



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation et technologies innovantes:



Dr François Meyer
Conseiller du Président, HAS



01

Introduction

Quelques définitions Source: TILF-CNRS

- **Innover = Introduire du neuf dans quelque chose qui a un caractère bien établi.**
 - Dans le domaine de l'industrie et des affaires. *Capacité d'innover et d'investir. « L'entrepreneur innove parce qu'il attend de cette initiative une élévation de son profit »* (PERROUX, Écon. XX^e s., 1964, p. 632).
- **Innovation = Action, fait d'innover**
 - Dans le domaine de l'industrie et des affaires. « *Que sera cette innovation : une nouveauté éventuellement toute temporaire et funeste à une clientèle finalement subjuguée, ou une nouveauté propice à l'augmentation durable du produit réel global mis à la disposition de la collectivité? »* (PERROUX, Écon. XX^e s., 1964, p. 454).

Définitions (suite)

- **Progrès:**
 - Mouvement en avant, Accroissement quantitatif ou intensif d'un phénomène.
 - Processus évolutif orienté vers un terme idéal.
« Despote conquérant, le progrès technique ne souffre pas l'arrêt. Tout ralentissement équivalant à un recul, l'humanité est condamnée au progrès à perpétuité. »

Alfred Sauvy

Définitions (suite)

- **Obsolescence**

- Évolution tendant à rendre (quelque chose) périmé.
- ÉCON. Diminution de la valeur d'usage d'un bien de production due non à l'usure matérielle, mais au progrès technique ou à l'apparition de produits nouveaux.
- Obsolescence programmée ?



Définitions (suite)

- **Incertitude**

- Caractère d'imprécision d'une mesure, d'une conclusion.
- Quantité mesurant la limite de l'erreur éventuelle pouvant affecter une mesure
- Impossibilité dans laquelle est une personne de connaître ou de prévoir un fait, un événement qui la concerne; sentiment de précarité qui en résulte.
 - *incertitude affreuse, cruelle, pénible, poignante; angoisse, tourments de l'incertitude; être dévoré, malade d'incertitude; laisser, être dans l'incertitude; l'incertitude accable, dévore, pèse, plane...*

L'évolution de l'innovation est-elle adaptée ?

- **Influence des réglementations:**
 - l'innovation mal prise en compte par une évaluation figée par un cadre réglementaire ?
- **L'exemple de la toxicologie (débat sur les OGM)**
 - Critères pour la prise de décision et l'évaluation définis dans cadre réglementaire: toxicologie réglementaire
 - « Il faut une **toxicologie scientifique** pour conduire des recherches dont l'un des résultats peut être la mise en cause des normes de la toxicologie réglementaire, en démontrant qu'il faut les changer pour prendre en compte des risques nouveaux ou mal couverts par les normes existantes.
 - Cette voie de recherche doit mettre en place des **expériences concluantes, et donc avec des moyens** d'exploration supérieurs aux normes expérimentales de la toxicologie réglementaire.

<http://sciences.blogs.liberation.fr/home/2013/12/ogm-larticle-de-g-e-s%C3%A9ralini-r%C3%A9tract%C3%A9.html>



02

Evolution des méthodes d'évaluation

Quelles adaptations de l'évaluation?

Méthodes d'évaluation des données cliniques

- **Benefit-risk initiatives**
 - EMA Benefit-Risk methodology project
 - PhRMA BRAT Framework and UMBRA Initiative
 - ISPOR Risk-Benefit Management Working Group
 - Consortium on Benefit-Risk Assessment (COBRA)
 - European Federation of Statisticians in Pharmaceutical Industry (EFSPI) Benefit-Risk SIG
 - IMI-PROTECT Benefit-Risk Integration and Representation Project

D. Ashby A Benefit-Risk Analysis of using Formal Benefit-Risk Approaches for Decision-Making in Drug Regulation

Innovative Medicines Initiative



- **Partenariat public privé Commission européenne (FP7) et EFPIA**
- **Projet PROTECT**
 - PROTECT1 (Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European ConsorTium)
“Improving and strengthening the monitoring of the benefit/risk of medicines marketed in the EU” including graphical representation of risk-benefit led by EMA with 31 public and private partners, 2009-2014

Objectif de PROTECT

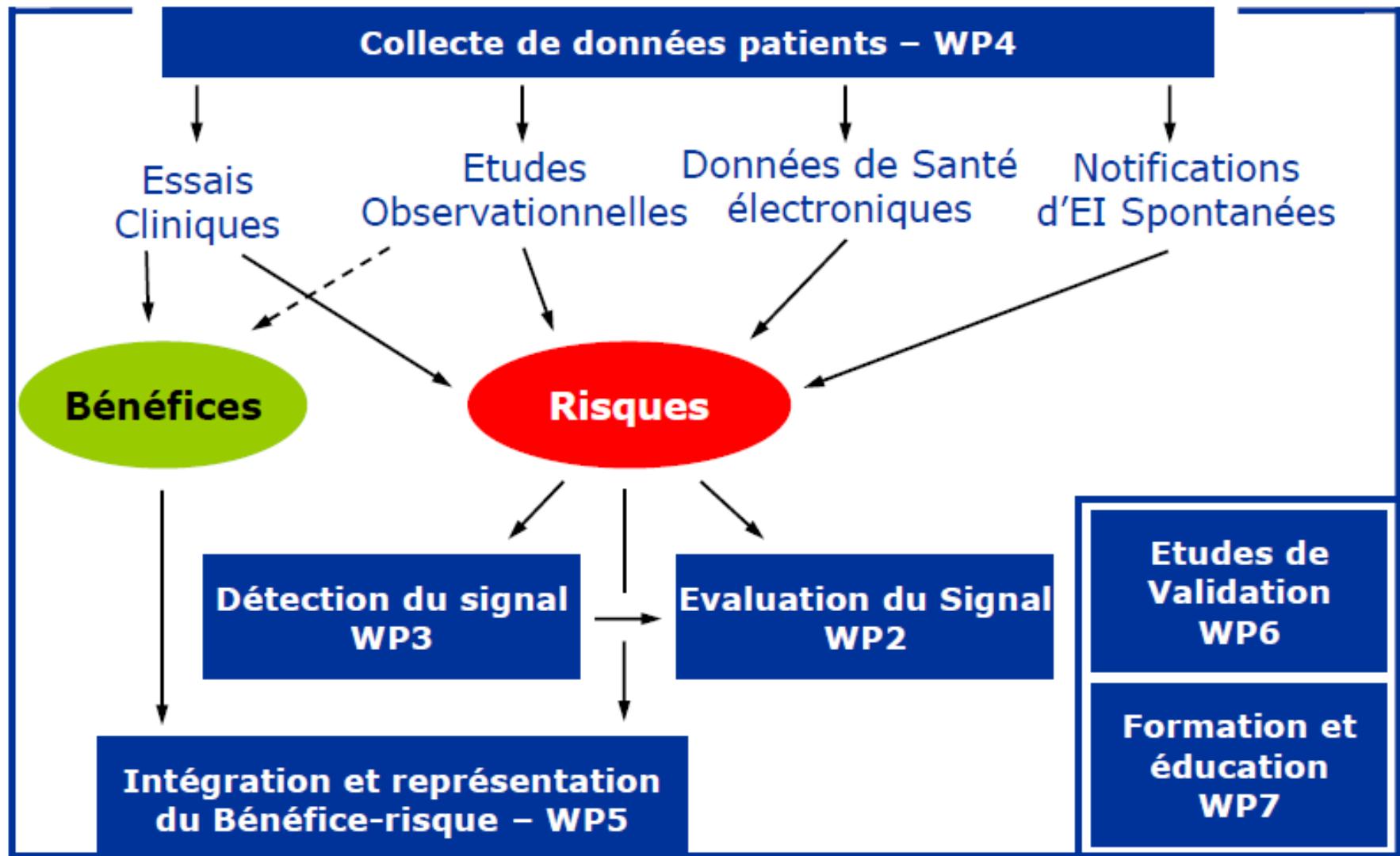
**Renforcer la surveillance du bénéfice-risque
des médicaments en Europe en développant
méthodes innovantes**

