

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE TOU3 2023 2004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

SAMANTHA COMPS

Quel apport des données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique ?

L'exemple français de l'utilisation du Système National des Données de Santé.

Le 30 janvier 2023

Directeur de thèse : Blandine Juillard-Condat

JURY

Président : Florence Taboulet
1er assesseur : Blandine Juillard-Condat
2ème assesseur : Olivia Chaker
3ème assesseur : Quentin Cormerais

RESUME en français

Face à la multiplication des innovations en santé, leur mise sur le marché accélérée et leurs coûts croissants pour les systèmes de santé, l'évaluation médico-économique s'est imposée ces dernières années comme un outil essentiel d'aide à la décision dans un monde aux ressources limitées. Actuellement basées sur les données des essais cliniques, considérés comme gage du meilleur niveau de preuve scientifique, ces évaluations médico-économiques restent limitées par les incertitudes entourant la transposabilité de leurs résultats à la vie réelle. Ainsi, l'utilisation de données générées dans la pratique courante et non pas dans un cadre expérimental suscite un intérêt croissant des autorités chargées de l'évaluation des produits de santé et plus largement de tous les acteurs de l'écosystème de la santé. L'exemple français du Système National des Données de Santé a été choisi pour illustrer l'apport représenté par les données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES : Produits de santé, Evaluation médico-économique, Economie de la santé, Données de vie réelle, Etudes de vie réelle, Système National des Données de Santé, Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Département des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE cedex 9

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Blandine Juillard-Condât

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des sciences pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 1^{ER} novembre 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	M. TABTI Redouane	Chimie thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique	Mme MALLI Sophia	Pharmacie galénique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
Mme ROGOLOT L	Bio cellulaire, immuno		

Remerciements

**A ma présidente de jury,
Madame Florence Taboulet,
Maître de conférences universitaire à la faculté de pharmacie de Toulouse.**

Mes sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, votre disponibilité et vos encouragements.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

**A ma directrice de thèse,
Madame Blandine Juillard-Condat,
Maître de conférences universitaire à la faculté de pharmacie de Toulouse.**

Un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse, et pour m'avoir accordé de votre temps.
Merci pour votre réactivité, vos conseils et votre précieux soutien tout au long de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

**Madame Olivia Chaker,
Docteure en pharmacie et spécialiste en économie de la santé.**

Merci d'avoir accepté d'être juge de ce travail.
Merci pour tes relectures, ton enthousiasme et toute l'aide que tu m'as apportée pour finaliser cette thèse.
Merci d'être venue aujourd'hui à Toulouse pour ma soutenance, et pour ton soutien au quotidien.

**Monsieur Quentin Cormerais,
Docteur en pharmacie et spécialiste en économie de la santé.**

Merci d'avoir, toi aussi, accepté d'être juge de ce travail et d'être venu jusqu'à Toulouse en ce jour de soutenance.
Merci pour ton temps, ta relecture précieuse et pour m'avoir apporté ton expertise sur le sujet de cette thèse.

Je remercie également,

L'ensemble du personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Toulouse, pour leur accompagnement et leur soutien tout au long de mon cursus universitaire, ainsi que l'ensemble des professeurs du master Evaluation médico-économique et accès au marché de l'Université Paris Dauphine pour leur aide et leurs encouragements.

Monsieur Pierre Levy,

Maître de conférences à l'Université Paris-Dauphine et membre du conseil d'administration du Collège des Economistes de la Santé.

Ma profonde gratitude pour votre aide tout au long de la rédaction de cette thèse, pour votre relecture et propositions d'amélioration.

Merci pour les discussions enrichissantes que nous avons eues à propos du sujet de cette thèse, ainsi que pour m'avoir encouragée à valoriser au mieux ce travail.

Madame Lauren Cagnan,

Docteure en pharmacie et spécialiste en économie de la santé.

Mes sincères remerciements pour ton soutien constant depuis le début de la rédaction de cette thèse.

Merci de m'avoir apporté ton expérience, d'avoir toujours été présente pour répondre à mes nombreuses questions et d'avoir su m'appuyer lorsque cela était nécessaire.

Merci pour tout ton accompagnement, au-delà de cette thèse, dans mes débuts de vie professionnelle.

Monsieur Lionel Bensimon,

Docteur en pharmacie et spécialiste en économie de la santé.

Merci pour tes précieuses recommandations dans les phases de démarrage de cette thèse et pour tes encouragements tout au long de ce travail jusqu'à ce jour de soutenance.

A mes parents, grands-parents et amis,

Merci pour vos relectures, votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années.

Merci de m'avoir accompagnée avec amour, bienveillance et optimisme jusqu'à ce jour.

Cette thèse marque la fin d'un long parcours rempli d'apprentissages, que j'ai pu aborder dans les meilleures conditions grâce à toute la tendresse dans laquelle j'ai évolué au fil des années.

Table des matières

Abréviations.....	7
I - Introduction	9
II - L'exemple français du Système National des Données de Santé (SNDS) pour les dossiers économiques à destination de la CEESP	12
1) Présentation des bases de données du SNDS.....	14
2) Objectifs et méthodologie de la recherche.....	21
3) Résultats.....	23
4) Conclusion	48
5) Discussion.....	50
6) Perspectives au niveau français	55
III - Les données de vie réelle : quels apports, limites et perspectives au niveau français, européen et international pour l'évaluation médico-économique ?.....	63
1) Contexte et enjeux	63
2) La situation actuelle en France	67
3) Exemples français et internationaux de projets autour des DVR	73
4) Usages, apports et opportunités des données de vie réelle dans le champ de l'évaluation médico-économique des produits de santé	81
5) Limites liées aux études de vie réelle.....	102
6) Perspectives de centralisation de ces données au niveau européen et international	124
IV - Conclusion.....	131
V - Bibliographie	136
VI - Annexes	151
Annexe 1 : Analyse des avis économiques de la CEESP mentionnant l'utilisation de données du SNDS – SNIIRAM, de l'EGB ou du DAMIR.....	151
Annexe 2 : Analyse d'avis économiques de la CEESP mentionnant uniquement l'utilisation de données du PMSI et/ou du CépiDc parmi les bases du SNDS	200
Annexe 3 : Définition des différents types de biais les plus fréquemment rencontrés dans les études de vie réelle	204
Annexe 4 : Résumé des recommandations du NICE pour la planification, la réalisation et le rapport d'études de vie réelle	207
Annexe 5 : Liste des recommandations de l'avis 130 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) sur les données massives en santé	208

Abréviations

ACE / ACU : Analyse coût-efficacité / Analyse coût-utilité	ESND : Echantillon du Système National de santé
AFCRO : Association Française des Contract Research Organizations (CROs) ou <i>Sociétés de Recherche Contractuelle</i>	EVR : Etudes de vie réelle
AIB : Analyse d'Impact Budgétaire	FDA : Food and Drug administration (USA)
AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco	FIAC : Filière Intelligence Artificielle et Cancer
ALD : Affection Longue Durée	GHM / GHS : Groupe Homogène de Malades / Groupe Homogène de Séjours
AMM : Autorisation de mise sur le marché	HAS : Haute Autorité de Santé
AMO/AMC : Assurance Maladie Obligatoire / Assurance Maladie Complémentaire	HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
ARIIS : Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé	HDH : Health Data Hub
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation	HDJ : Hospitalisation de jour
BCMD : Base de données sur les causes médicales de décès	HDS : Hébergeur Données de Santé
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux	HPV : Human Papilloma Virus ou papillomavirus humains
CCNE : Comité consultatif national d'éthique	HTA : Health Technology Assessment
CCR : cancer colorectal	ICER : Institute for Clinical & Economic Review (USA)
CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique	INCA : Institut National du Cancer
CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès	INDS : Institut National des Données de Santé
CESREES : Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé	INS : Identité Nationale de Santé
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé	INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
CHEERS : Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards	INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
CIM : Classification Internationale des Maladies	ISPE : International Society for Pharmacoepidemiology
CIP : Code Identifiant de Présentation	ISPOR : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
CMUc : Couverture maladie universelle complémentaire	ITT : Intention-To-Treat
CNAM(TS) : Caisse Nationale d'Assurance Maladie (des Travailleurs Salariés)	LEEM : Les Entreprises du Médicament
CNEDIMTS : Commission nationale d'évaluation	LPPR : Liste des produits et prestations remboursables
	MDPH : Maison départementale des personnes handicapées
	NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale
	NHS : National Health Service (UK)
	NICE : National Institute for Health and Care

des dispositifs médicaux et technologies de santé	Excellence (UK)
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire
CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie	OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
CSP : Code de la Santé Publique	OMEDITs : observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
CSS : Code de la Sécurité Sociale	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CT : Commission de la Transparence	ONDAM : Objectif national de dépenses d'assurance maladie
DCIR : Datamart de Consommation Inter Régimes	PDV : Perdus de vue
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins	PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
DM : Dispositif Médical	PROMS : Patient-reported outcomes measures
DPI : Dossier Patient Informatisé	QALY : quality-adjusted life year
DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques	QoL : Quality of Life
DT2 : Diabète de type 2	RDCR : Ratio différentiel coûts-résultats
DVR : Données de vie réelle	RGPD : Règlement Général de Protection des Données
ECR : Essais cliniques randomisés	RWE : Real-world evidence
EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires	SG : survie globale
EHDS : European Health Data Space	SLR : Systematic Literature Review (<i>ou Revue Systématique de la Littérature</i>)
EMA : European Medicines Agency	SNDS : Système National des Données de Santé
EME : Evaluation Médico-Economique	SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
ENCC : Etudes Nationales des Coûts à Méthodologie Communes	SPP : survie sans progression
ENCePP : European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance	UCD : Unité commune de dispensation
ESME : cohorte « Epidémio-Stratégie Médico-Economique »	

I - Introduction

Face à une croissance de plus en plus importante des dépenses de santé, l'évaluation médico-économique est devenue essentielle dans l'aide à la décision, afin de justifier les politiques de santé et le choix de certaines stratégies de santé publique dans un contexte où les ressources sont limitées¹. L'évaluation médico-économique est une analyse comparative de diverses options sur le plan de leurs coûts et de leurs conséquences qui vise à rendre le système de santé le plus efficient possible², c'est-à-dire déterminer quelles sont les stratégies thérapeutiques les plus "coût-efficaces", qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats possibles en termes d'efficacité des soins et de bénéfices de santé pour le patient et pour un certain budget investi par le système de santé. Instrument essentiel pour l'allocation des ressources, cette discipline a été développée comme un outil de négociation pour les décisions de prix et de remboursement au moment de la mise sur le marché, et est aujourd'hui aussi utilisée après la mise sur le marché pour confirmer les premiers résultats en vie réelle. L'évaluation médico-économique se situe après la phase de recherche clinique, qui, au préalable, évalue l'efficacité et la sécurité de l'innovation thérapeutique dans des conditions expérimentales strictes. Les méthodes les plus couramment utilisées dans ces évaluations sont les analyses coût-efficacité (ou ACE) et coût-utilité (ou ACU), qui permettent d'obtenir un ratio différentiel coût-résultat entre deux stratégies de santé, ou RDCR³.

Afin de déterminer le fardeau épidémiologique et économique de certaines pathologies et l'impact de la prise en charge de certaines stratégies thérapeutiques pour l'assurance maladie, la collectivité ou la société, l'analyse de « données de vie réelle » (DVR) ou « données de vraie vie » représente une avancée importante. Elles tendent à être de plus en plus utilisées au cours des années futures dans le cadre des évaluations des produits de santé par les autorités (*Health Technology Assessment* ou HTA)⁴. Ces données sont générées dans la pratique courante, notamment lors de soins réalisés en routine pour un patient, et non pas dans un cadre expérimental, comme c'est le cas pour les essais cliniques. Elles peuvent être extraites des dossiers informatiques des patients, de registres, de cohortes, d'enquêtes, des informations de remboursement des soins, des bases médico-administratives, de procédures de pharmacovigilance et autres sources comme des questionnaires sur la qualité des soins et le ressenti des patients face au système de santé (Patient-reported outcomes/experience measures dits PROMs et PREMs), des applications d'aide au traitement, des objets connectés, des smartphones ou encore des réseaux sociaux⁵. Elles s'inscrivent dans un mouvement global de fluidification de la donnée et de l'utilisation croissante de logiciels qui permettent la gestion, le stockage et l'analyse simplifiée d'ensembles de données arrivant dans des quantités toujours plus volumineuses, appelées *données massives* ou *big data*⁶.

Actuellement, lors d'une demande d'évaluation ou de réévaluation d'un produit de santé en vue du remboursement, les dossiers médico-économiques soumis à la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, ou à d'autres agences de HTA à l'international, sont généralement basés sur les résultats d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance des essais cliniques, considérés comme le « gold standard » pour apporter le meilleur niveau de preuve scientifique (*evidence based medicine*). Cependant, ces derniers n'évaluent que sur une période courte, considèrent des populations sélectionnées (par exemple en oncologie, seuls les patients en bon état de santé général sont inclus, alors que les patients traités en pratique clinique courante présentent souvent un état de santé dégradé) et se basent sur

une pratique clinique parfois éloignée de la pratique courante du fait de la rigueur du protocole, du suivi plus rapproché ou encore de l'encadrement strict des conditions de prescription et d'utilisation, induisant par exemple une meilleure observance qu'en vie courante. De plus, les données recueillies dans le cadre d'essais cliniques ou dans la littérature pour les primo-inscriptions sont souvent incomplètes et les coûts sont estimés statistiquement avec certaines approximations qui n'ont pas été confrontées à la vie réelle, générant une incertitude importante sur le résultat. Du fait de leur aspect prédictif reposant sur des données non validées en vie réelle, les avis d'efficience rendus par la HAS en France n'ont d'ailleurs encore qu'un impact limité sur la négociation du prix entre industriels et CEPS, d'autant plus en l'absence de seuil pour définir l'efficience d'une stratégie thérapeutique⁷.

La prise en compte de données collectées en conditions réelles d'utilisation pourrait donc permettre d'étudier les différences entre la population des essais et celle(s) traitée(s) en vie réelle, cette différence pouvant rendre compliquée l'extrapolation des résultats des essais, et ainsi d'enrichir l'évaluation économique des produits de santé (études de plus grandes populations, de sous-populations exclues des essais cliniques, de maladies à prévalence faible et des effets à long terme)⁸.

En 2007, un groupe de travail de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) a notamment publié une déclaration visant à appuyer l'utilisation des DVR pour les décisions de remboursement et de fixation du prix des produits de santé⁹.

Bien que les études observationnelles soient traditionnellement considérées comme plus faibles méthodologiquement que les essais cliniques, les agences de HTA prennent de plus en plus conscience que ces études peuvent constituer un outil essentiel pour appuyer, confirmer et extrapoler les résultats des essais cliniques aux populations qui seront réellement traitées en vie réelle¹⁰. Ces données suscitent un intérêt croissant de tous les acteurs de l'écosystème de la santé, en témoignent par exemple les travaux de Bégaud-Polton-von Lennep intitulés « *Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : L'exemple du médicament* », réalisés à la demande du ministère de la Santé en mai 2017¹¹, certaines initiatives industrielles ou encore la création en 2019 du Health Data Hub, plateforme technologique visant à regrouper toutes ces sources de données. Reconnues depuis un certain temps pour renseigner sur des questions de sécurité et d'usage, leur utilisation est cependant plus récente sur des questions d'efficacité et d'efficience en vie réelle.

Cette thèse abordera leur utilisation à des fins d'évaluation médico-économique. En effet, les modèles médico-économiques peuvent permettre d'intégrer différents types de données, comme celles des essais cliniques, des essais pragmatiques, de la vie réelle ou d'autres études observationnelles. Afin d'éclairer les décideurs publics, mais aussi tous les acteurs impliqués dans le système de soins, tels que les professionnels de santé, les structures de soins, les patients, usagers du système de santé et les industriels sur la meilleure façon d'allouer les ressources, il est essentiel de pouvoir évaluer l'efficience des stratégies de santé dans des conditions réelles d'utilisation¹². Nous verrons qu'il est cependant important afin de mener ces études d'avoir connaissance de leurs limites et des biais inhérents qui y sont associés, notamment à cause de leur caractère non randomisé, et de la façon dont ceux-ci peuvent être gérés.

L'exemple du Système National des Données de Santé (SNDS), base de données de remboursement de l'Assurance maladie couvrant tout le territoire français, a été choisi dans

cette thèse pour illustrer l'apport que représentent les données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique en France. Etant une des plus grandes bases de données de santé disponibles au monde, il permet de constituer une cohorte rétrospective pour des études épidémiologiques et économiques à partir de 67 millions d'assurés et est en cela un exemple particulièrement intéressant qui pourrait permettre à la France de se démarquer dans ce domaine. L'avantage des bases de données médico-administratives est qu'elles fournissent des informations qui sont collectées antérieurement à la recherche, il n'y a donc pas d'influence sur les pratiques et les résultats¹.

Une analyse des avis rendus par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), commission de la Haute Autorité de Santé chargée de rendre des avis économiques sur les produits de santé évalués et ayant de hautes exigences méthodologiques¹³, a été menée. Elle permettra de mettre en évidence les différentes données du SNDS utilisables à des fins médico-économiques, les avantages et limites des études menées sur le SNDS, et enfin l'acceptabilité de ces données par l'Autorité. Une discussion autour de cette recherche et autour des perspectives apportées par ces données sera présentée.

La seconde partie de cette thèse s'intéressera aux données de vie réelle au sens large, et tendra à extrapoler et élargir les conclusions de la première partie dans un contexte dans lequel les données de vie réelle sont produites et collectées grâce à de multiples outils (dossiers informatiques des patients, registres, cohortes, enquêtes...) en plus des bases de remboursement. Toutes ces sources présentent chacune des avantages et des limites à prendre en compte pour les utiliser à des fins de soumissions réglementaires. Les enjeux liés à ces données et la situation actuelle de la France seront abordés, puis des exemples de partenariats et collaborations autour de ces données à l'échelle nationale et internationale seront présentés afin d'introduire et d'illustrer les usages, potentiels apports et limites des données de vie réelle pour l'évaluation médico-économique. Enfin, les perspectives autour de leur centralisation au niveau européen et international seront exposées.

II - L'exemple français du Système National des Données de Santé (SNDS) pour les dossiers économiques à destination de la CEESP

En France, lors d'une inscription ou réinscription au remboursement d'un produit de santé, si l'industriel revendique une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ou Amélioration du Service Attendu (ASA) de niveau I, II ou III et un « impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie », c'est-à-dire un chiffre d'affaires annuel supérieur à 20 millions d'euros toutes indications confondues ou un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, alors il doit fournir une évaluation économique à la HAS (article R161-71-3 du Code de la sécurité sociale). Si en plus de ces conditions le chiffre d'affaires prévisionnel en 2ème année de commercialisation est supérieur ou égal à 50 millions d'euros, il doit aussi présenter une analyse d'impact budgétaire (accord cadre CEPS-LEEM du 5 mars 2021).

Ces critères d'éligibilité à l'évaluation médico-économique sont ceux en vigueur au moment de la réalisation de cette thèse et tendent à évoluer à partir du 1er janvier 2023 (*décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III*). Le tableau ci-dessous présente les modifications de ces critères.

Jusqu'au 31 décembre 2022	A partir du 1er janvier 2023
Critères d'éligibilité à l'EME en France	
Revendication ASMR/ASA de niveau I, II ou III <u>ET</u>	
Impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie :	
- Impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades <u>OU</u> - CA du produit toutes indications confondues ≥ 20M€ (en 2ème année pleine de commercialisation, TTC)	- Impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades <u>OU</u> - CA du produit dans l'indication concernée ≥ 20M€ (en 2ème année pleine de commercialisation, HT)* <u>OU</u> - Médicament de thérapie innovante
Critères de non-éligibilité à l'EME en France	
Produit non protégé par un brevet, ni certificat complémentaire de protection <u>OU</u>	
- Une ou plusieurs baisses de prix sont programmées par des dispositions législatives, réglementaires ou conventionnelles <u>OU</u> - Extension d'indication d'une spécialité assujettie à un CA total forfaitairement limité dont le plafond est déjà atteint	- Extension d'indication pédiatrique pour laquelle l'indication chez les adultes est déjà prise en charge par la solidarité nationale <u>OU</u> - Extension d'indication qui engendre une hausse de la population rejointe par le produit de moins de 5% à 2 ans

**CA considéré en primo-inscription = CA prévisionnel de la 2ème année de commercialisation de l'indication ; CA considéré en renouvellement d'inscription = CA constaté au cours des 12 mois précédant la demande.*

Tableau 1 : Présentation des critères d'éligibilité à l'évaluation médico-économique en France et évolution de ces critères à partir de janvier 2023

Ces dossiers d'évaluation sont soumis par les industriels à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), qui a pour mission de rendre des avis économiques, permettant ainsi aux pouvoirs publics de mesurer l'intérêt présenté par une nouvelle stratégie ou produit de santé. Ces avis sont notamment transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) afin d'aider à la négociation du prix du produit de santé en question¹⁴.

Dans le cadre du dépôt d'un dossier économique à la HAS, l'industriel peut mettre en place une étude sur une ou plusieurs bases du Système National des Données de Santé, afin d'avoir des données de vie réelle concernant la pathologie et le(s) produit(s) de santé d'intérêt. Ces données peuvent ensuite être utilisées pour alimenter les modèles d'efficience et d'impact budgétaire dans le but d'être le plus représentatif possible des pratiques courantes.

Afin d'illustrer l'apport que représentent les données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique en France, l'exemple du SNDS est particulièrement intéressant. En effet, regroupant 1,2 milliard de feuilles de soins, 500 millions d'actes médicaux et 11 millions de

séjours hospitaliers en Médecine Chirurgie Obstétrique par an, il constitue l'une des plus grandes bases médico-administratives au monde¹⁵.

L'objectif est ici d'étudier dans quelle mesure des études SNDS sont menées par les industriels dans le cadre de dépôt de dossiers médico-économiques à destination de la CEESP et quelles données peuvent en être tirées. La CEESP en France ayant des exigences strictes en termes de qualité méthodologique¹³ et des attentes de plus en plus importantes au fil du temps^{16,17}, nous verrons aussi dans quelle mesure ces données sont acceptées et quelles réserves sont émises.

1) Présentation des bases de données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS), créé en janvier 2016 par la loi de modernisation du système de santé et géré par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), est un enrichissement du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)¹⁸. En plus des données de l'assurance maladie (SNIIRAM), il regroupe les données des hôpitaux publics et privés (PMSI), ainsi que les causes médicales de décès (CépiDC de l'Inserm), auxquelles devraient bientôt se rajouter les données relatives au handicap (Maisons Départementales des Personnes Handicapées - MDPH) et un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire¹⁹. Les différentes bases constituant le SNDS sont présentées dans les sous-parties suivantes.

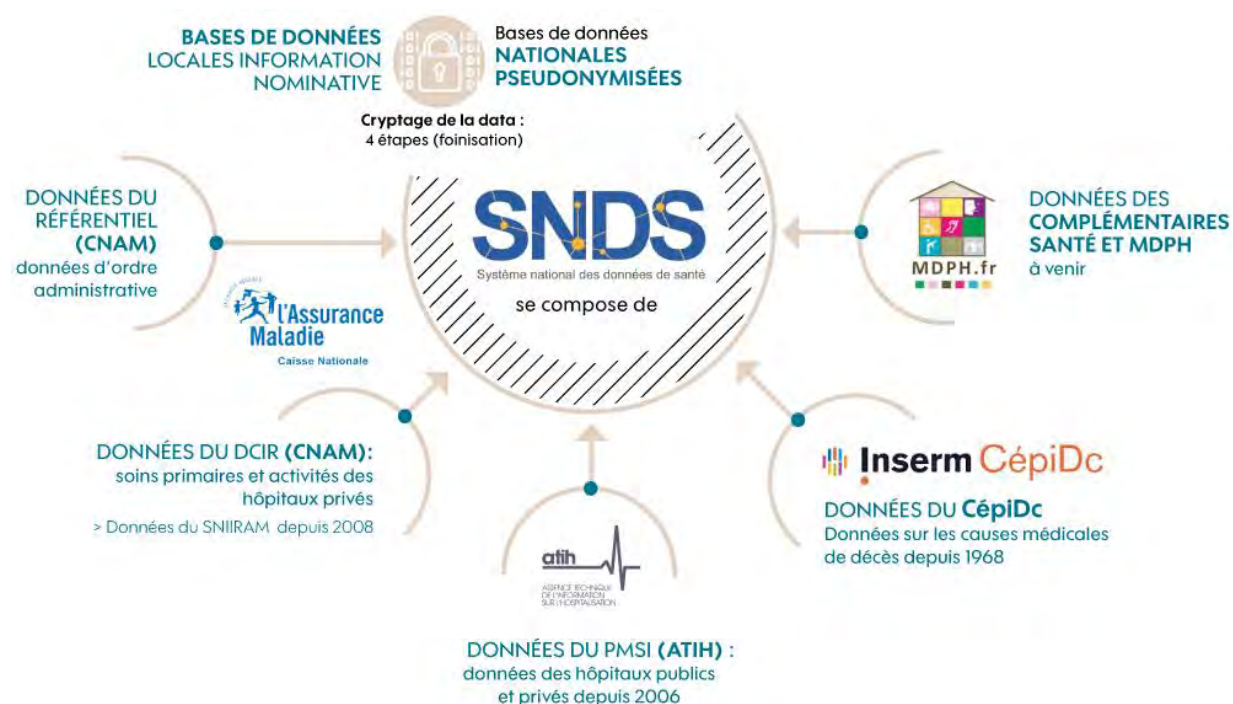


Figure 1 : Représentation schématique des bases de données constituant le Système National des Données de Santé (Source : CNAMTS)

Le SNDS contient des informations standardisées sur :

- ✓ Le bénéficiaire : âge, sexe, commune et département de résidence, caisse d'affiliation, médecin traitant, CMUc (Couverture Maladie Universelle

Complémentaire), ACS (Aide à la Complémentaire Santé)^a, ALD (Affection de Longue Durée), maladie professionnelle, date, commune et causes médicales de décès, ainsi que sur l'éligibilité à certaines autres aides (aide médicale d'état, allocation aux adultes handicapés)

- ✓ Les professionnels de santé ayant délivré des soins et éventuellement les prescripteurs (ou établissement de santé le cas échéant) : âge, sexe, lieu d'exercice, statut conventionnel, spécialité et mode d'exercice
- ✓ La consommation de soins (en ville et en établissements de santé) : date des soins, montants remboursés par l'AMO et payés par le patient, codage des médicaments délivrés, des consultations et actes techniques des médecins, dentistes, sages-femmes et paramédicaux, des dispositifs médicaux et prestations associées, des séjours et soins hospitaliers, des prélèvements biologiques, transports sanitaires, et certaines prestations en espèces (indemnités journalières, rentes d'invalidité)

Toutes les données du SNDS sont individuelles, prospectivement recueillies, anonymisées et chaînables²⁰. Un "Numéro d'Inscription au Répertoire" (NIR), correspondant au numéro de sécurité sociale utilisé pour le remboursement des soins, est nécessaire pour identifier un patient dans ces bases^b. De plus, dans une optique de renforcement de la sécurité et de la confidentialité des données de santé, l'utilisation de l'Identité Nationale de Santé (INS) est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2021. Celle-ci est constituée du matricule INS (qui correspond au NIR ou au Numéro Identifiant Attente de l'individu) et des 5 traits INS (nom de naissance, prénom(s) de naissance, date et lieu de naissance et sexe – correspondants au numéro INSEE)²¹.

Les différentes bases du SNDS peuvent être chaînées entre elles (appariement des patients grâce à leur NIR par exemple), ainsi qu'à d'autres sources de données comme des registres, cohortes, ou essais cliniques, permettant de les enrichir et de disposer de données absentes du SNDS¹⁵.

Bien que ces données étaient déjà disponibles avant 2016, leur regroupement au sein du SNDS a pour but d'ajouter de nouvelles données, de rallonger l'historique disponible, de faciliter l'accès aux données et d'autoriser de nouvelles finalités. En effet, le SNDS a pour finalité la mise à disposition de ces données pour contribuer à l'information sur la santé, la mise en œuvre des politiques de santé, la connaissance des dépenses de santé, l'information des professionnels et des établissements sur leur activités, l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale, et aussi la surveillance, la veille et la sécurité sanitaire. Il permet notamment de faire des études, recherches et évaluations sur les données de santé qui présentent un caractère d'intérêt public²². Il est en revanche interdit d'utiliser le SNDS pour certaines finalités, comme la promotion des produits de santé auprès des professionnels et établissements de santé, l'exclusion de garanties des contrats d'assurance et la modification des primes d'assurance¹⁹.

^a L'ACS et la CMU-C ont fusionné depuis le 1er novembre 2019 pour former la Complémentaire Santé Solidaire.

^b Le NIR est dérivé du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). Il est pseudonymisé en utilisant un algorithme spécifique et irréversible à deux niveaux, appelé la *fonction d'occultation des informations nominatives (FOIN)*.

Les données du SNDS étant conservées pendant une durée de 19 ans en plus de l'année en cours, puis archivées pendant 10 ans, cela permet potentiellement d'étudier des horizons temporels larges, en fonction du statut de l'investigateur de l'étude.

La loi de modernisation du système de santé prévoit d'ouvrir ces données à tous les acteurs impliqués tels que les citoyens, usagers du système de santé, professionnels de santé, établissements de santé et leurs organisations représentatives, les organismes participant au financement de la couverture contre le risque maladie ou réalisant des recherches, études ou évaluations à des fins de santé publique, les services de l'Etat, institutions publiques compétentes et organismes de presse.

A) Le SNIIRAM et l'EGB

Historiquement, le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) a été créé en 1998 pour contribuer à la connaissance et à la meilleure gestion des dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM), à la mise en œuvre et l'évaluation des politiques de santé, à l'amélioration de la qualité des soins et à la transmission aux professionnels de santé des informations relatives à leur activité.

C'est une base exhaustive de la population française qui contient les données de santé d'environ 67 millions d'assurés. Les données de remboursement de l'Assurance Maladie y sont disponibles pour les soins de ville (consultations, tests biologiques, délivrance de médicaments, DMI...) et le SNIIRAM est historiquement apparié aux données du PMSI, contenant les données sur les hospitalisations dans les établissements publics et privés. Ce sont des données préexistantes, standardisées (nomenclatures nationales ou internationales), qui ne sont pas identifiantes (numéro d'anonymat propre à chaque patient) et non dépendantes de la mémoire des patients, permettant de s'affranchir des biais de mémorisation.

Aujourd'hui, les données du SNIIRAM sont organisées en 3 grands ensembles : les datamarts qui sont des bases de données thématiques de données agrégées orientées vers une finalité particulière (par exemple le suivi des dépenses pour le DAMIR^c), l'Echantillon Général des Bénéficiaires (EGB) qui est un échantillon du SNIIRAM et une base de données individuelle exhaustive des bénéficiaires (DCIR) qui sert à réaliser des études sur la consommation de soins et les parcours de soins des bénéficiaires¹⁸.

Focus sur l'EGB :

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est une base qui a été mise en place en 2005 par la CNAMTS et qui contient les données de près de 660 000 bénéficiaires tirés au sort aléatoirement. C'est un échantillon au 1/97ème permanent, représentatif et anonyme de la population des assurés de l'Assurance Maladie en France. Il permet, comme le SNIIRAM, de réaliser des études longitudinales, d'étudier le parcours de soins des patients

^c L'Open DAMIR est une extraction du SNIIRAM qui couvre la période de 2009 à 2019 et qui comporte l'ensemble des remboursements de l'assurance maladie tous régimes confondus. Les axes géographiques ont été limités à 9 zones entre 2009 et 2014 et à 13 zones depuis 2015 afin de préserver l'anonymat des professionnels de santé et des bénéficiaires de soins. Les données sont disponibles en libre accès. Source : www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-damir-base-complete-sur-les-depenses-dassurance-maladie-inter-regimes/

en ville et à l'hôpital, d'estimer le taux de recours aux soins et les dépenses individuelles de santé. A la différence du SNIIRAM, il contient des données sur la population n'ayant pas consommé de soins de santé.

Ses limites sont le manque de représentativité des pathologies, le manque de représentativité aux échelles infranationales, ainsi que l'absence de données de psychiatrie (PSY) et de soins de suite et de réadaptation (SSR). De plus, l'appariement avec d'autres bases est possible, mais du fait que l'EGB soit un échantillon, il y a un risque de ne pas retrouver tous les patients.

B) Le PMSI

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), obligatoire depuis la loi du 31 juillet 1991, est la base de données de remboursement de l'hôpital. Il recueille de façon exhaustive et systématique des informations médicales et administratives pour chaque séjour hospitalier, public ou privé, permettant d'analyser l'activité des établissements hospitaliers et d'allouer le budget de façon plus efficiente.

Les données sont actuellement disponibles jusqu'à l'année 2021 et 4 bases sont disponibles : le PMSI MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique), PSY (Psychiatrie), HAD (Hospitalisation à domicile) et SSR (Soins de suite et de réadaptation). Le PMSI MCO, qui est la base PMSI la plus utilisée, regroupe des informations administratives (dates et modes d'entrée et de sortie, date de naissance, sexe, âge, identifiant patient, code de résidence, identification de l'établissement) et médicales (diagnostic principal, relié, associés significatifs - DP/DR/DAS - codés selon la CIM-10, actes CCAM, médicaments et DMs implantables de la liste en sus, décès le cas échéant) sur les patients. Ces informations sont inscrites dans les Résumés d'Unités Médicales (RUM) qui sont regroupés dans les résumés standardisés de sortie (RSS), à leur tour anonymisés pour devenir les résumés standardisés anonymisés (RSA). Ils sont ensuite traduits en Groupes Homogènes de Malades (GHM), présents dans le PMSI, et en Groupes Homogènes de Séjours (GHS), qui servent à la facturation dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A)^d. Les différents GHM permettent de repérer des groupes de patients ayant une consommation de ressources similaire. Chaque GHM est codé de la même manière (*voir Figure 2*) : une racine qui correspond à une des 28 Catégories Majeures de Diagnostic (CMD) se référant aux différents systèmes fonctionnels de l'organisme, une lettre C/K/M/Z qui indique la nature chirurgicale/interventionnelle/médicale/indifférenciée (quand pas d'acte classant) de la prise en charge, un compteur à deux chiffres qui donne la racine du GHM, et un niveau de sévérité (T pour très courte durée, J pour ambulatoire, Z pour les séances, E pour les décès et 1 à 4 pour définir des sévérités croissantes – qui peuvent inclure un certain nombre de complications associées). Ce codage est opéré par les médecins puis contrôlé par le Département d'Information Médicale (DIM) de l'établissement.

