# Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé

## L'exemple du médicament

Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck von Lennep

Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine

Mai 2017

Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé

L'exemple du médicament

**Rapport final**

## TABLE DES MATIÈRES


**TABLE DES MATIERES 2**

**1 LES DONNEES EN VIE REELLE : DES ENJEUX MAJEURS DE QUALITE DES SOINS, D'EFFICIENCE DU SYSTEME, DE REGULATION INTELLIGENTE 4**

**1.1 DONNEES DE VIE REELLE : DE QUOI PARLE-T-ON ? ..... 4**
**1.2 QUELQUES ILLUSTRATIONS DE L'UTILISATION DES DONNEES DE VIE REELLE ..... 6**
1.2.1 LA MISE EN COMMUN DES DONNEES POUR AMELIORER LES SOINS : LE PROJET CANCERLINQ AUX ETATS-UNIS .7
1.2.2 LA PRISE EN CHARGE DES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : L'EXEMPLE DU QUEBEC ..... 9
1.2.3 PAYER A LA PERFORMANCE : LES REGISTRES ITALIENS SUR LES MEDICAMENTS COUTEUX ..... 12
1.2.4 SURVEILLER LA SECURITE ET LE BON USAGE DES PRODUITS DE SANTE EN VIE REELLE : LA PRISE DE CONSCIENCE DE L'UTILITE DES DONNEES OBSERVATIONNELLES AVEC L'EXEMPLE DU MEDIATOR® ..... 13
**1.3 RECENSEMENT DES USAGES POSSIBLES DES DONNEES DE VIE REELLE ..... 14**

**2 LA FRANCE EST-ELLE EN TRAIN DE PRENDRE DU RETARD ? 18**

**2.1 DES DEVELOPPEMENTS DANS BEAUCOUP DE PAYS ..... 18**
2.1.1 LE CHAINAGE DES DONNEES SUR LES PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ..... 18
2.1.2 LE SUIVI EN VIE REELLE DES MEDICAMENTS ..... 19
**2.2 LA FRANCE A DES ATOUTS MAIS NE PREND PAS LA MESURE DE L'ENJEU ..... 23**

**3 LA SITUATION FRANÇAISE EN TERMES DE DONNEES ET D'ETUDES EN VIE REELLE 25**

**3.1 LES SUIVIS EN VIE REELLE MIS EN ŒUVRE PAR LES ACTEURS INTERVENANT DANS LA REGULATION DU MEDICAMENT ..... 25**
3.1.1 L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ..... 26
3.1.2 LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ..... 32
3.1.3 LE COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE ..... 34
3.1.4 L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER ..... 34
3.1.5 L'ASSURANCE MALADIE ..... 35
3.1.6 LE MINISTERE DE LA SANTE, LES AGENCES REGIONALES DE SANTE ET LES OMEDITS ..... 37
**3.2 DES REALISATIONS D'AUTRES ACTEURS ..... 39**
**3.3 LES SOURCES DE DONNEES DE VIE REELLE UTILISEES AUJOURD'HUI, LEUR POTENTIEL ET LEURS LIMITES ..... 47**
3.3.1 LES DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES : LE SNIIRAM-PMSI, AUJOURD'HUI LE SNDS ..... 47
3.3.2 LES REGISTRES ET COHORTES ..... 49
3.3.3 LES RECUEILS SPECIFIQUES DES ETUDES OBSERVATIONNELLES ..... 51

3.3.4 LES DONNEES ISSUES DE LA PRODUCTION DE SOINS EN ROUTINE ..... 52
3.3.5 LES DONNEES PRODUITES PAR LES PATIENTS ..... 55
**3.4 DIAGNOSTIC SUR LA SITUATION ACTUELLE : FORCES ET FAIBLESSES ..... 56**

**4 IMPULSER UNE NOUVELLE DYNAMIQUE : PROPOSITIONS 58**

**4.1 CONSTRUIRE UNE STRATEGIE AUTOUR DES DONNEES DE VIE REELLE ET DE LEUR USAGE ..... 58**
**4.2 MIEUX COORDONNER ET MUTUALISER AU SEIN DE LA SPHERE DES REGULATEURS PUBLICS ..... 61**
4.2.1 UNE COORDINATION STRATEGIQUE A RENFORCER ..... 61
4.2.2 DES RESSOURCES A RENFORCER DANS LES INSTITUTIONS PUBLIQUES, DES MUTUALISATIONS POSSIBLES ..... 62
**4.3 GARANTIR LA QUALITE ET RENFORCER LA CONFIANCE DANS LES ETUDES OBSERVATIONNELLES ..... 64**
4.3.1 DES CRITERES GARANTISSANT L'INDEPENDANCE ET LA QUALITE DES ETUDES ..... 66
4.3.2 DES REFERENTIELS DE METHODE ..... 69
**4.4 FEDERER LES ENERGIES POUR AMELIORER LES OUTILS EXISTANTS ET EN DEVELOPPER DE NOUVEAUX ..... 71**
4.4.1 UNE NECESSAIRE MOBILISATION DES COMMUNAUTES PROFESSIONNELLES ..... 71
4.4.2 UNE COMMUNAUTE DE TRAVAIL AUTOUR DU SNDS ET DE SON DEVELOPPEMENT ..... 72
4.4.3 DES PARTENARIATS PUBLIC – PRIVE POUR DEVELOPPER DES RECUEILS DE DONNEES ..... 73
4.4.4 LA TRANSPARENCE ET LE PARTAGE DES ETUDES REALISEES ..... 73
**4.5 PISTES DE REFLEXION POUR DES ELEMENTS DE CETTE STRATEGIE ..... 76**
4.5.1 PROPOSITIONS TRANSVERSALES ..... 77
4.5.2 PISTES DE PROPOSITION DANS QUELQUES AIRES THERAPEUTIQUES ..... 81

**ANNEXE 1 – LETTRES DE MISSION 88**

**ANNEXE 2 – MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL ET PERSONNES RENCONTREES 93**

**ANNEXE 3 – LES METHODES D'EVALUATION EN VIE REELLE 95**

Remarque préliminaire : conformément à la commande passée par Madame la Ministre de la santé[1], la mission a centré ses analyses et investigations sur le suivi en vie réelle des médicaments. Néanmoins, un certain nombre des réflexions et des conclusions qui suivent peuvent trouver à s'appliquer plus largement, car le potentiel des données de vie réelle pour améliorer la qualité des soins et l'efficience du système peut concerner, au-delà des médicaments, tous les produits de santé (y compris dispositifs médicaux), et plus globalement l'ensemble des traitements et des pratiques de soins.

# 1 LES DONNÉES EN VIE RÉELLE : DES ENJEUX MAJEURS DE QUALITÉ DES SOINS, D'EFFICIENCE DU SYSTÈME, DE RÉGULATION INTELLIGENTE

## 1.1 DONNÉES DE VIE RÉELLE : DE QUOI PARLE-T-ON ?

On désigne sous le terme « données de vie réelle », ou « données de vraie vie », des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés, ECR), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc *a priori* la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études *ad hoc* ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc.

L'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (ou d'un médicament existant dans une nouvelle indication) se fonde sur les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus dans des essais cliniques le plus souvent randomisés contrôlés et menés idéalement en double insu[2]. En effet le schéma de ces essais, dans lesquels les patients sont sélectionnés en fonction de critères d'éligibilité stricts, puis répartis aléatoirement entre le groupe auquel est administré le traitement et celui auquel est administré un autre traitement ou un placebo (le groupe témoin), cette affectation n'étant connue ni du patient ni du thérapeute (on parle de « double insu »), assure le meilleur niveau de preuve scientifique : notamment le tirage au sort, en évitant des biais de sélection et, surtout, de confusion, permet bien d'imputer l'écart de résultat au médicament[3].

Depuis les années cinquante, la méthodologie éprouvée des ECR est à la base de l'*evidence based medicine* (EBM), apportant le meilleur niveau de preuve ; elle est donc considérée comme le *gold standard* lors de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, par l'agence européenne du médicament (EMA) ou la Food and Drug administration (FDA) aux Etats-Unis, et les agences nationales qui procèdent à l'évaluation après l'AMM pour l'inscription au remboursement exigent également ce niveau de preuve.

Néanmoins, ce qui fait la force de l'ECR constitue aussi sa faiblesse : la rigueur de son schéma expérimental est précisément sa limite pour conclure sur ce qu'il en sera une fois le médicament mis sur le marché, puisqu'on n'aura pas en vie réelle les mêmes patients sélectionnés sur des critères stricts d'inclusion et d'exclusion, les mêmes dosages, les mêmes durées de traitement, etc. que dans un essai clinique. Les résultats des ECR ont donc une forte

---

[1] Voir lettre de mission en annexe 1.

[2] Ceci est moins vrai aujourd'hui dans certains domaines. Par exemple en cancérologie, beaucoup d'essais cliniques sont réalisés en ouvert et non en double insu. Notamment les AMM en nième ligne ne sont quasiment plus basées sur des ECR, mais sur des essais ouverts, non comparatifs, à schéma intégrés, étudiant de multiples doses , des indications différentes, des associations diverses. C'est aussi le cas pour les maladies rares, pour lesquelles l'AMM peut être obtenue à partir d'essais non randomisés ou non comparatifs.

[3] Il faut évidemment que l'essai soit de qualité et que sa réalisation soit strictement conforme à ces règles méthodologiques.

validité interne, mais ne sont pas facilement généralisables à la population plus large et cliniquement plus hétérogène qui sera dans la pratique exposée au traitement, et les agences de régulation sont confrontées à cette incertitude lors de l'évaluation initiale du produit. Les anglo-saxons ont d'ailleurs deux termes pour distinguer l'*efficacy*, à savoir l'efficacité dans des conditions optimales (évaluée par les essais randomisés contrôlés) et l'*effectiveness*, l'efficacité dans les conditions habituelles d'utilisation en pratique courante.

Les études en vie réelle[4] sont donc complémentaires des essais cliniques ; elles permettent, en premier lieu, d'observer dans quelle mesure les conditions des essais sont vérifiées dans la vraie vie : population rejointe (c'est-à-dire la population réellement traitée), dosage, conditions de prescription, observance... Par ailleurs, elles peuvent porter, si l'information est facilement accessible, sur des populations numériquement plus importantes, ce qui peut permettre de mettre en évidence des effets non repérables dans les essais cliniques, du fait des effectifs limités de patients inclus. De la même manière, l'horizon temporel des essais est en général insuffisant pour observer des impacts à long terme qu'un suivi prolongé en vie réelle pourra permettre de détecter. Il est ainsi largement admis qu'en matière de sécurité et d'effets indésirables, les observations en vie réelle sont essentielles en complément des essais cliniques – et ce d'autant plus que les résultats des essais sont difficilement transposables à la population globale, les patients les plus à risque d'effets indésirables, patients fragiles, à comorbidités multiples, n'étant souvent pas inclus.

Les études observationnelles peuvent aussi permettre de confirmer ou d'infirmer des résultats en termes d'efficacité, sur les populations réellement exposées au traitement.

La principale critique adressée aux études observationnelles est le risque de biais pouvant entacher la validité des résultats : les patients exposés et non exposés n'étant pas – par construction – tirés au sort, les caractéristiques différentes des deux groupes peuvent expliquer, au moins en partie, les écarts observés. Et de fait, des biais de sélection ou de confusion ont été effectivement documentés dans certaines études : c'est ainsi que les thérapies hormonales substitutives, recommandées en 2000 sur la base de résultats d'études observationnelles, ont montré dans un essai clinique publié en 2002 sur plus de 16 000 femmes des risques accrus de cardiopathie coronaire, cancer du sein, thrombose veineuse et AVC. Ces risques n'avaient pas été mis en évidence dans les études observationnelles du fait de la non prise en compte de facteurs de confusion tels que l'exercice physique, le tabac, le niveau d'éducation ou de revenu[5].

Ceci souligne l'importance des choix méthodologiques à opérer dans les études observationnelles pour optimiser leur niveau de preuve, les approches pouvant être différentes selon la question posée. C'est pourquoi un développement spécifique sera consacré à cet aspect plus loin dans le rapport, car la confiance dans la qualité des démonstrations qu'elles apportent est une condition nécessaire de leur développement et de leur utilisation. Au demeurant, l'exigence de qualité est aussi valable pour les essais randomisés contrôlés, qui dans la pratique ne sont pas toujours exempts de biais (biais de recrutement, de randomisation, de suivi dans le temps… ), comme le soulignent un certain nombre de publications scientifiques[6].

Mais on aurait tort de limiter la question – même si elle est présentée ainsi avec des débats entre les tenants de l'une ou l'autre démarche – à une opposition entre ECR et études observationnelles, qui sont deux sources d'évidence scientifique apportant des éléments complémentaires. En réalité, l'enjeu des données de vie réelle va au-delà de la seule démonstration d'efficacité ou de tolérance d'un produit : elles peuvent constituer un levier majeur d'amélioration des pratiques, de progrès continu de la connaissance collective, de régulation par la qualité et la pertinence de soins. Ces usages, dont quelques exemples sont décrits ci-dessous, sont en train de se

---

[4] Les anglo-saxons utilisent le terme de « Real world evidence » qui fait référence, au-delà des données elles-mêmes, aux analyses scientifiques que l'on peut en faire et aux conclusions que l'on peut en tirer. On utilisera ici le terme « études en vie réelle ».

[5] Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.

[6] Exemple : https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0471-8

développer dans un nombre croissant de pays, à mesure que les possibilités techniques de collecte et de traitement de l'information s'accroissent.

Dès lors qu'un médicament est utilisé dans des conditions (âge et sexe des personnes traitées, durée de traitement, sévérité de la maladie traitée, comorbidités, facteurs de risque, etc.) n'ayant plus grand chose à voir avec le cadre de l'évaluation initiale, la validité de l'extrapolation des données des essais cliniques vers la pratique réelle devrait être vérifiée, que ce soit en termes d'efficacité (*effectiveness*) ou/et de sécurité, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement coûteux ou d'un médicament massivement utilisé.

Le plus souvent, une étude d'utilisation, en décrivant et quantifiant les différences (s'agissant des populations et conditions d'usage) entre les essais cliniques et la vie réelle, apporte des résultats suffisants pour prédire les éventuelles conséquences en termes d'impact. Dans d'autres cas, une étude aux objectifs plus ambitieux s'impose. Dans ce cas, et contrairement à une idée encore répandue, il est attendu que, si les conditions sont comparables et les méthodologies bien conçues, essais cliniques et études observationnelles aboutissent à des résultats similaires, y compris en terme d'*effectiveness*. Ceci a été, entre autres, confirmé par un travail de la Cochrane Collaboration en 2014 (www.cochrane.org/MR000034/METHOD_comparing-effect-estimates-of-randomized-controlled-trials-and-observational-studies) qui conclut à une absence de différence entre les deux approches (« *our results provide little evidence of significant effect estimate differences between observational studies and RCTs* »).

De fait, au début considérées comme des études de faible niveau de preuve, essentiellement destinées aux études d'utilisation, puis de sécurité (par exemple les plans de gestion de risque), le domaine des études observationnelles s'est peu à peu étendu à l'évaluation de l'efficacité en vie réelle et elles sont, à ce titre, prises en compte par les grandes agences d'évaluation (EMA, FDA, etc.). Ainsi, le *Department of Health and Human Services* (*Agency for Healthcare Research and Quality*), premier poste du budget fédéral des Etats Unis, a mis en ligne[7] en 2013 un guide (*Developing a protocol for Observational Comparative Effectiveness Research. A user's Guide*) soulignant l'importance de l'évaluation de l'efficacité en vie réelle et détaillant les options méthodologiques à privilégier dans chaque situation. Il est encore plus significatif que la Cochrane Collaboration, longtemps « gardien du Temple » de l'essai clinique contrôlé comme seule approche digne de confiance, ait récemment intégré les études observationnelles dans la construction de l'évidence et édicté des recommandations pour l'évaluation de leur qualité en vue de la réalisation de revues systématiques ou de méta-analyses.

La capacité à mettre en œuvre une évaluation rigoureuse en vie réelle, reposant sur des standards validés et non contestables, s'impose d'autant plus que l'évolution des paradigmes réglementaires (mise sur le marché précoce de médicaments « innovants » évalués sur de petits effectifs) et les possibilités offertes par les avancées du numérique (*big data*, fouille textuelle du web et des forums, méta-analyse de la littérature grise, etc.) vont bouleverser le paysage de l'évaluation et de la production d'informations. Ce repositionnement vers le « terrain » exigera, entre autres, une (contre-) expertise observationnelle de grande qualité.

## 1.2 QUELQUES ILLUSTRATIONS DE L'UTILISATION DES DONNEES DE VIE RÉELLE

Les exemples ci-dessous ont été choisis, à partir d'expériences étrangères mais aussi françaises, pour illustrer différents objectifs et usages des données de vie réelle. La partie suivante dressera une cartographie plus systématique de ces usages possibles.

[7] https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/440/1166/User-Guide-Observational-CER-130113.pdf)

### 1.2.1 La mise en commun des données pour améliorer les soins : le projet CancerLinQ aux Etats-Unis

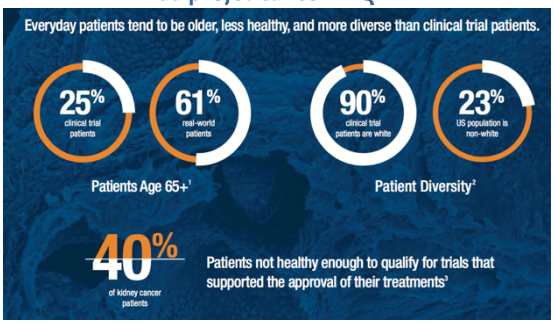
L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a lancé en 2010 une initiative de big data, CancerLinQ[8], avec une plateforme numérique reliant et analysant les dossiers médicaux informatisés d'hôpitaux volontaires. Fin 2016, plus de 90 hôpitaux contribuaient à nourrir cette base de données, et le nombre d'établissements intégrés augmente continûment (ils étaient 76 fin septembre 2016). La plateforme rassemble aujourd'hui les dossiers de plus d'un million de patients atteints de cancer.

L'ambition est de créer un « système apprenant rapide et réactif » (*rapid learning system*) qui analyse en temps réel les données observationnelles d'un très grand nombre de patients et fournit en retour à chaque praticien, pour les patients qu'il traite, une aide à la décision clinique.

Ce projet, formulé en 2012 dans un document stratégique de l'ASCO, part d'un constat et d'une opportunité :

- le constat est que les essais cliniques, même s'ils restent le *gold standard* en terme de démonstration scientifique, sont loin de refléter la population traitée en pratique courante (la Figure 1 ci-dessous extraite d'une présentation de CancerLinQ[9] met en avant quelques exemples), et qu'il est essentiel de les compléter par l'analyse des données observationnelles ;

**Figure 1 – Patients inclus dans les essais cliniques et patients traités pour cancer – argumentaire de l'ASCO à l'appui du projet CancerLinQ [10]**




- l'opportunité est offerte par les nouvelles technologies, qui permettent aujourd'hui de rassembler et de traiter des données cliniques massives pour cet usage.

La base de données CancerLinQ est alimentée par les informations (structurées et non structurées) extraites des dossiers médicaux des patients, appariées quand elles proviennent de différentes sources, harmonisées, anonymisées, analysées ; les informations individuelles (nominatives) relatives aux patients sont ensuite restituées aux équipes médicales accompagnées d'éléments d'aide à la décision (Figure 2).

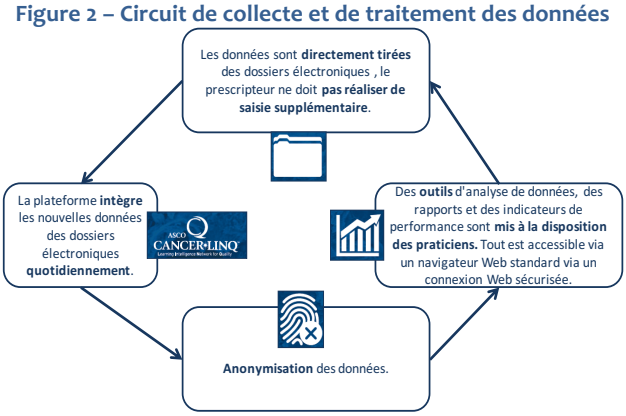
---

[8] LinQ pour *Learning Intelligence Network for Quality*. Site web : https://cancerlinq.org - Référence bibliographique : Building a Rapid Learning Health Care System for Oncology: Why CancerLinQ Collects Identifiable Health Information to Achieve Its Vision - Alaap Shah, Andrew K. Stewart, Andrej Kolacevski, Dina Michels, and Robert Miller - Journal of clinical oncology - volume 34 • number 7 • march 1, 2016

[9] https://cancerlinq.org/sites/cancerlinq.org/files/CLQ%20Practice%20Kit.pdf

[10] Les références bibliographiques du graphique sont les suivantes : 1. Lewis JH, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2003;21:1383-1389. http://jco.ascopubs.org/content/21/7/1383.full.pdf.
2. Taking action to diversify clinical cancer research. National Cancer Institute Web site. http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/051810/page7.
3. Mitchell AP, et al. Clinical trial subjects compared to "real world" patients: generalizability of renal cell carcinoma trials. J Clin Oncol. 2014;32(suppl):6510.

**Figure 2 – Circuit de collecte et de traitement des données**




La Figure 3 montre quelques exemples de restitutions possibles à partir de la base de données, individualisées par professionnel et patient : visualisation du dossier du patient et de son parcours (chronologie des traitements, des effets secondaires, des résultats), respect des recommandations avec le suivi dans le temps d'indicateurs de qualité des soins, liste des patients pour lesquels des actes recommandés n'ont pas été réalisés et pourraient l'être. L'outil doit aussi intégrer des mesures de résultats ajustées au risque, des mesures de résultats rapportés par les patients (*patient reported outcomes*), permettre des notifications d'effets indésirables… Au-delà des retours individuels, des analyses plus globales peuvent également être menées, pour mettre par exemple en évidence la diversité des pratiques selon les territoires (Figure 3).

Au-delà, et c'est l'enjeu d'un système apprenant, il s'agit aussi, en compilant les données sur les traitements et leurs résultats pour des groupes de dizaines de milliers de patients anonymes partageant les mêmes caractéristiques, de faire progresser les connaissances, de dégager des tendances susceptibles d'améliorer les soins, de faire évoluer les recommandations de l'ASCO, et dès lors, dans une boucle d'amélioration continue, de restituer rapidement ces éléments aux oncologues pour qu'ils puissent améliorer la qualité des soins qu'ils prodiguent à leurs patients.

Si le projet CancerLinQ peut apparaître à première vue comme très ambitieux et hors du champ des possibles en France, on peut rappeler qu'il existe dans notre pays, à une plus petite échelle, un système d'information qui fonctionne sur les mêmes principes : en Franche-Comté, à partir du dossier communicant de cancérologie et du logiciel de chimiothérapie, une base de données retraçant les parcours de soins de tous les malades soignés pour un cancer dans la région est alimentée en temps réel et permet de suivre, de la même manière, le respect des protocoles et des indicateurs de qualité, de comparer les résultats obtenus pour les patients, etc. Cette expérience sera décrite de manière plus détaillée dans le chapitre consacré à la cartographie des données de vie réelle et de leurs usages en France. Même si elle a bénéficié d'un environnement organisationnel particulier qui a facilité la diffusion d'outils communs au sein de la région, elle montre néanmoins que de telles initiatives portées par les professionnels peuvent aboutir aussi dans notre pays.

**Figure 3 – Exemples de restitutions[11]**

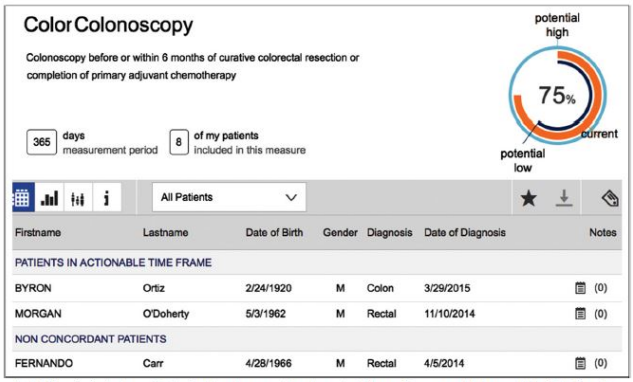



Fig 4. A listing of patients who are clinically actionable and nonconcordant and concordant with a specific measure and their personally identifiable information.

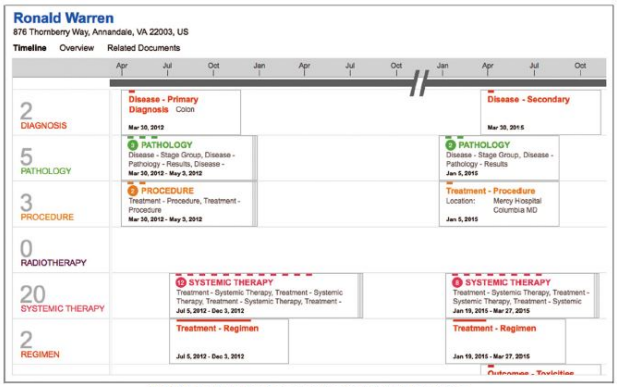



Fig 1. Sample longitudinal record based on data collected from two different practices.

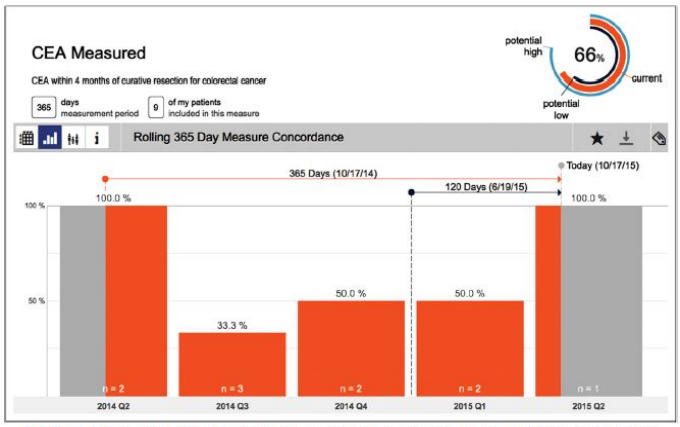



Fig 2. Example of quality measure and actionable period for measure assessment over a rolling 365-day period. CEA, carcinoembryonic antigen; Q, quarter.

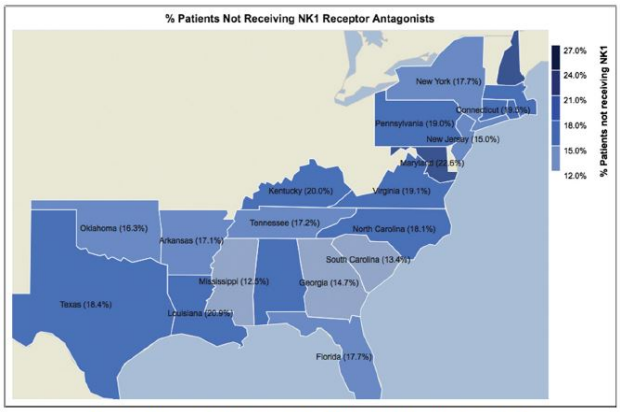



Fig 3. Geographic distribution of patients plotted in a parameterized report to facilitate analysis by region. NK1, neurokinin 1.

### 1.2.2 La prise en charge des médicaments de la maladie d'Alzheimer : l'exemple du Québec

Les interrogations sur l'efficacité de ces médicaments ne sont pas nouvelles, et la HAS avait déjà abaissé leur service médical rendu d'« important » à « faible » lors d'une précédente réévaluation en 2011. Elle avait alors publié des recommandations sur les conditions d'utilisation, notamment une réévaluation attentive de la prescription à six mois, puis à un an en réunion de concertation pluridisciplinaire, sur la base d'éléments objectivant l'efficacité du traitement et l'absence d'effets indésirables graves ou altérant la qualité de vie[12].

Dans son avis récent (octobre 2016), la HAS indique : « *Il n'est pas possible de vérifier si les conditions d'utilisation des médicaments, telles que définies par la Commission de la Transparence en 2011 (réévaluation attentive de la prescription à six mois, décision en réunion de concertation pluridisciplinaire au-delà d'un an) ont été mises en œuvre.*

---

[11] Ces illustrations sont extraites de l'article référence en note 6.

[12] " Au delà de 6 mois de traitement, si le patient a atteint les objectifs fixés (stabilisation ou ralentissement du déclin cog- nitif par exemple) et en l'absence d'effet indésirable grave et/ou altérant la qualité de vie, le traitement pourra être pour- suivi jusqu'à six mois supplémentaires. Si l'efficacité à 1 an a été maintenue, la poursuite du traitement peut être décidée, en concertation avec l'aidant et, si possible, avec le patient, à la suite d'une réunion pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient. " Source : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/alzheimer_19102011_synthese.pdf

*Or, les données accumulées depuis la commercialisation des médicaments confirment le risque de survenue d'effets indésirables (troubles digestifs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques pour les plus notables) potentiellement graves, pouvant altérer la qualité de vie. En outre, dans une population âgée, souvent polypathologique et polymédiquée, il existe un risque supplémentaire d'effets indésirables graves du fait d'interactions médicamenteuses. Au regard de l'absence de pertinence clinique de l'efficacité de ces médicaments et des risques de survenue d'effets indésirables, la HAS considère donc que ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique.* »[13]

Il est notable que pour des médicaments qui concernent potentiellement 850 000 personnes[14], pour lesquels des doutes sur l'efficacité et la tolérance existent depuis longtemps, qui font l'objet de recommandations sur les modalités de prescription, il n'y ait pas eu de recueil d'information permettant à la fois de vérifier le respect de ces recommandations et d'engranger des connaissances sur l'impact de ces médicaments en conditions réelles d'utilisation (ce que la HAS avait également souhaité en 2011). Ceci laisse la France avec un choix binaire : poursuivre ou suspendre le remboursement. La Ministre des affaires sociales et de la santé (Madame Marisol Touraine) a tranché en annonçant qu'elle ne suivrait pas l'avis de la HAS et que les quatre médicaments continueraient à être remboursés tant qu'un protocole de soins élaboré par les scientifiques en lien avec les associations de patients ne serait pas mis en œuvre.

*A contrario*, l'exemple du Québec, où on estime à environ 125 000 le nombre de personnes souffrant d'une démence, montre qu'une solution intermédiaire entre la prise en charge sans conditions et le déremboursement est possible pour répondre à la question des interrogations sur l'efficacité réelle de ces médicaments et sur l'incertitude concernant le rapport bénéfice / risque.

Dans cette province canadienne[15], pour résoudre la question de la sous-population de malades pour laquelle ces médicaments semblent montrer une certaine efficacité, le principe est de n'accorder le remboursement d'un traitement initial que lorsque l'on se situe *a priori* dans les indications et recommandations (notamment de l'INESS - Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux) permettant d'attendre un apport clinique de ces médicaments. Ceci correspond, entre autres, à un état de démence point trop avancé avec un score au test du MMSE de Folstein au plus égal à 26 et, en tout état de cause, supérieur à 10. De même, au bout d'une durée de traitement de 6 mois (et pour chaque période supplémentaire de 6 mois), le remboursement de la poursuite du traitement n'est possible que si l'état clinique du malade ne s'est pas trop dégradé sur la période (MMSE au moins égal à 10 et perte d'un maximum 3 points à ce score depuis la dernière évaluation). Dans tous les cas, des exceptions à ces règles sont possibles, mais les raisons doivent en être documentées sur le formulaire de demande d'autorisation préalable.

Par exemple, pour les trois médicaments concernés (donézépil ARICEPT®, rivastigmine EXELON® et galantamine REMINYL®) les informations à remplir sur le site et qui correspondent à deux pages-écran, sont les suivantes :

---

[13] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale

[14] Estimation du nombre de personnes atteintes par la maladie en France.

[15] Au Canada, les responsabilités en matière d'évaluation et de prise en charge des produits de santé sont partagées entre le niveau fédéral et le niveau provincial. Au niveau fédéral, Santé Canada, le ministère fédéral de la santé, a la responsabilité de l'homologation des produits de santé sur le territoire canadien. Concernant l'évaluation « en vie réelle », Santé Canada finance un assez grand nombre d'études cliniques et pharmaco-épidémiologiques nationales. Le Conseil d'Examen des Prix des Médicaments Brevetés (CEPMB) sous l'autorité du (ou de la) Ministre de la Santé est chargé de faire des recommandations, notamment en matière de prix des médicaments.
Au niveau provincial (si l'on prend l'exemple du Québec), le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) a, entre autres, la prérogative d'inscrire ou non les médicaments au remboursement. Il s'appuie pour cela sur les avis du Conseil du Médicament (rassemblant des experts cliniciens, pharmaciens, pharmacologues et des administratifs). La RAMQ assure la couverture sociale et le remboursement des soins. Pour les produits de santé, il s'agit essentiellement de la population âgée de 65 ans et plus.
Les décisions du MSSS et les travaux du Conseil du Médicament s'appuient en bonne part sur les avis de l'INESS (Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux) dont les missions et activités se rapprochent de celles du NICE anglais.

- Pour une prescription initiale :

  - Informations concernant le prescripteur
  - Données socio-démographiques concernant le malade
  - Diagnostic de démence (Alzheimer, mixte ou autre, à préciser)
  - Traitement envisagé, en association ou non (les raisons d'une coprescription, limitée à un mois, doivent être précisées)
  - Durée de traitement prévue
  - Valeur du score MMSE (et date de l'examen) ; justification de la demande (champ libre) si ce score est > 26
  - Degré d'atteinte (intact, léger, modéré, sévère) des 5 domaines :
    - ✓ Fonctionnement intellectuel, y compris mémoire
    - ✓ Humeur
    - ✓ Comportement
    - ✓ AVD (activités de la vie domestique) et AVQ (activités de la vie quotidienne)
    - ✓ Interaction sociale

- Pour un renouvellement de traitement (*a priori* limité à 2 périodes de 6 mois), le praticien doit (1) mettre à jour les données d'évaluation ci-dessus (évaluation des 5 domaines, nouvelle valeur du score MMSE en en précisant la date), (2) justifier la demande de prise en charge si la chute du score MMSE a été supérieure à 3 points ou le score est devenu inférieur à 10, et (3) indiquer le stade actuel de la maladie (léger, modéré, sévère).

- Pour la Mémantine, autorisée au Québec uniquement en monothérapie pour les stades modérés à sévères de la maladie, le formulaire est légèrement différent, car le remboursement n'est *a priori* autorisé que pour des personnes vivant à domicile avec un score MMSE de 3 à 14. Le renouvellement n'est *a priori* autorisé que pour une seule période de 6 mois en cas de stabilisation ou d'amélioration des symptômes dans au moins 3 des 5 domaines cognitifs.

On peut estimer que l'instauration de la procédure d'autorisation préalable a divisé par 3 environ le nombre de prescriptions de ces médicaments. Les promoteurs insistent sur le fait que cette restriction ne s'est pas faite au détriment des malades ni de leur famille. Instaurer ou maintenir, par exemple, un inhibiteur de cholinestérases quand les fonctions cognitives sont très altérées (MMSE < 10) ne permet a priori de n'attendre aucun bénéfice mais peut, en revanche, être à l'origine d'effets indésirables, certains pouvant être graves.

Cette procédure n'est pas limitée aux médicaments de la maladie d'Alzheimer : au Québec tous les médicaments classés « Médicaments d'exception » ne sont pris en charge que « *si ces derniers sont utilisés dans le respect des indications reconnues par l'INESS* », et ce respect doit être documenté par le prescripteur. Les données saisies, qui dépassent le simple recueil de données administratives, permettent non seulement une optimisation de l'usage et un meilleur respect des indications et recommandations, mais également un suivi de l'efficacité en vie réelle de ces médicaments pour l'ensemble de la population concernée.

Une telle démarche n'est d'ailleurs pas propre au Québec ou autres provinces canadiennes, comme on l'illustrera dans le chapitre suivant : confrontés à la nécessité de gérer l'arrivée massive d'innovations coûteuses, beaucoup de pays explicitent des critères d'éligibilité, définissant les populations et les conditions d'utilisation dans lesquelles le produit a démontré son efficacité ou son efficience, et ont mis en place des dispositifs de recueil d'information permettant de vérifier le respect de ces recommandations en vie réelle.

De telles démarches sont peu développées en France, où les praticiens n'ont jamais été tenus à documenter leurs prescriptions et à rendre compte, de manière transparente, de leurs pratiques au regard des recommandations[16]. Elles ne sont d'ailleurs pas encouragées par les incitations et dispositifs existants : nous reviendrons sur cette question plus loin dans le rapport.

---

[16] Avec une exception récente (demande d'accord préalable Crestor® et Inegy®).

### 1.2.3 Payer à la performance : les registres italiens sur les médicaments coûteux

Depuis une dizaine d'années, l'Agence italienne du médicament, l'AIFA (*Agenzia italiana del farmaco*), a mis en place des registres qui collectent des données en vie réelle pour un certain nombre de médicaments qui induisent des coûts de traitement élevés et dont l'efficacité est incertaine ou variable selon les patients.

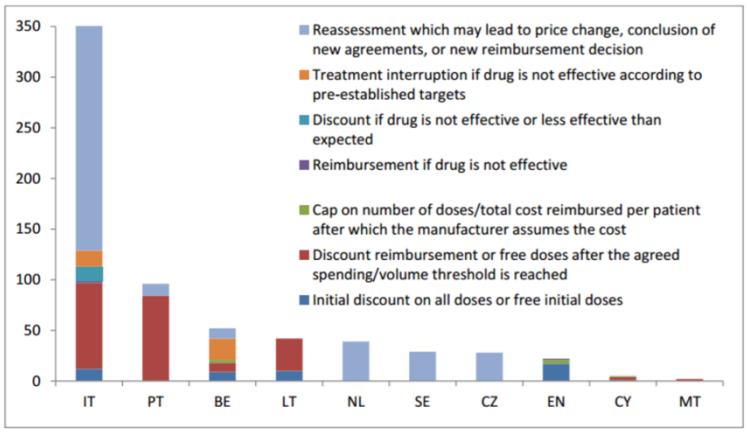
127 registres étaient opérationnels en avril 2016, concernant près de 900 000 patients[17].

Chaque patient recevant un traitement pour un des médicaments placés sous surveillance fait l'objet d'un enregistrement comportant des données démographiques, cliniques, des informations sur la prescription et la dispensation et des éléments de suivi jusqu'à la fin du traitement. Ces enregistrements sont obligatoires et conditionnent le financement des produits.

Ces registres sont un instrument central des « *managed entry agreements* » (« contrats d'accès au marché »), qui sont largement utilisés en Italie.

Ces dispositifs contractuels, qui font l'objet d'un intérêt croissant dans un certain nombre de pays, encadrent l'admission au remboursement de certains médicaments, avec des objectifs qui peuvent être de réduire l'impact budgétaire ou de le sécuriser (critères d'éligibilité, discounts, accord prix volumes,… ), de réduire l'incertitude sur l'efficacité et l'efficience (rapport efficacité / coût) du produit en vie réelle (contrats de performance, poursuite de traitement conditionnée à l'efficacité observée,… ), d'optimiser l'usage et la pertinence des prescriptions. L'Italie utilise une large palette de ces instruments et beaucoup de produits font ainsi l'objet d'un remboursement assorti de conditions. Le rôle des registres est essentiel, qu'il s'agisse de vérifier les critères d'éligibilité des patients, d'alimenter des réévaluations pouvant conduire à des révisions de prix ou de modalités de remboursement, ou lier le financement à l'efficacité constatée (remboursement total ou partiel par l'industriel si le patient est non répondeur).

**Figure 4 – *Managed entry agreements* en Italie**




Notes: BE: Belgium, CY: Cyprus, CZ: Czech Republic, EN: England, IT: Italy, LT: Lithuania, MT: Malta, NL: Netherlands, PT: Portugal, SE: Sweden

Source : présentation AIFA au groupe d'experts "Safe and Timely Access to Medicines for Patients" (STAMP) Brussels, 10 March 2016 (http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp_en)

Ce système n'est pas exempt de critiques : le recueil a occasionné une surcharge administrative non négligeable, les registres ne sont pas remplis de manière exhaustive et les données sont parfois incomplètes, le dispositif a fait l'objet de contestations et de recours de la part des industriels et les remboursements n'ont pas toujours été effectifs. Il illustre néanmoins une tendance, que l'on voit à l'œuvre bien au-delà de l'Italie, à conditionner le

[17] Source : présentation AIFA au groupe d'experts "Safe and Timely Access to Medicines for Patients" (STAMP) Brussels, 10 March 2016 (http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp_en)

financement de traitements coûteux à une obligation de documenter la prescription et de fournir des données qui peuvent être mises en commun pour piloter de manière moins aveugle la diffusion de ces innovations.

### 1.2.4 Surveiller la sécurité et le bon usage des produits de santé en vie réelle : la prise de conscience de l'utilité des données observationnelles avec l'exemple du Mediator®

Le potentiel des données de vie réelle se révèle à mesure qu'on les utilise, et l'expérience française d'utilisation du SNIIRAM et du PMSI en pharmaco-épidémiologie en fournit une bonne illustration.

En 2009, l'affaire du benfluorex a fait prendre conscience, même si de nombreuses études avaient été menées antérieurement sur des bases de données issues de l'assurance maladie[18], du champ d'explorations qu'ouvrait le chaînage, alors disponible depuis peu, des consommations de soins de ville, des données d'hospitalisation et des données de mortalité.

Le benfluorex, commercialisé sous le nom de Mediator ® par les laboratoires Servier de 1976 à 2009, est un principe actif chimiquement proche de la norfenfluramine, une substance anorexigène elle-même proche de l'amphétamine et dont la dangerosité a été établie il y a une vingtaine d'années. Comme l'a montré le rapport d'enquête de l'IGAS[19], le laboratoire a commercialisé ce produit en mettant en avant, plutôt que ses propriétés anorexigènes qui étaient démontrées, son indication comme adjuvant au traitement des troubles du métabolisme des lipides (hypertriglycéridémies) et des troubles du métabolisme des glucides (diabète avec surcharge pondérale). La première de ces indications a été retirée en 2007 par l'AFSSAPS, qui a maintenu celle du traitement dans le diabète avec surcharge pondérale.

Il n'entre évidemment pas dans le cadre du présent rapport de revenir sur la succession des événements qui se sont déroulés durant le cycle de commercialisation du produit, et qui ont été documentés dans le rapport de l'IGAS ; celui-ci a notamment conclu que des signaux de pharmacovigilance existaient depuis plusieurs années, même s'ils étaient en nombre restreint, et auraient pu déjà, compte tenu de sa faible efficacité, conduire à une décision de retrait du produit que d'autres pays avaient déjà prise. Néanmoins, dans le contexte de l'époque, ces signaux ont été jugés comme discutables et un débat existait entre experts. C'est dans ce contexte qu'en marge d'un congrès, une épidémiologiste d'un centre de lutte contre le cancer ayant participé à ces débats a demandé à un médecin de la CNAMTS s'il pouvait interroger la base de données SNIIRAM – PMSI pour voir si un lien entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies cardiaques pouvait y être détecté.