Améliorer la détection précoce et l'évaluation des effets indésirables de médicaments à partir de sources de données variées (essais cliniques, notifications spontanées et études observationnelles)

Permettre l'intégration et la communication des données sur les bénéfices et les risques

Ces méthodes vont être testées en vie réelle

Organisation du projet



WP5 Intégration et représentation du rapport bénéfices/risques

Objectifs:

- Evaluer et tester des méthodologies de l'évaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments
 - Développer des outils de visualisation des bénéfices et des risques des médicaments
- Intégrant la perspective des patients, prescripteurs, agences réglementaires et entreprises pharmaceutiques
- Depuis la période précédent l'approbation et tout au long du cycle de vie des produits

MCDA: 1) Choix des critères et pondération

- ❖ How important is each criteria relative to the others (weight)?
(capture personal preferences)

| Criteria | Bob's weights |
|---------------------------|---|
| Adjustable toasting level | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| Evenness of toasting | <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |
| Number of slots | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input checked="" type="checkbox"/> 5 |
| Price | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 |

MCDA 2) Evaluation de chaque critère (score)

| Criteria | Synthesized data toaster A | Scores |
|----------------------------------|--|--|
| Adjustable toasting level | Available, but no data on quality of adjustment (technical sheet) | <input type="checkbox"/> 0 - not available <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 - fully adjustable |
| Evenness of toasting | Excellent (technical sheet) Declines after 1 year (friend) | <input type="checkbox"/> 0 - very uneven <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 - uniformly even |
| Number of slots | 4 | <input type="checkbox"/> 0 - 1 slot <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input checked="" type="checkbox"/> 3 - 4 slots |
| Price | \$55 (technical sheet) \$50 (local store) \$40 + shipping (internet) | <input type="checkbox"/> 0 - very expensive <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 - inexpensive |

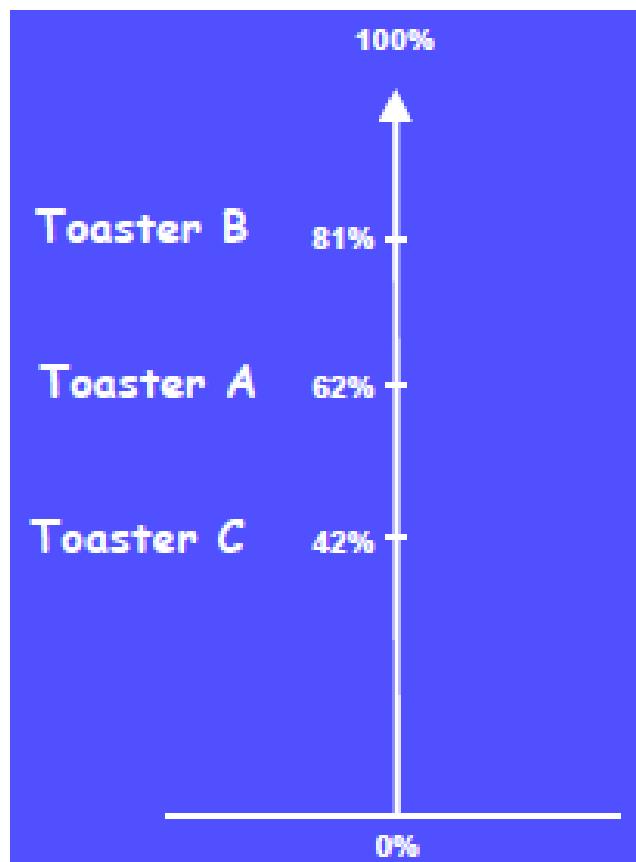
MCDA 3) Résultat pour produit A

- Linear model combining normalized weights and scores

| Criteria | Weight | Normalized weight | Toaster A | |
|---------------------------|--------|-------------------|-----------|--------------------------|
| | | | Score | Contribution to estimate |
| Adjustable toasting level | 4 | 0.29 | 1 | 0.29 |
| Evenness of toasting | 3 | 0.21 | 2 | 0.42 |
| Number of slots | 2 | 0.14 | 3 | 0.42 |
| Price | 5 | 0.36 | 2 | 0.72 |
| Total | - | 1 | - | 1.85 |