^d Cette tarification à l'activité est le mode de financement des établissements de santé publics et privés depuis 2004. Pour les dépenses en sus, il n'y a, par définition, pas de reste à charge, celles-ci étant entièrement prises en charge par l'assurance maladie obligatoire (ces dépenses en sus sont trouvées dans le PMSI pour le public et dans le DCIR pour le privé). Les dépenses d'actes et consultations externes (ACE) des établissements publics et établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) se trouvent dans une table spécifique de valorisation des ACE.

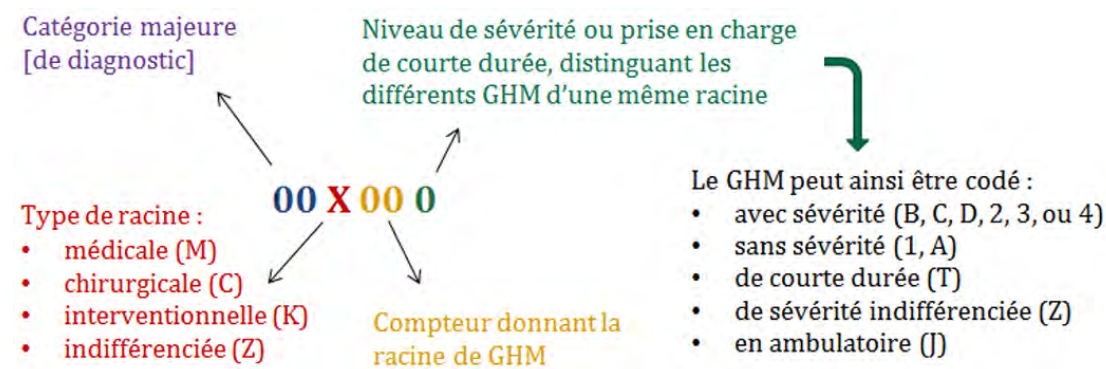


Figure 2 : Représentation schématique du codage des Groupes Homogènes de Malades (GHM) (Source : Développement des prises en charge hospitalières ambulatoires de médecine, Rapport de l'Inspection Générale des Finances et des Affaires Sociales, Février 2016)

Chaque établissement transmet de façon trimestrielle les données anonymisées à l'Agence Régionale de Santé (ARS) puis celle-ci les remonte à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) pour constituer une base nationale. Des données agrégées sont consultables librement sur le site Scan Santé qui permet de visualiser pour chaque GHM le nombre de séjours sur une année donnée, leur durée moyenne et les fréquences des séjours pour chaque niveau de sévérité²³.

Malgré la richesse des données disponibles, cette base ne permet pas d'identifier le régime des patients (ALDs, CMUc), ne dispose pas de variables sociales et comporte uniquement les décès intra hospitaliers. Les informations sur la radiothérapie et la dialyse dans le secteur privé sont également parcellaires et il n'est pas possible de différencier les jumeaux de même sexe (qui ont un identifiant identique)²⁴.

C) Le CépiDc

Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), aussi appelé Base de données sur les Causes Médicales de Décès (BCMD), est une base de données de l'INSERM qui collecte l'ensemble des enregistrements des décès en France depuis 1968 en collaboration avec l'INSEE. Les données sont disponibles actuellement avec un retard de 4 ans et peuvent être présentées comme des données agrégées (dénombrement des causes de décès) ou des données individuelles (cohorte).

Les certificats de décès indiquent la cause initiale, les causes immédiates, intermédiaires et associées enregistrées grâce à la classification internationale des maladies (CIM-10), et des informations sur la personne décédée (sexe, âge, lieu et date de décès, lieu de résidence, grossesse). Sa finalité première est de pouvoir étudier l'évolution de la mortalité en fonction des causes médicales de décès en France et de faire des comparaisons internationales.

En 2017, ces données ont été appariées au SNIIRAM-PMSI au sein du SNDS.

D) Données des MDPH

Les données des Maisons Départementales des Personnes Handicapées sont collectées depuis 2018 par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA). Cet échantillon est encore en cours de construction et les premières données devraient être disponibles dans le SNDS de façon appariée en 2022.

E) Procédures règlementaires pour accéder aux données du SNDS

Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non, peut accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public. Bien que l'exploitation de ces données par des acteurs privés soit autorisée depuis 2013, l'accès aux industries de santé et aux assureurs en santé est cependant plus fortement encadré. En effet, les personnes commercialisant des produits de santé ou exerçant une activité d'assurance peuvent accéder aux données du SNDS soit en démontrant que le SNDS ne sera pas utilisé pour les finalités interdites identifiées dans la loi, soit en passant par un bureau d'étude ou un organisme de recherche indépendant. Les autorisations dépendent donc du statut des demandeurs, de la nature des données demandées et de leur temporalité²⁵.

Notons que les données ne présentant pas de possibilité de réidentifier les patients (même de façon indirecte) sont disponibles en Open Data, c'est-à-dire qu'elles sont accessibles à tous les citoyens et peuvent être utilisées et partagées librement et gratuitement, sans aucune finalité interdite. Ce sont par exemple le cas des bases Scan Santé, Open Damir, Open Medic, Medic'AM ou Open CCAM.

La procédure standard pour accéder aux données du SNDS démarre par un dépôt de dossier (comprenant le protocole de l'étude, la déclaration publique d'intérêt, un résumé et la demande CNIL) au Health Data Hub, qui est le guichet unique des projets mobilisant des données de santé, puis implique notamment le Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CESREES). Son secrétariat est assuré par le Health Data Hub et il est chargé de rendre des avis sur les projets d'études nécessitant l'accès à des données de santé personnelles²⁶. Il étudie notamment la méthodologie, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et la qualité scientifique du projet (*dure un mois maximum*). Des Comités de protection des personnes (CPP) visent aussi à s'assurer que le projet de recherche respecte des mesures visant à assurer la protection des personnes qui y participeront, le cas échéant. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) intervient suite au HDH et au CESREES pour autoriser le traitement des données (*peut durer de 2 à 4 mois*). Pour finir, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) met à disposition ces données en fonction des besoins pour l'étude. En cas d'appariement réalisé par la CNAM (appariement direct avec le NIR), celle-ci s'en charge à ce moment-là.

Depuis 2018, la CNIL a autorisé un accès simplifié aux données de l'EGB et du PMSI, traduisant une volonté de simplifier l'accès aux données pour des finalités de recherche en santé²⁷ :

- Pour certains traitements et sous réserve de certaines conditions, l'EGB est désormais accessible sur simple examen du HDH, sans passer par l'avis du CESREES et l'autorisation de la CNIL, permettant de raccourcir les délais pour réaliser des études. Cela en fait une base privilégiée pour la réalisation d'études de cohorte de patients atteints de maladies relativement courantes (peu adapté pour l'étude de maladies rares, étant un échantillon).
- Par ailleurs, les études PMSI sont les études les plus rapides et les moins onéreuses à mettre en place, l'accès aux données ayant été facilité par les procédures MR-005 (accès pour les établissements de santé et les fédérations hospitalières) et MR-006 (accès pour les industriels de santé). Ces procédures impliquent notamment l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Une fois les données rendues accessibles par la CNAM, elles doivent encore être traitées et analysées afin de pouvoir réaliser des études et obtenir des résultats ayant un intérêt épidémiologique ou économique.

Un tableau récapitulatif sur les différences d'accessibilité aux données en fonction des principales bases est présenté ci-dessous.

Base de données	SNIIRAM / DCIR	EGB	PMSI
Type de données	Ambulatoires et hospitalières	Ambulatoires et hospitalières	Hospitalières uniquement
Durée du processus réglementaire pour accéder aux données	Environ 10 à 12 mois	Environ 4 mois	Moins d'1 mois
Profondeur des données	19 ans + l'année en cours jusqu'à l'année N-1, puis données archivées pendant 10 ans supplémentaires	2003 à 2019	10 ans, jusqu'à l'année N-1
Disponibilité des données	Mise à jour annuelle au 3 ^{ème} trimestre de l'année N (pour l'année N-1)	Plus de mise à jour régulière depuis 2019 (<i>voir partie II-6 D) Evolution de l'EGB en ESND</i>)	Mise à jour annuelle au 2 ^{ème} trimestre de l'année N (pour l'année N-1)
Processus réglementaire	Procédure standard (CESREES + CNIL)	Procédure rapide (HDH)	Procédures rapides (MR-006 & MR-005)

Tableau 2 : Caractéristiques des principales bases de données du SNDS en termes d'accessibilité

2) Objectifs et méthodologie de la recherche

Au vu de la richesse des données de vie réelle présentes dans le Système National des Données de Santé, il a été jugé particulièrement intéressant de présenter cet exemple afin d'illustrer l'usage qui peut être fait de ces données à des fins d'évaluation médico-économique en France. Une analyse des avis rendus par la CEESP entre le 1^{er} janvier 2014 (premiers avis rendus par la CEESP) et le 31 décembre 2021 a ainsi été menée. L'ensemble des avis d'efficience est disponible publiquement sur le site de la HAS²⁸.

Afin de cibler les avis pertinents pour cette analyse, la base d'avis d'efficience de Vyoo Agency²⁹ a été utilisée, permettant de sélectionner uniquement les avis contenant des mots-clés relatifs au SNDS. Les mots-clés suivants ont été utilisés : « PMSI », « SNDS », « SNIIRAM », « SNIIR-AM », « SNIIR », « EGB », « DCIR », « DAMIR », « Health data hub », « HDH », « CépiDc » et « BCMD » afin d'effectuer une première sélection des avis mentionnant une ou plusieurs bases du SNDS.

Sur les 173 avis évalués par la CEESP au 31 décembre 2021 :

- 13 contenaient le mot-clé CépiDc
- 15 contenaient les mots-clés SNIIR-AM, SNIIR, ou SNIIRAM et 21 le mot-clé DAMIR
- 117 contenaient le mot-clé PMSI
- 19 contenaient le mot-clé EGB
- 8 contenaient le mot-clé SNDS
- Les mots-clés « BCMD », « HDH », « Health data hub » et « DCIR » ne faisaient pas remonter de résultats pertinents

Tous ces avis ont ensuite été étudiés un par un afin de voir si le mot-clé retrouvé correspondait à une utilisation effective de la base de données :

- Ont été exclus tous les avis ne faisant pas mention d'une réelle utilisation de la base pour obtenir des données utiles à l'évaluation médico-économique (mot clé uniquement retrouvé dans les abréviations ou dans les références, dans une phrase faisant mention de l'impossibilité d'utiliser la base, dans les commentaires ou questions de la HAS).
- Ont été inclus tous les avis mentionnant l'utilisation effective des bases du SNDS et/ou d'une étude de la littérature menée sur l'une de ces bases pour renseigner certaines données du modèle.

Les étapes de sélection successives des avis d'efficience sont présentées ci-dessous.

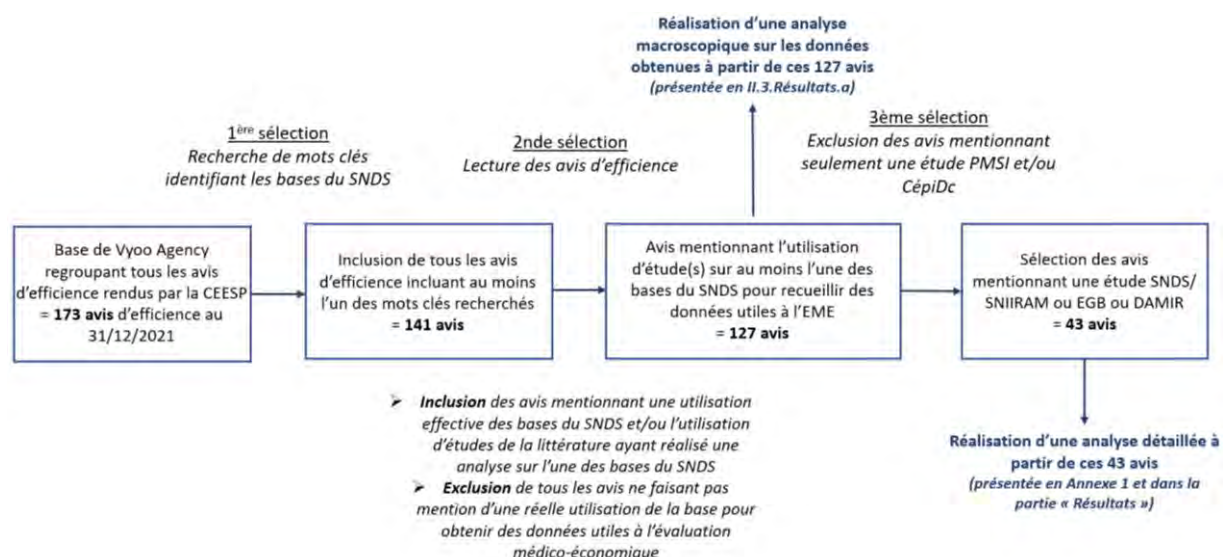


Figure 3 : Schéma représentatif des différentes étapes de sélection des avis d'efficacité

Des premiers résultats macroscopiques ont été obtenus à partir des avis citant au moins une des bases du SNDS (127 avis) et sont présentés dans la première partie des résultats. Ils apportent une vision d'ensemble sur l'utilisation de ces bases.

Il a ensuite été choisi de ne présenter dans le détail que les avis portant sur le SNDS-SNIIRAM (ou échantillons de ces bases, en particulier l'EGB et le DAMIR), et d'exclure les avis portant sur le PMSI et/ou le CépiDc seuls, le SNDS permettant d'avoir une valeur ajoutée et de s'intéresser à la fois aux parcours des patients à l'hôpital et en ambulatoire. Pour l'analyse approfondie des résultats, l'idée était donc de dépasser le PMSI et le CépiDc seuls, ces bases existant depuis assez longtemps, et de voir l'apport que représente le SNDS, notamment pour étudier ce qu'il se passe en ville, cela étant plus difficile que d'étudier seulement les parcours hospitaliers.

Pour structurer la recherche et la restitution des résultats, un tableau a été construit avec :

- Des informations générales concernant le produit évalué : nom du produit, dénomination commune internationale (DCI), type d'intervention (médicament, dispositif médical ou vaccin), laboratoire, motif de la demande, indication et aire thérapeutique, date de l'évaluation par la CEESP
- Des informations générales concernant la/les base(s) utilisée(s) : nom de la base (PMSI, EGB, SNIIRAM...) et année(s) de la base utilisée(s)
- Des informations sur le type de données recueillies grâce à ces bases : données épidémiologiques, consommation de soins, postes de coûts mesurés et valorisés, informations utiles pour la modélisation médico-économique...
- Des informations sur l'acceptabilité de ces données par la CEESP : présence et type de réserves émises en relation avec l'utilisation du SNDS, questions sur ces données lors de l'échange technique, demande de données complémentaires en vie réelle

Du fait de cette méthodologie axée sur l'étude des avis de la CEESP, nous sommes restés sur l'évaluation médico-économique des produits de santé en France, quels qu'ils soient (médicaments, dispositifs médicaux, vaccins), mais il est important de relever que ces bases de remboursement peuvent aussi être utiles pour l'évaluation économique des programmes de santé publique et d'organisation des soins.

3) Résultats

A) Résultats macroscopiques

En considérant l'ensemble des avis où au moins l'une des bases du SNDS était mentionnée, certains résultats d'ensemble ont pu être dégagés.

Au total, **127 avis** de la CEESP mentionnaient la réalisation/l'utilisation d'une étude sur au moins l'une des bases du SNDS, dont une majorité uniquement sur les données du PMSI (82/127 soit 64,5%). Parmi ces 127 avis, **43** faisaient mention d'une étude **SNIIRAM-SNDS ou EGB ou DAMIR (extractions du SNIIRAM)** à proprement dite. L'analyse de ces 43 avis est présentée en Annexe 1.

L'**EGB** était légèrement plus utilisé (mention dans **19 avis**) par rapport au **SNDS/SNIIRAM (16 avis)**, cela pouvant s'expliquer par sa plus grande facilité d'accès et d'exploitation (le travail de data management est plus facile et plus rapide sur un échantillon). L'utilisation du **DAMIR** était mentionnée dans **17 avis**.

La base la plus utilisée était de loin le **PMSI** (mention dans **95 avis^e**), du fait de son ancienneté, de sa facilité d'accès, et de son exploitation qui est maintenant bien maîtrisée par les sociétés spécialisées dans ces études. Le **CépiDc** quant à lui était utilisé pour renseigner des données de mortalité dans **13 dossiers**.

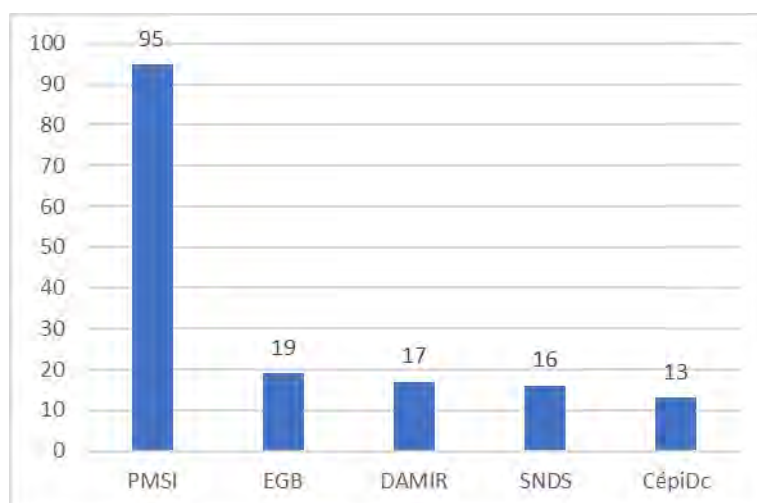


Figure 4 : Nombre d'avis d'efficacité mentionnant l'utilisation des différentes bases/extractions du SNDS

73% des avis rendus par la CEESP (127/173) au 31 décembre 2021 faisaient référence à l'utilisation d'au moins l'une des bases du SNDS.

Certaines caractéristiques spécifiques de ces avis ont ensuite pu être étudiées.

Tout d'abord, le type d'intervention évalué était majoritairement des **médicaments** (102/127 soit **80%**), puis des **dispositifs médicaux** (19/127 soit **15%**) et des **vaccins** (6/127 soit environ **5%**).

^e Ce chiffre est plus important que les 82 avis mentionnant le PMSI seul, car certains dossiers d'efficacité peuvent utiliser à la fois des données d'une étude sur le PMSI et d'une étude sur une autre base du SNDS (par exemple deux études de la littérature différentes). A noter que quand le PMSI de l'EGB ou du SNDS était utilisé, alors une seule étude EGB ou SNDS était comptabilisée.

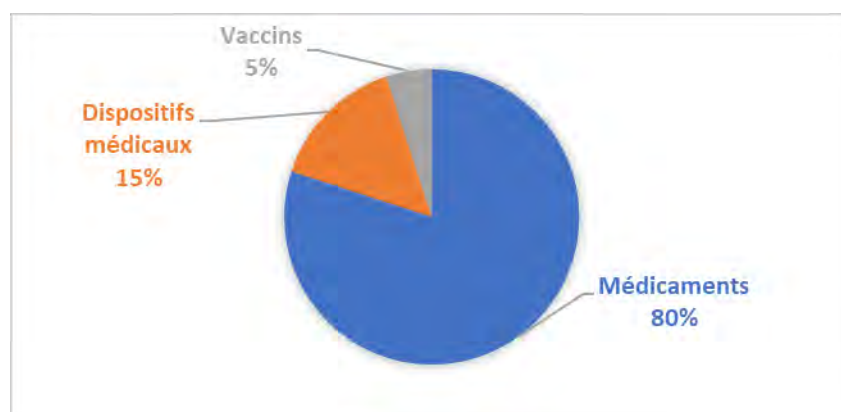


Figure 5 : Types d'interventions évaluées dans les dossiers médico-économiques utilisant les données du SNDS

Par ailleurs, une majorité des avis concernaient l'évaluation de stratégies thérapeutiques en **oncologie** (67 avis – **53%**), en **cardiologie** (17 avis - **13%**), puis en **infectiologie** (13 avis - **10%**), et en **maladies rares** (13 avis - **10%**). Les 14% restants concernaient d'autres aires thérapeutiques variées (endocrinologie, dermatologie, immunologie...).

Bien que ces aires thérapeutiques soient les principales observées, quelle que soit la base utilisée, certaines variations ont pu être observées et tiennent au contenu intrinsèque des bases : en effet, le PMSI ne couvre que les prises en charge à l'hôpital, alors que le SNDS-SNIIRAM (et échantillons associés) contient aussi les prises en charge ambulatoires. L'EGB étant un échantillon, il ne permet pas d'étudier les maladies à faible prévalence comme les maladies rares, ce sera donc le SNDS qui sera choisi dans ces cas-là pour mener une étude (pour l'évaluation d'un médicament orphelin par exemple).

Si nous nous intéressons maintenant à l'évolution du nombre d'avis mentionnant l'utilisation des données d'une des bases du SNDS, nous pouvons voir que la tendance va vers une stabilisation autour de 12-13 avis évalués par la CEESP par an en 2020/2021. En faisant un focus sur les avis faisant référence à une étude SNDS-SNIIRAM ou EGB ou extraction DAMIR (exclusion des dossiers utilisant seulement le CépiDc et/ou le PMSI), nous pouvons observer une progression en dent de scie, se stabilisant à 6 avis évalués/an depuis 2019, ce qui représente une augmentation par rapport à 2014 (1 seul avis). Il est important de noter que ce dernier graphe n'a été construit que sur la base des 43 avis disponibles, et qu'il sera nécessaire de réévaluer ces tendances dans les années futures.

Les industriels ayant eu accès à ces bases à partir de 2013, le temps de la réalisation d'une étude SNDS pour obtenir des données, de la soumission à la HAS du dossier économique et que celle-ci rende un avis, peut expliquer les pics observés en 2015 (Figure 6) et 2016 (Figure 7). De plus, la création du SNDS en 2016 et la considération du même laps de temps d'environ 2 à 3 ans entre la réalisation d'une étude et l'évaluation par la CEESP peut expliquer le pic observé en 2018-2019 sur les deux courbes.

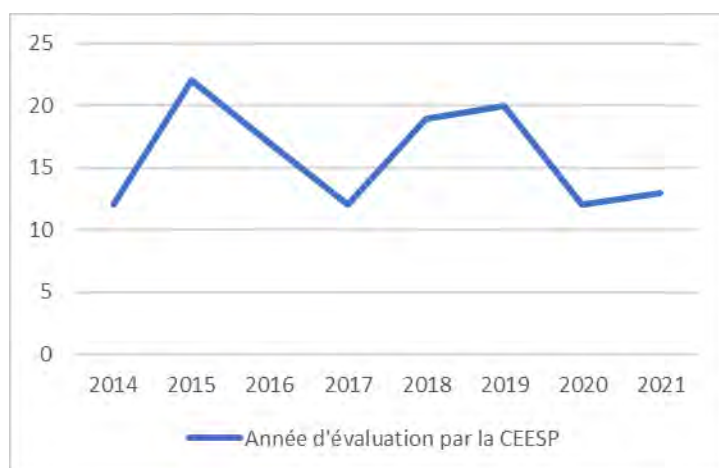


Figure 6 : Evolution du nombre d'avis faisant référence à l'utilisation d'au moins l'une des bases du SNDS

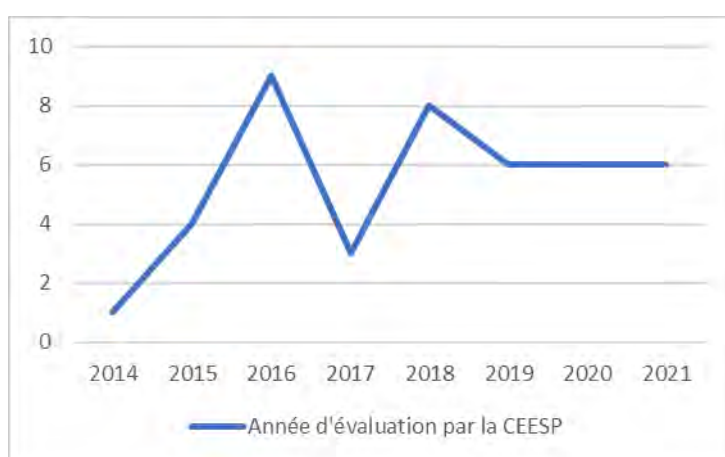


Figure 7 : Evolution du nombre d'avis faisant référence à une étude SNDS-SNIIRAM ou EGB ou extraction DAMIR (exclusion des avis mentionnant seulement une étude PMSI et/ou CépiDc)

Pour finir, le motif de la demande d'évaluation était majoritairement des **primo-inscriptions** (72 avis sur 127, soit **57%**), puis des **extensions d'indications** (35 avis sur 127, soit **27,5%**), des **réévaluations** (12 avis sur 127, soit **9,5%**) et des **demandes de renouvellement d'inscription** (8 sur 127, soit **6%** environ).

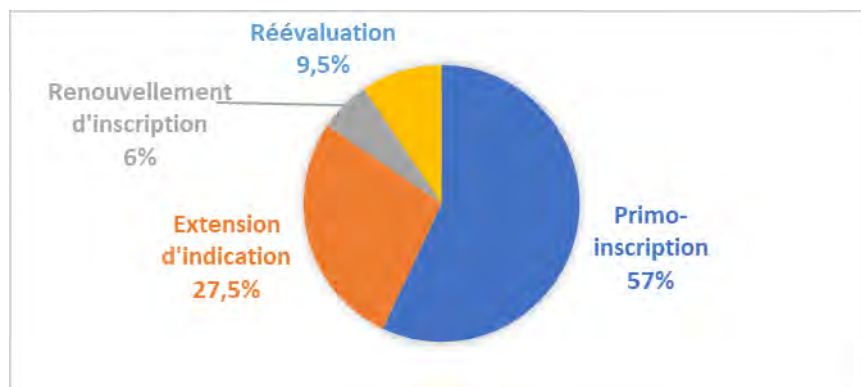


Figure 8 : Motifs des demandes d'évaluation dans les dossiers médico-économiques utilisant les bases du SNDS

Nous allons maintenant étudier de façon plus approfondie les avis mentionnant l'utilisation du SNDS, et voir dans quelle mesure ils permettent de renseigner des informations pour l'évaluation de l'efficience et de l'impact budgétaire. Pour chaque type de données, des exemples tirés des avis économiques étudiés (Annexe 1) seront présentés.

B) Épidémiologie et santé publique

I – Point sur les algorithmes d'identification

Il faut, pour étudier des questions épidémiologiques ou économiques, pouvoir tout d'abord identifier les patients atteints de la pathologie d'intérêt dans les bases. Pour cela, des algorithmes d'identification des pathologies sont construits^f grâce à plusieurs codes (NABM pour les actes de biologie médicale, CIP et UCD pour les médicaments en ville et à l'hôpital respectivement + classification ATC en fonction des organes cibles et des propriétés des médicaments, LPP pour les dispositifs médicaux, GHM/GHS correspondant aux différents types de séjours retrouvés dans le PMSI, codes CIM-10 pour les DP/DR/DAS et les ALD, CCAM et NGAP pour les consultations et actes médico-techniques), qui ensemble, visent à identifier l'ensemble des patients atteints de la pathologie étudiée. La sélection des séjours à l'hôpital /des patients selon l'indication est validée par des experts lors de comités scientifiques, et la sensibilité et la spécificité de l'algorithme sont alors étudiées en fonction des éléments épidémiologiques déjà connus de la maladie.

Par exemple, dans l'étude MELISSA menée par BMS et HEVA³⁰, citée dans les avis d'efficience de Yervoy (*évalué le 13/09/2016 par la CEESP*), d'Opdivo (*évalué le 13/01/2016*) et de Mekinist en association au Tafinlar (*évalué le 22/03/2016*), les patients atteints de mélanome avancé ou métastatique ont été identifiés entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013 dans les bases du PMSI MCO/SSR/HAD afin d'estimer le coût moyen par patient-année des hospitalisations liées au traitement du mélanome. Pour cela, les patients incidents hospitalisés ont été inclus quand ils avaient un mélanome malin (identifié grâce au code CIM-10 C43 comme DP/DR/DAS), et au moins une métastase (codes CIM-10 C77, C78 ou C79 comme DP/DR/DAS), ainsi qu'aucune session de chimiothérapie dans les deux ans précédant l'inclusion. Ont été exclus les patients ayant un autre code de tumeur primaire (car impossible de savoir si la métastase était due au mélanome ou à l'autre tumeur primaire) sauf si de l'ipilimumab ou de la fotemustine étaient administrés - en l'absence d'une tumeur cérébrale maligne (code CIM-10 C71). Ont aussi été exclus les séjours à l'hôpital non reliés au mélanome, si l'on se base sur les codes CIM-10 évoqués précédemment et validés par les experts.

Une fois les patients atteints de la pathologie d'intérêt identifiés dans les bases, un certain nombre d'éléments essentiels à l'évaluation économique peuvent être étudiés. Nous allons commencer par détailler dans cette partie les éléments relatifs à l'épidémiologie. En effet, la notion de fardeau de la pathologie peut faire référence à un fardeau économique, mais aussi

^f La CNAM publie régulièrement des mises à jour d'algorithmes de repérage qu'elle utilise pour la cartographie des pathologies (fiches pathologies publiées sur le site ameli.fr). Par ailleurs, le réseau ReDSiam a aussi pour mission de développer et de mettre à disposition des algorithmes et le HDH a récemment lancé un appel à manifestation d'intérêt pour le développement d'algorithmes et leur validation au vu de leur importance pour mener à bien des études sur ces bases de données (projet BOAS : Bibliothèque Ouverte d'Algorithmes en Santé).

à un fardeau épidémiologique et sociétal. Sur les 43 avis analysés, **60,5 %** (soit 26 avis) utilisaient le SNDS pour renseigner des données épidémiologiques.

II - Prévalence et incidence

Après avoir identifié les patients porteurs de la pathologie d'intérêt dans les bases, il est alors possible d'estimer sa prévalence et son incidence dans la population.

La prévalence prend en compte tous les cas porteurs d'une maladie dans une population à un moment donné, qu'ils soient nouveaux ou anciens, il peut donc être nécessaire de remonter sur une période plus ou moins longue dans les bases pour l'estimer : par exemple si la maladie est traitée de façon discontinue, pour être sûr de capter tous les patients porteurs de la pathologie.

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie observés sur une période donnée. Elle est déterminée de façon approchée dans les bases grâce à l'identification de la prise en charge d'un premier événement lié à la maladie. Il faut alors définir en amont quels sont les éléments que l'on cherche et qui sont le plus spécifiques de la maladie possible, ainsi que la période considérée.

Dans l'avis économique de Vindaqel (*évalué le 17/11/2020 par la CEESP*), l'étude ePACT³¹ a permis d'estimer la prévalence de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) – maladie orpheline – en France entre 2011 et 2017 chez les personnes de 50 ans et plus, après les avoir identifiées grâce à un algorithme spécifique dans le SNDS. L'étude a aussi permis d'estimer l'incidence, de décrire les caractéristiques des patients, l'histoire naturelle de la maladie et les ressources consommées. Pour le calcul de l'incidence, les patients de plus de 50 ans ayant eu un diagnostic d'ATTR-CM entre 2011 et 2017 ont été comptabilisés. Ce diagnostic était considéré établi lorsqu'un code CIM 10 E83 d'amylose était codé lors d'un séjour hospitalier, d'une ALD ou d'une cause médicale de décès, et que le patient présentait en plus une pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, trouble du rythme ou de la conduction, cardiomyopathie).

Notons cependant que la date du diagnostic de la maladie peut être difficile à établir, notamment quand il n'induit pas de prise en charge spécifique pouvant être repérée dans le SNDS²⁵.

III - Mortalité

Les données du CépiDc-INSERM permettent d'avoir des données relatives au nombre de décès annuels en France attribuables à une pathologie d'intérêt (causes immédiates, intermédiaires et associées), d'étudier l'évolution de la mortalité liée à cette maladie, ainsi que les caractéristiques des patients au décès et les taux de mortalité suite à certains événements d'intérêt.

Le croisement du CépiDc avec le PMSI d'abord, puis son chaînage au SNDS ensuite, permet de suivre les parcours des patients jusqu'au décès. Il est d'ailleurs mentionné dans le guide méthodologique de la HAS publié en juin 2021³² que « *si l'évènement d'intérêt principal est un décès, le statut vital des patients perdus de vue doit toujours être scrupuleusement recherché auprès de l'état civil de la commune de naissance du patient ou par recoupement avec le registre national des causes de décès français (Inserm – CépiDc)* ».

Dans l'avis de Rotarix en primo-inscription (*évalué le 22/07/2014*), les estimations issues du croisement de la base du PMSI et de celle du CépiDc ont par exemple permis au HCSP de constater une diminution significative du nombre de décès liés aux gastroentérites aiguës à rotavirus entre 1999 et 2010. Un autre exemple est retrouvé dans les avis d'Opdivo, de Mekinist+Tafinlar et de Cotellic+Zelboraf dans l'indication mélanome métastatique, où le nombre de décès secondaires à un mélanome cutané recensés en France en 2012 a pu être estimé grâce au CépiDc. Pour les caractéristiques des patients au décès, l'âge médian au décès a par exemple été étudié dans le dossier de Zynteglo (*évalué le 11/02/2020*) chez les patients atteints de B-thalassémie dépendante des transfusions grâce à une étude SNDS menée de 2007 à 2016 sur 229 patients.

La surmortalité associée à une pathologie d'intérêt peut aussi être étudiée grâce au PMSI/CépiDc en comparaison aux tables de mortalité en population générale de l'INSEE. La surmortalité liée aux crises d'angio-oedèmes héréditaires a par exemple été estimée dans l'avis de Takhzyro (*évalué le 15/10/2019*) grâce à ces données.

IV - Caractéristiques des patients

Une fois la population identifiée dans la base, certaines caractéristiques des patients porteurs de la pathologie peuvent être étudiées comme l'âge, le sexe, le poids, la répartition enfant/adulte si l'indication s'y prête, la présence d'un statut particulier (CMUc, ALD, maladie professionnelle) ou certains indicateurs propres à la pathologie (par exemple en oncologie le nombre et le site des métastases au moment du diagnostic peuvent être repérés grâce à certains codes de GHM).

Dans l'avis de Consentyx (*évalué le 12/09/2015 dans l'indication psoriasis en plaques*), les auteurs ont considéré une étude SNIIRAM sur les patients pris en charge par un traitement systémique (dont les biothérapies) pour un psoriasis modéré à sévère. Les caractéristiques en termes d'âge, de genre et de poids des patients traités en France ont pu être comparées à celles de l'essai clinique : ils étaient en moyenne plus âgés (47,5 ans versus 45,0 ans), étaient plus souvent des femmes (42,0% versus 31,2%) et de poids plus faible (78,7 kg versus 85,9 kg). Par conséquent, les auteurs ont fait une analyse en scénario pour rendre compte de l'impact de ces différences sur les résultats en considérant l'âge moyen et la proportion de femmes de l'étude SNIIRAM.