Deux semaines ont suffi pour mettre en évidence un résultat massif : sur une cohorte exhaustive des diabétiques relevant du régime général[20] et âgés de 40 à 69 ans (soit plus d'un million de diabétiques) et d'une comparaison exposés-non exposés, les données chaînées du SNIRAM et du PMSI ont montré que l'exposition au benfluorex multipliait par trois le risque d'être hospitalisé pour insuffisance valvulaire, par quatre celui d'être hospitalisé pour insuffisance aortique ou remplacement valvulaire[21].

---

[18] "Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can!". Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Mar;19(3):256-65

[19] Dr Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Dr Aquilino MORELLE. Enquête sur le Mediator®. Rapport IGAS, janvier 2011.

[20] Ont été inclus tous les bénéficiaires du régime général, hors fonctionnaires et collectivités locales, ayant eu au moins trois remboursements d'antidiabétiques oraux ou d'insuline en 2006 ; les exposés (consommation de benfluorex en 2006) ont été comparés aux non-exposés (aucune consommation de benfluorex en 2006, 2007 ou 2008). Les événements recherchés sur le PMSI ont été : hospitalisation pour insuffisance mitrale ou aortique ; chirurgie de remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire.

[21] Il s'agit des ordres de grandeur des risques relatifs ajustés sur l'âge, le sexe et la presence d'une ALD cardiovasculaire. Les résultats détaillés de l'étude sont publiés dans : "Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus", Weill A et coll., Pharmacoepidemiology and drug safety, octobre 2010.

Cette prise de conscience de l'interêt de ces données pour la pharmaco-épidémiologie et la pharmacosurveillance a d'ailleurs conduit la CNAMTS à constituer dès 2010 une équipe dédiée pour effectuer ce type d'analyses, à la demande de l'Agence du médicament ou de la Direction générale de la santé. L'ANSM a parallèlement développé sa propre capacité d'analyse, et le domaine de la sécurité du médicament est certainement aujourd'hui un de ceux où les données médico-administratives ont été le plus exploitées.

## 1.3 RECENSEMENT DES USAGES POSSIBLES DES DONNÉES DE VIE RÉELLE

Les exemples présentés plus haut illustrent quelques objectifs qui peuvent être poursuivis au travers de la collecte de données en vie réelle. Le tableau qui suit tente de classer de manière plus systématique l'ensemble des finalités possibles :

| Finalité | Contenu |
|---|---|
| Surveillance de la sécurité des produits de santé mis sur le marché (*safety*) | Il s'agit d'observer les effets indésirables en vie réelle, pour confirmer les données de tolérance recueillies dans les essais cliniques, mais aussi pour détecter des risques non mis en évidence (du fait du recul temporel, de populations différentes des essais, de populations plus nombreuses permettant une plus grande puissance statistique… ).<br>Plusieurs types d'actions peuvent être menés sur la base des observations réalisées (évolution des recommandations sur le bon usage, formation / information des professionnels et des patients, retrait des produits… ). |
| Surveillance de l'usage | Le rapport efficacité / risque des traitements dépend fortement de leurs conditions d'utilisation : il faut donc s'assurer que les prescriptions sont pertinentes et conformes aux recommandations, ce qui est une des finalités importantes des analyses de données de vie réelle.<br>Elle peut s'inscrire dans l'objectif précédent de surveillance de la sécurité des produits, dans la mesure où les modalités d'utilisation peuvent être facteur de risques (mésusage, usage hors AMM, non-respect des précautions d'emploi… ). Mais elle ne se limite pas à la question des risques : l'observation des traitements en vie réelle peut aussi permettre de détecter des innovations d'usage profitables (diffusion de pratiques sur des indications non encore validées par l'évidence scientifique), des gains d'efficience (traiter avec le meilleur rapport qualité / coût), de qualité et d'équité (accès aux traitements identique sur le territoire, observance… ).<br>Les actions seront variables selon les constats (publication et diffusion de recommandations, développements d'études cliniques, retours d'information individuels ou collectifs vers les praticiens, information / accompagnement des patients… ). |
| Prise en charge financière sous conditions | Cette finalité est une prolongation de la précédente (surveillance de l'usage), puisqu'il s'agit de lier la prise en charge aux conditions de prescription. Le remboursement peut être restreint à certaines populations de patients (pour lesquelles le traitement a démontré son efficacité) et/ou conditionné au respect de recommandations d'utilisation (par exemple traitement en deuxième ligne après échec de la stratégie de référence).<br>Les données collectées permettent de vérifier le respect de ces conditions et de rendre effective la conditionnalité (qu'elles soient exigées préalablement à la prescription ou vérifiables *a posteriori*).<br>Elles peuvent aussi être exploitées secondairement pour d'autres objectifs (épidémiologie, confirmation d'efficacité… ). |

| | |
|---|---|
| Evaluation de l'efficacité et de l'efficience en vie réelle | Lors de la réévaluation des produits, les résultats observés en vie réelle peuvent confirmer ou non les observations des essais cliniques.<br>Le besoin de confirmer des résultats en vie réelle s'accroît au demeurant depuis quelques années avec l'évolution du profil des produits qui arrivent sur le marché, même si l'utilisation de données observationnelles pour une démonstration d'efficacité est plus complexe que pour des études d'usage ou de *safety*.<br>Les informations sur l'usage peuvent aussi permettre de vérifier que les conditions de l'efficacité observées dans les essais sont transposables en vie réelle, même si cela ne conduit pas à modifier l'évaluation intrinsèque du produit (SMR-ASMR), qui ne prend pas ce critère en compte. |
| Rémunération en fonction de la performance / des résultats | Diverses modalités sont expérimentées, qui toutes supposent de recueillir des données en vie réelle :<br>- Prix différencié en fonction des performances évaluées *a priori* (par exemple paiement différent selon l'indication),<br>- Paiement en fonction des résultats en vie réelle, observés individuellement (par exemple, remboursement par le laboratoire des coûts engagés si le patient n'est pas répondeur et financement par le système de santé national de la poursuite du traitement si le patient est répondeur) ou collectivement (observation des résultats sur une population de patients). |
| Echanges et comparaisons de pratiques pour améliorer la qualité des soins et optimiser les traitements | La mise en commun des données sur les pratiques, les modalités de traitement, les résultats des soins alimente des dynamiques d'échange, de réflexion collective, de comparaison entre professionnels et établissements qui sont un levier puissant d'amélioration continue de la qualité des soins.<br>Les nouvelles technologies peuvent contribuer à renouveler les modalités de ces échanges, qui peuvent être organisés sous des formes diverses.<br>Au-delà des professionnels, les patients sont aussi demandeurs de transparence sur la qualité des soins qu'ils sont amenés à recevoir. |
| Production de connaissances pour développer de nouveaux traitements ou services | Les objectifs listés précédemment concernent les produits qui sont déjà sur le marché. Cependant les données de vie réelle ont aussi une place dans le développement de nouveaux produits ou services : l'analyse des pathologies, des traitements existants, des besoins non couverts peut permettre d'orienter les recherches.<br>Les initiatives prises pour mettre en place de grandes bases de données sur des pathologies, rassemblant des informations cliniques, génomiques, de parcours de soins, de caractéristiques des patients…, afin de définir des algorithmes de prise en charge s'inscrivent dans cet objectif. |

Ce récapitulatif des finalités possibles montre que si les données de vie réelle peuvent permettre d'éclairer les décisions des régulateurs et leurs actions menées pour améliorer la qualité et l'efficience des soins, ce ne sont pas les seuls utilisateurs : les professionnels et les structures de soins, les patients, les industriels sont tout aussi intéressés au développement de systèmes d'information performants.

Certains de ces usages sont plus éprouvés que d'autres : ainsi, la valeur des données observationnelles est aujourd'hui très reconnue sur les questions de sécurité et d'usage, pour lesquelles elles sont mobilisées de manière routinière en Europe, notamment dans les plans de gestion des risques définis par l'EMA. Leur usage est plus émergent sur la transposition en pratique courante des résultats d'efficacité ou d'efficience observés dans les essais, car la qualité et la complétude des données disponibles rend souvent difficile la prise en compte de tous les biais potentiels[22]. Des progrès dans les outils méthodologiques, mais aussi et surtout dans la richesse et

[22] Ce constat est fait au niveau européen. Une note de l'European Medicine Agency présentée au groupe d'experts "Safe and Timely Access to Medicines for Patients" (STAMP) en Mars 2016 indique ainsi : « *While methods for drug safety studies and drug*

l'exhaustivité des données devraient pouvoir permettre de mieux mobiliser les études observationnelles à cette fin.

Ceci est d'autant plus nécessaire que l'évolution du profil des médicaments mis sur le marché renforce encore le besoin de données de vraie vie : arrivées précoces de produits après des essais de phase II, AMM conditionnelles ou processus d'*adaptive pathways*, faibles niveaux de preuve du fait de petites populations dans les essais (médicaments orphelins, thérapies ciblées… ). Dans un tel contexte, la confirmation de l'efficacité est encore plus nécessaire – même si, il faut le rappeler, l'analyse en vie réelle ne peut pas et ne doit pas se substituer à des essais cliniques bien faits, qui demeurent essentiels. Pour les mêmes raisons d'incertitude accrue, la surveillance des effets indésirables en vie réelle va prendre encore plus d'importance qu'aujourd'hui.

Par ailleurs, compte tenu des prix revendiqués pour ces traitements innovants, il est logique de vérifier qu'ils tiennent effectivement leurs promesses. Il est légitime aussi de s'assurer qu'ils sont prescrits à bon escient, conformément aux recommandations, et pour les populations pour lesquelles ils ont une valeur ajoutée et n'entraînent pas de perte de chances ; la tendance que l'on voit d'ailleurs à l'œuvre dans plusieurs pays est de conditionner la prise en charge financière au respect de certaines conditions de prescription, voire à des résultats constatés. Là encore, sans données en vie réelle, il n'y a aucune possibilité d'agir, que ce soit au travers des prix ou du remboursement (par exemple, en fonction de l'indication : voir la problématique de la liste en sus en France) ou déjà, a minima, en vérifiant que les recommandations sur les modalités de prescription sont respectées (cf. *supra* les médicaments de la maladie d'Alzheimer).

La question ne se pose d'ailleurs pas uniquement pour les traitements innovants : les études en vie réelle permettent d'enrichir, y compris pour les médicaments anciens, la connaissance sur les effets indésirables, notamment à long-terme, sur la iatrogénie, sur les pratiques de prescription. La situation particulière de la France au regard des pratiques de prescription hors-AMM renforce la nécessité de documenter ces pratiques ainsi que leurs impacts en termes de bénéfice-risque. En effet, même s'il n'existe pas d'étude récente comparant les différents pays européens vis-à-vis du mésusage (au sens prescription et utilisation non justifiées ou en dehors des recommandations) et de ses conséquences, la France est indiscutablement mal positionnée sur ce plan. Cette situation a été analysée dans un rapport remis à la Ministre des affaires sociales et de la santé en septembre 2013[23]. Une revue de la littérature montre que pour pratiquement toutes les grandes classes de médicaments, notre pays se caractérise à la fois par l'une des plus fortes consommations par habitant et par une proportion de mésusage élevée. Déjà en 2007, la comparaison de cinq pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume Uni) effectuée par la CNAMTS[24] classait la France en tête, pour le niveau de consommation par habitant, pour six des neuf classes de médicaments étudiées.

La situation du mésusage des psychotropes est particulièrement documentée, la France étant l'un des plus forts consommateurs au monde si l'on tient compte de la structure d'âge de la population ; ceci allant de pair avec un usage peu respectueux des recommandations : durées d'utilisation trop longues pour les benzodiazépines et trop courtes pour les antidépresseurs. De même, le niveau de consommation d'hypocholestérolémiants (statines) est pratiquement équivalent en France et au Royaume Uni alors que l'incidence de base des accidents coronariens aigus est plus de deux fois inférieur dans notre pays. Le problème de la surconsommation des antibiotiques est plus préoccupant du fait de la corrélation démontrée avec la prévalence des souches bactériennes multirésistantes. En 2001, notre pays se classait largement en tête des pays européens pour les deux indicateurs (The Lancet 2001 ; 357 : 1851-2) mais, malgré l'amélioration suite aux campagnes et actions menées par l'Assurance maladie, reste en deuxième position, après la Grèce, des 19 pays européens étudiés, selon une analyse publiée dans Nature Antibiotics le 1er mai 2014.

---

*utilisation are now very well established, use of real world evidence (RWE) for efficacy studies and for health outcomes for HTA are less well developed, and further methods development and validation are needed ».*

[23] www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000617.pdf

[24] www.puppem.com/documents/Cnamts_consommation_depenses_med_Europe_10-2007.pdf

En regard de ces besoins croissants, la révolution numérique offre des possibilités de collecte et d'analyse d'informations de plus en plus aisées. Des initiatives se multiplient pour créer et gérer des plateformes qui agrègent des données provenant de multiples acteurs intervenant dans le parcours de soins.

Se doter d'outils ambitieux pour collecter et analyser des données en vie réelle devient ainsi un objectif stratégique pour tous les systèmes de santé, avec en premier lieu des enjeux de pertinence et d'efficacité de la régulation, mais aussi, au-delà, des enjeux de production de connaissances scientifiques, dans un contexte de compétition internationale sur le développement d'outils et d'algorithmes permettant d'optimiser les diagnostics, d'adapter les prises en charge aux caractéristiques des patients et de développer les produits et services de demain.

# 2 LA FRANCE EST-ELLE EN TRAIN DE PRENDRE DU RETARD ?

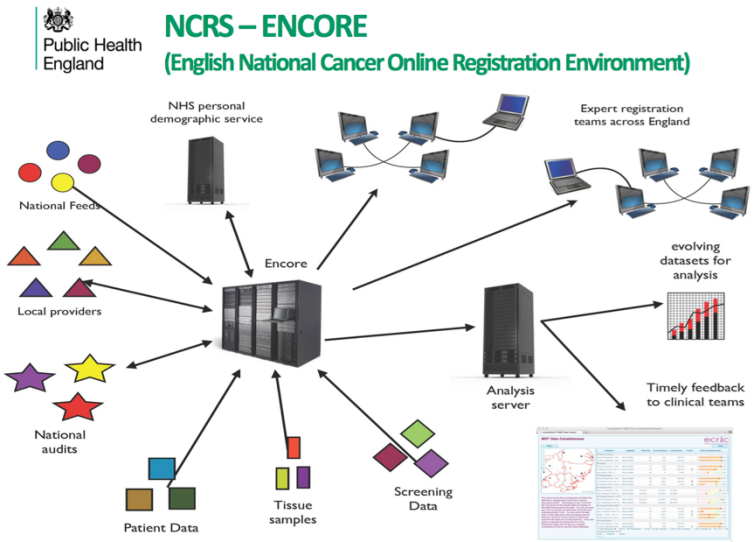
## 2.1 DES DÉVELOPPEMENTS DANS BEAUCOUP DE PAYS

Au-delà des quelques expériences évoquées dans la partie précédente pour illustrer des usages possibles des données de vie réelle sur le médicament, il faut souligner que beaucoup de pays développent des systèmes pour améliorer le suivi en vie réelle des soins fournis aux patients. Outre une tendance générale vers **l'interconnexion des systèmes d'informations** au service de cette finalité (plus large que le seul suivi des traitements médicamenteux), on observe dans un nombre croissant de pays le développement d'outils numériques spécifiquement dédiés **au suivi et à la régulation des molécules innovantes onéreuses**.

### 2.1.1 Le chaînage des données sur les parcours de soins des patients

Dans le domaine du ***cancer***, ***au Royaume-Uni***, le National Cancer Intelligence Network (NCIN) a développé une plateforme visant, comme c'est le cas pour la base de données CancerlinQ, à rassembler des données en provenance de différentes sources pour tous les patients atteints de cancer. L'objectif est de faire des registres, au-delà des seules finalités épidémiologiques, des outils d'évaluation de la qualité de la prise en charge. Tous les cas de cancers sont inclus, avec des données sur les patients, leur diagnostic, les caractéristiques de la tumeur et des informations sur les traitements reçus et le parcours de soins. La plupart des données sont adressées électroniquement à un rythme mensuel par les producteurs de soins, notamment les hôpitaux, à l'organisation qui gère ces registres, le National Cancer Registration and Analysis Service. D'autres informations viennent des programmes de dépistage ou des statistiques socio-démographiques.

Un schéma similaire a été mis en place ***pour les maladies rares***, afin d'élargir à la fois le champ des registres à l'ensemble de la population et leur contenu en termes de données collectées.




Ce principe de chaînage entre des sources de données diverses et de constitution de plateformes permettant de les rassembler et de les croiser se développe dans plusieurs pays, comme le montrent les exemples analysés dans le récent rapport publié par la Commission Européenne « *Study on Big Data in Public Health, Telemedicine and Healthcare* »[25]. Le champ étudié est plus large que celui qui intéresse ce rapport, il ne se limite pas aux produits de

[25] Study on Big Data in Public Health, Telemedicine and Healthcare - Final Report. Décembre 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/bigdata_report_en.pdf

santé et couvre la recherche sur les services et systèmes de santé, l'épidémiologie, la surveillance en santé publique plus globalement et la recherche clinique. Les exemples retenus pour analyse approfondie sont des registres sur certaines pathologies, des observatoires épidémiologiques, des systèmes d'interopérabilité entre tous les offreurs de soins… La France ne fait pas partie des pays dans lesquels des exemples de réalisations ont été retenus, même si elle pourrait figurer au titre de ses données médico-administratives chaînées (Système national des données de santé[26], ex SNIIRAM-PMSI), qui constituent un système d'information puissant qui a peu d'équivalents.

Dans les pays nordiques, qui ont une longue tradition de registres exhaustifs et d'interconnexions possibles entre les différentes sources, l'enjeu est aujourd'hui de moderniser ces systèmes d'information, dispersés et parfois d'une conception ancienne, et de passer à une nouvelle génération permettant d'accroître les possibilités d'utilisation des données. Le Danemark est par exemple engagé dans cette voie.

Ces projets de construction de grandes bases de données à partir des informations de santé personnelles des individus posent cependant, au-delà des aspects techniques, un défi politique : l'expérience anglaise du programme care.data[27] montre que faute de construire et de maintenir la confiance des patients et des professionnels de santé, les inquiétudes de la population peuvent amener à développer une forte résistance et à bloquer le projet.

### 2.1.2 Le suivi en vie réelle des médicaments

En ce qui concerne ***le suivi en vie réelle des molécules onéreuses et de leurs conditions de prescriptions***, on peut noter que, dans un nombre croissant de pays, la prise en charge financière des traitements est ***conditionnée à la fourniture d'un certain nombre d'informations.***

Dans certains cas, un accord préalable est donné sur la base des données fournies. Nous avons vu précédemment le cas du Québec, mais cette pratique existe dans d'autres provinces canadiennes et dans bien d'autres pays, parfois depuis fort longtemps.

C'est le cas par exemple ***en Belgique*** pour les médicaments dits « du chapitre IV »[28], qui sont soumis à des conditions particulières, fixées pour des raisons médicales et/ou budgétaires. Elles limitent l'intervention de l'assurance soins de santé à certaines indications, à des dosages maximums, à des groupes de personnes, au respect de la place dans la stratégie thérapeutique... Le remboursement de ces médicaments est soumis à un contrôle *a priori* du médecin-conseil de la mutualité. En 2011, 12% des conditionnements vendus étaient ainsi soumis à l'accord préalable d'un médecin-conseil (représentant 38,5 % des dépenses totales de remboursement hors hôpital). Les médicaments orphelins sont le plus souvent inscrits au chapitre IV.

Cette procédure induit, il faut le souligner, une charge administrative pour les praticiens, et le processus est lourd : les demandes d'accord préalable se font en général sous format papier et l'accord des mutualités est donné au bout de deux à trois semaines, sauf urgence.

---

[26] Le système national des données de santé (SNDS) est créé en avril 2017 ; il regroupe au départ le SNIIRAM et le PMSI et s'enrichira progressivement d'autres bases de données.

[27] Le NHS a mis en chantier un grand projet de base de données qui rassemble les dossiers médicaux des médecins de ville, des fichiers des soins médico-sociaux et les informations sur les épisodes de soins hospitaliers, «care.data». Pour plus d'information sur ce dispositif, on peut se référer par exemple à : Wyber S. Care.data : une expérience d'économie politique des données de santé en Angleterre. Informations sociales 2015/5 (n° 191) https://www.cairn.info/revue-informations-sociales-2015-5-page-96.htm

[28] Les médicaments sont répartis en quatre chapitres dans la liste des spécialités remboursables. Pour les médicaments inscrits au chapitre I de la liste (75 % des conditionnements délivrés en pharmacie en 2011), la prescription et le remboursement ne sont soumis à aucune condition particulière. Les médicaments du chapitre II (12 % des conditionnements) font l'objet de recommandations de bonnes pratiques, dont le respect est vérifié *a posteriori* par le service médical.

En réponse à cette critique sur la lourdeur administrative, une tendance est d'évoluer du contrôle *a priori* vers le contrôle *a posteriori*, le médecin traitant devant tenir à disposition la documentation nécessaire justifiant du respect des conditions de prescription, et des contrôles sur échantillon pouvant être diligentés par les médecins-conseils.

Mais la dématérialisation est aussi une autre solution. Elle vient d'être mise en œuvre dans une pathologie particulière, la polyarthrite rhumatoïde, avec le développement d'un service en ligne qui permet de combiner l'enregistrement de données patients intéressant les praticiens et la demande de remboursement en ligne des anti-TNF. Le prototype ainsi constitué, appelé Tardis (*Tool for Administrative Reimbursement Drug Information Sharing*), a été développé en partenariat avec la société savante de rhumatologie belge, et peut être modélisant pour d'autres pathologies. Il peut être interfacé avec les logiciels médicaux, ce qui évite la surcharge administrative, et génère un registre de données pour l'ensemble de la population selon des standards définis par la profession ; en sous-produit, l'application génère automatiquement, de façon instantanée, l'autorisation de remboursement dès lors que les conditions sont remplies.

Pour prendre un exemple, la spécialité Remicade ® est remboursée si elle est utilisée en association avec le méthotrexate, pour le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, insuffisamment contrôlée, chez des bénéficiaires âgés d'au moins 17 ans chez lesquels les trois conditions suivantes sont remplies simultanément[29] :

- Réponse insuffisante à l'utilisation optimale préalable d'au moins deux SAARD ou Slow Acting Anti-Rheumatic Drugs dont le méthotrexate administré pendant au moins 3 mois (sauf intolérance), avec un dosage défini ;
- Obtention d'un score DAS-28 (Disease Activity Score) supérieur ou égal à 3,7 ;
- Absence de tuberculose évolutive (radiographie pulmonaire et Test de Mantoux simultanément négatifs, ou absence attestée par un spécialiste en pneumologie).

Le dosage est également précisé.

Le registre informatisé sur la polyarthrite rhumatoïde Tardis, conçu en partenariat entre la Société Royale Belge de Rhumatologie, l'INAMI et les mutualités, recueille des informations sur les caractéristiques des patients, la date de consultation, les éléments de calcul du Disease Activity Score et du Health Assessment Questionnaire (qui peuvent être directement injectés depuis le logiciel métier avec des interfaces développées par les éditeurs), ainsi que les traitements médicamenteux.

La société savante, qui a été très motrice dans le projet, y a vu l'intérêt d'un allègement de la charge administrative et d'un raccourcissement des délais d'autorisation (les demandes d'accord préalable étant acceptées en temps réel si les conditions sont déclarées remplies), en même temps que cela lui permettait de recueillir des données intéressantes pour la profession sur l'épidémiologie et les pratiques.

Cette pratique d'un recueil systématique de données pour des patients traités avec certains médicaments s'est diffusée à d'autres pays dans les années récentes. Ainsi, à l'instar de l'Italie, ***la Catalogne*** a mis en place en 2011 des ***registres de patients traités par des molécules onéreuses***. Le Service Catalan de la Santé a pris la décision de ne rembourser les médicaments en réserve hospitalière que si le patient bénéficiaire et des informations minimales le concernant relatives à son traitement, l'évolution clinique et biologique étaient enregistrées sur le Registre de Pacients Tractats (RPT) [30]. Ainsi, aucune molécule figurant sur la liste ne peut, contrairement à la France, être

---

[29] Les conditions précises peuvent être consultées sur : https://www.inami.fgov.be/webprd/appl/pssp/SSP/CNS2/Pages/SearchingFunction.asp?qs_CrtSeaA=R--REMICADE&qs_CrtSeaG=220

[30] En Espagne, comme en France, les prix des médicaments sont fixés au niveau national, par une commission ministérielle. C'est également au niveau central qu'est décidé le statut du médicament sur le territoire, en particulier la liste des molécules en réserve hospitalière. Cette liste (médicaments qui ne sont accessibles que via une prescription hospitalière) est plus large qu'en France. Ces 152 molécules, réparties en 8 groupes pharmaco-thérapeutiques, font toutes aujourd'hui en Catalogne l'objet d'un

remboursée en secteur non-hospitalier, ni en dehors de la saisie préalable sur le RPT. Il en va de même pour le maintien du remboursement lors du renouvellement (nécessité de saisir des informations, entre autres cliniques et biologiques sur le RPT). Les cliniciens ont une obligation contractuelle à remplir les données du registre via l'accord de gestion qu'ils signent chaque année avec la direction de l'hôpital.

Si le Service Catalan de la Santé a fait preuve d'une certaine souplesse dans les premiers temps ayant suivi sa décision de 2011, aujourd'hui, les presque 100 000 patients (96 968 en octobre 2016) enregistrés sur le registre représentent la totalité des patients catalans traités par les 152 molécules tracées.

Les informations que doit saisir le clinicien dans le registre sont évidemment moins détaillées que dans le cas d'une étude pharmaco-épidémiologique spécifique, sans parler d'un essai clinique ; elles sont cependant loin de se résumer à quelques informations démographiques et d'indication. Les variables à renseigner dans le registre, tant lors de l'inscription initiale que lors des différentes étapes du suivi, sont décidées, avec l'aide de spécialistes de la maladie concernée et de pharmacologues au niveau d'une commission du « programme d'harmonisation correspondant aux médicaments en réserve hospitalière »[31]. Le type et le nombre des variables à renseigner dépendent donc du type d'évaluation et de suivi définis par le Programme d'Harmonisation. Comme attendu, la saisie est plus longue pour la première saisie des données d'un patient dans le registre ; cette durée varie selon les molécules mais ne dépasse en aucun cas 20 minutes. Pour reprendre l'exemple de la polyarthrite rhumatoïde déjà évoqué en Belgique, en cas de prescription d'adalimumab, il convient de renseigner les caractéristiques socio-démographiques du malade, les traitements antérieurs, les autres traitements pris ainsi que la valeur du Disease Activity Score-28 (DAS-28). Pour le suivi et les renouvellements, il convient de renseigner la nouvelle valeur du DAS-28 et son évolution depuis la visite précédente. Un champ libre permet de renseigner les motifs d'un éventuel arrêt de traitement, y compris la toxicité et les effets indésirables. Pour certaines molécules (anti-rétroviraux par exemple), le nombre des variables à saisir est plus élevé, ce qui permet de nombreuses exploitations cliniques et pharmaco-épidémiologique des données du registre.

Il est clair que le Service Catalan de la santé est essentiellement intéressé par les aspects économiques du système mis en place, et notamment par les estimations d'efficacité et d'efficience en vie réelle. En revanche, les cliniciens, contraints à documenter de manière systématique les données du registre, sont aujourd'hui beaucoup plus motivés par la production de données épidémiologiques et cliniques qui leurs permettent de suivre de manière optimale leurs files actives et de développer des recherches.

Le serveur web du Registre laisse encore aujourd'hui beaucoup à désirer ; on note de fréquentes coupures et décrochages qui peuvent aboutir à la perte des données venant d'être saisies. Ceci n'a pas favorisé la satisfaction des cliniciens concernés. Le Service Catalan de la Santé travaille actuellement à améliorer l'interface pour rendre la saisie plus rapide, plus sûre et plus agréable.

C'est en raison de ces imperfections que plusieurs grosses structures hospitalières (entre autres, les 8 hôpitaux publics qui totalisent pratiquement 50% du marché des 152 médicaments tracés) ont développé leur propre système informatique de saisie, beaucoup plus performant, avec, secondairement, une bascule automatique des informations vers le registre du Service Catalan de la Santé. L'analyse des données saisies sur ce système permet

---

suivi particulier (le *Pacients Tractats*). Ce programme ne comprend pas les molécules onéreuses destinées aux maladies orphelines qui font l'objet d'un autre type de suivi (voir plus loin).
Pour plus de détail sur l'intégration du système de suivi dans le Service de Santé et la liste des 152 molécules ainsi que les types d'informations recueillies pour chacune d'elles, voir :
http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/
http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/
http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/phf-mhda/informes/index.html?page0f278a9b-4bde-11e4-8918-000c29b9da6a=1&googleoff=1

[31] *Programa d'harmonitzacio de la medicacio hospitalàra de dispensacio ambulatoria*, PHF-MHDA. Il existe par ailleurs deux autres programmes d'harmonisation en Catalogne, l'un pour les médicaments de soins primaires (*Programa d'harmonitzacio farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de atencio primària i comunitària*, PHF-APC), l'autre pour les médicaments onéreux destinés à des indications très spécialisées comme les maladies orphelines (*Programa d'avaluacio, seguiment i finançament dels tractaments d'alta complexitat*, PASFTAC).

de dégager des résultats concrets en termes économiques (ex : évolution du nombre et du coût des prescriptions sur une période pour une molécule donnée ou un service donné), mais aussi des données de suivi et d'évaluation des bénéfices et des risques en vie réelle. Ces données présentées aux cliniciens et discutées avec eux favorisent beaucoup leur motivation et leur adhésion active au système. Un bon exemple est celui des traitements du SIDA, les données du registre permettant de produire des statistiques de suivi et d'évolution de la charge virale sous divers traitements. Un développement informatique prévoit de plus l'extraction automatique des données de biologie vers le registre. Des initiatives de ce type existent aussi dans certains des hôpitaux privés de la Province.

On peut noter également qu'***au Royaume-Uni***, dans le cadre de la réforme du *Cancer Drug Fund* mise en place en 2016 (ce fonds a servi depuis 2011 à financer de manière dérogatoire des médicaments anti-cancéreux qui étaient refusés par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) car jugés insuffisamment efficients, mais son fonctionnement a été critiqué), il est désormais prévu que cette modalité de financement soit utilisée pour des médicaments qui, au terme de l'évaluation par le NICE, remplissent les critères pour être admis au remboursement, mais avec une incertitude clinique significative, et que ces médicaments fassent l'objet d'un suivi et d'un recueil de données en vue d'une évaluation complémentaire. La réforme étant récente, le recul sur les modalités de ces suivis est aujourd'hui limité[32].

[32] En attente de développements ultérieurs, les anglais réfléchissent, pour approcher l'efficacité du médicament en vraie vie, à un premier proxy qui est la durée de maintien sous traitement.

## 2.2 LA FRANCE A DES ATOUTS MAIS NE PREND PAS LA MESURE DE L'ENJEU

Du rapide tour d'horizon réalisé au chapitre 1 et ci-dessus, on peut, quand on regarde la situation de la France au regard de ce qui se passe ailleurs, tirer deux éléments de conclusion :

1. Du point de vue des ***sources de données*** :

- En construisant le SNIIRAM de manière exhaustive, grâce à une norme commune de tous les régimes d'assurance maladie, puis en l'appariant avec une base de résumés de séjour elle-même exhaustive, la France a été visionnaire et elle s'est donné les moyens et le temps de réaliser ce projet complexe[33].

- Cette base médico-administrative puissante, retraçant les parcours de soins de 66 millions de Français avec des informations codées de manière homogène, n'a cessé de s'enrichir depuis sa création et va encore se développer (à court terme par exemple avec les causes de décès) ; elle donne encore aujourd'hui à notre pays un avantage dans la compétition internationale que l'ouverture plus large des données devrait potentialiser.

- A l'inverse, au-delà de ce socle de données médico-administratives, il y a peu de projets structurants pour construire des bases de données plus riches, incluant notamment des données cliniques. Comme on l'exposera dans la suite du rapport, il y a beaucoup d'initiatives pour créer des sources de données, mais elles sont souvent locales, conçues indépendamment les unes des autres sans plan d'ensemble, ou bien sont des recueils *ad hoc* ponctuels. Cette dispersion empêche d'avoir des outils suffisamment puissants pour répondre aux questions que l'on se pose, au moins dans les domaines jugés prioritaires (elle est apparue par exemple récemment sur la question des expositions pendant la grossesse et des liens avec les malformations congénitales, qui font l'objet de six registres locaux ne pouvant être fusionnés en l'état car ayant des modalités de recueil différentes).

- L'idée de construire, comme on le voit dans certains pays, des bases de données chaînant des informations issues des dossiers patients et recueillies par les différents professionnels, dans un objectif de soins, à chaque étape de son parcours est à l'état d'ébauche dans notre pays. C'est d'ailleurs ce que conclut un très récent rapport de l'OCDE, qui positionne la France de manière assez défavorable, en termes de maturité dans ce domaine, au sein de l'ensemble des pays[34]. Sur ce second aspect, il est certain que l'hétérogénéité (à l'hôpital) ou le faible développement (en médecine de ville) des systèmes d'information rendent difficile une extraction de données homogène.

2. Du point de vue ***du suivi en vie réelle des traitements médicamenteux*** et de ***l'utilisation de ces données dans la régulation***, notamment pour les molécules innovantes, la France semble rester en dehors d'un mouvement que l'on voit se développer dans un nombre croissant de pays, dans lesquels la prise en charge de certaines molécules s'accompagne, de manière obligatoire, d'une collecte et d'une transmission d'informations par les prescripteurs.

---

[33] Le texte fondateur du SNIIRAM est l'article L. 161-28-1, inscrit dans le Code de la sécurité sociale par la loi du 23 décembre 1998. L'entrepôt de données a été constitué en 2003, l'échantillon généraliste de bénéficiaires en 2005.

[34] https://www.oecd.org/health/health-systems/Recommendation-of-OECD-Council-on-Health-Data-Governance-Booklet.pdf et http://www.oecd.org/health/health-systems/Presentation-Health-Data-Governance-Recommendation.pdf. Ce rapport analyse notamment la capacité des différents payss, en termes de gouvernance comme en termes techniques et opérationnels, à développer des utilisations secondaires des données issues des dossiers médicaux électroniques, avec des objectifs de recherche, de surveillance épidémiologique, d'évaluation de la qualité des soins, de régulation efficiente, etc. Pour la gouvernance par exemple, sont appréciés l'existence d'un cadre législatif favorable pour extraire des données en vue d'exploitations secondaires, d'une stratégie de e-santé incluant ces objectifs, la constitution effective de bases de données, leur degré d'exploitation pour des domaines importants de recherche ou de surveillance. On peut certes toujours contester la pertinence de ces classements et des batteries de critères qui les fondent, mais au regard des indicateurs retenus, la France se positionne au 22ème rang sur 30 pays au plan technique et opérationnel, et dans le groupe des sept pays les moins avancés en termes de gouvernance.

En France, l'idée qu'il est légitime de documenter la prescription, pour des produits très coûteux et dont le rapport efficacité / coût mérite d'être validé, ou pour des produits dont l'efficacité et les risques sont incertains et nécessitent d'être mieux appréhendés, est peu répandue chez les cliniciens. Il est d'ailleurs assez illustratif que seules 5% des prescriptions de baclofène pour alcoolo-dépendance, indication hors AMM et qui a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), aient effectivement donné lieu à la fourniture des informations demandées dans ce cadre, pourtant en principe obligatoires.

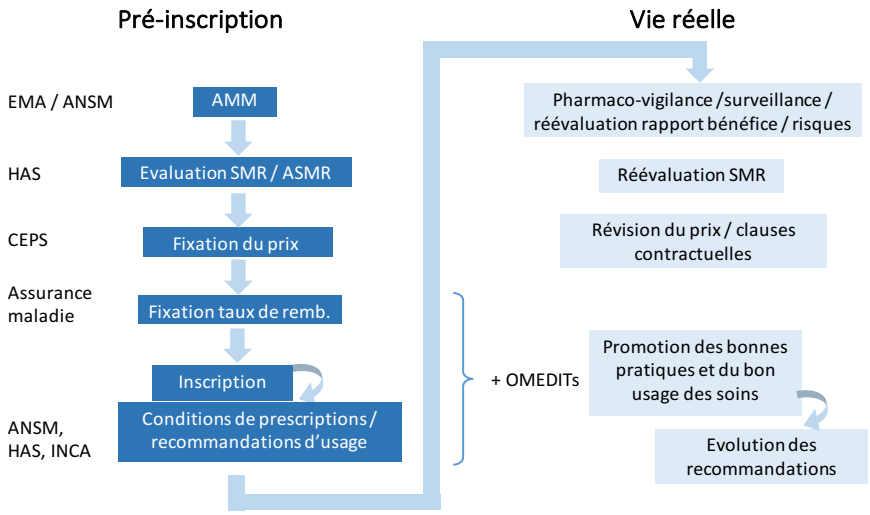
Par ailleurs, les suivis d'efficacité et de sécurité qui existent, comme ceux mis en place dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn), qui couvrent un assez grand nombre de molécules (211 autorisées en 2017) s'effectuent dans des conditions qui ne permettent pas d'optimiser l'exploitation des données recueillies. A l'heure actuelle, le médecin prescripteur doit remplir manuellement un formulaire (caractéristiques du patient, de la maladie, dosage, critères d'efficacité et de tolérance) pour obtenir, après transmission par télécopie à l'ANSM, la délivrance initiale puis le renouvellement de l'ATUn. Les données de suivi ainsi collectées constituent une source très précieuse d'informations, portant souvent sur des médicaments innovants et qui pourrait être mieux valorisée avec une informatisation du recueil. On voit d'ailleurs, dans les exemples étrangers, que cette informatisation conditionne l'exploitation effective des registres, et permet aussi d'impliquer les prescripteurs grâce aux retours d'information qu'elle permet.

S'il ne faut pas idéaliser les expériences étrangères dans ce domaine[35], il n'en est pas moins vrai que la France se prive aujourd'hui d'un outil qui, *a minima*, permet de vérifier que les recommandations sur l'utilisation sont respectées, et qui, au-delà de cet objectif, constitue une source de connaissance sur les pathologies et les pratiques de soins qui intéresse aussi les praticiens. A preuve le fait que dans plusieurs pays, les communautés professionnelles ont souhaité aller au-delà des dispositifs standard mis en place par la puissance publique et construire des outils plus riches, s'appuyant – et ceci rejoint le point précédent – sur les facilités offertes par la numérisation. Ceci montre que la recherche d'une convergence entre les intérêts des cliniciens, motivés par la production de données épidémiologiques et cliniques pour améliorer la connaissance et la qualité des soins, et celle des régulateurs, intéressés à l'optimisation médico-économique du système dans son ensemble, est certainement le meilleur levier pour mettre au point des systèmes performants (même si, il faut le souligner, dans tous ces systèmes le point de départ a été la contrainte de documenter systématiquement les registres).

[35] Elles sont parfois critiquées pour leur lourdeur administrative et n'atteignent pas forcément tous leurs objectifs.

# 3 LA SITUATION FRANÇAISE EN TERMES DE DONNÉES ET D'ÉTUDES EN VIE RÉELLE

## 3.1 LES SUIVIS EN VIE RÉELLE MIS EN ŒUVRE PAR LES ACTEURS INTERVENANT DANS LA REGULATION DU MÉDICAMENT




Tous les opérateurs qui interviennent dans le processus d'inscription des médicaments au remboursement ont aussi des missions en post-inscription, une fois que ces produits sont intégrés dans l'arsenal thérapeutique et prescrits en pratique courante :

- l'ANSM doit garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché : elle réévalue leurs bénéfices et leurs risques en vie réelle, surveille leur emploi et leur bon usage, gère le système national de pharmacovigilance en coordonnant l'action des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance) ;

- la HAS, qui évalue le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des produits de santé en vue de leur admission au remboursement, doit procéder à leur réévaluation périodique ; elle est aussi amenée, dans le cadre de sa mission globale d'amélioration de la qualité des soins, à suivre cette qualité en vie réelle afin d'élaborer et de diffuser les recommandations de bon usage et de stratégie thérapeutique pertinente ;

- Le CEPS a la mission de fixer le prix du médicament selon un mode conventionnel (négociation entre l'état et l'industriel) et d'associer le cas échéant à un prix des engagements contractuels qui viennent s'appuyer sur des données d'utilisation en vie réelle (volumes de ventes, effectifs et typologie de patients traités, posologies ou durées de traitement réelles) ou des données cliniques. Les clauses contractuelles peuvent aussi concerner les supports et les activités d'information et de promotion aux fins de favoriser le bon usage.

- l'INCa élabore des référentiels et recommandations de bonnes pratiques, notamment sur le bon usage des médicaments, dans le domaine particulier du cancer et travaille au développement d'indicateurs lui permettant d'apprécier l'implémentation de ses recommandations dans les pratiques ;

- l'assurance maladie a une mission globale de gestion du risque et de maîtrise médicalisée, qui l'amène à analyser la qualité et le rapport coût / qualité des pratiques, y compris dans le domaine de la prescription médicamenteuse, et à déployer des programmes d'action afin de promouvoir des soins pertinents et efficients ;

- le ministère de la santé mobilise aussi les Agences régionales de santé (ARS) sur le bon usage des médicaments, notamment dans le secteur hospitalier, par le biais du réseau des Observatoires du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDITs), qui ont des missions d'observation, d'analyse, de retour d'information vers les professionnels, les ARS et les agences nationales.

De fait, tous ces acteurs réalisent ou commanditent des études en vie réelle.

### 3.1.1 L'Agence nationale de sécurité du médicament

#### La pharmaco-épidémiologie

L'ANSM dispose d'analyses en vie réelle au travers de trois canaux.

- Elle s'est dotée d'un pôle « Epidémiologie des produits de santé » qui lui permet d'en réaliser un certain nombre en interne ; ce pôle créé fin 2012 compte 14 personnes (y compris doctorants/post-docs en épidémiologie, internes et stagiaires) et rassemble des expertises en épidémiologie et statistiques et en utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie. Il conduit des études pharmaco-épidémiologiques sur les bases de données disponibles à l'agence et pilote les collaborations avec des équipes de recherche et agences sanitaires ; il évalue aussi la pertinence, la méthodologie, les protocoles et les résultats des études pharmaco-épidémiologiques de sécurité conduites par les industriels dans le cadre du suivi post-AMM.

