoup moins (par exemple pour les valeurs d'utilité). Pour les sources de données non structurées, un investissement est nécessaire pour développer ou consolider des outils de recueil. Il existe, par exemple, des registres dont la qualité, l'accessibilité et la complétude/la représentativité sont assez variables (ex. le cas des dispositifs médicaux). Certains participants, soulignent l'importance de la mise en place d'un processus d'audit de ces registres (type de données et leur qualité) pour décider si on peut les utiliser pour les évaluations économiques**.** C'est un domaine de réflexion à structurer, par exemple autour des travaux du HDH. La question de l'implication des acteurs dans la conception et la mise en place de ces audits doit être également posée.

Concernant les questions méthodologiques :

Les données de vie réelle pour les évaluations médico-économiques sont utilisées pour estimer les paramètres servant à alimenter les modèles d'efficience d'une part, et pour calibrer, valider les prédictions des modèles. On peut distinguer trois principaux paramètres d'intérêt (efficacité, valeurs d'utilité et coûts) dans les modèles d'efficience pour lesquels l'utilisation de données de vie réelle soulève des questions méthodologiques. La présentation réalisée au cours de l'atelier a donné des illustrations de certaines questions méthodologiques pour chacun de ses trois types de paramètres.

Il est apparu que l'utilisation de données de vie réelle dans les modèles médico-économiques nécessite en amont des arbitrages entre des méthodes existantes et des développements méthodologiques sur certaines questions encore insuffisamment étudiées dans la littérature. Concernant l'extrapolation de la survie, les questions des modèles flexibles et l'usage de modèles bayésiens ont été notés comme deux champs d'investigation prometteurs. Une autre question méthodologique a porté sur l'utilisation des données de vie réelle pour améliorer/calibrer/valider les modèles.

III. Réévaluations et harmonisation des doctrines des commissions de la HAS (CT et CEESP)

Les participants se sont interrogés sur la réévaluation des produits de santé pour lesquelles les données de vie réelle sont essentielles. La CEESP examine très peu de réévaluations du fait du cadre règlementaire qui n'oblige pas les industriels à déposer de dossiers de réévaluation. Cela pourrait être amené à changer.

Enfin, les spécificités et le rapprochement des doctrines des commissions de la HAS (CT et CEESP) relatives à l'usage des données de vie réelle ont été discutées. Un travail sur l'intégration des données en vie réelle dans l'évaluation économique à la HAS (interventions de santé de manière générale) est en cours.

Intégration des études en vie réelle dans l'évaluation économique

Session 1: RWD/RWE
Définition, besoins et sources de données

Atelier CES HAS
7octobre 2022

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège des Economistes de la Santé

Sommaire

1. RWE et RWD : Définitions p.3
2. Pourquoi utiliser des données de vie réelle dans l'évaluation économique ? p.9
3. Quelles sont les sources de données en vie réelle ? p.13
4. Discussion ouverte à tous p.16

1

RWE et RWD : Définitions

Real-World Data and Real-World Evidence

RWE: Real-World Evidence

- RWE is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD. ***FDA Definition***

- RWE is the product of studies that **use data collected through observation of current clinical practice** and/or patient-reported experiences. ***FDA Definition***

Données de vie réelle (Real-World Data): des définitions convergentes

Données de vie réelle

HAS – HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Données « en vie réelle » : ensemble des données générées **dans des études observationnelles**, en **conditions de pratique courante**. 2021

ISPOR

2007: Data obtained **outside the context of randomized controlled trials generated during routine clinical practice**

2021: **routinely** collected data related to a patient's health status or the delivery of care from **a variety of sources other than clinical trials**

Rapport Bégaud, Polton Von Lennep

Données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont **pas collectées dans un cadre expérimental (notamment des essais randomisés contrôlés)**, mais qui **sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine** pour un patient, et qui **reflètent donc a priori la pratique courante**. 2017

Association British Pharmaceutical Industry

Data obtained by **interventional methodology** that describe what any **non** is happening in **normal clinical practice**. 2011

RAND Corporation

Umbrella term for healthcare data **not collected in RCTs**. 2014

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Data relating to patient health status and/or **the delivery of health care routinely collected from a variety of sources**. 2021

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – SCIENCE MEDICINES HEALTH

Routinely collected data related to a patient's health status or the delivery of care from a **variety of sources other than clinical trials**. 2020

IMI-GetReal

Umbrella term for data regarding the effects (benefit, risk, resource use) that are **not collected in conventional RCTs.** Instead, collected prospectively or retrospectively from observations of **routine medical practice.** 2021

Essais cliniques contrôlés randomisés et Etudes en vie réelle fournissent des données complémentaires

	Essais cliniques randomisés (ECRs) Le produit de santé peut-il fonctionner ?	Etudes en vie réelle (EVRs) Comment fonctionne et est utilisé le produit de santé en pratique courante?
Objectifs	Efficacité (Efficacy) / Tolérance Evaluation de la balance bénéfice-risque / PRO	Efficacité (Effectiveness) / Tolérance Modalités d'utilisation/ Prises en charge/ consommation de ressources
Cadre	Expérimental Protocole pour standardiser les pratiques	Conditions de pratiques médicales courantes Méthodes diversifiées (Etudes observationnelles, pharmaco-épidémiologiques, bases médico-administratives…)
Suivi	Protocolisé	Selon la pratique usuelle
Traitement	Schéma fixe (protocolisé)	Schéma variable (vraie vie)
Population	Homogène – Patients sélectionnés	Hétérogène – Patients traités ou pas – tout venant
Médecins participants	Investigateurs – sélectionnés (centres experts le plus souvent)	Médecins prescripteurs (variété de modes d'exercice, patientèle)
Comparateur	1 ou plusieurs bras Placebo/Alternatives thérapeutiques sélectionnées	1 ou plusieurs bras – appariés ou non Alternatives thérapeutiques en pratique courante

Essais cliniques contrôlés randomisés et Etudes en vie réelle : Forces et faiblesses

	Essais cliniques randomisés (ECRs)	Etudes en vie réelle (EVRs)
Forces	• Validité interne élevée (contrôlée) => Minimise les biais. La randomisation répartit uniformément les facteurs de confusion connus et inconnus entre les bras • Reste le « Gold standard » pour déterminer les effets du traitement et la causalité	• Reflète le « standard of care » • Permet des investigations sur des évènements cliniques rares et/ou à long terme • Permet d'évaluer un large éventail de mesures et de résultats cliniquement pertinents
Faiblesses	• Différences significatives entre la population de l'échantillon et la population RW - limite la généralisation des résultats (validité externe faible) • Manque de critères cliniques autres que efficacité/tolérance et critères économiques • Périodes d'étude insuffisantes pour évaluer les événements à long terme • Taille d'étude ne permet pas d'étudier les événements indésirables rares	• Absence de randomisation et de mise en aveugle. Risque plus élevé de biais et présence de facteurs de confusion • Niveaux variables de disponibilité et de qualité des données • Difficultés pour identifier les populations dans les bases médico-administratives faute de données clinico-biologiques • Mise au point d'algorithmes (chronophage) et besoin de validation

Il existe un continuum entre les études dans un cadre interventionnel et les études dans un cadre non interventionnel n'impliquant pas la personne

Interventionnel
Essais cliniques randomisés explicatifs

Interventionnel
Essais cliniques pragmatiques

Non interventionnel
Etudes observationnelles prospectives

Non Interventionnel, n'impliquant pas la personne
Etudes observationnelles sur données médico-administratives, panels etc.

Non RWD

Données collectées dans un cadre expérimental strict

RWD ?

Données collectées dans un cadre expérimental qui s'approche de la situation clinique réelle

RWD

Données collectées **en routine clinique**

2

Pourquoi utiliser des données de vie réelle dans l’évaluation économique?

Quels sont les besoins de données de vie réelle dans les évaluations économiques ?

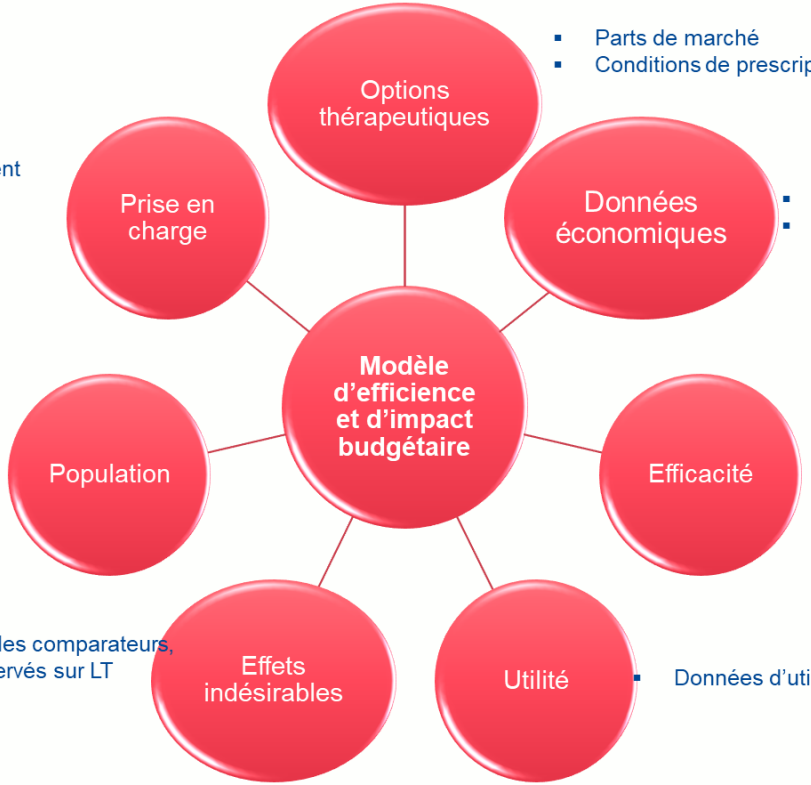
1. Disposer de données spécifiques, complémentaires aux essais cliniques, pour alimenter les modèles d'efficience et d'impact budgétaire en primo-inscription ou en réévaluation

- Données **non disponibles** ou **non représentatives** dans les essais cliniques
- Population plus large et plus représentative évaluée sur une période plus longue
- Comprend des sous-populations et des comorbidités non représentées dans les essais

2. Discuter et interpréter la validation interne et externe des modèles d'efficience

- Justification d'hypothèses et de valeurs des paramètres sur la population d'étude, les prises en charge, certains postes de coût ou des valeurs d'utilité,…
- Comparaison des simulations du modèle aux données cliniques et aux données de vie réelle disponibles

1. Données spécifiques nécessaires pour les modèles d'efficience et d'impact budgétaire en primo-inscription ou en réévaluation



- Parts de marché
- Conditions de prescription (posologies, durées traitement..)

- Ressources consommées
- Coûts unitaires selon perspective

- Efficacité observée des comparateurs (suivi de LT au delà du suivi de l'essai pivot)
- Données cliniques et données de survie
- Constitution d'un comparateur externe

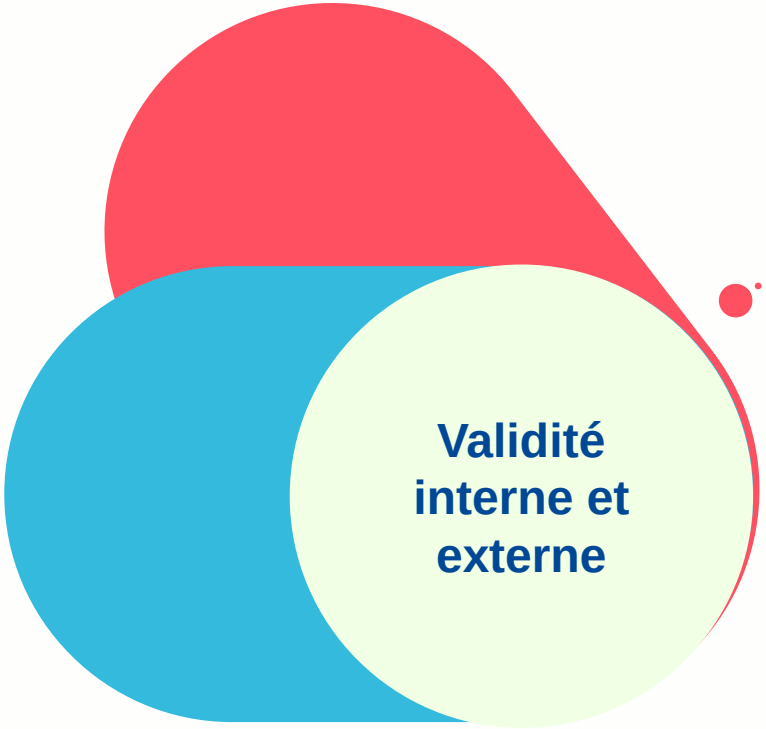
- Données d'utilité liée à la santé

- Liste et fréquence pour les comparateurs, dont les EI rares et observés sur LT

- Calcul de la taille des populations cible et rejointe

- Parcours patients (ville et hôpital)
- Description des séquences de traitement
- Co-prescriptions dans l'indication
- Variété de mode d'exercice, patientèle