Autre exemple dans l'avis de Zontivity (*évalué le 13/10/2015 en tant qu'antiagrégant plaquettaire*), où les caractéristiques des patients ont été étudiées et comparées à celles de l'essai TRA2P pour discuter de la représentativité de la population simulée par rapport à la population française (*sexe, âge, poids, délai moyen depuis l'IDM, ATCD de maladie artérielle périphérique, IDM ST+/ST inconnu, intervention coronarienne percutanée, pontage, hypolipidémiants*).

Il est intéressant d'observer que lorsqu'une étude sur le SNDS ou l'EGB était menée par l'industriel pour renseigner certaines données du modèle, la HAS pouvait demander lors des échanges techniques que cette étude soit aussi utilisée afin de valider les caractéristiques moyennes de la population simulée dans le modèle. Cela est illustré dans l'avis de Jardiance (*évalué le 13/09/2016 dans le diabète de type 2*) où la CEESP a demandé s'il était possible de « discuter de la possibilité d'utiliser des données de l'EGB plus récentes et sur un nombre de patients plus large pour renseigner ou valider les caractéristiques moyennes de la population simulée ». Cela peut aussi être mentionné dans les demandes de données complémentaires, comme dans l'avis d'Avastin (*dans l'indication cancer du col de l'utérus*) où la CEESP a estimé

que « *des données permettant de décrire les caractéristiques de la population cible de bevacizumab en France étaient nécessaires* ».

Par ailleurs, les caractéristiques des professionnels de santé ayant délivré des soins, des établissements de santé et des prescripteurs peuvent être étudiées grâce au SNDS.

V - Estimation de populations cibles et rejointes de traitements

La HAS définit la population cible comme « *l'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission [de la transparence] estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles* », c'est-à-dire la population éligible à une indication remboursée de l'intervention étudiée et susceptible d'être traitée. Il est ici question de la population cible et non pas de chiffres de ventes ou de parts de marché.

Dans le champ des dispositifs médicaux, l'avis d'efficience d'UrgoStart (*pansement pour l'ulcère veineux de la jambe évalué le 13 novembre 2018*), mentionne la réalisation d'une étude sur le SNIIRAM 2012 pour estimer la population cible, c'est-à-dire dans ce cas le nombre et le taux de patients traités pour un UVJ. De même pour Kadcyra (*évalué le 11 mars 2014*), où une analyse du PMSI MCO 2008-2011 a permis d'identifier une cohorte de patientes prises en charge pour un cancer du sein au stade métastatique et ayant reçu un traitement par trastuzumab (étant donc HER2+), afin d'estimer une population cible.

Le SNDS peut aussi permettre l'estimation du taux de croissance moyen annuel de la population cible afin de le renseigner dans l'analyse d'impact budgétaire, d'estimer des populations cibles prévalentes ou incidentes (*voir partie précédente sur la prévalence et l'incidence*).

Tant que le traitement n'est pas sur le marché, seule une population cible peut être estimée avec ces bases, mais après commercialisation, des études sur le SNDS (ou plus largement des études de vie réelle) peuvent aussi permettre l'estimation de la population rejointe, c'est-à-dire la population qui est effectivement traitée par l'intervention en vie réelle. Cette population rejointe peut aussi être tirée des bases lors de réévaluations pour étudier le différentiel entre populations cible et rejointe (exemple du renouvellement d'inscription du contraceptif Nexplanon, *évalué le 15/09/2015*). Le taux annuel de patients traités par population de l'indication peut être estimé en partie grâce aux bases (exemple dans le dossier d'efficience d'Ocrevus, *évalué le 9/10/2018*).

VI - Description des traitements et des parcours de soins

Le SNDS étant une base de données de remboursement, les dates de prescription (si suivies d'une délivrance) ainsi que les dates de **délivrance des traitements remboursés par l'AMO** sont disponibles. Cela permet de décrire les traitements des patients et les parcours de soins. Des approches fondées soit sur la délivrance maximale (le traitement supposé pris par le patient est celui de la prescription délivrée comportant le plus de produits sur la période), soit sur une approche cumulée (le traitement supposé pris par le patient correspond à l'ensemble des traitements prescrits sur la période) ont été développées en ce sens. Les **données de prescription** des autres traitements dans l'indication étudiée peuvent être éventuellement étudiées (exemple du dossier d'efficience d'Aimovig, *évalué le 12/02/2019*).

Notons que les **parcours de soins**, en plus d'inclure les traitements remboursés, peuvent aussi prendre en compte de façon plus large le suivi médical, les trajectoires

intrahospitalières et autres prises en charges. Les caractéristiques des séjours à l'hôpital peuvent notamment être étudiées grâce au PMSI.

Par exemple, pour le traitement Zontivity (*antiagrégant plaquettaire évalué par la CEESP le 13/10/2015*), une étude EGB a été menée par l'industriel sur les données de 2007 à 2011 en identifiant les patients adultes sortant d'hospitalisation pour infarctus du myocarde sans accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire (codes CIM-10 I210-I214, I219-I222) et a permis d'estimer que 8% des patients en sortie d'hospitalisation recevaient de l'acide acétylsalicylique (AAS) en monothérapie et 33,7% étaient traités par AAS en association au clopidogrel.

Pour le traitement Zytiga, prescrit dans le cancer métastatique de la prostate hormonosensible, il est mentionné dans l'avis de la CEESP du 10/07/2018 que l'étude de *Scailteux et al.*³³ a permis de décrire les traitements par suppression androgénique prescrits chez 35 118 patients incidents entre 2010 et 2013 en France à partir d'une analyse du SNIIRAM. L'analyse a notamment permis d'estimer le **taux d'utilisation de ces traitements en pratique courante** et la **durée pendant laquelle le traitement est utilisé**, ainsi que **d'exclure de l'analyse les traitements peu utilisés** en pratique courante.

La **durée de traitement** peut ainsi être estimée pour des traitements déjà sur le marché et remboursés. Par exemple, dans l'étude ePACT³¹ précédemment mentionnée, la durée médiane de traitement dans une précédente indication de Vindaqel a été estimée grâce au SNDS. Cette durée de traitement ou maintien thérapeutique se mesure entre une date index correspondant à l'initiation d'un traitement et une date de fin correspondant à l'arrêt de toute délivrance du traitement (sur X mois) ou à l'arrêt de la classe thérapeutique auquel le traitement appartient. Ce maintien est évalué par une analyse de survie de Kaplan-Meier et les événements de censure correspondent à la fin de la période d'observation ou au décès du patient. Ces analyses peuvent être conduites pour comparer des traitements : le maintien peut alors être une mesure indirecte de l'efficacité, de l'acceptabilité et de la tolérance.

Par ailleurs, même si l'**observance** n'est pas directement décrite dans le SNDS, plusieurs tentatives d'approximation de cet indicateur à partir du SNDS ont pu être faites, notamment en utilisant le Medication Possession Ratio, défini par le rapport de la somme des jours de traitement délivrés sur la durée de la période d'intérêt, le tout multiplié par 100³⁴. Cependant, ces indicateurs sont très incertains et ne sont pas adaptés à tous les traitements et maladies (toutes les prescriptions ne sont pas achetées et l'achat ne veut pas dire consommation de soin), leur interprétation reste donc difficile. Les seuls indicateurs directement disponibles dans le SNDS sont la régularité des dates de délivrance, les quantités de produits de santé délivrés, ainsi que la durée entre la première et la dernière date de délivrance observée.

Ainsi, ces bases permettent d'en savoir plus sur l'épidémiologie de la population d'intérêt et peuvent représenter une source indispensable pour documenter ces éléments dans les dossiers médico-économiques, notamment dans le cas des maladies rares. Elles ouvrent un champ immense de possibilités pour les études à visée de santé publique.

C) Consommation de soins et coût associé à la maladie ou à certains évènements

Les bases du SNDS sont également utiles pour mener des études de type « *cost-of-illness* » ou « *burden of disease* », qui s'intéressent aux ressources mobilisées pour la prise en charge des patients atteints de la pathologie en question. Sur les 43 avis analysés, **86%** (soit 37 avis) utilisaient le SNDS pour renseigner certaines consommations de ressources et coûts associés.

Pour conduire une étude de coût, il est nécessaire, comme pour les études à visée épidémiologique, d'identifier les patients dans la base en premier lieu, puis de recueillir les données de consommation de soins, les valoriser, et enfin d'extrapoler les résultats lorsque l'étude est menée sur un échantillon (exemple de l'EGB).

I - Coûts directs et indirects

Le SNDS étant une base de remboursement des soins, seuls les coûts directs sont valorisés à partir de ces bases dans la majorité des cas^g.

Les coûts directs médicaux^h sont ceux qui sont principalement étudiés grâce aux bases du SNDS : ce sont les postes de coûts associés aux traitements et à l'administration, aux soins ambulatoires et au suivi du patient (examens biologiques, actes radiologiques, consultations médicales et paramédicales), ainsi qu'aux hospitalisations. Nous pouvons d'ailleurs voir dans l'Annexe 2, où sont présentés quelques-uns des derniers avis d'efficience publiés n'utilisant que le PMSI et/ou le CépiDc, que le PMSI, quand il est utilisé seul, est principalement utilisé pour estimer des coûts moyens liés à des prises en charge hospitalières. Le SNDS, de par la richesse des données disponibles, permet un suivi des patients tout au long de leur parcours de soins, offrant ainsi la possibilité d'identifier les consommations de ressources à la fois dans la sphère hospitalière, mais aussi ambulatoire. L'identification, la mesure et la valorisation de ces coûts directs médicaux sont développées dans la partie III - *Postes de coûts unitaires identifiés, mesurés et/ou valorisés grâce au SNDS*.

De plus, des coûts directs non médicaux tels que les **coûts de transports** remboursés par l'assurance maladie (dans le cas d'Affections Longues Durées par exemple) peuvent être calculés grâce à l'identification d'évènements d'intérêt dans la base. Le nombre d'allers-retours à l'hôpital (pour les EI entraînant une hospitalisation, les administrations de traitements et consultations réalisées à l'hôpital) ou d'allers simples (associés à la fin de vie) peut être retrouvé dans le PMSI et valorisé grâce à d'autres sources. Par exemple, le rapport de la Cour des comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale présente les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la sécurité sociale

^g C'est d'ailleurs ce qui a été retrouvé dans la revue de la littérature de Bouée-Benhamiche et al (2020), portant sur les évaluations économiques de médicaments anticancéreux basées sur les données de bases médico-administratives : sur les 12 articles sélectionnés, seule une étude analysait des coûts indirects. Les coûts directs mesurés incluaient les coûts d'acquisition et d'administration du traitement, les coûts de suivi, de dispensation, ambulatoires, la gestion des évènements indésirables et les séjours à l'hôpital.

^h Pour rappel, les coûts directs médicaux sont les ressources du secteur sanitaire utilisées pour le traitement (consultations, examens, médicaments, hospitalisations...), les coûts directs non médicaux sont les ressources non sanitaires utilisées pour le traitement (transports, aménagement du logement, aide-domestique, services sociaux), et les coûts indirects sont liés au temps perdu du fait de la maladie (perte de productivité).

pour une année donnée et permet de déduire le coût moyen d'un trajet aller-retour, et le site ameli.fr peut aussi être utilisé (tarifs selon le mode de transport).

Le coût moyen d'un trajet, avec dépassement en fonction du type de véhicule utilisé (ambulance, VSL, taxis) et la répartition des différents modes de transports remboursés, peut aussi être estimé grâce à des extractions du SNIIRAM comme la base Open DAMIR.

Dans l'avis de Lutathera (*évalué le 22/05/2018*), un coût moyen de transport a été estimé pour chaque injection de Lutathera et pour chaque EI entraînant une hospitalisation à partir des données de l'Open Damir 2004 et des tarifs extraits du site AMELI (€/km parcouru, distance moyenne domicile-hôpital, répartition des modes de transports). Le taux de recours au remboursement des coûts de transport dans le cancer est issu du rapport de la Cour des comptes 2012.

Autre exemple dans l'avis d'Opdivo (*évalué le 07/11/2017*) où pour les molécules dont l'administration se fait à l'hôpital, un rapport de la HAS mentionnait que 36% seulement des patients en ALD cancer étaient remboursés de leur transport. Pour ces patients, une étude EGB a été utilisée pour estimer le coût moyen d'un aller-retour et ce coût a été appliqué à chaque aller-retour à l'hôpital pour l'administration des traitements et en cas de survenue d'un événement indésirable nécessitant une hospitalisation.

D'autres coûts directs non médicaux tels que l'aménagement du logement ou la présence d'une aide-domestique ne peuvent pas être évalués grâce au SNDS.

Certains coûts indirects sont parfois aussi pris en compte dans les études SNDS comme les **arrêts maladie, les indemnités journalières et les pensions d'invalidité**. Cependant, d'autres coûts indirects tels que les pertes de salaires des aidants et la perte de productivité au travail pour ceux qui continuent à travailler ne peuvent pas être pris en compte. Il est par d'ailleurs toujours nécessaire de recourir à des données complémentaires (comme le PIB/tête d'actif/jour) pour estimer ces coûts indirects.

Dans l'avis d'efficacité d'Ocrevus (*évalué le 09/10/2018*), une étude réalisée par l'industriel sur l'EGB de 2012 à 2014 a permis d'évaluer le coût de la maladie en comparant des cohortes appariées avec et sans sclérose-en-plaques (CIM-10) sur 3 items : indemnités journalières, pensions d'invalidité et pertes de productivité, en utilisant une approche par le capital humain selon le PIB journalier par capita.

Notons que les coûts dits intangibles, qui correspondent aux coûts humains et psychologiques (toutes les pertes de bien-être et de qualité de vie) ne sont pas valorisables à partir du SNDS.

Dans son guide méthodologique, la HAS recommande de prendre en compte dans l'analyse de référence uniquement les coûts directs, qui sont estimables en partie grâce au SNDS. Cependant, pour certaines pathologies pouvant générer des coûts indirects importants, une valorisation de ces derniers peut être présentée en analyse complémentaire¹⁶.

II – Perspective(s) utilisée(s)

En 2020, une revue de la littérature de Bouée-Benhamiche³⁵ a mis en évidence que la plupart des études médico-économiques basées sur des données de bases médico-administratives utilisaient une **perspective payeur**, de même que d'autres revues de la

littérature similaires sur les DVR au sens large (*Gansen et al, 2018*³⁶ ; *Parody-Rua et al, 2020*³⁷ ; *Kevin Lu et al, 2021*³⁸). Si l'on s'intéresse spécifiquement au SNDS, un précédent travail de revue de la littérature mené sur les études SNDS publiées en France³⁹ a permis de montrer que 47% utilisaient une perspective Assurance Maladie (payeur), 35% une perspective collective et 9% présentaient les deux (*les 9% restant étaient NR dans les articles*).

Pour les dossiers à destination de la CEESP, la perspective recommandée pour l'analyse d'impact budgétaire est la perspective assurance maladie obligatoire et pour l'analyse de l'efficience la perspective collective, incluant alors en plus les restes à charges (patients +/- AMC)¹⁶.

Pour l'AIB, les bases permettent de renseigner directement les consommations de soins présentées au remboursement dans la perspective AMO. Pour l'évaluation de l'efficience, l'étude SNDS peut être menée de façon à considérer une perspective collective dans la mesure des ressources consommées et des coûts. Les restes à charge, composés d'une part opposable et d'une part de liberté tarifaire, peuvent être documentés¹⁵ :

- Grâce au SNDS : exemple de la **base RAC** (pour *Restes à Charge*) de la DREES qui est construite par appariement du DCIR simplifié (données sur les soins en ville et en établissements privés) au PMSI (données sur les soins en établissements publics) – qui sont 2 bases du SNDS. Cette base contient des informations sur les caractéristiques individuelles des consommateurs (âge, sexe, lieu de résidence, statut ALD, CMU-C et ACS) et des indicateurs de dépense et de remboursement (montant de la dépense, base et taux de remboursement, dépense remboursée par l'AMO et montant payé par l'assuré, RAC AMO avec distinction de la partie opposable et de la liberté tarifaire – les honoraires des médecins libéraux sont notamment disponibles dans le SNDS et les ROSP sont tracéesⁱ, et les participations supplémentaires prises en charge par le public dans le cadre de la CMU-C ou de l'AME par exemple).
- Les restes à charges dans les établissements de santé publics peuvent être estimés en partie grâce au **PMSI** et à d'autres sources publiées⁴⁰ :
 - o Ils comprennent le **forfait journalier hospitalier** : participation à l'hébergement dont le montant est fixé par arrêté ministériel,
 - o le **ticket modérateur** ou **participation forfaitaire** : participation aux prestations de soins dont 0 à 20% sont à la charge du patient en fonction de son profil, du type d'acte et de la nature de l'assurance
 - La part remboursée par l'AMO est calculée à partir des **tarifs nationaux de prestations attribués à chaque séjour** dans le cadre de la T2A (GHS en MCO, GHT en HAD, GME en SSR)
 - Le ticket modérateur est calculé à partir du **tarif journalier de prestation** multiplié par la **durée du séjour**
 - La participation forfaitaire dépend de l'année et est fixée par **décret**
 - o et d'éventuels **dépassements d'honoraires** (qui n'apparaissent pas dans le PMSI, mais dans le **DCIR** – en effet, la cotation des actes réalisés ainsi que l'intégralité des honoraires demandés sont indiqués sur les feuilles de soins remontant à l'assurance maladie). Ces dépassements, dans le cadre de

ⁱ D'autres formes de rémunération dont peuvent bénéficier les médecins libéraux ne sont pas nécessairement toutes tracées dans le SNDS cependant.

consultations chez le médecin généraliste, chez des spécialistes ou auxiliaires médicaux, peuvent aussi être issus de la base **Open DAMIR** (*exemples dans les avis de Takhzyro, 15/10/2019 ; d'Imbruvica, 14/06/2016 ; et de Tegsedi 14/05/2019*)

- o Remarque : certains actes et frais sont pris en charge à 100%, et certaines personnes – en raison de leur situation ou de leur état de santé – peuvent bénéficier d'un remboursement total du ticket modérateur et de la participation forfaitaire (ALD par exemple)

- Grâce à **d'autres sources de données** comme AMELI : en effet, l'estimation des restes à charges effectuée dans le SNDS par différence entre montants présentés au remboursement et montants remboursés est restreinte (bien que le RAC après AMO et prise en compte des participations supplémentaires soit calculable, le RAC après AMC ne l'est pas encore). Cette manière de calculer, utilisée par la CNAM, minore de façon non négligeable les restes à charges, car elle ne prend pas en compte les dépenses non présentées au remboursement, qui peuvent être nombreuses selon ce que l'on considère comme entrant dans le champ de la santé.

Un exemple est présenté dans l'avis de Cosentyx (*psoriasis en plaque, évalué le 15/09/2015*) où le SNIIRAM a permis d'obtenir le nombre de consultations réalisées par les dermatologues en 2013 et le montant total des dépassements, et ainsi de calculer un montant moyen de dépassement d'honoraire pour les consultations avec un dermatologue qui a été pris en compte dans le coût du bilan initial.

Dans l'avis de Keytruda pour l'indication carcinome épidermoïde tête et cou (*évaluée le 16/07/2020*), une étude menée sur l'EGB entre 2009 et 2015 a permis d'étudier les coûts moyens associés à la prise en charge des Els selon une perspective collective. Ces coûts estimés ont pu directement être utilisés dans l'analyse de l'efficience, mais pour valoriser ces événements dans l'AIB, un coefficient correspondant au ratio des coûts de production sur les tarifs des GHS (0,98) a été appliqué pour tenir compte du changement de perspective (assurance maladie).

Comme nous l'avons vu précédemment, les avis rendus par la CEESP mentionnant l'utilisation de données du SNDS concernent majoritairement des pathologies avec des fardeaux économiques importants pour l'Assurance Maladie, qui sont souvent prises en charge à l'hôpital et/ou dans le cadre d'une ALD. Dans ces cas particuliers, toutes les consommations de soins en rapport avec la pathologie traitée sont remboursées par l'AMO et ainsi, la perspective collective et AMO sont identiques³⁹.

A titre d'exception, dans l'avis d'Aimovig (*médicament traitant la migraine sévère*), une analyse économique a été menée sur l'EGB 2015 dans une **perspective sociétale** pour comparer les coûts de consommation de soins entre les cas et un groupe contrôle. Cette pathologie pouvant avoir un impact sociétal important, le choix de cette perspective était dans ce cas justifié.

III - Postes de coûts unitaires identifiés, mesurés et/ou valorisés grâce au SNDS

Les postes de coûts les plus souvent estimés grâce au SNDS dans les dossiers économiques sont présentés dans cette partie. Elle n'a cependant pas une visée exhaustive, et d'autres coûts ont pu être mesurés grâce au SNDS (voir Annexe 1).

➤ Coût d'administration des traitements à l'hôpital

Il est possible d'estimer le coût d'administration des traitements à l'hôpital, comme celui des chimiothérapies en intraveineuse, ou d'autres types de thérapies associées à un code de GHM spécifique.

Pour estimer le coût d'administration des chimiothérapies à l'hôpital, il est possible d'identifier les séances grâce aux GHM d'intérêt (ex : GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »). On recherche dans le PMSI les séjours correspondants en limitant l'analyse aux patients présentant le cancer étudié et on peut établir des moyennes pondérées (avec ajout ou non des coûts du produit s'il s'agit d'un produit sur la liste en sus). Le coût unitaire associé au GHM est la plupart du temps tiré de l'ENC^j. Cela peut aussi prendre en compte les différents lieux d'administrations (hospitalisation de jour, complète, à domicile par exemple).

Par exemple pour Keytruda dans l'indication carcinome épidermoïde tête et cou (évalué le 16/07/2020), le coût d'administration des chimiothérapies IV en hôpital de jour (HDJ) a été valorisé avec l'ENCC MCO 2016 et le PMSI 2019 grâce à l'identification d'un GHM spécifique.

Certains processus d'administration plus complexes peuvent aussi être étudiés, comme celui des CAR-T cells. Dans l'avis de Tecartus (*validé par la CEESP le 8/06/2021*) par exemple, le coût d'administration des traitements pour le bras Tecartus a été décomposé en plusieurs postes de coûts correspondant aux étapes successives de l'administration, associés à différents GHM : la leucaphérèse (GHM 28Z16Z), les thérapies de bridging (GHM 28Z07Z), le stockage hospitalier (référentiel des actes de biologie hors nomenclature), la chimiothérapie lymphodéplétive (pondération entre 5 GHMs différents, incluant un transport spécifique), l'injection de Tecartus (moyenne pondérée des coûts rapportés dans l'ENC des GHM 17M153 et 17M154) et la période de surveillance post-injection (le GHM initial d'administration couvre 15 jours d'hospitalisation répartis en SSR, HAD et retour à domicile). Cela permet donc potentiellement d'obtenir une granularité importante vis-à-vis du suivi de la prise en charge du patient.

Si le traitement nécessite que le patient se rende à l'hôpital à chaque administration, un coût de transport associé à l'administration peut être ajouté.

➤ Coût de suivi

Dans le SNDS-SNIIRAM, l'EGB et le DAMIR, les **coûts de suivi en ville** sont disponibles en plus des **coûts de suivi à l'hôpital**.

Par exemple dans l'avis d'Opdivo en association à Yervoy (*évalué le 15/10/2019*), l'étude de Maroun et al⁴¹ a permis d'estimer les **coûts de suivi hebdomadaires** grâce au SNIIRAM 2012-2014 pour les patients atteints de carcinome à cellules rénales (1L) avant et après la progression du carcinome. Les différents parcours de soins, séquences de traitement, consommations de soins et coûts associés à la prise en charge (consultations, soins

^j Les études nationales de coûts à méthodologie communes (ENCC) sont des enquêtes annuelles menées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) dans les établissements de santé publics et privés de MCO, SSR et HAD. Elles permettent de produire des référentiels de coûts, c'est-à-dire des coûts moyens nationaux par type de prestation de soin réalisée par les établissements de santé, qui se rapprochent des coûts de production hospitaliers. ENC = Etude Nationale des Coûts Source : atih.santé.fr

infirmiers, actes médicaux et imagerie, bilans biologiques, DMs, arrêts maladie, transports médicaux) ont été étudiés.

En fonction de la pathologie, ce suivi peut inclure le coût des consultations, soins infirmiers, actes médicaux et paramédicaux, dentaires, l'imagerie, les bilans biologiques, des tests spécifiques (tests de diagnostic ou de dépistage par exemple), dispositifs médicaux, arrêts maladie, transports médicaux, examens complémentaires, soins de support, et tout ce qui est jugé pertinent et en lien avec la maladie. Cela permet l'estimation des coûts de suivi en fonction des stratégies thérapeutiques considérées dans l'évaluation économique.

Le **coût des consultations médicales et paramédicales, ainsi que les honoraires associés** peuvent être estimés en ville et à l'hôpital (exemple de l'avis Keytruda du 10/07/2018, où l'EGB a permis l'estimation du coût des consultations entrant dans le coût de suivi, ou de l'avis Tegsedi du 14/05/2019 où ces estimations ont été réalisées grâce à l'Open Damir). La **fréquence des consultations en ville pour chaque type de médecin** (spécialistes / généraliste) peut aussi être étudiée. Pour le coût des consultations à l'hôpital, un coût de transport peut être estimé à partir du SNDS s'il est pris en charge par l'assurance maladie.

Une autre approche pour déterminer les **coûts de suivi attribuables à la pathologie** est présentée dans l'avis d'efficience de Praluent (*évalué le 12/04/2016*), où les consommations annuelles moyennes avant infarctus du myocarde puis pour la première année post-IM ont été déterminées grâce à une étude EGB entre 2007 et 2011. La différence entre ces deux consommations annuelles a ensuite permis d'estimer le coût de suivi de la première année post-IMM attribuable à la pathologie.

➤ **Coût d'hospitalisation**

Le coût moyen de l'hospitalisation peut être obtenu grâce à l'identification des séjours d'intérêts dans le PMSI (identification des différents GHM, répartition du nombre de séjours par GHM, par type de séjour et type d'établissement -privé ou public par exemple, mesure de la durée moyenne des séjours) puis à la valorisation avec l'ENC en fonction des répartitions des différents séjours et GHM identifiés. Certaines corrections sont effectuées : le coût moyen du séjour est estimé en excluant les coûts des produits financés en sus des GHS, qui sont ensuite ajoutés dans les bras des interventions concernées (application du prix revendiqué ou du prix publié au JO). Une analyse de sensibilité sur la base du prix réel moyen constaté dans le PMSI peut être présentée pour les traitements déjà commercialisés. De plus, les honoraires des cliniques privées sont à ajouter (ceux-ci peuvent être retrouvés sur Scan Santé par acte CCAM).

Dans le dossier économique de Praluent (*évalué par la CEESP le 12/04/2016*), les coûts pour chacun des 4 événements cardiovasculaires considérés dans le modèle ont été identifiés dans le cadre de l'estimation du coût de l'hospitalisation. La répartition observée dans le PMSI 2014 a été utilisée puis valorisée selon l'ENCC 2013, selon qu'il s'agisse d'un établissement privé ou public.

Le **taux d'hospitalisation** (ainsi que la **durée d'hospitalisation** pour chaque séjour), le **taux d'administration dans certaines unités de soins** (par exemple en soins intensifs) et le **taux de décès à l'hôpital** peuvent aussi être tirés de ces bases et sont utiles pour estimer les coûts liés à l'hospitalisation, à l'administration et aux soins de fin de vie. C'est ce qui a été fait dans l'évaluation d'Efluela (*vaccin antigrippal, évalué le 25/06/2020*) où les hospitalisations pour grippe avaient été au préalable identifiées dans le PMSI en utilisant

certaines codes de diagnostic (CIM-10 J09, J10 et J11 pour tous les diagnostics principaux, reliés ou associés d'une hospitalisation).

Bien que le PMSI permette d'étudier facilement les séjours publics, les séjours privés sont plus compliqués à analyser : en effet, la base contient des tables de facturation de ces séjours, mais il n'est pas certain qu'elles correspondent aux montants réellement facturés et remboursés par l'AMO. L'analyse des dépenses des établissements privés sera alors plutôt réalisée avec le DCIR/DCIRS qu'avec le PMSI. Pour les séjours dans le secteur médico-social et handicap, ils peuvent en partie être retrouvés dans le DCIR, mais l'information retrouvée n'est pas exhaustive et l'interprétation doit donc être prudente¹⁵.

➤ **Coût de passage aux urgences**

Bien que ce type de coût n'ait pas été directement tiré des bases SNDS par les industriels pour leurs dossiers d'efficience, la HAS mentionne dans l'avis de Rotarix (*évalué le 22/07/2014*) que les coûts des consultations en urgence peuvent être étudiés à partir du SNDS, qui permet d'extraire les passages aux urgences non suivis d'hospitalisations. En fonction du secteur de l'établissement, 2 modalités sont envisageables :

- Pour les établissements **publics**, le passage aux urgences est considéré comme une consultation externe des prestations hospitalières : l'information est alors disponible via le **PMSI** (prestation Accueil et Traitement des Urgences (ATU), forfaits de passage aux urgences) ;
- Pour les établissements **privés**, il n'existe pas d'activité externe et la consultation hospitalière est considérée comme du soin de ville libéral : l'information est alors disponible à partir des tables de prestations de **l'EGB** (ATU et FAU : Forfait Annuel des Urgences).

➤ **Coûts des soins palliatifs ou soins de fin de vie**

Les coûts associés aux soins de fin de vie ou palliatifs peuvent être estimés en identifiant les séjours dans le PMSI (GHM de soins palliatifs 23Z02T et 23Z02Z par exemple pour la partie MCO, groupes médico-économiques pour les séjours en SSR et selon le mode de prise en charge principal pour soins palliatifs en HAD) et en les valorisant grâce à l'ENC. Notons que de cette manière, seuls les coûts des séjours des patients ayant eu des soins palliatifs et étant décédés à l'hôpital sont pris en compte (on considère que tous les décès dus à cette maladie ont lieu à l'hôpital). Le CépiDc est utilisé en complément, il permet par exemple d'estimer le taux de répartition des lieux de décès (hôpital, domicile, maison de retraites ou autres) et d'étudier les différentes causes de décès. Les décès qui ont eu lieu en ambulatoire ou en EHPAD ne sont pas valorisables à partir de ces bases.

De la même façon que pour les coûts liés à l'hospitalisation, les coûts sont pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours de soins palliatifs : on retrouve dans le PMSI la répartition (effectifs et pourcentages) des décès dans les différents services hospitaliers, selon la/les cause(s), et la répartition établissements publics/privés.

Ce travail d'estimation a par exemple été présenté dans l'avis d'Opdivo en association à Yervoy (*carcinome à cellules rénales 1L, évalué le 15/10/2019*), où la répartition public/privé, MCO/SSR et le taux de décès en soins palliatifs ont été tirés du SNIIRAM et ont permis d'estimer un coût moyen de fin de vie en pondérant les coûts en fonction du lieu de décès.

➤ Coûts liés à d'autres évènements et interventions de santé

On peut estimer grâce au SNDS le **coût lié à un évènement de santé**, comme le coût de la prise en charge d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC, ainsi que des **coûts associés à certaines interventions** (transfusion, greffe de CS par exemple) **et aux complications de la maladie** (passage aux urgences, évènements indésirables, hospitalisations).

Pour estimer le coût d'un évènement ponctuel, il est possible soit d'évaluer uniquement ce dernier via son identification et sa valorisation directe, soit d'évaluer à la fois le coût de l'évènement et de ses conséquences ultérieures en adoptant une approche cas-témoin.

Les **coûts d'implantation de certains dispositifs médicaux** peuvent aussi être étudiés, comme dans l'avis de CardioMEMS, capteur de pression artérielle pulmonaire utilisé dans l'insuffisance cardiaque (*évalué le 12/01/2021*), où ces coûts ont été estimés en identifiant les GHM associés à l'acte et la répartition du nombre de séjours par GHM et type d'établissement dans le PMSI, puis valorisés grâce à l'ENC.

Focus sur les évènements indésirables :

Les évènements indésirables pris en compte dans les évaluations économiques sont souvent limités à ceux de grade 3+, étant ceux qui nécessitent une intervention médicale et un traitement +/- une prise en charge hospitalière (impact non négligeable sur les coûts et la qualité de vie). Ils seront donc identifiables et mesurables dans le SNDS grâce à ces interventions (si hospitalisation : identification des GHM spécifiques aux EI connus des traitements étudiés permettant d'estimer leur fréquence puis de les valoriser avec l'ENC pour obtenir un coût moyen de prise en charge pour un EI). Les EI de grade 2, qui sont pris en charge en ville et qui peuvent nécessiter un traitement ou une intervention médicale, peuvent eux aussi être parfois étudiés quand cela est jugé pertinent^k : ils pourront être identifiés en ambulatoire grâce aux éventuelles prises en charge associées. Les EI de grade 1 ne nécessitent pas d'être traités et ne sont donc généralement pas pris en compte dans l'évaluation médico-économique (peu d'impact sur les coûts et la qualité de vie).

Dans l'avis d'efficacité de Keytruda en association avec Inlyta (*évalué le 10/03/2020 dans le carcinome à cellules rénales*), l'hyponatrémie et l'hyperglycémie ont ainsi été mesurées et valorisées grâce au PMSI et à l'ENCC 2015 et 2016. Autre exemple dans l'avis de Consentyx (*évalué le 15/09/2015*), où une analyse du PMSI à partir des séjours des patients ayant une hospitalisation pour psoriasis (diagnostic principal ou relié L400) entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013 a permis de mesurer les ressources consommées lors d'une hospitalisation pour un EI grave lié à l'administration de biothérapie (cancers de la peau, autres cancers, infections sévères).

➤ Coût des traitements

Le coût des traitements peut éventuellement aussi être étudié grâce aux montants présentés au remboursement, mais ce n'est pas toujours simple, étant donné l'existence de présentations multiples, de posologies dépendantes des patients, de traitements à la

^k Par exemple dans l'avis économique de Keytruda dans l'indication « traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète », certains évènements indésirables chroniques de grade 2+ liés à l'immunothérapie ont été pris en compte tels que l'hypophysite, l'hypothyroïdie et le diabète de type 1, étant des EI qui impactent à la fois les coûts et la qualité de vie sur un horizon temporel prolongé.

demande, de durées de traitements fluctuantes, de la possibilité de dispensation à l'unité après déconditionnement (antibiotiques, stupéfiants), des remises... Il faut par ailleurs ajouter au coût d'acquisition des traitements les coûts d'administration, les coûts des examens associés au traitement et des événements indésirables, or nous avons vu que le SNDS est un outil permettant l'estimation de ces coûts (+/- associé à l'avis d'experts et à des données de la littérature).