- Elle a noué un partenariat avec la CNAMTS, qui a mis en place en 2010 une équipe dédiée (le département d'études en santé publique) afin de mettre son expertise des bases de données médico-administratives au service de la pharmaco-épidémiologie et de la pharmacosurveillance. Les analyses concernant l'usage et les risques des produits de santé en vie réelle représentent plus de 80% de l'activité de cette équipe, qui compte une dizaine de personnes.

  L'Encadré 1 liste les études réalisées par l'ANSM et/ou la CNAMTS et publiées sur les sites de ces deux institutions.

- L'ANSM a complété cette capacité d'études en finançant depuis 2015 deux plateformes universitaires de pharmaco-épidémiologie, sélectionnées sur appel d'offres.

La **plateforme DRUGS-SAFE** (pour DRUGS *Systematised Assessment in real-life Environment*), dirigée par Antoine Pariente (Université de Bordeaux), est constituée autour de six équipes de recherche académique, dont cinq sont localisées à Bordeaux et affiliées au Centre de Recherche Inserm U1219[36], la sixième équipe étant localisée à Marseille[37]. Cette plateforme travaille notamment sur des classes thérapeutiques avec des expositions massives (psychotropes, antidiabétiques, hypolipémiants… ), sur la prescription chez les personnes âgées ou dans d'autres situations de fragilité, sur des développements méthodologiques (visant par exemple à identifier des mésusages à partir des données issues de forums médicaux).

Conformément aux termes de l'appel d'offres, cette plateforme est organisée afin de pouvoir mener concomitamment des études ad-hoc permettant de répondre rapidement aux besoins de l'ANSM et des projets de recherche à plus long terme, correspondant à des développements méthodologiques et d'expertises. Les études à court-terme sont conduites sur les bases de données de l'Assurance Maladie (l'échantillon généraliste de

---

[36] Elles comprennent : l'équipe Pharmaco-épidémiologie – Médicament et santé des Populations (Equipe coordinatrice de la plateforme DRUGS-SAFE, Dir. : A Pariente), une équipe Epidémiologie du Vieillissement (Dir. pour la plateforme : C Helmer / K Peres), l'équipe IETO d'accidentologie (Dir. E Lagarde), l'équipe Biostatistique (Dir. : Hélène Jacqmin-Gadda), l'équipe ERIAS d'informatique appliquée à la santé (Dir. F Thiessard).

[37] UMR 912 / ORS PACA, Equipe Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM, Dir. R Giorgi).

bénéficiaires, EGB), sur des cohortes existantes gérées ou cogérées par les équipes de la plateforme ou sur d'autres bases de données, en collaboration avec d'autres équipes[38].

Encadré 2 liste l'ensemble des travaux réalisés en 2016.

La **plateforme PEPS** (Pharmaco-épidémiologie des produits de santé, dirigée par Emmanuel Oger, CHU de Rennes) est aussi un consortium d'équipes de recherche, six au total, dont cinq à Rennes[39] et une à Villejuif. Le projet PEPS est décliné selon 3 axes :

- Exploiter les données du SNIIR-AM pour réaliser des travaux de pharmaco-épidémiologie (y compris sur la base complète, grâce à l'infrastructure informatique apportée par un des partenaires),
- Développer une « boîte à outils » d'outils génériques (outils de visualisation, méthodes d'enrichissement des données, algorithmes d'analyse de données massives) pour l'exploitation future des données du SNIIR-AM,
- Former les futurs chercheurs en épidémiologie et en économie de la santé et les futurs acteurs du système de santé aux potentialités et aux limites du SNIIR-AM.

La plateforme a une expertise particulière sur les méthodologies de traitement des données, mais également, en termes de domaines pathologiques, sur la thrombose et le risque cardio-vasculaire, sur la dermatologie (notamment le mélanome) ainsi que sur la neurologie (et notamment l'épilepsie et la sclérose en plaques).

Du fait de ses besoins d'accès aux données du SNIIRAM (au-delà de l'échantillon généraliste de bénéficiaires), la plateforme a démarré ses travaux de pharmaco-épidémiologie un peu plus tardivement que celle de Bordeaux. Les études 2016 sont listées en Encadré 3.

***Transparence / publication des études***

Les études réalisées par l'ANSM et CNAMTS sont publiées sur les sites de ces institutions (rapports) et dans des articles scientifiques. Les programmes de travail des plateformes et les rapports d'études ne font pas en tant que tels l'objet de publications, mais les équipes publient les résultats des travaux sous forme d'articles dans les revues scientifiques.

---

[38] Exemples : cohortes PAQUID, 3C, AMI, MAVIE, base de données CESIR, cohorte toulousaine EFEMERIS pour les collaborations extérieures.

[39] UPRES-EA 7449 REPERES (Recherche en Pharmaco-épidémiologie et Recours aux soins, Rennes); IRISA UMR-6074 / Département DKM : Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires, Département *Data and Knowledge Management* (Rennes); LTSI UMR-1099 / Equipe DMS : Laboratoire du Traitement du Signal et de l'Image, Equipe Données Massives en Santé (Rennes); EHESP / Département METIS : Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Département Méthode Quantitative pour la Décision en Santé Publique (Rennes), CESP UMR-1018/ Equipe ESTHER : Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (Villejuif), IRT b<>com, Institut de Recherche Technologique (Rennes).

**Encadré 1 – Les études pharmaco-épidémiologiques réalisées par l'ANSM et/ou la CNAMTS dans le cadre du partenariat ANSM – CNAMTS sur les 5 dernières années**

**Thèmes et classes de produits étudiés (les références détaillées sont disponibles sur les sites de l'ANSM et de la CNAMTS) :**

Respect des recommandations d'usage de certains médicaments tératogènes (médicaments contre l'acné et contre le psoriasis)

Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse

Risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement

Risques liés aux contraceptifs oraux combinés

Risques de cancer liés à des médicaments du diabète (insuline gargline, pioglitazone, incrétinomimétiques)

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes

Risques associés aux nouveaux anticoagulants oraux et bénéfice/risque

Prescription de fibrates chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire et comparaison des résultats cliniques par rapport à un traitement par statine.

Exposition à certains médicaments de l'hypertension artérielle et risques d'entéropathies

Benfluorex et risque de cardiopathie valvulaire

Etudes d'utilisation de médicaments ou classes thérapeutiques, évaluation du bon usage et du respect des recommandations : antibiotiques, benzodiazépines, médicaments biosimilaires, anticoagulants, biothérapies dans les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin, utilisation du baclofène dans le sevrage alcoolique, utilisation de la nitrofurantoïne (antibactérien utilisé dans les infections urinaires), de la lévothyroxine (hormone

thyroïdienne), du méthylphénidate (psychostimulant indiqué pour le trouble déficit de l'attention / hyperactivité),…

**Encadré 2 – Etudes réalisées en 2016 par la plateforme DRUG-SAFE**

**Etudes terminées**

- Etude d'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent
- Etude d'utilisation des benzodiazépines (2012-15)
- Antipsychotiques d'action prolongée : prévalence d'utilisation ; déterminants du passage d'une forme orale à une forme d'action prolongée
- Etude d'utilisation des glucocorticoïdes systémiques chez l'adulte
- Etude d'utilisation des antidiabétiques non-insuliniques
- Antidiabétiques non insuliniques et hospitalisation pour traumatisme
- Antihistaminiques H1, anticholinergiques et hospitalisation pour traumatisme
- Hypolipémiants et risque de cataracte
- Utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse : étude en Haute-Garonne dans la cohorte EFEMERIS (collaboration avec l'équipe responsable de la cohorte EFEMERIS)
- Médicaments anticholinergiques et risque d'accidents de la route - Médicaments antihistaminiques H1 et risque d'accidents de la route
- Médicaments antidiabétiques non-insuliniques et risque d'accidents de la route
- Traitement des informations manquantes pour les études d'évaluation du médicament (projet long cours)
- Développement d'un indicateur de dépendance du sujet âgé utilisable dans les bases de données médico-administratives
- Etude des facteurs liés au prescripteur influençant la prescription et la dé-prescription de médicaments
- Consommation de psychotropes chez des patients avec cancer et des personnes sans cancer
- Comparaison de scores de comorbidités basés sur des délivrances de médicaments ou les affections de longue durée

**Etudes en cours**

- Etude d'utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse sur les données du SNIIRAM
- Trajectoires d'utilisation des benzodiazépines (collaboration U1219 Pharmaco-épi - UMR 912)
- Utilisation et risques associés aux traitements de substitution des opiacés (SNIIRAM)
- DRUGS-DIPS - Drugs Interaction Prevalence Study
- R.TENIS - Statines et troubles endocriniens
- Médicaments et risque d'accidents de la vie courante (projet au long cours)
- Développement de Méthodes d'Analyse de Données Longitudinales de grande dimension et à large échelle (projet au long cours)
- Projet ISPARM - Impact de Santé Publique des Actions de Régulation du Médicament (projet au long cours)
- Identification des mésusages à partir des données issues de forums médicaux (projet long terme)
- Variations temporelles et géographiques de remboursements d'opiacés, d'hypnotiques et de benzodiazépines en France entre 2001 et 2014

**Encadré 3 – Etudes réalisées en 2016 par la plateforme PEPS**

**Etudes terminées**

- DIM - Devenir médical des femmes porteuses / ayant porté un implant mammaire

**Etudes en cours**

- ISO-PSY - Etude du risque psychiatrique chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne pour le traitement d'une acné
- AIM - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et Mortalité
- PREGNEPI - Tendances des pratiques de prescription du valproate de sodium dans toutes ses indications chez les femmes en âge de procréer
- HEMANGIOL - Evaluation des conditions d'usage et de sécurité d'emploi d'HEMANGIOL® dans le traitement des hémangiomes infantiles
- TRACKeDAY - Suivi des prises en charge en chirurgie endovasculaire ambulatoire avec ou sans dispositif médical
- SEPTYCO - TYpologie des COnsommations de soins dans la Sclérose En Plaques
- BIGMEL - Evolution et prise en charge du mélanome à un stade avancé

## La pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance repose au niveau national sur l'ANSM et sur le réseau des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), qui ont fêté, en 2016, leurs quarante ans d'existence. Les CRPV ont pour missions :

- le recueil des évènements indésirables médicamenteux (39 000 EIM, dont 24 000 qualifiés de graves selon les critères internationaux transmis à l'ANSM en 2015), pour moitié à partir de notifications spontanées, qui sont expertisées avant d'être saisies dans la base nationale de pharmacovigilance, pour moitié à partir de démarches de recherche pro-actives ou de réponses à des questions posées par les professionnels et instruites par les centres ; l'ensemble des cas d'effets indésirables recueillis est enregistré, après validation, dans une base de données nationale interrogeable pour des requêtes et analyses et qui rassemble plus de 300 000 cas. L'analyse en temps réel de ces EIM a permis de générer 261 alertes en 2015, dont 112 (43%) ont fait l'objet d'un suivi par l'ANSM.

- l'information sur le médicament et son bon usage, avec une permanence téléphonique pour répondre aux questions posées par les professionnels de santé et les patients sur les médicaments. Les CRPV sont notamment sollicités lors de la prescription des médicaments dans des situations ou pathologies complexes (insuffisance rénale ou hépatique, grossesse ou allaitement, risque d'interaction...). Les questions sont systématiquement tracées et peuvent d'ailleurs être sources d'un signal. En 2015, les CRPV ont reçu et géré environ 30 000 demandes de renseignements (dont 3500 émanant de patients).

Sur la base des constats effectués à l'occasion de ces missions, et qui font l'objet de remontées à l'ANSM, des enquêtes complémentaires peuvent être diligentées par les centres (exemple de l'enquête Iatrostat avec 6000 patients devant être recrutés en 15 jours avec un échantillon d'établissements), et des actions nationales ou régionales peuvent être menées.

Les CRPV ont par ailleurs mis en place une base de données (TERAPPEL) sur laquelle sont enregistrées, avec un suivi, les questions d'aide à la prescription durant la grossesse posées aux CRPV (4 200 questions en 2015). Cette base est liée à la base européenne ENTIS, et elle est alimentée par une quinzaine de centres depuis plusieurs années : au total, les données de 45 600 grossesses sont ainsi disponibles, 32 000 ayant fait l'objet d'un suivi. La

base de données TERAPPEL peut servir de source pour la réalisation d'études cas-témoins[40]. En Ile de France, la prise en charge des questions concernant la grossesse est réalisée non pas par les CRPV, mais par le CRAT (centre de renseignements sur les agents tératogènes), qui a constitué une base de données distincte de celle des CRPV.

Un nombre important de publications scientifiques sont faites par les CRPV (373 publications indexées en 2015).

Le maillage régional des CRPV (131 équivalents temps-plein) représente, du fait de l'expérience acquise depuis plus de trente ans et des liens tissés de longue date avec les établissements et les professionnels de santé, un potentiel d'expertise et d'évaluation probablement unique dans le paysage international.

Le réseau des 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), de mise ne place plus récente (1990), est également coordonné par l'ANSM. Son activité est centrée sur les cas d'abus et de dépendance liés aux médicaments (en particulier à effet psycho-actif). Il a, pour ce faire, développé plusieurs outils originaux pour détecter les cas de mésusage : l'Index Géographique de Déviation et d'Utilisation, l'Indicateur de Polyprescription (en collaboration avec l'Assurance Maladie), le dispositif OPEMA (Observation de Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire), l'observatoire OPPIDUM (Observatoire de Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).

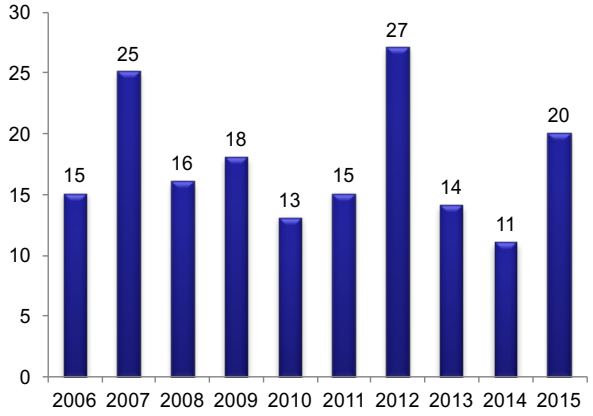
[40] Il est possible de faire des études cas-témoins en prenant comme témoins les femmes qui ont été exposées à des médicaments considérés sans risques (les grossesses sont en effet enregistrées quand même, dès lors que la question a été soumise). Ex : *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern*. Neurology 2016 ; 86(24) : 2251-7

### 3.1.2 La Haute Autorité de Santé

Si l'ANSM et ses partenaires réalisent directement un nombre important d'études post-AMM, notamment en mobilisant les bases de données médico-administratives existantes, la Haute Autorité de Santé a un mode de fonctionnement différent puisqu'elle passe commande d'études en vie réelle aux industriels, qui ensuite les sous-traitent, le plus souvent, à des *clinical research organizations* (CROs) et/ou dans le cadre de partenariats avec des équipes de recherche académique.[41]

Le besoin d'une étude post-inscription (EPI) est apprécié par la Commission de la Transparence (CT), en général au moment de l'évaluation du médicament en vue de son inscription au remboursement. L'appréciation est faite au cas par cas, en fonction des informations contenues dans le dossier, du contexte, de l'incertitude. Entre 2006 et 2015, la CT a ainsi passé commande de 174 études, soit 17 par an en moyenne.

**Figure 5 - Demandes d'études post-inscription entre 2006 et 2015**




Entre 2006 et mi 2016, 138 résultats finaux d'EPI, études observationnelles pour l'essentiel (133 sur 138[42]), ont été déposés à la HAS. Ce sont dans la plupart des cas des études de cohortes, descriptives, non comparatives et prospectives, et qui à près de 90% s'appuient sur des recueils de données *ad hoc*. Les schémas d'étude sont donc très différents de ceux été évoqués ci-dessus pour l'ANSM, l'exploitation de données pré-existantes (données de l'assurance maladie, mais aussi panels privés ou bases constituées à partir de logiciels hospitaliers spécifiques de certaines pathologies) ne concernant qu'une part très minoritaire des études réalisées.

Pour améliorer l'utilité de ces études, et notamment répondre à la critique d'une multiplicité d'objectifs conduisant à des études lourdes, complexes, à des délais de réalisation très longs (le délai médian d'obtention des résultats sur les 138 études précédemment évoquées est de 6 ans), la HAS a cherché à resserrer le nombre d'objectifs et mis en place une procédure structurée : le laboratoire soumet son protocole pour validation, le service d'évaluation des médicaments demande systématiquement des modifications (mineures ou majeures) puis, une fois le protocole finalisé, assure un pilotage des études et un suivi des échéanciers, relançant les industriels en cas de retard. La HAS travaille également en lien avec le Comité économique des produits de santé (CEPS)[43], qui peut sanctionner le laboratoire en cas de manquement. Avec cette procédure, elle estime avoir désormais des EPI de qualité en temps et en heure. Il reste vrai que le dispositif réglementaire impose que les demandes de données en

---

[41] Les bases médico-administratives sont cependant exploitées à la HAS pour alimenter des recommandations de pratique ou des modèles médico-économiques. Cela a notamment été le cas pour l'évaluation des traitements des syndromes d'apnées-hypopnées du sommeil, l'évaluation des médicaments de la polyarthrite rhumatoïde (en cours), le suivi des patients avec Helicobacter Pylori, de la chimiothérapie en HAD, des stents (en collaboration avec l'ANSM).

[42] Les autres sont une phase d'extension d'un essai clinique, un modèle médico-économique, deux essais cliniques (accompagnés d'une étude observationnelle) et une modélisation d'impact sur la morbi-mortalité à partir de données de la littérature.

[43] Notamment dans le cadre du comité de suivi des études en vie réelle (CSEVR).

vie réelle soient faites par la HAS à l'industriel. De ce fait, l'industriel est à la fois maitre des moyens qu'il décide de mettre dans ce type d'étude et il en est le promoteur, sauf s'il décide de déléguer cette promotion à un tiers.

Renseigner sur les **modalités d'utilisation et les conditions de prescription** (caractéristiques de la population rejointe, indications du produit en pratique courante, conformité à l'AMM et aux recommandations, etc.) est l'un des objectifs les plus fréquents des études post-inscription demandées par la HAS sur les médicaments. Cet objectif est présent dans 31 des 33 avis de la Commission de la Transparence publiés entre janvier 2015 et juillet 2016 et rendant compte de résultats d'études demandées antérieurement. Dans beaucoup de cas, il se double d'une recherche de données sur l'efficacité ou la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation, la HAS recherchant une confirmation des résultats des essais cliniques (donc plus expérimentales) par les données en vie réelle.

**Figure 6 – Objectifs des études post-inscription dont les avis de la Commission de la Transparence publiés entre 01/2015 et 07/2016 ont rendu compte (33 avis)**

| | |
|---|---|
| Utilisation/prescription | 31 |
| Efficacité/morbi-mortalité | 29 |
| Tolérance | 22 |
| Impact sur le système de soin | 9 |
| Qualité de vie | 1 |

Quel usage fait la Commission de la Transparence des résultats de ces études ?

Les avis publiés entre 2006 et mi 2016 dans le cadre de réévaluations et rapportant des résultats d'études post-inscription maintiennent le SMR et l'ASMR dans 70% des cas et le modifient, pratiquement toujours dans le sens d'une dégradation, dans 30% des cas. Néanmoins, cette évolution n'est pas forcément à relier aux résultats des EPI, car d'autres éléments interviennent pratiquement toujours lors de la réévaluation : nouveaux essais cliniques, méta-analyses… Le poids des études observationnelles dans cet ensemble ne peut donc pas être apprécié directement à partir des avis publiés. Il ne doit pas être surestimé, car dans beaucoup de cas la Commission considère que les études observationnelles ne permettent pas de tirer de conclusions robustes, compte tenu de leurs biais.

En fait, plus que des démonstrations d'efficacité ou de tolérance intervenant dans la réévaluation, c'est surtout à un besoin de **suivi du bon usage des produits** que répondent ces demandes d'étude. Or cet objectif est commun à plusieurs acteurs : la HAS, qui a une responsabilité en matière de qualité des soins, notamment *via* l'élaboration des recommandations (fiches de bon usage, stratégies de prise en charge), mais aussi l'ANSM, qui doit veiller de manière globale à la sécurité des produits en vie réelle, l'INCa dans le domaine du cancer, Santé Publique France pour les vaccins, l'assurance maladie qui déploie des programmes opérationnels pour promouvoir ce bon usage. Ceci pose la question de la coordination entre ces opérateurs, à la fois pour le diagnostic et pour les stratégies d'action qui en découlent.

***Transparence / publication des études***

La demande d'étude post-inscription par la Commission de la Transparence (ou par la Direction Générale de la Santé) est indiquée dans l'avis de la CT publié lors de l'inscription. La méthode et les résultats de l'étude sont retracés de manière synthétique dans l'avis au moment de la réévaluation. Comme pour les études expérimentales, le protocole de l'étude est communiqué à la HAS mais n'est pas public ; de la même manière, le rapport d'étude et les résultats détaillés, au-delà du résumé figurant dans l'avis de la CT, ne sont pas accessibles en dehors de la HAS.

### 3.1.3 Le Comité Economique des Produits de Santé

Le CEPS peut demander aux laboratoires des études post-inscription (EPI) et les prévoir dans les contrats avec les industriels selon trois modalités possibles :

- inscrire dans le contrat l'engagement de l'industriel à réaliser une étude demandée par la CT (clause d'exécution),
- formuler lui-même une demande d'information précise, d'analyse *ad hoc*, avec éventuellement des conséquences prévues dans les contrats (clause d'information),
- prévoir l'intégration de ces données de vie réelle dans un contrat de performance.

Les deux dernières modalités sont rares ; globalement, le CEPS fait réaliser peu d'études supplémentaires par rapport à celles demandées par la HAS. Les protocoles des études sont validés par la HAS.

Quand la demande d'étude post-inscription est prévue par le CEPS, ceci renforce l'obligation pour l'industriel de respecter le calendrier fixé dans le contrat. Dans tous les cas, le CEPS demande à la HAS d'expertiser le protocole et d'informer l'industriel de ses éventuelles réserves. Il suit ces EPI dans le cadre du Comité de Suivi des Études en Vie Réelle (CSEVR) qu'il copilote avec la HAS.

L'impact de ces études ou collecte de données cliniques se fait de deux façons : soit par une renégociation des conditions de prix à la suite d'un nouvel avis de la HAS intégrant les données et études nouvelles (le plus souvent sur la base d'une réévaluation de l'ASMR), soit par la mise en œuvre d'une clause contractuelle reposant sur un indicateur clinique (« contrat de performance »). A ce jour, le CEPS suit trois contrats de performance intégrant un recueil de données en vie réelle, l'un à partir d'une étude *ad hoc*, un autre à partir de l'exploitation d'une cohorte préexistante et le dernier sur des données du SNIIRAM.

Le CEPS a également une mission sur le bon usage du médicament, mais elle ne mobilise pas de données médicales ou cliniques en vie réelle, car elle est centrée sur la promotion des produits (charte de la visite médicale élaborée avec le LEEM, objectifs en termes de promotion dans les conventions, Observatoire National de l'Information Promotionnelle - ONIP).

### 3.1.4 L'Institut National du Cancer

L'INCa ne réalise pas et ne commande pas pour l'heure d'études post-inscription en tant que telles.

L'Institut dispose d'une cohorte spécifiquement dédiée aux cancers qui est une extraction du SNIIRAM-PMSI, alimentée par la CNAMTS depuis plusieurs années. Cette cohorte n'a pas encore été exploitée, et le souhait de l'INCa est de mettre en commun ces données et d'associer un ensemble d'acteurs dans un programme de travail partagé. A cette fin, il a constitué un comité stratégique de la cohorte cancer comprenant notamment toutes les fédérations hospitalières, les régimes d'assurance maladie, l'ATIH, l'ANAP, Santé Publique France, l'IDS et des institutions de recherche. Dans le domaine du suivi des médicaments en vie réelle, des travaux ont été initiés en lien avec l'HAS, l'Ansm (et sa plateforme Peps) et la CNAMTS afin de décrire et de suivre les personnes traitées pas anti-PD1 (quel que soit le type de cancer).

L'INCa est aussi alimenté par les travaux des OMEDITs, depuis leur mise en place dans toutes les régions, que l'INCa a initiée au moment de sa constitution et du premier plan cancer. Un système de remontée des données de prescription de 3 médicaments anticancéreux inscrits sur la liste en sus, ainsi que d'un médicament hors cancer et un dispositif médical de la liste en sus, avait alors été conçu (e-omedit), puis abandonné. Lors de la phase d'initiation du récent circuit expérimental de remontée des prescriptions hors référentiels de médicaments par les ARS vers les autorités sanitaires (cf. infra), les données de 8 médicaments onéreux inscrits sur la liste en sus ont été recueillies et transmises à l'INCa. Ces remontées ont permis à l'INCa d'identifier et signaler à l'ANSM les prescriptions hors AMM susceptibles de donner lieu à l'élaboration d'une RTU et d'élaborer en lien avec l'ANSM

une doctrine d'encadrement des prescriptions hors référentiels, transmise depuis aux tutelles (*cf. infra* la partie consacrée aux travaux des OMEDIT).

Il pilote également, avec l'ASIP-Santé et en lien avec la délégation à la stratégie des systèmes d'information de santé (DSSIS) du ministère de la santé, le chantier du dossier communicant en cancérologie, initié dans le Plan cancer 2003-2007, et qui vise à accompagner les différentes étapes du parcours de soins par des documents clés dématérialisés, conçus selon un format standardisé et structuré. L'objectif est de construire des outils partagés permettant d'améliorer d'une part la coordination des soins entre les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients, et d'autre part la connaissance collective, l'évaluation de la prise en charge des cancers et le pilotage des politiques.

Les documents-clés produits à chaque étape du parcours de soins sont notamment :

- les comptes rendus d'anatomo-cytopathologie et les comptes rendus opératoires, qui signent le diagnostic,
- la fiche produite par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui établit la proposition thérapeutique,
- le programme personnalisé de soins (PPS), qui formalise la prise en charge,
- le programme personnalisé de suivi et de surveillance (accompagnement après la sortie de la phase aiguë).

L'objectif fixé en 2013 était qu'à fin 2015 100% des patients atteints de cancer bénéficient d'une présentation de leur dossier en RCP donnant lieu à une fiche RCP dématérialisée et structurée et à un PPS dématérialisé, ces deux documents devant comporter les items minimaux définis et être conforme au cadre d'interopérabilité spécifié par l'ASIP Santé. Ces objectifs n'ont pas été atteints, notamment du fait d'un retard pris dans l'élaboration des modèles de documents : au 3ème trimestre 2015, si 89% des fiches de RCP étaient dématérialisées, 42% étaient structurées *a minima* (avec des informations sur la date de production du document, l'auteur, les destinataires… ), et seules 7% comportaient également des informations cliniques et paracliniques structurées (stades des tumeurs, protocoles, traitements, … )[44].

Le modèle interopérable de fiche RCP version 2.0 a été publié par l'ASIP Santé en novembre 2015[45] et une nouvelle cible a été fixée pour le 31 décembre 2017 :

- 100% des comptes rendus d'anatomo-cytopathologie structurés conformément au modèle élaboré par la Société française de pathologie en collaboration avec l'INCa et intégré dans le référentiel d'interopérabilité publié par l'ASIP Santé ;
- 100% des fiches RCP structurées au niveau le plus fin, selon le modèle spécifié par l'INCa et intégré dans le référentiel d'interopérabilité publié par l'ASIP Santé ;
- 100% des médecins traitants ayant accès aux documents du parcours (soit *via* le DMP, soit par la messagerie sécurisée).

### 3.1.5 L'Assurance Maladie

L'Assurance Maladie réalise des études en vie réelle avec deux objectifs :

---

[44] Correspondant au référentiel d'interopérabilité CDA R2 niveau 3. Source : instruction SG/DSSIS/INCa/2016-109 du 5 avril 2016 relative à l'actualisation de la cible du système d'information du dossier communicant de cancérologie.

[45] http://esante.gouv.fr/actus/interoperabilite/publication-de-la-v200-du-volet-fiche-de-reunion-de-concertation - http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/RCP-les-informations-minimales-requises-reunies-dans-une-fiche-informatisee

- le premier est de contribuer, à la demande des autorités publiques et dans un travail partenarial avec l'ANSM, à un programme d'études visant à surveiller le bon usage et la sécurité des produits de santé en pratique courante. Ces études, évoquées *supra* dans la partie consacrée à l'ANSM, sont systématiquement publiées dans des revues médicales[46] ;

- le deuxième est de mettre en œuvre, dans le champ de la prescription médicamenteuse, des actions de gestion du risque et de maîtrise médicalisée, qui sont une des missions de l'Assurance Maladie. Cet objectif n'est pas totalement disjoint du premier, car le but de la gestion du risque est d'optimiser le rapport qualité / coût du système de soins, et à ce titre les préoccupations de qualité et de sécurité font partie intégrante du périmètre d'intérêt. Mais il est plus large, et il renvoie directement aux actions propres de l'Assurance Maladie.

Dans ce deuxième champ, quelques études observationnelles ont porté sur l'efficacité des produits (ainsi par exemple une étude comparative princeps / générique pour la simvastatine, ou une étude comparative entre deux types de statines, la simvastatine et la rosuvastatine[47]) : l'objectif est d'apporter des arguments scientifiques, validés par la publication, pour asseoir la légitimité d'une démarche visant à promouvoir le choix des traitements les moins coûteux à efficacité égale.

Plus fréquemment, les études portent sur l'usage des produits, le respect des recommandations, l'efficience de la prescription et du recours à l'innovation : elles ont un objectif opérationnel, car elles permettent de déployer des actions d'information et de communication en direction des prescripteurs, des pharmaciens et des patients, de mettre au point les campagnes de maîtrise médicalisée (visites des délégués d'assurance maladie ou des praticiens conseil, ciblage des prescripteurs en fonction de leur pratique constatée...).

Parmi les études menées dans les années récentes, on peut citer :

- conformité aux indications de l'AMM, aux indications thérapeutiques remboursables et aux recommandations de la HAS de la prescription de gliptines et d'AGLP1 dans le diabète en 2013 ;

- efficience et respect des recommandations dans les stratégies d'utilisation des anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) en 2013 ;

- conditions de prescription de l'omalizumab (Xolair®) dans l'asthme allergique persistant sévère, respect de la fiche d'information thérapeutique (FIT), des indications ouvrant droit à remboursement et des recommandations internationales et nationales définissant la stratégie thérapeutique d'omalizumab ;

- évolution des prescriptions médicamenteuses pour des patients âgés après leur admission en établissement d'hébergement pour personnes dépendantes (EHPAD) en 2013 ;

- analyse du nombre de molécules prescrites conjointement à des patients âgés ;

- étude de la prescription des nouveaux anticoagulants oraux (AOD) en 2012 après leur extension d'indication à la fibrillation auriculaire, populations traitées et respect des recommandations de la HAS ;

- taux d'associations médicamenteuses formellement contre indiquées (AFCI) pour 100 000 ordonnances.

---

[46] Les références bibliographiques détaillées sont disponibles sur le site ameli : http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/references-des-publications-scientifiques/references-des-publications-de-2016.php

[47] Références : Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014 Mar; 23(3):240-50 -

Toutes les études de *safety* réalisées par la CNAMTS sont publiées, sous forme de rapports disponibles sur le site de l'ANSM ou de l'Assurance maladie et /ou d'articles dans des revues scientifiques.

La publication des études d'usage est variable :

- certaines font également l'objet de rapports publiés ou d'articles scientifiques,
- pour d'autres, les résultats sont publiés dans les rapports annuels de propositions de la CNAMTS (sans que l'étude détaillée soit publiée),
- d'autres enfin sont des notes internes qui servent à la construction des actions de maîtrise médicalisée.

### 3.1.6 Le Ministère de la santé, les Agences régionales de santé et les OMEDITs

Les observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDITs) sont des structures d'appui et d'expertise pour les agences régionales de santé (ARS) et pour les professionnels et établissements de santé de la région. Leur mission essentielle est de promouvoir le bon usage des produits de santé ; à ce titre, ils analysent les pratiques, diffusent des recommandations, et notamment mettent en œuvre le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations (article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale).

Les moyens des OMEDITs sont très variables d'une région à l'autre et tous ne développent pas les mêmes activités. L'Encadré 4 présente, à titre d'illustration, des exemples de réalisations dans trois OMEDIT qui développent des recueils de données en vie réelle, accompagnent les établissements et les praticiens (formation, diffusion de recommandations, retours d'information sur les pratiques, groupes de pairs…) et réalisent des études observationnelles spécifiques. Ils ne sont cependant pas représentatifs de l'ensemble, les situations étant hétérogènes sur le territoire. Il n'existe pas de recensement des travaux effectués et initiatives prises dans les différentes régions, même si un mouvement de mutualisation s'est engagé avec la mise en place d'un réseau des OMEDIT (RESOMEDIT).

Les OMEDITs ont, au travers de la gestion du contrat de bon usage, un focus sur les médicaments de la liste en sus. Il existe cependant peu d'actions coordonnées au niveau national et impliquant des remontées systématiques. Parmi ces actions nationales, on peut citer :

- une expérimentation de remontées à l'Institut national du cancer (Inca) des prescriptions hors référentiels d'anticancéreux ; le recueil a été réalisé par 18 OMEDITs, représentant 19 régions, sur un trimestre (décembre 2013 à février 2014), et a porté sur l'usage de huit molécules anticancéreuses, dont six produits traceurs, en distinguant les indications AMM, PTT/RTU[48] et hors AMM. Les résultats ont mis en évidence des taux de hors AMM allant jusqu'à 25% (Tableau 1), et une analyse qualitative des usages hors AMM a été menée, avec un détail par organe. L'instruction communiquant les résultats de l'enquête[49] prévoyait sur la base de ces analyses d'élaborer une doctrine d'encadrement du hors AMM par l'INCa et l'ANSM[50]. Cette démarche expérimentale a par ailleurs fait apparaître un besoin d'harmonisation, les remontées des OMEDITs ayant montré une hétérogénéité de classement des situations hors AMM.

---

[48] PTT : Protocole thérapeutique temporaire. RTU : Recommandation temporaire d'utilisation.

[49] Instruction DSS/1C/DGOS/PF2/2015/265 du 31 juillet 2015 relative à la mise en œuvre en 2015 des dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage.

[50] Les recommandations correspondantes, dont la publication était prévue au 1er trimestre 2016, n'ont apparemment pas été publiées à ce jour.

**Tableau 1 – Résultats des données compilées pour les 19 régions**

| Spécialité | AMM | PTT | Hors AMM Hors PTT/RTU |
|---|---|---|---|
| ALIMTA® (pemetrexed) | 70,6% | 3,6% | 25,8% |
| AVASTIN® (bevacizumab) | 83,6% | 0% | 16,4% |
| ERBITUX® (cetuximab) | 92,3% | 0% | 7,5% |
| HERCEPTIN® (trastuzumab) | 89,2% | 2,5% | 8,3% |
| MABTHERA® (rituximab) | 72,3% | 4,7% | 23% |
| VECTIBIX® (panitumumab) | 89,9% | 0% | 10,1% |
| TOTAL | 81% | 2% | 17% |

- la mise en place d'un recueil exhaustif d'informations sur les poses de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale (TAVI). Tous les établissements doivent, à partir de l'alimentation du registre France-TAVI, exporter trimestriellement les données correspondant à un ensemble de variables prédéfinies et les transmettre aux OMEDITs qui en font l'analyse pour leur région et font remonter les données à la DGOS pour un suivi national du respect des indications sur l'ensemble du territoire français.

**Encadré 4 – Recueils de données et études en vie réelle par les OMEDITs : trois exemples**

**OMEDIT Aquitaine**

La première démarche de l'OMEDIT a concerné le hors-AMM : une fiche standardisée a été mise en place pour collecter toutes les prescriptions hors AMM concernant les médicaments de la liste en sus, et l'OMEDIT a atteint 100% d'exhaustivité du recueil (dans le périmètre de l'ancienne région Aquitaine). La deuxième thématique embrassée a été la connaissance des indications de la liste en sus. Un recueil *ad hoc* a également été mis en place, sur la base d'un outil élaboré par l'OMEDIT (codification, mise à jour des indications…) et couvre également aujourd'hui 100% des prescriptions.

L'OMEDIT souhaite aller au-delà de ces deux recueils systématiques, qui sont exhaustifs, mais ne donnent que des informations ponctuelles sur la prescription et ne permettent pas de suivre les patients pour mener de réelles analyses de l'usage en vie réelle. Il met actuellement en place des cohortes sur un échantillon d'établissements volontaires, une sur le mélanome et une sur le cancer bronchique, pour analyser l'utilisation du penbrolizumab et du nivolumab.

L'OMEDIT s'est beaucoup appuyé sur les pharmaciens hospitaliers pour les recueils, et a mis en place des démarches pour impliquer les professionnels dans une dynamique d'amélioration collective des pratiques (constitution de groupes de pairs par pathologie pour discuter des résultats, retours d'information vers les CME et les COMEDIMs des établissements). Il estime que cette démarche porte ses fruits, notamment par exemple avec une forte diminution des prescriptions hors AMM. Cette dynamique partenariale n'exclut pas cependant parfois des alertes sur certains établissements, compte tenu de la vigilance nécessaire sur le respect de l'ONDAM.

**Observatoire dédié au cancer des OMEDITs Bretagne et Pays de Loire**

L' Observatoire dédié au cancer Bretagne - Pays de Loire est une structure d'évaluation et d'expertise scientifique en cancérologie, rattachée aux OMEDITs Bretagne et Pays de la Loire depuis 2011. Il fonctionne, comme tous les OMEDITs, comme structure d'appui auprès des ARS et développe beaucoup d'interactions avec les professionnels de santé des 50 centres publics et privés que comptent les deux régions, sur la qualité, la sécurité et l'efficience des anticancéreux et les bonnes pratiques dans l'usage de ces traitements.

Au titre de sa mission de promotion des bonnes pratiques, l'observatoire fait des synthèses de l'évidence scientifique et des recommandations, sous formes de newsletters courtes, pour faciliter l'appropriation par les

prescripteurs, et les diffuse. Ces synthèses reprennent les avis de la commission de la transparence, les recommandations internationales, éventuellement des actualisations si publications récentes. Cette diffusion s'accompagne d'une démarche pro-active de dialogue avec les professionnels (visites dans les établissements, pédagogie…). Comme en Aquitaine, l'Observatoire estime que son action montre des effets sur les pratiques (exemple diminution de moitié des prescriptions de bevacizumab (Avastin®) en deux ans, entre 2013 et 2015, ou encore diminution de la forme retard des facteurs de croissance de la lignée blanche).

L'Observatoire procède à des recueils d'information systématiques pour certaines molécules. Pour 2016, les molécules suivies avec des recueils d'info sont : bevacizumab (Avastin® - suivi depuis plusieurs années), panitumumab (Vectibix®), éribuline (Halaven®), trabectidine (Yondelis®), aflibercept (Zaltrap®), nivolumab, pembrolizumab. A titre d'exemple, les données recueillies pour chaque patient traité par pembrolizumab sont : âge, sexe, statut BRAF (muté, non muté, non évalué), localisation (code CIM 10), situation (adjuvante, néoadjuvante, maladie avancée, métastatique), ligne de traitement, traitement précédent, date de début de traitement, dose et rythme, produit associé (DCI) ou monothérapie, essai, situation par rapport au référentiel : ATU, AMM ou hors ATU / AMM, justifications dans ce dernier cas. Des données complémentaires facultatives concernent l'état du patient, la réponse au traitement, la date de progression, la date de fin de traitement, les traitements suivants administrés (date de début et date de fin), et la date du décès si décès.

L'observatoire réalise également des études prospectives. Une étude en cours de finalisation concerne par exemple les traitements par voie orale dans le cancer du rein : tous les patients ayant une prescription d'un traitement par voie orale ont été inclus entre septembre 2011 et septembre 2014. Les résultats montrent plus de toxicité que ce qui a été retrouvé dans les essais, avec pour conséquence des diminutions de doses ou des reports de cures. Une autre étude concerne la validation d'un score pronostique à 2 mois.

**OMEDIT Franche-Comté**

En plus des activités socles assurées par l'ensemble des OMEDIT, l'OMEDIT de Franche-Comté, sous la direction du Pr Limat, a contribué à la mise en œuvre d'un système d'information régional sur la prise en charge thérapeutique du cancer qui constitue un outil au service de la qualité des soins unique en France.

Au-delà de l'OMEDIT, cette expérience est portée par un ensemble d'acteurs régionaux ; elle est décrite en détail dans la partie suivante 3.2.

Au-delà même de l'action des OMEDITs, certaines agences régionales de santé développent progressivement des analyses dans le cadre de leur politique régionale des médicaments et produits de santé.

A titre d'exemple, l'ARS Île-de-France a mené en partenariat avec IMS Health une étude sur l'observance dans le diabète de type II, afin de disposer d'un état des lieux et d'identifier des actions à mettre en place pour améliorer l'adhésion aux traitements et contribuer à la lutte contre les inégalités sociales et territoriales. L'étude a porté sur trois départements franciliens jugés prioritaires au regard de cette pathologie et a été réalisée à partir de la base de données longitudinales des dispensations pharmaceutiques IMS *Longitudinal Treatment Dynamics*™ (LTD).

L'étude a mis en évidence les écarts d'observance selon l'âge et le sexe, le territoire, le type de prescripteur, le schéma thérapeutique (monothérapie, bithérapie, trithérapie ou plus), selon le que le patient est naïf ou déjà traité, ainsi que l'impact des ruptures de traitement. L'ARS réfléchit, sur la base de ces résultats, à des actions impliquant les généralistes, les pharmaciens et les patients.

## 3.2 DES RÉALISATIONS D'AUTRES ACTEURS

L'objectif de la partie précédente était de cartographier les études réalisées ou commanditées par la sphère des régulateurs et des financeurs. Les études et recherches observationnelles ne se limitent évidemment pas à ce

périmètre : beaucoup de travaux sont réalisés à l'initiative des industriels pour leurs besoins propres, de professionnels ou d'établissements de santé, d'équipes de recherche avec des financements sur appels d'offre.

Il est difficile d'appréhender le paysage global des études observationnelles dans le domaine du médicament. Il n'existe pas en effet de base de données équivalente à ClinicalTrials.gov, qui recense tous les essais cliniques en cours. Un registre a été mis en place au niveau européen (*European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies*, EU PAS Register) mais il ne recense de manière obligatoire que les études imposées par les autorités délivrant les AMM dans le cadre des plans de gestion des risques ; on y trouve 30 études identifiées comme ayant été demandées par les autorités réglementaires françaises.