2. Besoins de données de validation : justifier hypothèses et choix des valeurs des paramètres, conforter les résultats obtenus



Justifier les hypothèses et valeurs des paramètres

- Représentativité de la population d'étude (patients sélectionnés) au regard de la population en France: comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques
- Transposabilité des protocoles de soins, modes de prise en charge, hypothèses sur les durées de traitement et maintien de l'efficacité dans le temps
- Justification des valeurs d'utilité et de coûts

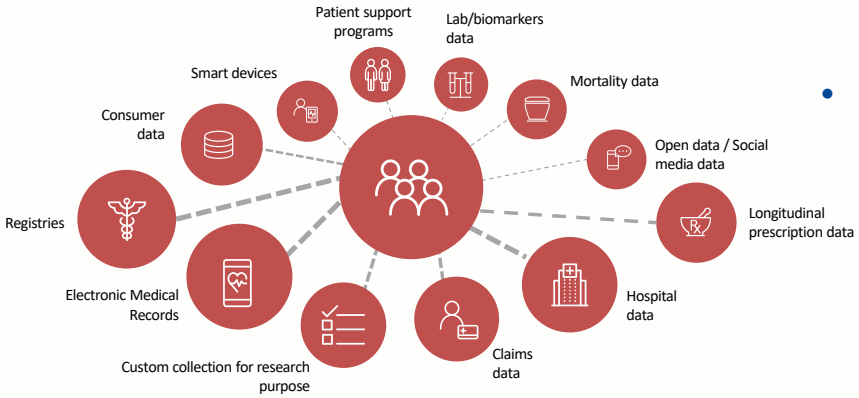
Conforter les résultats

- Comparaison des données extrapolées aux données de vraie vie disponibles
- Calibration de modèles d'extrapolation de la survie

3

Quelles sont les sources de données ?

Des données multi-sources (combinées ou enrichies entre elles)



- **Données Primaires** : collecte de données planifiée et réalisée dans le cadre d'une étude ad-hoc
- **Données secondaires** : recours à des données préexistantes

Issues de la production de soins en routine ex chart review, cohortes et registres, données médico-administratives : SNDS, PMSI; Open data; bases de données commerciales; données issues de différents acteurs de production de soins, données produites par les patients (objets connectés, via application…)

- **Sources et choix méthodologiques fonction des besoins identifiés, des recommandations, de la disponibilité et l'accessibilité à des données préexistantes**
- **Se référer aux guides et référentiels en vigueur et leurs mises à jour pour les recommandations des sources à utiliser en fonction des sujets et des périmètres et les considérations méthodologiques :**
  - *Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux (has-sante.fr)*
  - *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (has-sante.fr)*
  - *Haute Autorité de Santé - Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS (has-sante.fr)*

En résumé

- Continuum d'études entre un cadre interventionnel contrôlé randomisé et un cadre non interventionnel et non expérimental reflétant la pratique courante :
  - Essais pragmatiques = vie réelle ?
  - RWE: Génération de preuves scientifiques / cliniques à partir de données d'observation: niveaux de preuve pas forcément bien établis au sein de RWD

- Essais cliniques randomisés et études en vie réelle :
  - Sources de données nécessaires et complémentaires pour les évaluations économiques
  - Essais cliniques randomisés ne peuvent à eux seuls fournir toutes les informations pertinentes dont les décideurs ont besoin pour déterminer l'efficience et l'impact budgétaire d'une stratégie thérapeutique
  - Etudes en vie réelle reposent aussi sur des populations sélectionnées

4

Discussion ouverte à tous

Questions aux participants

- Quels sont les besoins de standardisation et d'harmonisation des sources en fonction des pathologies et/ou des paramètres (ex: coûts des événements indésirables) ?

- Retours d'expérience sur faisabilité de ces études et des difficultés pour générer des RWD (calendrier, accès, coût élevé..) ?

- Retours d'expérience : collection primaire ou secondaire. Une source est-elle meilleure que l'autre, dans quels cas ? en pratique pour l'évaluation médico-économique est-ce que la collection de données primaires (essais pragmatiques?) est faite?

International Practices, Guidances and Examples

HAS RWE in Economic Modelling Workshop
7 October 2022

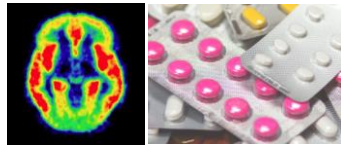
Karen Facey
k.facey@btinternet.com
Evidence Based Health Policy Consultant
Visiting Senior Research Fellow, University of Edinburgh
Facilitator of RWE4Decisions Secretariat

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

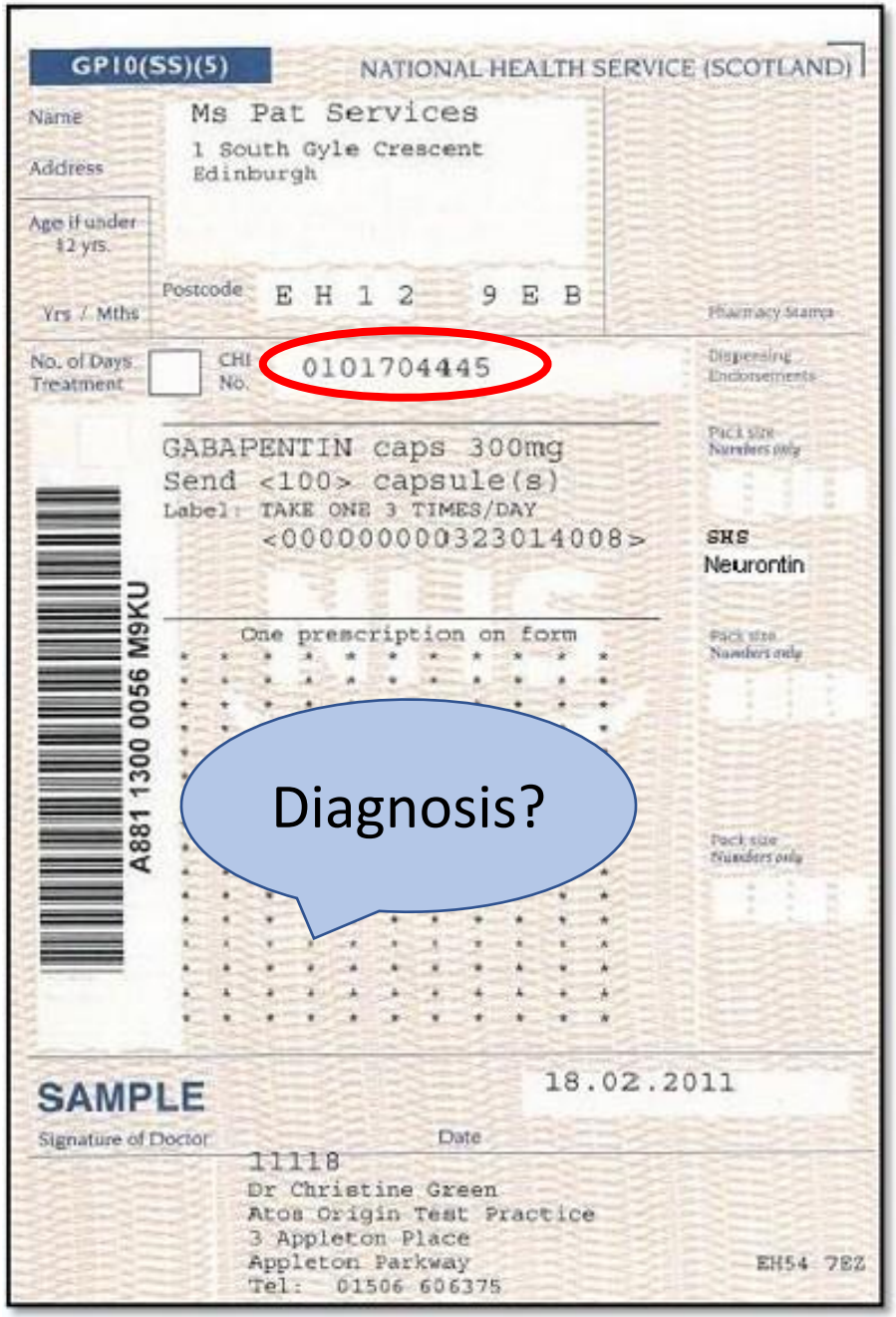
Collège des Economistes de la Santé

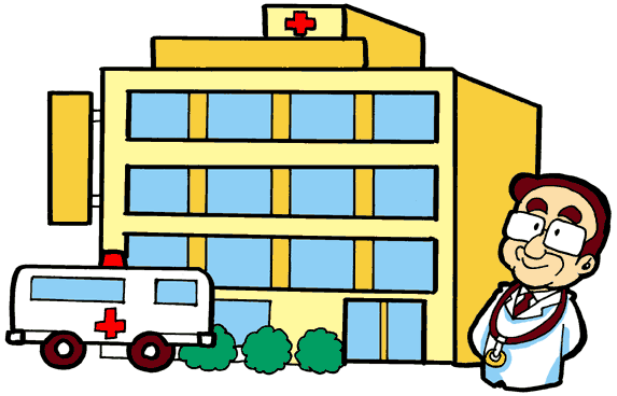
Scotland's data assets

Rich national data & tissue assets, linked via unique pat. id.



World class health and informatics research capability





hospital

This Photo by Unknown Author is licensed under CC BY-ND

THE UNIVERSITY of EDINBURGH | usher institute

NICE National Institute for Health and Care Excellence

IMPACT HTA

Improved methods and actionable tools for enhancing HTA

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore

Università Bocconi
CERGAS Centre for Research on Health and Social Care Management

SDA Bocconi School of Management

WP10: Appraisal Framework suitable for Rare Disease Treatments

Workstream 2: Observation of Appraisal Committees – Inputs and Deliberations

Workstream 3: Patient-Reported Outcomes – Use and Interpretation

Workstream 4: Outcomes-Based Managed Entry Agreements

IMPACT HTA is a European Commission (EC) funded Horizon 2020 project.
The results presented here reflect the authors' views and not the views of the EC.
The EC is not liable for any use of the information communicated.

IMPACT HTA

Most common issues in clinical and cost effectiveness of OMPs

Clinical	• small studies, non-comparative, open label evaluations leading to potential biases
	• challenges matching external comparators and undertaking indirect treatment comparison
	• study of outcomes that do not capture the most important elements of the condition in terms of patient benefit
	• discussion about what is a clinically relevant effect and what the effect means in daily life
	• long-term effectiveness and safety
	• generalizability from the trial to implementation in clinical practice
Cost-effectiveness	• **model – construction of health states and estimation of transition probabilities**
	• **extrapolations for BSC and treatment – often using complex modelling, with different models leading to different results**
	• **derivation of utilities and differential use by treatment group**
	• **costings – high costs for some states but low costs related to side effects**

Recommendations for an appraisal framework that enables consistent flexibility to ensure fairness for rare disease treatments (RDTs)

Expanded Evidence Submissions and Critical Assessment

- The entire HTA process is shaped around clearly defined decision-making domains and modifiers
- All relevant evidence is obtained for each domain of decision-making and all modifiers
- Critical assessment of clinical evidence explicitly considers what evidence could have been generated in the rare condition
- Critical assessment of economic models takes account of paucity of knowledge in RDs and judges whether the model is sufficient for decision-making

Structured Appraisal Deliberation

- Appraisal committees are bespoke for RDTs, or general appraisal committees include several RD specialists
- The deliberative appraisal discussion is driven by the domains of decision-making and use of modifiers is clearly understood
- Uncertainties are characterized in terms of form, extent and implications for decision-making
- Outcomes-Based Managed Entry Agreements may be used to resolve decision-relevant uncertainties, if collection of sufficient data is feasible

Iterative Clinical and Patient Input

Clinical and patient experts are involved throughout appraisal process to explain context of condition, existing care pathway and help resolve uncertainties related to determination of treatment value

https://www.impact-hta.eu/_files/ugd/e1a359_bdba35aaa891440b8475cf174b937407.pdf

Recommendations for an appraisal framework that enables consistent flexibility to ensure fairness for rare disease treatments (RDTs)

Expanded Evidence Submissions and Critical Assessment

- The entire HTA process is shaped around clearly defined decision-making domains and modifiers
- All relevant evidence is obtained for each domain of decision-making and all modifiers
- Critical assessment of clinical evidence explicitly considers what evidence could have been generated in the rare condition
- Critical assessment of economic models takes account of paucity of knowledge in RDs and judges whether the model is sufficient for decision-making

Structured Appraisal Deliberation

- Appraisal committees are bespoke for RDTs, or general appraisal committees include several RD specialists
- The deliberative appraisal discussion is driven by the domains of decision-making and use of modifiers is clearly understood
- Uncertainties are characterized in terms of form, extent and implications for decision-making
- Outcomes-Based Managed Entry Agreements may be used to resolve decision-relevant uncertainties, if collection of sufficient data is feasible

Iterative Clinical and Patient Input

Clinical and patient experts are involved throughout appraisal process to explain context of condition, existing care pathway and help resolve uncertainties related to determination of treatment value

https://www.impact-hta.eu/_files/ugd/e1a359_bdba35aaa891440b8475cf174b937407.pdf

Implementation of outcome-based managed entry agreements (OBMEA) for rare disease treatments

Tools to support use and implementation of OBMEAs with a rare disease treatment

IMPACT HTA

Improved methods and actionable tools for enhancing HTA

Checklist for a Rare Disease Treatment
Is an Outcomes-Based Managed Entry Agreement Feasible?