Le **coût moyen d'acquisition** peut être mesuré pour les traitements déjà commercialisés et remboursés par l'AMO : dans l'avis d'Entresto (*évalué le 12/04/2016*), ce coût a pu être estimé en partie grâce à l'EGB, en prenant le nombre de boîtes remboursées par marque pour chaque DCI. De plus, pour le calcul des coûts d'acquisition des traitements en lignes ultérieures, la **proportion de patients accédant aux lignes ultérieures** peut être estimée à partir du SNDS.

A l'hôpital, les médicaments et dispositifs médicaux intra-GHS ne peuvent pour l'instant pas être étudiés, car déjà compris dans les tarifs des séjours (aucun coût d'acquisition ne sera appliqué en plus), mais ceux facturés en sus des prestations d'hospitalisation peuvent l'être via les codes UCD et LPP. Des coûts d'acquisition doivent être ajoutés au tarif des séjours hospitaliers pour ces derniers. En ville, les médicaments dispensés et remboursés par l'AMO sont identifiables grâce à leur code CIP et aux classes ATC. La base Open Medic (extraction du SNIIRAM), disponible en open data sur le site de l'assurance maladie, permet notamment d'étudier l'usage des médicaments dispensés en pharmacie de ville : elle contient des informations sur les montants remboursés, le nombre de boîtes dispensées pour chaque classe ATC, en fonction d'éléments sur les bénéficiaires (tranche d'âge, sexe, région de résidence) et de la spécialité du prescripteur.

Remarque : Les coûts unitaires d'acquisition des traitements peuvent aussi être issus d'autres bases en open data telles que la base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie (BdM_IT), de Medic'AM (pour les médicaments en ville), de Rétroced'AM (pour les médicaments en rétrocession) et des prix publiés au JO ou revendiqués par l'industriel. Le coût moyen d'acquisition pour la population simulée dans le modèle est ensuite calculé à partir des coûts par dose et de la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules.

Notons qu'actuellement, les remises et autres dispositifs de régulations économiques, ainsi que les interactions médicamenteuses ne sont pas pris en compte. De plus, les honoraires de dispensation des pharmaciens sont issus de tarifs standards publics et ne sont actuellement que peu valorisés grâce au SNDS, mais pourraient théoriquement l'être : les rémunérations sur la vente des boîtes de médicament ne sont pas directement trouvées dans le SNDS, mais peuvent être calculées à partir des montants remboursés, et les rémunérations spécifiques liées aux avenants conventionnels sont, elles, directement dans le SNDS (à l'inverse des honoraires des médecins libéraux)¹⁵.

➤ Coût des transports

Comme présenté dans la partie précédente, le nombre d'événements nécessitant un transport du patient et les coûts de transports pris en charge par l'AMO peuvent être étudiés grâce au SNDS.

D'autres coûts de transports, en plus de ceux du patient, peuvent être estimés à partir des bases. Par exemple dans l'avis de Cosentyx (*évalué le 15/09/2015*), les données du SNIIRAM

ont permis d'obtenir le nombre total d'actes infirmiers en 2013, ainsi que le montant total des frais de déplacement, pour estimer un montant moyen de déplacement à ajouter à l'acte réalisé par les infirmiers au domicile du patient.

IV – Restitution des coûts

Les coûts sont *in fine* restitués sous forme de coûts unitaires associés aux consommations de soins, de coût moyen (d'une journée d'hospitalisation, d'un séjour ou d'une procédure), de coût total mensuel/annuel pour un patient, par patient-année (*exemple de l'avis d'Opdivo, 13/01/16*), ou pour tous les patients atteints de la pathologie, de coût par mois, par année de suivi ou par cycle de soin (dans le cas de la chimiothérapie par exemple).

Par exemple dans l'avis de Jardiance (*évalué le 13/09/2016*), une première étude de Charbonnel 2016 sur les données de l'EGB 2013 a permis d'estimer la dépense annuelle d'un patient DT2 jusqu'à la survenue du 1er évènement clinique (coûts de suivi) et une seconde étude, de Blin 2014, a estimé le coût pour la phase aigüe (1ère année) de l'infarctus du myocarde sur les données de EGB 2007-2011.

Un coût moyen par état de santé peut aussi être estimé (exemple de l'avis d'Opdivo, rendu le 15/10/2019, où une analyse du SNIIRAM a permis d'estimer les ressources consommées et les coûts pré et post-progression du carcinome à cellules rénales).

➤ Point sur l'inflation des coûts

Notons que quand l'étude de coût est réalisée sur plusieurs années, il est nécessaire de prendre en compte l'inflation, c'est-à-dire l'augmentation générale et durable des prix au fil des années. Dans la pratique, les coûts sont reportés en euros de l'année X, et les coûts antérieurs à cette année X sont réévalués grâce à un outil publié par l'INSEE appelé le Consumer Price Index (CPI)⁴². Cet instrument permet de mesurer l'inflation. Dans les études SNDS en elles-mêmes, les coûts sont souvent considérés uniquement sur un horizon temporel d'un an et donc non inflatés³⁹, mais dans les dossiers médico-économiques, lorsqu'il y a un décalage de 2 ans ou plus entre l'année de l'estimation des coûts et l'année actuelle, une mise à jour de tous les coûts en prenant en compte les indices de prix est réalisée pour ramener les coûts estimés à la valeur présente.

Par exemple, dans le dossier économique de Libtayo (*évalué le 14/12/2021*), l'estimation a été actualisée afin d'obtenir un coût en euros 2021 à partir des indices de prix à la consommation (IPC) des services de santé publiés par l'INSEE pour l'ensemble des ménages en France métropolitaine. L'absence d'ajustement des coûts rétrospectifs sur l'IPC peut donner lieu à des réserves mineures de la HAS (exemple de l'avis de Praluent, évalué le 12/04/2016).

IV - Etudes du coût de la maladie vs. consommation totale de soins des personnes malades

En fonction de la méthodologie mise en place, les études SNDS peuvent permettre aussi d'estimer un "coût attribuable à la pathologie". En effet, l'évaluation de la consommation de soins de patients présentant une maladie n'est pas directement le coût de la maladie en elle-même, qui nécessite des méthodes d'attribution directe des dépenses ou la mise en œuvre de comparaisons : une cohorte de patients porteurs de la pathologie peut être comparée à une cohorte de patients témoins sans la pathologie, avec le plus souvent un appariement entre les deux sur certains critères comme l'âge et le sexe qui permet de rendre les deux groupes comparables. Le surcoût associé à la pathologie est alors déterminé en faisant la

différence entre les deux cohortes. Des méthodes de régressions peuvent aussi être utilisées.

Par exemple, dans l'avis d'Aimovig (*évalué le 12/02/2019*), une analyse économique réalisée sur l'EGB 2015 a permis de comparer les coûts de consommations de soins entre les cas et un groupe contrôle, et ainsi de mesurer les coûts attribuables à la migraine sévère.

➤ Etude de sous-populations concentrant le plus de dépenses

Ces études servent à déterminer le poids économique d'une pathologie pour l'assurance maladie française principalement, mais aussi à mettre en évidence des sous-populations particulièrement à risque (*par exemple dans le dossier d'Entresto, évalué par la CEESP le 12/04/2016, où l'EGB a permis l'analyse de sous-populations*) et pour qui les coûts sont particulièrement élevés. Les postes de coûts les plus importants, les potentiels facteurs explicatifs, les tendances au cours du temps et de l'évolution de la maladie sont alors analysables.

➤ A titre informatif

D'autres outils peuvent être utilisés comme la **cartographie des pathologies et des dépenses de l'assurance maladie**⁴³, approche de référence et outil de mesure des coûts dans la perspective de l'AM, extrapolée à partir des données du régime général (SNDS) et dont la méthode évolue constamment. L'ensemble des assurés sont classés dans une ou plusieurs catégories de pathologies (57 en tout) grâce à des algorithmes similaires à ceux utilisés pour le SNDS et les consommations de soins sont estimées pour chaque catégorie.

La CNAM a d'ailleurs lancé le 28 juin 2022 une plateforme interactive des pathologies et des dépenses de santé à destination de l'ensemble des acteurs de la santé, appelée « **Data Pathologies** »⁴⁴, élaborée à partir de cette cartographie. Elle vise à compléter l'analyse médicalisée des dépenses de santé publiée chaque année depuis 2012 dans son rapport "Charges et produits" et est disponible en libre accès sur le site Ameli.fr. Elle répertorie les infographies par pathologies avec des informations sur les prévalences et effectifs, les profils patients (présence de comorbidités, traitements chroniques, épisodes de soins), la répartition territoriale et les coûts engagés (dépenses totales et moyennes, par sous-groupes, grands postes et détails par types de postes) dans un objectif d'amélioration de la compréhension de l'évolution du poids des différentes pathologies et des modes de prises en charge. Elle est réalisée sur l'ensemble des bénéficiaires de l'AMO entre 2015 et 2020 (données du SNDS).

Pour conclure, le SNDS est une base de données exhaustive qui permet d'obtenir des données de vie réelle sur le fardeau économique représenté par certaines pathologies, d'étudier la répartition des dépenses, le coût par stade de la maladie ou sévérité, le coût des événements intercurrents, et les coûts liés à différentes stratégies thérapeutiques en France. Ces bases sont presque indispensables à plusieurs étapes d'identification, de mesure et de valorisation des coûts qui pourront alimenter des modèles d'efficience et d'impact budgétaire, éléments essentiels pour appuyer la mise sur le marché de nouveaux produits de santé.

Bien que le SNDS permette de mesurer la quantité de ressources remboursées par l'AMO, le(s) lieu(x) de prise en charge, le taux de survenue de certains événements générant des soins ou des traitements remboursés, ainsi que de faire des estimations des restes à charge, il est cependant nécessaire d'avoir recours à d'autres sources de données, par exemple pour les coûts unitaires. De plus, l'estimation des ressources consommées par les patients porteurs de la pathologie suppose que l'algorithme d'identification a permis d'identifier ces derniers de façon exhaustive, et l'estimation d'un coût directement attribuable à la pathologie implique la mise en œuvre de schémas d'études spécifiques.

Si l'on se place du point de vue de la santé publique, la mise en évidence d'une prise en charge particulièrement coûteuse peut justifier la mise en place de stratégies de prévention (vaccination par exemple) et/ou de dépistage afin de réduire ce fardeau économique, ainsi qu'une meilleure organisation des soins et un meilleur suivi des patients. Ces études SNDS peuvent ainsi permettre de disposer d'une référence pour mesurer l'impact d'orientations à venir en termes de stratégies thérapeutiques et de santé publique.

Bien que réalisées à l'échelle nationale, ces études peuvent apporter des conclusions éventuellement extrapolables à d'autres pays et permettre des comparaisons internationales.

D) Apporter des informations utiles pour la modélisation d'efficience et d'impact budgétaire

Nous avons vu dans les parties précédentes que des données concernant l'épidémiologie, la quantité de ressources consommées et les coûts de prises en charge détaillés par postes de consommation de soin (traitements, consultations médicales, actes techniques médicaux, imagerie, biologie, paramédicaux, dispositifs, prestations, transports, hospitalisations, etc.) ou d'événements de santé considérés dans leur globalité (coût des événements intercurrents par exemple) peuvent être étudiés à partir du SNDS. Par exemple, dans le cadre des dossiers d'efficience, le nombre et la durée des séjours hospitaliers, ainsi que la répartition des séjours selon les lieux de prise en charge sont quasi systématiquement tirés du PMSI, et les parcours de soins, les séquences, doses et durées de traitements sont aussi fréquemment étudiés grâce au SNDS.

Les données épidémiologiques peuvent aussi être utilisées à des fins de calibration des modèles. Par exemple pour le vaccin Gardasil 9 contre le papillomavirus évalué en 2017, les données du modèle ont été calibrées sur les paramètres d'incidence pour l'ensemble des maladies liées à l'HPV estimées à partir du PMSI 2013.

Ces éléments ayant déjà été développés dans les parties précédentes, nous ne reviendrons pas dessus ici, mais il est important de garder à l'esprit que ces données sont essentielles pour l'évaluation médico-économique. Par ailleurs, d'autres données tirées du SNDS sont aussi utiles à des fins de modélisation.

I – Appuyer la justification des choix structurants : exemples de la sélection des comparateurs pertinents et de l'horizon temporel

Les études SDNS peuvent être utiles pour appuyer certains choix structurants de l'évaluation économique. Premièrement, elles servent à **étudier les comparateurs déjà sur le marché, à justifier l'inclusion ou l'exclusion de certains comparateurs dans l'analyse et à étudier ceux qui sont pertinents.**

Dans l'avis de Vyndaqel par exemple (*évalué le 17/11/2020*), l'étude ePACT (SNDS)³¹ a permis d'appuyer l'exclusion d'un comparateur jugé non pertinent (transplantation) au vu de sa très faible utilisation en pratique clinique courante et dans l'avis d'Ocrevus (*évalué le 9/10/2018*), une étude EGB a permis de montrer qu'une proportion non négligeable des patients adultes n'était pas traitée, et ainsi de justifier le choix d'inclure l'option « placebo » dans l'analyse.

Par ailleurs, dans l'avis d'Aimovig (*évalué le 12/02/2019*), une analyse des données de l'EGB a permis d'avoir les données de prescription des autres traitements utilisés dans la migraine sévère (bêtabloquants, topiramate, amitriptyline) et de déterminer quels étaient les comparateurs pertinents pour l'analyse de l'efficacité.

D'autres choix structurants comme celui de **l'horizon temporel de l'analyse** peuvent être justifiés grâce à une étude SNDS.

Un exemple est l'association Keytruda + Inlyta dans le carcinome à cellules rénales 1L+ (*évalué le 10/03/2020*) où une analyse du SNIIRAM a permis de montrer que 15% des patients en 1L d'un CCR métastatique n'avaient pas progressé à 36 mois. Cette étude, en plus d'une autre étude de cohorte de patients français, a permis à l'industriel de justifier son choix d'horizon temporel et de considérer un horizon d'environ 5 ans pour la 1^{ère} ligne de traitement.

II – Renseigner les probabilités du modèle

Le SNDS peut permettre l'estimation des probabilités de transition entre les différents états de santé possibles des modèles d'efficacité ou d'autres types de probabilités nécessaires à la modélisation.

➤ Probabilités de transition vers l'état de décès

Dans certains cas, la probabilité de transition d'un état du modèle vers l'état de décès peut être estimée grâce au CépiDc et/ou au PMSI (pour les décès à l'hôpital).

Par exemple, dans le cadre de la réévaluation de Jardiance (*le 13/09/2016*) dans le diabète de type 2, le CépiDc a servi à estimer le risque de décès par cause non cardiovasculaire sous forme de taux annuels de décès par âge et par sexe à partir des tables de mortalité élaborées par l'INSEE et de la proportion de décès par maladie de l'appareil circulatoire du CépiDc.

➤ Autres probabilités utiles dans la modélisation – fréquences d'événements de santé

Les taux de réhospitalisation, de réintervention, d'un nouvel évènement de santé ou de survenue d'un évènement intercurrent pourront être estimés à partir des bases SNDS.

Par exemple dans l'avis du dispositif médical Sapien 3, indiqué dans la sténose aortique sévère, le taux de pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent à 20 jours a été estimé grâce aux données du PMSI MCO 2017-2018. De même, l'avis de Zontivity mentionne l'utilisation des données de l'EGB 2015 pour l'estimation des probabilités de transition au cours du premier cycle (en phase aigüe), notamment pour évaluer le risque d'évènement (IDM, AVC, décès) à trois mois sous traitement standard.

Un autre exemple qui peut être cité est l'évaluation du contraceptif Nexplanon où toutes les probabilités de transition ont été estimées à partir de l'EGB (taux moyen de patientes ayant changé plus d'une fois de méthode contraceptive en 2012 ou ayant arrêté, probabilité de recevoir une contraception après un arrêt temporaire, de recevoir une contraception après une grossesse non intentionnelle, analyse du devenir de la grossesse selon le type de contraception utilisé au moment de la survenue de la grossesse) pour 3 classes d'âge prédéfinies.

III – Tester la représentativité de la population simulée

Ces bases permettent **d'explorer l'incertitude du modèle vis-à-vis de la population simulée**. Cela est en lien avec l'étude des caractéristiques des patients déjà abordée dans la partie épidémiologie. Les caractéristiques des patients de l'essai clinique peuvent être comparées aux caractéristiques de l'étude SNDS pour vérifier la représentativité de la population simulée sur la base des données de l'essai et sa transposabilité à la population française.

De nombreux industriels ayant réalisé des études sur le SNDS l'utilisent pour cet objectif dans leur dossier d'efficience, par exemple dans l'avis d'Opdivo (*évalué le 14/12/2021*), où les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ont été comparées à celles de l'étude de *Maroun et al*⁴¹ - qui est une analyse d'une cohorte rétrospective de patients Français réalisée avec le SNIIRAM – pour analyser la représentativité de la population simulée (population ITT de l'essai clinique).

Des **analyses en scénario** prenant les caractéristiques des patients de l'étude SNDS à la place des caractéristiques des patients de l'essai sont souvent menées par les industriels pour tester l'impact de ces variations entre population traitée dans l'essai clinique et population traitée en vie réelle sur les résultats.

Nous pouvons remarquer que quand l'industriel n'a pas réalisé cette validation externe, cela est très souvent demandé par la HAS lors des échanges techniques (*point déjà abordé dans la partie sur les caractéristiques des patients*).

IV – Estimer l'efficacité et la tolérance en vie réelle lors des demandes de réévaluations

Ces bases peuvent être utilisées pour disposer de résultats d'efficacité en vie réelle (ou *effectiveness*), lorsque le traitement est déjà sur le marché. Cela permet alors de construire des modèles d'efficience en vie réelle. En pratique, c'est principalement le cas lors des réévaluations. En effet, pour les évaluations initiales, souvent seules les données d'efficacité expérimentales issues des essais cliniques – dites « *efficacy* » - sont disponibles.

Dans la réévaluation du dispositif contraceptif Nexplanon (*évalué le 15/09/2015*), l'efficacité en vie réelle des différentes méthodes contraceptives a par exemple été étudiée grâce aux données de l'EGB 2012.

L'analyse des bases permet d'identifier le taux de survenue d'évènements au cours du temps et de **comparer la performance de produits de santé** dans le cadre de maladies chroniques (ex de la diminution du taux d'hospitalisation ou du taux d'évènements d'intérêt pour une pathologie donnée comme l'insuffisance cardiaque ou la BPCO).

De même, il est possible d'estimer **l'efficacité d'un vaccin** en étudiant la relation entre l'évolution des taux de couvertures vaccinales et l'évolution de la fréquence des évènements d'intérêt (pathologies ciblées par la vaccination), ou alors, quand les évènements d'intérêt cibles sont non ou mal traçables dans les bases, il est possible d'appliquer les données d'efficacité issues des essais au taux de couverture évalué à partir des bases de données. Dans le cas des vaccins, les DVR peuvent être aussi particulièrement importantes pour évaluer les effets d'immunité de groupe, non capturés dans les ECR¹⁰.

Différents indicateurs d'efficacité pourront être recherchés dans les bases, les endpoints d'intérêt pouvant varier selon l'aire thérapeutique. La **survie globale** (SG) ou la **survie sans progression** (SSP) pourront par exemple être étudiées, comme dans l'étude ATHENOR¹ où la SG a été évaluée chez les patients français ayant reçu du sorafenib entre 2009 et 2018 à partir des données du SNDS, ainsi que le **temps jusqu'à arrêt du traitement**. Cela a permis à l'industriel d'effectuer une validation externe du modèle sur ces deux paramètres⁴⁵. De même dans l'étude SNDS ePACT (*avis Vindaqel*) où le **taux de survie**, ainsi que la **médiane de survie à différents temps** ont été estimés afin de réaliser une validation externe des données de survie extrapolées à partir de l'essai clinique³¹.

Les données estimées à partir de ces bases pourront donc permettre de réaliser une **validation externe des différentes hypothèses d'extrapolation réalisées dans le modèle**. La CEESP peut d'ailleurs demander explicitement lors de l'échange technique de valider les résultats du modèle en termes de survie globale, de survie sans progression et de durée de traitement à partir des données françaises du SNDS (exemple de l'avis d'Opdivo en association à Yervoy, *évalué le 15/10/2019*).

De plus, les données de **tolérance** et de **qualité de vie** recueillies en vie réelle pourront elles aussi être essentielles pour réévaluer la stratégie thérapeutique et sont très souvent demandées par la HAS dans la partie « demande de données complémentaires ». La fréquence des évènements indésirables et leur prise en charge pourront être étudiées dans le SNDS, mais pour avoir des données de qualité de vie, des recueils en vie réelle de type *ad hoc* seront la plupart du temps nécessaires. En effet, en plus de ces collectes de données dites « secondaires », de plus en plus de collectes de données « primaires » avec des ouvertures de centres sont réalisées et permettent de mener des études en vie réelle³².

V – Focus sur les données utiles pour l'analyse d'impact budgétaire (AIB)

De nombreuses données issues du SNDS peuvent être utiles à l'analyse d'impact budgétaire, notamment l'estimation de la **population cible** (et de la population rejointe pour les traitements déjà sur le marché, comme c'est le cas lors des réévaluations), **l'évaluation des ressources consommées et des coûts** dans la perspective AMO, **l'étude des traitements déjà présents sur le marché** (parts de marché, place dans la stratégie thérapeutique, mesure

¹ Avis Tecentriq en association avec Avastin dans le carcinome hépatocellulaire

des tendances évolutives), l'élaboration de **modèle de diffusion de l'innovation** dans un secteur donné (estimation des parts de marché que va prendre la stratégie) et la réalisation **d'analyses de sensibilité**.

Dans le dossier d'Aimovig par exemple, une étude de l'EGB 2015 a permis d'étudier les données de consommation des différents traitements pour la migraine sévère et de déterminer leurs parts de marché. Autre exemple dans d'AIB de Zynteglo, traitement pour la B-thalassémie, où une étude SNDS a été menée sur l'année 2016 pour estimer le nombre moyen de transfusions nécessaire par an, la répartition des types de chélateur et de leur type d'administration.

L'ensemble des éléments cités ci-dessus ont été présentés dans les parties précédentes.

E) Acceptabilité des données issues du SNDS par la CEESP

Afin d'étudier l'acceptabilité par la CEESP de ces données du SNDS pour l'évaluation économique, une analyse des questions posées par la CEESP lors des échanges techniques ainsi que des réserves relatives à l'utilisation des bases de données du SNDS est présentée dans les Annexes 1 et 2 pour chaque avis étudié.

Cette analyse met en évidence que la plupart des questions posées par la HAS concernaient la façon dont avaient été mesurés et valorisés les coûts (GHM sélectionnés à partir du PMSI, année de la base utilisée par exemple), des demandes d'explicitation la méthodologie utilisée (coûts pris en compte, identification de certains événements dans les bases) ou de détails complémentaires sur les données de ces études, comme :

- ✓ Présenter les caractéristiques des patients de l'étude SNDS (patients éligibles au traitement évalué) pour les comparer à celles de la population simulée grâce aux données de l'essai clinique
- ✓ Données descriptives des traitements utilisés dans la pratique courante pour justifier le choix des comparateurs retenus dans le modèle, % de patients traités par un comparateur en hors AMM
- ✓ Présenter les coûts retrouvés dans le SNDS et les comparer à ceux utilisés dans le modèle
- ✓ Justifier les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude SNDS

Une discussion de la part de l'industriel est parfois demandée sur certains choix réalisés ou certaines données tirées des bases du SNDS, notamment si des incohérences sont retrouvées (estimation de la population cible, non prise en compte de certains comparateurs pourtant retrouvés dans l'étude SNDS...). La HAS peut aussi demander la réalisation d'analyses en scénario à partir des données retrouvées dans le SNDS, de justifier certains écarts observés entre les différentes études et d'estimer l'impact sur les résultats, de discuter la possibilité d'utiliser des données plus récentes et/ou sur une population plus large, de réaliser une validation externe (sur les extrapolations de SG et SSP par exemple pour discuter de possibles sur ou sous-estimations des courbes de survie par la modélisation) ou une calibration du modèle grâce à ces données. Elle peut aussi suggérer l'utilisation de ces études lors des échanges techniques pour renseigner ou valider certaines données du modèle lorsque cela n'a pas été fait par l'industriel.

Les réerves émises portent notamment sur certains biais inhérents à ces études et non pris en compte par les industriels (par exemple lors d'analyses de sensibilité) pouvant aboutir à des résultats faussés ou incohérents et sur des calculs et méthodologies d'études insuffisamment détaillées ou non acceptables, car pas assez robustes (sur les algorithmes d'identification utilisés par exemple, la non-prise en compte de certains coûts et EI pourtant retrouvés dans l'étude SNDS, l'estimation des populations cibles). La mesure et la valorisation des coûts à partir de ces bases sont souvent confrontées à certaines réserves, par exemple s'ils ne sont pas présentés par postes de coûts, pas rapportés sur une année de référence, si les sources pour les valoriser sont trop hétérogènes ou que la méthodologie est discutable. La HAS peut aussi émettre des réserves en cas d'utilisation de données de la base trop anciennes ou sur une période trop courte, ou lorsque les résultats présentés ne sont pas assez discutés, par exemple sur la transposabilité des résultats en vie réelle. Parfois aussi, les données du SNDS sont jugées insuffisantes pour analyser la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée ou pour émettre certaines hypothèses. D'autres sources de données en vie réelle sont alors attendues pour corroborer ces dernières.

De façon plus générale, la HAS encourage l'utilisation de ces données et les bases médico-administratives sont d'ailleurs exploitées à la HAS pour alimenter les modèles médico-économiques, par exemple dans l'évaluation de la chimiothérapie en HAD ou des médicaments dans la polyarthrite rhumatoïde¹¹. Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'utilisation de ces données (SNDS, SNIIRAM, EGB, DAMIR) n'a jamais donné lieu à des réserves majeures dans les avis d'efficience étudiés.

L'analyse des avis économiques rendus par la CEESP a permis de mettre en évidence le fort intérêt de la HAS pour les données de vie réelle au sens large. En effet, le recueil de données de vie réelle post mise sur le marché est quasiment systématiquement demandé dans la partie « demande de données complémentaires » afin de réduire l'incertitude entourant les résultats et/ou de les confirmer par des données recueillies en vie réelle (« *la CEESP peut être amenée (...) à réclamer la réalisation d'études pharmaco-économiques complémentaires afin de confirmer une efficience présumée et conforter les résultats du modèle proposé par l'industriel grâce aux DVR* »)¹³.

Celles-ci peuvent porter sur :

- La durée effective de traitement et le maintien de l'effet traitement en vie réelle
- L'efficacité (SG, SSP notamment), l'efficience et la tolérance à long terme (la collecte de données devra alors être menée de façon à pouvoir comparer ces données pour le traitement évalué aux données disponibles pour les comparateurs)
- La qualité de vie
- Les conditions d'utilisation et les pratiques (ajustement des posologies par exemple)
- Les séquences ou associations de traitements observées en vie réelle, la distribution des traitements ultérieurs en fonction des traitements administrés en 1L
- L'impact organisationnel
- Le nombre et les caractéristiques des patients réellement traités
- La fréquence de survenue de certains événements d'intérêt en fonction de l'indication (nombre de crises, de récidives...)
- La transposabilité des résultats dans la population française et dans certaines sous-populations
- La place que prendra le traitement dans la stratégie thérapeutique

- La validation de certaines hypothèses faites dans la modélisation (extrapolations, probabilités de transition...)
- L'évolution de la sévérité de la maladie

Ces demandes de données complémentaires restent pour l'instant non contraignantes pour les industriels, mais peuvent être potentiellement reprises dans la convention signée entre l'industriel et le CEPS. Elles sont notamment utilisées dans le cadre de réévaluations.

Il est d'ailleurs prévu dans l'article 12 de l'accord-cadre entre le CEPS et LEEM 2021-2024 qu'« en primo-inscription, la ou les variable(s) d'incertitude mises en évidence par la modélisation économique peuvent faire l'objet d'une demande contractuelle d'évaluation en vie réelle à l'issue de laquelle l'efficacité sera réévaluée » et qu'en renouvellement d'inscription, « l'efficacité constatée en vie réelle à l'issue d'une évaluation médico-économique faisant l'objet d'un avis de la CEESP peut être prise en compte dans une révision des conditions de prix »⁴⁶.

D'autre part, dans l'avis de Lutathera en primo-inscription (évalué le 22/05/2018), la CEESP mentionne dans sa demande de données complémentaires qu'un recueil de données en vie réelle est attendu afin d'évaluer l'efficacité sur la population de l'indication dans son ensemble et que les données d'ATU, constituant une source d'information en vie réelle, auraient été attendues dès le dépôt d'une primo-inscription.

4) Conclusion

Cette revue des avis d'efficacité rendus par la CEESP entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2021 a mis en évidence la large et croissante utilisation des bases de données du SNDS par les industriels dans le cadre de l'élaboration de leurs dossiers d'évaluations médico-économiques (utilisation d'au moins une des bases du SNDS dans 73% des avis rendus par la CEESP au 31/12/2021). La majorité des avis rendus concernaient l'évaluation de médicaments (80%) dans le cadre de primo-inscriptions (57%) et d'extensions d'indications (27,5%), principalement en oncologie (53%), en cardiologie (13%), en infectiologie (10%) et en maladies rares (10%). Ces tendances reflètent celles observées sur l'ensemble des avis rendus par la CEESP^{47,29}.

L'analyse qualitative des avis d'efficacité mentionnant l'utilisation du SNDS – SNIIRAM (ou échantillons associés EGB et DAMIR) a permis d'étudier le type de données qui peuvent être exploitées par les industriels dans le cadre de soumissions réglementaires à la CEESP. En effet, le SNDS est principalement utilisé pour documenter des aspects relatifs à l'épidémiologie (*prévalence, incidence, mortalité, caractéristiques des patients, évolution de la maladie*), aux traitements (*estimations de populations cibles et rejointes, description des traitements déjà commercialisés, de leur durée et de leur coût, des parcours de soins en ville et à l'hôpital*), à la consommation de soins et aux coûts associés (*coûts directs médicaux, non médicaux et certains coûts indirects avec identification, mesure et valorisation des différents postes de coûts liés aux traitements ou à la pathologie, étude du coût attribuable à la maladie et de sous-populations à risque concentrant le plus de dépenses*). Mais aussi d'autres éléments essentiels à la modélisation de l'efficacité (*fréquence d'événements de santé, appui pour le choix des comparateurs et de l'horizon temporel, probabilités de transition entre les différents états de santé, test de représentativité de la population simulée*) et de

l'impact budgétaire (*notamment populations cibles et rejointes, parts de marché des comparateurs déjà sur le marché*).

Ces données servent aussi à mener des analyses de sensibilité afin de tester l'impact sur les résultats de la variabilité entre vie réelle et essais cliniques. Elles sont en pratique principalement utilisées en tant que validation externe des différentes hypothèses d'extrapolation réalisées à partir des données des essais dans le modèle (pour la survie globale ou la durée de traitement par exemple). Or, cette question de validité externe est particulièrement importante et doit être convenablement traitée par l'industriel, car elle peut fortement compromettre les résultats de l'analyse économique si l'incertitude associée à certains choix ou données est trop forte. Ce point a aussi été relevé dans l'analyse de *Toumi et al* (2017) des avis rendus par la CEESP¹⁷.

Enfin, les données du SNDS peuvent être utilisées lors de réévaluations afin d'estimer l'efficacité, la tolérance, et d'autres indicateurs pertinents comme les pratiques d'utilisation et de prescription afin d'adapter les résultats de la première évaluation, basée sur les résultats des essais cliniques, aux pratiques observées dans la vie courante. En effet, la question de la transposabilité des résultats de l'évaluation économique à la vie réelle est centrale⁴⁸.

Pour le choix de la base de données à utiliser pour mener une étude supportant l'accès au marché d'un produit de santé, nous retiendrons que le PMSI ne permet d'étudier que des prises en charge et des produits hospitaliers, et que dans le cas d'un produit de santé utilisé en dehors de l'hôpital, il convient de recourir aux données du SNDS ou de l'EGB pour avoir une vision globale des parcours des patients. Pour avoir des données épidémiologiques et économiques, une étude EGB est plutôt envisagée lorsque la pathologie est courante, alors que les études SNDS sont réservées aux pathologies plus rares en raison de la plus grande complexité d'accès et de traitement des données.

Des modèles presque uniquement basés sur des données du SNDS ont pu être construits lors de réévaluations ou de renouvellements d'inscription, c'est par exemple le cas de Nexplanon, implant contraceptif, où l'EGB a permis de fournir une grande partie des données nécessaires pour l'évaluation de l'efficience⁴⁹.

Il est cependant important de rappeler que les données du SNDS, bien que pouvant être d'une aide importante pour obtenir un certain nombre de données, ne sont pas suffisantes à l'élaboration entière d'un modèle économique et que d'autres sources de données devront être utilisées de façon complémentaire, notamment celles des essais cliniques.

Par ailleurs, bien que la HAS encourage fortement leur utilisation, de nombreux biais méthodologiques restent présents et donnent souvent lieu à des questions lors des échanges techniques ou à des réserves de la CEESP¹⁷. Face aux difficultés méthodologiques rencontrées par les industriels lors de l'utilisation de ces données, la HAS a, en juin 2021, publié un guide visant à proposer des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques des études de vie réelle à des fins d'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux³². Une partie sur l'utilisation du SNDS y est notamment présente.

5) Discussion

A) Avantages et inconvénients des études SNDS

Pour les industriels, conduire des études sur le SNDS permet de disposer de données sur les prises en charge en vie réelle, notamment sur les comparateurs de la stratégie évaluée (fréquence réelle de réalisation des consultations et examens de suivi sous un médicament donné, lieu de réalisation de ces actes, population rejointe, fréquence de délivrance...), d'avoir une vision assez complète des parcours de soins des patients et une représentation quasi exhaustive de la population française. La grandeur de la base permet d'avoir une puissance statistique importante, et son historique actuel de 15 ans permet de mener des études avec une certaine profondeur temporelle. Il y a de plus une bonne homogénéité du codage et une granularité importante³³.

Nous avons vu à travers cette analyse que ces bases sont presque indispensables pour repérer et valoriser les consommations de soins, et de façon plus satisfaisante que sur la base d'avis d'experts uniquement. Le SNDS permet de travailler sur l'ensemble de la prise en charge des patients, à la fois en ville et à l'hôpital. De plus, les biais liés au recueil des données sont plus limités que dans les enquêtes, le recueil ne se faisant pas spécifiquement pour l'étude (données préexistantes), ce qui limite le biais de sélection. Il n'y a pas non plus de perdus de vue, ni de biais de mémorisation dus aux patients et le taux de données manquantes est faible.

Elles permettent aussi de mener des études de type « coût de la maladie », grâce à la constitution possible d'échantillons témoins, et ainsi d'estimer quelles sont les consommations attribuables à une pathologie d'intérêt.

