

## SOMMAIRE

- **Un quart des études des industriels** sont réalisés sur des données déjà constituées  
**Thomas Borel**, directeur des affaires scientifiques du Leem
- **Adopter un raisonnement pas à pas**  
**Nicolas Deltour** (Servier)
- **Intégrer et formaliser** la démarche clinique  
**Eric Vicaut** (AP-HP)
- **Il faut laisser** place à la créativité  
**Anne d'Andon** (HAS)
- **Il est possible** de s'appuyer sur des études existantes  
**Florence Chartier** (Lilly)
- **Faire appel** aux sociétés savantes  
**Sybil Pinchinat** (AFCROs)



## Le chainage et l'exploitation de plusieurs sources de données sont l'avenir des évaluations de produits de santé en condition réelle d'utilisation

Les sources de données de santé en vie réelle sont aujourd'hui multiples : aux études ad-hoc rétrospectives, transversales ou prospectives, s'ajoute l'exploitation de cohortes existantes, les bases de données privées, les données issues de Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) et l'exploitation des bases de données médico-administratives (EGB, SNIIRAM, PMSI) autorisée par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, pour des acteurs publics comme privés.

Avant de choisir sa source de données, il convient d'évaluer le contexte (médicament ou dispositif médical, national / international, pathologie, objectifs de l'étude, critères d'évaluation...). Les bases de données médico-administratives apportent des réponses mais sont à ce jour encore difficiles d'accès et ont des limites, notamment en termes de diagnostic, d'indication et d'identification des facteurs confondants.

Dans la mesure où chaque source de données a des limites méthodologiques, l'avenir est dans l'exploitation et le chainage de plusieurs sources de données complémentaires, par exemple un chainage entre des données de patients recrutés par un professionnel de santé et leurs données récupérées dans les bases de données médico-administratives.



**Frédéric Mistretta**, co-animateur  
Groupe de travail RWE de l'AFCROs  
<http://www.afcros.com>

## Un quart des études des industriels sont réalisés sur des données déjà constituées



**Thomas Borel**, directeur des affaires scientifiques du Leem

Les études observationnelles sont réalisées de plus en plus tôt, en parallèle au développement clinique pour préparer les conditions d'accès au marché sur le territoire national (accès au remboursement et fixation du prix du médicament). Il s'agit à la fois d'études observationnelles sur les populations pour qualifier et quantifier le besoin médical, d'études post AMM réalisées à la demande des autorités de santé ou spontanément par les industriels pour alimenter les dossiers pour le renouvellement du remboursement, mais aussi pour documenter l'efficacité du produit en conditions réelles de prescription.

L'enquête 2016 du Leem sur l'attractivité de la recherche clinique en France, qui a porté sur 14 laboratoires représentant la moitié du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique en France, permet de faire un état des lieux des études observationnelles en cours au 1er janvier 2016. Il s'agissait soit d'études réalisées spontanément par les industriels soit d'études réalisées en réponse à la demande des autorités de santé. On dénombre 129 études correspondant à 190 000 patients, et 90% des études sont des études post AMM. La moitié des études de cet échantillon sont des études de cohortes et seul un quart sont des études réalisées sur des lots de données déjà constitués et organisés (11 % d'études sur registres et 12 % d'analyses des bases de données). Un tiers de l'ensemble de ces études concerne l'efficacité ou l'efficience du produit de santé en conditions réelles de prescription et un peu moins d'un quart porte sur l'utilisation du produit. Une majorité (70 %) des études sont réalisées indépendamment de toute demande des autorités de santé.

## Adopter un raisonnement pas à pas



**Nicolas Deltour** (Servier)

Comment choisir sa ou ses sources de données ? Cette question ne peut être résolue que dans une approche globale où le design de l'étude doit être raisonné dans sa totalité. Autrement dit, le type de sources de données à utiliser dépend fondamentalement de la question posée. Schématiquement, les questions auxquelles nos études doivent répondre concernent d'une part les populations de patients auxquelles le produit est donné et d'autre part l'efficacité et les risques liés au médicament. En premier lieu, il va falloir se demander si on est en capacité aujourd'hui d'apporter rapidement une réponse à la question posée. En cas de réponse positive, le recours aux bases de données constitue souvent la meilleure option. Dans ce contexte, les sources privilégiées sont les bases de données médico-administratives ou les EMR (*Electronic Medical Record*), ces derniers étant plus intéressants pour la pharmaco-épidémiologie et l'étude des risques médicamenteux ou d'efficacité.