Le portail Épidémiologie-France, financé par les industriels de la santé et mis en œuvre à l'ITMO Santé Publique d'Aviesan, est surtout orienté vers le recensement des bases de données, sur un champ très vaste (développement de la recherche et de l'expertise en santé publique). Son objectif est en effet de favoriser le partage des données pour accélérer le développement de la recherche. Parmi ces bases de données figurent notamment un certain nombre de grandes cohortes financées par les programmes investissements d'avenir (appel à projets «COHORTES», EQUIPEX et INFRASTRUCTURES - Tableau 2), certaines d'entre elles étant adossées à des registres existants (ex. Canto, Hope-EPI). Elles ont en général des objectifs épidémiologiques larges, mais l'analyse des traitements en vie réelle fait partie des objectifs de certaines d'entre elles (ex. Hepather, OFSEP, RADICO).

**Tableau 2 – Cohortes financées par le programme investissements d'avenir**

| | | |
|---|---|---|
| Canto | Cancer du sein | Etude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez 20 000 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé. |
| CKD Rein | Maladie rénale chronique | Suivi de 3000 patients pendant 5 ans pour explorer les causes de l'apparition d'une insuffisance rénale (notamment facteurs sociaux, environnementaux, comportementaux, génétiques), analyser les biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie, la survenue des diverses complications, évaluer des pratiques médicales. |
| COBLAnCE | Cancer de la vessie | Suivi pendant 9 ans des données épidémiologiques, économiques, urologiques, pathologiques et de biologie moléculaire concernant 2000 patients atteints de cancer de la vessie. |
| Constances | Population générale | Cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultants des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale. |
| Cryostem | Maladie du greffon contre l'hôte | Etude de la maladie du greffon contre l'hôte (rejet de greffe) à partir de cellules souches du système immunitaire (physiopathologie, facteurs prédictifs, réponse aux traitements, pronostic). |
| E4N | Population générale | Nouvelle cohorte constituée par les enfants et petits-enfants des femmes de la cohorte E3N (100 000 femmes suivies depuis 20 ans), pour une étude prospective chez le jeune adulte en analysant l'environnement familial et génétique de la descendance des femmes recrutées dans E3 N et en évaluant l'impact sur l'état de santé à l'âge adulte de l'exposition à certains facteurs environnementaux au début de la vie. |
| Hepather | Hépatites B et C | Cohorte de 15 000 patients atteints d'hépatite C et 10 000 patients d'hépatite B avec des objectifs d'épidémiologie descriptive et d'évaluation des prises en charge (efficacité, sécurité, coût-efficacité des nouveaux traitements dans la vie réelle, y compris à long terme, réduction de la morbidité ou de la mortalité). |
| Hope-Epi | Cancer de l'enfant | Cohorte nationale sur les cancers de l'enfant (17 000 historiques de cas recensés en 2010) pour identifier les risques environnementaux et les risques génétiques liés au cancer de l'enfant, la disparité des traitements et les effets secondaires à court et à long termes. |
| I-SHARE | Population d'étudiants | Exploration des facteurs de risque des maladies chez une population de 30 000 étudiants suivis sur au moins 10 ans. |
| OFSEP | Sclérose en plaques | Développement et enrichissement de la cohorte française de plus de 30 000 patients porteurs de sclérose en plaques (données |

| | | |
|---|---|---|
| | | biologiques, d'imagerie, données socioéconomiques, cohortes plus ciblées) pour analyser l'histoire naturelle, les déterminants et les traitements. |
| PERINAT | | Collection : Collections biologiques reliées aux données cliniques et d'imagerie en périnatalité. |
| Psy-COH | Schizophrénie, bipolaire, Asperger | Suivi sur 10 ans d'une cohorte de 2000 patients jeunes, atteints de 3 maladies psychiatriques majeures (schizophrénie, trouble bipolaire ou syndrome d'Asperger) pour explorer les biomarqueurs en particulier génétiques de la maladie, les facteurs de risque, la stratégie diagnostique et le coût. |
| RADICO | Maladies rares | Fédération des cohortes de patients atteints de maladies rares qui permettra la sélection de données pour les études épidémiologiques et le développement de programmes de recherche. |
| Re-co-nai | Populations d'enfants | Cohortes de 20 000 enfants suivis depuis la naissance pour comprendre comment les conditions périnatales et le contexte social et environnemental affectent, de la période intra utérine à l'adolescence, le développement, la santé et la socialisation des enfants. |

A côté de ces projets portés par des équipes de recherche et financés dans le cadre d'appels d'offres, des initiatives importantes sont mises en place par divers acteurs. Quelques-unes sont décrites ci-dessous. Il ne s'agit en aucun cas d'un recensement exhaustif, mais de quelques illustrations de projets assez variables dans leur conception mais ayant en commun un certain niveau d'ambition et d'envergure.

### Le projet PRM (*Personalised reimbursement models* - Modèles de Remboursement Personnalisés)

Le laboratoire ROCHE a développé une base de données nationale, à partir d'un ensemble d'établissements volontaires, sur les patientes traitées pour un cancer du sein HER+, soit environ 5 400 patientes nouvelles par an. Le projet est monté en charge à partir de 2014, et fin 2016 122 centres (8 CHU, 39 CH/ESPIC, 12 CLCC et 63 cliniques) étaient impliqués, représentant plus de 50% des patientes françaises traitées. En juin 2016, des données exploitables étaient disponibles dans la base pour environ 12 000 patientes.

L'objectif de ce projet est de tester et de proposer des modèles de paiement alternatifs, fondés sur des rémunérations différenciées (en fonction de l'indication, de la réponse, de la sous population ayant la meilleure réponse, de la durée de traitement… ). Ce projet est né de l'expérience avec l'agence italienne AIFA de mise en place de "registres" comme outil de suivi des médicaments onéreux (cf. partie 1.2.3).

Le projet s'appuie sur des logiciels de chimiothérapie, dont le marché est très concentré (et notamment sur le logiciel Chimio, qui représente 60 à 70% du marché ; mais quelques centres utilisant des logiciels différents sont aussi intégrés). Des extracteurs sont installés dans chaque établissement pour collecter, à partir de ces logiciels, un ensemble de données standardisées. Les données extraites et centralisées comportent des informations sur le patient, sa pathologie, ses modalités de traitement et l'évaluation du traitement (cf. tableau ci-dessous).

Les données anonymisées sont stockées chez un hébergeur agréé et des rapports de données agrégées peuvent être commandés.

Outre l'intérêt des données collectées, l'expérience de PRM est intéressante en ce qu'elle apporte un certain nombre d'enseignements :

- elle montre qu'il est possible d'impliquer les équipes de soins des établissements dans un projet de ce type, dès lors que les retours d'information sont intéressants pour les praticiens, leur apportent des éléments sur les pratiques de leurs pairs et leur permettent de faire évoluer leurs propres systèmes d'information ; une aide financière est apportée, mais la participation semble plutôt motivée par l'intérêt trouvé au projet ;

- l'extraction automatisée n'évite pas un contrôle de qualité des données ; les logiciels sont relativement homogènes, mais ils peuvent être paramétrés différemment d'un centre à l'autre, et surtout les pratiques de codage sont variables, y compris sur des éléments de base comme la définition de la ligne de traitement ;

- si les données essentielles à la prescription de chimiothérapie sont systématiquement disponibles dans les logiciels, les informations complémentaires demandées, qui doivent faire l'objet d'une saisie spécifique, sont renseignées de manière variable ; par exemple l'état général des patients est très difficile à obtenir.

Actuellement centré sur les patientes traitées pour un cancer du sein HER+, le projet pourrait s'étendre à d'autres pathologies, en fonction des résultats obtenus.

**Figure 7 – Liste des informations collectées dans le programme PRM**

| Domaine | Paramètre |
|---|---|
| **Identifiant Hôpital** | Code Finess |
| | **Démographie** |
| **Patient** | Identifiant patient |
| | Année de naissance |
| | Sexe |
| | **Maladie** |
| **Diagnostic** | Diagnostic et date du dignostic |
| | Stade de la maladie et date |
| | Localisation métastatique |
| **Dernier statut HER2 disponible** | HER2 et date du test |
| **Statut RH sur la tumeur métastatique** | RE |
| | RP |
| | **Profil Patient** |
| **Signes vitaux et poids/taille** | Poids |
| | Taille |
| | **Traitement** |
| **Ligne de traitement** | Ligne de traitement |
| **Traitement (pour chaque produit utilisé dans le cadre du traitement du cancer)** | Produit et code UCD |
| | Fréquence |
| | Quantité administrée |
| | Date d'administration |
| | N° Cycle |
| | **Efficacité** |
| **Evaluation** | Résultat de l'évaluation et date |
| | **Fin - Arrêt du traitement** |
| **Arrêt de traitement** | Raison de l'arrêt et date |
| | **Participation du patient à un essai clinique impliquant le traite** |
| **Essai clinique** | Essai clinique |

## Le programme ESME (Epidémio-Stratégie Médico-Economique)

Le département R&D d'Unicancer a lancé en 2014, sous l'appellation Epidémio-Stratégie Médico-Economique (E.S.M.E), un programme pour constituer des bases de données de vie réelle.

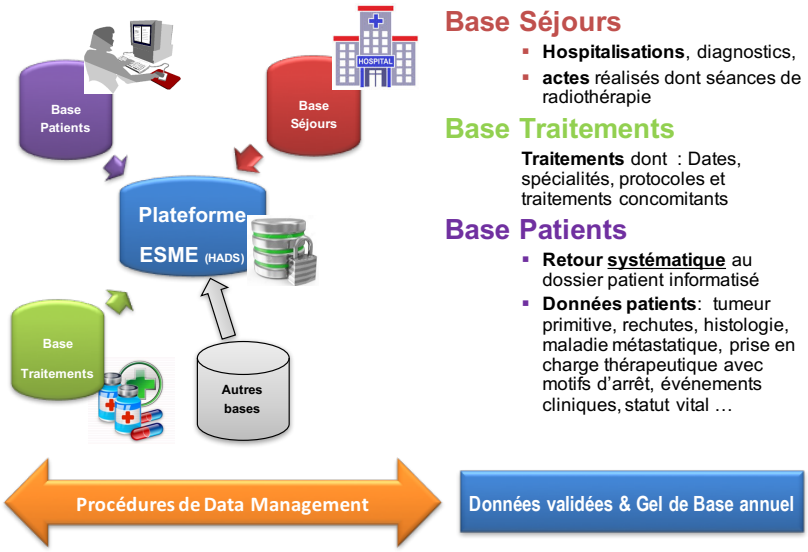
L'objectif global est de décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique des cancers, de comparer les différentes stratégies thérapeutiques, d'évaluer leur impact, d'appréhender les effets indésirables des

médicaments ou combinaisons de traitements et de mesurer l'efficience des parcours de soins (analyses de type « *comparative effectiveness* » mais aussi évaluations médico-économiques).

La première base de données, centrée sur le cancer du sein métastatique, a procédé d'abord à un recueil rétrospectif sur 14 000 patientes atteintes de cancer du sein métastatique et traitées entre 2008 et 2013, puis les nouvelles patientes sont progressivement incluses. La base contient 17 000 patientes actuellement et toutes les patientes nouvellement diagnostiquées seront incluses jusqu'à 2017, ce qui devrait porter l'effectif total à environ 30 000. La base couvre donc l'exhaustivité des patientes traitées dans les centres de lutte contre le cancer (soit environ 40% de l'ensemble des patientes traitées pour cancer du sein métastatique en France).

Les données sont extraites des dossiers patients des centres de lutte contre le cancer (CLCC) (Figure 8), mais ceux-ci ne sont pas harmonisés entre établissements. Il faut donc un retour systématique aux dossiers patients individuels, réalisé par des techniciens (une quinzaine de techniciens ont été recrutés, 1 à 2 heures sont nécessaires en moyenne par dossier). Des moyens importants sont ainsi consacrés au recueil, à la restructuration des données, au recodage, pour assurer la qualité de la base. Dans l'avenir, les progrès faits sur une structuration commune pourraient permettre d'alléger cette charge.

**Figure 8 – ESME - Schéma de collecte des données**




Le programme est financé par des industriels, actuellement au nombre de 4, pour un montant de 15 millions d'euros sur 5 ans. Les industriels n'ont pas accès aux données, mais peuvent poser des questions, et obtenir en retour des rapports d'étude. Unicancer considère que le modèle de partenariat public – privé ainsi conçu, fondé sur une gouvernance spécifique de la base[51], des études faites sans intervention des laboratoires et une volonté de transparence des résultats[52], permet de concilier indépendance scientifique et réponse aux besoins des industriels[53]. Un tel montage est d'ailleurs envisagé par d'autres promoteurs de bases de données (voir ci-dessous la base de données sur le diabète).

---

[51] Avec les instances d'Unicancer et divers comités (comité de déontologie, conseil scientifique, *international advisory board*).

[52] Ainsi, dans un souci de transparence, Unicancer adresse en parallèle à la HAS les rapports des étude commandées par les industriels. Néanmoins celle-ci ne peut les exploiter s'ils n'entrent pas dans le cadre de l'instruction d'un dossier d'évaluation d'un produit précis. Si le principe de transparence est effectivement à promouvoir (il est d'ailleurs prévu par la loi en ce qui concerne l'utilisation du système national de données de santé), ses modalités seraient à définir plus précisément. Ce point est abordé dans la partie 4 – Propositions.

[53] Un débat a eu lieu néanmoins à l'occasion de la première étude publiée, relative au bevacizumab dans le cancer du sein métastatique.

Des développements de bases de données sur d'autres localisations que le cancer du sein sont en cours (cancer de l'ovaire) ou en discussion (cancer colorectal, cancer du poumon, immunothérapie). Un appariement avec les données du Système national des données de santé pourrait être également envisagé.

Actuellement, l'accès aux données est ouvert aux CLCC qui déposent des projets de recherche, mais ces accès ont vocation à être élargis. Quelques exemples de projets figurent en Encadré 5.

**Encadré 5 - Exemples de demandes de projets de recherche sur la base ESME – cancer du sein**

Décrire la survie globale des patientes présentant un HER2+ en fonction de leur présentation initiale

Evaluer l'incidence des métastases cérébrales en fonction de la date de diagnostic du cancer du sein métastatique et des traitements précédemment reçus, en adjuvant et métastatique

Décrire les facteurs cliniques et/ou biologiques associés à un décès survenant dans les 6 mois suivant le diagnostic

Impact de la radiothérapie loco-régionale sur la survie globale de patientes métastatiques d'emblée

Evaluer la valeur pronostique de la durée du premier épisode de traitement sur la survie globale de patientes triple-négatifs (TNBC) ayant reçu au moins trois épisodes successifs de traitement

Comparer la survie globale des patientes présentant un cancer luminal métastatique et hormono-sensible en première ligne thérapeutique et traité par chimiothérapie versus hormonothérapie première

Description des stratégies thérapeutiques des patientes RH+/HER2- ayant reçu au moins une dose d'évérolimus

Survie globale des patientes sous étoposide oral à partir de la première prescription

Comparer, chez des patientes reçevant une première ligne de chimiothérapie, la survie globale de patientes traitées par l'association Bévacizumab-Paclitaxel à celle de patients recevant Paclitaxel seul.

### Un système d'information régional de la prise en charge thérapeutique du cancer en Franche-Comté

L'organisation de la cancérologie dans la région Franche-Comté est particulière. Le nombre limité de cancérologues et le constat d'une hétérogénéité de la qualité des soins entre établissements a conduit à rassembler la totalité des oncologues et des radiothérapeutes dans une seule équipe médicale, qui circule entre les différents sites de la région (les chirurgiens restant en revanche attachés à chacun des établissements). Les patients ont ainsi la même expertise oncologique quel que soit leur site de prise en charge. Il s'en est suivi une forte harmonisation des pratiques, et la mise en place d'outils communs à l'ensemble du territoire régional : par exemple Oncotel, système de numéro unique qui se charge de gérer les rendez-vous des patients selon leur site de prise en charge (un jour où l'équipe est présente), de router les appels si besoin et de gérer les situations urgentes, avec une traçabilité des appels.

Une réalisation commune remarquable consiste en un système d'information unique, largement accessible, mis à jour en temps réel et retraçant le parcours de soins du patient. Il s'agit d'une version très aboutie du dossier communicant en cancérologie, interfacé avec un logiciel de prescription de chimiothérapies, l'ensemble faisant l'objet d'un accès web :

- le système web « Dossier Communicant de Cancérologie » (DCC, via le portail http://www.fc-sante.fr/ réservé aux professionnels de santé de Franche-Comté) a été mis en place depuis 2011 dans l'ensemble de la région. Il permet de tracer toutes les informations médicales pas à pas, de façon structurée, sur la base de nomenclatures et bases de référentiels ayant fait l'objet d'un consensus au sein de l'équipe régionale, et avec possibilité d'ajouter du texte libre pour compléter ;

- les informations du logiciel « Bonnes pratiques de chimiothérapie », qui gère toutes les étapes de la prescription et de la prise en charge thérapeutique et est en place depuis 2006 sur l'ensemble de la région, est accessible via le même portail. Les pharmaciens officinaux ont accès via l'outil « BPC officine » aux ordonnances d'anticancéreux par voie orale. Au travers de l'outil, le pharmacien peut également remonter des informations

sur l'état du patient qu'il a vu ; l'objectif est en effet de décloisonner et de renforcer les liens entre ville et hôpital à un moment où les chimiothérapies orales se développent.

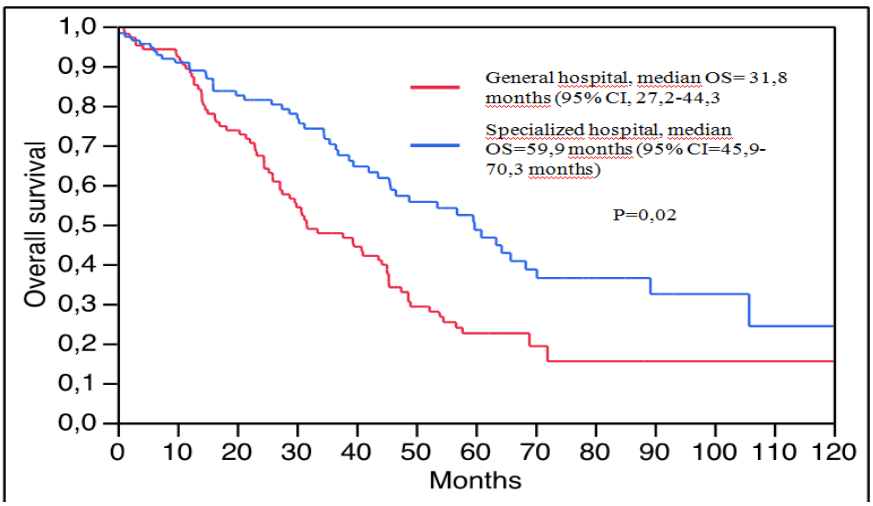
11 000 patients représentant 13 300 dossiers ont été enregistrés dans le DCC en 2015. Le temps par patient est variable en fonction de la complexité du dossier. Toute l'information (planning, imagerie, suivi…) est disponible dès la fin de la RCP. L'outil permet de produire le plan personnalisé de soins.

Un travail commun important a été conduit pour arriver à la structure actuelle, notamment sur les référentiels, pour aboutir à des fiches uniformisées pour toutes les spécialités. Cette structuration des protocoles selon les référentiels de l'INCa permet, pour chaque prescription précise, d'avoir l'information sur le contenu du référentiel national. Sortir du référentiel n'est pas bloquant, mais demande obligatoirement justification.

Ce système d'information est un outil de coordination au service des soins à chaque patient (plan de soins partagé, communication entre professionnels…), mais c'est aussi un outil qui permet l'évaluation de la qualité et des résultats. Il a d'ailleurs été conçu dans une perspective de data management et d'exploitation en temps réel : par exemple, pour savoir combien de patients atteints de cancer du sein sont traités selon l'AMM, en situation exceptionnelle, en situation non acceptable etc. Il est possible de descendre au niveau de chaque molécule si besoin. Ce système n'a par exemple aucune difficulté à répondre, en continu et en temps réel, aux interrogations posées en 2013 sur l'usage hors AMM de certaines molécules (informations que beaucoup d'établissements, malgré la diffusion des logiciels de chimiothérapie, ont eu du mal à renseigner).

Un exemple d'exploitation a été l'étude « *Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer treated by trastuzumab: Impact of institutions* »[54] qui a pu comparer la survie dans les différents hôpitaux de Franche-Comté en cherchant quels facteurs (notamment organisationnels) jouaient un rôle dans les écarts de résultats constatés (Figure 9). Depuis la mise en place d'une organisation centralisée des RCP avec une équipe unique, les données montrent une amélioration de la survie dans tous les hôpitaux et une convergence vers les meilleurs résultats.

**Figure 9 – Exemple d'exploitation du système d'information régional en cancérologie : comparaison de la survie selon les établissements**




[54] Fiteni F, Villanueva C, Bazan F, Perrin S, Chaigneau L, Dobi E, Montcuquet P, Cals L, Meneveau N, Nerich V, Limat S, Pivot X. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer treated by trastuzumab: impact of institutions. Breast. 2014 Apr;23(2):165-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.12.003. Epub 2013 Dec 22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368024

Le système est partagé et transparent, avec l'idée que ce partage et cette transparence sur la vie réelle sont un fort levier d'amélioration des pratiques et de la qualité des soins ; en ce sens, il procède de la même réflexion que le système CancerLinQ aux Etats-Unis, à une échelle évidemment différente.

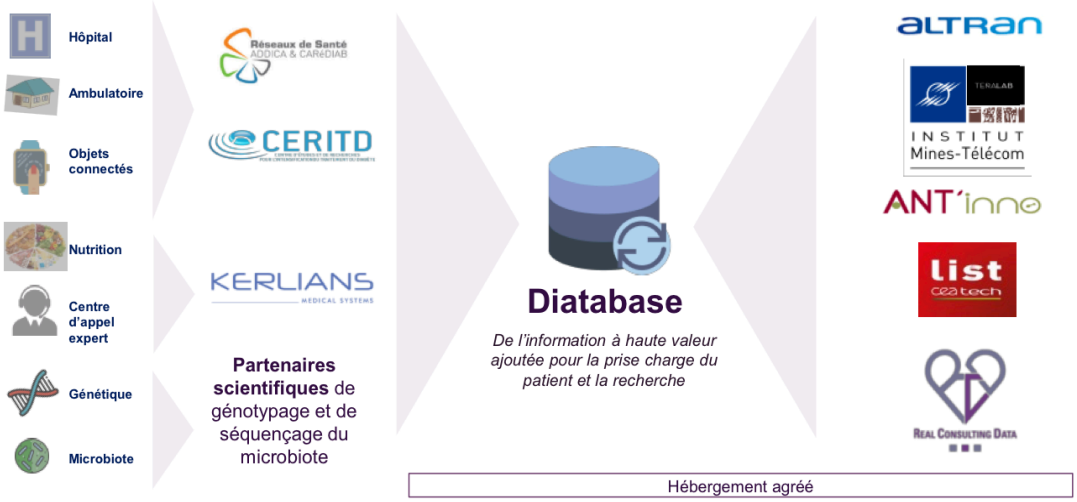
L'ouverture sur la ville, qui existe déjà avec BPC officine, est prévue dans un prochain développement de l'outil (on pourrait imaginer adapter l'outil BPC officine pour suivre les médicaments par voie orale livrés en officine, surveiller l'observance). On peut imaginer aussi d'intégrer des données en provenance des patients (réflexion sur un pilulier interactif).

### Le projet de base de données M4P sur le diabète

Le projet « M4P Diabète » (M4P pour Médecine Personnalisée Préventive Prédictive Participative) vise à construire une base de données multi-sources représentative de la population diabétique sur le plan national. Cette base, Diatabase, se propose de regrouper des données issues du milieu hospitalier, du milieu ambulatoire, d'objets connectés mais aussi des données nutritionnelles et des données issues de bio-banques permettant l'analyse du génome humain et du microbiote intestinal. Elle ambitionne de couvrir à terme 300 000 patients, soit environ 10% des patients atteints de diabète en France.

L'originalité de ce projet, qui est soutenu par la Direction générale des entreprises du Ministère de l'Économie et des finances dans le cadre d'un appel à projets sur l'économie numérique, est qu'il est porté par un large consortium de structures publiques, associatives et privées, certaines investies dans le diabète et d'autres dans les technologies numériques (spécialistes de la sémantique, du tatouage, du cryptage, de l'analyse des données).

**Figure 10 – Partenaires du projet M4P (schéma fourni par les promoteurs du projet)**




L'objectif général est, selon les promoteurs, « *d'améliorer les conditions de vie et la prise en charge des personnes diabétiques grâce, d'une part à de meilleures connaissances et partage d'informations entre les centres experts et la médecine de ville et, d'autre part, à l'analyse de grosses masses d'informations de « vraie vie » du patient diabétique. Ces analyses favoriseront la compréhension de la maladie grâce à la détection de marqueurs prédictifs et permettront, en outre, aux autorités de santé et industriels, de disposer d'éléments de suivi des médicaments et des dispositifs médicaux ou services utilisés.* »

Le projet, contrairement aux trois initiatives décrites précédemment, est à une phase de développement encore précoce. Une gouvernance a été mise en place pour gérer le projet, avec une fondation, un comité de pilotage impliquant les différents acteurs dont les patients et un modèle de relations avec les industriels qui s'inspire du modèle mis en place par Unicancer pour les cohortes ESME.

Les quelques expériences décrites ci-dessus illustrent le fait que, parallèlement aux projets de recherche et à leurs financements institutionnels ou aux schémas nationaux de systèmes d'information, il existe une capacité d'innovation et de construction de projets ambitieux par des acteurs de terrain, sur laquelle il est aussi intéressant de s'appuyer.

## 3.3 LES SOURCES DE DONNÉES DE VIE REELLE UTILISÉES AUJOURD'HUI, LEUR POTENTIEL ET LEURS LIMITES

Les systèmes de santé modernes produisent d'énormes quantités de données de santé, et d'autres sont générées en dehors de ces systèmes, à l'occasion de multiples activités humaines (réseaux sociaux, objets connectés, applications… ). Tous les acteurs sont conscients du potentiel de ces données massives (*big data*), issues de sources multiples, pour promouvoir la santé de la population et améliorer les soins (identification de facteurs de risque de maladie, aide au diagnostic, au choix et au suivi de l'efficacité des traitements, pharmacovigilance, épidémiologie… ) ; tous les systèmes cherchent à organiser leur recueil et leur exploitation, qui posent néanmoins d'importants défis techniques et humains.

Dans les sources de données qui sont passées en revue ci-dessous, certaines ont un degré de maturité et de disponibilité qui permet de les utiliser immédiatement – l'enjeu étant alors d'en faire le meilleur usage pour accroître l'intelligence collective sur le système, tandis que d'autres sont plutôt des sources émergentes ou potentielles. Ce sont sans doute ces dernières qui recèlent, pour l'avenir, le plus de promesses, à commencer par les données issues des dossiers médicaux et des dossiers patients informatisés : quelques expériences décrites plus haut illustrent en quoi ces données peuvent constituer un formidable outil d'amélioration de la qualité des soins. Un récent rapport de l'OCDE[55] analyse d'ailleurs la manière dont les différents pays exploitent les dossiers électroniques des patients dans une telle perspective et comme cela é a été indiqué plus haut dans le rapport, positionne la France parmi les pays les moins avancés.[56]

Il faut donc certainement optimiser l'usage des bases disponibles (car il faut rappeler qu'en matière de bases médico-administratives notamment, la France a une position exceptionnelle par rapport à beaucoup d'autres pays), il faut sans doute améliorer les collectes d'information « classiques » ; mais il faut aussi savoir préparer l'étape suivante, et se doter de projets ambitieux qui pourront s'appuyer sur le socle d'information existant mais qui iront chercher aussi des données à partir d'autres sources, et en premier lieu celles produites à l'occasion des soins fournis aux patients.

### 3.3.1 Les données médico-administratives : le SNIIRAM-PMSI, aujourd'hui le SNDS

#### Une utilisation croissante au service de la pharmaco-épidémiologie

Les bases de données médico-administratives représentent un potentiel très important pour la pharmaco-épidémiologie, avec un très bon rapport coût / qualité puisque les données sont déjà enregistrées. Même si elles ont des limites, elles ont aussi d'énormes avantages : données objectives et exhaustives à l'échelle de larges populations, possibilités de suivi sur de longues périodes, sans perdu de vue en cours de suivi, bonne homogénéité du codage. Ce sont des atouts majeurs par rapport aux informations qui peuvent être recueillies lors d'études, menées dans des populations en nombre limité, sans possibilité de recul à long terme et souvent fondées sur les déclarations des participants.

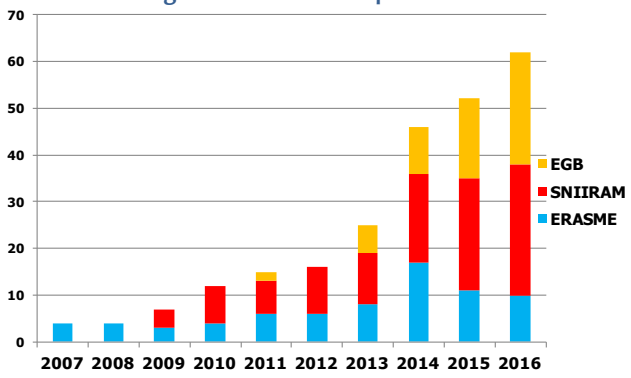
---

[55] OECD (2017), New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability, OECD Publishing, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en

[56] Voir note de bas de page n° 34.

Ces données sont de plus en plus exploitées, par un nombre croissant d'utilisateurs. Ainsi sur la période 2007-2016, on peut dénombrer 230 publications scientifiques indexées sur PubMed et utilisant les bases de données de l'assurance maladie[57] ; ces articles, dont 80% sont en anglais, sont publiés dans 135 revues différentes. Leur nombre a augmenté fortement dans les années récentes, pour atteindre 62 sur les trois premiers trimestres 2016.

**Figure 11 – Nombre de publications**




176 articles (soit 47% du total publié) concernent des études sur le médicament ou d'autres produits de santé en vie réelle : 46 portent sur l'usage, 35 sur les effets indésirables, 25 sur le mésusage, 20 sur l'observance, 20 sur le respect des recommandations, etc. Les autres publications relèvent de l'épidémiologie, de la recherche sur les services de santé, de la méthodologie, portent sur des populations spécifiques...

### Une capacité d'exploitation par les chercheurs croissante et qui s'organise, une utilisation inégale par les autorités publiques

L'INSERM, qui a eu assez tôt accès à l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), a en son sein un certain nombre d'équipes qui ont développé une compétence dans l'exploitation de ces bases. Il existe notamment, pour les équipes qui travaillent particulièrement sur les produits de santé, des pôles de compétence à Bordeaux, Paris, Toulouse, Lyon, Marseille, Rennes. Ces équipes ont une grande maîtrise des bases de données et contribuent par leurs travaux à enrichir le corpus de méthodes et d'outils pour les analyser.

L'INSERM a mis en route depuis quelques années un projet d'infrastructure pour faciliter l'accès à ces données des équipes de recherche : interface entre les chercheurs et les gestionnaires des données, aide à la constitution des dossiers Cnil, à la réalisation d'appariements avec d'autres bases… L'usage du SNDS par les chercheurs devrait pouvoir se développer encore grâce aux services rendus par cette infrastructure[58].

L'exploitation de ces données par les autorités de santé en charge de la régulation du médicament a également pris de l'importance dans la période récente, mais de façon inégale selon les institutions. L'Assurance Maladie, qui l'utilise en routine dans le cadre de ses missions de gestion du risque, et un peu plus récemment l'ANSM ont investi fortement dans cet outil[59]. L'ANSM, comme on l'a vu précédemment, finance en outre deux équipes de recherche depuis 2015, de façon exclusive des industriels, pour démultiplier la capacité d'analyse des bases (plateformes DRUG-SAFE et PEPS). La HAS, en revanche, ne réalisait jusqu'à présent des études en propre que très ponctuellement et a peu de ressources en interne. Elle encourage néanmoins de plus en plus le recours à ces bases de données dans le cadre des demandes d'études post-inscription, et vient de décider d'accroître sa capacité

[57] Source : présentation du Dr Alain Weill (Cnamts) au groupe de travail le 28 septembre 2016.

[58] Le Décret no 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au SNDS prévoit que l'Institut national de la santé et de la recherche médicale peut, en tant que coordinateur national d'infrastructures de recherche utilisant des données de santé, être chargé, dans le cadre d'une convention conclue avec la CNAMTS, qui met en œuvre le SNDS, de participer à la mise à disposition de données du SNDS pour des traitements mis en œuvre à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation.

[59] Santé publique France (pour la partie ex INVS) a été la première agence à demander à la CNIL des accès au SNIIRAM et à l'utiliser dans le cadre de ses missions.

propre d'exploitation du SNDS dans le cadre des réévaluations de produits de santé. L'INCa a constitué la cohorte cancer à partir d'une extraction des données du SNIIR-AM et du PMSI[60] ; son ouverture à des équipes de recherche et aux registres des cancers est prévue.

### Un paysage en pleine évolution

La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 a fait évoluer le dispositif, en créant le système national de données de santé (SNDS), qui comprend le SNIIRAM et le PMSI, complétés prochainement par les causes de décès collectées par l'INSERM, puis ultérieurement par des données issues des organismes complémentaires (pour un échantillon de population) et par les données issues des maisons départementales des personnes handicapées.

La loi prévoit que ces données de santé peuvent faire l'objet de traitements à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation présentant un caractère d'intérêt public, et elle consacre le principe d'une large ouverture de ces données à tous les acteurs : « *Les citoyens, les usagers du système de santé, les professionnels de santé, les établissements de santé et leurs organisations représentatives ainsi que les organismes participant au financement de la couverture contre le risque maladie ou réalisant des recherches, des études ou des évaluations à des fins de santé publique, les services de l'Etat, les institutions publiques compétentes en matière de santé et les organismes de presse ont accès aux données…* ». Les jeux de données ne comportant aucun risque de réidentification des personnes seront disponibles en *open data* ; les données individuelles présentant des risques de réidentification sont accessibles soit de manière permanente par les organismes ayant une mission de service public, soit sur projet. De nouveaux circuits de demande d'accès ont été prévus, avec un organisme centralisant les demandes (l'Institut national des données de santé, INDS) et un examen des projets par un comité scientifique indépendant. Les projets doivent avoir un intérêt public[61]. Le SNDS et l'INDS ont été mis en place en avril 2017.

L'utilisation de ces données de santé par tous les acteurs du médicament, et notamment par les industriels, est donc amenée à se développer fortement dans les prochaines années. Leurs conditions d'accès font actuellement l'objet d'un groupe de travail du comité stratégique de filière des industries et technologies de santé (mesure n°1-5).

L'exploitation par les autorités publiques devra également monter en puissance, notamment pour surveiller l'usage et la sécurité des produits de santé. L'existence de cette base rendra de plus en plus inacceptable la survenue à grande échelle d'effets indésirables (surtout lorsqu'ils sont graves, voire mortels) qui auraient pu être détectés plus rapidement par une meilleure exploitation de la base. Le SNDS peut et doit jouer son rôle de lanceur d'alerte systématique, dès lors que l'alerte est techniquement possible à partir des données qu'il contient. Ceci suppose de consolider et renforcer l'expertise et les compétences existantes, alors que la plus large ouverture des données peut conduire à une tension sur ces ressources.

Outre la facilitation d'accès à ce qui existe déjà, l'enjeu est aussi de réfléchir aux améliorations de l'outil SNDS pour accroître encore son potentiel d'utilisation dans ce domaine. C'est une des missions de l'Institut national des données de santé, qui regroupe les producteurs et les utilisateurs de ces données.

## 3.3.2 Les registres et cohortes

Rappelons en préambule :

---

[60] Cette cohorte permet l'étude des consommations de soins hospitaliers et de ville, ainsi que l'étude des trajectoires de soins de toutes les personnes atteintes d'un cancer en France.

[61] Deux finalités sont explicitement interdites, parmi lesquelles la promotion des produits de santé en direction des professionnels de santé ou d'établissements de santé.

- qu'une cohorte est un groupe de sujets aux caractéristiques communes, qui sont suivis individuellement de manière prospective,

- qu'un registre est un recueil continu et exhaustif de données, dans une population géographiquement définie.

Ces deux types de bases de données sont très nombreuses en France : le portail Epidémiologie France recense ainsi plus de 100 registres et 256 cohortes, et ce recensement est loin d'être exhaustif : ainsi on dénombre déjà 132 registres uniquement pour les maladies rares[62].

On pourrait donc en première approche considérer qu'il y a là un potentiel très riche pour des études en vie réelle concernant les traitements, et notamment les produits de santé. Mais, en fait, la plupart de ces bases de données présentent, dans leur état actuel, un intérêt limité dans une perspective de suivi des traitements en vie réelle :

- beaucoup d'entre elles comportent peu de patients : ainsi, seules 71 cohortes sur 256 sont des cohortes sur les pathologies comportant 1000 individus ou plus[63] ;

- beaucoup sont des initiatives locales de praticiens ou d'équipes isolés, réalisées parfois sans compétences d'épidémiologistes, et n'ont pas le professionnalisme et les critères de qualité nécessaires ;

- les registres, qui visent l'exhaustivité sur un territoire, recueillent peu de données par rapport aux cohortes hospitalières. Ils ont initialement été conçus dans une perspective de calcul des incidences, prévalences et survie, et afin de répondre à des questions de recherche, grâce à un codage précis des diagnostics. Depuis quelques années, la situation des registres évolue, et plusieurs participent aux actions d'évaluation des soins et des politiques de santé locales et nationales. C'est notamment le cas des registres du cancer (31 registres, dont 18 registres généraux) dans le cadre de leur partenariat avec l'INCa et SP France. Ce rôle devrait se renforcer dans les années à venir ;

- pour que des registres ou cohortes soient exploités avec une perspective de pharmaco-épidémiologie, il faut qu'ils soient construits avec cet objectif, car cela a un impact sur les données à collecter (par exemple concernant les facteurs de confusion), or c'est rarement le cas.

- la qualité de ces bases est globalement peu évaluée hormis pour les registres évalués par le Comité d'évaluation des registres (CER) ou par leurs financeurs, (INSERM, Santé publique France, INCa et DGOS via les dotations MIG aux établissements). La plupart des bases sont financées par d'autres sources. Pour donner un exemple, dans le domaine des maladies rares, seuls 12 registres ont été évalués sur les 132 dénombrés. La qualité technique des registres qui n'ont pas soumis de dossiers de qualification est inconnue.

Au total donc, le nombre d'outils (registres ou cohortes) d'envergure suffisante, dont la qualité a été évaluée, et qui recueillent des données permettant une description des prises en charge, un suivi des traitements médicamenteux et stratégies thérapeutiques et de leurs impacts est beaucoup plus limité. Il s'agit surtout de cohortes, parmi lesquelles on peut citer Hepather (hépatites B et C), OFSEP (sclérose en plaques), Radico (ensemble de cohortes maladies rares), Cohorte cancer de l'INCa, ESME (cancer du sein).

Evidemment, l'existence de registres ou de cohortes déjà constitués, dès lors qu'ils intègrent des données pertinentes, facilite grandement les études en vie réelle. La HAS explore d'ailleurs les possibilités d'utiliser ces outils dans le cadre d'études post-inscription. Un des enjeux pour l'INCa est de permettre aux registres d'accéder aux données du SNDS pour les chaîner avec leurs données pour permettre d'allier la qualité des diagnostics et de l'exhaustivité territoriale aux données de consommations de soins de ville et hospitalières.

---

[62] Source Orphanet.

[63] Source : données fournies par l'ITMO santé publique.

Mais ces registres et cohortes, lorsqu'ils sont de qualité, sont des outils coûteux (15 à 20 M€ sont des chiffres cités pour des cohortes de bonne taille), qui demandent un grand professionnalisme et des gens de bon niveau pour effectuer un travail assez ingrat, avec des procédures très répétitives.

Ce sont des outils lourds : les délais d'obtention des données peuvent être longs (de l'ordre de 2 à 3 ans pour les registres épidémiologiques), il est très difficile d'intégrer de nouvelles variables ; pour ce qui est des registres de surveillance épidémiologique, qui visent l'exhaustivité sur un territoire, les données recueillies sont d'ailleurs très limitées. Compte tenu de leur lourdeur et de leur coût, Santé publique France n'envisage pas de les développer, sauf là où ils couvrent un très petit pourcentage des cas. En effet, aujourd'hui les registres sont essentiellement utilisés pour étalonner les résultats tirés des bases de données administratives (SNIIRAM-PMSI), qui sont ensuite utilisées, avec beaucoup plus de réactivité et une couverture nationale, pour estimer des incidences.

Par ailleurs, la gouvernance des cohortes et registres et leur accessibilité pour des organismes extérieurs sont variables. En principe, toutes les grandes cohortes, et notamment celles financées par le Programme d'Investissements d'Avenir (PIA), devraient être conçues pour être accessibles à des tiers, mais dans la pratique les situations semblent hétérogènes, avec des exigences financières élevées dans certains cas pour une qualité inégale.

Pour les registres, un comité national des registres (CNR) a été mis en place en 1996 pour délivrer un label qualité à ceux qui en faisaient la demande, cette qualification pouvant ensuite ouvrir la possibilité d'un financement public par des fonds nationaux ; un comité spécifique des registres des maladies rares a été créé avec les mêmes attributions. Le CNR a été abrogé par décret le 25 mai 2013.

Après deux ans de mise en sommeil, cette coordination stratégique a été relancée fin 2015, avec la mise en place de deux instances :

- un comité d'évaluation indépendant, dont le fonctionnement est proche de l'ancien comité national des registres, mais avec un outil d'évaluation plus détaillé que l'ancien système binaire de la qualification et dont les missions ont été revues afin de se focaliser sur l'évaluation ;

- un comité stratégique des registres, copiloté par le DGS et le DGRI et auquel participent l'INSERM, l'INCa, la DGOS, l'ANSP et l'ANSM, qui a vocation à établir les priorités de financement, les besoins nouveaux,… Son champ est limité aux registres participant à la politique nationale. Il avait tenu trois réunions à la fin de l'année 2016.