Dans un système de santé qui dispose de ressources limitées, il est nécessaire d'éclairer la décision publique afin d'optimiser l'usage des ressources et de maximiser les gains collectifs. En cela, l'étude du fardeau économique et épidémiologique de certaines pathologies permet d'aider à déterminer des priorités de santé publique, à justifier le besoin d'actions de santé préventives ou thérapeutiques (intérêt de santé publique), à négocier le prix avec les payeurs et à apporter des éléments essentiels à la conduite d'évaluations médico-économiques. Cependant, les modèles médico-économiques aboutissent à des résultats qui sont entourés d'une certaine incertitude, liée notamment aux données qui sont utilisées pour estimer les coûts et les résultats des stratégies de santé comparées. Le SNDS peut alors être utile pour renseigner ces données et apporter une validité externe. La taille du SNDS, son exhaustivité, sa représentativité et le recueil indépendant de l'objet de l'étude sont des atouts majeurs par rapport à des études où les informations sont collectées dans des populations réduites, sans recul à long terme et/ou fondées sur des déclarations des participants.

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment dans la description des bases, il existe des limites liées notamment à la constitution de ces bases. En effet, elles contiennent peu de données cliniques et paracliniques (pas de résultats d'examens cliniques, paracliniques, biologiques et complémentaires), et sur le stade de la maladie. De plus, bien que le codage des séjours avec les GHM, la présence d'ALDs ainsi que de certaines prises en charge / traitements puissent être informatifs sur la pathologie dont est atteint le patient, il est important de noter qu'il n'y a pas en France de codage systématique des pathologies comme dans d'autres systèmes de santé. Il n'est donc pas toujours possible de savoir quelle pathologie motive la réalisation de consultations ou d'actes ou encore pourquoi un

médicament spécifique est prescrit, celui-ci pouvant avoir plusieurs indications différentes¹⁵. Les informations relatives aux comorbidités, aux antécédents, aux facteurs de risques (IMC, tabac, Hba1c...) et autres conditions de santé des patients ne sont pas non plus disponibles, de même que les données sociales qui sont peu documentées (hors CMUc, ACS, AME)²⁵.

Par ailleurs, nous l'avons vu, ces bases sont fondées sur le recueil des données de soins présentés au remboursement, excluant donc par définition les dépenses non remboursées par l'assurance maladie obligatoire, ainsi que les traitements pris en automédication.

Dans la partie PMSI, il manque de l'information sur les traitements intra-GHS, même s'il est à noter qu'à partir de l'année 2022, les dispositifs médicaux inscrits sur la liste « intra-GHS » sont dorénavant disponibles (mais pas d'information sur les médicaments délivrés). Les médicaments délivrés dans le cadre d'essais cliniques ne sont pas non plus renseignés, et les consommations de soins des personnes en EHPAD sont connues de façon très limitée, de même que les hospitalisations en long séjour. Il manque aussi des informations sur les indications, les posologies et durées pour lesquelles les médicaments sont délivrés.

De plus, même si les dates de prescription et de délivrance sont renseignées dans ces bases, seules les prescriptions suivies de délivrances sont identifiables, et l'acte de délivrance ne signifie pas que le traitement a bien été pris par la suite. En effet, nous n'avons pas d'information directe sur l'observance des patients, et l'hypothèse est donc que tous les traitements délivrés et remboursés par l'AMO sont pris.

Concernant les coûts, l'estimation du coût lié aux aidants et autres coûts indirects est très limitée, et les informations sur les coûts remboursés par l'AMO sont aussi incomplètes, car seuls les prix faciaux ou liste sont disponibles et non les prix nets (montant des remises soumis au secret des affaires⁵⁰). La valorisation des coûts peut être menée de façon variable selon par exemple le choix de la valorisation de coûts indirects ou non ou le choix des indices de prix pour prendre en compte l'inflation, aboutissant à des résultats variables entre les études. Les postes de coûts non disponibles dans le SNDS pourront être estimés à partir d'autres sources (analyses de la littérature validées par des experts par exemple), mais cela crée donc une certaine hétérogénéité dans l'estimation des coûts.

Il manque donc encore des informations essentielles dans ces bases, ce qui représente une limite à leur utilisation et à leur robustesse pour alimenter les modèles médico-économiques. Elles ne sont pas non plus simples à exploiter pour tout le monde.

Actuellement, les algorithmes d'identification des patients dans les bases sont construits de manière exploratoire avec l'aide d'experts et ne sont pas toujours parfaits, identifiant des patients non porteurs de la pathologie, ou au contraire, n'identifiant pas certains patients pourtant porteurs de la pathologie, ce qui peut créer un biais de classement et parfois aussi un biais de sélection. Ces algorithmes sont en évolution constante pour améliorer leur sensibilité et spécificité, et de nouveaux algorithmes sont développés pour relier les différentes sources de données (cohortes, registres, enquêtes en population ect). Les évolutions dans la construction des algorithmes et des bases induisent aussi des évolutions dans les estimations publiées, par exemple sur les populations d'étude, sur les méthodes d'extrapolations ou sur les consommations de soins, ce qui crée une incertitude dans les estimations. Or, les modèles médico-économiques sont sensibles aux paramètres utilisés ainsi qu'aux méthodes employées pour les estimer et peuvent donner des résultats très différents en fonction des données renseignées. A titre d'exemple, De Pourville et al (2019)⁵¹ ont montré que la réévaluation des résultats d'efficacité et de coûts en utilisant des

données de vie réelle a un impact sur les résultats, pouvant faire augmenter ou diminuer le RDCR (dans leur cas cela a résulté en une augmentation de l'efficacité de la stratégie évaluée). Des erreurs pendant le processus de codage peuvent aussi induire des biais de mesure aléatoires ou systématiques.

Par ailleurs, quand une extrapolation est nécessaire (analyses sur échantillon), les méthodes utilisées sont variables au cours du temps (extrapolation directe, ajustement par classes d'âge et de sexe, multi-niveaux...) et il est nécessaire de connaître l'épidémiologie de la population de référence chaque année de façon précise, car celle-ci repose sur des données de prévalence pouvant être estimées de plusieurs façons (prévalence instantanée ou sur une période, prévalence apparence ou réelle). Ainsi, en fonction des méthodes et des données épidémiologiques utilisées, les estimations des études peuvent varier.

Afin de réduire l'incertitude autour des résultats obtenus, il serait pertinent d'harmoniser les méthodes utilisées pour l'estimation des coûts, des populations et autres paramètres issus de ces bases. Il faut aussi que le codage réalisé en amont par les professionnels de santé soit de bonne qualité.

Pour finir, d'autres limites importantes sont liées à l'utilisation de ces bases, comme la disponibilité des données, avec une alimentation des bases qui n'est pas instantanée et des périodicités différentes en fonction des bases (par exemple nous l'avons vu pour l'EGB, les données ne sont pas disponibles après l'année 2019), et l'accessibilité aux données qui reste compliquée en France malgré la création du SNDS. Cela est notamment dû à des étapes réglementaires et de mise à disposition des données chronophages (délais d'accès qui s'étendent sur 6 mois à 1 an, voire plus). Tout cela impose donc d'anticiper très en avance les besoins de données pour les modèles médico-économiques, ce qui est souvent incompatible avec les délais de dépôt des dossiers économiques pour les industriels. Malgré la mise en place de méthodologies de référence (EGB, PMSI) pour permettre un accès simplifié et plus rapide, les délais restent longs, notamment au niveau de l'accès effectif aux données actuellement assuré par la plateforme CNAM.

Pour conclure, les bases de données du SNDS, et plus largement les bases médico-administratives, constituent une source essentielle pour mener des études d'efficience et d'IB et permettent de se rapprocher des pratiques en vie réelle pour estimer les différents paramètres des modèles. Le SNDS est suffisant pour un certain nombre d'analyses et constitue un socle pour des appariements avec des données plus spécifiques, bien qu'il ne soit pas parfait et présente des manques liés à l'architecture des bases et aux méthodes de collecte et d'exploitation des données.

Des réflexions ont été menées sur l'enrichissement du SNDS, notamment davantage de précision sur certaines données, un enrichissement de la liste en sus avec des indications (code LES seulement présent à partir de 2018 en MCO et HAD et absent en SSR)^m, des données complémentaires telles que l'IMC ou le tabac, les médicaments non remboursés (qui pourraient être renseignés par les pharmaciens), les résultats des analyses biologiques et des outils de recueil systématique des diagnostics^{52,18}. Le SNDS pourrait aussi être enrichi avec davantage de données de prescription en médecine de ville (exemple de l'observatoire de la médecine générale apparié avec le SNIIRAM dans le cadre du projet Prospère de l'IRDES, de l'étude permanente de la prescription médicale d'IMS, du panel de médecin d'OpenHealth ou encore de la base de données patients GERS)¹¹.

De plus, l'utilisation de ces données, bien qu'anonymisées, soulève des questions éthiques autour de la protection des données personnelles⁵³. Ces questionnements éthiques ne concernent pas uniquement l'usage des données issues du SNDS, mais celui des données de santé au sens large et seront abordés dans la seconde partie de cette thèse.

B) Discussion autour de ma recherche

Cette revue des avis rendus par la CEESP jusqu'au 31 décembre 2021 avait pour objectif de comprendre et d'illustrer l'apport que représentent les données du SNDS dans l'évaluation médico-économique en France. Il a été choisi de se concentrer sur les avis économiques rendus par la CEESP, étant la Commission responsable de rendre des avis sur les évaluations médico-économiques en France au sein de la Haute Autorité de Santé.

Cette analyse a notamment permis de mettre en évidence l'importance des bases du SNDS pour renseigner certaines données nécessaires à la construction de modèles d'efficience et d'impact budgétaire, ainsi que les multiples usages possibles. Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux présentés dans l'étude de Tuppin et al (2017)²⁵, sur les utilisations possibles du SNIIRAM dans le cadre d'études épidémiologiques et économiques. Ces derniers avaient en plus identifié la possibilité de calculer des covariables tels que des scores de comorbidité prédictifs de la mortalité (score de Charlson) ou des scores de propension à recevoir certains traitements à partir du SNIIRAM. Les auteurs concluent au fait que le SNIIRAM constitue une source intéressante de données pour mener des évaluations médico-économiques, notamment selon une perspective payeur.

Par ailleurs, bien que d'autres revues des avis rendus par la CEESP aient été publiées précédemment (*Midy et al, 2015*⁴⁸ ; *Toumi et al, 2017*¹⁷), aucune autre revue analysant

^m Ce codage LES présente cependant certaines limites, comme l'importante part des indications non remboursées dans certaines aires thérapeutiques telles que l'oncologie, qui sont toutes regroupées sous un même code « I9999999 » à l'hôpital, ne permettant pas de les étudier précisément.

l'utilisation des données du SNDS dans le cadre des évaluations économiques soumises à la CEESP n'a été identifiée au moment de la réalisation de cette thèse.

La recherche par mot-clé ne permettant pas d'identifier de façon fiable et exhaustive toutes les cohortes, registres et autres études de vie réelle (avec parfois des noms d'études spécifiques non présentées dans les avis) qui ont pu être utilisés dans ces dossiers médico-économiques, l'exemple du SNDS a été choisi au vu de sa richesse et de sa représentativité dans le champ des données de vie courante. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que d'autres sources de données de vie réelle existent et ont pu être utilisées dans ces dossiers d'efficience et d'impact budgétaire.

Il a été choisi d'analyser dans le détail de façon exhaustive uniquement les avis incluant une étude SNDS – SNIIRAM (ou EGB, DAMIR), car ces bases sont à la fois plus récentes et plus riches en termes de données disponibles, englobant à la fois le contenu du PMSI et du CépiDc, et d'autres données relatives aux parcours des patients en ville, souvent plus difficiles à étudier que les parcours hospitaliers. Quelques avis utilisant le CépiDc et le PMSI ont été présentés en Annexe 2 afin donner une idée des données les plus souvent tirées de ces bases pour les modèles médico-économiques.

Une seconde limite est liée au caractère synthétique des avis publiés par la CEESP : en effet, toutes les données présentées par l'industriel dans son dossier médico-économique ne sont pas reprises dans l'avis rendu par la CEESP, et certaines informations peuvent être caviardées. Ainsi, nous n'avons pas toujours accès à l'intégralité de l'étude menée sur le SNDS. Cependant, l'avis recense toutes les données utilisées pour alimenter les modèles, ainsi que leurs sources, et donc si une étude SNDS a permis d'estimer certains paramètres d'intérêt pour les modèles, alors elle sera mentionnée dans l'avis. Par ailleurs, que l'étude soit menée exprès par l'industriel, ou que les données proviennent d'une étude SNDS déjà menée auparavant, elle sera souvent publiée dans la littérature, permettant d'aller voir le détail de la méthodologie et des résultats de l'étude en question.

Une troisième limite liée à cette recherche par mots-clés est le risque d'être passé à côté de certains dossiers médico-économiques utilisant les données du SNDS, mais ne mentionnant pas les mots-clés recherchés dans l'avis publié (par exemple une étude EGB appelée par un autre nom). Les études permettant de renseigner les données des modèles sont cependant généralement brièvement présentées dans l'avis, avec le nom de la base utilisée. Le nom de l'étude associée (par exemple « MELISSA ») était ensuite recherché dans tout l'avis pour ne pas manquer d'informations.

Pour conclure, cette recherche visait à réaliser un état des lieux de l'utilisation des données du SNDS pour les dossiers médico-économiques à destination des autorités, mais il est important de garder à l'esprit que d'autres études médico-économiques basées sur les données du SNDS ont pu être menées sans avoir pour objectif une soumission aux autorités de santé et ne seront donc pas retrouvées dans cette recherche. D'autre part, le SNDS, comme expliqué précédemment, n'est qu'une source parmi d'autres de données de vie réelle, et la seconde partie de cette thèse vise à apporter une vision plus large de l'utilisation des données de vie réelle à des fins médico-économiques.

6) Perspectives au niveau français

A) Opportunités offertes par le chaînage des données du SNDS à d'autres sources de données

Les données du SNDS peuvent être chaînées, comme expliqué précédemment, à d'autres bases de données, telles que des registres, des cohortes, des enquêtes ou des données cliniques, permettant d'élargir considérablement le champ des recherches possibles et d'enrichir la base à moindre coût. Cela est d'autant plus pertinent que le SNDS présente des lacunes sur certaines données cliniques, biologiques et paracliniques, qui peut être intéressant de combler grâce à des bases contenant des données complémentaires ou grâce à la conduite d'études de terrain⁵⁴. Ces dernières permettent également la collecte de PROMs/PREMs, de données sur les diagnostics et l'histoire de la maladie, ainsi que sur les motifs d'arrêt de traitement, non renseignés dans le SDNS.

L'intérêt principal est donc de pallier aux limites des différents types de sources de données, permettant ainsi d'améliorer le niveau de preuve et de générer des données pour argumenter lors des échanges avec les autorités de santé.

L'appariement nécessite une autorisation préalable de la CNIL et peut se faire de façon directe grâce au NIR (via la procédure SAFE réalisée par la CNAM) ou de façon indirecte grâce à un appariement probabiliste sur des variables discriminantes (des variables permettant de coupler les observations de façon fiable doivent alors être disponibles)⁵⁵. La CNIL a d'ailleurs publié un guide concernant les modalités d'appariement des données avec le SNDS s'appuyant sur le NIR⁵⁶. Il peut être nécessaire de recourir à un organisme tiers pour les appariements lorsque le NIR est utilisé comme identifiant de santé (*article L.1111-8-1-II du CSP*).

Chaîner ces données permet donc d'obtenir des données dites « enrichies », notamment pour avoir une collecte plus efficace des données, une réduction du fardeau des participants et une diminution des données manquantes, tout en améliorant l'exhaustivité et la représentativité des données. Cela permet aussi d'étudier les sous-populations qui sont insuffisamment couvertes par le processus traditionnel de collecte de données, mais qui ont quand même consommé des soins, et d'identifier des cohortes au sein des populations pour faciliter l'analyse sur des sous-échantillons très précis. Cela permet aussi la validation d'algorithmes, la réalisation d'un suivi à long terme à moindre coût ou encore la collecte des informations utiles pour faire des analyses économiques.

Selon les données présentées sur le site du HDH (*consulté le 15/05/22*), 784 projets SNDS auraient été déposés depuis 2017, dont 40,8% par des industriels, 17,7% par des instituts de recherches ou universitaires et 24,1% par des établissements de soins. 34% des projets soumis au HDH incluraient un appariement avec les données du SNDS et parmi les protocoles d'études post-inscription soumis à la HASⁿ, 1 projet sur 2 serait réalisé sur des données appariées au SNDS, montrant l'importance et l'intérêt croissant pour l'appariement des données cliniques ou autres sources de données de vie réelle avec le SNDS. **Les études chaînées au SNDS sont de plus en plus demandées pour répondre aux autorités de santé et pour mener des études médico-économiques**⁵⁷.

ⁿ Le recueil des DVR dans le cadre des études post-inscription sera abordé plus en détail dans la seconde partie de cette thèse.

Des chaînages entre les dossiers médicaux électroniques, les informations déclarées par le patient et le SNDS ont par exemple pu être fait dans le cadre du projet européen ASTROLAB⁵⁸. Dans le cas des maladies rares, ils peuvent représenter une grande opportunité pour la recherche : un exemple illustrant ce point est l'appariement probabiliste des données du Registre français de la mucoviscidose aux données du SNDS qui a permis d'évaluer la prise en charge de la maladie⁵⁹, ou encore la Banque Nationale de Données Maladies Rares⁶⁰, présentée en III.3.b).

Notons que les informations recueillies auprès des patients dans le cadre des accès précoces et compassionnels, peuvent, elles aussi, être chaînées au SNDS afin d'obtenir des données de survie globale par exemple.

B) Travaux de la HAS sur les études de vie réelle

Les études de vie réelle peuvent appuyer certaines prises de décision collectives en santé publique et constituent un nouvel enjeu pour la recherche en économie de la santé et une nouvelle opportunité pour l'évaluation des médicaments et technologies de santé²⁵. Dans ce contexte, la HAS s'est réorganisée en 2021 avec une nouvelle Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation (DEAI) qui intègre notamment une cellule de coordination sur les données de vie réelle et une cellule de coordination médico-économique⁶¹. Celle-ci remplace la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP). La cellule dédiée aux données de vie réelle permettra « d'optimiser la coordination des pratiques, à tous les stades de développement du produit ». Ses missions sont l'optimisation des procédures de suivi des demandes de données complémentaires en vie réelle, la standardisation de l'utilisation de ces données pour les (ré)évaluations des produits de santé, l'affirmation du rôle de la HAS dans la mise en place des registres en France et en Europe, et l'amélioration de la visibilité externe de la HAS sur les données de vie réelle.

Par ailleurs, l'Autorité a publié le 10 juin 2021 un guide méthodologique qui vise à soutenir et accompagner les études en vie réelle des produits de santé pour l'évaluation des produits de santé. Il a notamment pour but d'offrir un cadre méthodologique et ainsi d'optimiser le niveau de confiance dans les résultats de ces études. Dans ce guide, la HAS appelle à capitaliser sur les données existantes, notamment celles du SNDS, à ce que les différents acteurs se fédèrent, fassent des partenariats pour mettre en commun ces données, ainsi qu'au recensement de toutes ces sources de données pertinentes³². C'est dans cet objectif qu'elle lance en mai 2022 un appel à recensement des sources de données de vie réelle qui peuvent être mobilisées par les industriels pour l'évaluation des produits de santé⁶². Au 9 novembre 2022 (appel à recensement non limité dans le temps), 6 bases de données ont été soumises et retenues par la HAS comme étant susceptibles d'être utilisées pour répondre aux demandes de données complémentaires de cette dernière⁶².

En effet, la HAS a un long historique d'utilisation des données de vie réelle tout au long du cycle de vie du médicament, que ce soit lors des accès dérogatoires/précoces avec les Protocoles d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données (PUT-RD), lors du suivi post-commercialisation avec les Etudes Post-Inscription (EPI), ou encore pour la comparaison externe via la constitution d'un bras synthétique⁶³. La réforme de l'accès précoce du 1^{er} juillet 2021 notamment, qui permet l'accès pour certains patients à des médicaments innovants pas encore commercialisés, vise à améliorer les connaissances

scientifiques sur les médicaments grâce au recueil de données de vie réelle. Ces aspects seront plus largement abordés dans la seconde partie de cette thèse.

Cependant certains défis restent à relever selon l'Autorité, comme l'obtention des données de façon plus rapide pour arriver à générer des données au rythme des innovations, la mise en commun de ces données (meilleure interopérabilité, construction de registres maladies, de partenariats, recensement des sources), la réponse aux problématiques de HTA (en osant utiliser des designs comparatifs par exemple) et la garantie de la transparence (via l'enregistrement des protocoles, des publications, la mise en ligne par la HAS des EPI et PUT-RD en cours). Elle souhaite aussi davantage utiliser ces données de vie réelle à l'avenir et les intégrer dès les premières évaluations des produits et technologies de santé⁶³.

C) Le Health Data Hub, plateforme de centralisation des données de santé en France

➤ Présentation du Health Data Hub (HDH) ou Plateforme des données de santé

Les nouvelles technologies de l'information ont eu pour effet d'induire une croissance exponentielle de la génération de données de santé, mettant en évidence l'importance d'une centralisation de ces données au niveau national. L'institut National des Données de Santé (INDS), créé par l'article L.1462-1 du code de la santé publique en 2016⁶⁴, a été remplacé par la Plateforme des Données de Santé ou « Health Data Hub » le 24 juillet 2019 dans le cadre de la loi relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (*loi N° 2019-774 du 24 Juillet 2019*). L'objectif de la plateforme est de faciliter le partage des données de santé, dont celles du SNDS^o, mais aussi d'autres bases de données, afin de faciliter les projets d'intérêt public comme la recherche médicale. Organisé sous forme d'un groupement d'intérêt public qui reprend et élargit les missions de l'INDS, il est aussi piloté par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Il est financé par l'Etat (30 millions d'euros en 2022) et est composé de 45 membres représentés par 9 collèges⁶⁵.

L'idée est de créer un catalogue de données non nominatives, regroupant les données de la médecine de ville, des pharmacies, des systèmes hospitaliers, des laboratoires de biologie médicale, des dossiers médicaux partagés, de la médecine du travail, des établissements tels que les EHPAD ou encore des données génétiques. Celles-ci sont accessibles via un guichet unique et réutilisables par les chercheurs, les associations de patients, institutions, et autres parties prenantes du secteur de la santé.

Les données disponibles sont enrichies au fur et à mesure, par exemple *l'arrêté du 12 mai 2022 relatif aux données alimentant la base principale et aux bases de données du catalogue du système national des données de santé*⁶⁶ a acté l'intégration au HDH de bases relatives à la vaccination et au dépistage de la covid-19, de la base E-SIS (dépistage du cancer du sein dans le Gard et la Lozère), de la base de données relative à la Banque Nationale des Maladies Rares, de données de surveillance de 33 maladies à déclaration obligatoire, de la base de données relative à l'accès précoce de l'atezolizumab chez les patients atteints de CBPC^p, de données de passage aux urgences (OSCOUR), de données de patients atteints

^o Le HDH est depuis juin 2021, avec la CNAM, co-responsable du traitement du SNDS.

^p Cancer bronchique à petites cellules

d'hépatite B ou C (HEPATHER), de la cohorte ESME (cancérologie) et du registre E-MUST (infarctus du myocarde pris en charge par les SAMU et SMUR).

Toutes ces données peuvent servir à apporter des réponses aux patients atteints de pathologies rares, à appuyer le professionnel de santé dans un contexte clinique qui se complexifie, à prendre en charge les patients le plus tôt possible (actions de prévention et dépistage, réduction des délais de diagnostic, prédiction de leurs trajectoires individuelles), à améliorer la compréhension et la transparence du système de santé, ainsi qu'à gagner du temps médical.

Un exemple concret est le programme UNIBASE, issu d'un partenariat entre Unicancer et le Health Data Hub, qui a pour objectif de créer d'ici 3 ans une collection de bases de référence en cancérologie et de les mettre à disposition des acteurs de la recherche⁶⁷.

Pour chaque étude menée, une fiche dédiée rassemble un ensemble d'informations telles que le responsable de traitement, les bénéfices attendus, les données mobilisées, des contacts pour obtenir davantage d'informations, et un calendrier de mise en œuvre.

L'ambition du HDH est de réunir des conditions permettant d'utiliser au mieux ces données pour le bénéfice collectif, c'est-à-dire en permettant un accès simplifié, sécurisé et facilité aux données (développer une culture du partage, mettre en place une gouvernance des bases de données, des procédures d'accès communes et unifiées), d'avoir des données de qualité et exploitables (soutenir les producteurs de données dans leurs efforts de collecte et de mise en qualité, construire des modèles de valorisation économique, diffuser des standards d'interopérabilité), de permettre l'appariement entre les différentes bases, la création de systèmes multisources, et d'accroître la capacité à les exploiter intelligemment. Il permettra de faciliter les interactions entre les producteurs de données de santé, utilisateurs et citoyens, dans des conditions élevées de sécurité (via un accompagnement dans la mise en conformité RGPD par exemple), et ainsi à contribuer à l'innovation (appels à projets, développement de partenariats académiques/industriels au niveau national et international, développement d'outils open data et open source) et à fédérer l'écosystème de la santé numérique.

La feuille de route pluriannuelle 2023-2025⁶⁸ réaffirme la volonté du HDH de poursuivre ses actions pour réduire les délais d'accès aux données de santé, pour multiplier les projets impactant et pour mettre à disposition les données de la base principale, l'enrichir et faciliter sa réutilisation. Elle expose aussi un souhait de renforcer les connexions du HDH aux acteurs de l'écosystème, d'écouter la société civile pour coconstruire une culture de la donnée de santé et pour garantir le respect des droits des citoyens.

➤ **Construction d'un nouvel outil de cartographie interactive des études réalisées sur le SNDS**

D'autre part, un nouvel outil de cartographie construit par le HDH en collaboration avec les experts du CépiDc et de la HAS a vu le jour en mars 2022 et permet d'explorer de façon interactive les publications scientifiques répertoriées sur PubMed utilisant le SNDS⁶⁹. Il est possible d'explorer les articles de recherche par thème (mots-clés et MeSH terms), par auteur, par institution d'affiliation, par ville et également de visualiser les tendances et volumes de publications, ainsi que les relations de co-autorat.

Cette recherche bibliographique⁷⁰ a été réalisée grâce à PubMed et LiSSa entre le 1^{er} janvier 2006 et le 17 mars 2022, et à une équation de recherche précédemment publiée par Tuppin

et al (2017)²⁵. Les auteurs ont observé que le taux moyen de croissance du nombre de publications était de 14 publications par an, avec un pic en 2017 (année suivant la création du SNDS) et en 2021 (du fait de la Covid-19). Si l'on regarde le nombre de publications au fil du temps, une très nette augmentation est notable, passant de 107 publications en 2012 à 349 en 2021. 75% des auteurs sont français (le SNDS étant une base française), mais il est intéressant de noter que 3% sont publiées au Canada, 3% aux US et 2% aux UK, montrant un intérêt partagé des pays étrangers pour cette base de données.

Cette cartographie permet de visualiser de manière interactive l'usage du SNDS et témoigne d'un intérêt croissant pour l'utilisation de ces données dans la recherche en santé.

D) Evolution de l'EGB en Echantillon du Système National des Données de Santé (ESND)

Le SNDS et les différentes bases le constituant sont en constante évolution, tous les acteurs impliqués ayant pour but une facilitation de l'accès et de l'exploitation des données, ainsi qu'un enrichissement de ces données au fil du temps (données des AMC, relatives au handicap...). Dans ce cadre, l'EGB a été remplacé depuis le 14 octobre 2022 par l'Echantillon du Système National des Données de santé (ESND) par la CNAM⁷¹. Les différences principales entre les deux échantillons sont présentées ci-dessous.

Base de données	EGB	ESND
Sujets inclus	Bénéficiaires de l'AM	Patients ayant consommé des soins (<i>note : cela peut poser un problème lors de l'extrapolation à la population française</i>)
Taille de l'échantillon	1/97 ^e	2%
Données	Soins primaires + Données hospitalières partielles (pas de SSR ni PSY)	Soins primaires et secondaires
Mise à jour des données	Pas de mise à jour des données après 2019	Mise à jour annuelle en Q3 de l'année N+1 (pour l'année N) → davantage de visibilité sur l'accès aux données
Profondeur des données	2003 à 2019	2006 à 2021
Format des données	Tables et formats spécifiques à l'EGB	Identique au DCIR

Tableau 3 : Présentation des caractéristiques de l'EGB et de son évolution en ESND

Ce nouvel échantillon sera bientôt accessible de la même manière que l'EGB via un accès simplifié et des délais raccourcis (*procédure adoptée par la CNIL, en attente de publication*). L'échantillon sera tiré au sort de façon aléatoire parmi les bénéficiaires consommateurs et le quasi-doublement de la taille de l'échantillon permettra de réaliser des études sur de nouvelles pathologies avec des prévalences plus faibles (sans pour autant pouvoir étudier des maladies rares). De même que pour l'EGB, il n'est pas conseillé d'extrapoler des résultats obtenus sur des effectifs faibles et la représentativité de certaines valeurs extrêmes n'est pas garantie.

Par ailleurs, il est à noter que le nouveau format de l'ESND sera identique à celui du DCIR, ce qui permettra de simplifier sa mise à jour et le data management des données. En termes de profondeur des données, 2 types d'accès seront possibles en fonction du projet : soit 9 ans en plus de l'année en cours, soit 19 ans en plus de l'année en cours.

L'ESND est donc un nouvel outil permettant de mener des études de faisabilité en épidémiologie, sur le fardeau de pathologies, en médico-économie et sur d'autres aspects de tolérance et d'efficacité en vie réelle.

E) Vers un besoin de structuration globale des données : exemples de la construction d'entrepôts de données de santé hospitaliers et de l'Espace Numérique de Santé

En plus de la construction du Health Data Hub et de l'évolution des différentes bases de données, d'autres initiatives récentes ont émergé pour structurer les données de santé : à l'hôpital via des entrepôts de données de santé hospitaliers, ou à des fins de santé publique pour améliorer la prise en charge globale des patients et la qualité des soins avec la création de « Mon espace santé » en janvier 2022.

➤ **Construction d'entrepôts de données de santé hospitaliers (EDSH)**

Du côté des établissements hospitaliers, des initiatives sont prises ces dernières années afin d'améliorer la structuration globale des données de santé. En effet, la prise en charge d'un patient à l'hôpital génère de nombreuses données et le regroupement de ces informations pour les analyser nécessite un travail complexe et chronophage pour les professionnels de santé. En plus de l'obstacle culturel, car les médecins ne voient pas forcément d'intérêt à recueillir et partager ces données, cela pose des problèmes en termes d'organisation, d'interopérabilité des logiciels, d'accès et de qualité des données. L'adaptation des logiciels à des normes internationalement reconnues, le gain en termes de qualité des données et la formation des professionnels à cette culture des données de santé ont permis d'encourager la structuration des données hospitalières.

Ainsi, la construction d'entrepôts de données de santé hospitaliers, coordonnés par le ministère de la Santé et le Health Data Hub dans le cadre de la stratégie d'accélération santé numérique de France 2030, a pour objectifs d'accélérer la recherche médicale, d'améliorer l'information des patients dans le cadre de leurs parcours de soins, de doter les professionnels de santé d'outils au service de leur activité, d'assurer la surveillance et l'amélioration continue du système de santé. Un appel à projets de 50 millions d'euros a été lancé par le ministère de la Santé et de la Prévention en mars 2022 pour financer les hôpitaux qui créent ces entrepôts de données⁷².

Ces derniers pourront jouer un rôle majeur dans le développement de « systèmes de santé apprenant » (*Learning Health Systems*) en générant de nouvelles connaissances grâce à l'analyse des pratiques de routine et l'amélioration continue des processus de soins⁷³.

La HAS a notamment dressé un état des lieux des EDSH en France, publié en octobre 2022, qui met en évidence une accélération de la mise en place de ces entrepôts avec 22 EDHS recensés (principalement hospitalo-universitaires)⁷⁴. Elle montre une forte hétérogénéité des données collectées ne permettant pas l'agrégation des données des différents EDSH à une échelle nationale pour des projets de recherche ou d'évaluation actuellement. A

l'avenir, l'Autorité recommande de constituer dans chaque centre une équipe dédiée à l'EDSH, de mettre en place des groupes de travail et une gouvernance aux niveaux locaux, régionaux et nationaux, ainsi que de créer un socle commun de données. Elle prône la transparence des données traitées dans les EDHS et propose d'amorcer une réflexion sur la systématisation des appariements entre les données des EDHS et les données du SNDS (au 12 décembre 2022, 4 EDSH sont chaînés au SNDS). Pour les travaux de la HAS, elle envisage deux besoins systématiques de mobilisation des EDSH, à savoir la contextualisation de l'utilisation des produits de santé et le développement d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins.

➤ L'Espace Numérique de Santé (ENS)

Du côté des données de santé en ville, le Dossier Pharmaceutique (DP), le dossier médical partagé (DMP) et les dossiers patients chez les médecins de ville, permettent de structurer les données de santé produites pour améliorer la qualité des soins. Pour rappel, le Dossier Pharmaceutique (DP) est un dossier informatique créé par le pharmacien, avec l'accord du patient, qui recense l'ensemble des médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois, ainsi que les traitements en cours⁷⁵. Le Dossier Médical Partagé (DMP) quant à lui, est un espace de stockage sécurisé des données personnelles médicales, pouvant regrouper les ordonnances, les comptes-rendus d'hospitalisation, les résultats d'examens biologiques et autres données médicales relatives à l'état de santé du patient. Il permet le partage d'information entre le patient et les professionnels de santé qui le suivent⁷⁶. Des données peuvent aussi être produites par les patients dans le cas d'objets connectés d'automesure ou lors de la saisie directe par le patient d'informations sur des applications en ligne dédiées à la santé, ou même sur les réseaux sociaux.

Depuis le début de l'année 2022, l'Espace Numérique de Santé⁷⁷ a vu le jour et vise à centraliser toutes ces données de santé sur « Mon espace santé », plateforme en ligne certifiée HDS^q où les professionnels de santé et les patients peuvent ajouter des informations sur les maladies, sujets et mesures de santé, traitements et allergies, vaccinations, les documents médicaux, et autres éléments importants à leur prise en charge. Cela a pour but de simplifier le parcours santé des usagers, de fluidifier les échanges avec les professionnels de santé et ainsi d'améliorer la prise en charge des patients. L'ambition est de garantir un accès simplifié direct des patients à leurs données et d'avoir un contrôle effectif sur celles-ci. Cet espace numérique de santé remplace désormais le dossier médical partagé.

Toutes ces données s'inscrivent dans ce que l'on appelle au sens large les « données de vie réelle » ou « données de pratique courante », au même titre que les bases de données de remboursement telles que le SNDS.