Il faut ensuite engager une étude de faisabilité globale où l'on s'interroge sur le produit (volumes de ventes, nombre de patients traités, comparaison avec les autres produits, disponibilité de ces produits sur ces marchés...) et sur la compréhension du système de santé des pays d'intérêt. Il faut ensuite déterminer si l'environnement du médicament se compose plutôt de génériques ou de produits non remboursés. Une fois ces caractéristiques connues, l'étape suivante consiste à identifier les bases de données les plus pertinentes pour répondre aux premières questions dans les pays d'intérêt (présence du produit et de ses comparateurs dans la base de données, représentativité de la base par rapport à la population des patients exposés, sensibilité de la base de données à remonter l'information, capacité de la base à retenir les facteurs de risque et les facteurs confondants...). Il est ensuite nécessaire de s'assurer que ces bases autorisent le recueil des informations spécifiques recherchées et de réaliser des validations. Si, à la fin de ce processus, l'utilisation de bases de données ne permet pas de répondre aux questions posées, il est alors nécessaire de mettre en place une étude « terrain » ou d'opter pour une approche mixte associant étude sur bases de données et étude ad hoc pour recueillir des informations supplémentaires. Il n'y a donc pas de réponse directe. La démarche à adopter est clairement un raisonnement pas à pas par rapport à la thérapeutique, à la prévalence, à l'exposition du produit.

## Intégrer et formaliser la démarche clinique



Eric Vicaut (AP-HP)

Il faut d'abord se demander si l'utilisation des bases médico-administratives permet de répondre correctement aux questions posées par les autorités de santé. Si la réponse est positive, il faut souligner que leur interrogation génère un certain nombre de difficultés qu'il ne faut pas minimiser. Pour une utilisation des bases de données de qualité, il est crucial que tous les partenaires importants pour l'analyse des données (statisticiens, spécialistes du codage, cliniciens) soient présents autour de la table. Il faut en effet pouvoir traduire une démarche clinique en interrogation de bases de données et on peut aboutir à des contresens importants sans la présence de cliniciens capables d'expliquer comment transcrire les évolutions de la prise en charge en codage. Cette intégration et cette formalisation de la démarche clinique sont d'autant plus importantes pour une interrogation pertinente, qu'il est très difficile de vérifier des résultats sur ces grandes bases de données. Se pose ensuite la question de l'interprétation de données essentiellement descriptives. Ici un des biais majeurs réside dans les facteurs confondants. S'il n'est pas possible de les identifier, le choix de la base de données médico-administratives peut être remis en question.

Néanmoins, ces bases permettent d'acquérir des connaissances et des informations que nul autre outil ne permet d'évaluer. A titre d'exemple, la base de données qui suit depuis 2004 une cohorte de plus de 400 000 patients atteints de pathologies prostatiques bénignes et malignes, a permis d'obtenir les taux de *switch* d'un traitement à un autre. Des études de cohorte n'auraient pas permis d'accéder à ces informations car elles ne durent pas assez longtemps, ne sont pas assez complètes et ne permettent pas d'avoir l'intégralité des parcours des patients. Il ne faut pas pour autant se limiter aux bases de données médico-administratives, qui, dans un certain nombre de cas de figure, ne fourniront pas d'informations pertinentes en raison d'un manque de facteurs confondants.



## Il faut laisser place à la créativité



Anne d'Andon (HAS)

La HAS a réalisé une étude observationnelle et rétrospective sur la base de données exhaustive que constitue l'ensemble des études demandées par la Commission de la transparence aux industriels. Au total, 281 demandes de données ont été effectuées depuis 1996 et 61 ont été abandonnées. Chaque année, on dénombre à peu près 100 à 120 études en cours et la commission fait en moyenne 17 demandes d'études, en majorité pour des nouveaux médicaments ou de nouvelles indications. Chaque demande compte en moyenne 2,8 objectifs qui concernent essentiellement les conditions de prescription, l'impact du produit de santé sur la morbidité et la mortalité et la tolérance. Ces trois objectifs sont demandés dans 70 à 80 % des cas. S'y ajoutent aussi, mais moins fréquemment, l'analyse de l'impact du produit sur le système de soins, l'observance et la qualité de vie. Après l'engouement initial pour les études post-inscription, la HAS a volontairement réduit dès 2013 le nombre d'objectifs auxquels les études devaient répondre. Dans la pratique, les demandes formulées se font dans un contexte d'incertitude que la Commission aimerait voir comblée. Les réponses apportées à ces demandes sont en grande majorité fournies via des études ad hoc, non comparatives, descriptives et prospectives. Celles-ci constituent 88 % des réponses. Les études sur bases de données existantes, qu'il s'agisse de registres, de bases de données médico-administratives ou de cohortes pré-existantes, sont minoritaires. Nous avons commencé à faire infléchir cette situation dès 2013 en incitant à ce que ces études soient de plus en plus réalisées à partir des bases de données existantes. Nous encourageons aussi la mutualisation des études dans le cas de médicaments ciblant la même indication. Si nous avons été friands d'études longues par le passé, nous ne sommes plus dans cette perspective. Nous voulons des réponses courtes et rapides et c'est aussi une des raisons de cette orientation vers l'utilisation des bases de données existantes. Il n'y a pas de réponse standard à la question posée et nous considérons qu'il faut laisser place à la créativité. Toutes les possibilités d'études avec les bases de données existantes n'ont pas encore été explorées et nous commençons à voir des études combinant études sur ces bases avec des cohortes *ad hoc* ou des études transversales *ad hoc*.