Criteria for use by a Health Technology Assessment (HTA) body or Marketing Authorisation Holder (MAH) to determine whether an Outcomes-Based Managed Entry Agreement (OBMEA) with mandatory data collection for re-appraisal (Coverage with Evidence Development) is feasible for a rare disease treatment (RDT):

Checklist to determine feasibility of an OBMEA

IMPACT HTA

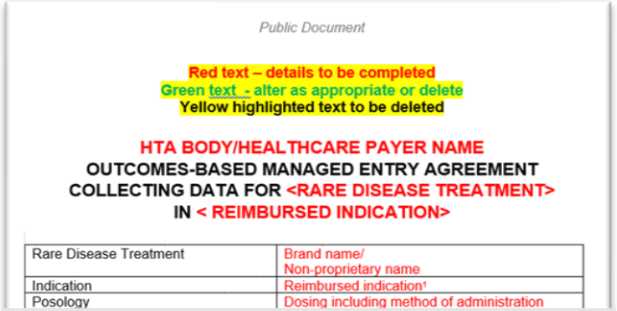
Improved methods and actionable tools for enhancing HTA

Template for Adaptation by HTA Bodies

Patient group submission form
for re-appraisal of a rare disease treatment
after an Outcomes-Based Managed Entry Agreement

March 2021

Patient Group submission form for re-appraisal after OBMEA



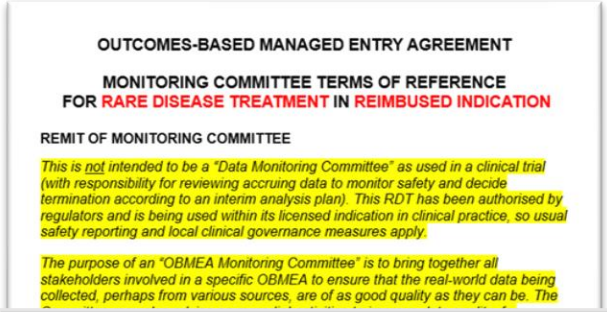
Public Document

Red text – details to be completed
Green text - alter as appropriate or delete
Yellow highlighted text to be deleted

HTA BODY/HEALTHCARE PAYER NAME
OUTCOMES-BASED MANAGED ENTRY AGREEMENT
COLLECTING DATA FOR <RARE DISEASE TREATMENT>
IN < REIMBURSED INDICATION>

Rare Disease Treatment	Brand name/ Non-proprietary name
Indication	Reimbursed indication[1]
Posology	Dosing including method of administration

Template for an OBMEA



OUTCOMES-BASED MANAGED ENTRY AGREEMENT

MONITORING COMMITTEE TERMS OF REFERENCE
FOR RARE DISEASE TREATMENT IN REIMBUSED INDICATION

REMIT OF MONITORING COMMITTEE

This is not intended to be a "Data Monitoring Committee" as used in a clinical trial (with responsibility for reviewing accruing data to monitor safety and decide termination according to an interim analysis plan). This RDT has been authorised by regulators and is being used within its licensed indication in clinical practice, so usual safety reporting and local clinical governance measures apply.

The purpose of an "OBMEA Monitoring Committee" is to bring together all stakeholders involved in a specific OBMEA to ensure that the real-world data being collected, perhaps from various sources, are of as good quality as they can be. The

Terms of Reference for OBMEA monitoring committee

Facey et al. 2020 – available at: impact-hta.eu/work-package-10

Other major activities

- **Analysis of 283 MEAs initiated in Italy over a 15-year period** (Xoxi E, Facey K. 2021 – under review)
- **Documentation of the purpose, form, construct and analysis of OBMEA in countries in EU, Australia and Canada for two case studies** (nusinersen in spinal muscular atrophy and tisagenlecleucel in refractory haematological cancers) (Facey F et al. 2021 – under review)

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE Steering Group 2022

Jo De Cock
Adviser to
INAMI/RIZIV

Diane Kleinermans
President of the Commission of Drugs Reimbursement,
INAMI/RIZIV

Piia Rannanheimo
Pharmaeconomist,
Finnish Medicines Agency (Fimea)

Niklas Hedberg
Chief Pharmacist,
Swedish Dental and Pharmaceuticals Benefits Agency (TLV)

Laurie Lambert
Lead RWE,
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Cláudia Furtado
Head HTA, P&R Division & Information and Strategic planning,
Portuguese National Authority for Medicines (INFARMED)

HTA/Payers

Carlos Martín Saborido
Advisor,
Spanish Ministry of Health

National policy-maker

Simone Boselli
Public Affairs Director,
EURORDIS – Rare Diseases Europe

Patient rep.

Hans-Georg Eichler
Consulting physician,
Austrian Social Insurance Institutions

Insurer

Matti Aapro
Director at the
Genolier Cancer Centre

Clinician

Entela Xoxi
Pharmacologist,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

Academia

Karen Facey
Consultant to FIPRA

EUCOPE
European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs AISBL

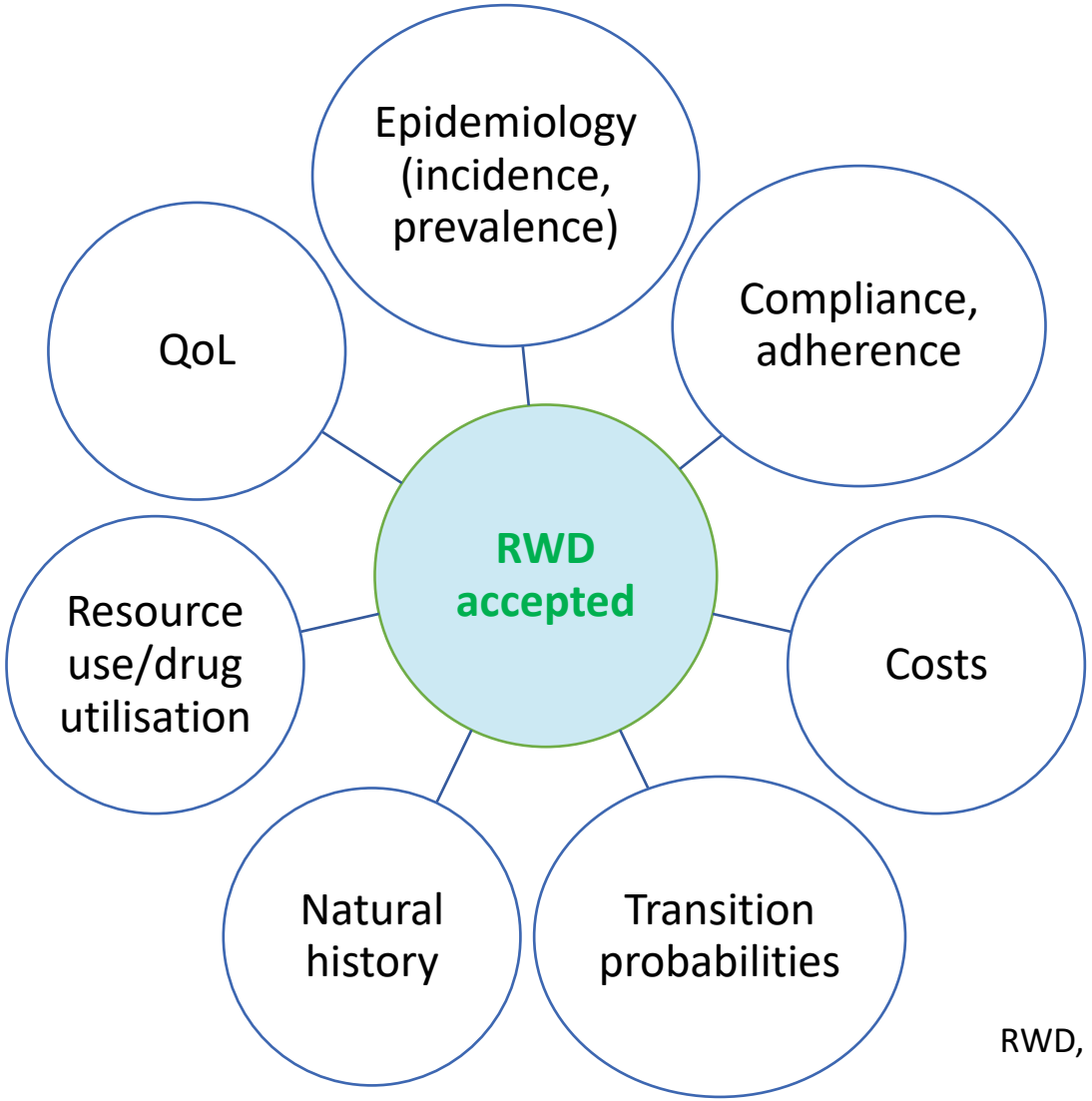
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
BAYER
NOVARTIS
Roche
Takeda

Industry

RWE4Decisions Secretariat (FIPRA) funded by EUCOPE and member companies

RWD already accepted in some part of HTA in EU and N. America

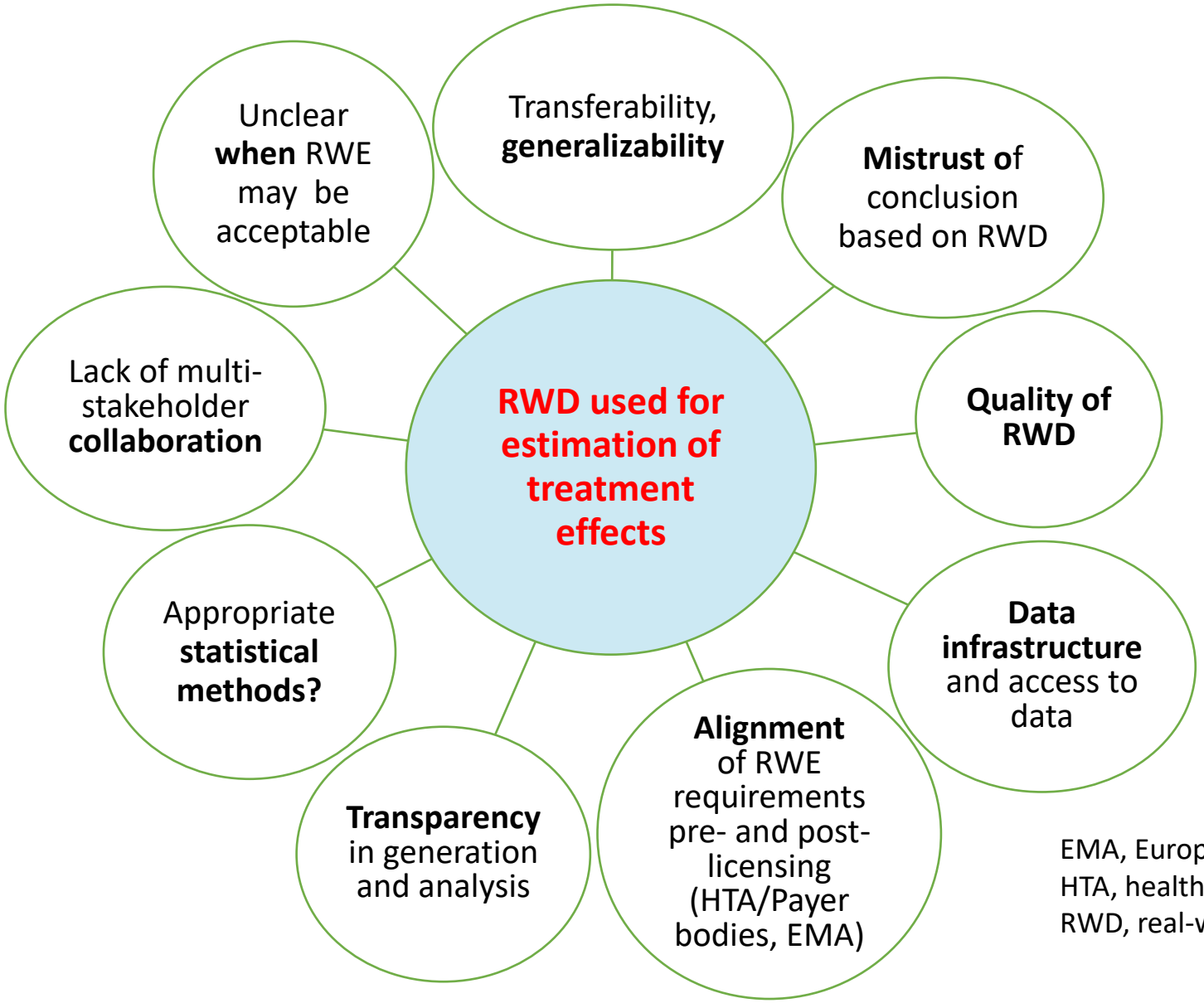
*Capkun et al. accepted for Int. J Tech Assess in Health Care, 2022