- MCDA estimate for toaster A for Bob: 0.62 (or 62%) $=(1.85/3)*100$

MCDA 4) Résultats et décision



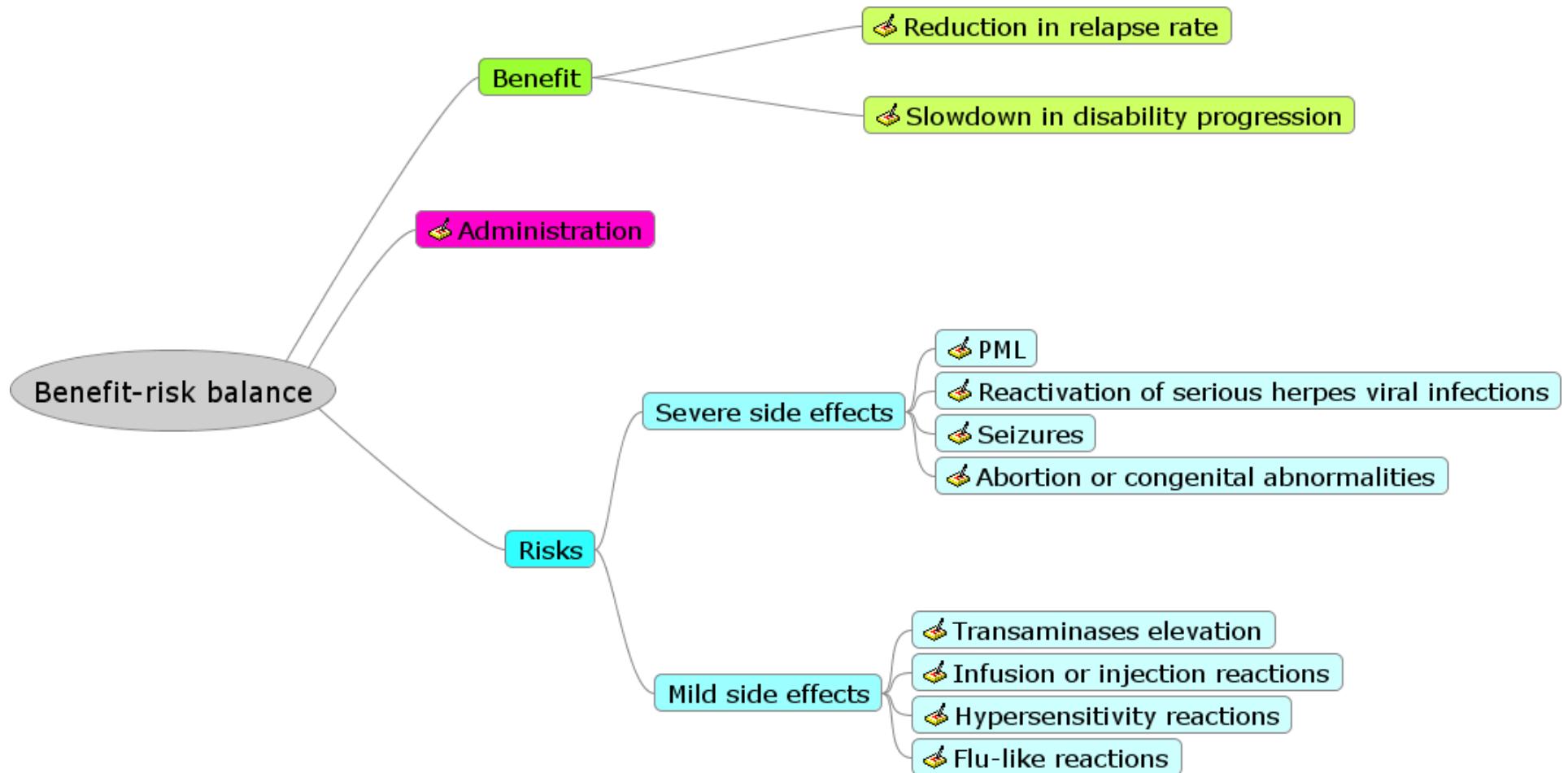
- **Choix ?**
 - Moyenne des résultats de tous les évaluateurs
 - Produit B préféré mais trop grand pour l'emplacement prévu
 - Choix du produit A

MCDA for Natalizumab (Tysabri®)

- Active drug Natalizumab
- Indication Relapsing remitting multiple sclerosis
- Regulatory history Approved 2004
License withdrawn 2005
Re introduced because
of patient demand 2006
CHMP reassessed the PML risk and
continue approval 2009
- Severe side effects Progressive Multifocal
Leukoencephalopathy
- Data source EPAR (European Medicines Agency)
- Comparators Placebo, Avonex, Copaxone