Les études en vie réelle, si elles ont vocation à répondre à ces demandes de la Commission de la transparence, ont aussi un intérêt pour estimer les populations cibles, compléter un plan de développement par exemple. Bien qu'elles ne soient pas démonstratives et ne remplacent pas un essai mal conduit ou un plan de développement mal conçu, elles peuvent faire partie d'un plan de développement contenant un essai pivot et une étude observationnelle, par exemple pour étudier des populations minoritaires, comme cela a été fait d'ailleurs, pour le développement des médicaments d'action directe de l'hépatite C.

Des méthodes seraient intéressantes à développer pour des études comparatives mais il semble que ceci soit difficile à réaliser.

## Il est possible de s'appuyer sur des études existantes



Florence Chartier (Lilly)

L'expérience que je souhaite partager est celle d'une étude post-inscription réalisée pour un produit à prescription et à usage hospitaliers dans le domaine du système nerveux central. Le produit, dont c'était la première inscription, faisait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen qui incluait un suivi de pharmacovigilance rapproché et demandait la mise en place d'un programme d'information des prescripteurs avant la délivrance dans les pharmacies hospitalières. Parallèlement, la commission de la transparence a demandé la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle dont les objectifs principaux portaient sur la description des caractéristiques des patients et des prescripteurs et sur les modalités d'utilisation et de prescription du produit. L'étude devait aussi permettre de recueillir des données de tolérance et de fournir des informations sur l'utilisation des soins et des services de santé.

Pour répondre à ces questions, notre première démarche a été de vérifier si des bases de données, des cohortes ou des registres déjà existants au niveau national permettaient un suivi en vie réelle. Cette solution n'étant pas possible, il a ensuite été envisagé de mettre en place une cohorte prospective, locale auprès des prescripteurs. Cette approche, *a priori* la plus simple, a été rapidement écartée pour des raisons budgétaires mais surtout pour des raisons de faisabilité. En effet, nous nous attendions à une faible prescription du produit, aussi cette cohorte locale risquait d'entrer en compétition avec l'étude destinée au PGR européen. La solution choisie a donc été d'utiliser l'étude du PGR pour répondre à la demande de la commission de transparence. Les données collectées dans ce cadre permettaient en effet de répondre aux différentes questions posées et la commission a validé cette solution, sous réserve d'apporter des informations complémentaires n'existant pas dans le protocole de l'étude européenne. Si l'opération peut paraître simple en théorie, sa mise en place a engendré des difficultés. Il a fallu amender non seulement le protocole européen mais aussi le cahier d'observation électronique de l'étude. Cet exercice a généré de nombreuses discussions avec notre maison mère et a été relativement long. De plus, les demandes formulées par la commission de transparence étant différentes de celles du PGR, une solution a dû être élaborée pour respecter à la fois le protocole européen et les amendements développés. Un document spécifique a dû être créé pour réussir à concilier les attentes réglementaires, celles de notre laboratoire et celles de la commission de la transparence. Cet exemple montre la complexité de la mise en place des études en vie réelle, qui dans ce cas, a requis plusieurs mois d'échanges entre la filiale France, la maison mère et la commission de la transparence. Mais il montre aussi qu'il est possible d'avoir recours à des études existantes pour répondre aux questions de la commission de la transparence sur les conditions d'utilisation d'un produit en France. Dans ce cas, l'intérêt est double car l'utilisation de l'étude du PGR a aussi permis de fournir, à la commission, des résultats d'efficacité et de tolérance sur une population plus large.

## Faire appel aux sociétés savantes



**Sybil Pinchinat** (AFCROs)

L'exemple présenté est celui d'une étude demandée par la HAS sur un dispositif médical implantable hospitalier afin de décrire à la fois les prescripteurs et la prise en charge des patients chez lesquels il était utilisé. Pour répondre à ces questions, les réunions avec les experts et les discussions avec la Commission de la Transparence ont conduit à se rapprocher de la société savante spécialiste de la pathologie concernée. Cette dernière disposait déjà d'un registre à partir duquel il a été proposé de réaliser l'étude. La possibilité d'ajouter des variables permettant de répondre aux demandes de la HAS a ensuite été négociée avec la société savante. Les patients ont ainsi pu être recrutés par ce biais, avec une modification de l'e-CRF. Si les délais de discussion avec les autorités ont été longs, les échanges ont été intéressants et la commission a accompagné le sponsor pour discuter avec la société savante. La question posée intéressant les investigateurs, le taux de remplissage a pu être amélioré. L'envoi de TEC sur place a été nécessaire au cours de l'étude pour aider les chirurgiens qui ne remplissaient pas toujours complètement les registres. Néanmoins, cette solution a permis de répondre aux questions de la HAS, dès l'analyse intermédiaire demandée à 12 mois puis à 36 mois. Cet exemple, s'il n'utilise pas de bases de données médico-administratives, illustre la possibilité d'utiliser des registres déjà existants et de travailler avec des sociétés savantes sur des questions déjà posées.