RWD, real-world data; QoL, quality of life

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

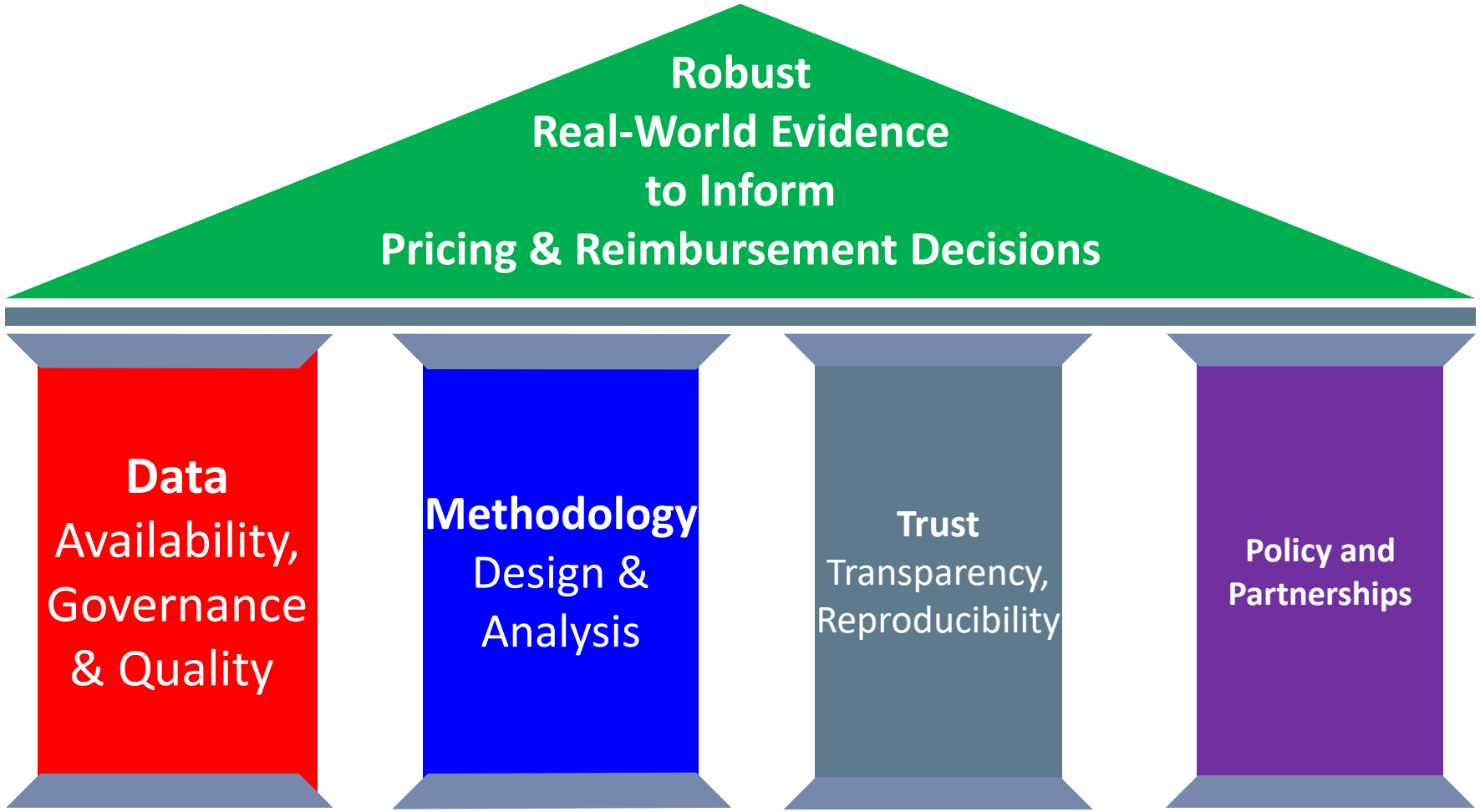
Issues relate to use of RWE to demonstrate treatment effects*



EMA, European Medicines Agency;
HTA, health technology assessment;
RWD, real-world data; RWE, real-world eviden

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

Four pillars to support development of robust RWE for HTA/Payer decision-making*



+ Management support to provide resources and upskill

Existing Guidance for the Pillars*

Data Availability, Governance and Quality	EUnetHTA Request tool, Duke Margolis, OHDSI OMOP, EHDEN, i~HD HMA-EMA Joint Big Data Steering Group - DARWIN EU , FDA Sentinel Initiative & Framework, IMI-GetReal, ISPE, ISPOR, IQWiG, ISPE, REPEAT Initiative, Friends of Cancer Research RWE Pilot Projects, CANReValue Data Working Group
Methodology Design and Analytic	STRATOS, GRACE, IMI-GetReal, AHRQ, Duke Margolis, FDA, Health Canada, ENCePP, European Commission, EUnetHTA, NICE, WHO Guidance Documents, NICE, IMPACT HTA, ISPOR
Trust Transparency and Reproducibility	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) RWE Alliance, FDA, Transcelerate Biopharma Inc., ENCePP, SPACE, RECORD, STROBE, REPEAT, OPERAND, RCT DUPLICATE Initiative, Duke Margolis, RWE4DECISIONS, RWE Transparency Initiative
Policy and Partnerships	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) FDA-Regan-Udall-Friends of Cancer-Aetion, FDA-EMA, GetReal Institute, The Observational Medical Outcome Partnership ISPOR/ISPE, RWE4Decision, NICE Flatiron Health Collaboration

Health Information and Quality Authority

An tÚdarás Um Fhaisnéis agus Cáilíocht Sláinte

Data Quality Framework for Health and Social Care, 2018

Improve data quality through

- assessment
- data quality improvement cycles

Relevance	•Relevant data meets the current and potential future needs of users.
Accuracy and reliability	•The accuracy of data refers to how closely the data correctly describes what it was designed to measure. Reliability refers to whether that data consistently measures, over time, the reality that it was designed to represent.
Timeliness and punctuality	•Timely data is collected within a reasonable agreed time period after the activity that it measures. Punctuality refers to whether data are delivered or reported on the dates promised, advertised or announced.
Coherence and comparability	•Coherent and comparable data is consistent over time and across providers and can be easily combined with other sources.
Accessibility and clarity	•Data are easily obtainable and clearly presented in a way that can be understood.

Assessment Tools for Each Domain

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

REAL WORLD EVIDENCE ecisions

FDA's RWE Program: Defining and Operationalizing RWE Quality

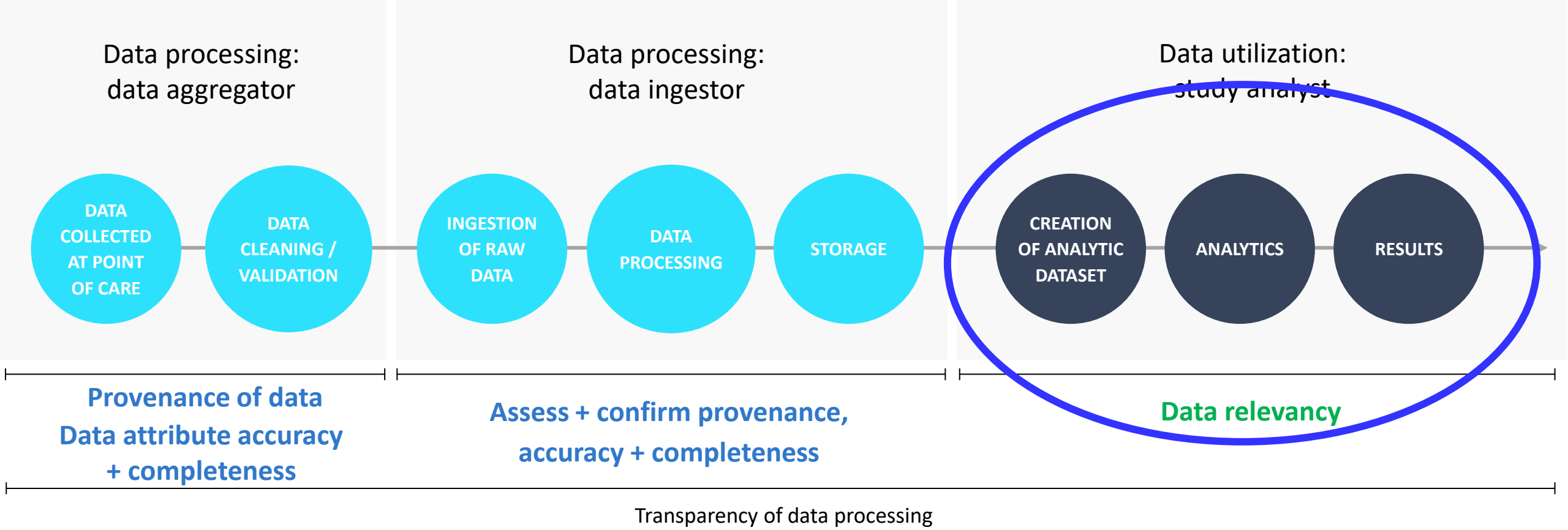
Fit-for-purpose (FFP) data – using Duke Margolis definition:

- **RWD Reliability**
  - Data accuracy
  - Completeness
  - Provenance
  - Traceability (transparency of data processing)

- **RWD Relevance**
  - Availability of key data elements and sufficient sample size

Sources:
1. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
2. Characterizing RWD Quality and Relevancy for Regulatory Purposes white paper. Duke Margolis Center for Health Policy. October 2018.
3. Determining Real-World Data's Fitness for Use and the Role of Reliability white paper. Duke Margolis Center for Health Policy. September 2019.

Data quality is above-study and research question - Ashley Jaksa's reflections (Aetion)



Real-world **data**

ABOVE-STUDY

Real-world **evidence**

WITHIN-STUDY

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Publications and Guidance

- Framework for FDA's Real-World Evidence Program (PDF - 2.6MB)
- Guidance: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
- Guidance: Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data
- Guidance: Submitting Documents Utilizing Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics
- Guidance: Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations
- Guidance: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
- Publication 2020: Randomized, observational, interventional, and real-world- What's in a name? (PDF - 420MB)
- Publication 2022: Real-World Evidence- Where Are We Now? (PDF - 161KB)

22 October 2021
EMA/426390/2021
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on registry-based studies

Final guideline adopted by CHMP	16 September 2021

3. Methods and processes 6
3.1. Differences between a registry-based study and a patient registry 6
3.2. Use of registry-based studies for evidence generation 7
3.3. Planning a registry-based study 8
3.4. Study protocol 9
3.5. Study population 10
3.5.1. Choice of study population 10
3.5.2. Informed consent 11
3.5.3. Data protection 11
3.6. Data collection 12
3.7. Data quality management 12
3.8. Data analysis 13
3.9. Data reporting 14

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

Guidance on methodological issues related to use of RWD from multi-stakeholder collaboratives

ENEPP European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

grace PRINCIPLES — A Validated Checklist for Evaluating the Quality of Observational Cohort Studies for Decision-Making Support

ispe International Society for Pharmacoepidemiology

EHDEN EUROPEAN HEALTH DATA & EVIDENCE NETWORK

iHD The European Institute for Innovation through Health Data

Getting the most out of Health Data

OHDSI OBSERVATIONAL HEALTH DATA SCIENCES AND INFORMATICS

Get Real

ISPOR Improving healthcare decisions

RWE4Decisions REAL WORLD EVIDENCE

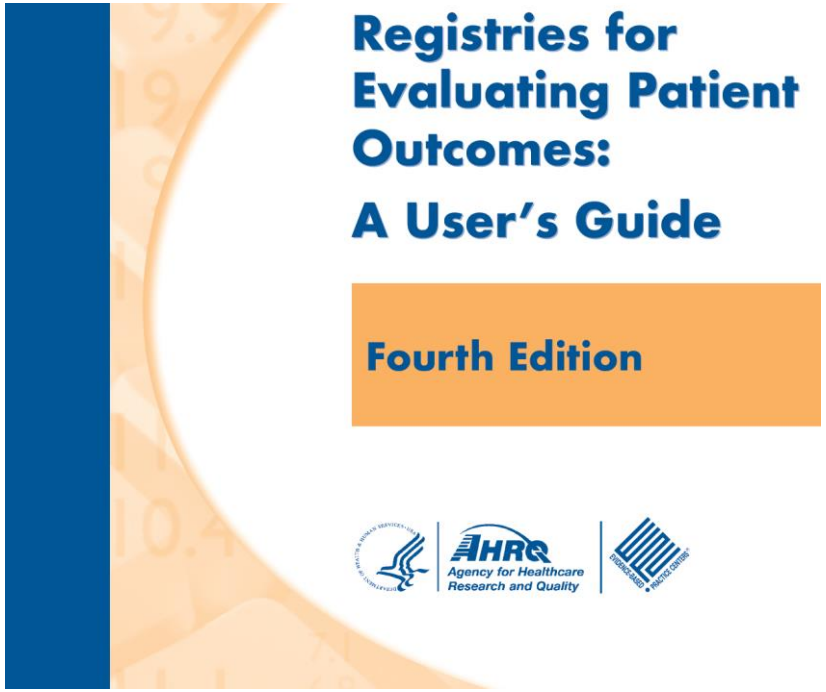
Development of scientific concepts for generation of routine practice data and their analysis for benefit assessment of drugs (IQWiG, 2020)