La Direction générale de la santé déplore l'absence de visibilité des financements des registres (certains sont financés par des conseils régionaux, des industriels…) et l'absence de vision d'ensemble. Même lorsqu'elles portent sur les mêmes domaines, les bases de données locales, issues en général d'initiatives individuelles, ne sont pas homogènes dans leur manière de recueillir les informations et dès lors celles-ci ne peuvent être agrégées au niveau national : ce constat a été fait par exemple pour les six registres des malformations congénitales, ce qui a conduit le Ministère à charger Santé publique France d'un travail spécifique pour fédérer et compléter les registres existants.[64]

### 3.3.3 Les recueils spécifiques des études observationnelles

Comme on l'a vu dans la partie 3.1, sur les 133 études observationnelles réalisées par les industriels sur les dix dernières années à la demande de la Commission de la Transparence[65], 16 (12%) ont été réalisées sur bases de

[64] Les registres des cancers font figure d'exception, avec le développement d'une base de données commune gérée par le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), la fédération des registres dans Francim, et la mise en place d'un partenariat financier et scientifique entre Francim, les HCL, l'INCa et Santé publique France.

[65] Entre 1996 et 01/06/2016 – source : traitements HAS.

données. *A contrario*, la grande majorité a nécessité des recueils *ad hoc* organisés par les industriels auprès des professionnels de santé.

Tant les demandeurs d'étude que les promoteurs ou les équipes impliquées dans leur réalisation ont fait valoir un certain nombre de difficultés et de conditions de réussite de ces études.

- Même si la Commission de la Transparence a évolué dans le sens d'une diminution des objectifs et des questions posées dans les demandes d'études post-inscription (EPI), ces études restent coûteuses lorsqu'elles supposent des recueils *ad hoc*. *In fine*, le coût de ces études est intégré aux coûts du médicament et financé par la collectivité (un ordre de grandeur donné par une équipe de recherche qui en réalise beaucoup est de l'ordre de 1,5 à 2M€ pour une étude avec recueil de données à partir des dossiers patients – on pourrait considérer qu'avec une dizaine d'études, on peut financer une base de données de type cohorte qui pourrait être utilisée à de multiples usages).

  Les conseils scientifiques mis en place pour l'étude, souvent constitués de médecins de la discipline, peuvent aussi avoir tendance à « charger la barque » en rajoutant beaucoup de questions que les laboratoires ont du mal à refuser. Les industriels le font parfois aussi, surtout sur le versant vigilance.

- Plusieurs étapes allongent les délais, parmi lesquelles la mise en place du protocole, la négociation avec la maison mère, les délais administratifs (procédures pour l'accès aux données, CNIL, … ).

- La motivation des investigateurs sur des études post-AMM est souvent citée comme une source de manque de qualité à surmonter : difficultés de recrutement, perdus de vue, biais… Ces problèmes sont évoqués par les industriels comme par les équipes de recherche qui réalisent les études.

  Précisément, certaines équipes estiment qu'il est préférable de ne pas demander aux médecins de recueillir les informations, car ils ne sont pas motivés pour le faire et ne le font généralement pas bien (par rapport aux essais cliniques, la vie réelle est moins intéressante car il ne s'agit pas de nouveaux produits, il s'agit plus d'observation et de suivi que de découverte) ; le schéma privilégié par ces équipes est de leur demander juste d'identifier les patients (ou de confirmer les patients qui ont été identifiés par le pharmacien hospitalier), puis de vérifier le recueil fait par les assistants de recherche clinique (ARCs).

  Beaucoup soulignent la difficulté de recruter des investigateurs en médecine libérale, notamment en soins de santé primaires (cette recherche en soins primaires fait l'objet d'un groupe de travail du comité stratégique de filière).

### 3.3.4 Les données issues de la production de soins en routine

#### Les systèmes d'information en médecine de ville

Le Système national des données de santé est aujourd'hui insuffisant pour couvrir tous les besoins d'études sur l'usage du médicament en ville, même si les travaux méthodologiques innovants menés ces dernières années ont permis de pallier certaines de ses insuffisances. Les limites sont liées notamment à l'absence de codage des diagnostics et plus globalement à l'absence de données cliniques (antécédents, facteurs de risque…) et paracliniques (résultats d'examens de biologie par exemple).

Des outils de recueil des diagnostics ont été élaborés par des acteurs privés ou publics, auprès d'échantillons de médecins généralistes (en général quelques centaines), à partir des logiciels de dossiers médicaux. On peut notamment citer l'observatoire de la médecine générale (OMG), qui a fait l'objet d'un appariement avec le SNIIRAM dans le cadre du projet Prospere de l'Irdes, les réseaux de surveillance sanitaire (Sentinelles, groupes régionaux d'observation de la grippe [GROG]), ainsi que certaines expériences isolées de chercheurs. Dans la

sphère privée, on peut citer les données de l'étude permanente de la prescription médicale (EPPM) d'IMS Health, la base de données patients en vie réelle du GERS, ou encore le panel de médecins d'Openhealth.

Le principal écueil de ces outils est l'insuffisante représentativité des médecins ou des patients. En effet, ils sont de taille limitée et la sélection des médecins repose trop fortement sur le volontariat ou sur le recours à un logiciel spécifique. Ainsi, il est probable que les médecins sélectionnés présentent de fortes spécificités, il peut donc être hasardeux d'en tirer des conclusions générales.

Ainsi, la base EPPM d'IMS Health consiste en un panel de 400 médecins généralistes et 435 médecins spécialistes (couvrant 12 spécialités) par trimestre. Chaque médecin est interrogé sur une durée de 7 jours (soit environ 30 médecins généralistes et entre 30 et 40 spécialistes par semaine). Chaque trimestre, le panel est tournant avec 720 médecins fixes et 115 nouveaux médecins, la durée maximale de participation étant limitée à 3 ans. Sur les 7 jours d'interrogation, le médecin fournit l'intégralité des ordonnances qu'il a délivrées sous une forme contenant les produits prescrits, les modalités de traitement, les diagnostics réalisés, les effets attendus et le profil du patient, données qui sont ensuite traitées par IMS Health.

Les données patients en vie réelle du GERS sont issues des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP). Il s'agit d'un observatoire de 2000 médecins généralistes et 1000 spécialistes libéraux (plus de 27 spécialités présentes), avec un historique de 10 ans. Elles se déclinent en deux bases : une base de données de prescription (Gers Rx Data) et une base de données longitudinale patient, avec l'historique de remboursement (Gers Patient Data). Pour cette dernière, on retrouve comme pour EPPM les informations sur le patient, sur la pathologie et le diagnostic, sur les prescriptions.

Openhealth possède un panel d'environ 400 médecins généralistes, qui ont choisi d'utiliser l'outil web de gestion du dossier médical proposé par l'entreprise. En contrepartie, Openhealth a le droit de récupérer et d'utiliser ces données qui sont néanmoins anonymisées au préalable.

Toutes ces entreprises récupèrent également des données en provenance d'autres acteurs ; en particulier, toutes gèrent des données provenant des officines.

Ainsi, on a déjà évoqué *supra* le partenariat entre IMS Health et l'ARS d'Île-de-France, qui ont réalisé conjointement en 2016 une étude sur l'observance médicamenteuse des patients atteints de diabète de type II en Île-de-France[66] à partir des données de l'outil LifeLink Treatment Dynamics (LTD) qui est alimenté par 7 300 pharmacies (pour 20 millions de patients) et permet le suivi longitudinal des prescriptions (grâce à un identifiant unique anonymisé pour chaque patient, qui permet de les suivre quelle que soit la pharmacie du panel).

Le GERS est quant à lui le fournisseur principal des données de ventes de médicaments pour la plupart des acteurs du public ainsi que pour le LEEM, récupérant l'exhaustivité des ventes *sell-in* de médicament en officines et à l'hôpital (Sell In GERS).

À l'inverse, certaines enquêtes d'opinion auprès des médecins généralistes sont conçues pour être représentatives. Elles interrogent des échantillons d'une taille conséquente (de l'ordre de 1000 médecins), le plan de sondage est optimisé, la participation des médecins est relativement élevée (plus de 40 % pour le panel Drees-ORS-URPS d'observation des pratiques et des conditions de travail des médecins généralistes) et les données sont redressées pour corriger de la non réponse. Néanmoins, ces enquêtes ne permettent pas d'obtenir des données pour chacun des patients. Dans leur format actuel, elles ne permettent donc pas de faire un suivi des prescriptions médicamenteuses.

Des réflexions ont lieu depuis plusieurs années sur l'intérêt qu'il y aurait à construire, en France, une base de données d'une taille et d'une représentativité suffisantes, appariant des données cliniques issues d'un échantillon de dossiers informatisés de médecins (notamment généralistes) aux données du SNDS. Le Comité d'interface

---

[66] Une présentation des résultats de cette étude est disponible sur le site de l'ARS d'Île-de-France : https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/Presentation-etude-observance-diabete-II-III-IMS-Hea.pdf

Inserm-Médecine Générale et l'ITMO Santé Publique avaient organisé, en janvier 2013, une réflexion sur ce thème, lors d'un séminaire d'échanges entre chercheurs et administrations. Le Ministère de la santé et la CNAMTS ont mené une réflexion sur l'opportunité de créer eux-mêmes un tel outil, qui n'a pas débouché jusqu'à présent sur un projet concret.

C'est pourtant là une des sources majeures d'enrichissement des données disponibles, et la généralisation des logiciels de gestion des dossiers médicaux en médecine générale permet d'envisager assez facilement d'extraire un set de données qui pourraient être anonymisées et appariées au SNDS pour un échantillon de patients.

### Les systèmes d'information hospitaliers

Le PMSI comporte beaucoup d'informations, mais elles sont souvent insuffisantes (médicaments inclus dans les GHS, données de biologie, d'anatomopathologie et d'imagerie, stade clinique...).

Ces données existent dans les hôpitaux, mais elles sont éparses et structurées de manières différentes d'un hôpital à l'autre. Le déploiement des dossiers médicaux numériques à l'hôpital est en cours, mais là aussi avec des solutions informatiques hétérogènes.

Plusieurs CHU mènent des projets de création d'entrepôts de données, parmi lesquels l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Rennes, consistant à rassembler dans une même base les données issues de systèmes d'information différents en leur sein (médicament, biologie, imagerie… ).

Aujourd'hui, les études intégrant les données contenues dans les dossiers médicaux peuvent avoir recours à plusieurs méthodes :

- recueil "manuel" par des attachés de recherche clinique (solution très coûteuse),
- structuration des dossiers pour alimenter automatiquement des bases de données d'études et de recherche : c'est la voie la plus prometteuse à court-terme, mais qui sera toujours limitée car il y aura probablement toujours une partie textuelle non structurée,
- recherche sur des outils d'analyse et de fouille textuelle : cela pourrait constituer la solution de long terme, mais une grande incertitude demeure sur la puissance potentielle de ces nouveaux outils.

Pour ces dossiers, comme pour les registres d'ailleurs, s'il n'y a pas de validation de la base de données par les médecins, il y a toujours le risque d'attribuer une valeur informative à l'absence de remplissage d'une variable.

### Autres acteurs de la production de soins (pharmaciens d'officine, laboratoires de biologie)

D'autres professionnels de santé génèrent aussi des données qui peuvent constituer une source précieuse.

Les laboratoires de biologie sont par exemple très largement informatisés, les résultats sont structurés avec des normes communes et l'on peut imaginer, à relativement brève échéance (quelques années), pouvoir disposer des résultats d'analyse appariés au SNDS.

Le réseau des pharmaciens, qui a déjà mis en place le dossier pharmaceutique, pourrait aussi être mobilisé pour des recueils de données, notamment lorsqu'il s'agit de recueillir l'expérience des patients, qu'ils voient régulièrement à la pharmacie. Les patients sont en effet généralement fidèles à leur pharmacie et il y a peu de perdus de vue. Un recueil de données par les pharmaciens a d'ailleurs été mis en place dans certains plans de gestion des risques.

Les pharmaciens pourraient par exemple recueillir des éléments intéressants sur l'adhésion au traitement, sur les raisons de la non observance ou de l'arrêt de traitement. Pour prendre un exemple, on sait aujourd'hui que la moitié des prescriptions d'antidépresseurs conduisent à une seule délivrance (c'est-à-dire un mois de traitement, alors

qu'une durée d'au moins six mois serait nécessaire si un épisode dépressif sévère est avéré). En revanche, on connait mal le contexte de ces traitements non conformes aux recommandations : le patient a-t-il arrêté de lui-même son traitement prescrit pour une durée plus longue ? Pour quelle raison ? Effets indésirables ? Amélioration de son état (pouvant possiblement signer une prescription non adaptée) ? Ou bien la prescription elle-même a-t-elle été faite pour une durée plus courte que la durée recommandée ?

On pourrait aussi proposer – même si ces renseignements peuvent aussi être extraits des dossiers médicaux des généralistes, *cf supra* – qu'un certain nombre de données de base telles que l'IMC ou le tabagisme, dont l'absence dans le SNIIRAM est particulièrement problématique pour les études pharmaco-épidémiologiques, car ce sont potentiellement des facteurs de confusion, puissent être recueillies par les officines pour un échantillon de patients.

### 3.3.5 Les données produites par les patients

Le recueil de données directement auprès des patients est en cours de développement, soit par le biais d'objets connectés d'auto-mesure (température, rythme cardiaque, pourcentage d'oxygène dans le sang…), soit par la saisie directe par le patient d'informations dans des applications en ligne. L'accès des patients à leur dossier médical en ligne est une perspective proche, et l'enrichissement de ce dossier directement par les patients permettra de produire des données nouvelles à coût très faible.

A ce jour, de nombreuses offres privées émergent pour proposer aux patients un dossier médical en ligne qui regrouperait également des données générées par les objets et dispositifs médicaux connectés. La proposition de valeur de ces offres réside principalement dans la mise en forme de toutes ces données : production de courbes, comparatifs d'évolution, afin que le patient et/ou le professionnel de santé puisse identifier les tendances ou indicateurs de santé significatifs.

Anticipant cette tendance, la ministre des affaires sociales et de la santé (Marisol Touraine) a souhaité lancer une initiative comparable au programme américain « *Blue Button* » : basé sur l'obligation légale imposée aux assureurs et offreurs de soins de mettre à disposition des patients leurs données sous format numérique, ce programme a d'une part établi des normes communes de format de mise à disposition des données de santé, d'autre part accompagné l'émergence d'applications et services facilitant l'utilisation de ces données par les patients et les professionnels de santé (concours publics, labellisation…).

En France, la relance du dossier médical partagé offre un véhicule idéal pour développer une initiative semblable : les formats de mise à disposition des données sont en partie déjà définis, il s'agit maintenant de favoriser des applications et usages compatibles avec l'idée du *Blue Button* (permettre au patient de réunir ses données de santé depuis différentes sources, dans des formats facilitant l'analyse et la production de services telles que les alertes, rappels, identification d'indicateurs de santé significatifs, etc.).

Le développement de réseaux sociaux de patients, où des personnes atteintes de certaines maladies chroniques peuvent échanger des informations sur leur maladie, leur traitement et leur expérience, va progressivement permettre de constituer des centres de ressources riches en données. Le réseau social le plus emblématique est à ce jour le site américain *PatientsLikeMe,* dont les données donnent déjà lieu à publications[67]. Des réseaux se développent aussi en Europe et en France, par exemple *Carenity*, qui offre à ses membres des outils pour les aider à mieux suivre leur santé en complétant des «tableaux de bord santé ».

Par ailleurs, l'internet pourrait démultiplier les moyens de la pharmacovigilance ; il existe de nombreux projets de recherche français et européens de pharmacovigilance sur les réseaux sociaux pour la détection d'effets

[67] https://www.patientslikeme.com/research/publications

indésirables signalés par les internautes, à partir d'outils innovants de traitement du langage et de fouille de texte (dont deux sont soutenus par l'ANSM).

## 3.4 DIAGNOSTIC SUR LA SITUATION ACTUELLE : FORCES ET FAIBLESSES

1. La première conclusion qui se dégage de cette cartographie des études en vie réelle et des sources de données pouvant les alimenter est la grande richesse d'initiatives et de réalisations existantes. Les ressources totales investies dans ces opérations, ressources humaines et financements, sont probablement considérables si l'on en fait la somme.

Elle se double cependant d'un autre constat, celui d'une certaine fragmentation et de la dispersion des efforts. Au sein de la sphère des régulateurs publics notamment, il est frappant de constater que sur des chaînes de responsabilités qui concernent les mêmes produits, chaque institution commande ou réalise des études pour son propre compte, de façon peu coordonnée. Certes les missions des uns et des autres sont différentes, mais elles convergent en partie sur les questions de bon usage et d'impacts en termes de bénéfices et de risques pour les patients. Au-delà de coordinations bilatérales reposant sur le bon vouloir des acteurs (par exemple entre l'ANSM et la CNAMTS sur les études de *safety*, entre l'ANSM et la HAS sur certains dispositifs médicaux, entre la HAS et le CEPS sur le suivi des études en vie réelle, entre l'ANSM et l'INCa pour le suivi des anti-PD1), les résultats que l'on tire de ces travaux sont peu mis en commun pour définir des stratégies d'action qui pourraient s'appuyer sur les compétences respectives de chacune des institutions.

Les différentes parties prenantes, pouvoirs publics, usagers, industriels, professionnels n'ont d'ailleurs pas de visibilité sur tout ce qui existe aujourd'hui comme sources de données ou comme études en vie réelle. Le séminaire du groupe de travail constitué pour la présente mission, en septembre 2016, a ainsi donné l'occasion à certains participants de découvrir les travaux réalisés par d'autres. Même si le portail Epidémiologie France a constitué un progrès dans la recherche d'une plus grande transparence, on peut sans doute encore progresser dans cette voie.

2. De même, nous disposons d'un grand nombre de collections de données, qui ne peuvent d'ailleurs faire l'objet d'un recensement exhaustif tant les initiatives prises par des équipes locales, notamment au sein des établissements hospitaliers, sont nombreuses. Mais elles sont disparates en qualité, pour beaucoup d'entre elles non évaluées, hétérogènes dans leurs modalités de recueil, ce qui ne permet pas d'agréger les données au niveau national pour disposer de plus de puissance. L'exemple des malformations congénitales et du lien avec les expositions pendant la grossesse en est une bonne illustration : des informations sont collectées dans six registres, une cohorte (EFEMERIS), une base de données des CRPV (TERAPPEL) doublée d'une base spécifique du centre de référence sur les agents teratogènes (CRAT). Mais en l'absence d'un travail collectif pour aboutir à une cohérence du recueil et d'un pilotage national coordonné de ces différentes sources, on a du mal à les mettre en synergie pour couvrir le besoin de connaissances. Chacun des promoteurs poursuit ses propres objectifs de recherche, qui le conduisent à définir ses priorités de collecte d'information.

Au total, le nombre de cohortes et de registres réellement utilisables en routine pour des études de vie réelle sur le médicament (c'est-à-dire de taille suffisante et avec des variables pertinentes au regard de cet objectif) est aujourd'hui limité. Si l'on envisage l'avenir, il faut d'ailleurs peut-être penser ces outils – du moins dans l'objectif qui est celui du présent rapport – dans une perspective un peu différente, en s'appuyant :

- sur le système national des données de santé, qui offre un premier socle de données très riche (sur les expositions médicamenteuses, certains évènements de santé, les parcours de soins, les causes de décès… ),

- et en appariant ces données du SNDS, pour des échantillons de patients, avec des données cliniques recueillies au moment des soins et aujourd'hui souvent stockées dans des dossiers informatisés (ce qui soulève cependant la question de l'accès et du partage de ces données, par exemple pour les entrepôts hospitaliers).

La loi de modernisation a facilité ces appariements[68], et nul doute que cette possibilité sera exploitée rapidement par un certain nombre de promoteurs de bases de données existantes. Elle doit être prise en compte d'emblée pour les outils à construire.

On manque dans ce domaine d'un pilotage global qui permette de construire une vision globale et partagée de ce qui existe, des manques qu'il faut combler en priorité, des synergies à mettre en place, de la direction à donner pour construire les outils du futur. Le comité stratégique des registres est une initiative qui va dans ce sens, mais il faudrait élargir le champ de ce type de démarche et en accélérer le rythme.

3. L'intérêt pour les données observationnelles s'est diffusé de façon progressive au sein des acteurs de la régulation. C'est vrai également de la dynamique d'appropriation du SNIIRAM et le PMSI. En dehors de l'assurance maladie, l'Institut national de veille sanitaire (aujourd'hui intégré à Santé publique France) a été pionnier[69] ; l'ANSM a construit une force de travail interne et externe pour exploiter ces données à des fins de sécurité du médicament ; l'INCa a sollicité une extraction de données permettant de constituer une cohorte sur le cancer, et organise actuellement son exploitation. Le Ministère de la santé et la HAS sont en revanche restés plus en retrait.

Il apparaît essentiel à la mission que la HAS rejoigne ce mouvement et investisse également dans l'utilisation du SNDS, quand il peut déjà fournir des données d'usage intéressantes. Elle est aussi, de par sa position dans le système, un acteur majeur dans l'élaboration d'une stratégie collective sur les données de vie réelle (*cf.* partie 4) reposant non seulement sur des recueils *ad hoc* au cas par cas comme c'est le cas aujourd'hui pour beaucoup d'études post-inscription, mais sur la construction de systèmes d'information répondant aux enjeux du futur.

4. Cette culture de l'évaluation des pratiques en vie réelle est aussi insuffisamment portée auprès des médecins de terrain. Elle n'est pas favorisée par les mécanismes en place : la recherche clinique est reconnue, la recherche observationnelle ne l'est pas. Il n'y a pas de financements (par rapport aux essais cliniques ou à la recherche émargeant sur les dotations MERRI), et peu de rémunération du temps passé. Elle n'est pas considérée non plus du point de vue de la qualité, qui est un moteur essentiel de l'adhésion à ce type de démarche : par exemple des initiatives de recueils d'information pour comparer entre pairs et évaluer les pratiques ne sont pas valorisées dans l'accréditation.

On retrouve cela dans la difficulté souvent relatée, dans les études en vie réelle nécessitant des recueils *ad hoc*, à recruter des praticiens acceptant de recueillir les informations nécessaires.

Il n'y a par ailleurs aucun mécanisme de régulation conditionnant le remboursement des médicaments au respect de référentiels, comme il en existe dans d'autres pays, avec comme corollaire la nécessité pour le médecin de documenter ce respect. Au total, les praticiens ne sont pas enclins à documenter leurs prescriptions, ils n'y sont pas incités, ils n'y sont pas obligés non plus.

---

[68] En supprimant l'exigence d'un décret en Conseil d'Etat pour recueillir le NIR.

[69] L'INVS dispose d'un accès aux données exhaustives avec croisement des variables sensibles depuis 2013. Le SNIIRAM-PMSI est aujourd'hui utilisé en routine pour calibrer les registres du cancer par exemple.

# 4 IMPULSER UNE NOUVELLE DYNAMIQUE : PROPOSITIONS

## 4.1 CONSTRUIRE UNE STRATÉGIE AUTOUR DES DONNÉES DE VIE RÉELLE ET DE LEUR USAGE

Collecter et traiter des données de vie réelle n'est pas un but en soi, et n'a de sens que par rapport à l'utilisation que l'on souhaite en faire. La première question qui se pose est donc : quels sont, en France, les usages qu'il faudrait développer de ces données observationnelles ? En quoi sont-elles susceptibles d'améliorer la régulation de ce secteur par les autorités publiques ? Comment les professionnels, les patients, les industriels peuvent-ils s'en saisir pour améliorer la qualité des soins, mieux répondre aux besoins, développer de nouvelles réponses thérapeutiques ou services aux usagers du système de santé ?

Nous avons tenté de dresser, au début de ce rapport (partie 1.3), une typologie des finalités pouvant être poursuivies, qui peut servir de repère :

- la surveillance de la sécurité des produits de santé mis sur le marché et de leurs effets indésirables (*safety*),
- la surveillance du bon usage,
- la prise en charge financière sous conditions et la vérification du respect de ces conditions,
- l'évaluation de l'efficacité et de l'efficience en vie réelle,
- la mise en œuvre de paiements différenciés en fonction de la performance / des résultats constatés en vie réelle (paiement « à la valeur »),
- des échanges professionnels et comparaisons de pratiques pour améliorer la qualité des soins et optimiser les traitements,
- une production de connaissances nouvelles pour faire progresser la réponse aux besoins de santé.

Tous ces usages existent en France, à des degrés de développement variables. Certains intéressent plus particulièrement la puissance publique et les régulateurs du système de soins, d'autres bénéficient à un ensemble plus large d'acteurs du système de santé.

La question de savoir s'il faut ou non développer des mécanismes de régulation tels que le ***paiement à la performance*** n'est pas du ressort de la mission. Ils sont régulièrement évoqués comme des options possibles, par exemple dans le dernier rapport du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie[70], qui cite parmi les pistes de réflexion les contrats d'accès au marché conditionnels fondés sur un partage des risques (*risk sharing*). Les expériences étrangères sont variées de ce point de vue, certains pays ayant fortement développé des dispositifs de ce type (Italie), d'autres privilégiant des mécanismes financiers plus simples. La tendance semble être aujourd'hui, sur la base de l'expérience acquise par un certain nombre de pays, à une certaine prudence dans l'usage d'accords de performance sophistiqués, dont les résultats ne semblent pas toujours à la hauteur des efforts déployés pour les mettre en œuvre ; le récent rapport de l'OCDE sur les technologies de santé reflète d'ailleurs cette position nuancée[71]. Mais des modalités plus simples peuvent être aussi développées, telles que la tarification par indication (un début d'application existe en France avec les nouvelles modalités de gestion de la liste en sus qui

[70] http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/hcaam-innovation-systeme-sante-tome-1-web.pdf
[71] http://www1.oecd.org/publications/managing-new-technologies-in-health-care-9789264266438-en.htm

conduisent, de fait, à différencier le financement selon l'indication, ce qui suppose d'ailleurs une collecte d'information *ad hoc*[72]).

En tout état de cause, les propositions formulées par ce rapport s'inscrivent dans le paysage des instruments et acteurs de la régulation tels qu'ils existent en France, sans préjuger d'évolutions éventuelles, ce qui encore une fois n'était pas du ressort de la mission. Dans ce cadre, il y a place pour des améliorations en matière d'utilisation des données de vie réelle pour plusieurs finalités.

Le domaine de la ***surveillance de la sécurité des médicaments mis sur le marché*** est sans aucun doute celui qui a le plus bénéficié, dans les dernières années, du potentiel des données médico-administratives : un nombre conséquent d'études a été réalisé par l'ANSM sur le SNIIRAM-PMSI, au travers de ses équipes propres et des plateformes universitaires qu'elle finance, ainsi que par la CNAMTS qui a dédié une équipe à ces travaux. Elles gagneraient cependant à s'inscrire dans un programme plus largement partagé et coordonné entre opérateurs publics, notamment lorsqu'il s'agit d'études d'usage.

Car en matière de ***surveillance du bon usage*** et de ***vérification de la conformité aux référentiels et des conditions de prise en charge,*** la mission estime qu'il y a des marges importantes de progrès : il faut mieux utiliser les données existantes, il faut certainement dans certains cas développer des outils de suivi complémentaires, mais il faut aussi et surtout que ces données servent réellement, de manière opérationnelle, à orienter les prescriptions.

La recherche de la pertinence des soins est en effet devenue, dans tous les secteurs, un maître-mot. Et tout le monde ne peut être que d'accord sur le fait qu'un usage pertinent des produits de santé, c'est-à-dire en les prescrivant pour les indications où leur efficacité est démontrée, pour les patients pour lesquels on a établi un rapport bénéfice / risque positif, dans une stratégie thérapeutique conforme aux données de la science, en respectant les référentiels et recommandations, ou à tout le moins en justifiant leur non-respect, est le premier levier pour assurer à la fois la qualité et la soutenabilité du système. On sait que ce n'est pas toujours le cas, et dans des proportions qui ne sont pas négligeables, comme le montrent des exemples cités plus haut dans le rapport. Encore ne suit-on que ce que les données disponibles permettent de voir (quelle part des prescriptions de médicaments anti-Alzheimer fait l'objet d'une révision structurée à six mois et un an comme le recommande la HAS ?).

Aujourd'hui, les moyens que se donne la France pour mettre en œuvre concrètement ces principes d'une régulation fondée sur la pertinence des traitements médicamenteux restent en retrait par rapport à ce que l'on voit dans d'autres pays. Nous n'allons pas jusqu'au bout de la logique, en conditionnant la prise en charge par la collectivité au respect des référentiels et en nous donnant les moyens de contrôler ce respect, soit en exploitant systématiquement les données disponibles (notamment médico-administratives) si elles sont suffisantes, soit en organisant la collecte de données complémentaires si c'est nécessaire. Lorsque des produits sont prescrits hors référentiels, nous ne nous donnons pas les moyens de vérifier en routine le bien-fondé de ces usages, ni d'en tirer des progrès dans la connaissance collective (*cf.* les exemples évoqués *supra* des prescriptions hors AMM en cancérologie ou du baclofène dans l'indication de sevrage alcoolique).

Globalement, l'idée qu'il est nécessaire, pour œuvrer collectivement à la soutenabilité du système, de documenter l'usage de certains produits, d'en rendre compte, notamment s'ils sont très coûteux, si leur bénéfice/risque est incertain ou très variable selon les indications, les populations…, n'est pas totalement admise et partagée par la communauté des professionnels, et elle n'est pas portée de manière pro-active par les régulateurs publics, dont la multiplicité ne favorise d'ailleurs pas l'élaboration de stratégies communes.

L'opinion de la mission est que l'on n'échappera pas à la nécessité, dans certains domaines ou pour certains produits, qui doivent rester en nombre limité, de constituer des recueils d'information du type des registres que l'on voit dans d'autres pays. Ces registres pourraient être utiles pour l'analyse de ***l'efficacité en vie réelle***, même si,

---

[72] C'est ce qui est à l'œuvre avec le projet de codification des indications, s'appuyant sur une première étape de constitution d'un référentiel.

comme on l'a dit précédemment, c'est sans doute là que la démonstration est la plus difficile. Ils pourraient aussi et surtout permettre de documenter ***l'usage des produits au regard des référentiels.***[73]

Cet objectif devrait faire partie d'une ***stratégie d'ensemble***, qui devrait :

a. à la fois (1) exploiter au maximum les sources de données existantes (le SNDS), en combinant les efforts pour plus d'efficacité collective, et (2) définir quels domaines prioritaires requièrent des outils complémentaires de recueil de données ;

b. développer ces outils en s'appuyant d'une part sur un socle d'obligations s'imposant aux acteurs du système de soins, d'autre part sur des incitations à faire, en suscitant l'adhésion des communautés professionnelles à des projets qui, au-delà de l'objectif de régulation publique (bon usage, sécurité, confirmation d'efficacité), sont au service de leurs objectifs propres ***d'amélioration de la qualité des soins aux patients*** ; les deux finalités ne s'opposent pas, comme le montrent l'expérience belge ou catalane, ou plus près de nous l'expérience de la Franche-Comté ;

c. concilier pragmatisme et ambition. Pragmatisme, car il faut déjà améliorer ce qui existe, s'en servir mieux, exploiter le potentiel de données et de compétences existantes : la France dispose de bases de données médico-administratives exceptionnelles, et peut devenir un pôle d'excellence en pharmaco-épidémiologie si elle valorise ce patrimoine de données. Mais si nous disposons aujourd'hui de ce patrimoine, nous le devons à des initiatives visionnaires conçues il y a plus de quinze ans. Valoriser ce potentiel ne doit pas nous dispenser de construire l'étape suivante, avec l'ambition qu'ont tous les pays autour de nous : rassembler et exploiter les données recueillies lors du parcours de soins des patients, notamment dans les dossiers électroniques. Des projets novateurs se déploient dans d'autres pays, comme on l'a vu plus haut par exemple dans le domaine du cancer, et l'enjeu est de penser les outils du futur en intégrant des données, en particulier des données cliniques, issues de ces sources.

Définir et mettre en œuvre cette stratégie pour développer les données de vie réelle et leur utilisation au service des finalités décrites ci-dessus suppose en premier lieu que tous les acteurs qui se succèdent dans la chaîne de régulation du médicament, et qui aujourd'hui agissent relativement indépendamment les uns des autres, renforcent leur coordination et leur vision commune. C'est à cet aspect que sont consacrées les premières propositions (partie 4.2).

Il faut aussi, si l'on veut développer la pharmaco-épidémiologie en France, faire partager largement l'intérêt de cette démarche. Le fait que les études observationnelles constituent une source majeure de connaissance, qui va aller en augmentant au plan international, est évident pour tous ceux qui mènent ce type d'études ; néanmoins, cette conviction n'est pas unanimement partagée, notamment avec l'idée que si les essais cliniques obéissent à des standards qui en garantissent la rigueur scientifique, en revanche les études observationnelles ont des méthodologies moins définies et moins robustes, qu'elles peuvent être affectées de nombreux biais et que leur niveau de preuve est sujet à caution. Une plus grande confiance dans ces études passe par le renforcement de l'expertise, par des conditions de réalisation qui en garantissent la rigueur scientifique et la transparence et par la diffusion et le partage d'un corpus méthodologique : c'est le sens des propositions de la partie 4.3.

Au-delà de la nécessaire coordination au sein de la sphère des régulateurs publics, il faut plus largement impliquer les acteurs et mobiliser les énergies de tous, professionnels, patients, industriels, pour améliorer ce qui existe et l'exploiter au mieux, pour développer des projets innovants, pour pouvoir concilier les impératifs qu'impose la régulation du système et les dynamiques professionnelles (partie 4.4).

---

[73] A noter que ces derniers pourraient souvent être explicités de manière plus précise à partir des avis de la Commission de la Transparence qui, outre le SMR et l'ASMR, précisent les conditions d'utilisation et la stratégie thérapeutique ; ils peuvent aussi faire l'objet de référentiels ad hoc de la HAS ou de l'INCa.

Enfin, si la mission n'avait pas vocation à établir des priorités d'action et à proposer elle-même une stratégie autour de ces priorités, il a semblé intéressant d'esquisser des pistes de réflexions, pour certaines générales et pour d'autres plus spécifiques à quelques classes thérapeutiques ou pathologies, choisies parce qu'elles présentent des situations contrastées et renvoient à des enjeux assez différents (partie 4.5). Ceci permet notamment d'illustrer des contenus possibles de cette stratégie à mettre en œuvre.

## 4.2 MIEUX COORDONNER ET MUTUALISER AU SEIN DE LA SPHÈRE DES RÉGULATEURS PUBLICS

### 4.2.1 Une coordination stratégique à renforcer

Comme on l'a vu dans la partie précédente, toutes les institutions ayant des responsabilités dans la régulation de ce secteur ont des besoins de connaissance sur les médicaments en vie réelle, au titre des missions qu'elles assurent : surveillance, sécurité et gestion des risques (ANSM), réévaluation de l'efficacité / tolérance des produits et recommandations de pratique (HAS, INCa), révision des prix et suivi des contrats (CEPS), promotion du bon usage et des pratiques de prescriptions efficientes (Assurance Maladie, OMEDITs), évaluation des politiques vaccinales (ANSP). Chacune s'organise pour les couvrir, fait ou fait faire des collectes d'information, fait ou fait faire des analyses des données existantes ou recueillies spécifiquement, de manière indépendante et parfois de manière diversifiée sur le territoire.

Les questions investiguées se recoupent partiellement autour des conditions d'utilisation des produits, de leur impact, de leur place dans les stratégies thérapeutiques. Ces recoupements ont d'ailleurs pu, occasionnellement, soulever des questions de répartition des responsabilités.

Des coordinations informelles existent certes aujourd'hui, mais elles ne sont pas structurées, systématisées, et elles ne débouchent pas sur une articulation des programmes et des priorités qui pourrait permettre des mutualisations ou des efforts conjoints autour de problématiques communes, et pourrait garantir une mise en commun des résultats utiles à tous.

Le partage des travaux réalisés par les uns et les autres apparaît aujourd'hui insuffisant (travaux des plateformes de recherche financées par l'ANSM, travaux des OMEDITs, des CRPV, cohortes ou systèmes d'information relevant d'initiatives diverses… ).

Un projet de coordination formelle avait été proposé dans la loi sur la sécurité des produits de santé de 2011, sous la forme d'un GIP permettant de mutualiser des ressources (entre l'ANSM, la HAS, l'INVS et la CNAMTS). Ce projet a été abandonné et cette modalité ne paraît pas opportune aujourd'hui. D'une part, une mutualisation des ressources humaines paraît difficilement envisageable dans un contexte de contrainte financière qui oblige déjà chacun à faire des arbitrages (néanmoins cette mutualisation reste souhaitable, mais elle pourrait se faire selon une modalité alternative proposée plus loin). D'autre part, ce qui est en jeu dépasse le regroupement d'experts, il s'agit aussi que chacun s'inscrive dans une stratégie commune portée par tous, et qui permettra d'avancer de concert sur les priorités qui seront définies. C'est le sens de la proposition ci-dessous.

**Proposition**

La proposition est de mettre en place une instance de coordination stratégique entre institutions publiques, qui doit rester légère, efficace, et dont les objectifs seraient :

- un partage des priorités et des programmes de travail, la programmation de travaux communs ou complémentaires, la mise en commun des résultats ;

- mais aussi la définition des domaines prioritaires où des progrès sont nécessaires, l'élaboration d'objectifs partagés d'amélioration dans ces domaines et l'élaboration d'une stratégie pour atteindre ces objectifs.

Il s'agit d'une instance stratégique, prospective, orientée vers la mise en commun de projets et d'actions. Son rôle est donc différent de celui d'instances opérationnelles, telles que le comité de suivi des études en vie réelle.

Les structures régionales (CRPV, OMEDITs) doivent être intégrées dans le champ via leur « tête de réseau » (ANSM, DGOS). L'objectif est d'articuler les contributions des différents acteurs et de les insérer dans un programme d'études et d'actions global.

Cette instance réunissant des autorités publiques devra également organiser un espace de rencontre et d'échanges avec les industriels, notamment pour mieux anticiper les enjeux futurs. Il est par exemple important d'anticiper collectivement quels seront les besoins de données sur les médicaments (en particulier lorsqu'il s'agit de produits innovants et/ou pouvant être source de modifications importantes de prise en charge), par une réflexion concertée des autorités en charge de la régulation, appuyée sur des échanges en amont avec les industriels et éventuellement la sphère académique.

### 4.2.2 Des ressources à renforcer dans les institutions publiques, des mutualisations possibles

Les études observationnelles vont se multiplier et prendre une place croissance dans le paysage scientifique : c'est un mouvement déjà engagé au plan international, et qui va s'accroître avec les possibilités offertes par les technologies numériques. Dans le contexte français, à court terme, l'ouverture du SNDS à tous les acteurs, la plus grande facilité d'appariement avec des bases de données cliniques constituées par ailleurs vont être des leviers puissants de développement de la pharmaco-épidémiologie.

Les institutions publiques doivent impérativement disposer dans ce domaine d'une expertise qui soit à la hauteur de l'enjeu. Car elles doivent d'une part pouvoir conduire de manière autonome un certain nombre de travaux, et d'autre part se faire leur propre jugement sur des études produites par d'autres, en faire une analyse critique, le cas échéant tester la robustesse des résultats en utilisant des méthodes alternatives. Cette capacité de faire est essentielle à la préservation de l'indépendance de jugement des autorités publiques.

Il faut donc des gens de bon niveau, en nombre suffisant, et associant une pluralité de compétences : pharmacologues, pharmaco-épidémiologistes, informaticiens, statisticiens.

Or la situation actuelle ne couvre pas totalement les besoins, et elle est par ailleurs fragile :

- L'ANSM a une équipe interne de 12 personnes, pour un besoin estimé à 25 ; l'assurance maladie (régime général) a une équipe de taille similaire ; la HAS a peu de ressources internes.

- L'ANSM finance par ailleurs deux plateformes universitaires, choisies sur appels d'offres, à raison de 900 000 € par an. C'est une initiative très intéressante, qui a permis de constituer deux équipes très expertes et complémentaires sur le plan des domaines d'excellence. Les programmes de travail mixent des travaux de recherche et des commandes d'étude en fonction des besoins, la conciliation des attentes des uns et des

autres n'ayant semble-t-il pas posé problème ni à Bordeaux ni à Rennes[74]. Les plateformes peuvent être aussi force de proposition (par exemple sur la base de remontées de signaux de pharmacovigilance). Les travaux sont valorisés dans les publications scientifiques.

Ces plateformes ont accepté des conditions de fonctionnement très strictes et une barrière étanche avec l'industrie (aucun financement industriel, même indirect, n'est possible, y compris *via* la taxe d'apprentissage) ; cette absence totale de collaborations avec des industriels est un choix difficile pour les cliniciens, en termes de carrière et d'opportunités de travaux.

Or elles n'ont aucune garantie sur leur pérennité. Elles sont financées pour 4 ans (jusqu'à fin 2018). De fait, les contractuels sont embauchés en CDD d'un an reconductibles, ce qui est une difficulté pour attirer et fidéliser de bons profils. La question de leur avenir doit donc être posée rapidement.

- Les expertises acquises au sein de la sphère publique, en interne ou en externe, sont des compétences pointues et qui ne sont pas si nombreuses, qu'il s'agisse de pharmaco-épidémiologistes de bon niveau ou de statisticiens expérimentés sur les bases de données médico-administratives ; or il est certain que l'ouverture des données aux industriels et aux bureaux d'étude va amener ces derniers à rechercher des talents en plus grand nombre. Il risque donc d'y avoir une tension accrue sur ces ressources et c'est aussi un point de fragilité.

Le renforcement de l'expertise publique était un des objectifs du GIP proposé dans la loi de 2011 sur la sécurité des produits de santé et qui a déjà été évoqué plus haut. L'idée qui avait présidé à cette initiative était que compte tenu du potentiel mais aussi de la complexité des bases de données SNIIRAM – PMSI, une mutualisation des ressources au sein d'une équipe commune était le plus sûr moyen de monter en puissance rapidement sur ces bases et de les exploiter au mieux pour remplir les objectifs des uns et des autres (études de sécurité / études post-inscription / études d'usage / études épidémiologiques), sur la base d'un programme de travail défini en commun en fonction des priorités de chacun. Ce projet commun ne s'est pas concrétisé et comme cela a été dit plus haut, il n'est pas aujourd'hui à l'ordre du jour. Du reste, chacun s'est organisé entretemps en interne pour exploiter les bases de données.

Néanmoins, une forme de mutualisation moins exigeante, qui pourrait apporter beaucoup d'expertise aux institutions concernées sans modifier leur organisation interne, serait de cofinancer les plateformes de recherche en pharmaco-épidémiologie qui se sont constituées sur appel d'offres de l'ANSM. Ceci permettrait de les renforcer, de leur faire atteindre une taille critique, d'attirer des seniors et des experts étrangers, en constituant ainsi des pôles d'excellence à la disposition de la puissance publique, avec une qualité scientifique indiscutable, évaluée selon les critères de la recherche.