^q Hébergeur Données de Santé

L'utilisation du Système National des Données de Santé (SNDS), bien que nécessitant un travail complexe de contrôle et de validation, peut grandement faciliter les travaux de recherche en santé, voire améliorer la qualité des études en complétant les données cliniques par des données qui reflètent la pratique courante⁷⁸. La France a en cela l'avantage de posséder l'une des plus grandes bases médico-administratives au monde, quasi-exhaustive et qui pourrait remédier au biais de représentativité¹¹.

A travers cette première partie, nous avons pu mettre en évidence la richesse du SNDS pour l'évaluation médico-économique grâce à l'analyse des avis d'efficience rendus par la CEESP. Le décloisonnement ville-hôpital permet notamment de travailler sur le parcours de soin complet des patients, à la différence du PMSI seul, et les bases évoluent constamment pour intégrer de nouvelles données et se structurer davantage. Une autre source intéressante d'enrichissement du SNDS est son chaînage à d'autres sources de données, comme les données cliniques, de registres ou de cohortes. Les perspectives ouvertes sont alors multiples : d'une part ces autres sources permettent d'apporter des données complémentaires au SNDS (notamment certaines variables cliniques ou biologiques absentes de la base) de façon peu coûteuse, et d'autre part ces chaînages peuvent être particulièrement intéressants dans certains domaines comme les maladies rares, où il est nécessaire de collecter le maximum de données disponibles afin de faire avancer la recherche et d'évaluer les différentes stratégies thérapeutiques disponibles (registres de maladies rares).

Face à la numérisation des services de santé, il est nécessaire de capitaliser sur toutes les sources de données de vie réelle disponibles afin d'accroître les opportunités offertes par ces données dans le champ de l'évaluation économique de stratégies de santé. Dans ce contexte, la HAS opère des réorganisations et mène des travaux afin d'intégrer davantage de sources de RWE dans les processus d'évaluation, et le Health Data Hub voit le jour en 2019 en remplacement de l'Institut National des Données de Santé. Celui-ci vise à offrir aux différents acteurs de l'écosystème une plateforme avec un guichet unique facilitant l'accès aux données, afin d'avoir des données de bonne qualité et exploitables, de permettre l'appariement entre les différentes bases, de créer des systèmes multisources (en plus du SNDS) et d'accroître leur capacité d'exploitation par les acteurs académiques, institutionnels et privés.

En effet, au-delà des bases médico-administratives telles que le SNDS, il existe d'autres sources de données importantes pouvant documenter des aspects relatifs à l'efficacité, à la qualité de vie et à la tolérance des traitements, à la maladie, aux parcours de soins et à d'autres éléments pertinents en vie réelle.

Nous nous intéresserons dans la seconde partie de cette thèse aux données de vie réelle au sens large, à leur définition, aux enjeux associés, à la situation de la France et à leurs utilisations possibles dans le domaine de l'évaluation économique des stratégies de santé. Nous chercherons aussi à comprendre quelles sont leurs limites et quelles sont les perspectives autour de la centralisation de ces données à l'échelle européenne et internationale.

III - Les données de vie réelle : quels apports, limites et perspectives au niveau français, européen et international pour l'évaluation médico-économique ?

1) Contexte et enjeux

Les évolutions technologiques et digitales permettent actuellement de collecter en pratique courante de plus en plus de données de vie réelle au format numérique, et la maîtrise des processus de production, de collecte et d'analyse de ces données constitue un objectif stratégique pour la transformation des systèmes de santé⁷⁹.

Ces données représentent une source importante pour évaluer l'efficacité des produits et technologies de santé, leur place dans la stratégie thérapeutique et suivre les médicaments en vie réelle. Elles restent pour l'instant sous-exploitées en France à des fins de démonstration médico-économique⁸⁰. A l'échelle européenne et internationale, les acteurs impliqués dans l'évaluation des médicaments et autres produits de santé ont compris depuis des années l'importance de ces données et de nombreux travaux sur l'utilisation de ces données sont conduits, notamment face aux besoins d'élaborer un modèle économique autour de la donnée de vie réelle, d'améliorer son accessibilité et sa (cyber)-sécurité. De plus, son utilisation nécessite d'être de plus en plus encadrée dans un contexte où l'utilisation de données massives en santé et leur analyse par des outils d'intelligence artificielle peuvent générer des inquiétudes au sein de la population⁸¹.

A titre illustratif, une revue de la littérature de Pietri et Masoura⁸² ayant comparé les recommandations de 73 agences de HTA et gouvernements en Europe montre un consensus sur l'utilité des DVR pour générer de l'évidence sur les parcours de soins, les comparateurs, la consommation de ressources et les coûts, l'histoire naturelle de la maladie, l'efficacité et la tolérance en vie réelle et à long terme.

➤ Sur la définition des données de vie réelle (RWD) et des preuves d'évidence du monde réel (RWE)

Les données de vie réelle ou real-world data (RWD) sont des données qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental, mais générées à l'occasion de soins réalisés en routine et qui reflètent donc la pratique courante. De telles données peuvent provenir de sources diverses : des dossiers informatisés de patients (DPI), des bases de données médico-administratives, des registres, des enquêtes, des cohortes, ou encore du web, des réseaux sociaux ou des objets connectés⁸³. Les sources de données peuvent être dites « primaires » en cas de collecte de données *ad hoc*, ou « secondaires » lorsque les données utilisées pour l'étude avaient déjà été collectées auparavant.

En 2007, un groupe de travail de l'ISPOR les a définies comme des « *données utilisées pour la prise de décisions qui ne sont pas recueillies dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR) conventionnels* » et les a caractérisées de plusieurs manières : par **type de résultat** (clinique, économique et rapportées par le patient – avec notamment des PROs/questionnaires de QoL), par **hiérarchie de données probantes** (qui classent les données probantes en fonction de la puissance du plan de recherche) et par **type de sources de données** (collecte de données supplémentaires parallèlement aux ECR, grands essais simples, registres de patients, bases de données médico-administratives, enquêtes et

dossiers médicaux)⁹. Le groupe de travail mettait aussi en évidence le besoin d'avoir des données non issues d'ECR pour évaluer les demandes de remboursement, relevant la question de la classification de ces autres sources de données, considérées comme peu qualitatives selon la hiérarchie de preuves habituellement utilisée dans la communauté scientifique. Il n'existe à ce jour pas de consensus concernant la classification de ces différentes sources de données de vie réelle⁹.

À la suite de leur traitement et analyse, ces données de vie réelle pourront permettre de générer des **preuves issues de la vie réelle ou real-world evidence (RWE)**⁸⁴.

Il est important de noter que ces notions ne sont pas nouvelles, mais que l'accélération importante des avancées technologiques et l'augmentation exponentielle du volume et de la diversité des données du monde réel ces dernières années ont rendu cette information de plus en plus accessible et exploitable pour la recherche^r.

➤ **Sur l'apport des DVR vis-à-vis des données des essais cliniques randomisés (ECR)**

Bien que les preuves d'essais cliniques demeurent la norme d'excellence pour l'évaluation de l'efficacité du traitement (*evidence based medicine*), il y a un intérêt et un potentiel croissants des données de vie réelle qui, par une analyse et une interprétation soignée, peuvent être utilisées pour éclairer la prise de décision en matière de soins de santé. Le fait que les premiers avis d'efficacité (en primo-inscription) se basent uniquement sur les données des ECR et de la littérature peut notamment poser problème pour l'utilisation par le CEPS de ces avis lors de la fixation du prix ou lors du renouvellement d'inscription⁷.

Le tableau ci-dessous résume les avantages et limites des données issues des essais cliniques et des données de vie réelle^{11,32}.

^r A titre exploratoire, une recherche sur PubMed avec l'algorithme suivant ("Real world data" OR "Real world evidence") AND (cost OR cost-effectiveness OR economic OR cost-utility) Filters: Humans, Full text permet d'obtenir 1841 résultats entre janvier 1994 et décembre 2022, avec une forte augmentation observée à partir de 2014 (30 études) jusqu'à atteindre un pic en 2021 avec 444 études publiées (pour l'année 2022 jusqu'au 10 décembre, 367 études ont été publiées, confirmant la continuité des chiffres observés l'année précédente). De plus, cela ne représente que les articles entiers publiés, et nous pouvons supposer qu'un plus grand nombre d'études de vie réelle ont été menées (abstracts, communications lors de congrès ...).

	Données des essais cliniques (études interventionnelles / expérimentales)	Données de vie réelle (études observationnelles / non interventionnelles)
Forces	• Rigueur du schéma expérimental : protocole défini à l'avance, conditions strictes d'utilisation et de prescription, suivi rapproché des patients, observance du traitement optimale • Répartition aléatoire des patients entre les bras de traitement (randomisation) permettant d'éviter les biais de sélection et de rendre les groupes comparables • Double aveugle permettant de maintenir les groupes comparables au cours de l'étude et ainsi d'éviter les biais de mesure, de suivi et liés à l'investigateur/au patient • Possibilité d'attribuer un lien causal entre exposition au traitement et résultat de santé, contrôle des facteurs de confusion • Forte validité interne • Choix du / des comparateurs • Considéré comme le « gold standard » pour évaluer l'efficacité d'un traitement vs. traitement de référence ou placebo • Critère de jugement principal objectif, reproductible, bien défini et mesuré de façon identique par tous les investigateurs, limitant le biais de classification	• Disponibilité rapide des données et à un coût raisonnable • Echantillons de grande taille qui permettent l'analyse de sous-populations et d'effets moins courants non observés dans les ECR (+ études de maladies à prévalence faible, comme les maladies rares) • Représentativité de la complexité des pratiques et comportements • Forte validité externe → prise en compte d'une plus grande diversité de profils patients (qui seront ceux traités en routine) • Permettent de confirmer l'efficacité en vraie vie (ou « effectiveness ») + données de tolérance, de qualité de vie chez les patients qui reçoivent réellement le traitement (réévaluation de la balance bénéfice/risque) • Suivi moins rapproché que dans les ECR permettant d'observer le devenir des patients dans la vie réelle (moins bonne observance, persistance, adhésion au traitement, conditions de prescription et d'utilisation potentiellement différentes...) • Etude de l'impact de la prescription du traitement sur l'organisation et les parcours de soins • Suivi sur du long terme permettant d'avoir des résultats d'efficacité et de tolérance sur des horizons temporels non atteignables dans les ECR

Faiblesses	• Données recueillies souvent incomplètes et qui n'ont pas été confrontées à la vie réelle, générant des incertitudes importantes sur les résultats • Effectifs restreints, horizon temporel limité (pas d'effets de long terme observés, peu compatible avec l'évolution rapide des technologies et stratégies de santé) • Peu/pas de patients inclus dans certaines sous-populations du fait de critères d'inclusion/exclusion stricts excluant certains patients (moins bon état de santé, comorbidités, enfants, personnes âgées, femmes enceintes...), sélection des personnels de santé → manque de représentativité • Difficiles à mener pour les maladies rares / pédiatriques • Résultats difficilement extrapolables à des populations plus larges et plus hétérogènes (validité externe et transposabilité à la vie réelle discutables) • Suivi important des patients qui peut avoir un impact sur les résultats • Coûteux et délai de mise en place important • Le double aveugle peut conduire à une mésestimation des bénéfices du traitement (diagnostics moins précis en vie réelle, problèmes liés à l'acceptabilité du traitement par le patient)	• Différents biais dus à l'absence de randomisation et de double insu, à la qualité des données, aux potentiels résultats fallacieux liés à l'exploitation des données, nombreux facteurs de confusion (validité interne discutable) → ces aspects sont développés dans la partie III.5. Limites • Méthodologie et hypothèses réalisées souvent contestables • Manque d'harmonisation et de guidelines méthodologiques au niveau international aboutissant à une qualité méthodologique très disparate entre les différentes études • Biais liés au recueil des données par les investigateurs • Pas de possibilité d'établir un lien causal entre une exposition et un événement (seules des corrélations peuvent être observées) • Les seuls comparateurs qui peuvent être étudiés sont ceux commercialisés et utilisés en pratique courante
-------------------	---	--

Tableau 4 : Forces et faiblesses des données de vie réelle et des données issues des essais cliniques randomisés

Il n'est cependant pas question d'opposer les données de vie réelle aux données des essais cliniques, mais plutôt de montrer qu'il s'agit de données complémentaires et tout autant essentielles dans le cadre de l'évaluation des stratégies de santé, en témoignent des exemples tels que la crise du Médiator ou celle du Lévothyrox en France⁸⁵.

Dans un contexte où les innovations se multiplient, arrivent de plus en plus tôt sur le marché, et où celles-ci représentent des coûts toujours plus importants pour le système de santé, les données en vie réelle sont nécessaires au suivi des performances des produits de santé après leur commercialisation et pour venir pallier les incertitudes existantes suite aux essais cliniques¹¹. Elles sont d'ailleurs de plus en plus demandées en France par la HAS et le CEPS, ainsi que par les diverses agences de HTA à l'international⁸⁶.

La crise de la covid-19 a montré l'enjeu des DVR pour les systèmes de santé : en France, l'Etat a déployé de nouveaux services de traitement de données (accélération de la télémédecine et de la télésurveillance, espace numérique de santé, applications de suivi des contaminations et de la vaccination) pour lutter contre l'épidémie, et les pouvoirs publics européens, déjà conscients des enjeux de l'exploitation des données de santé, en ont fait une priorité⁸⁵.

2) La situation actuelle en France

La France a des atouts importants pour la valorisation des données de santé dont elle dispose. Elle pourrait devenir l'un des pays les plus avancés dans le développement d'outils de traitement de ces données, notamment avec le SNDS, et aussi grâce aux nombreuses autres bases de données qualitatives existantes qui décrivent précisément les patients porteurs de certaines pathologies (registres, cohortes...). Comme vu précédemment, des entrepôts de données de santé hospitaliers sont aussi développés au sein des établissements de santé et permettent de structurer la collecte et le traitement de la donnée. De plus, la France possède un ensemble de dispositifs nationaux tels que le Health Data Hub ou France Cohortes⁵ qui permettent d'organiser l'accès à ces données en mettant en relation les producteurs de données et les acteurs qui souhaitent les exploiter, dans le respect du Règlement Général de Protection des Données (RGPD). Du point de vue des acteurs, la France regroupe des écoles et des organismes de recherche en mathématiques, en informatique et en intelligence artificielle ainsi qu'un réseau important d'acteurs privés et académiques spécialisés dans l'analyse des données de santé.

Malgré tous ces avantages, elle reste en retard par rapport à d'autres pays comme les pays nordiques, les Etats-Unis ou encore Israël pour le suivi des traitements médicamenteux en

⁵ L'infrastructure nationale France Cohortes, soutenue par le Programme Investissement d'Avenir (PIA) piloté par l'Agence Nationale de la Recherche, a pour vocation de consolider la production et le traitement de données, du recueil à leur réutilisation, pour des équipes de recherche porteuses de cohortes de santé publique. Elle développe et mutualise une plateforme informatique publique sécurisée, protégeant la confidentialité des données des participants, pour valoriser et pérenniser les projets, l'exploitation scientifique des données produites par les cohortes de santé, et favoriser l'émergence de connaissances utiles à la prévention des maladies et à l'amélioration des soins, chez tout ou partie de la population. *Source : francecohortes.org*

vie réelle et l'utilisation de ces données dans la régulation⁸⁶. En effet, dans certains pays, la prise en charge de certains médicaments coûteux est accompagnée obligatoirement d'une collecte et d'une transmission d'informations par les prescripteurs, ce qui n'est pas systématique en France¹¹. De plus, toutes les données produites nécessitent encore d'être davantage structurées, que ce soit celles produites au sein des établissements de santé ou celles produites en ville, les différents projets et initiatives étant encore très fragmentés et de qualité disparate. L'analyse de certaines sources de données telles que les dossiers électroniques des patients ou les applications de santé n'est encore que peu développée en France. Le rapport 2021 du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) dans le cadre de la stratégie Innovation Santé 2030 souligne d'ailleurs que la France doit "rattraper son retard" et "se positionner comme un leader mondial du secteur de la santé numérique" ⁷⁹.

Face à l'accroissement de l'accessibilité aux données de santé, l'évolution des méthodes d'analyse permettant de mener des études comparatives en vie réelle, l'intégration de la perspective des usagers dans l'évaluation des produits de santé (via des PROMs) et la prise en compte de l'importance d'avoir des données complémentaires à celles des essais cliniques, il est essentiel que la France prenne conscience de l'enjeu lié à ces données.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des forces, faiblesses et propositions d'amélioration au niveau français réalisée dans le cadre de cette thèse d'exercice à partir de la lecture des travaux de Bégau-Polton-von Lennep pour le ministère de la Santé (mai 2017)¹¹, du guide méthodologique de la HAS sur les études de vie réelle pour l'évaluation des produits de santé (juin 2021)³², du site du Health Data Hub⁸⁷, du colloque 2022 de l'AFCRO (Association Française des CROs^t)⁵⁷, des recommandations émises en avril 2021 par le groupe de travail « *Usage des DVR dans la prise de décision* » du programme Intelligence artificielle et santé du Comité Stratégique de Filière Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS)⁷⁹ et du rapport "Les données de santé : un enjeu de progrès, de souveraineté, de compétitivité et de démocratie en santé" du Healthcare Data Institute (2022)⁸⁶.

^t Contract Research Organizations ou Sociétés de Recherche Contractuelle

Forces	Faiblesses	Pistes d'amélioration
✓ L'utilisation du SNDS (et son appariement avec d'autres sources de données) offre un important socle de données et permet aux industriels de mener des études médico-économiques, d'aider à la fixation du prix des produits de santé ou à leur réévaluation ✓ Grande richesse d'initiatives, ressources totales considérables (nombreuses bases de données) ✓ La HAS a rejoint ce mouvement en faisant des travaux de RWE et en publiant son guide méthodologique « Etudes en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et DMs » en juin 2021 afin d'offrir un cadre méthodologique et des recommandations claires pour mener des EVR à destination des autorités de santé ✓ Initiatives telles que le HDH pour faciliter l'accès à un ensemble de données collectives et anonymisées par les acteurs de la recherche, dans un intérêt public ✓ Potentiel réseau important d'acteurs publics et privés compétents dans	▪ Fragmentation et dispersion des efforts (<i>pour les mêmes produits, chaque institution commande ou réalise des études pour son propre compte, de façon peu coordonnée, alors que celles-ci convergent sur certains éléments qui pourraient être mis en commun</i>) ▪ Les différentes parties prenantes (pouvoirs publics, usagers, industriels, PDS) ont peu de visibilité sur toutes les sources de données et études en vie réelle qui existent → manque de cartographie centralisée des sources de données ▪ Qualité des études disparate, hétérogènes dans les modalités de recueil (<i>rendant difficile leur agrégation au niveau national et encore plus au niveau international</i>) ▪ Le nombre de cohortes et registres réellement utilisables pour des études de vie réelle sur le médicament, avec une taille suffisante et des variables pertinentes, est limité ▪ L'évaluation en vie réelle est peu connue des médecins et n'est que peu reconnue par rapport à la recherche	➤ Besoin d'un pilotage global national et partagé pour définir la direction à prendre avec ces données et les domaines prioritaires → meilleure coordination et mutualisation des initiatives ➤ Apprendre à exploiter au mieux les sources de données existantes en premier lieu puis construire des projets visant à rassembler et exploiter les données recueillies au cours des parcours de soins des patients (<i>dossiers électroniques, entrepôts hospitaliers, objets connectés...</i>) + renforcer l'expertise et les conditions de réalisation pour garantir la transparence et la rigueur scientifique des méthodes utilisées pour analyser les données ➤ Garantir la qualité et renforcer la confiance dans les études observationnelles : indicateurs de qualité permettant d'évaluer ces données, modèles communs et niveaux de qualité plus homogènes pour mieux les exploiter (<i>guide méthodologique au niveau européen et international, mise en commun d'outils comme des algorithmes</i>) et

l'analyse des données de santé grâce à de bonnes capacités de formation disponibles en France De plus en plus de partenariats public-privé développés pour recueillir des données	clinique : peu de financements, peu de rémunération du temps passé, considérée comme peu qualitative et donc peu d'adhésion (<i>difficulté de trouver des praticiens acceptant de recueillir des informations – de mener des études ad hoc</i>) ▪ Manque d'acceptabilité et de confiance dans le numérique, tant par grand public que par les professionnels ▪ En plus des délais d'accès, ces études sont encore freinées par des modalités d'accès réglementaires complexes → retard d'interopérabilité et d'accès pour la recherche en France au regard des évolutions récentes d'autres pays en Europe (<i>Health Data Research aux UK, Danish Health Data Authority au Danemark...</i>)	pour pallier certaines limites inhérentes à ces études ➤ Construire une communauté de travail autour du développement du SNDS et du HDH : fédérer les énergies pour améliorer les outils existants (<i>augmentation de la fréquence de mise à jour des données du SNDS par exemple</i>) et en développer de nouveaux, davantage de partenariats publics-privés (<i>ex de la cohorte ESME, présentée dans la partie suivante</i>), partage des études réalisées (<i>registre déclaratif des bases de données de santé en vie réelle et outil de requêtage permettant aux acteurs de s'orienter entre les bases</i>), renforcement de la standardisation des données et des systèmes d'information pour accélérer l'interopérabilité et l'appariement entre les bases de données de santé en France ➤ Porter davantage la culture de l'évaluation des pratiques en vie réelle auprès des acteurs du terrain (médecins, pharmaciens), impliquer plus largement les différents acteurs et assurer leur formation (<i>Ex : académie du numérique</i>)
---	--	--

		➤ Réflexion autour d'un programme de travail visant à qualifier les données issues directement des patients et usagers afin qu'elles puissent être exploitées dans le cadre de l'évaluation des stratégies de santé ➤ Permettre l'accès aux DVR dans des temps compatibles avec la prise de décision, et améliorer la recevabilité et la prise en compte des DVR par les évaluateurs ➤ Besoin d'un guide déontologique pour l'utilisation de ces données ➤ Mettre en œuvre des programmes de sensibilisation et d'éducation aux enjeux des données de santé à destination de l'ensemble des citoyens ➤ Mettre en œuvre des moyens numériques simples, centralisés et faciles d'utilisation, permettant une plus grande transparence sur les utilisations secondaires des données de soins
--	--	---

Tableau 5 : Synthèse des forces et faiblesses de la France vis-à-vis de l'utilisation des données de vie réelle dans les processus d'évaluation des produits de santé et propositions d'amélioration

Certaines politiques récentes prennent le pas de ces évolutions, notamment avec la stratégie Innovation Santé 2030⁸⁸, et le développement des actions de l'Agence du Numérique en santé qui visent à mettre en œuvre une politique ambitieuse de normalisation, d'interopérabilité et de sécurisation des systèmes d'information en santé. L'ANSM^u, la HAS et autres agences de HTA ont pris conscience de la valeur de ces données ces dernières années, d'autant plus face à la crise sanitaire, et mènent des travaux sur leur intégration dans les processus d'évaluations afin d'accélérer la mise sur le marché de nouvelles thérapies innovantes.

Après avoir présenté le contexte, les enjeux et la situation française, nous allons développer quelques exemples concrets de projets innovants et de collaborations possibles autour de ces données de vie réelle au niveau national et international. Cela nous permettra d'introduire les apports que représentent les DVR pour l'évaluation économique.

3) Exemples français et internationaux de projets autour des DVR

Le champ des projets menés autour des DVR étant particulièrement vaste, ces exemples ne visent pas à être exhaustifs, mais à apporter une idée des opportunités qu'elles représentent. Nous nous intéresserons notamment à des exemples en oncologie, dans les maladies rares et pédiatriques, domaines où les DVR pourraient révolutionner les approches d'évaluations utilisées jusqu'alors.

A) Dans le domaine de l'oncologie

➤ A l'échelle française : exemples de la cohorte ESME, de la FIAC et du projet Unibase

La cohorte ESME

Un premier exemple de projet mené autour des données de vie réelle et ayant un objectif d'utilisation à des fins médico-économique est la cohorte ESME (pour « Epidémiologie Stratégie Médico-Economique »), lancée en 2014 par Unicancer. Cette cohorte, englobant près de 60 000 patients au niveau national, a été construite pour mettre en commun les données de vie réelle académiques collectées par les centres de lutte contre le cancer et autres établissements hospitaliers pour les cancers du sein, les cancers métastatiques du poumon et les cancers avancés de l'ovaire. Elle regroupe 3 sources d'information principales : les données des dossiers patients informatisés (DPI), les données relatives aux dispensations effectuées en pharmacie et les données décrivant les séjours hospitaliers (PMSI).

C'est une base unique en Europe qui permet de fournir aux chercheurs et industriels des éléments sur l'efficacité des traitements (selon les profils des patients), la tolérance, l'épidémiologie des cancers et les parcours de soins. Cette cohorte fournit également des

^u L'ANSM a organisé la « Real-World Evidence conference » en mars 2022 lors de la présidence française du Conseil de l'UE avec pour objectif de mettre en valeur l'utilisation des données de vie réelle dans la surveillance des médicaments post-mise sur le marché et dans la prise de décisions.

données utilisables par les autorités de santé à des fins d'évaluation des produits de santé, notamment dans le cadre de l'évaluation des modèles médico-économiques⁸⁹.

La plateforme est soutenue par des partenaires industriels (Pfizer, Roche, MSD, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Esai, BMS, GSK, Janssen, Amgen), montrant l'importance de construire des collaborations entre acteurs publics et privés pour mettre toutes les ressources possibles en commun afin de développer des projets ambitieux. Elle sera enrichie dans les années à venir de nouvelles données provenant d'autres types de structures hospitalières publiques et privées.

La Filière Intelligence Artificielle et Cancer (FIAC)

La FIAC est un autre exemple de partenariat public/privé, conçu par l'Institut et l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) et l'industrie pharmaceutique, et approuvé par les ministères de tutelle en mars 2021 après l'avis favorable d'un comité de déontologie et d'éthique. Les parties prenantes sont l'Institut National du Cancer, le Health Data Hub, et 10 membres de l'industrie de la santé (Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag, MSD France, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche Diagnostics France, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS) et France Biotech).

L'objectif est de développer la **Plateforme de données en cancérologie** pour améliorer les connaissances dans ce domaine et permettre une meilleure prise en charge des patients (*médecine de précision, recherche de nouveaux biomarqueurs, étude des parcours de santé...*), ainsi que de stimuler l'innovation pour permettre un accès plus rapide et à davantage de patients. En effet, cette plateforme avait été initiée par l'INCA en 2010 afin de mieux connaître les parcours de santé et d'améliorer de façon continue les politiques publiques, et s'appuie notamment sur les données du SNDS, les registres des cancers et les centres régionaux de coordination des dépistages⁹⁰. D'autres sources de données comme des bases cliniques, biologiques, tumorothèques et cohortes spécifiques seront intégrées à l'avenir.

L'Association sélectionne des projets innovants et accompagne les porteurs de projets de la rédaction du synopsis et du protocole d'étude jusqu'à la rédaction des rapports d'analyse, en passant par le recueil des avis et autorisations nécessaires. Elle coordonne l'accès aux données, leur extraction et leur analyse. Afin de garantir le bon usage des données, l'association veille à ce que chaque projet respecte le RGPD, la loi informatique et liberté, ainsi que le Code de la santé publique. Tous les projets doivent aussi préalablement recevoir un avis favorable d'un comité scientifique et éthique.

Le programme Unibase

D'autres partenariats tels que le programme Unibase naissent afin de centraliser les données. Ce partenariat, signé en 2021 entre le Health Data Hub et Unicancer, a pour but d'accélérer la recherche à partir des DVR dans le domaine du cancer via le partage de données de qualité, provenant de plusieurs sources (centres de lutte contre le cancer notamment) et d'un important volume, le tout dans un environnement de haute sécurité. Les futurs travaux auront pour objectif de favoriser l'innovation en cancérologie et d'inclure de nouvelles structures hospitalières. Le programme aimerait dans les années à venir permettre une interopérabilité des données et s'appuyer sur des standards internationaux, afin d'envisager d'entendre ces recherches à une plus grande échelle⁶⁷.

➤ **A l'échelle internationale : exemples du projet CancerLinQ aux Etats-Unis, du Cancer Drugs Fund aux UK et de l'initiative CanREValue au Canada**

Une étude menée par Woojung Lee et al en 2021⁹¹ montre que la plupart des payeurs aux USA reconnaissent la valeur des RWE pour renseigner la décision publique en santé. A la suite des travaux de l'Institute for Clinical & Economic Review (ICER) et du rapport du groupe de travail de l'ISPOR de 2007⁹, il est attendu que les Etats-Unis utilisent de plus en plus les données probantes du monde réel pour évaluer l'efficacité et l'efficience des médicaments⁹².

Face à la complexification croissante du champ de l'oncologie, l'Association Américaine d'Oncologie Médicale (ASCO) lance en 2010 la **plateforme CancerLinQ** (*learning information network for quality*), visant à regrouper à terme les données anonymisées de plusieurs millions de patients et à être interrogeable en temps réel par les praticiens afin de les aider à choisir le meilleur traitement en fonction du profil du patient⁹³.

Cette plateforme regroupe les données des dossiers patients électroniques provenant des hôpitaux et les classe selon des modèles standards en oncologie tels que les termes SNOMED et la classification internationale des maladies pour l'oncologie (ICD-O). Cela permet tout d'abord de construire une cartographie des éléments cliniques et de mieux visualiser les mesures de qualité sur des tableaux de bord interactifs. Puis, une fois normalisées, il devient possible d'agrèger des données provenant de multiples sources pour renseigner sur une vaste distribution des pratiques en oncologie.

En 2019, un bilan montre que malgré les efforts fournis, certains défis restent à relever comme l'agrégation d'importants volumes de données patient provenant de diverses sources et leur utilisation pour construire un système apprenant. Il montre cependant de grandes avancées depuis la création du programme, avec 1,2 million de patients inclus sur 48 sites et un total de 100 établissements de santé ayant signé des engagements de participation⁹⁴.

A l'avenir, la profondeur et la qualité des données devront être améliorées de façon continue, et s'adapter aux nouvelles pratiques en oncologie. Utiliser cet outil comme système d'apprentissage est une opportunité intéressante : en effet, exploiter les données générées par les dossiers patients électroniques en temps réel pourrait permettre d'améliorer la qualité des soins et de réduire les coûts. Il pourrait aussi être utilisé pour avoir des données sur les patients présentant des tumeurs rares ou dans des populations dans lesquelles les essais cliniques n'ont pas ou peu fourni de données afin d'élaborer des recommandations⁹⁵.

Aux UK, le **Cancer Drugs Fund**, mis en place en 2016 par le National Health Service (NHS) en collaboration avec le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), partageait certains de ces objectifs⁹⁶. Nouvelle source de financement pour les médicaments en oncologie en Angleterre, il vise aussi à évaluer les nouveaux traitements innovants, notamment grâce au recueil de données de vie réelle qui permet de tenir compte de l'incertitude clinique. Le NHS et le NICE travaillent avec l'industrie pharmaceutique afin d'organiser des collectes de données supplémentaires (similairement à celles demandées par la HAS) et ainsi de décider du remboursement du traitement. Les objectifs affichés sont notamment de permettre un accès plus rapide à l'innovation pour les patients et d'avoir une plus grande flexibilité dans les accords entre le NHS et l'industrie pharmaceutique.

De même, au Canada, l'initiative **CanREValue**⁹⁷ (pour *Canadian Real-World Evidence for Value of Cancer Drugs*) se concentre sur la génération et l'utilisation des données de vie réelle pour l'évaluation et le remboursement des médicaments d'oncologie. L'objectif est d'élaborer un cadre pour la production et l'utilisation des DVR sur les médicaments anticancéreux afin de permettre la réévaluation de ces médicaments par les décideurs, l'amélioration des décisions de financement et la renégociation de ces décisions entre les industriels et les payeurs au Canada.

Pour conclure, en oncologie, l'émergence de nouveaux traitements innovants est devenue un phénomène régulier et les coûts de ces traitements sont de plus en plus conséquents, générant des impacts budgétaires pour les payeurs pouvant mettre en danger la soutenabilité du système de santé et l'équité dans l'allocation des ressources. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des données du monde réel afin d'établir des recommandations et d'aider aux décisions de prise en charge par les systèmes de santé nationaux (ou privés, selon les pays).

De nombreuses initiatives se développent, visant à centraliser les sources de données disponibles afin d'accroître la puissance et les perspectives des recherches, d'accélérer la mise sur le marché de thérapies innovantes ainsi que d'évaluer en continu les traitements en vie réelle.

En France, il persiste un besoin de réunir toutes les initiatives déjà présentes afin d'optimiser les collectes de données et de recenser toutes ces sources de données pour accroître la visibilité sur l'existant. Des initiatives pour faciliter l'identification des bases de données existantes sont en cours comme celles de la HAS ou du programme de l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS) et du Comité stratégique de filière industrie et technologies de santé⁷⁹.

D'autres pays, tels que le Royaume-Uni, les Etats-Unis et le Canada, ont particulièrement avancé ces dernières années sur l'utilisation de ces données à des fins d'évaluation et de décision de prise en charge des traitements anticancéreux.

B) Dans le domaine des maladies rares et de la pédiatrie

Les maladies rares, identifiées comme priorité de santé en Europe il y a plusieurs décennies, constituent un champ de recherche essentiel où capitaliser sur les données de vie réelle peut s'avérer indispensable au vu de la difficulté de la construction d'essais cliniques (faible nombre de patients, peu de mesures incitatives pour les industriels, coûts de R&D élevés et rentabilité faible...). L'élaboration de recommandations est particulièrement difficile au vu du peu de données disponibles, principalement basées sur des rapports de cas, des études cas-témoins ou des études de cohorte, qui peuvent présenter des biais importants⁹⁸.

Les registres de patients atteints de maladies rares sont considérés comme des éléments clés, car ils permettent la mise en commun de données, l'atteinte d'échantillons de taille suffisante, de favoriser la recherche et d'améliorer les connaissances dans ce domaine. Ils permettent d'avoir des cohortes de patients présentant de nombreux phénotypes et incluent des populations plus variées que les essais cliniques. Ils peuvent être utilisés pour décrire l'histoire naturelle de la maladie, les différents phénotypes, améliorer les prises en

charge, comprendre les facteurs de risque et de mauvais pronostic, mais aussi pour évaluer les stratégies de prévention, diagnostic et thérapeutiques sur la santé des patients⁹⁸. Les évaluations médico-économiques basées sur les registres de patients peuvent permettre d'élaborer des recommandations pour les maladies rares, et ainsi de fournir une aide à la décision.

➤ A l'échelle française : Le projet BNDMR

Au niveau national, face aux limites rencontrées par les outils existants comme le SNIIRAM en ce qui concerne les maladies rares (faible nombre de sujets, faible couverture de la population atteinte de ces maladies, biais...), la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) est née dans le cadre du Plan National Maladies Rares 2 et est financée par le ministère de la Santé⁶⁰. La DGOS a missionné l'AP-HP pour assurer sa mise en œuvre.