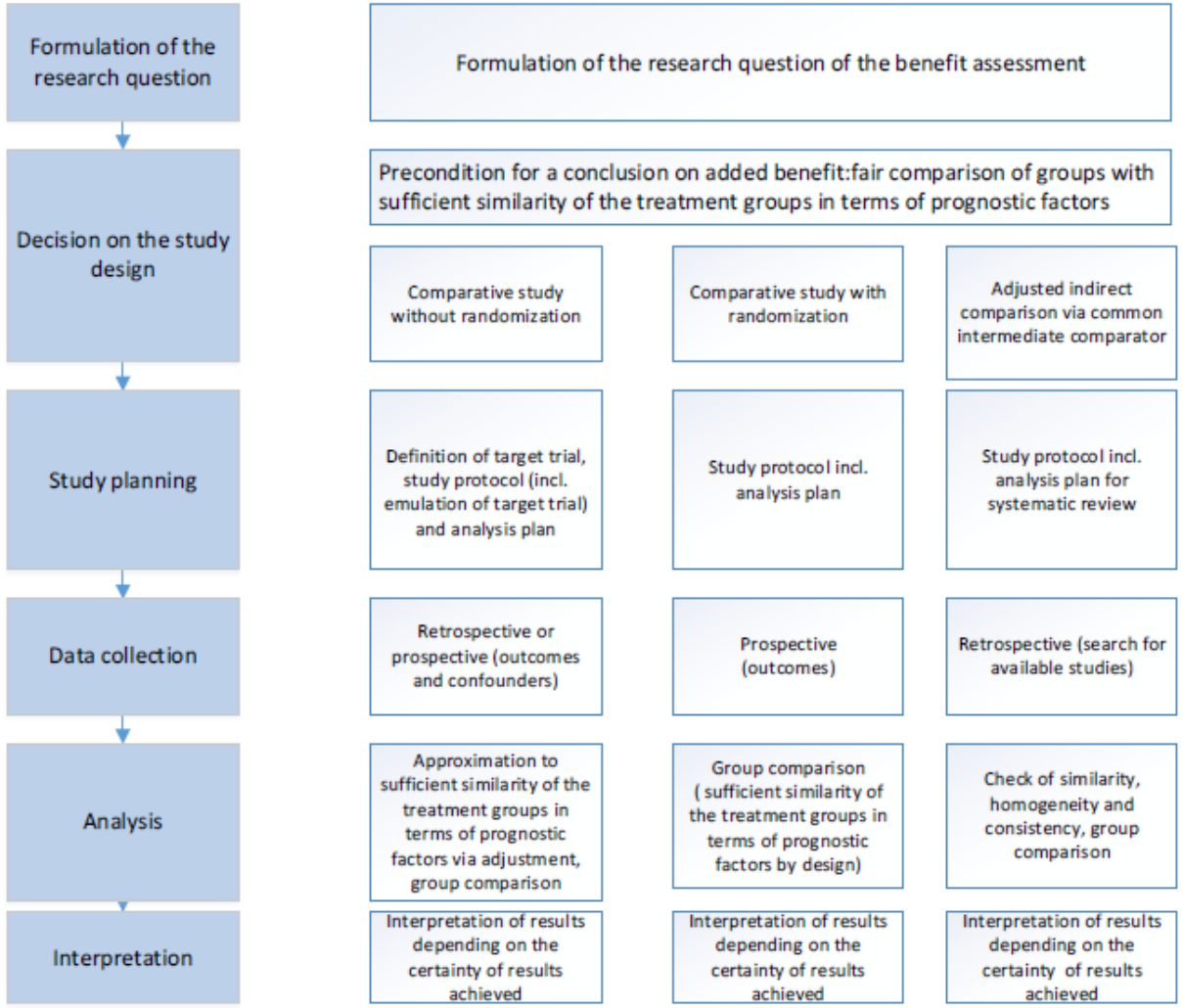
Chapter 13. Analysis, Interpretation, and Reporting Outcomes .....

1. Introduction.....
2. Research Questions and Registry Purposes .....
3. Patient Population .....
4. Data Quality .....
5. Data Analysis .....
6. Interpretation and Reporting of Registry Data.....
7. Summary .....

References for Chapter 13 .....

Case Examples for Chapter 13.....





HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ASSESS
HEALTH TECHNOLOGIES

METHODOLOGICAL GUIDE

Real-world studies for the assessment of medicinal products and medical devices

10 juin 2021

Sommaire

Introduction **4**

1. Why implement a real-world study? **7**

1.1. To describe the conditions of use 7

1.2. To measure the efficacy and risks related to the use of the health product in real-world conditions. 9

1.3. To estimate utility scores 11

1.4. To measure consumption of resources 12

1.5. To measure the organisational impact of the health product 13

2. How to conduct a real-world study for the (re)evaluation by the HAS of a medicinal product or medical device? **14**

2.1. Draft a protocol, with the support of a scientific committee 14

2.2. Propose a study design consistent with the research questions identified 15

2.3. Use pre-existing data, especially from the SNDS (National health data system) 16

2.4. Collect good-quality data 16

2.5. Integrate patient reported outcome measures (PROMs) 17

2.6. Guarantee data transparency 17

Key considerations in planning, conducting and reporting RWE studies for treatment effectiveness (NICE RWE Framework, 2022, Table 1)

Stage of evidence generation	Key considerations
Planning	• Clearly define research question • Plan study in advance and publish protocols (& data analysis plan) • Choose data of good provenance and sufficient quality and relevance • Consider how to implement primary data collection in a patient-centred manner while minimising burden on patients and healthcare professionals • Use data in accordance with local law, governance processes, codes of practice and the requirements of the data controller
Conduct	• Use study design and statistical methods appropriate to research question, considering the key risks of bias • Use sensitivity and/or bias analysis to assess the robustness of studies to key risks of bias and uncertain data curation or analytical decisions • Implement quality assurance standards and protocols
Reporting	• Report study design and analytical methods in sufficient detail to enable independent researchers to enable critical appraisal and reproduction • Reporting should also cover: – provenance, quality, and relevance of the data – data curation – patient attrition from initial data to the final analyses – characteristics of patients (including missing data) and details of follow up overall and across key population groups – results for all planned and conducted analyses (clearly indicating any analyses that were not pre-planned) – assessment of risk of bias and generalisability to the target population in the NHS – limitations of the study and interpretation of what the results mean

Use Cases of RWD from NICE HTAs (NICE RWE Framework, p17 onwards)

- **Characterising health conditions**, interventions, care pathways, patient outcomes & experiences including natural history
  - onasemnogene abeparvovec - multiple sources to characterise spinal muscular atrophy

- **Estimating economic burden**
  - benralizumab for treatment of severe eosinophilic asthma – Clinical Practice Research Database (CPRD GOLD - subset of primary care practices), linked to Hospital Episode Statistics

Use Cases of RWD from NICE HTAs and guidelines (NICE RWE Framework, p17 onwards)

Designing, population and validating economic models

- chronic obstructive pulmonary disease guideline
  - **baseline rates** of events - from CPRD GOLD on baseline COPD exacerbation rates by severity
  - **transition probabilities** between health states - THIN data (6% of primary care population back to 1994) to model COPD disease progression
- resource use/**costs:** HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography - cost data on coronary revascularisation from NHS Reference Costs for services
- **quality of life**: elosulfase alfa for mucopolysaccharidosis type Iva used quality of life data from a survey.
- **extrapolation**: atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy used data from the Flatiron Health US database for oncology, which is derived from US electronic health records.
- **patient starting characteristics**: diagnostic imaging software for assessing coronary stenosis during invasive coronary angiography used data from **Interventional Cardiology Research In-cooperation Society Fractional Flow Reserve prospective registry**

eunethta

Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST)

Introduction to REQueST

Description of REQueST
The Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST) has been developed to support more systematic and wide-spread use of registry data in HTA and for regulatory purposes. It will support consistent evaluation of the suitability and reliability of registries for HTA . The tool uses criteria and standards published in existing guidelines, frameworks and projects, as well as several newly developed criteria. It is designed to be useful in several potential contexts; by registry owners to develop the quality of their registry, and by international organisations (HTA and regulatory) considering whether to use registry data in evidence development.

The tool is designed to be used in three steps (see 'Instructions for use' worksheet for more information):

A) 'Methodological Information' - Screening step to identify registries whose data and methodology match the requirements of the HTA/regulatory study or research question(s)

B) 'Essential Standards' - Assessment of registry governance to assure general data quality and protection

C) 'Additional Requirements' - Specialist requirements for the specific evidence questions

Note: Users may wish to add requirements into sections for their own purposes including for example required file format, timelines for response, content limits, colour coding etc.

Definitions
A patient registry has been defined as an organised system that collects data and information on a group of people defined by a particular disease, condition, exposure or health-related service and followed over time, and that serves a pre-determined scientific, clinical and/or public health (policy) purpose. Although the terms 'registry' and 'study' are sometimes used interchangeably, it should be noted that the tool is intended to be used for registries (data collection systems). Registry-based studies will benefit from quality assessment of the registry platform but will have other specific requirements that need additional review (a registry-based study is an investigation set up to answer a research question that uses data collected in a registry).

Patient registries can be used as a source of real world data for evidence generation for HTA purposes. In addition data from registries can be used for epidemiological and quality control aims and, if they are (nearly) completely recorded and monitoring is systematic, they can help in recording late-occurring or rare (unintended) events. The specific contribution to HTA of real world data lies in the potential to measure a technology's effectiveness (e.g. how well a technology performs as intended in the general population of patients, and in the less controlled environment of clinical practice), as opposed to clinical studies that measure efficacy (e.g. how well a technology performs in a setting of carefully selected patients and a controlled protocol). The REQueST tool is designed to support the collection of real world evidence whilst minimising potential bias.

National Health Data Spaces

Austria Belgium Denmark England Finland Norway Scotland Spain Sweden

Coming soon:

Germany Portugal

https://rwe4decisions.com/documents/country-responses/

DataLoch

Enabling improvements in health and social care through a secure, pioneering data service

Discover DataLoch

Putting data at the centre of responses to health and care system challenges is critical to improving services through research, innovation and planning.