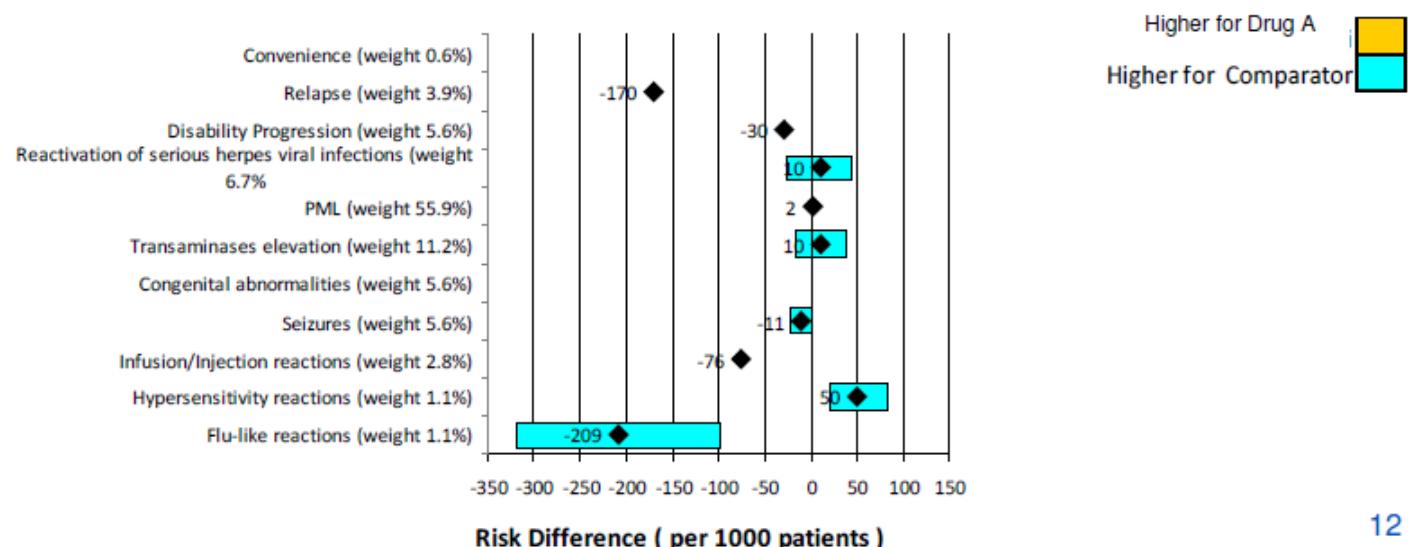
{

Choix des critères

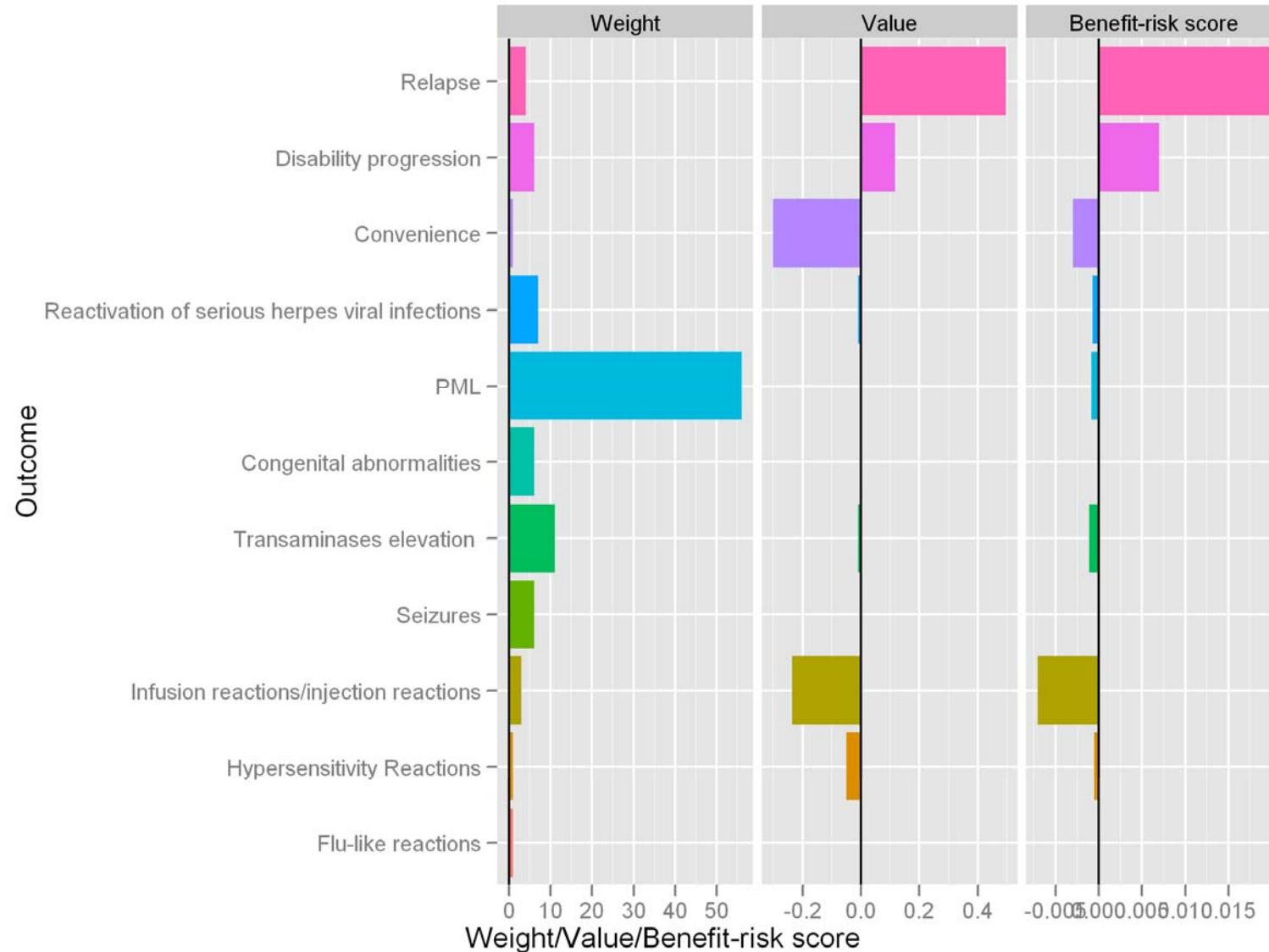


Evidence synthesis summary

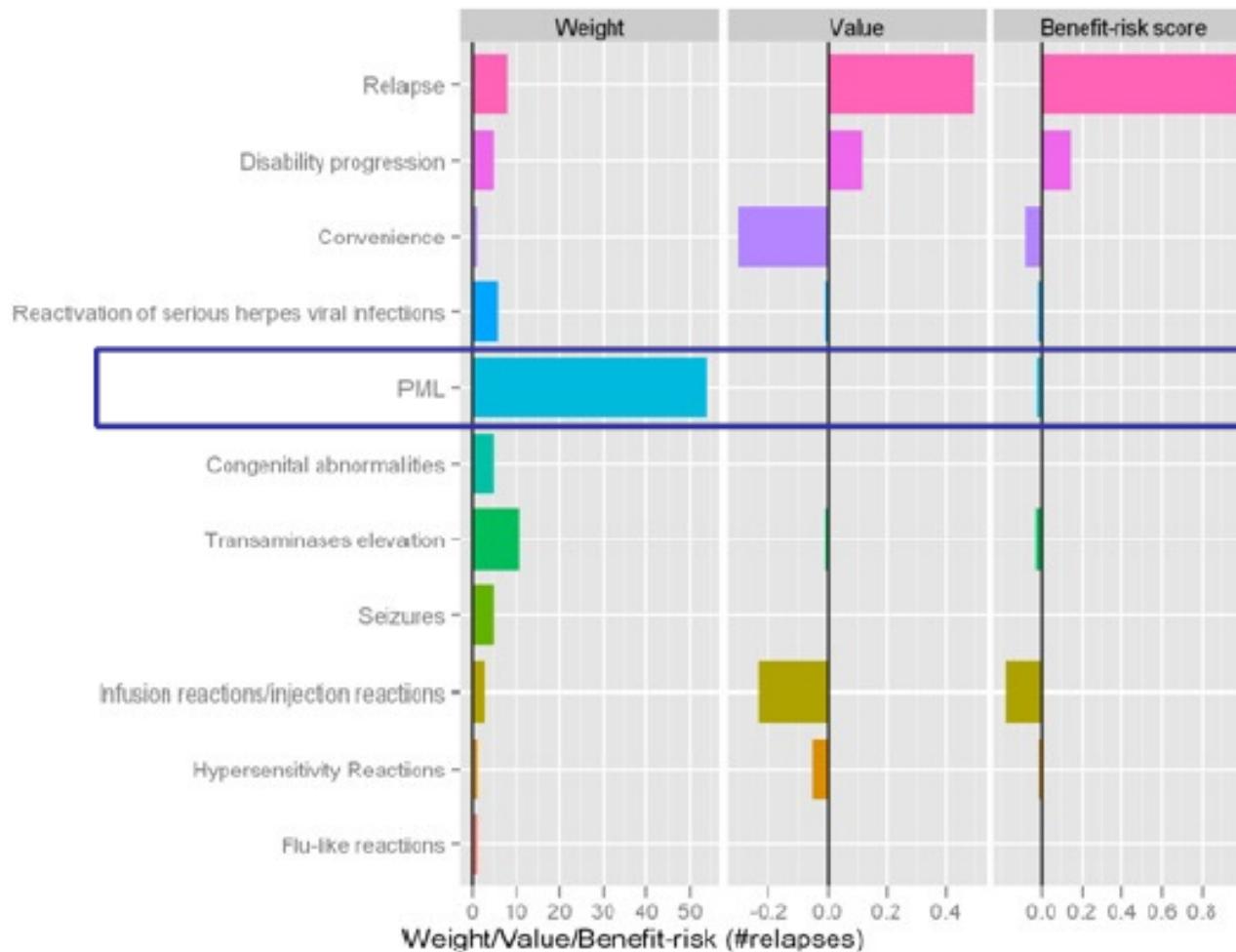
| | Outcome | Natalizumab Risk / 1000 pts | Comparator Risk / 1000 pts | Risk Difference (95% CI)/ 1000 pts |
|----------|------------------------|---|-------------------------------|---------------------------------------|
| Benefits | Convenience Benefits | Convenience (weight 0.6%) | - | - (-, -) |
| | Medical Benefits | Relapse (weight 3.9%) | 280 | -170 (-, -) |
| | | Disability Progression (weight 5.6%) | 110 | -30 (-, -) |
| Risks | Infection | Reactivation of serious herpes viral infections (weight 6.7%) | 80 | 10 (-26, 45) |
| | | PML (weight 55.9%) | 2 | 2 (-, -) |
| | Liver Toxicity | Transaminases elevation (weight 11.2%) | 50 | 10 (-16, 38) |
| | Reproductive Toxicity | Congenital abnormalities (weight 5.6%) | - | - (-, -) |
| | Neurological Disorders | Seizures (weight 5.6%) | 0 | -11 (-23, 0) |
| | | Infusion/Injection reactions (weight 2.8%) | 236 | -76 (-, -) |
| | Other | Hypersensitivity reactions (weight 1.1%) | 90 | 50 (20, 82) |
| | | Flu-like reactions (weight 1.1%) | 399 | -209 (-320, -98) |