L'idée est de collecter un set de données minimum (SDM)^v pour chaque patient atteint d'une maladie rare dans les centres experts français, afin de documenter l'état de santé du patient et de récolter des informations sur sa maladie. Ce projet vise aussi à évaluer l'impact des plans nationaux, à mieux organiser le réseau de soins, à rendre visible l'activité maladie rare, à faciliter la recherche dans ce domaine et à mieux exploiter le potentiel des grandes bases de données nationales⁹⁹. Son utilisation est exclusivement restreinte à des travaux d'intérêt public se situant dans le domaine de la santé (article 44 de la Loi informatique et libertés).

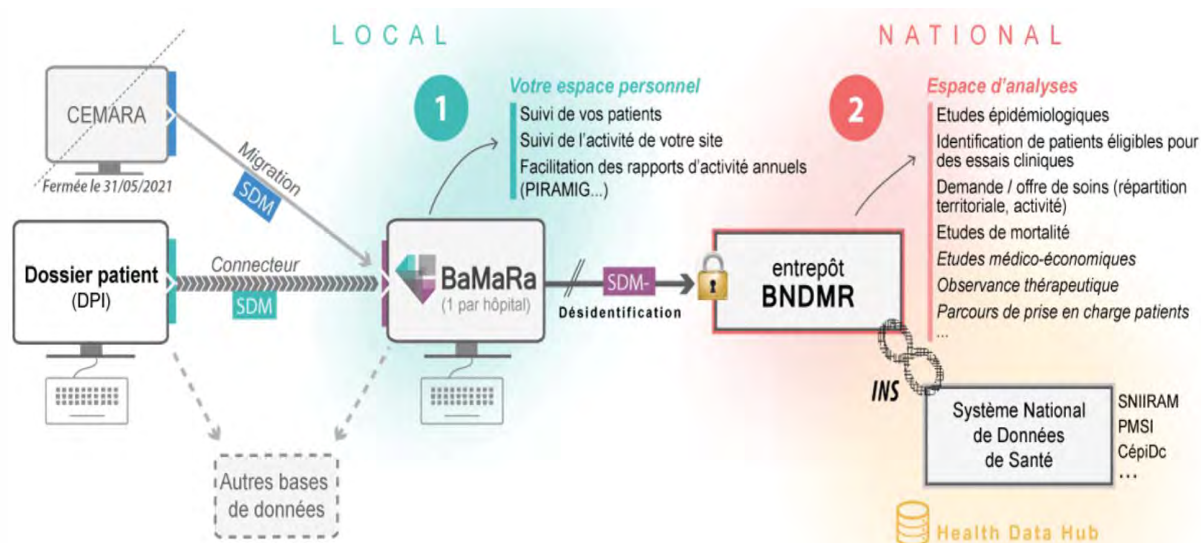


Figure 9 : Schéma représentatif du projet de la Banque Nationale de Données Maladies Rares

(Source : www.bndmr.fr/le-projet/presentation/)

^v Ce set de données minimum recueille notamment le consentement du patient, son identification, ses informations personnelles et familiales, son statut vital, son parcours et activités de soins, l'histoire de la maladie, le diagnostic, le traitement orphelin, les informations de santé et néonatales, ainsi que des informations générales de participation à un protocole de recherche le cas échéant. Il a été défini en 2013 et sa mise en place vise à pallier l'hétérogénéité des données collectées sur les patients atteints de maladies rares, ainsi qu'à améliorer le recueil structuré de données qualitatives et exploitables. Source : www.bndmr.fr/publications/le-set-de-donnees-minimal/

Le projet comprend :

- Une première dimension au niveau local avec l'application BaMaRa et le DPI qui permettent la collecte de données dans les centres experts (SDM). A cette échelle, les données sont encore nominatives et restreintes à l'hôpital.
 - Une seconde dimension au niveau national avec l'entrepôt BNDMR, où les données sont transférées de façon anonymisée et sécurisée, et qui constitue un espace d'analyse pour mener divers types d'études (épidémiologiques, médico-économiques, de mortalité, sur les parcours de prise en charge des patients...). Ces données peuvent aussi être chaînées aux données du SNDS pour produire des connaissances médico-économiques.
- **A l'échelle européenne : Orphanet et l'Infrastructure européenne d'enregistrement des maladies rares (ERDRI)**

Les maladies rares font désormais partie des programmes de santé de l'UE. En 1997, l'INSERM fonde notamment Orphanet¹⁰⁰, base rassemblant toutes les connaissances sur les maladies rares afin d'améliorer leur diagnostic et leur traitement, qui va s'étendre par la suite à l'échelle de l'Europe grâce au financement de la Commission européenne, puis à travers le monde. Aujourd'hui, une 40aine de pays y participe, et la base regroupe de nombreux répertoires, notamment sur les projets et essais cliniques en cours, les registres et bio banques. Elle produit la nomenclature standard utilisée pour coder les maladies rares dans les systèmes d'information et les registres (ORPHAcodes), fournit une expertise sur les modèles de métadonnées et permet la construction d'un réseau international d'experts en maladies rares. Toutes ces données et expertises présentent un fort potentiel pour l'alimentation de modèles d'aide à la décision, tels que les modèles médico-économiques.

Par ailleurs, l'Infrastructure européenne d'enregistrement des maladies rares (« *The European Rare Disease Registry Infrastructure* » ou ERDRI), lancée en 2019, permet de rechercher et consulter les données de ces registres via 4 outils principaux : le répertoire européen des registres, un référentiel central de métadonnées, un outil de pseudonymisation et un outil de recherche. Elle a pour objectif d'offrir un cadre cohérent et durable pour ces registres maladies rares en formulant des principes de base uniformes pour tous les pays, en développant leur interopérabilité et en créant de nouveaux registres, tout en respectant la réglementation européenne générale sur la protection des données¹⁰¹.

L'analyse de données de vie réelle représente donc une opportunité immense pour l'évaluation de stratégies de santé dans le champ des maladies rares : elle permet de mieux les comprendre, de décrire les parcours de soins et les besoins médicaux non couverts, d'accélérer le développement de nouvelles thérapies (mise en place de protocoles adaptés à des tailles d'échantillons faibles et de forte hétérogénéité) et de collecter des données sur leur efficacité et sécurité en vie réelle.

- **Un exemple en pédiatrie : la Plateforme d'Observation des Cancers de l'Enfant**

De même que pour les maladies rares, les DVR peuvent représenter un atout important pour évaluer les stratégies de santé dans le cadre de populations pédiatriques. En effet, les difficultés rencontrées sont comparables : faible nombre de patients, populations pédiatriques exclues des essais cliniques ne permettant pas l'évaluation des produits de santé dans ces populations spécifiques, faible rentabilité prévisionnelle pour les industriels, dimension éthique... De plus, de nombreuses données utiles à l'évaluation des traitements peuvent être produites lors de l'utilisation de ces derniers dans un cadre hors-AMM (très fréquent en pédiatrie).

En France, dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, des registres tels que le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) ou le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant (RNHME) de l'INCA permettent de collecter des données de vie réelle sur la tolérance et l'efficacité des traitements chez les enfants. Ils fournissent aussi des données sur l'incidence, la survie, le pronostic, les disparités régionales, et permettent de construire des études à des fins de recherche (ESCALE, ESTELLE, ...) ¹⁰².

Une Plateforme d'Observation des Cancers de l'Enfant ayant pour objectif de mettre en commun et d'enrichir les bases de données d'oncologie pédiatrique pour faciliter la recherche a été mise en place. Elle regroupe des données sur les diagnostics, les traitements reçus, le suivi à long terme, l'identification de prélèvements biologiques disponibles, les réponses aux traitements et les événements toxiques graves. Un exemple de projet mené grâce à cette plateforme est la cohorte COHOPER (COHort of the PEdiatric cancer Registries), mise en place en 2000, qui suit les individus ayant eu un cancer dans l'enfance dans le but de mesurer leur état de santé à l'âge adulte et de voir les effets à long terme de la maladie et de ses traitements ¹⁰³.

Ce type de projets pourraient représenter des outils essentiels dans l'évaluation et l'accès au marché de traitements pédiatriques, ainsi que pour des extensions d'indications pédiatriques de traitements déjà pris en charge dans la population adulte.

C) Exemples de l'avancée des pays nordiques : la Danish Health data authority, Findata et la Norwegian Directorate of eHealth

Les pays nordiques ont depuis longtemps tenu des registres exhaustifs et sont bien avancés dans l'utilisation des données de vie réelle. Quelques exemples au Danemark, en Finlande et en Norvège illustrent ce propos.

➤ La Danish Health data authority

Le Danemark est un pays avant-gardiste quant à l'utilisation de ces données, comme en témoigne l'inauguration de la Danish Health Data Authority dès 2015. Cette Autorité est partie intégrante du ministère de la Santé danois et a pour tâche principale de développer et de gérer les registres nationaux de santé afin de garantir des données de santé complètes et valides pour le traitement des patients, le développement, la planification et la recherche ¹⁰⁴. En effet, au Danemark, l'utilisation des données de santé est un élément clé du système de santé, et le pays possède certains des registres de santé les plus complets au monde. L'autorité danoise des données de santé vise aussi à fournir des solutions numériques à destination des patients et praticiens. Elle travaille notamment en collaboration avec 5 hôpitaux de la Région du Danemark Central (CDR), une plateforme d'intelligence

économique, des dossiers médicaux électroniques, des recherches sur plus de 2600 publications évaluées par an par l'hôpital universitaire d'Aarhus, le Bureau de l'UE du Danemark central (qui étudie les impacts politiques et soutient les projets financés par l'UE), et le Cluster danois des sciences de la vie.

De plus, en 2020, le Centre d'analyse des données de l'Agence danoise des médicaments a été créé, et se concentre sur les technologies d'analyse des données scientifiques pour éclairer le développement de nouveaux médicaments¹⁰⁵.

➤ **Findata**

Du côté de la Finlande, l'Autorité finlandaise d'autorisation des données sociales et de santé Findata a été créée en 2019 afin de créer un guichet unique pour l'utilisation secondaire des données des registres sociaux et sanitaires¹⁰⁶. Cette autorité a pour objectif d'améliorer la sécurité des données et de rationaliser l'utilisation des ressources de données sociales et de soins de santé en collaboration avec l'Institut finlandais de la santé et du bien-être et sous la direction du ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Lorsque des autorisations pour l'utilisation secondaire des données par des acteurs publics ou privés sont nécessaires, elle accorde des autorisations puis compile, combine et effectue un prétraitement des données. Elle propose aussi un outil, appelé Kapseli, qui est un système sécurisé d'accès à distance et qui comporte des outils d'analyse.

➤ **La Norwegian Directorate of eHealth**

De même, en Norvège, la Direction de la e-santé est une institution du ministère norvégien de la Santé et des Services de Soins, qui est responsable de la numérisation du secteur de la santé¹⁰⁷. La Direction applique la politique nationale en matière de e-santé, établit les normes requises et s'assure de la bonne utilisation de la e-santé à l'échelle nationale. Cela englobe la gouvernance du réseau de santé norvégien via une infrastructure sécurisée, la gestion des registres nationaux de santé, de la sécurité et confidentialité des données de santé, l'établissement de normes et codifications, la gestion des dossiers électroniques de patients, des services de télésanté, des technologies de santé mobiles et des ordonnances électroniques. Elle travaille notamment en collaboration avec les autorités régionales de la santé, les autorités locales, les organisations techniques et les autres parties prenantes.

Les perspectives ouvertes par les données de vie réelle sont vastes et les initiatives nombreuses. Tous ces exemples montrent l'intérêt croissant pour les données de vie réelle à l'échelle internationale. Ils témoignent d'une grande richesse d'initiatives et de collaborations, notamment entre acteurs publics et privés, pour valoriser notre patrimoine de données de santé et mener des recherches d'intérêt public. Les recherches dans les domaines de l'oncologie, des maladies rares et pédiatriques sont particulièrement prometteuses pour l'avenir. En plus de favoriser l'innovation en santé et la recherche, nous avons vu que ces projets peuvent être utiles à des fins médico-économiques et pour l'évaluation des produits et technologies de santé par les autorités compétentes.

Après avoir pris conscience des enjeux liés à ces données et illustré quelques-uns de leurs usages, nous allons à présent développer les différents apports présentés par la collecte et l'analyse de ces données en économie de la santé.

4) Usages, apports et opportunités des données de vie réelle dans le champ de l'évaluation médico-économique des produits de santé

A) Introduction

Plusieurs revues de la littérature se sont intéressées à l'utilisation des DVR pour les modèles de type coût-efficacité ou coût-utilité, et ont mis en évidence que la plupart des évaluations économiques menées aux Etats-Unis et en Europe utilisent des sources de RWE^{91,108}. Elles s'accordent sur le type de données et les sources principalement utilisées, ainsi que sur une tendance à l'augmentation de ce type de modèles au cours du temps.

En 2021, la revue de Woojung et al⁹¹ montre qu'en moyenne un tiers des données des modèles évalués par l'ICER aux US entre 2014 et 2019 sont documentés grâce à des données de vie réelle, et que cette proportion tend à augmenter au fil du temps. Ces données sont principalement utilisées pour renseigner la mortalité, le taux de progression de la maladie, la quantité de ressources consommées et les coûts liés aux soins, mais assez peu pour l'efficacité et la tolérance en vie réelle. Les sources les plus utilisées sont les registres.

De même, la revue de Makady et al (2017)¹⁰⁸ en Europe a analysé l'acceptabilité des DVR pour mener des analyses pharmaco économiques : sur les 6 agences de HTA étudiées (TLV, NICE, IQWiG, HAS, AIFA, ZIN), seule l'IQWiG (Allemagne) ne sollicitait pas ce type d'analyses. Les organismes recommandent alors que les données épidémiologiques, les coûts directs et indirects et l'utilisation des ressources dans la pratique courante soient recueillis à partir de sources nationales de DVR. D'autres aspects, comme l'observance du traitement, les probabilités de transition entre les différents états pathologiques, peuvent aussi être recueillis. Bien que classées à un niveau de preuve inférieur par rapport aux ECR, les données d'efficacité relatives basées sur des EVR apparaissent comme un élément d'évidence supplémentaire en plus des ECR pendant le processus de décision réglementaire. Les données des registres et des bases médico-administratives sont les plus fréquemment utilisées, similairement aux études de Woojung et al (2021)⁹¹ et de Parody-Rua et al (2020)³⁷. Cette dernière présente une revue des évaluations économiques utilisant les DVR pour documenter à la fois des données économiques et cliniques et conclut que seuls 5% des études qui utilisent des RWE ont été publiées avant 2011 (sur 93 incluses), suggérant une augmentation importante de l'utilisation de ces données au cours des dernières années.

En 2020, une autre analyse de la littérature de Bowrin et al¹² montre que les DVR sont principalement utilisés dans les modèles médico-économiques pour documenter les ressources consommées (permettant de calculer les coûts), les utilités, les paramètres épidémiologiques ou comme validation externe. Cependant, comme dans les revues de Woojung et al (2021)⁹¹ et de Makady et al (2017)¹⁰⁸, les paramètres relatifs aux effets des traitements étaient la plupart du temps tirés des essais cliniques randomisés du fait des limitations présentées par les DVR, de l'absence de guidelines, et des différentes politiques des agences de HTA concernant leur usage.

En effet, l'utilisation des RWD dans l'évaluation des technologies de santé est recommandée par la plupart des agences de HTA, mais de façon variable selon les circonstances (elles peuvent n'être recommandées qu'en l'absence de données d'évidence issues des essais cliniques par exemple) et les pays, conduisant à de fortes disparités à l'échelle internationale concernant l'usage de ces données dans les évaluations

économiques des produits de santé et à un possible découragement de leur utilisation pour les processus d'évaluation¹⁰⁸.

Nous nous intéresserons dans cette partie aux différents éléments apportés par les études de vie réelle et utiles pour l'évaluation médico-économique de produits et technologies de santé. Certains apports ont déjà pu être mis en évidence dans la première partie de cette thèse grâce à la revue des avis d'efficience rendus par la CEESP, et nous tenterons d'extrapoler ces éléments de réponse aux données de vie réelle au sens large. En plus des exemples présentés dans la partie précédente, d'autres exemples français et internationaux viendront étayer les différents apports présentés.

Nous verrons que les données de vie réelle sont notamment utilisées en post-commercialisation dans le cadre de réévaluations, étant principalement générées une fois que le produit ou la technologie de santé est mis sur le marché, mais qu'il est aussi possible d'intégrer des données de vie réelle dès les premières évaluations (primo-inscriptions).

Notons que nous ne développerons dans cette thèse que les aspects utiles à l'évaluation médico-économique, mais que ces données sont aussi essentielles dans d'autres domaines tels que la pharmacovigilance, l'amélioration des pratiques, la recherche clinique et le développement de stratégies thérapeutiques, ainsi que dans l'évaluation de la qualité et de la pertinence des soins.

B) Etude de l'épidémiologie et du fardeau de pathologies pour la santé publique

Comme vu précédemment, les études de vie réelle peuvent être menées afin d'étudier le fardeau épidémiologique et économique lié à une pathologie (*burden of disease*).

La plupart des cohortes, registres et autres sources de données de vie réelle comprennent des informations visant à renseigner l'incidence, la prévalence, la mortalité, la fréquence de certains événements de santé, les caractéristiques des patients atteints de la maladie et la description de leurs traitements. Ces éléments sont essentiels pour l'évaluation des stratégies de santé et pour la mise en œuvre de l'évaluation économique. En plus des nombreux exemples français d'utilisation du SNDS qui ont été présentés dans la partie II.3, de grandes cohortes épidémiologiques peuvent être mises en place, telle que la cohorte CONSTANCES, constituée d'un échantillon représentatif en population générale de 200 000 adultes français âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion¹⁰⁹. Cette dernière permet de disposer de nombreuses données recueillies lors des bilans de santé effectués dans des Centres d'exams de santé de la Sécurité sociale et des hospitalisations, et ainsi de mieux comprendre la genèse des maladies, les facteurs de risque et les moyens de prévention qui peuvent être mis en place. Ces outils sont majeurs pour la santé publique, pour la surveillance et la recherche épidémiologique.

Un autre exemple au Royaume-Uni est le National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS), qui vise à recueillir les données sur tous les cas de cancers survenant chez les personnes vivant en Angleterre¹¹⁰. Ces données sont utilisées à des fins de santé publique, pour étudier les soins de santé et pour la recherche.

Les modèles médico-économiques nécessitant des données épidémiologiques robustes, elles pourront provenir de ces sources de données de vie réelle afin d'avoir une bonne représentativité de l'état de santé de la population étudiée.

C) Description des conditions d'utilisation en vie réelle

Les études de vie réelle permettent de répondre à de nombreuses questions concernant les conditions réelles d'utilisation du produit de santé³², notamment :

- **D'estimer les populations cibles et rejointes, ainsi que d'étudier les caractéristiques de la population rejointe, qui peuvent être différentes par rapport aux essais cliniques**

La population réellement traitée doit être bien ciblée et l'on doit pouvoir tenir compte des potentielles évolutions de ce paramètre. Dans la réévaluation par la CEESP de Nexplanon par exemple, un décalage entre la population ciblée par l'AMM/la demande de remboursement initiale et la population rejointe en conditions réelles d'utilisation a été montré grâce à une étude sur l'EGB, permettant alors de caractériser le profil des patientes utilisant réellement cet implant contraceptif et d'intégrer ces caractéristiques dans le nouveau modèle d'efficience.

De plus, nous avons aussi mis en évidence dans partie II.3.d) qu'avoir les caractéristiques des patients traités en vie réelle permettait de tester la représentativité de la population simulée dans le modèle à partir des données d'essais cliniques, et ainsi de constituer un outil de validation externe. Des analyses en scénarii peuvent être menées afin de tester l'impact de cette variation entre essai clinique et vie réelle sur les résultats des modèles économiques.

- **De décrire les parcours de soins** : un bon exemple est la cohorte ESME, présentée précédemment
- **De décrire les modalités d'utilisation et de suivre en vie réelle les produits de santé** : notamment l'observance, la persistance, les potentielles interruptions du traitement, les modalités de prescription des médecins en vie courante qui peuvent différer par rapport aux essais cliniques (*en termes de posologie, de durée, d'arrêts de traitements, de prise en compte des interactions avec d'autres traitements, des contre-indications et des recommandations de surveillance du traitement, d'ajustement des doses...*)

En France par exemple, la DREES en collaboration avec les Observatoires Régionaux de Santé (ORS) et les Unions Régionales de professionnels de santé - médecins libéraux (URPS-ML) de plusieurs régions a mis en place depuis 2010 plusieurs panels nationaux de médecins généralistes libéraux (enrichis de suréchantillons, +/- appariement au SNIIRAM) afin d'observer les pratiques de prise en charge en médecine générale et leurs déterminants¹¹¹.

Un autre exemple à l'étranger est la Catalogne, qui a mis en place en 2011 des registres de patients traités par des molécules onéreuses visant à renseigner des informations sur le patient, son traitement, l'évolution clinique et biologique : les praticiens ont l'obligation de remplir les données du registre pour que le patient puisse bénéficier du remboursement de son traitement¹¹. Ces registres permettent de documenter quelle est l'utilisation qui est faite

des traitements en vie courante et d'apporter des informations utiles à la réévaluation des produits de santé.

D) Evaluation de l'efficacité et de la tolérance en vie réelle

Les développements cliniques étant de plus en plus rapides, avec des mises sur le marché de produits de santé de plus en plus précoces, sur la base d'essais cliniques non comparatifs ou d'essais concomitants, il est nécessaire d'analyser l'efficacité et la sécurité relatives à un produit pour s'assurer de son intérêt thérapeutique en vie réelle.

Les données d'efficacité et de tolérance en vie réelle, essentielles à l'évaluation médico-économique, peuvent être recueillies grâce à des études de vie courante et constituent des outils supplémentaires d'aide à la décision pour les décideurs publics, dans l'objectif d'optimiser l'efficacité des systèmes de santé. Cela permet d'étudier la transposabilité des données des essais cliniques randomisés à la vie courante : **différences d'efficacité** (gap efficacy-effectiveness), **de tolérance** (découverte de certains EI dans des populations de taille plus importante, mesure de leur fréquence et prises en charge associées), **de qualité de vie**, notamment car l'accessibilité des patients aux soins, les modalités de prescription, d'utilisation, ainsi que les caractéristiques des patients en vie courante peuvent être différentes.

Les études de vie réelle permettent de **connaître les effets et risques de traitements sur le long terme**. En effet, les données de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP), de survie sans événement (SSE), de maintien de l'effet traitement dans le temps ou d'autres événements et indicateurs d'efficacité sont estimés dans les essais sur des durées trop courtes pour valider les hypothèses d'extrapolation dans les modèles économiques. En plus de permettre la validation externe de ces hypothèses d'extrapolation, les EVR pourront permettre de quantifier les complications à long terme et de réévaluer le produit de santé, notamment si la première évaluation faisait état d'incertitudes majeures sur le devenir des patients. Certains effets non observables dans les essais cliniques, tels que le phénomène d'immunité collective pour les vaccins, pourront aussi être étudiés. Ce type d'apport a par ailleurs déjà été présenté dans la partie II.3.d) sur les bases du SNDS.

D'autre part, l'ensemble des comparateurs pertinents n'étant pas forcément inclus dans l'analyse économique au moment de l'évaluation initiale (par manque de données disponibles) ou uniquement via des comparaisons indirectes, réaliser des EVR permet de **se comparer à tous les comparateurs disponibles en pratique courante**, avec toutes les prises en charge possibles, aussi complexes qu'elles puissent être.

Les revues de la littérature présentées précédemment montrent que les DVR sont très reconnues pour renseigner sur des questions de sécurité et d'usage, mais que leur utilisation est plus récente sur des questions d'efficacité et d'efficacité en vie réelle à cause de certains biais liés à la qualité des données disponibles¹¹². Launois et al proposent en 2018¹¹³ des méthodes afin de mesurer l'efficacité en vie réelle et de tenter de gérer au mieux les biais inhérents à celles-ci (*voir partie III.5.b*).

Par ailleurs, bien que les essais cliniques randomisés soient considérés comme le gold-standard pour évaluer de nouveaux médicaments, il existe des situations où la réalisation d'un essai clinique robuste n'est pas possible au vu de certaines contraintes ou où le temps requis pour mener un essai clinique peut être considéré comme un retard inacceptable pour

les patients qui ont besoin d'accéder à de nouveaux traitements. Dans ces situations, les DVR sont de plus en plus reconnues pour documenter l'efficacité et la sécurité liées à ces traitements¹².

Note : ces données peuvent aussi permettre de mesurer d'autres effets pertinents du produit pour les patients, comme la qualité de vie liée à la santé, la satisfaction vis-à-vis des soins, l'impotence fonctionnelle ou l'observance thérapeutique³².

E) Mesure des scores d'utilité en vie réelle

Dans les analyses économiques de type coût-utilité, les résultats sont valorisés par des scores d'utilité. Or, si l'essai clinique n'a pas prévu de recueil de données de QoL avec le questionnaire recommandé, si la durée de l'essai, son effectif ou les données manquantes ne permettent pas la mesure des scores d'utilité associés aux états de santé, si les résultats sont inattendus ou non significatifs sur la QoL (à cause d'un effectif trop faible, par exemple pour les maladies rares, ou d'une impossibilité de recueil au moment de l'évènement d'intérêt), alors l'estimation de la qualité de vie peut être biaisée ou manquer de robustesse.

Dans ces cas-là, ce sont souvent les données de la littérature qui sont utilisées. Or, celles-ci s'appuient souvent sur des matrices de pondération étrangères, sont mesurées sur des populations non identiques ou posent des hypothèses importantes sur l'équivalence entre différents états de santé. De plus, les désutilités liées aux événements indésirables sont souvent non prises en compte.

Une étude en vie réelle peut alors permettre de recueillir la qualité de vie perçue par les patients dans un échantillon représentatif de la population réellement traitée via l'utilisation d'un questionnaire approprié (questionnaire EQ-5D par exemple) afin de pouvoir les valoriser en scores d'utilité avec la matrice de pondération de la population du pays étudié.

En France, dans son guide sur les études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux³², la HAS recommande que des mesures d'intérêt pour les patients soient intégrées dans les critères de jugement de l'étude : via un auto-questionnaire (*Patient Reported Outcomes Measures - PROMs*), l'utilisation d'une question du type *Patient Global Impression Outcome* ou d'un questionnaire de qualité de vie générique (en l'absence de questionnaire spécifique) et de privilégier le questionnaire EQ-5D-5L. Ces recommandations peuvent cependant varier d'un pays à l'autre.

F) Etude de la consommation de ressources en vie réelle et des coûts associés

Comme présenté dans la première partie de cette thèse, il est possible grâce aux EVR de mesurer les ressources consommées par les patients en vie courante, afin d'avoir une mesure plus précise de leurs consommations de soins, d'identifier certaines consommations non prises en compte dans les essais cliniques ou à l'inverse des consommations non retrouvées en vie courante. En effet, dans les essais cliniques, les postes de coûts identifiés peuvent être limités par le protocole aux seuls coûts hospitaliers par exemple, ou limités par la temporalité de l'essai, la durée de suivi ou la perspective choisie. Il peut aussi être

intéressant de mesurer l'impact de la différence de population (en vie réelle vs. essai clinique) sur la mesure et la valorisation des ressources consommées³².

Les revues de la littérature (*Woojung Lee et al, 2021*⁹¹ ; *Makady et al, 2017*¹⁰⁸ ; *Parody-Rua et al, 2020*³⁷ ; *Bowrin et al, 2020*¹²) menées sur l'utilisation des DVR dans les modèles médico-économiques ont montré que ces données sont très souvent utilisées pour documenter la consommation de ressources en vie réelle et les coûts associés. En fonction de la perspective choisie, des coûts directs médicaux et non médicaux, ainsi que certains coûts indirects peuvent être étudiés. Des études du coût attribuable à la maladie peuvent être menées et certaines sous-populations particulièrement à risque et concentrant le plus de dépenses peuvent être mises en évidence et leurs déterminants étudiés.

F) Mesure de l'impact organisationnel

Les DVR permettent d'étudier l'impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles, les conditions de prise en charge, qui sont souvent documentés de façon incomplète au moment de l'évaluation initiale. Ainsi, il est possible de voir si ces impacts s'avèrent réels et mesurables en conditions réelles ou si d'autres impacts non anticipés sont révélés en pratique courante. En fonction des changements induits, la nouvelle stratégie thérapeutique pourra générer des économies ou au contraire générer des dépenses supplémentaires pour le système de soin, éléments essentiels à prendre en compte dans l'évaluation économique. Cela pourra aussi avoir un impact sur la façon dont sont construits les modèles d'efficience et d'impact budgétaire et sur les choix méthodologiques réalisés³².

G) L'évaluation des médicaments innovants

Les études de vie réelle représentent une opportunité pour l'évaluation des nouveaux médicaments innovants et pour leur accès au marché de façon accélérée.

En France, un plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants a été publié par la HAS en janvier 2020¹¹⁴ et vise d'une part à « rendre les avis conditionnels, le temps de lever les incertitudes », et d'autre part à « suivre les médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales ». Le nouveau décret d'application du 25 août 2020¹¹⁵ abroge notamment la notion de renouvellement d'inscription, permettant à la HAS d'émettre ces avis conditionnels et d'opérer des réévaluations rapides lors de la communication des informations complémentaires demandées ou lors de l'arrivée d'un nouveau médicament modifiant les stratégies thérapeutiques. Dans ce cadre, la CT peut aussi demander des données complémentaires sous 45 jours pour les médicaments particulièrement coûteux.

Au niveau européen, la procédure « adaptives pathways » de l'EMA¹¹⁶ permet d'améliorer l'accès des patients aux médicaments innovants et dans des aires thérapeutiques où il existe un besoin médical important. Cette approche repose sur une approbation par étapes : d'abord sur une population de patients restreinte puis en l'élargissant à d'autres populations pour confirmer la balance bénéfique/risque. L'EMA émet dans un premier temps une approbation conditionnelle fondée sur des données préliminaires considérées comme prédictives de résultats cliniques importants (par exemple des essais de phase II non comparatifs), puis le recueil de DVR vient compléter les données des essais cliniques. Cela s'applique principalement lorsqu'il est difficile de recueillir des données par les voies

traditionnelles et quand la mise en place de grands essais cliniques exposerait inutilement des patients qui ne bénéficieront probablement pas du traitement en vie réelle. Récemment, des données de vie réelle ont été reconnues par l'EMA comme appuyant la soumission de l'avelumab¹¹⁷.

H) Constitution d'un comparateur externe en cas d'études cliniques monobras

Un autre élément intéressant sur les comparateurs est la possibilité de constituer une étude à contrôle externe avec des DVR quand on a une étude clinique monobras⁵⁷. En effet, lors de la mise en place d'un essai clinique, il n'est pas toujours possible pour l'industriel de randomiser les patients dans un autre bras, par exemple dans le cas des maladies rares ou des thérapies ciblées, aboutissant à des essais cliniques dit « monobras », non randomisés. Or, il est opportun de rappeler que les agences de HTA, dont notamment la HAS en France, encouragent fortement la présentation de données comparatives lors de la mise sur le marché d'un nouveau produit de santé.

Afin de pallier ce manque de contrôle interne, un comparateur externe issu de sources de données en vie réelle peut être utilisé. Cette comparaison externe devra alors être anticipée à priori dès la conception de l'étude et les facteurs de confusion collectés afin d'assurer une robustesse suffisante³².

En France, le laboratoire Amgen a utilisé cette méthode de comparaison indirecte pour le Sotorasib¹¹⁸ (traitement dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé, évalué par la CT le 15 juin 2022) en utilisant la cohorte ESME comme comparateur externe de son essai clinique non comparatif. Les données individuelles étaient disponibles dans l'essai clinique, mais pas dans la cohorte ESME, où des données agrégées ont été utilisées. Une méthode de type MAIC (pour *matching adjusted indirect comparison*) a été utilisée, mais n'a pas permis de prendre en compte tous les facteurs de confusion de façon exhaustive pour rendre les groupes comparables. L'estimation de l'efficacité relative du Sotorasib par rapport aux traitements habituels était alors biaisée, du fait de la présence de confusion résiduelle et d'une méthode inappropriée de gestion des données manquantes. La validité de cette comparaison indirecte ne pouvant pas être assurée, la Commission de la Transparence n'a pas souhaité présenter ces résultats, jugés non interprétables.

Une revue de la littérature de Bowrin et al (2020)¹² sur les méta-analyses menées grâce à des EVR mettait d'ailleurs en évidence l'absence de lignes directrices officielles sur la façon dont ces MA doivent être réalisées à des fins de démonstration d'efficacité et de sécurité.

Dans le cadre des dossiers déposés à la CEESP, la société Daiichi-Sankyo a soumis pour son produit ENHERTU (dans le cancer du sein non résécable ou métastatique HER2+) une évaluation médico-économique basée sur des données issues d'un essai clinique de phase II monobras¹¹⁹. La cohorte ESME a, là aussi, été utilisée comme comparateur externe (bras Standard of Care, SoC) pour pallier au manque de bras comparateur dans l'essai clinique. Les caractéristiques à l'inclusion de la population simulée sont issues de l'appariement de la population de l'essai avec celles de la cohorte ESME. Une méthode par score de propension a été utilisée pour faire correspondre chaque patient de la cohorte de référence ESME avec le plus proche voisin de l'essai clinique. Ainsi, par exemple pour les probabilités de transition du modèle, les données de l'essai de phase II ont été utilisées pour le bras ENHERTU et les

données de la cohorte appariée de la base de données ESME ont pu être utilisées pour le bras SoC.

Cependant, certains critères d'évaluation essentiels n'étaient pas remplis et ont été associés à 2 réserves importantes de la part de la CEESP :

- Les caractéristiques de la population simulée n'étaient pas complètement superposables à celles de la population d'analyse issue de l'essai ;
- des différences ont été identifiées avant et après l'appariement de la population de l'essai avec la cohorte ESME (ex. proportion des patientes ayant déjà reçu un traitement au pertuzumab et distribution du score ECOG), sous-entendant que la cohorte ESME n'était pas représentative de l'indication et qu'il existait une incertitude non quantifiable autour de l'impact sur le gain de santé et le RDCR ;
- l'absence de la variable « métastase cérébrale » dans les 2 populations appariées (la présence de métastases cérébrales est un critère d'exclusion de l'essai, alors que ces patientes font partie de la cohorte ESME), qui est à la fois un facteur pronostic et de modification, entraînait une forte incertitude associée à un risque probable de biais de sélection.

Par ailleurs, les données de tolérance de l'essai n'ont pas pu être appariées avec celles de la cohorte ESME en raison de l'absence de données de tolérance dans la cohorte ESME, ce qui ne permettait pas d'explorer convenablement l'impact des événements intercurrents (événements indésirables et arrêts de traitements).

De ce fait, l'avis rendu par la CEESP le 20 juillet 2021 conclut à une incertitude globale majeure concernant les données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie, dont l'impact sur les résultats de santé demeure en grande partie non quantifiable, invalidant le RDCR présenté par l'industriel.