Aiming to support better decision-making, research, and support for colleagues on the front line by:

- bringing together health and social care data for the South-East Scotland region;
- working with experts in health and social care to understand and improve this data;
- providing safe access to data for researchers.

dataloch.org/about-us/our-purpose

This Photo by Unknown Author is licensed under CC BY-NC

Intégration des études en vie réelle dans l'évaluation économique à la HAS

Réalisée par :
- Salah Ghabri, HAS et GT atelier HAS-CES
- Yasmine Fahfouhi, HAS et GT atelier HAS-CES

07/10/2022

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège des Economistes de la Santé

Plan

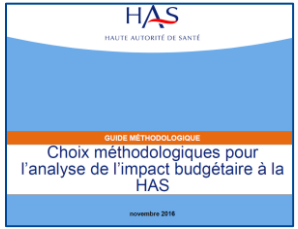
1. **Guides HAS et les études en vie réelle (EVR)**
2. **Bilan des avis économiques : 2016 - 2021**
   - Comment les EVR ont-elles été intégrées dans les évaluations économiques ?
   - Quelles sont les limites (les réserves) identifiées ?
3. **Évaluations économiques produites au sein de la HAS : 2014-2021**
   - **Exemple 1** : (ré)évaluation économique des classes thérapeutiques : polyarthrite rhumatoïde (PR)
   - **Exemple 2** : santé publique : parcours de soins d'un patient en Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT)
4. **Questions pour les participants**

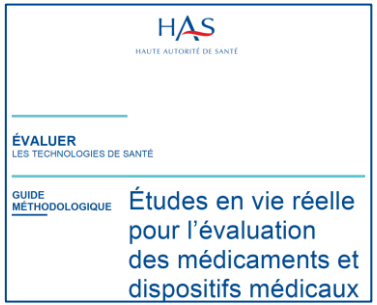
1

Guides HAS et les EVR

Guides HAS : quid des EVR…

- **Deux guides d'évaluation économique** : efficience (2020) et impact budgétaire (2016)
  - « Les EVR » sont mentionnées mais sans recommandation sur leur utilisation
- **Un guide « *Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux* » - 2021**
  - Accompagner les EVR des produits de santé évalués par les commissions d'évaluation de la HAS
  - Proposer des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques pour optimiser le niveau de preuve des études
  - Décrire quelques usages dans la mise en place des études en vie réelle :
    - Mesure de la consommation de ressources
    - Collecte des données de qualité de vie pour estimer les scores d'utilité





➡ **Pas de recommandation méthodologique spécifique aux EVR dans les guides HAS : efficience et impact budgétaire**

2

Bilan des avis économiques : 2016 - 2021

Données & méthodes

Données

- Avis économiques et dossiers des industriels associés évalués entre 2016 et 2021

Méthodes

- **Grille d'analyse intégrant 5 aspects de modélisation liés à l'utilisation des EVR**
  - Caractéristiques de la population simulée de la modélisation
  - Choix et/ou justification des comparateurs
  - Validation externe de la modélisation
  - Estimation des scores d'utilités
  - Estimation des coûts (ressources)

  (à partir d'EVR spécifiques mises en place par les industriels)
- **Et d'autres aspects méthodologiques complémentaires**
  - Report des données manquantes /méthodes d'imputation de ces données
  - Contrôle et ajustement des facteurs de confusion
  - …..
- **Validation externe pour les aspects communs à d'autres agences : NICE, ZIN, INESSS**
- **Deux lecteurs indépendants (auteurs) et 3e lecture en cas de divergence**

112 avis économiques et dossiers associés évalués entre 2016 et 2021 :

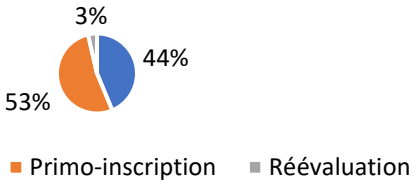
- 95 avis (85%) intègrent des EVR

Résultats préliminaires

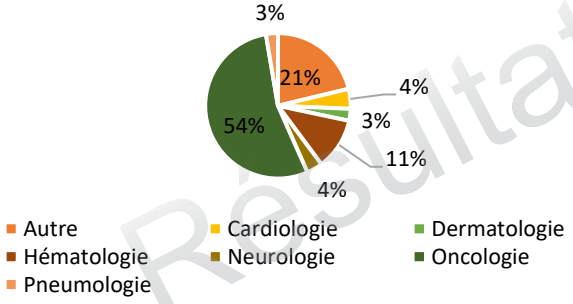
Tableau de bord : avis économiques : 2016 - 2021

Parmi les 112 avis économiques, 96 portent sur des médicaments (86%)

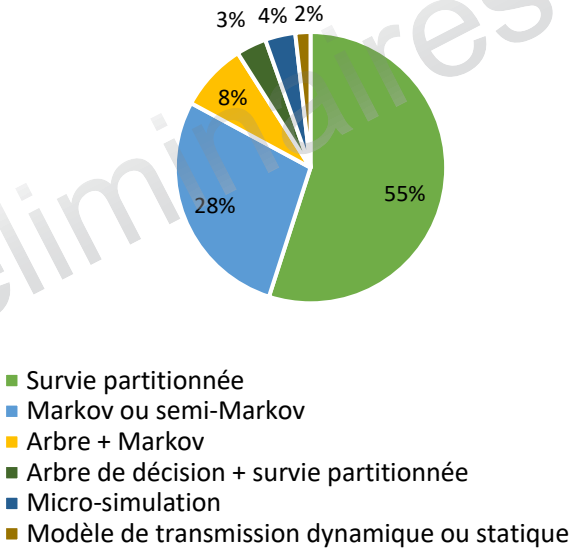
Types de soumissions des évaluations économiques



Répartition des aires thérapeutiques



Modèles de décision utilisés



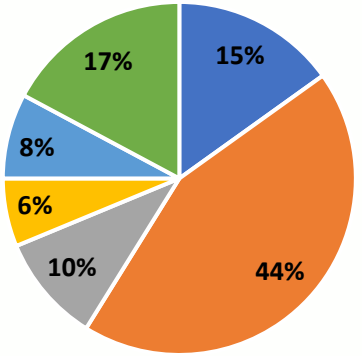
- Principalement des primo-inscriptions, de l'oncologie, survie partitionnée
- Réévaluations : très faible %

Résultats préliminaires

Utilisation des EVR selon les aspects de la modélisation

196 études en vie réelle utilisées pour 112 avis économiques : 1 avis peut intégrer plusieurs EVR

Répartition de l'utilisation des données de vie réelle selon les aspects de la modélisation



- Utilisées pour décrire la transposabilité de la population simulée à celle de l'indication en France
- Utilisées également dans :
  1. la validation externe du modèle : données de survie du bras comparateur
  2. la justification de la prise en charge et du choix des comparateurs
- Faible utilisation d'études spécifiques réalisées par les industriels dans la description des coûts (*)

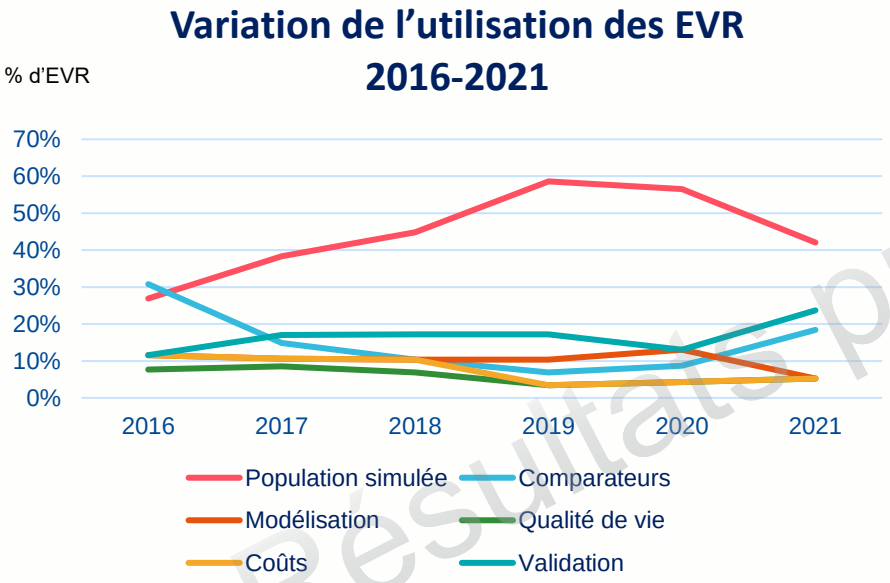
- Comparateurs
- Modélisation
- Coût
- Population simulée
- QoL
- Validation

(*): Ce (%) ne renseigne pas sur la valorisation des coûts. Il concerne l'utilisation d'EVR spécifiquement mises en place par les industriels pour identifier et décrire les ressources et les catégories des coûts intégrées dans le dossier économique évalué. Selon la grille d'analyse critique utilisée, ce faible (%) s'explique par le fait que la majorité des informations utilisées dans l'identification des ressources est majoritairement fondée sur des dires d'experts, d'extraits des données de vie réelle issues de publications ou d'extraits de données médico-administratives non spécifiques au dossier économique évalué.

Résultats préliminaires

Evolution des EVR selon les aspects de la modélisation

Un aspect de la modélisation peut faire l'objet de plusieurs EVR

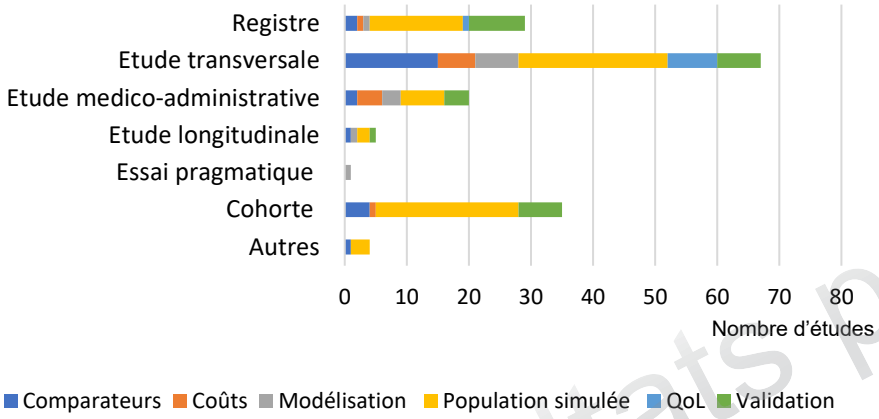


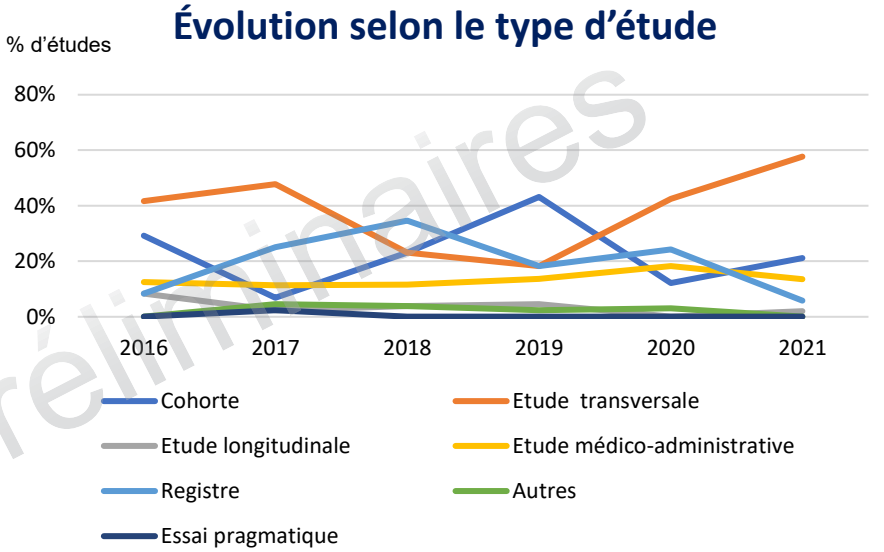
Sur les 95 avis intégrant des EVR :

- **2016 – 2020** : l'utilisation des EVR dans la description de la population simulée croît fortement
- **Depuis 2019** : tendance faible mais croissante de l'utilisation des EVR dans la validation et la justification du choix des comparateurs
- **2016 – 2021** :
  - Utilisation faible dans l'analyse des coûts
  - Utilisation très faible pour les données de QoL (constat similaire aux évaluations du NICE)

Résultats préliminaires

Types d'EVR utilisés





Toute la période d'analyse

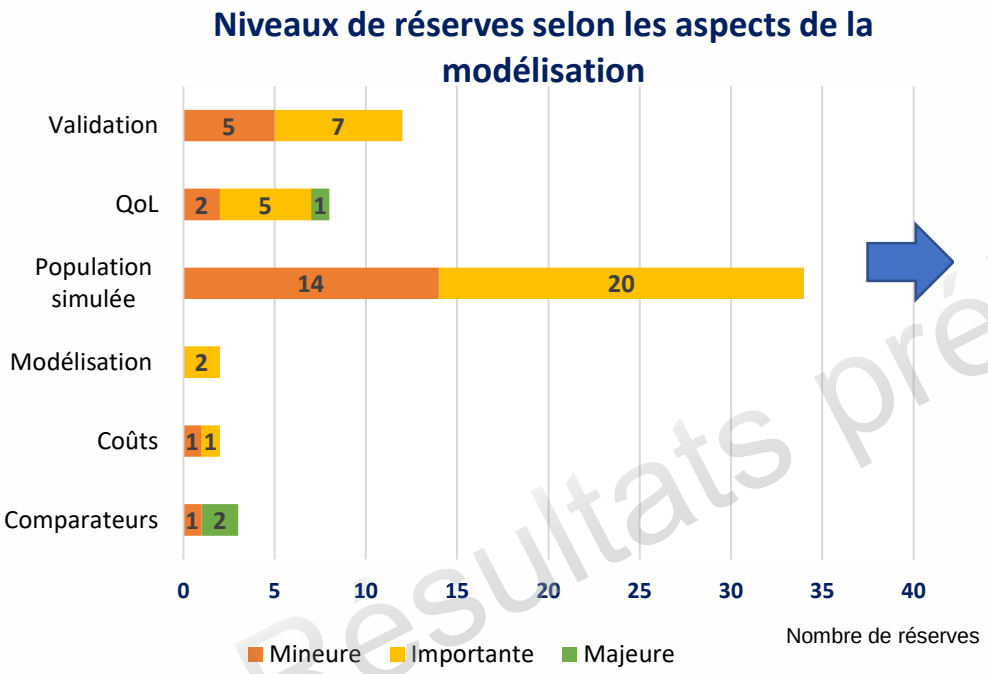
- **Population simulée** : registres /cohortes/enquêtes transversales
- **Comparateurs** : enquêtes transversales
- **Validation externe** : différents designs