Résultats

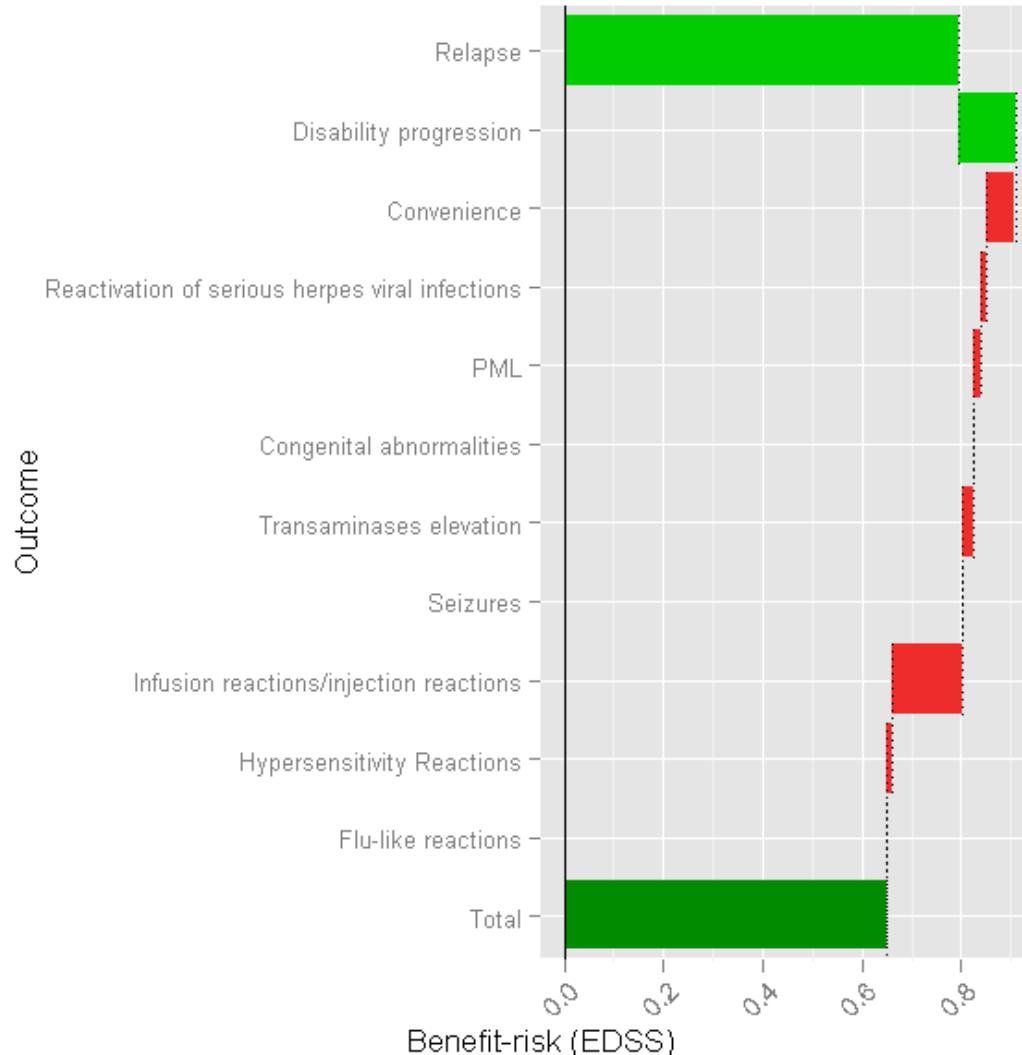


Résultats



- The Benefit-risk is the product of the weight and the value.
- Most of the Benefit-risk contribution is coming from prevention of relapses.
- Infusion site reactions are the worst risk

Résultats



- Like a horizontal bar chart, except that the end of the previous bar determines the start of the next bar
- End of the last bar gives the overall benefit-risk.
- Green = positive BR
- Red = negative BR

Oui, mais...