De ce point de vue, la mission s'est interrogée sur l'option de développer des plateformes supplémentaires sur le modèle de celles qui existent déjà ; elle a conclu qu'il était nettement préférable de renforcer les deux structures existantes (qui sont déjà des consortiums réunissant plusieurs équipes) afin d'avoir une masse critique, car il est important de réunir non seulement plusieurs disciplines (*cf supra*), mais plusieurs personnes d'un même métier.

Ceci doit aller de pair avec une sécurisation des financements : on ne peut pas demander à des équipes d'abandonner leurs recherches menées en collaboration avec l'industrie, de se couper totalement des financements industriels, en répondant exclusivement à la demande publique, sans aucune garantie de pérennité ni visibilité sur l'avenir proche : il leur est difficile aussi, dans ces conditions, de garder des ressources humaines, de la compétence, de l'expertise. Certains recrutements ont d'ailleurs été difficiles de ce fait.

Ces plateformes, dans le contexte actuel, sont donc encore des structures fragiles et il est essentiel d'assurer leur pérennité. Cet investissement commun sur des équipes universitaires de bon niveau permettrait non seulement d'avoir une plus grande force de travail sur des thèmes d'intérêt commun, mais aussi de faire progresser les

[74] Les travaux achevés ou en cours de chacune de ces plateformes sont listés dans la partie consacrée à la cartographie de l'existant (partie 3.1.1).

méthodologies, d'explorer des champs nouveaux et d'ouvrir des réflexions innovantes (exemple du travail mené sur l'identification des mésusages à partir des données issues de forums médicaux).

Néanmoins, il ne se substitue pas au nécessaire renforcement de l'expertise interne aux agences et autorités de santé. La question se pose pour les équipes, mais également le cas échéant pour les instances, telles que par exemple la Commission de la Transparence et la commission Economique et de Santé Publique (CEESP).

**Proposition**

Dans un contexte de production croissante de données de santé et de développement des études observationnelles, il est important que les institutions publiques renforcent leurs compétences internes dans ce champ.

Les besoins n'ont pas pu être quantifiés de manière précise dans le cadre de la mission, mais cette évaluation des ressources nécessaires serait à faire, à la fois pour avoir la capacité de mener certaines études en propre et pour analyser les études produites en externes.

Au-delà du renforcement interne de chacun, la mission recommande une mutualisation au travers d'un cofinancement des deux plateformes de recherche constituées à l'issue de l'appel d'offres de l'ANSM en 2014.

Tout en ne méconnaissant pas les difficultés juridiques qu'un tel schéma peut soulever (règles des marchés publics, annualité budgétaire), la mission considère qu'il faut trouver les moyens d'assurer à ces équipes davantage de visibilité sur la pérennité des financements et les renforcer pour leur permettre de constituer des pôles d'excellence au service de la sphère des régulateurs.

Une réflexion devrait avoir lieu également sur des modèles organisationnels possibles permettant à ces équipes d'avoir également des financements industriels, indirects et cloisonnés par rapport aux chercheurs. Cette question des modèles public / privé permettant de garantir l'indépendance des chercheurs est évoquée plus loin.

## 4.3 GARANTIR LA QUALITÉ ET RENFORCER LA CONFIANCE DANS LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

En l'absence de soupçon concernant la conduite de la recherche, les conclusions des essais cliniques pré-AMM, contrairement aux études observationnelles, sont rarement contestées. Cela tient à la robustesse intrinsèque du plan expérimental vis-à-vis de l'inférence causale et au cadre très codifié des protocoles, assez semblables d'un essai à l'autre, qui leur confère un caractère rassurant. A l'inverse, pour nombre de personnes peu familiarisées avec les notions de santé publique, les études pharmaco-épidémiologiques paraissent de prime abord déroutantes. La multiplicité des méthodes et approches utilisées, pouvant parfois sembler ésotérique, les divergences d'estimation pouvant exister entre plusieurs études menées sur le même sujet et, surtout, la possibilité de biais inhérents à l'approche observationnelle peuvent susciter la méfiance vis-à-vis des résultats, surtout quand ils apparaissent dérangeants.

Si, du fait de la relative facilité de mise en œuvre, un nombre non négligeable d'études observationnelles de faible qualité sont publiées ou rendues publiques, il est essentiel de rappeler deux évidences : (1) c'est l'observation, et donc l'approche observationnelle, qui a été depuis toujours à la base des avancées scientifiques les plus importantes, particulièrement dans le domaine de la santé; (2) comme pour toutes les méthodes et sciences d'investigation, la maitrise de l'approche pharmaco-épidémiologique, discipline récente, demande une formation

sérieuse et une expérience avérée. Respecter ces prérequis permet le plus souvent de recentrer le débat sur ce qui le mérite.

Comme dit au début de ce rapport, il est vain d'opposer deux approches, par essence complémentaires : le plan expérimental permet des conclusions robustes en termes d'inférence causale mais il est souvent hasardeux de les extrapoler *ex abrupto* au contexte de la vie réelle. Les approches observationnelles évaluent en « vraie vie », décrivent la réalité telle qu'elle est, sans intervenir en aucune manière ; en contrepartie, la robustesse des conclusions est limitée par la possibilité de biais, en particulier de confusion.

La sensibilité des études observationnelles à ces biais et le fait que leurs résultats puissent influer sur le niveau de prescription ou justifier des décisions sanitaires imposent donc des exigences particulières de rigueur et de transparence.

Comment les garantir ? Comment s'assurer de la qualité scientifique des études, et de leur indépendance quand elles sont menées par les promoteurs des produits ?

Cette question n'est pas triviale. Par exemple, les garanties offertes par nombre de structures auxquelles les laboratoires confient la majorité des études post-AMM semblent insuffisantes à un certain nombre d'interlocuteurs de la mission, compte tenu de leur dépendance vis-à-vis des industriels.

Les institutions qui ont besoin d'études observationnelles ont développé plusieurs réponses. Ainsi, l'ANSM demande peu d'études aux industriels, elle en réalise directement ou en fait réaliser par des équipes de recherche (sur appel d'offres, ou via les deux plateformes de recherche, qui sont totalement indépendantes des industriels et ne travaillent que sur commande publique). La HAS commande les études post-inscription aux laboratoires et valide les protocoles en amont des études ; elle le fait également pour le CEPS qui n'a pas en interne l'expertise nécessaire. Les équipes de recherche, qui doivent à la fois travailler avec les industriels et garantir l'indépendance par rapport à ces derniers des travaux qu'elles mènent, ont proposé des schémas de fonctionnement pour assurer cet équilibre (par exemple pour l'utilisation des grandes cohortes : Constances, ESME, Hepather… ). Ils sont fondés notamment sur la publication *ex ante* des protocoles et stratégies d'analyse et leur respect strict, sur la transparence concernant les discussions sur ce protocole, sur la publication des résultats.

La mission considère que plusieurs éléments sont de nature à garantir la qualité des études observationnelles, pour que l'on puisse utiliser leurs résultats avec confiance.

- La première question, majeure, est celle de l'expertise : comme cela a été souligné ci-dessus, si on veut des études d'une qualité scientifique indiscutable, il faut des compétences. C'est vrai pour tous les acteurs, mais cela risque de l'être de manière cruciale pour les acteurs publics. Car les compétences de haut niveau en pharmaco-épidémiologie sont une ressource rare dans notre pays, et l'ouverture des bases de données médico-administratives risque d'accroître les tensions sur ces ressources. Si les pouvoirs publics veulent pouvoir garder une capacité de jugement propre, mener des études de manière indépendante sur certains sujets, se faire leur opinion en réutilisant les données source des études réalisées par d'autres, ils doivent non seulement garder mais même renforcer l'expertise dont ils disposent. C'est un enjeu de la mutualisation proposée précédemment.

- Il faut instaurer des procédures qui assurent la transparence, la rigueur scientifique, l'indépendance des résultats. De telles procédures existent dont on peut s'inspirer, car la France n'est pas la seule à être confrontée à ces questions (4.3.1).

- Enfin, une appropriation plus large des méthodes, notamment par ceux qui ont vocation à utiliser les résultats de ces études, et une diffusion de connaissances générales sur les types de protocoles utilisés, les biais possibles, les moyens de les contrôler, est sans doute de nature à favoriser le développement des études en vie réelle (4.3.2).

### 4.3.1 Des critères garantissant l'indépendance et la qualité des études

La première règle à respecter est que les informations contenues dans le rapport ou la publication soient suffisamment complètes, claires et détaillées pour permettre à tout expert extérieur de comprendre (1) la ou les hypothèse(s) testée(s) et leur justification, (2) les raisons du choix du protocole et des différentes options méthodologiques, et (3) les différentes étapes du plan d'analyse statistique.

Les différents types de biais pouvant affecter les résultats (biais de sélection, information, confusion et valeurs manquantes) doivent être systématiquement discutés, en précisant (1) quelle est leur plausibilité dans le cadre de l'étude, (2) quels moyens ont été utilisés pour les contrôler et (3) quelle est la plausibilité que ce contrôle ait été suffisant. En cas d'impossibilité de garantir un contrôle suffisant et si ces biais risquent d'affecter les résultats principaux, des analyses de sensibilité, considérant alternativement l'hypothèse la plus favorable puis la moins favorable, devraient être fournies en complément de l'analyse principale.

Le moyen le plus transparent et le plus sûr de mener une recherche et de rapporter ses résultats est de se conformer à un plan détaillé en documentant, dans un ordre cohérent et immuable, toutes les rubriques à l'exception de celles qui, par nature, ne s'appliquent pas au cadre de l'étude.

#### Des recommandations déclinées dans le code ENCePP

Ces principes sont, entre autres, rappelés dans les documents mis en ligne par l'*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*, ENCePP (www.encepp.eu/) et régulièrement actualisés par son comité de pilotage international. Par exemple, l'entrée « *Standard & Guidances* » du site ENCePP détaille au chapitre « *Checklist for Study Protocols* » (troisième révision adoptée le 1er juillet 2016) un plan en 15 rubriques regroupant 67 points. Ces derniers touchent aussi bien la justification de l'étude, les hypothèses testées, le protocole, les populations source et analysées, les sources de données, la définition et la mesure de l'exposition et de l'événement, la discussion et le contrôle des biais, le plan d'analyse statistique, la conduite de l'étude et le contrôle de qualité, les limites de l'étude, les aspects éthiques, les éventuels amendements et déviations au protocole survenus en cours d'étude.

De même, dans la Section 5 du chapitre « *Methodological Guide* », un plan d'analyse type en 14 points est proposé avec une rubrique particulière pour la gestion des données manquantes (« *Handling of Missing data* »).

Ces recommandations, élaborées sous l'égide de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), adaptées aux études après mise sur le marché et régulièrement mises à jour par un panel d'experts internationaux constituent une référence paraissant devoir être systématiquement utilisée.

Le problème de l'indépendance scientifique, vis-à-vis d'intérêts commerciaux, financiers ou personnels, est plus complexe à aborder. Ici encore, la meilleure garantie est, sans doute, la transparence apportée (1) par une justification détaillée des options choisies pour le protocole et le plan d'analyse statistique, (2) par une discussion et prise en compte des biais éventuels et limites ayant pu affecter les résultats, (3) par la déclaration de l'ensemble des liens d'intérêt éventuels, et (4) par la garantie d'une possibilité d'accès par un tiers aux principales données de l'étude.

Différentes chartes et guides de bonnes pratiques sont disponibles. Cependant, le document le plus complet et le plus adapté au contexte des études en vie réelle nous parait, à nouveau, être le code de bonne conduite (*Code of Conduct*) élaboré par l'ENCePP (www.encepp.eu/code_of_conduct/index.shtml) et adopté comme référence par un grand nombre de partenaires : autorités sanitaires (Agence Européenne du Médicament, *Food and Drug Administration*), industriels (*European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations*, EFPIA) et scientifique ( ex: *International Society of Pharmacoepidemiology*, ISPE). Ce code, qui détaille ses recommandations sur seize rubriques et quatorze pages (plus quatre annexes et références), a été adopté par le Comité de Pilotage de l'ENCePP le 7 mai 2010 et révisé à quatre reprises (septembre 2010, 2011, 2014 et 2016). Il repose sur quatre principes de base (citations extraites du chapitre 5 du Code) :

- l'objectif premier d'une étude est de produire des données utiles au plan scientifique et pour la santé publique et non de promouvoir un médicament ou une classe de médicaments,

- le protocole ne doit pas être bâti ou modifié de manière à favoriser un résultat préconçu,

- les résultats doivent toujours être rendus publics et accessibles dans leur intégralité et publiés dans un délai raisonnable, quelle que soit leur significativité statistique,

- toute information concernant les données ou les analyses utilisées pour produire les résultats doivent pouvoir être accessibles par un tiers dès lors que la demande parait justifiée.

L'un des fils conducteurs du Code est la garantie que les résultats ont bien été produits en suivant le protocole et le plan d'analyse prévus au départ (et idéalement rendus publics dès ce stade ; voir ci-dessous) et non à partir d'analyses orientées par la connaissance de résultats intermédiaires ou dans le but de favoriser une conclusion. La recherche observationnelle génère souvent, en cours d'étude, des hypothèses qu'il est tout à fait licite d'explorer au moyen d'analyses non prévues au départ. Cet objectif scientifique louable ne doit pas être confondu avec une modification du plan d'analyse touchant l'objectif principal de l'étude, *a fortiori* décidée à la vue des premiers résultats. A ce titre, en dehors des quatre principes rappelés ci-dessus, le Code de l'ENCePP précise que :

- le protocole doit être finalisé, et chaque fois que possible rendu public, avant que la recherche ne débute ;

- l'implication d'un tiers extérieur (ex : promoteur) dans la rédaction du protocole ou la conduite de l'étude doit être mentionnée, y compris dans les termes du contrat initial ;

- toute mise à jour ou amendement du protocole ou du plan d'analyse doit être décrit, justifié, daté et traçable en précisant si le ou les promoteurs ou financeurs éventuels ont pris part à la décision. Ces informations doivent clairement figurer sur le rapport final de l'étude et dans la publication ;

- dans le cas où une étude de faisabilité est menée, ses résultats vis-à-vis de l'objectif principal de la recherche ne doivent pas être connus des investigateurs avant la finalisation du protocole ;

- s'il est de bonne pratique que les résultats soient en tout premier lieu présentés au promoteur et que celui-ci fasse part de ses commentaires, l'investigateur doit être libre de ne pas en tenir compte.

Pour l'ensemble des études bénéficiant d'un financement extérieur, l'ENCePP insiste sur l'importance du contrat passé dans ce cadre. Celui-ci doit lister et détailler tous les points pertinents et faire explicitement référence au Code avec un engagement de s'y conformer de la part des différentes parties. Le contrat doit, notamment préciser les points suivants :

- l'objectif de l'étude,

- brève description des méthodes,

- la manière dont le ou les partenaire(s) financier(s) sera (seront) associé(s), ou non, à l'élaboration du protocole,

- l'ensemble des aspects financiers et les conditions préalables au versement des fonds,

- les droits afférents à la propriété intellectuelle,

- la stratégie de communication des résultats finaux et des éventuels résultats intermédiaires,

- les autres droits et obligations de chaque partie.

Le Code de l'ENCePP ne semble pas avoir d'équivalent au plan international, que ce soit par son caractère spécifique aux études après mise sur le marché, par son niveau de détail et par le fait qu'il est issu d'un large

consensus international[75]. Il peut être considéré, dans le domaine de la qualité et de l'indépendance scientifiques, comme une référence dont on pourrait s'inspirer.

### Des outils de mise en œuvre des recommandations : label de qualité et registre des études

L'ENCePP décerne un label (sceau) de qualité et d'indépendance scientifiques (*ENCePP Seal*) aux études qui satisfont un ensemble de conditions :

- l'investigateur principal appartient à une structure membre du réseau ENCePP,
- cet investigateur fournit au secrétariat de l'ENCePP les quatre documents suivants après les avoir remplis et signés:
    - engagement à respecter l'ensemble des points du *Code of Conduct* (annexe 3 du document),
    - *Checklist of the ENCePP Code of Conduct* (annexe 2 du document) : neuf rubriques avec quarante points à cocher,
    - *Checklist for study protocols* (voir ci-dessus)
    - déclaration des liens et conflits d'intérêt (directs ou indirects, existants ou potentiels, de nature commerciale, financière ou personnelle) éventuels (annexe 5). Cette déclaration inclut l'investigateur principal, les gestionnaires de données et de l'étude, le statisticien principal, l'ensemble des auteurs du rapport d'étude ou de la publication scientifique.
- l'étude et son protocole complet doivent être enregistrés sur le registre EU PAS (*EU PAS Register*) avant le début effectif de la recherche. Ces informations devant être complétées et mises à jour au fur et à mesure de l'avancement de l'étude et, immédiatement, en cas d'amendement au protocole.

En cas de non respect de ces engagements ou de modification substantielle par rapport aux déclarations initiales, le sceau, conditionnellement accordé, peut être retiré à tout moment par l'ENCePP.

Le registre EU PAS (PAS pour *Post-Authorisation Studies*) est actuellement hébergé par le site de l'ENCePP, une nouvelle version ayant été livrée en juillet 2016. Il autorise un accès libre pour toute personne aux informations concernant les études enregistrées. Ceci concerne le protocole initial, les dates et justifications des éventuelles modifications apportées (garantie importante en matière de rigueur et d'indépendance scientifiques) et les principales données et résultats obtenus au fur et à mesure qu'ils sont disponibles. La consultation peut se faire en entrant au choix le numéro EU PAS de l'étude, le nom de celle-ci, celui de l'investigateur, celui de la molécule, celui de la structure de recherche. Il est également possible d'obtenir la liste de l'ensemble des études correspondant à un objectif donné ou à une population spécifique (une classe d'âge par exemple).

Même si l'enregistrement n'est obligatoire que pour les études sollicitant le sceau de l'ENCePP, le nombre d'études hébergées sur la base a augmenté très rapidement au cours des cinq dernières années : avec moins de 100 études

---

[75] En dehors du Code ENCePP, diverses recommandations, également établies sur la base de collaborations internationales, sont disponibles. Le Code ENCePP y fait, du reste, à plusieurs reprises référence. Elles répondent cependant, en bonne part, à des objectifs différents. On peut citer les Good Pharmacovigilance Practices (GVP), éditées par l'EMA (www.ema.europa.eu), dont l'un des documents concerne les études à visée de sécurité ; les *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices* (GPP), éditées par l'ISPE (https://www.pharmacoepi.org/ressources/guidelines_08027.cfm) et le STROBE Statement. Ce dernier (*Strengthning the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*), est une checklist demandée aux auteurs d'une publication d'étude épidémiologique par une centaine de revues scientifiques internationales pour s'assurer que leur travail a respecté un certain nombre de principes de base. A ce jour 123 revues ont adopté le STROBE Statement (dont de grandes revues comme The Lancet, le British Medical Journal, Archives of Internal Medicine). On note cependant un certain nombre d'absents de marque: New England Journal of Medicine, JAMA, American Journal of Epidemiology, Pharmacoepidemiology and Drug Safety et Drug Safety.

en 2012, le cap de la centaine était franchi, le 15 avril 2013. On comptait ensuite 571 études en 2014, 1282 en 2016 et 1579 au 15 février 2017[76].

**Proposition**

Les critères de l'ENCePP constituent aujourd'hui, dans le domaine de la qualité et de l'indépendance scientifiques, une référence. Il convient de diffuser largement ces recommandations, qu'il serait opportun de traduire pour qu'elles puissent être connues en France au-delà des cercles d'experts de la pharmaco-épidémiologie, et de les promouvoir. Il faut promouvoir également l'inscription des études sur le registre EU-PASS.

Si le sceau ENCePP constitue une garantie forte, il ne peut sans doute être requis systématiquement compte tenu de son niveau d'exigence. Mais on pourrait réfléchir à l'intérêt de définir un label s'inspirant des mêmes principes.

L'Institut national des données de santé pourra également jouer un rôle pour assurer la transparence des études françaises (portant sur le SNDS et plus globalement sur l'ensemble des bases de données anonymes), dans la mesure où il sera amené à tenir un registre de toutes les demandes d'accès aux données. Le travail en cours dans le cadre du comité stratégique de filière pourra contribuer à la réflexion, qui devra se poursuivre dans le cadre de l'INDS.

### 4.3.2 Des référentiels de méthode

Les méthodes utilisées dans les études observationnelles apparaissent moins cadrées que celles des essais cliniques et suscitent, de ce fait, une certaine défiance vis-à-vis des résultats obtenus.

Un corpus de méthodes robustes et éprouvées existe cependant, qui est actualisé en permanence. Une appropriation plus large de ces méthodes parmi les acteurs du système, des biais qu'elles peuvent engendrer, des possibilités de se prémunir contre ces biais peut contribuer à une meilleure exploitation de ce type d'évidence scientifique, et à un usage raisonné et critique de ces études qui vont nécessairement se multiplier avec la facilité croissante d'acquisition des données. On trouvera en annexe de ce rapport, élaborée par des experts du domaine, une description critique de ces méthodes.

Cette annexe présente notamment :

- les différentes approches des études observationnelles qui se situent, en termes de niveau de preuve, entre les deux extrêmes que constituent le plan expérimental, demeurant la référence, et l'approche écologique ;
- l'approche prospective, dans laquelle les individus sont suivis à partir d'une date de référence (*index date*) jusqu'à une date ultérieure suffisamment éloignée pour avoir de bonnes chances d'observer et de mesurer la fréquence de l'événement que l'on recherche ;
- l'approche rétrospective, où le sens de l'exploration temporelle est inversé et va d'une date de référence (généralement celle de la survenue d'un événement, d'une maladie), vers une date plus ancienne à la recherche d'éventuels déterminants ou facteurs de risques, comme la prise d'un médicament ;
- l'approche transversale, où la population à l'étude est observée à un moment donné, souvent à des fins descriptives, et parfois avec des mesures répétées au cours du temps.
- les types d'études les plus fréquemment utilisées en pharmaco-épidémiologie :

[76] A cette date, la ventilation par objet d'étude était la suivante : évaluation de la sécurité d'un médicament : 494 (32,5%); études d'utilisation : 340 (22,4%); études d'efficacité en vie réelle : 279 (18,4%); épidémiologie d'une maladie : 137 (9%); autres : 269 (17,7%).

- l'étude de cohorte, modèle de l'étude prospective et qui reste la référence, en tout cas l'approche la plus utilisée dans les études en vie réelle ;
- l'étude cas-témoins, prototype de l'approche rétrospective, qui consiste à explorer, dans une fenêtre de temps déterminée, le passé (immédiat ou lointain) de deux groupes de sujets : les cas, identifiés par une ou plusieurs caractéristique(s) qu'ils ont en commun (par exemple, la présence d'une maladie) et un groupe témoin ;
- l'approche cas-population, qui s'apparente au cas-témoins ;
- les approches « sujet propre témoin », dérivées des études de cohorte ou cas-témoins à la différence qu'elles utilisent les mêmes sujets alternativement comme exposés puis comme non exposés ou comme cas puis comme témoins.

- Les biais possibles, et les moyens de les contrôler :
  - biais de sélection,
  - biais d'information,
  - biais d'interprétation,
  - biais de confusion,
  - biais d'indication,
  - biais protopathique,
  - déplétion des sujets les plus à risque,
  - biais lié au choix de la fenêtre de temps,
  - biais du temps immortel,
  - données manquantes.

**Proposition**

A partir du premier travail réalisé pour ce rapport et qui figure en annexe, il est proposé de finaliser un document pédagogique qui pourrait faire l'objet d'une diffusion indépendante.

Ce document pourrait être soumis aux différentes équipes de pharmaco-épidémiologie, qui pourraient y contribuer en illustrant les approches, les types d'études et les biais possibles par des exemples issus de leurs travaux.

Il pourrait faire ensuite l'objet d'une diffusion et servir de référence.

Il n'a évidemment pas vocation à se substituer à la bibliographie, sans cesse augmentée de nouveaux articles scientifiques, qui permet aux chercheurs de progresser dans ce domaine en fort développement, mais plutôt à fournir des éléments de référence accessibles à une plus large communauté et à servir de base à une labellisation des études respectant les standards de qualités et de transparence préconisés..

## 4.4 FÉDÉRER LES ÉNERGIES POUR AMÉLIORER LES OUTILS EXISTANTS ET EN DÉVELOPPER DE NOUVEAUX

Les propositions des parties 4.1 et 4.2 sont centrées sur la sphère des autorités publiques intervenant dans le champ du médicament : la définition d'une stratégie commune, une meilleure coordination, le renforcement de l'expertise sur les études observationnelles sont apparues à la mission comme des conditions nécessaires pour accompagner la dynamique de développement des données de vie réelle et les exploiter au mieux des besoins de ces institutions.

Mais au-delà des pouvoirs publics, c'est l'ensemble des acteurs qu'il faut mobiliser, industriels, communautés professionnelles, communautés de patients : car le développement des études de vraie vie sert avant tout la qualité des soins, l'efficacité du service rendu au malade, la lutte contre les inégalités, l'amélioration continue des pratiques et des réponses aux besoins. Pour progresser, il faut d'abord mesurer objectivement ce que l'on fait, et c'est un enjeu majeur pour notre système de santé, à tous les niveaux, que de se saisir les opportunités qu'offrent les nouvelles technologies pour évaluer sa performance, comparer ses résultats, s'interroger sur les écarts et les moyens d'atteindre partout le meilleur. Toutes les organisations considérées internationalement comme des organisations d'excellence sur le plan de la qualité des services qu'elles offrent (comme la Mayo Clinic, Kaiser Permanente, Intermountain Health Care, pour ne citer que des exemples nord-américains) investissent dans le « *health data analytics* » pour s'évaluer et pour s'améliorer (en développant des outils permettant de mieux détecter les risques, de segmenter les patients pour personnaliser les soins, etc.[77]).

C'est aussi grâce à une dynamique collective associant différents acteurs que l'on pourra porter des projets ambitieux pour l'avenir. Car, il faut le redire, si la France a été innovante il y a quinze ou vingt ans dans la conception d'un entrepôt de données unique couvrant l'ensemble de sa population avec des données médico-administratives assez riches, ce qui permet de disposer maintenant du SNDS, il faut aujourd'hui, de la même manière, construire les outils du futur, et ne pas passer à côté des évolutions qui dessinent un nouveau champ des possibles (dossiers électroniques patients, entrepôts hospitaliers, objets connectés… ).

### 4.4.1 Une nécessaire mobilisation des communautés professionnelles

C'est à dessein que le premier exemple choisi dans ce rapport pour illustrer l'usage des données de vie réelle, CancerLinQ, relate une initiative portée par une communauté professionnelle. On a pu voir également qu'en Catalogne, en Belgique, cette dynamique professionnelle a été à l'origine de projets innovants (avec, dans ces deux derniers cas, la volonté des praticiens d'aller au-delà des outils administratifs qui leur étaient imposés).

Il est évident en effet que les professionnels de santé sont les premiers intéressés au développement d'outils qui leur permettent d'avoir un retour sur leurs pratiques, d'analyser leur patientèle, de se comparer à leurs pairs. Sans même aller sur des fonctionnalités beaucoup plus élaborées, telles que l'aide à la décision thérapeutique par l'analyse en temps réel des données d'un très grand nombre de patients et le développement d'algorithmes de traitement, les données observationnelles ont, d'ores et déjà, un énorme potentiel pour la qualité des soins.

Mais même s'ils sont intéressés en principe aux résultats qu'elles permettraient d'obtenir, les cliniciens sont peu enclins à recueillir des informations de manière organisée. C'est une activité vue comme un fardeau administratif chronophage, venant soustraire du temps qui pourrait être mieux utilisé en étant consacré aux malades. Et ce d'autant que la recherche observationnelle n'est pas valorisée dans notre système, contrairement à la recherche

[77] http://www.oecd.org/health/health-systems/Presentation-Health-Data-Governance-Recommendation.pdf

clinique, ni en termes financiers, ni en termes de reconnaissance. Si l'on veut que des initiatives telles que celles de la Franche-Comté se développent dans d'autres régions et d'autres domaines, leur valeur en tant que démarche qualité doit être mieux reconnue.

Cette absence d'incitation va de pair avec une assez large absence d'obligation : les praticiens sont peu habitués en France à documenter leurs prescriptions, à fournir des informations à l'appui de leurs choix thérapeutiques, à avoir à justifier du respect des référentiels, procédures considérées comme inévitables dans d'autres pays même si elles sont jugées contraignantes.

**Proposition**

La mission considère qu'il est nécessaire à la fois :

- de renforcer l'intérêt à agir pour les investigateurs de manière générale, en valorisant des démarches qualité fondées sur le recueil et l'analyse de données sur les pratiques. Ceci peut se faire au travers de plusieurs mécanismes : valoriser ces activités du point de vue universitaire (points MERRI), inclure ces critères dans la rémunération à la performance hospitalière (via les contrats de bon usage), introduire un critère de qualité des données dans la certification de la HAS ;

- d'encourager et d'accompagner quelques communautés professionnelles dans des projets de constitution de bases de données dans leur discipline ; l'idée serait, en s'inspirant des initiatives décrites en début de rapport, de constituer sur une base volontaire, qui pourrait s'élargir au cours du temps, une mise en commun de données dans un objectif de partage sur les pratiques et d'amélioration de la qualité des soins ; une proposition est faite en ce sens pour la cancérologie dans la partie suivante (4.5) ;

- mais aussi, pour un nombre limité de produits pour lesquels un suivi systématique de l'usage est nécessaire (pour des raisons de coût des traitements, d'incertitude sur les bénéfices et les risques, d'importance du respect des référentiels), d'instaurer une obligation de tenue de registres telle qu'elle existe dans d'autres pays. Le choix des produits concernés relève de la réflexion stratégique collective que la mission propose de mener avec le comité stratégique (*cf* premières propositions).

A cet égard, l'informatisation du suivi d'efficacité et sécurité des Autorisations Temporaires d'Utilisation nominatives (ATUn), pour lesquelles les prescripteurs doivent remplir manuellement les formulaires, serait un progrès et permettrait de valoriser ce suivi qui est une source potentielle d'informations précieuses.

### 4.4.2 Une communauté de travail autour du SNDS et de son développement

La mise en place du Système national de données de santé (SNDS) constitue une opportunité de travailler avec l'ensemble des acteurs, dans le cadre de l'Institut national des données de santé, dont la gouvernance associe toutes les parties prenantes, régulateurs publics, usagers, professionnels et établissements de santé, chercheurs, assureurs complémentaires, industriels de la santé et du numérique, bureaux d'étude, media.

Le travail avec ces utilisateurs multiples pourra permettre d'améliorer l'existant (les pistes de travail sont évoquées plus loin en partie 4.5), mais aussi de favoriser la réflexion sur des développements ultérieurs plus ambitieux.

### 4.4.3 Des partenariats public – privé pour développer des recueils de données

Parmi les bases de données de vie réelle décrites dans la cartographie de l'existant en partie 3, certaines mettent en jeu des partenariats public – privé, par exemple les cohortes financées par le programme investissements d'avenir, les bases ESME sur le cancer, le projet M4P sur le diabète. Ce sont des initiatives ambitieuses, nées de promoteurs publics et qui rencontrent un intérêt pour des industriels.

Ce modèle pourrait être amené à se développer dans l'avenir comme un des schémas possibles pour construire des outils nouveaux.

La gouvernance de ces projets doit être pensée pour garantir (comme dans le cas évoqué plus haut des études financées par les industriels) que des travaux scientifiques puissent être réalisés sur ces bases en toute indépendance par rapport aux intérêts commerciaux des laboratoires. Plusieurs modèles ont été imaginés par les équipes de recherche pour offrir ces garanties, avec des procédures qui s'inspirent des bonnes pratiques décrites plus haut (construction *a priori* du protocole et respect de celui-ci, conseil scientifique, transparence…). La gouvernance mise en place par la direction de la recherche d'Unicancer pour ESME (pas d'accès direct aux données, questions posées par les industriels, choix du protocole par la direction de la recherche, rapport remis en parallèle aux autorités publiques) est un modèle envisageable, qui a d'ailleurs inspiré les promoteurs du projet de base de données diabète. En tout état de cause, il paraît important de réfléchir aux modèles possibles permettant de travailler en confiance à des projets communs.

Parmi les projets auxquels on pourrait penser pour de tels partenariats, le montage d'un appariement entre le SNDS et un échantillon de dossiers médicaux informatisés de médecins généralistes, aux fins de disposer d'un outil plus riche en informations cliniques, pourrait constituer un exemple. Ce projet est évoqué plus loin dans la partie consacrée aux propositions sur les sources de données. C'est une option, d'autres peuvent être envisagées dans le cadre de la stratégie qui sera définie.

Les industriels membres du groupe de travail ont exprimé un souhait fort en faveur de ces partenariats, dans le cadre de modèles économiques assurant l'indépendance des études.

**Proposition**

Dans le cadre de la stratégie sur les données de vie réelle qui sera définie, et en fonction des besoins jugés prioritaires en termes de données à collecter, des partenariats public – privé pourraient être envisagés pour développer des bases d'information nouvelles.

Une réflexion est à mener sur les modèles de gouvernance et de financement de ces bases de données.

### 4.4.4 La transparence et le partage des études réalisées

Les informations produites par les études et la recherche nécessaires à l'activité scientifique comme à l'industrie augmentent et se diversifient très rapidement dans nos sociétés, et l'un des enjeux est le partage de la connaissance, qui est un moteur du progrès scientifique et aussi un levier de la démocratie. Le numérique, en favorisant considérablement la circulation et la disponibilité de l'information, a permis dans le monde scientifique le développement d'une dynamique d'*open access* qui s'inscrit dans une tendance de fond.

Mais cette transparence doit être favorisée au-delà de la seule communauté de la recherche. Le partage de l'information et la mutualisation des connaissances intéressent tous les acteurs : les industriels, les chercheurs, les régulateurs, les patients, le public.

Le portail Epidémiologie France est une belle réalisation qui participe de cette volonté d'assurer la transparence, et il constitue une source d'information très riche, puisqu'il recense près d'un millier de collections de données : 107 registres de morbidité, 263 cohortes, 187 études longitudinales, 76 études cas-témoins et plus de 300 études

transversales (hors études cas-témoins)[78]. Il n'est cependant pas exhaustif : par exemple des bases numériquement importantes comme la cohorte ESME, le projet PRM ou la cohorte RADICO ne sont pas recensées ; la base Orphanet recense 132 registres de maladies rares en France, alors que 46 bases de données sont documentées sur le portail.

En termes d'études de pharmaco-épidémiologie, comme cela a été indiqué précédemment, les résultats produits ou commandités par les différents acteurs ne sont pas systématiquement mis en commun. Les échanges au sein du groupe de travail ont d'ailleurs été l'occasion pour certains de découvrir les travaux réalisés par certains, par exemple les études régionales des OMEDITs. Il n'en existe d'ailleurs pas de synthèse disponible aujourd'hui. De la même façon, si l'on veut connaître les études post-inscription demandées par la Commission de la Transparence, il faut passer en revue tous les avis de la Commission. Ni les protocoles, ni les rapports d'études détaillés, ni les données ne sont accessibles. Les études réalisées par l'ANSM font l'objet de rapports publics disponibles sur le site, mais les rapports réalisés par les plateformes de recherche ne sont pas actuellement disponibles.

Si l'on s'accorde sur l'idée qu'une plus grande transparence est souhaitable, que tout le monde devrait savoir qui travaille sur quoi, quelles sont les études réalisées, quels sont leurs résultats, publiés ou non, la question est de savoir comment cet objectif pourrait être atteint. Au-delà d'une organisation des échanges entre régulateurs publics, qui est déjà de nature à améliorer le partage de l'existant (partie 4.2.1), quels outils pourraient être mis en place ?

Il apparaît que, dans la mesure où les études sur le médicament en vie réelle nécessitent une ou plusieurs autorisations pour être mises en œuvre et sont soumises avant leur commencement à un ou plusieurs comités, la manière la plus efficace de recenser l'ensemble des études est donc de le faire au cours de ces processus d'autorisations préalables. En effet, cela permet d'avoir un recensement exhaustif à un coût relativement faible des différentes études en cours. On peut distinguer pour cet exercice trois types d'études sur les médicaments en vie réelle :

1. Les essais cliniques tels que définis par le règlement européen n° 536/2014 (article 2-2)[79] : l'ensemble des études interventionnelles portant sur des médicaments relèvent de cette règlementation sur les essais cliniques ;

2. Les études impliquant la personne humaine non interventionnelles définies à l'article L1121-1 du code de la santé publique comme « *les recherches […] qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* » ;

3. Les études sur bases de données existantes, n'impliquant pas la personne humaine.

Les essais cliniques doivent, entre autres, être autorisés par l'ANSM. Les études impliquant la personne humaine doivent recevoir l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) qui ensuite informe l'ANSM (envoi d'un résumé et de l'avis du CPP). Pour les deux premiers types d'études, l'ANSM est donc nécessairement informée

---

[78] Chiffres relevés en février 2017.

[79] « Aux fins du présent règlement, les définitions suivantes sont également applicables :
1) «étude clinique», toute investigation en rapport avec l'homme destinée :
a) à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
b) à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
c) à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ;
dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments;
2) «essai clinique», une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes:
a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;
b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou
c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ; »

de leur existence avant le commencement des recherches. Il paraît donc pertinent que l'information soit synthétisée à son niveau.

Pour les études sur bases de données existantes, il n'y a pas d'autorisation de la recherche avant sa mise en œuvre à la différence des études impliquant la personne humaine, en revanche, le traitement des données doit nécessairement être autorisé par la CNIL. La demande doit être déposée auprès de l'institut national des données de santé (INDS), être examinée par le comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) et finalement autorisée par la CNIL après avis de ces deux instances. L'INDS en tant que secrétariat unique pourrait donc recenser les études sur le médicament réalisées à partir des bases de données existantes, notamment le SNDS.

Néanmoins, pour les études entrant dans le champ d'application d'une méthodologie de référence, le responsable du traitement doit uniquement prendre un engagement de conformité. Toutefois, le traitement doit également être enregistré dans un répertoire public mis à disposition par l'INDS (article 34-2 du décret n° 2016-1872 du 26 décembre 2016 modifiant le décret n° 2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Pour des études sur bases de données existantes, ce sera donc la seule démarche nécessaire. Sous réserve que ces dispositions soient effectivement respectées, l'INDS sera en mesure de réaliser le recensement de l'intégralité des études sur bases de données existantes dans le domaine du médicament.

Ainsi, l'ANSM et l'INDS seront en mesure de couvrir l'exhaustivité des études sur le suivi du médicament en vie réelle : l'ANSM pour celles impliquant la personne humaine et l'INDS pour celles réalisées sur des bases de données existantes.

**Proposition**

Il est proposé que l'INDS tienne un registre de toutes les demandes d'exploitation des bases de données (SNDS, cohortes, registres… ) qui lui sont adressées dans le cadre de sa mission de secrétariat unique pour l'accès aux données existantes n'impliquant pas la personne humaine (issues du SNDS, des cohortes, des registres...), et que ce registre soit largement accessible.

En complément, une procédure devra être mise en place pour recenser :

- tous les travaux de pharmaco-épidémiologie réalisés par des institutions ayant des accès permanents au SNDS,

- toutes les études et recherches non interventionnelles impliquant la personne humaine, qui suivent un autre circuit de demande d'autorisation (Direction générale de la santé – comités de protection des personnes – CNIL).

Il est proposé que l'INDS centralise ces informations, de façon à ce que l'ensemble du champ soit couvert par un portail unique.

Les études réalisées pourraient aussi utilement alimenter le Portail Epidémiologie France, qui a vocation à favoriser le partage et la connaissance réciproque des travaux sur des sujets communs.

Cette procédure ne se substitue pas à l'inscription sur le registre européen EU-PAS, qui devrait être encouragée.

## 4.5 PISTES DE RÉFLEXION POUR DES ÉLÉMENTS DE CETTE STRATÉGIE

Un des premiers enjeux de l'élaboration d'une stratégie commune est de définir des domaines prioritaires sur lesquels devront porter, de manière coordonnée, les efforts de l'ensemble des régulateurs publics et des parties prenantes associées pour organiser un meilleur suivi en vie réelle et utiliser ces données pour l'action.

Plusieurs critères peuvent présider au choix de ces priorités, avec des objectifs qui peuvent être différents, et il n'appartient pas à la mission de les définir.

Ainsi, dans certaines pathologies, on peut attendre une dynamique d'innovation soutenue, avec des coûts de traitement élevés. Les objectifs peuvent être de confirmer l'efficacité en vie réelle (arrivées précoces, essais sur des petites populations… ), mais aussi de vérifier le bon usage (ex : hors AMM, populations-cibles… ), ou encore, comme on l'a évoqué précédemment et comme c'est le cas dans un certain nombre de pays, de conditionner le remboursement à des conditions de prescription (deuxième ligne, indications… ). On peut classer dans cette catégorie la cancérologie, les maladies rares, les maladies auto-immunes, mais aussi la neurologie (domaines dans lesquels la HAS peut être amenée à faire des « paris » sur des produits dont l'efficacité est mal démontrée) ; en perspective (produits à venir), l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la maladie d'Alzheimer.

Mais il existe aussi des aires thérapeutiques avec des familles de produits moins innovants, mais qui pour autant appellent un suivi de leur efficacité / tolérance et de leurs conditions de prescription. C'est notamment le cas lorsque les populations exposées sont nombreuses, parfois fragiles et peu représentées dans les essais (femmes enceintes, personnes âgées… ), que se posent des questions de bon usage et dès lors de rapport bénéfice / risque. On peut citer par exemple les psychotropes, les médicaments cardiovasculaires (comme les statines), les antidiabétiques.

Les deux aspects ne sont d'ailleurs pas exclusifs, et certaines classes de médicaments peuvent poser à la fois des questions de bon usage et des questions d'innovation et d'impact budgétaire dans un futur proche (antidiabétiques, médicaments cardio-vasculaires).

En fonction des priorités retenues, les stratégies d'acquisition et d'utilisation de données en vie réelle seront différentes. Il pourra s'agir en priorité de mieux exploiter les outils existants, par exemple si les données médico-administratives disponibles peuvent fournir déjà beaucoup de réponses aux questions qui se posent : l'enjeu peut être alors d'une meilleure organisation collective pour le faire (la proposition faite plus haut de mutualiser des moyens au travers des plateformes universitaires renvoie à cette problématique). Dans d'autres domaines elles ne suffiront pas, et l'opportunité de monter des bases de données spécifiques sur des échantillons de patients devra être étudiée. On pourra aussi considérer, pour des produits ou des classes thérapeutiques particulières, que les recueils sur échantillons ou cohortes ne satisfont pas le besoin de suivi en vraie vie, et qu'il faudrait viser des recueils exhaustifs avec des registres comme il en existe dans d'autres pays.