Évolution annuelle

- **Cohortes** : évolution contrastée
- **Études transversales** : croît fortement depuis 2019
- **Études médico-administratives** : croît faiblement de 2016 à 2020

Résultats préliminaires

Récapitulatif des réserves liées à l'utilisation des EVR



61 réserves portant sur des aspects liés aux EVR entre 2016 et 2021

- **Réserves majeures** : 5%

Comparateurs : comparaison entre bras évalué et bras comparateur (documenté par des données en vie réelle) faite sans ajustement statistique
QoL : Design de l'étude

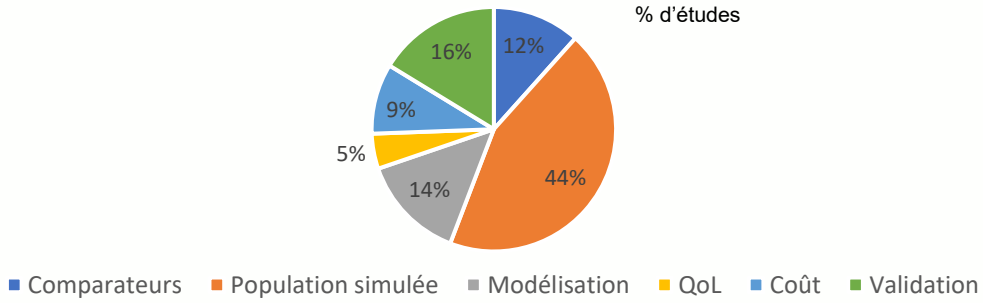
- **Réserves importantes** : 57%

Population simulée : absence de données permettant de vérifier la transposabilité de la population simulée à la population française ou les données renseignées ne permettent pas de vérifier la transposabilité

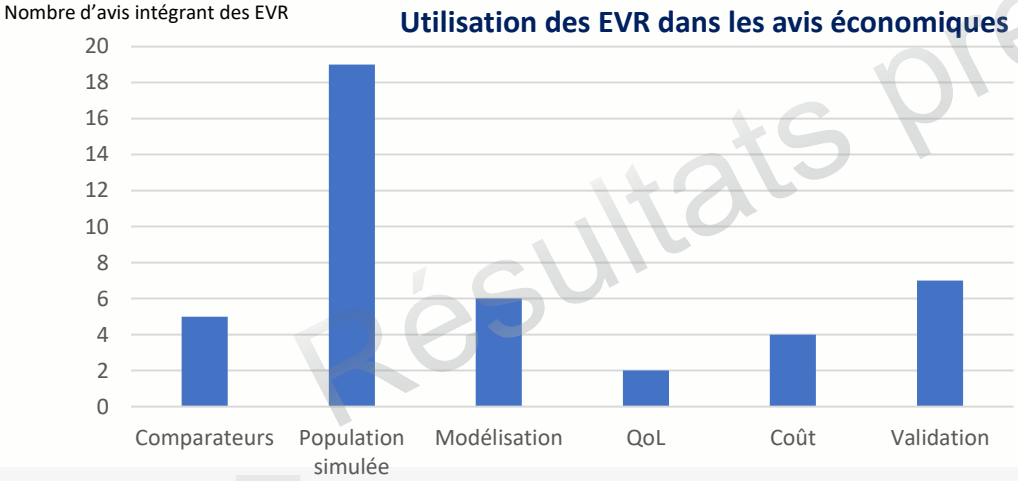
Résultats préliminaires

Focus sur les médicaments orphelins

Répartition de l'utilisation des EVR dans les avis économiques



Utilisation des EVR dans les avis économiques



21% (23/112) de médicaments orphelins

- **Population simulée** : 83% (19/23) des avis intègrent des EVR pour renseigner la population simulée. Les critiques principales portent sur l'absence de données françaises, la documentation insuffisante ou défaut de transposabilité au niveau de la population de l'indication.

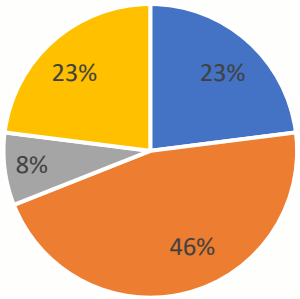
- **Validation** : 38% (7/23) des avis intègrent des EVR pour la validation externe des données de survie du bras comparateur. Données principalement associées à des réserves/incertitudes liées à un **défaut de transposabilité ou à l'absence de données à long terme**

Résultats préliminaires

Focus sur les dispositifs médicaux

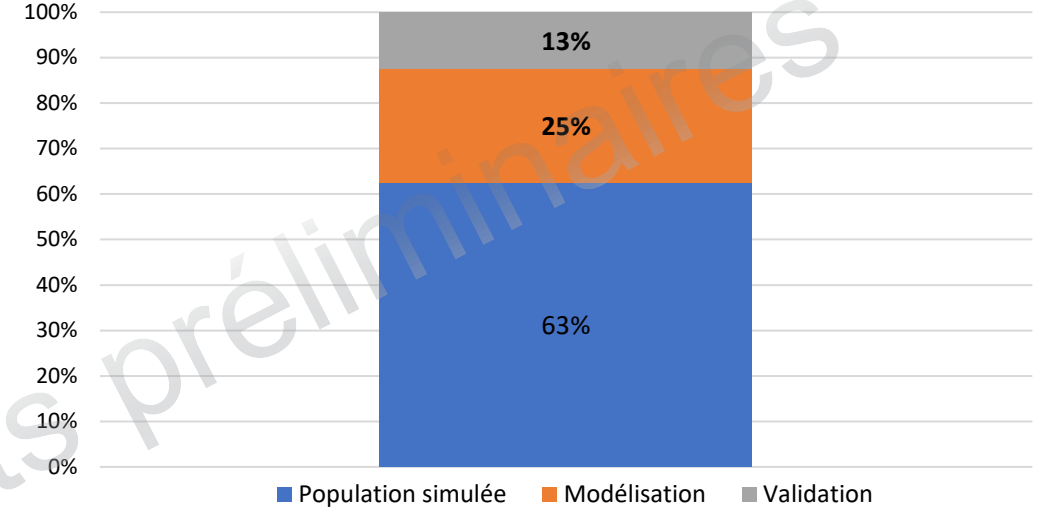
13% de DM (14/112 avis) dont **43%** (6/14 avis) utilisent des EVR

Répartition des aires thérapeutiques



Autre ■ Cardiologie ■ Infectiologie ■ Oncologie

Utilisation des EVR dans les avis des DM



- **Recul insuffisant en termes de nombre de dossiers ne permettant pas de réaliser une analyse détaillée à l'instar des médicaments**
- **Utilisation principale** : vérification de la transposabilité de la population simulée à la population de l'indication
- Peu de critiques et/ou de réserves émises sur les EVR

Résultats préliminaires

…Quid des réévaluations ?

Demandes de réévaluations formulées par le CEPS ou dépôt à l'initiative de l'industriel

Proportion très faible : 3,6% -> 4 avis : réévaluations identifiées entre 2016 et 2021

- 1 avis validé utilisant des nouvelles données cliniques plus récentes, de phase III.
- 3 avis invalidés pour les raisons suivantes :
  - Non utilisation de données d'une EVR disponible
  - Absence de documentation de la méthode d'obtention des données intégrées dans le modèle à partir d'une EVR
  - Design non comparatif de l'EVR utilisé pour renseigner l'efficience en pratique courante française et données de qualité de vie non exploitables

….Et les autres aspects méthodologiques

- **Un très faible nombre d'avis intègre des aspects méthodologiques :**
  - Le report des données manquantes et leurs méthodes d'imputation sont rarement renseignés **(<1%** des dossiers) ;
  - Les facteurs de confusion potentiels sont généralement insuffisamment documentés (**4,5%** des dossiers) → bras comparateur externe était utilisé (contexte d'essais mono-bras) ;
  - La documentation du choix et de la représentativité des études incluses dans la validation externe des modèles (extrapolation de la survie du bras contrôle) et l'estimation des scores d'utilité.

3

Évaluations économiques produites au sein de la HAS : 2014 - 2021

Exemples d'évaluations économiques

Exemple 1 : PR

- **Saisine** : DSS – CEPS
- **Collaboration**: Université de Sheffield, Université de Mc Gill, Société française de Rhumatologie (SFR)

- **Évaluation économique** des séquences de traitements biologiques et synthétiques ciblés pour les patients atteints d'une PR modérée à sévère après un échec au MTX
- **Stratégies comparées selon les classes thérapeutiques**
  - Stratégies : séquences de traitement
  - 5 classes (biologiques), une classe (synthétique) et une classe (synthétique et ciblée)
- **Publication :** avril 2019

Exemple 2 : IRCT

- **Saisine** : CNAM et DGOS
- **Collaboration**: Agence de biomédecine, Hospices Civils de Lyon (HCL)

- **Évaluation économique** du parcours de soin d'un patient en IRCT, dans tous les aspects de la prise en charge (épuration extra-rénale ou greffe rénale)
- **Stratégies comparées selon les sous-populations d'analyse** :
  - Trajectoires observées dans les données REIN
  - Hypothèse : patients pris en charge en hémodialyse en centres qui pourraient bénéficier d'autres modalités de traitement
  - **Publication** : Octobre 2014

- **Outils** → modèles de décision : analyse des séquences de traitements (**EX1**) et un pilotage de l'offre des soins (**EX2**)
- Les résultats et les recommandations doivent être interprétés **en fonction de l'incertitude spécifique** à chaque étude

Exemples d'évaluations économiques

Exemple 1 : PR

- 4 méta-analyses (HAS & NICE) + RCTs
- Données de vie réelle françaises :
  - Cohorte **ESPOIR** : 2000 -2018
  - Essai **pragmatique** : Gottemberg *et al,* 2016
- Données de vie réelle internationales : Cohorte **BSR** + Registres internationaux

- Permet le choix d'1 modèle de micro-simulation en temps discret (*DICE*)
- **ESPOIR &** Gottemberg *et al* (2016): *« Time to first switch »* et « *Time to second switch* »
- **ESPOIR** : Estimation des scores d'utilité (EQ-5D-3L et SF-6D)
- **Registres internationaux** : profils des EI

Exemple 2 : IRCT

- Essentiellement des données de vie réelle française
  - Registre **REIN**
  - Données **SNIIRAM**

- Permet le choix d'1 modèle à compartiments en temps continu
- **Registre REIN :** trajectoires pour estimer les taux de transition entre les modalités de traitement et vers le décès.
- **Données du SNIIRAM** chaînées aux données du PMSI (ex. coût mensuel pour un patient prévalent)

Exemples d'évaluations économiques

Exemple 1 : PR

Limites

- Consommation des ressources :
  - Données manquantes
- Prescriptions des traitements de fond synthétiques ciblés :
  - Faibles fréquences au moment de l'analyse économique

Perspectives

- Projet SFR/SNIIRAM
  - Comparer les données ESPOIR et SNIIRAM
  - Évaluer l'incidence des comorbidités et les coûts de prise en charge et les comparer à une population sans PR appariée et tirée au sort dans un échantillon représentatif du SNIIRAM

Exemple 2 : IRCT

Limites

- Ancienneté des données utilisées liée à l'accessibilité des bases et au temps nécessaire pour les différentes analyses
- Absence de données sur la qualité de vie

Perspectives

- Développer, en complémentarité du registre REIN, un « Datamart » regroupant des données économiques relatives à la prise en charge de l'IRCT alimenté régulièrement par le SNIIRAM

4

Questions pour l’atelier

Questions pour l'atelier

1. **Faudrait-il formuler des recommandations appropriées à l'utilisation des EVR dans l'évaluation économique dans les guides méthodologiques ?**
2. **Comment peut-optimiser l'amélioration des demandes de données complémentaires dans les avis économiques de la HAS ?**
3. **Avez-vous identifié d'autres atouts ou limites liés à l'utilisation des EVR optimisant l'évaluation économique ?**
   - Médicaments
   - Dispositifs médicaux
   - Programmes de santé publique
4. **Autres questions**

Intégration des études en vie réelle dans l'évaluation économique

Session 3:
Défis méthodologiques

Atelier CES HAS
7 octobre 2022

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège des Economistes de la Santé

Sommaire

Quelques questions méthodologiques concernant:

1. Paramètres d'efficacité p4

2. Valeurs d'utilité associées aux états de santé p12

3. Coûts associés aux états de santé p18

Discussion p21

Contexte

Deux usages principaux des données de vraie vie dans les évaluations médico-économiques:

- Estimation ou calibration de paramètres pour alimenter les modèles
- Validation externe des prédictions des modèles

Trois principaux paramètres d'intérêt pour les modèles d'efficience:

- Efficacité
- Valeurs d'utilité associées aux états de santé
- Coûts associés aux états de santé

Quelques questions méthodologiques concernant ces paramètres se posent lorsqu'on utilise des données de vie réelle

1

Paramètres d’efficacité

Validité interne et externe

Validité interne

- Assurer une bonne validité interne, c'est concevoir, mettre en œuvre et exploiter une expérience de façon à « limiter autant que faire se peut les biais imputables aux instruments de collecte ou de traitement des données »

Validité externe d'une expérience scientifique :

- Capacité de ses conclusions à être généralisées à des contextes non-expérimentaux.