Tysabri: MCDA Calculating expected utility Combined all criteria (multiple outcomes)

Let S_{ij} = utility score for criterion j in alternative i

w_j = preference weight for criterion j

With constraint $\sum_{j=1}^k w_j = 1$ for k number of criteria

Then, the overall expected utility for alternative i is

$$U_i = \sum_{j=1}^k w_j S_{ij} = w_1 S_{i1} + w_2 S_{i2} + \cdots + w_k S_{ik}$$

« Les chiffres sont des êtres fragiles qui, à force d'être torturés, finissent par avouer tout ce qu'on veut leur faire dire » Alfred Sauvy

IMI conclusions (to date)

- **Benefit-risk assessment methodologies support decision making and are not intended to replace medical expertise.**
- **Patient and public involvement studies are currently being planned in a sample of MS patients:**
 - to evaluate the feasibility and compare different methods of eliciting patient preferences on the benefits and risks of treatments for RRMS
 - to evaluate the benefit-risk balance of three treatments (natalizumab, interferon beta-1a, glatiramer acetate) for RRMS using the patient preference data.

MCDA et HTA: ISPOR European Meeting Dublin November 2013

- **Plenary session: Should MCDA replace cost effectiveness analysis for evaluation of Health Care Coverage Decisions?**
 - MCDA for HTA: The Question Is Not Whether But Merely How To Do It
Rob Baltussen, The Netherlands
 - Why MCDA Should Not be Used: No Estimation of Opportunity Costs
Karl Claxton, UK
 - A Regulator's Perspective on MCDA vs. CEA for Health Care Decisions
Andrew Thomson UK



03

Evolution du cadre réglementaire ?

Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

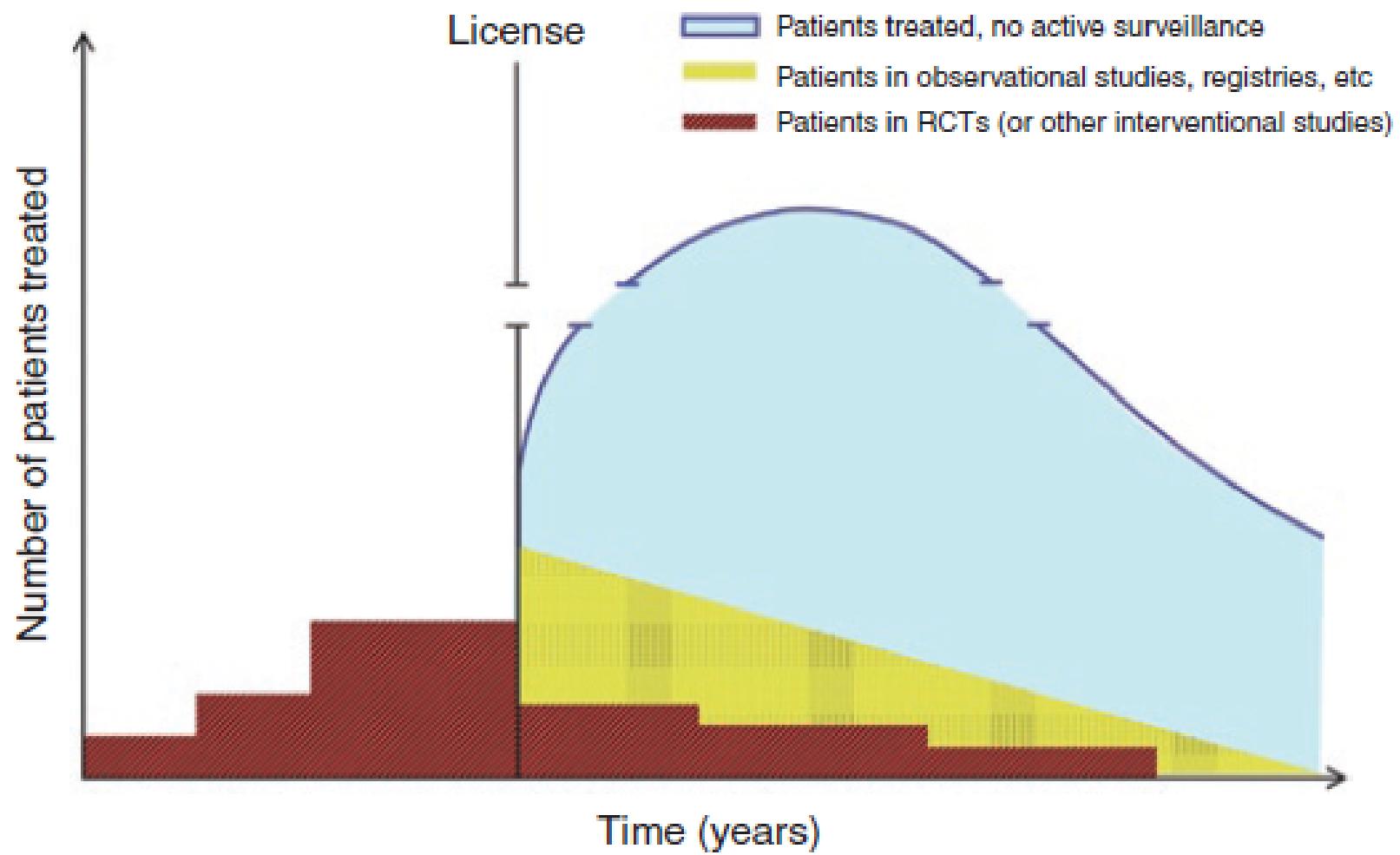
H-G Eichler^{1,2}, K Oye^{2,3,4}, LG Baird², E Abadie⁵, J Brown⁶, CL Drum², J Ferguson⁷, S Garner^{8,9}, P Honig¹⁰, M Hukkelhoven¹¹, JCW Lim¹², R Lim¹³, MM Lumpkin¹⁴, G Neil¹⁵, B O'Rourke¹⁶, E Pezalla¹⁷, D Shoda¹⁸, V Seyfert-Margolis¹⁴, EV Sigal¹⁹, J Sobotka²⁰, D Tan¹², TF Unger¹⁸ and G Hirsch²

European Medicines Agency,
MIT,
Agence Français de Sécurité
Sanitaire des Produits de Santé,
Harvard Medical School,
Novartis Vaccines & Diagnostics,
NICE,
Commonwealth Fund,
AstraZeneca,
Bristol-Myers Squibb,

Singapore Health Sciences Authority,
Health Canada,
FDA
Johnson & Johnson
CADTH
Aetna,
Pfizer,
Friends of Cancer Research, Ohio Northern
Univ. Raabe College of Pharmacy,