Pour illustrer ce qui vient d'être dit par des cas concrets, trois exemples sont développés dans la seconde moitié de cette partie 4.5 : la cancérologie, les expositions pendant la grossesse et les psychotropes. Pour chacun, des pistes de réflexion et des propositions sont formulées pour progresser par rapport à la situation actuelle, en termes de connaissance et d'action. Ces trois exemples n'ont pas été choisis au hasard, ils occupent l'actualité à des titres divers et ont été évoqués au sein du groupe de travail comme des sujets de préoccupation. Néanmoins, encore une fois, ils ne sont traités qu'à titre d'illustration, notamment pour montrer que selon les domaines, la question des données de vie réelle se présente différemment.

Avant ces développements par domaine, on trouvera (partie 4.5.1) un certain nombre de propositions transversales concernant les sources de données et systèmes d'information permettant des études observationnelles.

En effet, même si les déclinaisons opérationnelles doivent aussi être construites spécifiquement pour chaque domaine prioritaire, des pistes de réflexion plus générales peuvent aussi être formulées ; par exemple, pour

améliorer les outils génériques existants (notamment le SNDS), ou pour développer des systèmes d'information transversaux (par exemple des bases de données en soins primaires) ; ou encore, et c'est un point important, pour évoluer dans la conception des bases de données à construire en prenant en compte les évolutions numériques à l'œuvre dans le système de soins. Ces propositions prennent appui sur les constats et analyses retracés dans la partie 3.3 de ce rapport sur la cartographie des sources existantes.

### 4.5.1 Propositions transversales

**Le SNDS**

La mise en place du Système national de données de santé (SNDS) et son ouverture à un large ensemble d'acteurs est une opportunité pour démultiplier les usages, notamment en pharmaco-épidémiologie.

La gouvernance mise en place, qui associe l'ensemble des parties prenantes au sein de l'Institut national des données de santé, permettra de recueillir les besoins des utilisateurs, à la fois en termes de facilité d'usage des données et d'amélioration du contenu des bases existantes.

Ainsi, outre les appariements qui pourront être réalisés avec des bases comportant des données cliniques (appariements qui seront facilités mais qui nécessiteront le recueil du NIR), une réflexion sera à mener sur les stratégies d'enrichissement du SNDS, et notamment :

- sur les aménagements faisables des recueils administratifs pour améliorer la précision de certaines données (exemple : latéralité : prothèse de genou gauche ou droite) ; le projet d'enrichissement de la liste en sus avec des indications sera une avancée significative,

- sur la possibilité de recueillir quelques données complémentaires qui sont jugées particulièrement importantes, telles que le tabac ou l'indice de masse corporelle (par un circuit qui sera nécessairement différent), ou les médicaments non remboursés (via les pharmaciens),

- à moyen terme, sur la faisabilité d'intégrer les résultats des analyses biologiques.

La réflexion entamée depuis plusieurs années sur la mise en place d'un échantillon au 10ème fera aussi partie des options à débattre et à trancher.

Le calendrier des développements devra bien sûr être compatible avec les capacités de production des institutions qui assurent la maîtrise d'œuvre des outils (le comité de pilotage stratégique du SNDS sera garant de cet équilibre), mais cette gouvernance unifiée permettra de définir un programme de travail et des priorités.

Par ailleurs, en complément de l'enrichissement et du développement des bases de données disponibles, la communauté des utilisateurs doit poursuivre un travail collaboratif (du type de celui qui a été entrepris dans le cadre du groupe REDSIAM) pour construire en commun et partager des outils pour leur exploitation (algorithmes, construction de variables composites, méthodologies de référence… ). L'INDS, mais aussi l'infrastructure mise en place par l'INSERM et l'Agence nationale de santé publique, dans sa mission auprès des utilisateurs permanents, favoriseront cette dynamique.

**Proposition**

Le SNDS vient d'être mis en place et avec lui les instances de gouvernance (INDS, comité de pilotage stratégique).

L'analyse des besoins des utilisateurs devra être effectuée dans ce cadre et les éléments d'amélioration du SNDS inscrits dans les programmes de travail de ces instances.

L'INDS devra également favoriser la mutualisation des méthodes et des outils et leur partage par tous les utilisateurs.

## Les cohortes et registres

Les propositions concernant les cohortes et registres s'appuient sur quelques constats développés plus haut dans le rapport :

1. Malgré les initiatives prises pour assurer la visibilité de l'existant (portail Epidémiologie France) et pour en assurer un pilotage d'ensemble (comité stratégique des registres), la situation reste insatisfaisante. Il existe un très grand nombre de collections de données, variables dans leur ampleur, dans leur qualité, dans leur usage potentiel, sans qu'on puisse en dresser la cartographie complète et en tirer un bilan de l'existant et des besoins. Il est souvent difficile d'obtenir, faute d'harmonisation, des données coordonnées des différents registres, qui sont parfois plus en lien avec le niveau européen qu'avec le niveau national. La gouvernance des bases est variable et les modalités d'accès également. Au total, les promoteurs de ces outils fonctionnent dans une grande autonomie.

2. Ces bases de données ont été conçues pour la plupart comme des bases fermées, se suffisant à elles-mêmes, non reliées à d'autres sources d'information. Elles impliquent, pour celles qui ont le plus d'envergure (cohortes soutenues par le programme investissements d'avenir, cohortes Unicancer, registres financés par des fonds publics) des moyens importants en techniciens pour extraire les données des dossiers patients et coder l'information, et sont de ce fait des infrastructures coûteuses.

Si ces modalités sont aujourd'hui la condition pour avoir des données de qualité, recueillies et contrôlées avec le professionnalisme nécessaire, les évolutions qui sont à l'œuvre dans les systèmes d'information favorisent des schémas nouveaux.

En premier lieu, des perspectives d'appariement avec le SNDS sont beaucoup plus facilement envisageables aujourd'hui, soit en recueillant le NIR, soit en enrichissant les registres avec le NIR à partir d'une consultation du répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) à l'aide d'autres éléments d'identité (nom, prénom, date de naissance). De telles consultations sont déjà réalisées par les détenteurs de registres (notamment les registres cancer) pour obtenir le statut vital des patients du registre, elles devraient donc être techniquement relativement aisées à mettre en œuvre. Juridiquement, les traitements sur la base du NIR bénéficient désormais d'un cadre législatif simplifié. En effet, il n'est plus nécessaire de recourir à un décret en Conseil d'État pour les mettre en œuvre si ceux-ci sont réalisés dans le cadre de la recherche, d'études ou d'évaluations dans le domaine de la santé (article 27-IV de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Il peut toutefois être nécessaire de recourir à un organisme tiers pour les appariements lorsque le NIR est utilisé comme identifiant de santé (Art. L. 1111-8-1.-II du code de la santé publique).

Ces appariements permettraient un enrichissement des bases à faible coût. Ils sont particulièrement intéressants pour le repérage des traitements médicamenteux en ville (les délivrances étant enregistrées et codées de manière systématique).

Mais il faut sans doute, dans l'avenir, aller plus loin et renouveler la conception même de certaines de ces bases :

- d'une part, elles devraient de plus en plus être alimentées par des données recueillies en routine dans le cadre des soins prodigués au patient (sur le modèle du projet anglais sur les registres du cancer) ; dès lors, les délais et les coûts de collecte, codage, traitement pourraient au moins en partie allégés ;
- dans le même esprit, elles devraient être conçues comme des socles, comportant un set d'informations de base, et sur lesquels on peut construire des enquêtes complémentaires en fonction des besoins.

**Propositions**

1. La mission propose de renforcer le pilotage stratégique des registres et des cohortes. La gouvernance mise en place par la Direction générale de la santé a vocation, au travers du comité stratégique des registres appuyé par le comité d'évaluation, à établir les priorités, les besoins non couverts, et à prendre des décisions collectives de financement : il faudrait amplifier et accélérer cette démarche. Le recours à un audit externe pour inventorier les bases existantes et leur qualité (ou une mobilisation accrue du comité d'évaluation pour ce deuxième aspect) pourraient permettre de progresser plus vite vers une visibilité complète et un état de lieux de l'existant.

Cette gouvernance doit permettre, au-delà des objectifs de recherche que chacun des promoteurs poursuit, de répondre aux besoins de santé publique nationaux, en favorisant une harmonisation des recueils des données et une complémentarité des outils locaux développés, à l'instar de la démarche entreprise par Santé publique France pour les registres des malformations congénitales. Sur la base des résultats de l'état des lieux, un programme de travail serait à mettre en place.

Il faut aussi veiller à ce que les bases de données constituées sur la base d'initiatives d'équipes (dans les structures de recherche ou les établissements hospitaliers) et qui bénéficient souvent de financements publics, éventuellement indirects, puissent être accessibles à des tiers selon des règles transparentes.

2. L'appariement des cohortes et registres avec le SNDS est un objectif à poursuivre. Il faut examiner au cas par cas les conditions dans lesquelles ces appariements peuvent avoir lieu (recueil du NIR ou consultation du répertoire national d'identification des personnes physiques à l'aide d'autres éléments d'identité[80]). Là encore, l'objectif d'un pilotage stratégique pourrait être de définir des priorités si toutes les demandes ne peuvent pas être satisfaites en même temps, et de soutenir les dossiers auprès des instances concernées (comité de pilotage stratégique du SNDS, CNIL).

3. Enfin, la mission propose qu'une réflexion soit menée sur l'avenir des registres et sur la possibilité de concevoir une nouvelle génération d'outils, alimentés par des données en provenance de différentes sources et extraites de dossiers informatisés, sur lesquels pourraient venir se greffer des collectes complémentaires.

Sans être de même nature, la démarche entreprise par Santé publique France et l'INCa, qui utilise de manière combinée les registres de cancer et le SNIIRAM – PMSI pour estimer des incidences sur l'ensemble du territoire, montre tout l'intérêt d'une approche associant différentes sources.

Au-delà de la surveillance épidémiologique qui est leur principal objectif aujourd'hui, ce type de registre serait très utile pour l'évaluation des pratiques de soins. Dans le domaine du cancer par exemple, le dossier communicant de cancérologie pourrait être mobilisé dans cette perspective.

### Les données issues de la production de soins et des patients

[80] Mais avec, dans ce second cas, une perte en ligne importante, d'après l'expérience actuelle.

Les données générées à l'occasion des contacts des usagers avec le système de soins et contenues dans les dossiers électroniques des patients, alimentés par les professionnels et établissements de santé, seront demain, on le sait, une source essentielle de données en vie réelle.

Les centraliser pour constituer des entrepôts de données pose de nombreux problèmes techniques, à commencer par la structuration des données et l'interopérabilité sémantique d'outils alimentés de manière décentralisée. Ceci a conduit d'ailleurs certains entrepôts de données hospitaliers (comme celui en construction à l'AP-HP) à s'appuyer sur des documents en clair, avec l'objectif d'exploiter à l'aide d'outils de fouille de données.

Mais cette perspective de centralisation d'informations issues des dossiers des patients soulève aussi, on le sait, des questions plus sociétales. L'expérience anglaise du programme *care.data*[81] montre qu'il est nécessaire de construire d'abord la confiance des patients, de la société civile, des professionnels du soin, par rapport aux usages qui seront faits de ces données et à la protection de la vie privée. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le DMP a été relancé sans prévoir son utilisation pour la santé publique, et en limitant son usage à la sphère des soins et à la coordination des professionnels autour du patient.

La mission considère cependant que cette perspective d'utilisation du DMP pour la santé publique, et par exemple la possibilité d'en extraire des données qui pourraient, pour un sous-échantillon de population, être appariées au SNDS, demeure un objectif de moyen terme à poursuivre, dans des conditions qui seront définies en accord avec toutes les parties prenantes et qui seront de nature à donner des garanties sur les usages.

Dans cette attente, des projets plus sectoriels pourraient être initiés, portant sur la médecine de ville d'une part, sur les systèmes d'information hospitaliers d'autre part :

- en médecine de ville, les limites des outils existants (*cf.* partie 3.3.4) plaident pour le développement d'un système d'information ayant une taille et une représentativité suffisantes et appariant un ensemble de données cliniques (diagnostics, antécédents, facteurs de risque…) extraites d'un échantillon de dossiers médicaux informatisés et des données du SNDS ;

- un dialogue serait par ailleurs à nouer avec les centres hospitaliers universitaires qui construisent des entrepôts de données, pour examiner selon quelles modalités et à quelles conditions ces outils pourraient contribuer à l'objectif collectif d'un meilleur suivi d'un certain nombre de pathologies et/ou de traitements. Ceci met en jeu notamment des questions d'accès à ces données par des tiers.

S'agissant des données issues directement des patients, les projets dont la mission a eu connaissance sont à ce stade encore trop émergents pour formuler des recommandations précises et opérationnelles ; il est clair néanmoins que c'est une dimension à intégrer dans de futurs projets. En particulier, les cohortes, qui suivent des patients dans la durée, s'enrichiront à ne pas douter à court-terme de données patients ; des programmes de PROMs (*Patients reported outcome measures*) concernant le médicament pourraient émerger.

On peut en outre penser que la santé connectée permettra prochainement de recueillir des données fiables, en routine, sur l'observance (piluliers connectés).

Par ailleurs, les projets de recherche français et européens de pharmacovigilance sur les réseaux sociaux pour la détection d'effets indésirables signalés par les internautes, à partir d'outils innovants de traitement du langage et de fouille de texte doivent être encouragés et appuyés dans la durée par les financeurs et les autorités publiques.

[81] Voir partie 2.1.1.

**Propositions**

1. La mission propose que soit repris et mis en œuvre le projet de créer, à partir d'un échantillon suffisamment large et représentatif de médecins volontaires, un recueil des diagnostics et d'autres informations de contexte, absentes des données médico-administratives (poids, taille, statut tabagique, antécédents… ), relatives aux patients. Ces données seraient recueillies directement à partir des logiciels de gestion des dossiers médicaux pour minimiser la charge de collecte. Elles pourraient être ponctuellement complétées de recueils d'opinion auprès des médecins qui permettraient d'affiner les analyses.

Deux options sont possibles pour mettre en place cet outil :

- créer un échantillon « public », c'est-à-dire avec une maîtrise d'ouvrage assurée par des institutions publiques et des financements majoritairement publics,

- ou encourager les acteurs privés à maintenir et améliorer leurs outils, sur la base d'un cahier des charges établi par les autorités publiques et d'une labellisation.

Vu le niveau d'investissement nécessaire, la charge pour les médecins (ne serait-ce que pour recueillir individuellement le consentement de leurs patients) et la difficulté pour obtenir un échantillon représentatif, il paraît préférable de disposer d'un outil unique, non lié à l'utilisation d'un logiciel spécifique et conçu sur les bases d'un large consensus. Un tel outil paraît plus simple à mettre en œuvre s'il est piloté par la puissance publique, mais nécessite des moyens budgétaires.

2. Il convient par ailleurs d'engager un dialogue avec les établissements qui développent des entrepôts hospitaliers pour voir dans quelles conditions ces données peuvent contribuer aux études en vie réelle concernant certains produits, car il s'agit de données très riches même si elles ne sont pas représentatives de la population générale.

Il faut promouvoir la constitution de ces entrepôts de données hospitaliers, mais aussi l'interopérabilité technique et sémantique, notamment en développant la définition des volets de contenu du cadre d'interopérabilité de l'ASIP, avec une définition métier préalable puis la prise en compte dans les SI des professionnels et des établissements.

Parallèlement à cette recherche d'interopérabilité, qui ne pourra aboutir qu'à moyen terme, il serait intéressant de soutenir un programme de recherche en analyse textuelle, pour progresser dans les possibilités d'exploitation de données stockées sous ce format (ce qui est le choix fait pour certains entrepôts).

3. Les sources de données issues directement des patients et des usagers sont potentiellement très riches, mais aujourd'hui la réflexion est encore émergente sur leur utilisation dans le cadre du suivi des produits de santé en vie réelle. Il serait utile de lancer un programme de travail permettant de qualifier ces données (critères de robustesse, méthodes de recueil… ) afin qu'elle puisse être exploitées sur des enjeux d'évaluation du médicament.

### 4.5.2 Pistes de proposition dans quelques aires thérapeutiques

Comme cela a été dit précédemment, au-delà des propositions générales formulées ci-dessus, les stratégies d'acquisition et d'utilisation de données en vie réelle doivent aussi être construites spécifiquement pour chaque domaine.

Trois exemples sont abordés ci-dessous : la cancérologie, les expositions pendant la grossesse et les psychotropes.

Encore une fois, il n'appartient pas à la mission de définir quelles doivent être les priorités. Le choix de ces trois exemples est uniquement là pour montrer que celles-ci peuvent donner lieu à des déclinaisons variables, en termes d'objectifs de collecte de données, de modalités de recueil, d'usage qui est fait de ces données pour l'action.

## La cancérologie

L'onco-hématologie est un domaine où l'innovation est quantitativement majeure et où les modes de traitements évoluent rapidement (nouveaux mécanismes d'action, thérapies ciblées, associations, émergence de *data centers* pour produire des algorithmes de traitement personnalisés…), avec une escalade des coûts de traitements associés. Le suivi en vie réelle peut répondre à de multiples usages : surveillance des modalités d'utilisation des produits et des prescriptions hors référentiels, confirmation d'efficacité, décisions de financement / remboursement en fonction de l'indication ou des résultats…

***L'existant***

Si l'on récapitule les systèmes d'information relatifs au cancer existant actuellement et dont la mission a eu connaissance :

- Les bases de données médico-administratives fournissent déjà un premier socle de données. La cohorte cancer, extraction du SNIIR-AM-PMSI fournie à l'INCa et mise à jour chaque année, comporte actuellement plus de six millions de personnes.

- 31 registres du cancer (18 registres généraux et 13 registres spécialisés) sont financés par l'ANSP, l'INCa et la DGOS. Les registres généraux se focalisent sur le diagnostic et la première ligne thérapeutique. Les registres spécialisés assurent également une fonction de suivi en complétant les informations notamment relatives aux traitement ou aux caractéristiques des personnes et de leur pathologie.

- 62 cohortes sont recensées par le portail Epidémiologie France comme ayant un lien avec la cancérologie ou l'hématologie, dont 49 ont plus de 1 000 patients[82][83]. Ces cohortes ont des objectifs épidémiologiques : pour la plupart il s'agit de l'analyse des facteurs de risque des cancers, parfois de l'exploration de la toxicité des traitements. Elles sont peu orientées vers la description de l'évolution de la prise en charge, le suivi des traitements médicamenteux et de leur impact, les déterminants de la stratégie thérapeutique, les analyses de type « *comparative effectiveness* » ou les évaluations médico-économiques.

- A côté de ces outils épidémiologiques, la mission a pris connaissance de trois systèmes d'information d'envergure, portés par des promoteurs variés, et qui couvrent, eux, les objectifs cités ci-dessus : il s'agit des cohortes ESME (17 000 femmes, 30 000 à terme, atteintes d'un cancer du sein, et d'autres localisations en cours de développement, notamment les cancers de d'ovaire), du système d'information régional sur la cancérologie de Franche-Comté, du projet PRM (*Personalised reimbursement medicine*) du laboratoire Roche (12 000 patientes atteintes d'un cancer du sein HER+ en juin 2016).

- En dehors de ces recueils *ad hoc*, la diffusion du dossier communicant de cancérologie se poursuit : la cible à fin 2017 est d'avoir, pour la totalité des patients, des comptes rendus d'anatomo-cytopathologie et des fiches de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) standardisées, structurées au niveau le plus fin, et accessibles au médecin traitant. Il s'agit là d'un progrès important pour la qualité et la coordination des soins,

---

[82] Parmi ces 49 cohortes, certaines sont des cohortes généralistes, couvrant de nombreuses pathologies, d'autres sont centrées sur des populations exposées à des risques particuliers.

[83] Il faut signaler, dans ce domaine, les cohortes clinico-biologiques qui associent des informations cliniques, des informations biologiques obtenues par la réalisation d'analyses sur des échantillons biologiques issus de prélèvements, des informations épidémiologiques et des renseignements administratifs recueillis dans le cadre d'enquête ou de questionnaire, ce qui est très intéressant en cancérologie aujourd'hui. Depuis 2011, l'INCa soutien la structuration de réseaux pour la création ou le développement de ces bases clinico-biologiques.

et d'ores et déjà on pourra tirer de ces données des éléments de description et d'évaluation des cancers et de leur prise en charge. Néanmoins, à ce stade, ces éléments ne sont pas suffisants au regard de l'objectif qui est celui du présent rapport, à savoir le suivi des traitements en vie réelle.

- Il n'est donc pas possible aujourd'hui de suivre en routine, de manière exhaustive, des informations de base sur l'usage des médicaments du cancer : les indications thérapeutiques précises, la place dans la stratégie thérapeutique, le respect des référentiels (AMM, PTT/RTU, recommandations et référentiels de bonnes pratiques), les caractéristiques des patients traités. Un recueil organisé au travers d'un ensemble d'OMEDITs couvrant 19 régions a permis de connaître ponctuellement, début 2014, la prescription hors référentiels (hors AMM, hors PTT (protocoles temporaires de traitement), hors RTU)[84] de huit molécules anticancéreuses. Cette démarche expérimentale n'a pas été renouvelée à ce jour.

- Les OMEDITs procèdent à des recueils de données dans leurs régions respectives, et certains ont lancé des opérations de suivi des nouvelles molécules qui arrivent dans le traitement des cancers, comme les anti-PD1, mais les initiatives sont variables d'une région à l'autre. L'enquête de 2014 avait par ailleurs montré une certaine hétérogénéité entre OMEDITs dans le recueil des données et l'analyse de la conformité des données aux référentiels.

- Un travail est par ailleurs en cours au niveau national pour coder l'indication des médicaments de la liste en sus dans le PMSI.

***La cible***

Au sein du groupe de travail réuni pour la présente mission, un consensus assez fort est apparu sur le fait que dans ce domaine de la cancérologie, compte tenu de l'incertitude de plus en plus fréquente lors des évaluations en pré-inscription du fait des arrivées précoces, des faibles populations de patients inclus liées au développement des indications de niches, des AMM conditionnelles, de l'existence du nouveau dispositif d'*adaptive pathways* pouvant aboutir à l'octroi d'AMM fractionnées nécessitant le recueil de données complémentaires en vie réelle, des combinaisons, des évolutions permanentes en cancérologie qui font que les résultats des essais cliniques peuvent être rapidement obsolètes, des risques majeurs de perte de chances pour les patients associés à des prescriptions dans des situations cliniques non acceptables, un suivi exhaustif est l'objectif vers lequel il faut tendre.

Une telle perspective de mise en place d'un recueil d'information exhaustif, en routine, et suffisamment riche pour servir tous les besoins d'analyse, apparaît très ambitieuse compte tenu de ce que montrent les expériences de cohortes (lourdeur du recueil, nécessité de moyens importants). Néanmoins, comme on l'a vu, un recueil exhaustif existe en Franche-Comté, appuyé sur un important travail collectif réalisé dans la région pour avoir des données structurées de manière homogène, avec un thésaurus mutualisé. Les projets poursuivis aux Etats-Unis avec CancerLinQ, ou en Angleterre avec le National Cancer Intelligence Network s'inspirent du même principe.

Des expériences telles que PRM montrent aussi l'intérêt des médecins pour ce type de projet, qui leur permet d'objectiver leur pratique et de la comparer à celle de leurs confrères, ce qu'ont confirmé les cancérologues rencontrés par la mission.

***Des étapes possibles***

Si l'on garde à l'esprit cette cible ambitieuse, on peut imaginer différentes étapes et réalisations intermédiaires :

1. Une première étape pourrait consister, de manière pragmatique, à voir comment on peut s'appuyer sur les réalisations existantes – dossier de cancérologie franc-comtois, cohortes ESME, bases PRM, initiatives régionales des OMEDITs : ce qu'elles permettent déjà de couvrir, les développements qui pourraient être envisagés à partir de ces premières briques. Ce serait aussi l'occasion de partager, dans le cadre d'un groupe de travail réunissant des

[84] Les PTT sont aujourd'hui caduques depuis fin 2015.

professionnels du domaine et tous ceux qui ont monté des bases de données, l'expérience acquise, les difficultés rencontrées, les leçons à tirer pour des projets futurs.

2. Le domaine de la cancérologie est sans doute un de ceux où l'on pourrait imaginer que certains recueils de données deviennent obligatoires et systématiques pour certaines molécules, de façon à constituer des registres nationaux, à l'instar de ce qui se fait dans d'autres pays. Le groupe de travail ci-dessus pourrait contribuer à concevoir les modalités de tels recueils.

3. Au-delà de ce socle minimal qui pourrait être rendu obligatoire, il faudrait impliquer la communauté des oncologues dans un projet plus ambitieux, orienté vers la qualité des soins et conçu sur une base d'adhésion volontaire, en soutenant financièrement un projet professionnel à l'instar du projet CancerLinQ, orienté vers la qualité des soins. Des partenariats public – privé pourraient là aussi être envisagés.

4. Pour constituer un premier niveau de système exhaustif, on pourrait s'appuyer sur les éléments standardisés déjà existants dans le cadre du dossier communicant de cancérologie et les compléter par des informations issues des logiciels de chimiothérapie, qui sont assez concentrés et assez standardisés.

## Les expositions pendant la grossesse

Les expositions pendant la grossesse sont une préoccupation de santé publique majeure : expositions de toutes sortes, y compris liées à l'environnement, mais aussi aux médicaments. On sait en effet qu'un certain nombre de molécules peuvent être tératogènes, comme l'a rappelé l'actualité récente sur les conséquences de l'exposition au valproate de sodium. Plusieurs études ont d'ailleurs été réalisées par la CNAMTS et par l'ANSM dans la période récente pour analyser les modalités de prescription de produits dont les risques sont connus de ce point de vue.

La question d'un programme visant à mieux appréhender globalement ces risques afin de les maîtriser et de les réduire pourrait donc faire partie des priorités stratégiques retenues.

***L'existant***

Les sources d'information pouvant contribuer à la connaissance des expositions médicamenteuses pendant la grossesse et de leurs conséquences sont :

- le SNDS, qui retrace de manière très détaillée tous les médicaments délivrés en officine, permet de repérer les grossesses, les accouchements et un certain nombre d'événements de santé des enfants (le chaînage mère-enfant ayant été considérablement amélioré depuis 2011 dans la base du SNIIRAM) ;

- six registres de malformations congénitales qui, au-delà des standards fournis au réseau européen Eurocat, diffèrent dans leur manière de recueillir l'information (par exemple, durée du suivi après la naissance), de telle sorte qu'il n'est pas possible d'agréger au niveau national les informations qui en sont issues;

- une cohorte régionale (Midi Pyrénées) de femmes enceintes, EFEMERIS[85], qui recueille de façon précise les expositions médicamenteuses mais qui dispose, pour l'instant, de peu de données sur les malformations. En revanche, un suivi post-natal est assuré par l'enregistrement des informations contenues dans les certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours, 9 mois et 2 ans. De plus, pour les interruptions de grossesse pratiquées en Haute Garonne, les données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et du PMSI du CHU de Toulouse sont recueillies.

- les bases de données des structures d'information et de suivi des expositions durant la grossesse :

[85] http://www.efemeris.fr/ - http://www.efemeris.fr/medias/presentation-etude-e665565.pdf

- Terappel, alimentée par une quinzaine de centres régionaux de pharmacovigilance et où sont enregistrées toutes les grossesses pour lesquelles des questions d'aide à la prescription sont posées, base qui est liée à la base européenne ENTIS ;

- la base de données du CRAT en Ile de France.

***Pistes de réflexion***

1. Ce domaine est une bonne illustration du caractère fragmenté des initiatives prises pour recueillir des données, aussi intéressantes soient-elles, et de la nécessité d'un pilotage global si l'on veut pouvoir les exploiter au mieux pour définir des politiques nationales.

2. Le constat de l'hétérogénéité des registres existants a déjà conduit le Ministère de la santé à charger l'Agence nationale de santé publique d'une mission spécifique, pour développer une fédération des six registres et aboutir à une standardisation et à une homogénéisation du recueil, au-delà des données européennes.

La réflexion inclut la question de l'articulation des registres avec les bases des CRPV et du CRAT et celle de l'appariement avec les données médico-administratives.

Cette démarche est évidemment fondamentale, et ce devrait être la première étape pour tout domaine considéré comme une priorité stratégique : à savoir cartographier précisément les sources existantes, voir comment on peut les harmoniser, les combiner ou les apparier, quel est le champ couvert, les manques, quels seraient les développements complémentaires prioritaires.

3. Si le domaine des expositions pendant la grossesse est retenu comme un domaine prioritaire, il faudrait sans doute aller au-delà de cette démarche, qui est d'abord centrée sur les registres de malformations.

On pourrait envisager de monter un programme de travail sur ce thème, avec une équipe spécialisée, utilisant ces registres chaînés mais pas uniquement. Il serait, en effet, nécessaire de travailler sur les 800 000 naissances, de regarder toutes les expositions, et pas uniquement sur les malformations disponibles dans les registres mais également sur les conséquences à long terme (par exemple, au plan psychiatrique, médico-social et scolaire), en combinant toutes les sources existantes (SNDS, registres, cohortes comme celles mentionnées ci-dessus et d'autres telle que ELFE ...).

## Les psychotropes

A l'inverse peut-être des deux thèmes précédents, la prescription et la consommation des psychotropes sont un sujet sur lequel on dispose de données de vie réelle depuis longtemps, et qui montrent de manière répétée que l'usage de ces produits pourrait être amélioré en France.

Si ce domaine était retenu comme un domaine prioritaire, ce ne serait pas tant pour refaire des études déjà menées à plusieurs reprises, et dont les conclusions fournissent déjà des constats robustes, que pour explorer et mettre en place une stratégie d'actions commune.

***Les constats déjà faits***

Plusieurs rapports ont illustré le fait que la consommation de psychotropes, notamment de benzodiazépines, est élevée dans notre pays et, surtout, dans bon nombre de cas, ne respecte pas les recommandations en vigueur[86]. Bien qu'étalés sur plus de 25 ans, ils sont très superposables quant au constat qu'ils dressent :

- La France se situe parmi les plus forts consommateurs européens et mondiaux de benzodiazépines, que ce soit dans l'indication hypnotique ou anxiolytique. Le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines en France était estimé à 8,5 millions en 2013, avec des prévalences d'utilisation de 11% pour les benzodiazépines à indication anxiolytique et de 6% pour l'indication hypnotique ; la prévalence d'utilisation atteignant 30% chez les femmes de 65 ans et plus[87]. Ces prévalences, comme cela avait été noté dès 1984[88], puis en 1989[89], sont plus de quatre fois plus élevées que celle que l'on relève dans la majorité des grands pays européens (Royaume Uni, Allemagne, Suède, Pays Bas, Danemark, etc.).

- Les prescriptions respectent en moyenne mal les recommandations nationales et internationales en vigueur, notamment en ce qui concerne les durées de traitement ; ceci particulièrement pour les benzodiazépines pour lesquelles une proportion élevée d'utilisations excède les 12 semaines (anxiolytiques) ou les 4 semaines (hypnotiques) recommandées. Il en est de même pour le choix des molécules à privilégier. En 2013, la benzodiazépine la plus prescrite chez les sujets de 65 ans et plus est le bromazépam[90], molécule à demi-vie d'élimination longue (> 20 heures) alors, que depuis plus de 20 ans la recommandation est d'utiliser des molécules à demi-vie courte dans cette classe d'âge.

- Concernant la durée de traitement, un décrochage net vis-à-vis des recommandations est également noté pour les antidépresseurs pour lesquels la durée recommandée est d'au moins six mois après un épisode dépressif majeur, ceci pour minimiser le risque de récidive après traitement. Paradoxalement, on note que dans 50% des prescriptions, celle-ci est non renouvelée (soit, un traitement résultant de un mois au maximum) ; de fait, seulement 18% des traitements initiés sont maintenus six mois ou plus[91].

***Pistes de réflexion***

1. Retenir les psychotropes comme domaine prioritaire n'a de sens que dans une perspective d'action, avec l'idée que combiner les leviers dont disposent des différentes institutions dans un programme global coordonné, avec des objectifs partagés, serait de nature à produire des changements plus significatifs que les initiatives prises séparément par chacun.

Car des actions ont été entreprises : recommandations de la HAS, actions de sensibilisation de l'Assurance Maladie en direction des médecins forts prescripteurs, intégration dans les indicateurs de qualité de la rémunération sur

---

[86] Celui du groupe de travail (initié en 1989 par le syndicat de l'industrie pharmaceutique, SNIP) présidé par le Professeur Marcel Legrain; celui remis au Ministre de la santé (M. Jacques Barrot) en mars 1996 par le Professeur Edouard Zarifian (Mission Générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France, 366 pages). celui demandé par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de santé (OPEPS) à Madame Maryvonne Briot et réalisé par les Professeurs Hélène Verdoux et Bernard Bégaud (Le bon usage des médicaments psychotropes, 501 pages, 2006). Plus récemment, trois rapports sur l'utilisation des benzodiazépines, des antidépresseurs et des antipsychotiques, ont été demandés en 2015 et 2016 par l'ANSM à la Plateforme DrusSafe de Bordeaux.

[87] Données des rapports DrugsSafe demandés par l'ANSM.

[88] Michel Detilleux, La Lettre Médicale.

[89] L'action politique dans le domaine de la santé publique et de la prévention. Rapport au Ministre de la santé par les Prs G.Dubois, C.Got, F.Grémy, A.Hisch et M.Tubiana.

[90] Données des rapports DrugsSafe demandés par l'ANSM.

[91] Données de la CNAM-TS et de la plateforme DrugsSafe.

objectifs de santé publique… Or la situation s'améliore peu, ou de manière très lente (diminution de la prévalence de l'ordre de 1% par an en moyenne des benzodiazépines).

2. S'il est inutile de réitérer les constats évoqués ci-dessus par de nouvelles études, des analyses plus qualitatives sur les ressorts des pratiques de prescription et les perceptions des patients pourraient être utiles pour préparer un plan d'actions. Il serait intéressant qu'un tel programme de travail soit élaboré en commun au sein du comité stratégique.

3. Il s'agirait ensuite de construire ce plan d'actions commun, qui articulerait l'ensemble des leviers pouvant être mobilisés par les différentes autorités, chacune dans son périmètre de compétence, de façon à atteindre des objectifs fixés collectivement.

C'est en effet un objectif du comité stratégique proposé par la mission, au-delà du partage des constats et de l'organisation d'un meilleur suivi, que de créer des synergies pour accroître l'efficacité collective.

# ANNEXE 1 – LETTRES DE MISSION

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

*La Ministre*

Cab MT/PK/NKI-16-002384

*Paris, le* 06 JUIL. 2016

Chère Madame la Présidente,

La mission sur l'évaluation des produits de santé que vous avez conduite en 2015 a souligné la nécessité d'améliorer les outils de suivi et d'évaluation du médicament après leur arrivée sur le marché, nécessité déjà soulignée par plusieurs rapports, notamment celui que les Professeurs Dominique Costagliola et Bernard Begaud m'ont remis en 2013.

Le besoin de données en vie réelle est d'autant plus crucial que nous sommes dans un contexte de dynamique d'innovation soutenue, qui se traduit par des avancées bénéfiques pour les patients, mais coûteuses pour le système de santé. L'effort financier consenti par la collectivité appelle une évaluation rigoureuse des performances attendues du traitement au vu des essais cliniques, mais aussi la confirmation de ces résultats à l'usage dans la pratique courante, car l'expérience montre que l'efficacité en vie réelle peut différer de celle observée dans des conditions expérimentales (conditions d'utilisation et populations différentes, observance moindre,...).

Les évolutions actuelles ne font que renforcer cette nécessité d'un suivi attentif des performances du médicament en vie réelle : arrivées précoces de produits après des essais de phase II, AMM conditionnelles et *adaptive pathways*, faibles niveau de preuve du fait de petites populations dans les essais (médicaments orphelins, thérapies ciblées)...

Ainsi, dans plusieurs pays, le financement de certains médicaments coûteux est conditionné à la mise en place de registres permettant de documenter leur usage, de produire des connaissances pour lever les incertitudes qui subsistent lors de l'évaluation en primo-inscription, et dans certains cas de conclure avec les industriels des contrats de performance.

.../...

Madame Dominique POLTON
Présidente de la Commission des comptes de la santé
50, avenue du Professeur André Lemierre
75986 Paris cedex 20

14 AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS SP
TÉLÉPHONE : 01.40.56.60.00

Des systèmes d'information et des démarches de ce type existent en France. Notre pays dispose, avec le système national inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM) et le PMSI, qui constitueront l'ossature du futur système national des données de santé, d'un socle de données d'ores et déjà utilisé en pharmaco-surveillance, notamment par l'ANSM et la CNAMTS.

Le CEPS et la HAS définissent conjointement, lors de la négociation des prix, les besoins d'études en vie réelle. Beaucoup de données sont collectées par les OMEDITs et dans les contrats de bon usage conclus avec les établissements hospitaliers. Des cohortes ont été mises en place pour des pathologies spécifiques, des outils de suivi ont été construits dans certaines régions, des expérimentations sont menées par des industriels. En outre, de nombreux registres existent dont les utilisations pourraient, en concertation avec leurs porteurs, être élargies. Mais les initiatives demeurent dispersées, hétérogènes ou ponctuelles et ne constituent pas un outil performant pour suivre l'usage et l'impact d'innovations coûteuses, outil dont le besoin est aujourd'hui crucial.

En vous appuyant sur les démarches déjà engagées en France ainsi que sur les expériences d'autres pays, vous analyserez la faisabilité et les conditions de mise en œuvre d'un dispositif organisé de suivi et d'évaluation de l'usage en vie réelle des médicaments, combinant des données médico-administratives et des données cliniques qui pourraient être collectées lors de l'utilisation des produits.

A cette fin, vous vous attacherez en particulier à :

- recenser les outils d'information déjà mis en place par différents acteurs ;
- identifier les domaines prioritaires en termes de besoin de suivi en vie réelle et préciser les objectifs de ce suivi ;
- envisager les options possibles pour disposer, dans ces domaines prioritaires, d'un dispositif global de surveillance post-AMM performant et analyser leur faisabilité (coût, complexité opérationnelle, acceptabilité,...) ;
- proposer un schéma de développement d'un tel dispositif ainsi que des modalités de financement et de gouvernance.

Vous travaillerez en collaboration avec les agences et institutions en charge de la politique du médicament (Ministère de la santé, Haute autorité de santé, Comité économique des produits de santé, Caisses d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Institut national du cancer). Vous vous attacherez également, selon les modalités que vous jugerez appropriées, à associer à la réflexion les représentants des patients, les professionnels et établissements de santé, les industriels du médicament, les acteurs des systèmes d'information et la communauté des chercheurs.

Vous remettrez vos préconisations le 31 octobre 2016.

Je vous prie de croire, Madame la Présidente, en l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,

Marisol TOURAINE

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

*La Ministre*

PK/NL 116-003213

*Paris, le* 27 JUIL. 2016

Monsieur le Professeur,

La mission sur l'évaluation des produits de santé que Dominique Polton a conduite en 2015 a souligné la nécessité d'améliorer les outils de suivi et d'évaluation du médicament après leur arrivée sur le marché, nécessité déjà soulignée par plusieurs rapports, notamment celui que vous avez réalisé avec le Professeur Dominique Costagliola en 2013.

Le besoin de données en vie réelle est d'autant plus crucial dans un contexte de dynamique d'innovation soutenue, qui se traduit par des avancées bénéfiques pour les patients, mais coûteuses pour le système de santé. L'effort financier consenti par la collectivité appelle en effet une évaluation rigoureuse des performances attendues du traitement au vu des essais cliniques, mais aussi une vérification que ces résultats sont confirmés à l'usage dans la pratique courante, car l'expérience montre que l'efficacité en vie réelle peut différer de celle observée dans des conditions expérimentales (conditions d'utilisation et populations différentes, observance moindre,...).

Les évolutions actuelles ne font que renforcer cette nécessité d'un suivi attentif des performances du médicament en vie réelle : arrivées précoces de produits après des essais de phase II, AMM conditionnelles et *adaptive pathways*, faibles niveau de preuve du fait de petites populations dans les essais (médicaments orphelins, thérapies ciblées)...

Ainsi, dans plusieurs pays, le financement de certains médicaments coûteux est conditionné à la mise en place de registres permettant de documenter leur usage, de produire des connaissances pour lever les incertitudes qui subsistent lors de l'évaluation en primo-inscription, et dans certains cas de conclure avec les industriels des contrats de performance.

Monsieur le Professeur Bernard BEGAUD
Université Bordeaux Segalen
Université INSERM 657
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex

.../...

14 AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS SP
TÉLÉPHONE : 01.40.56.60.00

Des systèmes d'information et des démarches de ce type existent en France. Notre pays dispose, avec le système national inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM) et le PMSI, qui constitueront l'ossature du futur système national des données de santé, d'un socle de données d'ores et déjà utilisé en pharmaco-surveillance, notamment par l'ANSM et la CNAMTS. Le CEPS et la HAS définissent conjointement, lors de la négociation des prix, les besoins d'études en vie réelle. Beaucoup de données sont collectées par les OMEDITs et dans les contrats de bon usage conclus avec les établissements hospitaliers. Des cohortes ont été mises en place pour des pathologies spécifiques, des outils de suivi ont été construits dans certaines régions, des expérimentations sont menées par des industriels. En outre, de nombreux registres existent, dont les utilisations pourraient, en concertation avec leurs porteurs, être élargies. Mais les initiatives demeurent dispersées, hétérogènes ou ponctuelles et ne constituent pas un outil performant pour suivre l'usage et l'impact d'innovations coûteuses, outil dont le besoin est aujourd'hui crucial.

En vous appuyant sur ces démarches déjà engagées en France ainsi que sur les expériences d'autres pays, j'ai décidé de vous confier le soin de co-animer avec Dominique Polton, une réflexion sur la faisabilité et les conditions de mise en œuvre d'un dispositif organisé de suivi et d'évaluation de l'usage en vie réelle des médicaments, combinant des données médico-administratives et des données cliniques qui pourraient être collectés lors de l'utilisation des produits.

A cette fin, vous vous attacherez en particulier à :

- recenser les outils d'information déjà mis en place par différents acteurs,
- identifier les domaines prioritaires en termes de besoin de suivi en vie réelle et préciser les objectifs de ce suivi,
- envisager les options possibles pour disposer, dans ces domaines prioritaires, d'un dispositif global de surveillance post-AMM performant, et analyser leur faisabilité (coût, complexité opérationnelle, acceptabilité,...),
- proposer un schéma de développement d'un tel dispositif ainsi que des modalités de financement et de gouvernance.