  Une expérience a une grande validité externe quand ses résultats permettent de comprendre des phénomènes **n'étant pas limités aux seules conditions expérimentales**. À l'inverse, elle manque de validité externe si les conclusions que l'on peut en tirer ne sont valables que pour des conditions expérimentales restrictives.

Validité interne : rôle de l'essai clinique classique randomisé contrôlé

Validité externe : transposabilité de l'essai clinique dans la population dans laquelle le produit sera utilisé

Reference: Rothwell PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. PLoS Clin Trials. 2006 May;1(1):e9.

Ajustement de l'effet traitement

- Les essais pivots portent sur des populations très sélectionnées en termes de caractéristiques des sujets : âge, sexe (femmes en âge de procréer), comorbidités, ..
- Les patients traités en vraie vie sont parfois très différents : plus âgés, avec plus de comorbidités…
- Ces caractéristiques peuvent modifier l'effet du traitement
- Les études en vraie vie permettent l'ajuster l'effet traitement:
  - A partir d'études d'efficacité comparative en vie réelle à condition de contrôler les biais
  - En redressant les résultats de l'essai par ajustement sur la distribution des caractéristiques des sujets réellement traités en vraie vie

Literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples

Cf. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. Trials. 2015 Nov 3;16:495. Open Acess

The majority of studies (n = 37 [71.2 %]) explicitly concluded that RCT samples were not broadly representative of real-world patients and that this may limit the external validity of the RCT

Paramètres d'efficacité : comment appliquer les résultats des essais cliniques à la population traitée

- **Ajustement / redressement pour des différences identifiées:**
  - Comparaison des caractéristiques des sujets traités dans les essais à celles de la population cible
  - Contextualisation des populations : facteurs de risques, mode de vie, prise en charge, facteurs environnementaux
  - Relation entre des caractéristiques / éléments qui seraient différents et l'efficacité et s'il existe une telle relation

    ➔ Ajustements / redressements …
- **Calage / calibration des outcomes: l'exemple de l'extrapolation de la survie:**
  - Par comparaison à des données de vraie vie
  - En combinant les données de l'essai et des données de vraie vie

Exemple de calage pour transposer des données étrangères au contexte français

Modèle médico-économique

- L'alirocumab (Praluent®) : anticorps monoclonal dans hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale)
- Données d'efficacité des essais cliniques sur la cholestérolémie ont permis d'estimer l'effet relatif du produit sur les évènements CV
- Le risque de base a été estimé à partir de populations anglosaxonnes (UK THIN) et aux Pays Bas

Adaptation de THIN au contexte français

- French paradox : à profil patients identique les risques d'évènements cardiovasculaires sont plus faible en France qu'en Grande Bretagne et aux Pays Bas
- Les probabilités d'évènements CV doivent donc être recalibrés à partir de travaux ayant rapporté le ratio France / Framingham des évènements
  - Laurier et al : RR=2
  - SUVIMAX : RR=2
  - Equation SCORE : RR=1.5 à 2
  - Cohorte PRIME RR=1.79 à 2.35
- Utilisation d'un score de calibration de 1.75 (1.5 à 2 pour les analyses de sensibilité)

* Le recours à des fonctions de risques existantes (Framingham, SCORE) n'a pas été possible en raison de leur validité qu'en prévention primaire et de l'impossibilité de les appliquer à la population Hfhe

** M.F. Mohrschladt a, R.G.J. Westendorp a, J.A. Gevers Leuven a,b, A.H.M. Smelt a, Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 172 (2004) 329–335

Exemple de calage pour transposer des données étrangères au contexte français

- La calibration des risques initiaux entre le Royaume-Uni et la France a un impact important sur les RDCR
- Le choix fait par les auteurs de diminuer la fréquence des événements CV par un coefficient de 1,75 est en défaveur du produit
- En l'absence de calibration, les risques d'évènements CV sont plus élevés, ce qui est favorable à l'alirocumab (Praluent®) du fait d'un nombre d'évènements évités plus important:
  - L'absence de calibration diminue le RDCR de -25% à -38%, selon la population

Avis d'efficience de Praluent® (alirocumab)
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/praluent_12042016_avis_efficience.pdf

Extrapolation: positionnement du problème

- Critère d'efficacité = Nombre <u>moyen</u> d'années pondérées par la qualité de vie (= CUA) ou non (= CEA)
- Horizon « vie entière » → extrapolation +/- longue des données de l'essai (idem pour les probabilités de transition dans les modèles d'aide à la décision)

Questions méthodologiques :

- Sur les données observées ($t \leq t_{max}$)
  - Choix et qualité d'ajustement du modèle paramétrique (+/- flexible) [critères statistiques]
- Pour l'extrapolation ($t > t_{max}$)
  - Quel apport des RWD ? (en fonction de l'importance de la censure)

Estimation ou calibration des paramètres du modèle (1)

- Source de données externes ? (autres essais avec un suivi plus long (≠ RWD), registres épidémiologiques, cohortes de patients, population générale (tables de mortalité toutes causes ou par cause)

- Modélisation des risques de mortalité dans les différentes populations ? (risques proportionnels ou additifs, mortalité toutes causes ou mortalité spécifique, modèle de guérison, persistance de l'effet du traitement)

- Sources de données multiples :
  - Besoin de modèles plus flexibles (spline)
  - Recours de plus en plus fréquent aux méthodes bayésiennes

Cf. Jackson C, Stevens J, Ren S, Latimer N, Bojke L, Manca A, Sharples L. Extrapolating Survival from Randomized Trials Using External Data: A Review of Methods. Med Decis Making. 2017 May;37(4):377-390. doi: 10.1177/0272989X16639900. Open Access

Estimation ou calibration des paramètres du modèle (2)

Comment rend-t-on compte de l'incertitude liée à l'extrapolation?

- Modèles paramétriques → analyses de sensibilité
- Incertitude structurelle → choix du degré de flexibilité
- Estimation conjointe de l'ensemble des paramètre du modèle +/- requise pour une caractérisation correcte de l'incertitude dans le modèle
- Analyse en scénarios pour la persistance de l'effet du traitement (ex. NICE)

Validation externe des prédictions du modèle

- Le choix du modèle d'extrapolation ne dépend pas uniquement de considérations statistiques (épidémiologie de la maladie, mode d'action du médicament, avis d'experts…)
- Validation +++ des résultats du modèle / données disponibles (ex. comparaison des probabilités conditionnelles de décès estimées vs observées, en fonction du temps)

Cf. Guyot P, Ades AE, Beasley M, Lueza B, Pignon JP, Welton NJ. Extrapolation of Survival Curves from Cancer Trials Using External Information. Med Decis Making. 2017 May;37(4):353-366. doi: 10.1177/0272989X16670604. Open Access

2

Valeurs d’utilité associées aux états de santé

Valeurs d'utilité à partir de données en vraie vie

L'essai pivot ne comporte pas de recueil PROs (EQ-5D) ou sur un horizon temporel trop court. Il est nécessaire de recourir à des données d'utilité représentatives de la vraie vie:

Cas 1: Recueil prospectif dans la population d'intérêt

Cas 2: Données d'utilité issues d'une étude (en vie réelle)

Cas 3: Données d'utilité issues de la littérature

Cas 1: Recueil prospectif en vraie vie

- Cas idéal où l'on peut décider des critères de sélection de la population, du questionnaire, du rythme de recueil, d'un éventuel enrichissement pour certains événements cliniques (effets secondaires, rechutes…)
- Mais :
  - Problème de faisabilité si pas anticipé suffisamment, surtout pour avoir des données de suivi
  - En pratique, peu réaliste d'avoir initié ce type d'études avant l'AMM?

Cas 2: Données (déjà collectées) d'utilité issues d'une étude en vie réelle

- Données d'utilité (EQ-5D) dans la population d'intérêt pour des patients français:
  - Si population étrangère, l'hypothèse que l'état de santé prime sur l'effet pays est-elle acceptable?
- Données manquantes importantes à mesure que le suivi s'allonge et que l'état de santé des patients se dégrade ➔ estimations biaisées
- Quelles méthodes d'estimation des valeurs d'utilité: analyse en cas complets (sans prise en compte des données manquantes) versus modèles mixtes
- Dans le cas d'une approche par mapping à partir de données de qualité de vie issues d'une étude en vie réelle:
  - Arbitrage entre avantage d'utiliser des données de vie réelle et désavantage des problèmes méthodologiques liés au mapping

Cas 3: Données d'utilité issues de la littérature

- Sélection d'une seule étude en population française (souvent pas le choix) ou plusieurs études (sélection? consolidation?). Quid des études étrangères?
- Publications « en vie réelle » portent sur des populations variées (ex: associations de patients, séries ou registres hospitaliers..) ➔ Biais de sélection si les participants ont un meilleur/pire état de santé que la population d'intérêt
- Qualité de l'étude : pertinence de la périodicité du recueil, gestion des données manquantes, questionnaire utilisé, ajustement et choix des co-variables…
- Limite = disponibilité des informations. (quelles informations disponibles dans la/les publication(s) pour une utilisation secondaire ?)

Valeurs d'utilité en vraie vie: en résumé

- En pratique peu d'études françaises disponibles
- **Besoin de valeurs d'utilité de référence minimisant les biais:**
  - Avec un échantillon « représentatif » (quels critères?): invitation via l'assurance maladie et/ou en adossant un projet à la cohorte CONSTANCES
  - En menant une étude transversale ciblant certaines pathologies pour établir des valeurs de référence pour les patients prévalents (distribution des valeurs d'utilité par âge et sexe) sans distinction du stade/sévérité: validité externe
  - En menant une étude transversale ciblant quelques maladies à différents stades/niveaux de sévérité: estimation de valeurs d'utilité de référence
  - En menant une étude longitudinale pour tenir compte de la variation des valeurs d'utilité à l'intérieur d'un état de santé

3

Coûts associés aux états de santé

Coûts associés aux états de santé estimés à partir du SNDS

- Le SNDS est parfois utilisé dans les soumissions HAS pour l'estimation de certaines composantes de coûts mais peu fréquemment (cf. session 2)
- **Besoin de valeurs de référence (comme à l'étranger) pour certains coûts unitaires** pour les évaluations médico-économiques:
  - **2014: Atelier CES-SFES-HAS** sur la standardisation des coûts unitaires
  - **2022: Projet Movie** (Méthode et Outil de Valorisation pour la Médico-Economie) à partir de l'EGB, projet coordonné par Christel Castelli et financé par le Programme de Recherche Médico-Economique (DGOS):
    - Objectif: établir un référentiel de coûts unitaires estimés à partir de l'EGB (consultations, imagerie, transports, indemnités journalières, soins infirmiers…)
    - Méthode: EGB 2018, cahier des charges, validation croisée du requêtage à la production des résultats par binômes
    - Projet associant 10 équipes de recherche

Coûts associés aux états de santé estimés à partir du SNDS

- **Complexité** de la base du SNDS : évolutions et simplifications nécessaires des tables
- **Identification de la population cible** en l'absence de variables clinico-biologiques
- Nécessité de disposer d'études de **validation des algorithmes** d'identification des populations d'intérêt
- **Standardisation des méthodes de calcul des coûts** **par cycle et par état de santé:** composantes de coûts, routines de calcul validées,
- **Méthodologie de calcul de coûts longitudinaux (modèles dynamiques):** Données parfois censurées selon les pathologies (ex: coût d'un état post rechute). Calcul d'un coût dépendant du temps ou prise en compte de la censure dans l'estimation

4

Discussion ouverte à tous

Questions aux participants

- Quels besoins de standardisation des méthodes d'estimation (valeurs d'utilité et coûts par pathologie)?
- Quels besoins pour les données de référence (valeurs d'utilité et coûts par pathologie)?
- Comment accroitre le recours à des données d'utilité issues d'études en vie réelle:
  - Comment augmenter le recueil du questionnaire EQ-5D dans ces études ?
  - Comment augmenter la qualité de la collecte ?
  - Comment augmenter la réutilisation de ces données/résultats (accès aux données individuelles, informations disponibles dans les articles) ?