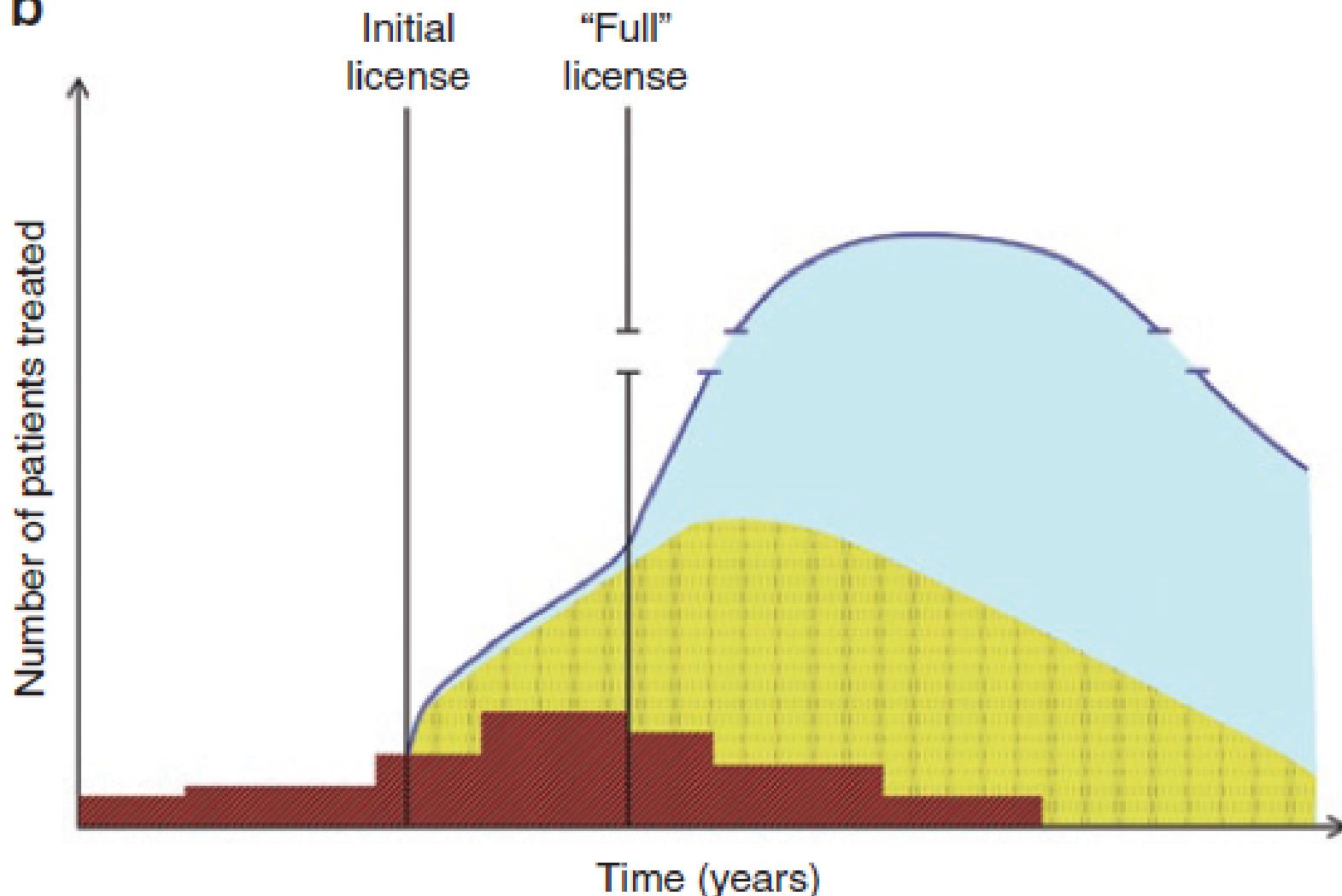
Etat actuel: une étape

a



Adaptive licensing: 2 étapes

b



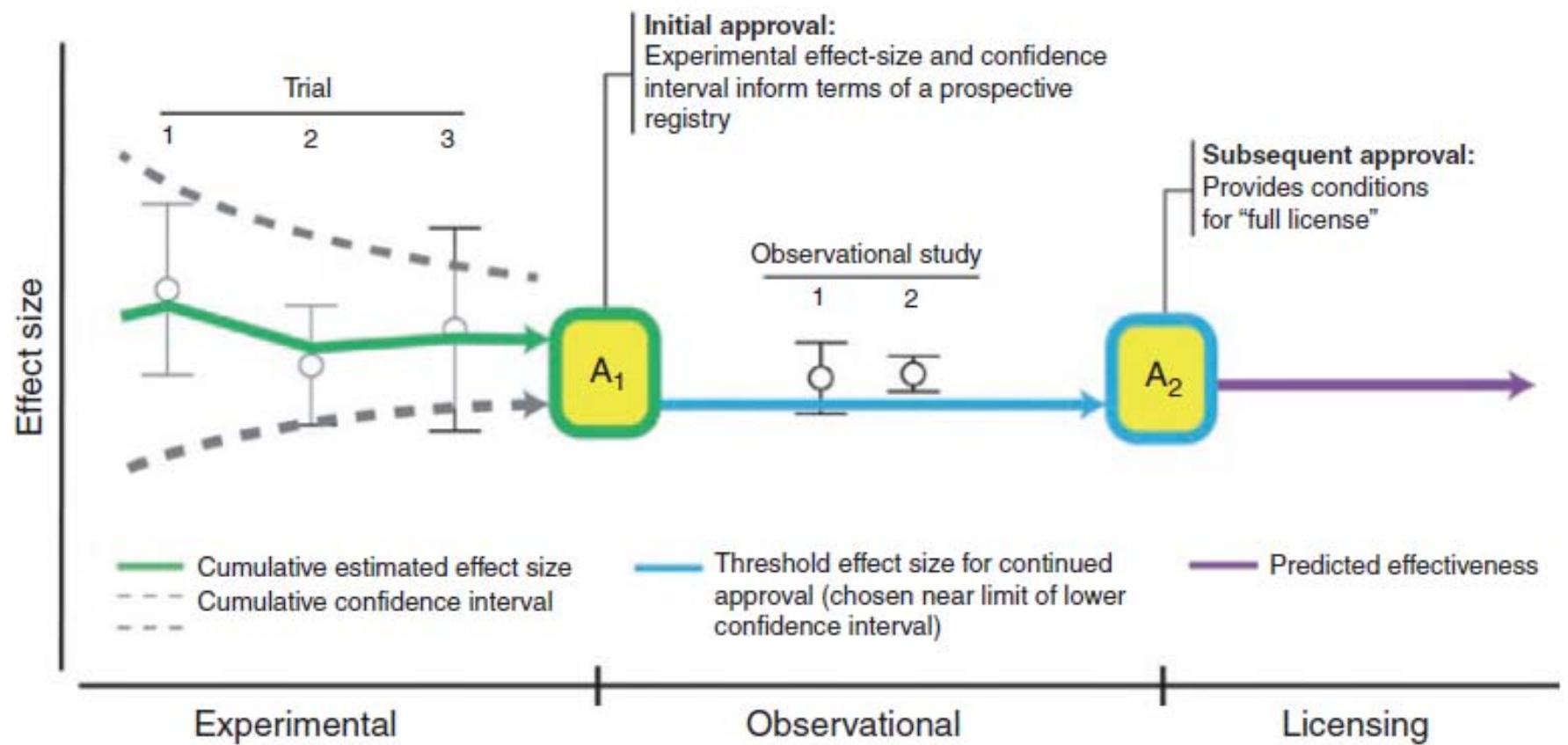
H.