Vous travaillerez en collaboration avec les agences et institutions en charge de la politique du médicament (Ministère de la santé, Haute Autorité de santé, Comité économique des produits de santé, caisses d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Institut national du cancer). Vous vous attacherez également, selon les modalités que vous jugerez appropriées, à associer à la réflexion les représentants des patients, les professionnels et établissements de santé, les industriels du médicament, les acteurs des systèmes d'information et la communauté des chercheurs.

Vous remettrez vos préconisations le 31 octobre 2016.

Je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, en l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,

Marisol TOURAINE

# ANNEXE 2 – MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL ET PERSONNES RENCONTRÉES

**Equipe de mission** : Bernard Begaud, Dominique Polton, Franck von Lennep – Appui DREES : Muriel Barlet, Athémane Dahmouh, Renaud Legal

**Membres du groupe de travail**

Ministère de la santé et des affaires sociales

Secrétariat général : Philippe Burnel

Délégué à l'innovation : Jean-Yves Fagon

Direction générale de la santé : Isabelle Anglade, Nadine David, Patrice Dosquet

Direction générale de l'offre de soins : Muriel Eliaszewicz, Eliane Maaliki, Thomas Riquier, Christian Thuilliez

Direction de la sécurité sociale : Thomas Filleur, Edouard Hatton, Sophie Kelley, Thomas Wanecq

ANSM : Mahmoud Zureik

HAS: Chantal Belorgey, Anne d'Andon, Marion Pinet

CEPS : Jean-Patrick Sales

Collectif inter-associatif sur la santé : Christophe Duguet, Jean-Pierre Thierry

CNAMTS : Christelle Ratignier-Carbonneil, Claude Gissot, Alain Weill

INCa : Muriel Dahan, Sophie Negellen

UNOCAM : Eric Badonnel

INSERM : Dominique Costagliola

ATIH : Nicolez Melin, Diane Paillet

LEEM: Thomas Borel, Philippe Maugendre, Rima De Sahb-Berkovitch

Personnalités qualifiées : Valérie Paris (OCDE), Samuel Limat (président de la commission médicale d'établissement du CHU de Besançon)

**Personnes invitées à participer à la première séance du groupe de travail :**

- Françoise Grudé (Observatoire dédié au cancer, OMEDITs Bretagne – Pays de Loire)
- Bertrice Loulière (OMEDIT, Nouvelle Aquitaine)
- Jean-Marc Pinguet (Laboratoire Roche)
- Mathieu Robain (Unicancer)

**Autres personnes rencontrées :**

Marie-José Augé-Caumont (USPO), Ségolène Aymé (INSERM), Vincent Bildstein (IMS), Régis Beauffret (AP-HP), Gilles Bonnefond (USPO), François Bourdillon (Santé publique France), Thierry Breton (INCa), Christian Caillot (Unicancer), Jean-Yves Grall (ARS Hauts de France), Isabelle Grémy (Santé publique France), Annie-Pierre Jonville-Bera (Association des CRPV), Katia Julienne (DGOS), Philippe Lamoureux (LEEM), Philippe Lechat (AP-HP), Pierre Leurent (Voluntis), Daniel Levy-Bruhl (Santé publique France), Patrick Maison (ANSM), Dominique Martin (ANSM), Jean-Hugues Masgneaux, Jean-Claude Maupetit (OMEDIT Pays de Loire), Virginie Millecam (Commission de Remboursement de Médicaments belge), Mathieu Molimard (Service de Pharmacologie Médicale du CHU de Bordeaux), Nicholas Moore (plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie du CIC1401), Marc Morel (CISS), Emmanuel Oger (CHU de Rennes, plateforme PEPS), Antoine Pariente (INSERM, plateforme DrugSafe), Maurice-Pierre Planel (CEPS), Claude le Pen (IMS), Gérard de Pouvourville (ESSEC), Jean-Yves Robin (Open Health), Benoît Vallet (DGS), Pr. Westhovens (Association belge des rhumatologues).

En termes de niveau de preuve, les études observationnelles proprement dites se situent entre les deux extrêmes que constituent le plan expérimental, demeurant la référence, et l'approche écologique.

### L'approche expérimentale

Le plan expérimental (comparaison de stratégies assignées à des groupes par tirage au sort) constitue la base du l'évaluation clinique (pré-AMM) de tout médicament. Il ne devrait pas y être cantonné. Il demeure, en effet, quelles que soient ses modalités de mise en œuvre (taille d'échantillon, avec ou sans insu, etc.), l'approche à envisager avant toute autre dès lors qu'il s'agit de comparer une stratégie thérapeutique à une référence, active ou non. En effet, l'assignation, par tirage au sort, des sujets à chacun des groupes comparés garantit à ces derniers (pour peu que leur taille soit suffisante) une composition parfaitement identique vis-à-vis de tous les facteurs, connus ou non, qui pourraient influer sur la ou les variables (*outcomes*) qu'il est prévu de mesurer. En conséquence, les deux groupes ne différant *que* par la stratégie assignée, toute différence observée, pour peu qu'elle soit statistiquement significative (c'est à dire non attribuables aux fluctuations liées au hasard), peut être attribuée avec certitude à la stratégie testée.

En soi, l'approche expérimentale, en imposant des contraintes à la relation de soin (le tirage au sort par exemple) peut sembler à l'opposé de l'exigence de base des études en « vraie vie » (ne pas modifier la réalité pour pouvoir l'observer telle qu'elle est). Il est cependant nombre de situations où elle est envisageable et donc, en première analyse, à préférer. Plusieurs variantes peuvent être citées.

L'*essai pragmatique*, proposé par Schwartz et Lellouch en 1967, reste (trop) peu utilisé malgré un récent regain d'intérêt au plan international. Il conserve, par définition, l'assignation aléatoire, dès lors que les stratégies à comparer peuvent être considérées comme raisonnablement « équivalentes ». Dans ce cas, le tirage au sort ne fait que se substituer à la légitime hésitation de choix entre deux options thérapeutiques dont aucune ne semble s'imposer en terme de bénéfice ou de risque. Sous cette condition, aucune perte de chance n'est *a priori* imposée à l'un des groupes. Comme mentionné plus haut, le tirage au sort garantit une répartition équilibrée de toutes les variables, identifiées ou non, pouvant fausser la comparaison. Ceci élimine la question des biais d'indication et, surtout, de confusion ce qui, en cas de différence observée entre les groupes, rend l'inférence causale licite et particulièrement robuste.

En revanche, contrairement à l'essai clinique classique, le cadre de la relation « normale » de soin est au maximum préservé par l'absence d'insu (soignant et malade connaissent la nature du traitement) et par le fait que le type de suivi thérapeutique n'est nullement imposé par le protocole mais adapté selon les critères habituels de la pratique de soin. Les changements de posologie, les interruptions ou ajouts de traitements sont ainsi possibles et intégrés dans les critères de jugement qui restent *pragmatiques*, c'est à dire le plus proche possible de la pratique habituelle. L'approche tend donc vers une évaluation en vie réelle avec l'avantage majeur de la robustesse conférée par la conservation du tirage au sort.

La suppression de toute stratégie d'insu autorise des comparaisons très variées, impossibles dans le contexte d'un essai clinique classique, telles que traitement médicamenteux *versus* chirurgie ou thérapie cognitivo-comportementale *versus* psychotrope.

Dans le contexte du post-AMM, la limite principale des essais pragmatiques tient essentiellement au fait que, contrairement à une étude réellement observationnelle, un protocole d'essai, même réduit au minimum, est quand même imposé et peut altérer le caractère « vie réelle » de l'évaluation ; par exemple, prescription et suivi peuvent être plus précautionneux qu'en pratique habituelle ; de même le recrutement volontaire peut surreprésenter les personnes les plus motivées ou les plus respectueuses des recommandations. L'autre limite tient à la relative

lourdeur de la mise en œuvre (dès lors qu'un nombre important de sujets s'avère nécessaire), indiscutablement supérieure à celle d'une étude observationnelle, *a fortiori* menée à partir de données déjà enregistrées.

C'est cette seconde limite qui a poussé au développement des *grands essais simplifiés* (*large simple trials* ou LST) dans lersquels, le recueil de données est contraint à son strict minimum pour être centré sur la variable d'intérêt principale et rendre possible une évaluation à plus large échelle et/ou réduire le coût de mise en œuvre.

Les bases de données alimentées en temps réel par les dossiers anonymisés de patients saisis par un grand nombre de praticiens constituent indéniablement une solution élégante pour la réalisation d'essais pragmatiques parfois dénommés dans ce cadre *Randomized Database Studies.* On citera les expériences menées sur la base de données IPCI *(Integrated Primary Care Information Database)* aux Pays Bas et sur le CPRD *( Clinical Practice Research Datalink)* au Royaume Uni. Le principe consiste à identifier les patients à inclure dans la base de données puis de contacter par voie électronique les médecins traitants correspondants pour solliciter leur participation. Un logiciel assure alors le tirage au sort assignant le traitement à recevoir ; le suivi (recherche des événements d'intérêt) se fait comme dans d'autres études menées sur bases de données. Le caractère élégant de la mise en œuvre ne supprime pas pour autant la limite évoquée plus haut : la participation volontaire de praticiens se sachant « surveillés » peut pour certaines applications s'éloigner d'une évaluation en « vie réelle ».

### L'approche écologique

Située à l'extrême opposé en termes de complexité de mise en œuvre et de robustesse des conclusions, elle consiste à rechercher, comme dans toute étude épidémiologique, d'éventuelles corrélations ou associations entre deux variables d'intérêt au sein d'une population ; par exemple entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement. Le caractère « écologique » tient au fait que l'analyse se fonde sur des statistiques globales et des données agrégées, sans aucune possibilité d'accès aux informations individuelles qui les composent. On peut, par exemple, mettre en rapport, dans une région ou un pays donnés, l'évolution de l'incidence d'une maladie, d'un nombre d'hospitalisations ou de décès avec celle du nombre d'utilisateurs d'un médicament ou d'un nombre de doses vendues. On peut également analyser si, au cours du temps, l'implantation d'une stratégie se traduit effectivement par une baisse des coûts de santé *a priori* rattachés à une maladie donnée.

L'absence de données individuelles exclut pratiquement toute possibilité de contrôler les biais d'interprétation, même les plus grossiers, en particulier les biais d'indication et de confusion. Le niveau de crédibilité est donc très faible dès que l'on prétend tirer des conclusions en terme de causalité. Parmi les nombreux exemples, certains caricaturaux, de cette limite en terme d'interprétation on peut citer la polémique, dans les années 90, sur les raisons (toxicité réelle du médicament ou biais d'indication ?) de la surmortalité par asthme sévère observée en Nouvelle Zélande après l'introduction sur le marché du fénotérol (anti-asthmatique béta-stimulant).

L'approche écologique, par définition simple et peu couteuse, peut cependant se révéler précieuse en évaluation en « vie réelle ». Tout d'abord, quand l'objectif est avant tout descriptif ou quand la relation causale de l'association étudiée a déjà été démontrée ou revêt un haut niveau de plausibilité (par exemple, la corrélation observée dans différents pays d'Europe entre le niveau de consommation d'antibiotiques en soin primaire et la prévalence des souches multi-résistantes de plusieurs types de bactéries).

Certaines approches observationnelles, comme le *cas-population*, utilisent des données agrégées comme comparateur. Par exemple, la fréquence d'exposition à un médicament chez les cas (présentant une maladie ou une caractéristique donné) peut être comparée à celle de la population source de ces cas, estimée, par exemple, à partir des statistiques de vente. Si l'absence d'accès aux données individuelles du groupe de comparaison limite le contrôle des biais, en particulier de confusion, ces approches fournissent des estimations nettement plus fiables que celles obtenues par une approche écologique.

## L'approche observationnelle

Observationnel, synonyme de non-interventionnel, s'oppose à expérimental en ce sens que l'objectif est de décrire et d'analyser un phénomène dans son cadre réel en tentant d'en modifier le moins possible le cours « naturel » par la mise en place de la recherche. Si cette condition est parfois difficile à respecter dans le cadre d'un recueil spécifique de données sur le terrain (études *ad-hoc*), les grandes bases de données de santé (assurance maladie, cohortes, registres, base de gestion des dossiers médicaux, etc.) offrent sur ce plan une garantie supplémentaire. En effet, la recherche est menée à partir de données déjà enregistrées et donc d'événements ayant déjà eu lieu, donc, par définition, non influençables par la connaissance de l'hypothèse testée ou par la mise en place de l'étude. Le prix à payer et que le chercheur est, dans ce cas, tributaire de la nature et de la qualité des informations recueillies, en particulier pour ce qui concerne les variables qui pourraient permettre un contrôle optimisé des biais.

Classiquement, on considère que, malgré la multiplicité des *schémas* et des appellations, toutes les approches observationnelles utilisées en pharmaco-épidémiologie se rattachent à trois grands types, définis selon la direction de l'exploration du temps :

- *L'approche prospective* dans laquelle les individus sont suivis à partir d'une date de référence (*index date*) jusqu'à une date ultérieure suffisamment éloignée pour avoir de bonnes chances d'observer et de mesurer la fréquence de l'événement que l'on recherche. Ce suivi peut ainsi se faire du présent vers le futur ou, sur des bases de données déjà enregistrées, du passé vers le présent. Ce dernier type est parfois qualifié à tort de rétrospectif ; le terme adéquat étant « historique », toute étude reposant sur un suivi étant, par définition, prospective.

  Le prototype de l'approche prospective est l'étude de cohorte.

- *L'approche rétrospective.* Le sens de l'exploration temporelle est ici inversé et va d'une date de référence (généralement celle de la survenue d'un événement, d'une maladie), vers une date plus ancienne à la recherche d'éventuels déterminants ou facteurs de risques, comme la prise d'un médicament. C'est en particulier le cas des études menées à partir des sujets (cas) enregistrés dans les registres de maladies. Si la recherche d'une éventuelle exposition dans le passé se fait comparativement à un groupe de sujets ne présentant pas la caractéristique ou la maladie, on entre dans l'application la plus connue de l'approche rétrospective : l'étude cas-témoins.

- Dans *l'approche transversale*, la population à l'étude est observée à un moment donné (plus exactement, à un intervalle de temps donné), sans suivi vers le futur, ni exploration du passé. Les études transversales sont essentiellement menées à des fins descriptives (étude de la prévalence d'une maladie ou de l'usage d'un médicament, caractéristiques des consommateurs d'un médicament, etc.). Un objectif explicatif est, en effet, plus problématique du fait de l'absence de balayage temporel qui rendrait difficile l'interprétation d'une relation observée entre une exposition et la survenue d'un événement. A l'extrême, comme dans une étude écologique, le sens de l'association peut être interprété de manière erronée (biais de causalité inversée) l'événement étant, par exemple, la cause de la prise du médicament et non sa conséquence. Certains protocoles d'études prospectives font appels à des mesures transversales répétées au cours du temps dans une population préalablement définie. On reste dans ce cas (à moins que les mesures ne soient trop espacées pour constituer un suivi acceptable) dans le cadre d'une étude prospective ou de cohorte.

Sans insister davantage sur le cas particulier de l'étude transversale, ni revenir sur l'intérêt de l'essai pragmatique, nous détaillerons ci-après les types d'études les plus fréquemment utilisées en pharmaco-épidémiologie :

- **L'étude de cohorte**

  Modèle de l'étude prospective, elle reste la référence, en tout cas l'approche la plus utilisée dans les études en vie réelle. Le terme de cohorte désigne tout groupe de personnes identifiées par une ou plusieurs caractéristiques qu'elles partagent en commun (un âge, une profession, un lieu de résidence etc.) qui est

souvent, en pharmaco-épidémiologie, le fait d'être ou d'avoir été traitées par un médicament donné. Ce groupe est suivi dans le temps de manière à identifier et quantifier la survenue ultérieure d'un ou plusieurs événement(s) objet(s) que l'on pense pouvoir être en relation avec cette caractéristique commune (l'exposition).

L'étude peut être exploratoire, sans idée préconçue vis-à-vis des événements (*outcomes*) qui seront recherchés. Le plus souvent, et de manière préférable, le protocole est bâti en fonction d'une hypothèse ce qui permet : (i) de définir la durée de suivi adéquate pour observer le phénomène à l'étude dans les meilleures conditions, (ii) d'estimer une taille d'échantillon nécessaire en se fondant sur la fréquence supposée de l'événement et (iii) de travailler à partir d'une définition opérationnelle précise de ce qui sera considéré comme le ou les événement(s) d'intérêt.

Le caractère prospectif procure l'avantage de pouvoir calculer un taux d'incidence et/ou une cinétique d'apparition de l'événement au cours du temps (ex : courbe de survie). Le dénominateur du taux peut être exprimé en nombre de sujets inclus ou réellement suivis (ce qui n'est pas indifférent) ou en personne-temps (somme des temps de suivis, pouvant être variables, pour l'ensemble des sujets). Pour éviter de sous-estimer notablement la fréquence de l'événement, il est majeur que « le numérateur soit inclus dans le dénominateur », c'est à dire que les personnes comptées au dénominateur aient toutes eu réellement la « chance » de se retrouver au numérateur, c'est à dire de présenter l'événement d'intérêt au cours de la période de suivi. Ceci ne serait pas le cas si la durée d'observation a été trop courte ou la surveillance déficiente pour une partie d'entre eux.

La fréquence attendue de l'événement conditionne le nombre de sujets qui devront être effectivement inclus et suivis et représente la limite principale de la cohorte en matière de faisabilité. Une approximation empirique est de prévoir au moins 10 fois l'inverse de cette fréquence (ex : 4500 sujets pour un événement attendu se produire avec une fréquence de 2,2/1000 au cours du suivi).

Si l'objectif est autre que descriptif, la constitution d'une cohorte témoin permet de comparer les mesures faites dans l'échantillon d'étude à une référence. Pour que cette comparaison ait un sens, les membres des deux cohortes devraient être, idéalement, issus, sans biais de sélection, de la même population source, et ainsi présenter des caractéristiques en tous points semblables, et ne différer que par le facteur (par exemple, la prise d'un médicament) dont on veut étudier l'influence. Ces conditions, garanties par un plan expérimental, sont très difficiles à respecter en approche observationnelle.

La différence entre le risque mesuré chez les exposés (risque absolu) et celui mesuré chez les témoins (risque de base ou risque de référence) définit, si elle est statistiquement significative, la différence de risque ou excès de risque ; en première analyse, l'emploi du terme risque attribuable est contestable du fait des limites des études observationnelles en terme d'inférence causale. Le rapport des risques absolu et de base définit le risque relatif.

La différence de risque a l'avantage de mieux définir l'impact associé à l'exposition ; par exemple, 12 hospitalisations évitées pour 1000 personnes traitées est souvent plus parlant qu'un risque relatif de 0,33. Elle sert de base au calcul du nombre théorique de personnes à traiter pour éviter (Number Needed to Treat ou NNT) ou générer (Number Needed to Harm ou NNH) un événement. Ces indicateurs, très utilisés, sont dénués de sens si ils ne prennent pas en compte la fluctuation d'échantillonnage (si ils ne sont pas assortis d'un intervalle de confiance ou de fluctuation).

Le risque relatif quantifie la force de l'association entre exposition et événement (ex : le traitement divise par 1,7 le risque d'accident aigu coronarien ou multiplie par 1,57, soit 57% d'augmentation, le risque d'embolie pulmonaire). Pour faciliter l'interprétation des résultats, les deux indicateurs devraient être systématiquement fournis par les auteurs des études.

La durée et le mode de suivi doivent être cohérents avec la nature et le mécanisme physiopathologique supposé de la relation exposition/événement. Ainsi, la recherche d'une association entre une exposition et un

cancer demandera un nombre conséquent d'années alors que quelques semaines, voire quelques jours, seront suffisants pour valider l'efficacité d'un médicament sur les troubles du sommeil. Un délai de suivi trop court expose au risque de ne capturer, au mieux, qu'un nombre réduit d'événements ; un suivi inutilement long peut aboutir à minimiser le risque ou le bénéfice associé à l'exposition si les dénominateurs des taux sont exprimés en personnes-temps (ils augmentent avec la poursuite du suivi alors que celui-ci n'a plus aucune chance d'incrémenter de nouveaux cas attribuables).

- Enfin, en pharmaco-épidémiologie, la décision d'inclure ou non des utilisateurs prévalents (c'est à dire des personnes déjà traitées au moment de leur inclusion) dans la cohorte est tout sauf indifférente. En règle générale, le suivi de chaque sujet devrait débuter avec l'exposition dont on veut étudier l'influence (début, arrêt ou changement d'un traitement, par exemple) ; ceci de manière à pouvoir interpréter de façon valide la relation temporelle entre cette dernière et la survenue de l'événement (fonction de risque). Le risque ajouté par une exposition (risque attribuable) n'est, en effet pour les médicaments, pratiquement jamais constant au cours du temps. De ce fait, inclure des utilisateurs prévalents revient à observer un groupe de sujets dont le temps écoulé depuis le début de leur traitement est probablement très variable et souvent inconnu. Ceci peut biaiser de façon considérable l'estimation si les sujets prévalents sont, en bonne part, ceux qui avaient poursuivi leur traitement justement parce que celui ci se révélait efficace ou bien toléré. Dans ce dernier cas, nombre de sujets inclus sont peu ou pas susceptibles de présenter l'effet indésirable à l'étude (biais de déplétion des sujets à risque ou depletion of susceptibles).

  En première analyse, l'étude de cohorte est particulièrement adaptée quand on veut étudier la cinétique d'apparition d'un événement au cours du temps dans un groupe exposé ou ayant été exposé (exemple des courbes de survie, des fonctions de risque) ou quand on s'intéresse à l'association entre un traitement donné et plusieurs types d'événements (outcomes).

- **L'étude cas-témoins**

  Prototype de l'approche rétrospective, elle consiste à explorer, dans une fenêtre de temps déterminée, le passé (immédiat ou lointain) de deux groupes de sujets : les cas, identifiés par une ou plusieurs caractéristique(s) qu'ils ont en commun (par exemple, la présence d'une maladie) et les témoins qui, pour la même raison qu'en cohorte, devraient idéalement être issus de la même population source, sans biais de sélection et ne différer des cas que par l'absence de la caractéristique qui identifie ces derniers.

  L'approche rétrospective étant le miroir de l'approche prospective, la fenêtre de temps dans laquelle on recherchera une éventuelle exposition différentielle dans le passé doit être définie en fonction du mécanisme qui pourrait lier cette exposition à un excès de risque. Ce sera, par exemple, quelques jours ou semaines pour un effet (thérapeutique ou indésirable) d'apparition rapide et plusieurs années, voire dizaines d'années dans le cas contraire. Dans ce dernier cas, se pose le problème de la disponibilité des données permettant d'explorer, de manière précise, un passé aussi lointain et, en cas d'interrogatoire des cas et des témoins, du biais de mémorisation qui peut être différentiel entre les deux groupes.

  Le rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*) des cas et des témoins fournit une bonne approximation du risque relatif qui aurait été calculé par une approche de cohorte dans la même population pour peu que la fréquence d'apparition de l'événement y soit faible (<< 10%). En revanche, l'approche cas-témoins ne renseigne pas directement sur les valeurs des risques absolu et de base et donc sur celle de la différence de risque, même si ces indicateurs peuvent être dérivés, de manière plus ou moins précise, de la valeur du rapport de cotes.

  La limite de faisabilité est ici la fréquence attendue de l'exposition dans la fenêtre de temps estimée pertinente: si elle est basse, le nombre de sujets retrouvés exposés a toute chance d'être trop faible pour autoriser un calcul statistiquement valide.

  En revanche, du fait de son mode d'entrée par des événements déjà survenus, le cas-témoins a sur la cohorte deux avantages théoriques : (i) il permet d'explorer des associations avec un événement de faible ou très faible fréquence de survenue (ce qui demanderait des effectifs déraisonnables en approche prospective), et (ii) cette

association peut être aisément recherchée pour divers types d'exposition (plusieurs types de traitement, divers profils d'exposition en termes de durée, de dose, etc.). C'est la raison pour laquelle une analyse cas-témoins est parfois menées complémentairement au sein d'une cohorte (étude cas-témoins nichée ou *nested case-control*).

Enfin, contrairement à une idée répandue : (i) l'approche cas-témoins n'est pas à réserver aux problématiques de pharmacovigilance ; elle peut, au contraire, se révéler très utile pout valider, en vie réelle, l'efficacité d'une stratégie (ex : vaccin, prévention cardiovasculaire) ; (ii) il n'existe pas, à proprement parler, d'infériorité du cas-témoins par rapport à la cohorte en termes de crédibilité des résultats. Il s'agit de deux approches complémentaires en termes d'objectifs, d'avantages et de limites.

- **L'approche cas-population**

Comme mentionné plus haut, elle s'apparente au cas-témoins à la différence (importante) près que le niveau d'exposition des cas (issus, par exemple, d'un registre de maladie) n'est pas comparé à celui de témoins spécifiquement sélectionnés mais à celui de la population source dont les cas sont issus. Comme dans un cas-témoins classique, une disproportionnalité statistiquement significative signe *a priori* l'existence d'une association entre exposition et événement. La limite évidente de l'utilisation de données agrégées est la difficulté à mener la comparaison sur une fenêtre de temps comparable pour les cas et les « témoins » et, surtout, l'impossibilité d'accès aux données individuelles interdit de s'affranchir des principaux biais d'interprétation, en particulier de confusion et d'indication.

Le cas-population est en revanche très intéressant comme méthode exploratoire d'hypothèses, en pharmacovigilance notamment.

- **Les approches « sujet propre témoin »**

Une solution radicale au problème de la comparabilité des groupes consiste à utiliser les mêmes sujets alternativement comme exposés puis comme non exposés (dans une logique apparentée à la cohorte) ou comme cas puis comme témoins (en raisonnant en cas-témoins). On neutralise ainsi, du moins théoriquement, l'influence des facteurs, propres à chaque individu, qui pourraient biaiser l'estimation de l'association. Un avantage supplémentaire et non négligeable est que, comme pour le tirage au sort, cet « auto-appariement » (*self matching*) vaut tant pour les facteurs identifiés (âge, sexe, présence d'une maladie, etc.) que pour ceux qui seraient difficilement contrôlables ou ne sont simplement pas connus (ex : susceptibilité génétique). Les analyses « sujets propre témoin » sont donc, par essence, nettement moins sensibles au biais de confusion que les analyses classiques de type cohorte ou cas-témoins.

En dehors de l'avantage majeur de dispenser de la recherche et de la constitution d'un groupe de comparaison valide, talon d'Achille des études observationnelles, la réduction de la variabilité inter-sujets permet généralement d'obtenir une puissance statistique supérieure (et parfois très supérieure) à celle des approches traditionnelles.

Reste que malgré des avantages indiscutables, justifiant un engouement croissant, certaines limites réduisent singulièrement le champ d'application. On peut rappeler qu'entre autres :

  - Une telle approche n'est évidemment possible que si les deux variables étudiées changent d'état au cours du temps (exposition transitoire et événement aigu); on doit en effet pouvoir retrouver dans la population étudiée un nombre suffisant de séquences avec exposition et sans exposition, avec événement et sans événement ; ceci à des dates précisément identifiables. Cette condition exclut du champ d'investigation les traitements chroniques ou dont la rémanence n'est pas précisément connue, les événements trop fréquents et ceux dont la survenue ne peut être datée

avec précision (par exemple du fait d'une latence infraclinique). Pour cette raison, l'analyse devient complexe pour les événements irréversibles, au premier rang desquels, le décès.

- Sous l'hypothèse nulle (absence d'association entre exposition et événement), les deux phénomènes doivent être parfaitement indépendants et leur survenue au cours de chaque intervalle de temps considérée comme aléatoire. Il convient, par exemple, de s'assurer que la présence de l'événement ne constitue ni une indication ni une contrindication du traitement et qu'il n'existe pas d'effet d'ordre. Par exemple, la probabilité d'être traité doit être *a priori* la même dans l'intervalle de temps précédant la survenue de l'événement et dans celui qui la suivra.

- L'auto-appariement n'existe de fait que pour les facteurs ne variant pas au cours du temps, au moins sur l'ensemble du suivi (facteurs constitutionnels ou, du moins, chroniques). Vis-à-vis des autres (facteurs extérieurs, alimentation, maladie ou traitement associé), le sujet peut être, en fait, « différent » entre deux périodes comparées ce qui peut biaiser l'estimation (ceci de manière parfois plus importante que dans le cas d'une approche avec groupe de comparaison *ad-hoc*) si ce facteur n'est pas neutre vis-à-vis de l'association étudiée.

Parmi les nombreuses approches proposées, on peut citer :

- L'analyse en série de cas (*case series analysis* ou *self controlled case series* SCCS). Assimilable à un suivi de cohorte dans lequel on ne s'intéresserait qu'aux sujets ayant présenté au moins une fois l'événement étudié (les cas), le suivi ne devant pas être censuré par la survenue de l'événement. On calcule l'incidence de l'événement au cours des intervalles de temps estimés « à risque » (exposés) et pour le reste du suivi. Le rapport de ces deux incidences (*relative incidence*), par définition égal à 1 sous l'hypothèse nulle, quantifie la force de l'association entre exposition et événement.

- L'analyse en cas croisé ou cas propre témoin (*case cross-over*) est, elle, dérivée du cas-témoin. Par définition, le témoin est la même personne que le cas mais observée à une période différente (par exemple, le jour avant à la même heure ou le même jour de la semaine précédente). Comme en cas-témoins, la force de l'association événement-exposition est quantifiée par le rapport des cotes d'exposition (*odds ratio*) au cours de ces deux périodes.

- Cas-témoins ajusté pour les tendances temporelles ou cas-témoins à double période (*case time control design*). L'approche revient à appliquer l'analyse précédente aux deux groupes d'une étude cas-témoins pour tenter de contrôler la confusion pouvant être liée à la non prise en compte de tendances temporelles (par exemple, une probabilité plus élevée d'être exposé du fait de l'évolution de la sévérité de la maladie traitée). Pour chaque sujet (cas ou témoin), l'exposition est recherchée dans la période de temps estimée à risque, puis dans une période témoin plus ancienne. Le rapport des *odds ratios* ainsi calculés pour le groupe cas puis le groupe témoin représente le facteur de correction (*time trend odds ratio*) par lequel il conviendrait de diviser l'estimation obtenue en cas-témoins pour neutraliser le biais lié à la non prise en compte des tendances temporelles.

**Minimisation des biais dans les études observationnelles**

Tout biais, ou erreur systématique (c'est à dire affectant le résultat toujours dans la même direction), est susceptible, si il n'est sont pas pris en compte et neutralisé, de fausser, parfois grandement, les conclusions d'une recherche.

Les biais ne sont certes pas l'apanage des études observationnelles mais, du fait que le chercheur, « prenant les choses comme elles sont », ne peut imposer des conditions identiques aux groupes comparés, ils sont particulièrement à redouter dans ce contexte. Cela dit, contrairement à une idée répandue, ce prix à payer pour les

études en vie réelle, ne doit pas miner automatiquement la confiance dans leurs conclusions. Une étude observationnelle bien conçue peut générer des conclusions robustes ayant l'intérêt d'être fondées sur des situations réelles. Ceci suppose (i) de systématiquement discuter, un à un, tous les biais possibles dans le contexte, (ii) d'indiquer ceux qu'il convient de prendre en compte, quelle méthode a été adoptée pour les contrôler et dans quelle mesure ce contrôle peut être estimé satisfaisant, et (iii) si ce contrôle s'avère difficile ou impossible, d'estimer au moyen d'une analyse de sensibilité (par exemple, du type scénario du pire) dans quel sens et dans quelle mesure ce biais peut avoir dévié les résultats et les conclusions.

L'*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* ou ENCePP (www.encepp.eu/), réseau d'équipes de pharmaco-épidémiologie coordonné par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) aborde le problème des biais et de leur contrôle sur son site, au chapitre *Standards & Guidances/Methodological Guide* (4. *Study Designs and Methods*/ 4.2.2. *Bias and Confounding* et 4.2.3. *Methods to Handle Bias and Confounding*).

Les nombreux biais décrits (en ne rappelant que les plus à craindre dans les études menées en vie réelle) se regroupent en trois catégories :

- Les *biais de sélection*, quand (au moins) l'un des échantillons étudiés ne peut pas être assimilé à un tirage aléatoire à partir de la population source et peut donc différer de celle-ci vis-à-vis de caractéristiques influant sur la mesure ou les conclusions. Le biais d'hospitalisation, le biais de diagnostic, le biais de notoriété, le biais de survie sélective, la déplétion des sujets les plus à risque entrent dans cette catégorie.

- Dans le *biais d'information*, la distorsion de la mesure est induite par une faille (allant systématiquement dans le même sens) dans le recueil ou l'enregistrement de l'information d'une, ou plusieurs, variable(s) d'intérêt. On peut citer, entre autres, le biais lié à l'enquêteur, les biais liés au mode de recueil et de saisie des données, le biais de mémorisation.

- Les *biais d'interprétation*, essentiellement représentés par le biais de confusion (*confounding*) comprennent également le biais de rémanence, le biais d'indication, le biais protopathique et le biais de causalité inversée.

Les deux premiers (biais de sélection et d'information) altèrent d'emblée la validité des données recueillies et ne peuvent de ce fait, et contrairement au biais de confusion, être neutralisés de manière satisfaisante lors de l'analyse statistique.

Parmi les biais les plus problématiques et/ou fréquemment rencontrés en pharmaco-épidémiologie, on peut citer :

- Le *biais de confusion* (*confounding*), propre aux études observationnelles puisque le statut exposé/non-exposé ne découle pas d'une assignation par un processus aléatoire, mais d'une décision thérapeutique pouvant être motivée par de nombreux facteurs, rationnels ou non et souvent inconnus. Il y a confusion quand on explique une association trouvée entre une exposition et un événement par une relation directe, possiblement causale, alors qu'elle résulte, en fait, d'une relation indirecte via un tiers facteur dit de confusion. Par exemple, une association entre prise de psychotropes et risque de démence peut, en partie au moins, s'expliquer par l'effet confondant de l'âge, jouant à la fois sur la probabilité d'être traité et sur celle de devenir dément. Certains facteurs de confusion sont nettement plus difficiles à identifier, d'autres demeurent probablement inconnus et peuvent être à l'origine d'une confusion résiduelle, possiblement importante, quoique non mesurable.

  Classiquement, l'identification des facteurs de confusion potentiels repose sur une recherche systématique, statistique et/ou par le bon sens médical, des variables pouvant être associées *à la fois* à l'exposition *et* à l'événement.

Le contrôle de la confusion fait appel à diverses méthodes:

- L'appariement consistant à incrémenter le recrutement de chaque groupe par de sujets identiques vis-à-vis d'un ou plusieurs facteurs de confusion supposés (ex : âge, sexe, niveau d'étude) ; les groupes sont ainsi rendus *in fine* comparables vis-à-vis de la distribution de ces variables.

- La stratification limitant la comparaison aux sujets semblables vis-à-vis du ou des facteur(s) suspecté(s).

- L'ajustement qui, lors de l'analyse statistique et au moyen d'un modèle approprié (ex : régression logistique), rend « artificiellement » les deux groupes comparables vis-à-vis de la distribution des variables dont on veut neutraliser l'influence. Il s'agit de la méthode, de loin, la plus utilisée, parfois en association avec un appariement préalable. Il est impératif que figure dans la publication ou le rapport final de l'étude les valeurs brutes et ajustées des paramètres mesurés (taux, rapport de risque, rapports de côtes, etc.). Une valeur élevée (ex : 2 ou plus) du rapport de ces deux valeurs (rapport de confusion ou *confounding ratio*) peut laisser craindre qu'un ajustement prenant en compte d'autres variables aboutisse à des résultats très différents, voire inversés.

  Pour des raisons évidentes de faisabilité et de puissance statistique, les trois méthodes ci-dessus ne peuvent prendre en compte qu'un nombre limité de variables. Il est donc justifié de craindre une *confusion résiduelle* (*residual confounding*), dont, par définition, on ne connaît pas l'importance, surtout quand on soupçonne qu'elle puisse être induite par des variables non identifiées (*unmeasured confounding*).

- Une alternative élégante consiste à apparier ou ajuster sur un score composite (ex : *Multivariable Confounder Score*, *Disease Risk Score* ou DRS) prenant en compte un grand nombre de variables possiblement confondantes.

- Ce même principe a abouti au développement des scores de propension (*propensity scores*) qui repose sur l'hypothèse que deux personnes ayant le même score, ou un score très proche, ont la même probabilité, la même propension, à être traitées par un médicament donné.

- Le grand nombre d'informations, de nature très diverses, saisies dans la majorité des grandes bases de données ainsi que les possibilités d'automatisation des calculs ont permis d'aller plus loin dans la recherche d'une parfaite comparabilité des groupes en développant des scores intégrant un nombre très élevé de variables, y compris *a priori* non confondantes. Ces scores (*high-dimensional propensity scores* ou hd-PS), équivalant à une probabilité prédite (par exemple, celle d'être exposé), sont ensuite utilisés comme variable d'appariement (*propensity score matching*) ou d'ajustement. L'hypothèse faite est que des sujets semblables vis-à-vis d'un score intégrant un tel nombre de variables le sont également vis-à-vis de variables non enregistrées dans la base de données, et ont donc *a priori* la même probabilité d'être exposés (*Exposure Probability Score* ou EPS). On s'approche ainsi de ce que réalise le tirage au sort des plans expérimentaux. Reste que cette technique, très en vogue, possède au moins un inconvénient : du fait du caractère composite du score, on perd toute chance d'identifier individuellement les variables qui ont réellement un rôle modificateur d'effet avec le risque « d'aseptiser » la génération d'hypothèses.

Un autre problème, commun à toutes les méthodes de contrôle de la confusion, est d'assurer une efficacité maximale sur ce plan sans entamer les chances de mettre en évidence une différence si elle existe ce qui ferait basculer dans le sur-appariement (*overmatching*) ou le sur-ajustement (*overadjustment*). Ce risque est à prendre en compte chaque fois que l'on intègre dans les modèles des variables ne pouvant *a priori* être confondantes car liées uniquement à l'une des extrémités de la chaine (l'exposition ou l'événement). Ainsi, en

cas-témoins ajuster sur anxiété, troubles du sommeil et dépression diminue singulièrement les chances d'observer une différence si l'on recherche une association entre prise de benzodiazépines et chute avec fracture. En cas de doute, il est recommandé d'indiquer, en analyse complémentaire, le résultat ajusté et non ajusté sur les variables dont on n'est pas sûr du rôle potentiellement confondant

- Le *biais d'indication* (*confounding by indication*), assez spécifique à la pharmaco-épidémiologie, revient à surestimer le risque associé à un médicament quand ce dernier est, pour une raison quelconque, prescrit préférentiellement à des personnes ayant un risque élevé de présenter l'événement. Ce biais a été évoqué lors de la polémique concernant les contraceptifs oraux dits de troisième génération : ces médicaments, plus récents, auraient pu être préférentiellement prescrits à des femmes débutant une contraception, le risque d'accident thrombo-embolique étant plus élevé au cours de la première année.

- Dans le *biais protopathique* (*protopathic bias*), forme particulière de la causalité inversée, la survenue de l'événement est en réalité postérieure au début de l'exposition ce qui exclut de fait la responsabilité de cette dernière. Ceci peut se produire quand le début de la maladie est insidieux (ex : longue latence infraclinique) ou quand les données recueillies ne sont pas assez précises pour permettre une datation. Dans une forme plus restrictive de ce biais, le traitement peut même avoir été motivé par les premiers symptômes, non identifiés comme tels, de la maladie.

- La déplétion des sujets les plus à risque (*depletion of susceptibles*) est une forme particulière d'un biais classique en épidémiologie (biais du travailleur en bonne santé, *healthy worker effect*) à redouter dans les études incluant des exposés prévalents. Ceux-ci peuvent avoir un risque de présenter l'événement très différent de ceux qui débutent le traitement ou de celui qu'ils avaient eux mêmes à son initiation. A l'extrême, ils représentent un sous-groupe de survivants, ayant passé la période exposée à risque et chez lesquels le traitement a été maintenu, justement parce qu'il était bien toléré. Ce biais, fréquent et pouvant fausser les résultats de manière importante, devrait être systématiquement discuté dans les études en vie réelle incluant des exposés prévalents.

- *Biais lié au choix de la fenêtre de temps* (*time-window bias*). La fenêtre, utilisée pour rechercher l'événement (études prospectives) ou l'exposition (études rétrospectives), doit être positionnée en fonction du mécanisme supposé de la relation exposition/événement ; ceci de manière à inclure, en bonne part, la période correspondant au risque en excès associé à l'exposition. Une fenêtre n'englobant pas ou trop peu la période à risque sous-estime grandement le risque associé à l'exposition tandis qu'une fenêtre trop longue a toutes chances de diluer le risque en excès dans le bruit de fond du risque de base. En cas de doute sur le mécanisme supposé et, donc, sur la période à considérer, il est sage de présenter des analyses de sensibilité prenant en compte différentes fenêtres de temps.

- Le cas particulier des « blancs » liés aux hospitalisations, quand l'étude est menée sur une base de données n'intégrant pas les données hospitalières doit, le cas échéant, être discuté et justifier des analyses de sensibilité.

- Le *biais du temps immortel* (*immortal time bias*) revient à « forcer » une partie des sujets à « survivre » (c'est à dire à ne pas présenter l'événement d'intérêt durant une période de temps donnée) pour satisfaire à la définition de l'exposition ou de l'événement d'intérêt. Cette pratique, fréquente dans les études menées sur des bases de données déjà enregistrées, peut aboutir à sous-estimer la survenue de l'événement d'intérêt de manière importante, donnant l'illusion d'un traitement plus efficace ou mieux toléré qu'il ne l'est. C'est, par exemple, le cas si l'on considère comme temps exposé le temps écoulé entre l'inclusion dans le groupe traité et la date du début effectif du traitement (la période entre les deux dates est par définition immortelle), quand la définition de l'exposition impose au moins deux délivrances ou celle de l'événement au moins deux occurrences ou quand l'analyse prévoit de ne considérer que les sujets pour lesquels on dispose d'une durée longue de suivi.

- Les *données manquantes*, quand elles concernent une variable importante pour l'analyse statistique, constituent, si leur pourcentage n'est pas négligeable, une limite devant impérativement être discutée. La

crainte est que leur distribution ne soit pas aléatoire et affecte préférentiellement l'un des groupes comparés ce qui ferait entrer dans le cadre d'un biais. Aucune des méthodes proposées pour leur gestion (imputation probabiliste, analyse de sensibilité du type scénario du pire, constitution d'un groupe de sujets avec valeurs manquantes analysé séparément) n'est, de fait, entièrement satisfaisante. Il est donc sage, ainsi que le recommande l'ENCePP, de présenter les résultats obtenus *via* deux approches différentes dès que la variable considérée peut influer de façon notable sur les résultats.