Détermination d'un seuil au cours de petits essais randomisés

- The threshold approach to evidence generation when RCTs are not practically or ethically feasible after an initial license. This may apply to orphan conditions for which no proven alternative treatment exists.
 1. conduct one (or possibly more) small RCTs. Initial license granted on the basis of this limited information.
 2. Subsequent uncontrolled observational studies would aim to show that the treatment outcome under real-life conditions (e.g., mortality, time to event) remains above a pre-agreed threshold.

The threshold value itself is based on the point estimate and confidence interval obtained from the initial RCTs, and prior knowledge of outcome with, for example, best supportive care.
 3. If efficacy were thus confirmed, the drug could transition to a “full” license.
- The concept might also be applied to safety

Détermination d'un seuil



AL intérêts et limite

- **Intérêt: approche continue de l'évaluation**
 - Cycle de vie complet ? Repérage de l'obsolescence ?
- **Limite: possibilité de contrôle de la diffusion après première autorisation**
 - Impossible dans de nombreux cas (exemple: nouveau traitement de l'obésité)
- **Surtout applicable à des affections très sévères sans alternative avec une petite population**
 - Maladies rares
 - Transposables aux dispositifs médicaux ?
- **Réticence des payeurs**
 - Prises en charge dérogatoires ou adaptées existent déjà



03

**Promouvoir un
dialogue précoce**

HTAi Policy Forum 2013



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, VALUE-BASED DECISION MAKING, AND INNOVATION

Chris Henshall

University of York

On behalf of the HTAi Policy Forum

Tara Schuller

Health Technology Assessment International

Policy forum = représentants de l'industrie, d'institutions HTA
Une réunion annuelle, publication des débats

International Journal of Technology Assessment in Health Care, 29:3 (2013)



HTAi Policy forum proposals



1. Promote the development of a general framework for the **definition and assessment of value** by HTA/coverage bodies and regulators
2. Promote development of **disease-specific guidance** for industry from regulators and HTA/payer bodies on measures to capture value for specific conditions, building on GPC Pilot Alzheimer's Guidance and EUnetHTA
3. Further develop joint **scientific advice** for industry from HTA/payer bodies and regulators.
4. Explore development of a framework **for progressive licensing**, usage, and reimbursement
5. Promote work to better adapt **HTA and coverage and procurement approaches** to medical devices.

Multi HTA early dialogues

Current process

Main characteristics of the multi-HTA EDs:

- Confidential
- Non binding
- For new products with expected added benefit
- One indication per procedure

Main procedural steps:

- Letter of intent for selection
- Briefing book
- Face-to-face meeting

Content of the Briefing book:

- Development strategy, cost-effectiveness studies: planned studies
- Prospective questions and company's position for each question relevant to the development plan

Multi HTA early dialogues

Current process - Timelines

D0 = Face to face meeting

- D-60: Briefing book sent to participating HTA bodies
- D-45: Teleconference between HTA bodies before FTF meeting to identify missing information in the dossier
 - ▶ list of issues to be addressed by the company either in writing and/or at the FTF meeting
- D-30: Clarification by the company sent to HTA bodies
- D-7: HTA bodies send written answers to company's questions

Multi HTA early dialogues

Current process – Timelines

D 0: Early Dialogue FTF Meeting

- Preliminary discussion (without the company) on key issues
 - ▶ agreement and possible disagreements among HTA bodies
- FTF meeting with the company and HTA organizations – 3hrs
 - ▶ Each question discussed by each HTA body
 - ▶ Open dialogue, discussion on alternative approach
- Conclusions (without the company)

D+7: Detailed minutes

- including common answers/positions and positions of each HTA body on each question
- to be provided by the company, validated by all participants

Multi-HTA Early dialogues

JA2 WP7 ED pilots

10 EDs: 2 pre-pilots in 2012 / 8 pilots in 2013 (all on drugs)

- Coordinated and hosted by HAS, France
- **HTA participants:** AIFA, ASSR, IQWIG, GBA, NICE, HVB, CVZ, KCE/INAMI, GYEMSZI, TLV and HAS
- **EMA invited as observer**
- **All documents remain confidential** (unless explicit company's request)
- Various therapeutic fields
- Small and big companies
- One or 2-day FTF meeting (one product/day)
- Successful experience: improvement of collaboration between partners and process **efficiency**

Next step: additional EDs (2014)

EC Call for tender 2013

- **In addition to EunetHTA EDs**
 - At least 10 EDs : 7 drugs and 3 medical devices
 - Conducted by a consortium of at least 10 HTA organizations
- **Consortium selected by the Commission**
 - Call for tender published (April), deadline for submission (June), Selection by Commission (August), Contract signed (October).
- **Selected project :**
SEED consortium

Additional EDs (2014)

SEED consortium

SEED: Shaping European Early Dialogues

- HAS (lead) + 13 partners
- Regulators, payers, patient representatives as observers.
- Sustainable process to put in place, including collaboration with EMA
- Kick-off meeting (D1): October 21, 2013
- Preliminary work : procedures and templates for Briefing Books (medicines, MDs)
- All EDs in 2014, interim report after 5 EDs

Scenarios to test

- Independent advice and
- Parallel EMA-HTA advice

Model for permanent ED activity to be proposed

SEED consortium

Procedure

- **Topics to be covered :**
 - Relative clinical effectiveness and cost effectiveness
- **Procedure**
 - Derived from the EUnetHTA procedure
 - Improvements to be proposed following completion of analysis of survey results
 - To be discussed and adopted by *SEED* partners
- **Free of charge for companies**
- **Dates of the meetings**
 - between March and December 2014

Conclusions ? Quelques points importants...

- **Les travaux de collaboration entre institutions, et avec les différentes parties prenantes**
- **Les contacts précoces, formels ou informels**
- **Un accent particulier sur les technologies jusqu'à présent mal évaluées dans une faible population (orphelins, nombreux dispositifs médicaux)**
- **Incorporation des données « dans la vraie vie » et utilisation optimale de ces données**