Aux Etats-Unis, un autre exemple est l'approbation accélérée par la Food and Drug Administration (FDA) en 2014 du blinatumomab d'Amgen pour la leucémie lymphoblastique aigüe, qui comprenait une comparaison des données d'un essai clinique monobras avec les données de contrôles historiques appariés à l'aide de méthodes utilisant des scores de propension⁴.

Ces exemples montrent qu'il existe actuellement une disparité en termes d'acceptation de ce type d'essais par les différentes agences d'évaluation des technologies de santé. Notamment, certaines limites méthodologiques sont rapportées, telles que la faible taille des échantillons, la présence de déséquilibres notables entre les groupes, les différences en termes de critères d'inclusion et d'exclusion entre études observationnelles et cliniques, et la présence de données manquantes ou incomplètes dans les études observationnelles. **Des travaux de recherche sur la construction de ce type d'étude doivent donc être poursuivis afin d'améliorer leur robustesse vis-à-vis des autorités.**

Malgré les difficultés mentionnées ci-dessus, l'utilisation de données de cohortes historiques pour des comparaisons non ajustées avec des données d'essais cliniques a été acceptée comme la seule solution à l'absence de groupe de comparaison dans certains essais cliniques sur des maladies rares⁴.

I) Utilisation des données générées lors des accès précoces et dérogatoires pour l'évaluation économique de stratégies de santé

Les données de vie réelle peuvent être utiles non seulement en post-mise sur le marché, mais aussi dans le cadre des primo-inscriptions, avec des données générées dans le cadre des accès précoces ou des prises en charges transitoires (accès compassionnel en France par exemple).

En France, la réforme du 1^{er} juillet 2022 a instauré les mécanismes d'accès précoces (AP) et compassionnels (AC)¹²⁰ en remplacement des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)^w.

- L'accès précoce permet à des patients qui sont en situation de besoin médical non/mal couvert et qui n'ont pas accès aux essais cliniques de bénéficier à titre exceptionnel et temporaire, de médicaments présumés innovants pas encore commercialisés (remplace les ATU de cohorte), selon certains critères : Il est restreint à certaines spécialités présumées innovantes dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante, sans traitement approprié et pour laquelle la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Après autorisation de la HAS (+/- l'ANSM en cas d'AP pré-AMM), le médicament sera mis à disposition dans les 2 mois et pris en charge automatiquement par l'AMO.
 - Il existe des **AP pré-AMM**, pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de 2 ans après autorisation de l'AP et à soumettre une demande d'accès au remboursement sous 1 mois à l'obtention de l'AMM,
 - et des **AP post-AMM**, où la spécialité a déjà une AMM et le laboratoire doit soumettre une demande d'accès au remboursement sous 1 mois après son obtention.
- Quant à l'accès compassionnel, il en existe deux types :
 - **Le cadre de prescription compassionnelle** (qui remplace les RTU) pour les médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires dans l'indication (la spécialité a une AMM en France, mais pas dans cette indication). Il permet à plusieurs patients d'être pris en charge et dure 3 ans, de façon renouvelable.
 - **L'autorisation d'accès compassionnel** (qui remplace les ATU nominatives) pour les médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires quelle que soit l'indication (la spécialité n'a pas d'AMM en France), qui est lui nominatif et demandé à l'initiative du prescripteur, pour une durée de 1 an maximum (renouvelable).

Notons que ces deux cas représentent **l'accès compassionnel simple**, où l'industriel ne souhaite pas développer son traitement dans l'indication et où seul un recueil de données allégé sera nécessaire, mais qu'il existe aussi des **accès dits « très précoces »**, où un développement dans l'indication est prévu et où une collecte de données plus poussée sera

^w Le recueil de données de vie réelle dans le cadre des dispositifs d'ATU et de RTU ne sera pas abordé, n'étant plus en vigueur en France depuis la réforme du 1^{er} juillet 2021.

nécessaire. Dans ce second cas, le laboratoire s'engage à déposer un accès précoce sous 12 à 18 mois.

Ces programmes permettent, en plus d'apporter une prise en charge précoce aux patients en impasse thérapeutique, de recueillir les premières données en vie réelle et d'éclairer les décideurs sur le bénéfice des thérapies innovantes¹²¹. En effet, les autorisations d'accès précoce et d'accès compassionnels sont conditionnées au respect par le laboratoire d'un **Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données (PUT-RD)**, défini par la HAS (en lien avec l'ANSM le cas échéant).

Ces données pourront permettre d'alimenter les futures évaluations par la HAS et peuvent avoir pour objectif de recueillir les **caractéristiques des patients traités** (+/- celles des prescripteurs et pharmaciens), les **conditions d'utilisation et de prescription**, l'**efficacité** (*différents indicateurs comme la survie, la réponse au traitement, le temps jusqu'à arrêt du traitement ou autres peuvent être utilisés en fonction de leur pertinence dans la pathologie donnée*), la **tolérance** et des **données de qualité de vie**. La HAS prévoit que 3 variables sont à collecter pour documenter l'efficacité : la mortalité, le critère de jugement principal de l'étude (celui de l'étude pivot si faisable), ainsi qu'un PROM ou autre modalité de suivi de la qualité de vie.

Dans le cadre des AP post-AMM, les exigences concernant la collecte de données peuvent être allégées, dans l'attente de l'évaluation par la CT pour le remboursement dans le droit commun : sont collectés le nombre de demandes d'accès au traitement, les caractéristiques des patients et prescripteurs, ainsi que les conditions d'utilisation et des données concernant les arrêts de traitement¹²⁰. Les données de tolérance sont collectées via le circuit classique de pharmacovigilance (EudraVigilance).

Le recueil des données est organisé et financé par l'industriel, qui les transmet à la HAS pour évaluation, pour s'assurer que le médicament remplit les exigences de sécurité et d'efficacité en conditions réelles d'utilisation, et montre le besoin de ce type de données pour l'évaluation des stratégies de santé par les agences de HTA.

Depuis la mise en place de la réforme jusqu'au 10 décembre 2022, 70 PUT-RD ont été mis en place (66 toujours en cours à cette date et 4 terminés). Certains protocoles peuvent aussi être adossés à des registres, comme celui de YESCARTA, accepté par la HAS le 14/04/2022. Cela a alors permis d'enrichir les données du registre avec des données sur la maladie et les caractéristiques des patients (données biologiques, cliniques, traitements antérieurs et d'attente), ainsi que sur l'efficacité (données de survie, taux de réponse, auto-questionnaire de qualité de vie QLQ C30) et la tolérance via l'eCRF (electronic Case Report Form). L'ensemble des PUT-RD est disponible sur le site de la HAS¹²².

Après avoir étudié la liste des médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce depuis la mise en place de la réforme et les avis économiques rendus par la CEESP au 10 décembre 2022 :

- Un avis économique rendu par la CEESP mentionne l'utilisation de données collectées dans le cadre d'un AP pré-AMM préalable dans la même indication (EVUSHELD, en prophylaxie préexposition de la COVID-19, voir tableau 6 ci-dessous),
- et deux avis économiques mentionnent l'utilisation de données collectées dans le cadre d'AP post-AMM dans la même indication :

- o TRODELVY dans le cancer du sein triple négatif (AAP le 02/09/2021, avis CEESP rendu le 5 juillet 2022), où la dynamique d'inclusion dans l'AP a permis à l'industriel d'estimer la borne maximale de la population cible ;
- o XEVUDY dans le traitement de la COVID-19 (AAP le 02/09/2021, avis CEESP rendu le 19/07/2022), où un tableau descriptif de la population de l'AP (âge, poids, taille, ratio sexe H/F, IMC) a été fourni par l'industriel. Les données d'AP ont permis de montrer qu'en vie réelle les patients français étaient plus âgés et avaient un IMC plus faible que les patients de l'essai clinique (les autres caractéristiques n'ont pas été comparées), ce qui a donné lieu à une réserve importante du fait d'une transposabilité très incertaine. La HAS note que l'industriel n'a pas discuté les différences entre ces variables, alors que ces dernières pouvaient impacter notablement les facteurs de risque. Elle ajoute que le nombre de patients inclus dans l'AP aurait pu renseigner sur la distribution des patients par classe d'âge en pratique courante française.

L'utilisation encore marginale de ces données collectées dans le cadre des PUT-RD pour appuyer les évaluations médico-économiques en France peut s'expliquer par la périodicité du recueil des données qui est généralement de 8 mois et le fait que nous n'avons pour l'instant qu'un an et demi de recul. De plus, malgré la volonté de la CEESP d'inclure ces données dans les processus d'évaluation médico-économique des produits de santé,

- les données collectées lors des AP post-AMM arrivent généralement de façon trop tardive pour que l'industriel puisse les inclure dans le développement de ses dossiers économiques et ne collectent aucune donnée d'efficacité – ainsi, comme nous l'avons vu avec les exemples de TRODELVY et XEVUDY, leur utilisation est limitée (nombre de demandes d'accès, caractéristiques patients pour étude de la transposabilité) ;
- et les données collectées lors des AP pré-AMM, bien qu'elles puissent permettre de renseigner de nombreux aspects essentiels (notamment sur l'efficacité en vie réelle), sont encore limitées au moment de la soumission par l'industriel de son dossier médico-économique : effectifs pas toujours suffisants pour avoir des données robustes, délais vis-à-vis du dépôt du dossier incompatibles, pas assez de suivi des patients pour avoir des données d'efficacité utilisables, absence de bras comparateur ne permettant pas d'avoir des données d'efficacité comparatives...

Un état des lieux de l'utilisation des données de vie réelle collectées dans le cadre des **accès précoces pré-AMM** pour l'évaluation par la CT et la CEESP est présenté dans le tableau ci-dessous. Seuls les produits de santé ayant été évalués par la HAS au 10 décembre 2022 pour une prise en charge dans le droit commun dans une indication ayant au préalable bénéficié d'un accès précoce pré-AMM ont été étudiés.

Il met en évidence l'opportunité offerte par les données de vie réelle pour accélérer l'accès aux traitements pour les patients dans un contexte d'urgence sanitaire (covid-19), ainsi que dans le cas de maladies graves avec un besoin médical important et non couvert. En effet, le recueil de ces données conditionne dans un premier temps l'autorisation de l'accès précoce et son renouvellement, puis la prise en charge dans le droit commun et son maintien lors des réévaluations. Cependant, leur utilisation dans les premières évaluations de la HAS est encore très limitée en France¹²¹. En effet, les avis de la CT présentés ci-dessous pour les

primo-inscriptions reposent encore uniquement sur les données des essais cliniques. Ils présentent néanmoins les données collectées dans le cadre de l'accès précoce et prévoient des réévaluations sur la base de ces données.

Produit	Aire thérapeutique	Date d'obtention de l'AAP pré-AMM & date d'AMM	Périodicité du PUT-RD et objectifs de la collecte de données	Date de l'avis de la CT et contenu (Pour une prise en charge dans le droit commun)	Dépôt d'une évaluation médico-économique et apport des données d'AP
PAXLOVID (PF-07321332 / ritonavir)	Covid-19	AAP : 20/01/22 AMM : 27/01/22	Clôture du PUT-RD (périodicité 1 mois) après obtention d'une prise en charge dans le droit commun. Le PUT visait à recueillir les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation, la tolérance et l'efficacité (survie, hospitalisation)	6 avril 2022 – les données d'efficacité et de tolérance reposent uniquement sur l'essai clinique. Demande de la CT de soumettre l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'AP, et d'utiliser les données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du PUT-RD , compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19. Réévaluation prévue dans un délai maximum de 3 ans.	Aucun dossier ME n'a été déposé auprès de la CEESP <u>malgré la décision d'éligibilité émise par le collège de la HAS le 7 avril 2022.</u>
EVUSHELD (tixagévima b / cilgavimab)	Covid-19	AAP : 9/12/21 <i>Note : la spécialité bénéficie également d'un accès compassionnel</i>	PUT-RD avec périodicité de 1 mois visant à recueillir les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation, la tolérance et l'efficacité (symptomatologie,	15 juin 2022 - le laboratoire a soumis un rapport de synthèse des données collectées dans le cadre du PUT-RD sur la période du 15/12/2021 au 15/01/2022. Au moment de l'évaluation par la CT, il renseigne : ✓ le nombre d'accès au traitement et de patients inclus, ✓ les caractéristiques des patients exposés (correspondent à la population cible proposée dans le dossier d'AP) ✓ aucun signal PV ✓ aucune donnée d'efficacité à ce stade	Avis ME validé par la CEESP le 30/08/22. Les données de l'AP ont permis l'analyse de la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée (âge, % hommes, poids, % de comorbidités et les plus fréquentes, % de schéma vaccinal complet) : entre le 15/12/21 et le 15/03/22, 17 166 patients ont reçu le traitement et les données d'administration ont été renseignées pour 5 620 patients. Les patients de l'AP ont tous reçu un schéma vaccinal complet contrairement à l'essai

		AMM : 25/03/22	recours à l'oxygénothérapie, survie).	Cependant l'évaluation de EVUSHELD repose sur les données des études cliniques déjà évaluées par la CT dans le cadre de la demande d'AP. Demande de la CT de soumettre l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'AP et d'utiliser en complément les données du SNDS. Réévaluation prévue dans un délai maximum de 3 ans.	où la vaccination était un critère d'exclusion, et les patients de l'AP étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités que les patients de l'essai. La transposabilité de la population simulée est donc très incertaine en raison de ces différences qui peuvent s'expliquer par l'évolution du contexte épidémiologique, de la prise en charge et des connaissances scientifiques sur les facteurs de risques depuis la conduite de l'essai en 2020 (réserve importante). <u>Une analyse de sensibilité considérant les caractéristiques de la population de l'AP a montré une augmentation du RDCR de 3,4%.</u> Les parts de marché des traitements ont par ailleurs été estimées, en se basant sur la dynamique d'inclusion observée dans l'AP.
RONAPREV E (casirivimab – imdevimab)	Covid-19	AAP : 03/08/21 (en prophylaxie pré et post exposition) <i>Note : un autre accès précoce post-AMM a été octroyé le 21/02/2022 en curatif, pour faire suite à l'ATU de cohorte</i>	PUT-RD avec périodicité de 2 mois visant à recueillir les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation, la tolérance et l'efficacité (symp tomatologie, recours à l'oxygénothérapie, hospitalisation, survie).	18 mai 2022 – le laboratoire a soumis trois rapports de synthèse des données collectées dans le cadre du PUT-RD sur la période du 4/08/2021 au 15/03/2022. Au moment de l'évaluation par la CT, il renseigne pour la prophylaxie pré et post-exposition (avis favorable au remboursement pour la post-exposition, défavorable pour la préexposition) : ✓ le nombre d'accès au traitement et de patients inclus, ✓ des données d'efficacité (nombre de positifs au Covid parmi les patients traités, % variant omicron, % de patients symptomatiques, % hospitalisation et de prise en charge en soins intensifs/réanimation, durée médiane entre administration du traitement et apparition des symptômes, oxygénothérapie, recours à d'autres traitements) ✓ le nombre et détails des cas de PV	Pas d'avis médico-économique disponible à ce jour dans cette indication.

		<i>dans cette indication (depuis mars 2021)</i> <u>AMM</u> : 12/11/21 (en préventif et curatif)		Cependant l'évaluation de RONAPREVE repose sur les données des études cliniques déjà évaluées par la CT dans le cadre des demandes d'AP - aucune autre donnée n'ayant été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande de remboursement. Demande de la CT de soumettre l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre des AP et d'utiliser en complément les données du SNDS. Réévaluation prévue dans un délai maximum de 3 ans.	
JAKAVI (ruxolitinib)	Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)	<u>AAP</u> : 31/03/2022 – AP pré-AMM pour le dosage 5 mg <u>Note</u> : décision d'AP post-AMM le 21/07/2022 pour les dosages 5 mg et 10 mg dans l'indication <u>AMM</u> : 29/04/22	PUT-RD avec périodicité de 8 mois visant à recueillir les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation et l'efficacité (survie, manifestations cliniques, qualité de vie)	19/10/22 – Cet accès précoce a été initié uniquement à partir du 31 mai 2022. A la date du 13 juillet 2022 (donnée fournie par le laboratoire), 6 patients ont été inclus dans l'accès précoce pré-AMM dont 5 patients atteints de GvHD aigüe et un patient atteint de GvHD chronique. L'évaluation de JAKAVI repose sur les données des études cliniques - aucune autre donnée recueillie dans le cadre de l'AP n'a appuyé la demande de remboursement.	Pas d'avis médico-économique disponible à ce jour dans cette indication.

Tableau 6 : Etat des lieux de l'utilisation des données collectées via les PUT-RD lors d'accès précoces pré-AMM pour l'évaluation de stratégies thérapeutiques

Il sera intéressant de voir dans les mois à venir dans quelle mesure les données collectées lors des accès précoces en France seront utilisées pour soutenir l'évaluation économique.

En France, le Code de la Santé Publique précise que « les prescripteurs et pharmaciens sont tenus de participer au recueil des données » (*Article R5121-70-II-CSP*) et que cette collecte « devra pouvoir s'intégrer dans la pratique clinique courante sans nécessiter de visites ou d'examens supplémentaires ou complémentaires » (*Article R5121-74-I-CSP*).

Pour encourager les établissements de santé dans cette voie, un arrêté du 15 avril 2022 prévoit un dédommagement par les industriels au titre du recueil de données sur l'utilisation des médicaments en accès précoce, en accès compassionnel très précoce ou dans un cadre de prescription compassionnelle¹²³. La lourdeur administrative du dispositif de recueil des données reste cependant actuellement peu encourageante pour les professionnels de santé.

Du côté du Royaume-Uni, une revue de Polak et al (2020)¹²⁴ a étudié l'utilisation des données d'accès élargi (AE) dans les évaluations du NICE. Les accès élargis permettent aux patients inéligibles aux essais cliniques ou aux options de traitements sur le marché d'avoir accès à des thérapies expérimentales – dispositif comparable aux accès précoces en France. 380 évaluations rendues par le NICE entre 2010 et 2020 ont été étudiées. Dans 54,2 % des évaluations (sur 380), au moins une référence à l'accès élargi était faite et 1 évaluation sur 5 utilisait des données de l'AE pour documenter la tolérance (n=43), l'efficacité (n=47) et/ou l'utilisation des ressources (n=52). Le nombre d'évaluations utilisant les données de l'AE est demeuré stable au fil du temps, et l'importance de l'utilisation de ces données variait selon l'aire thérapeutique. En complément des données des ECR, les données de vie réelle collectées dans le cadre des programmes d'accès élargis en Angleterre sont une source significative dans le cadre de l'élaboration et de l'évaluation des modèles coût-efficacité et coût-utilité.

J) Perspectives dans le cadre de la fixation du prix et de la décision de remboursement en post-commercialisation : études post-inscription (EPI) et contrats de performance

En France en 2020, le prix des médicaments remboursés pèse au total plus de 30 milliards d'euros de dépenses pour l'assurance maladie¹²⁵. Ce prix est évalué, négocié et fixé par le ministère de la Santé, et plus particulièrement par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Il prend en compte l'ASMR, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, la population cible, les conditions réelles ou prévisibles d'utilisation, l'avis médico-économique de la CEESP le cas échéant (en l'absence de réserve majeure ou d'une forte incertitude globale et avec un périmètre d'évaluation adapté à l'indication) et les prix pratiqués à l'étranger. La validité de l'EME, qui conditionnait auparavant l'accès au corridor de prix européen pour les médicaments ayant un ASMR I à III, n'a depuis l'accord-cadre CEPS-LEEM de 2021 plus qu'un impact sur la stabilité du prix, la possibilité d'une décorrélation prix net/prix facial et l'accès au corridor européen pour les médicaments d'ASMR IV, ainsi que sur l'accès aux procédures accélérées de fixation de prix (*fast-track*). Ce

nouvel accord-cadre prévoit aussi la possibilité de mener une évaluation médico-économique pour l'efficience en vie réelle en post-inscription dans le cadre de la renégociation du prix.

La décision de remboursement quant à elle, est du ressort de la Commission de la Transparence de la HAS, et est basée sur le niveau de Service Médical Rendu (SMR) principalement.

Au-delà de la seule évaluation médico-économique, les perspectives ouvertes par les données de vie réelle dans le champ de la fixation du prix et de la décision de remboursement sont immenses.

➤ **Etudes post-inscription**

La Commission de la Transparence (ou la CNEDiMTS le cas échéant¹²⁶) peut demander une étude post-inscription (EPI) au moment de l'évaluation du médicament (ou du DM) en vue de son remboursement, selon le dossier, son contexte et l'incertitude associée¹²⁷. En effet, comme nous l'avons vu, lors de la première évaluation d'un produit de santé par la HAS, il existe des incertitudes sur les effets du traitement et sa sécurité à long terme. Des études en vie réelle après la commercialisation du produit de santé sont donc indispensables afin d'évaluer la transposabilité des résultats des essais cliniques à la vie réelle.

A la différence des demandes de données complémentaires de la CEESP, ces EPI ont un caractère obligatoire et le protocole doit être soumis par l'industriel à la HAS, qui s'assurera que celui-ci est bien en mesure de répondre aux questions posées. Elles visent à apporter davantage de connaissances sur les modalités d'utilisation et de prescription du médicament (caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, posologie, co-prescription, règles d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, observance), son efficacité en pratique courante, son impact sur la morbi-mortalité, sur le système de soins, sur la qualité de vie, et ses effets indésirables¹²⁸. Par la suite, les résultats de ces études post-inscription sont évalués par la CT puis décrits dans des avis publiés sur le site de la HAS¹²⁰. La liste des produits de santé pour lesquels une EPI a été demandée est aussi disponible¹²⁸.

D'autre part, suite à l'accord-cadre CEPS-LEEM du 5 décembre 2012, un Comité de Suivi des Etudes en Vie Réelle (CSEVR) réunissant la HAS et le CEPS a été créé. Le CEPS peut lui aussi demander des EPI et les prévoir dans les contrats avec les industriels¹²⁹. Ce CSEVR « *a pour objet de faciliter la réalisation des études en vie réelle, depuis leur initiation jusqu'à l'analyse complète des résultats définitifs, pour obtenir dans les délais fixés les informations permettant d'en tirer toutes les conséquences, telles que définies dans la clause conventionnelle. Pour cela, il se saisit des difficultés qu'il aura lui-même constatées ainsi que de celles qui lui auraient été signalées par les entreprises concernées, ou par le Leem. Ses constats et ses conclusions font l'objet d'échanges avec chaque entreprise concernée ainsi qu'avec le Leem dès lors que ses constats et conclusions ont une portée générale* ». Il fixe les délais et les objectifs des études, qui peuvent aboutir à une pénalité financière à l'encontre de l'industriel s'ils ne sont pas respectés (art. L162-17-4 du code de la sécurité sociale).

L'évaluation des résultats, une fois communiqués par l'industriel, peut conduire à une modification de l'avis de la CT et à la réévaluation du niveau d'ASMR (ou ASR) et de SMR (ou SR) du produit de santé, qui impactent directement les décisions de prise en charge et de fixation du prix, et peuvent servir à calculer des remises ou des renégociations de prix pour le CEPS (réalisation d'avenants aux contrats existants)¹²⁷.

Note : Ces études s'ajoutent au dispositif de pharmacovigilance et aux études post-AMM, mis en place par les autorités et sont réalisées par les industriels. Beaucoup de données sont aussi collectées en post-commercialisation par les OMEDITs et dans le cadre des contrats de bon usage signés avec les établissements de soins¹¹.

➤ **Contrats de performance basés sur des preuves de l'efficience en vie réelle**

Les innovations arrivant de plus en plus rapidement sur le marché, le suivi en vie réelle devient essentiel afin de lever **les incertitudes du payeur sur l'efficacité, la tolérance et la population rejointe qui sera celle réellement traitée.**

Parmi les contrats de partage de risque (*Managed Entry Agreements*) pouvant être établis entre le CEPS et les industriels, il existe les classiques contrats financiers (mécanismes de remises : à la première boîte, accords prix/volume, capping...) et des contrats dits « de performance » liés aux résultats en vie réelle. L'objectif de ces accords est double : ils permettent à la fois un accès rapide à des innovations, tout en appréhendant les risques inhérents à ces produits¹³⁰. Nous nous intéresserons spécifiquement dans cette partie aux contrats dits « de performance », étant ceux qui conditionnent la prise en charge au recueil de DVR. Ces derniers peuvent :

- Conditionner le financement de la stratégie thérapeutique à son efficacité en vie réelle, c'est le paiement au résultat (produit remboursé par le système national dans le cas où le patient est répondeur ou financé en tout ou partie par l'industriel s'il ne l'est pas) ou conditionner la continuité de traitement aux résultats en vie réelle afin de gérer l'incertitude autour de l'utilisation et des résultats (« satisfait ou remboursé »)^x
- Conditionner le financement de la stratégie thérapeutique à une collecte de données complémentaires en vie réelle afin de réduire l'incertitude par l'apport de données (« voir pour payer »)

Une représentation schématique de ces différents types de contrats est présentée ci-dessous. Il est important de noter que différentes classifications de ces contrats ont pu être

^x Ce type de contrat a par exemple été établi en France pour Cimzia, thérapie dans la polyarthrite rhumatoïde (contrat basé sur l'indicateur d'échec du traitement, avec un suivi réalisé grâce au SNIIRAM), ou pour Imnovid dans le myélome multiple (où un indicateur multicritère a été établi pour juger de la réponse des patients au traitement).

faites à l'international et selon les institutions, ces derniers étant particulièrement variés et dépendants de clauses spécifiques à chaque produit de santé.

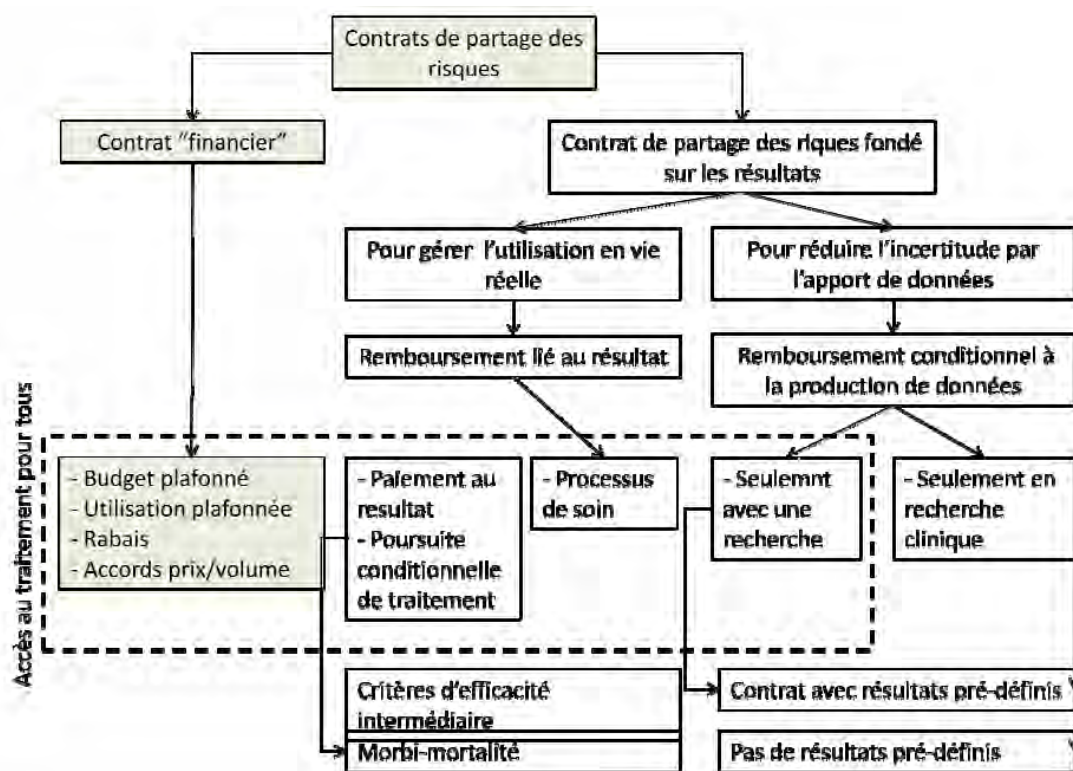


Figure 10 : Classification des différents types de contrats de partage des risques
(Source : Collège des Economistes de la Santé)

Ce type de contrats, formalisés par l'accord-cadre CEPS-LEEM 2012¹²⁹ sous forme de « contrats de prix conditionnels » puis par l'article 12 de l'accord-cadre de 2015¹³¹ sous forme de « contrats de performance », relèvent notamment du périmètre du CSEVR et permettent de poser une condition au maintien du prix initial lié à la nécessité de confirmer les résultats obtenus lors des essais cliniques. Ils constituent un outil d'ajustement qui peut être proposé aux laboratoires en cas d'impasse dans la négociation du prix afin de pallier l'absence de DVR au moment de la primo fixation du prix. Ils permettent une certaine souplesse dans la négociation pour l'accès au marché de traitements innovants et orientent vers un système de fixation du prix basé sur la valeur ou « *value-based pricing* ».

La lettre d'orientation du 17 août 2016 au président du CEPS précise les situations dans lesquelles ces contrats peuvent être mis en place : « *Vous utiliserez les contrats de performance à bon escient, lorsque des garanties de bonne exécution vous apparaîtront réunies. Leur application potentielle se concentrera sur les médicaments qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts et leur mise en œuvre devra être simple. Par ailleurs, de tels contrats ne devront pas faire porter le risque financier sur l'assurance maladie. Le rapport d'activité annuel fera un bilan des recours à de tels contrats et présentera leur suivi d'exécution* »¹³².

Par ailleurs, le Comité ne limite plus dans l'accord-cadre de 2021 l'établissement de ce type de contrat aux cas où « *les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord* » (Article 15 de l'accord-cadre CEPS-LEEM 2015), mais les considère désormais comme une approche de première intention dans certains cas spécifiques^{46,133} :

- Celui des médicaments orphelins, où l'article 15 prévoit que ce type de contrat est justifié s'« il existe une variabilité du bénéfice thérapeutique au sein des populations traitées et une possible mesure quasi exhaustive de la performance en vie réelle du fait d'un nombre de patients traités limité ». Ils conduisent alors à un engagement sur le résultat exprimé par des indicateurs et établi par des registres.
- Celui des médicaments pour lesquels « il ressort de l'avis de la CT qu'une variable d'incertitude peut mettre en doute la transposabilité dans la vie réelle d'une donnée déterminante dans la fixation du prix d'un médicament, ou lorsque les performances d'un produit peuvent être optimisées par une action apportée par l'entreprise » (article 16). Un contrat portant sur la transposabilité en vie réelle peut alors être établi à la demande du CEPS ou par l'entreprise. Ce contrat doit mentionner la variable principale sur laquelle porte l'incertitude qui doit être levée, le support d'analyse qui servira à produire les données, la date à laquelle l'entreprise s'engage à soumettre au Comité les données attendues, les conditions de prix durant la période de commercialisation précédant la prise en compte des résultats de l'analyse et celles qui résulteront des résultats de l'analyse (conditions et limites d'évolution du prix au regard de la performance constatée).

Les clauses de paiement au résultat s'appuient sur un ou plusieurs indicateurs de performance et un suivi individuel :

- Les **indicateurs de performance** choisis doivent être fiables, réalistes et spécifiques pour éviter le risque d'une contestation du laboratoire au moment du remboursement prévu, et pour améliorer l'expertise de l'appréciation des résultats issus de la vie réelle.
- Le **suivi** peut reposer sur la réalisation d'une étude observationnelle ou alternativement sur le suivi d'indicateurs provenant de registres, de données de marché, de bases de données médico-administratives ou de toute autre source jugée appropriée. Les registres de suivi représentent un bon outil, qui peuvent évoluer en bases nationales avec l'ensemble des patients traités, et les bases de données de l'AM sont aussi particulièrement pertinentes, car elles permettent de détecter les interruptions de traitement et le montant du remboursement par le laboratoire⁷. Le comparateur et l'horizon temporel devront eux aussi être préalablement choisis.

Après évaluation des résultats en vie réelle, ces contrats peuvent aboutir à la réévaluation du prix ou au versement de remises selon les conditions et délais définis contractuellement (*Article 15 de l'accord-cadre CEPS-LEEM 2015*).

Le rapport d'activité 2020 du CEPS fait mention de 3 contrats de ce type et note que les clauses de sécurité qui entourent ce type de contrat (conduisant à des remises forfaitaires en cas de défaut de données ou d'écart plus important qu'attendu) se sont fréquemment déclenchées¹³⁴. **En France, le Comité reste réservé sur le fait de faire reposer la régulation sur ce type de mécanisme et conclut au fait qu'il n'est pas suffisant pour régler la question du niveau et de la dynamique du prix.** En effet, le CEPS a observé une « non-contribution de ce type de contrat à la maîtrise d'un aléa qui n'aurait pu l'être par un autre moyen, au prix d'une complexité et d'un coût moindre » et en résulte une utilisation de plus en plus faible des contrats de performance (ces contrats contribuent aux remises brutes à hauteur de 0,4% en 2020)¹³³.

Bien que les contrats de performance permettraient en théorie un meilleur contrôle de l'impact budgétaire, l'assurance d'une meilleure utilisation du médicament, un suivi de l'efficacité en vie réelle, et une facilitation de l'accès au marché pour certains médicaments innovants, les autorités restent en France assez réticentes au vu des limites qu'ils présentent comme les **contraintes administratives liées aux difficultés de mises en place du recueil de données en vie réelle** et les **contentieux possibles avec les industriels**.

Il est cependant intéressant de noter que d'autres pays européens sont bien en avance par rapport à la France sur la mise en place de ce type de contrat, notamment l'Italie où l'Agence Italienne du Médicament (AIFA) a mis en place dès 2005 un important système de collecte de données via des registres¹¹. Ces registres visent à collecter des données de vie réelle pour certains médicaments particulièrement coûteux et qui présentent une efficacité entourée d'incertitude. Ils documentent des données démographiques, cliniques, sur les prescriptions, la dispensation et le suivi des patients, et sont obligatoires pour que les produits de santé puissent être acceptés au remboursement depuis déjà plus d'une quinzaine d'années (*127 registres étaient déjà opérationnels en avril 2016, concernant près de 900 000 patients*¹¹²).

Les contrats innovants ont été introduits en 2006 par l'AIFA pour initialement 30 médicaments anticancéreux, puis ont ensuite été étendus à d'autres aires thérapeutiques. Ils comprennent les contrats de « *cost-sharing* », où l'assureur national paie initialement 50% du prix pour tous les patients éligibles puis paie ensuite 100% pour les répondeurs uniquement, les contrats de « *risk sharing* » et de « *payment-by-result* », où l'assureur paie 100% du prix dès le départ pour les patients éligibles, puis l'industriel rembourse 50% ou 100% du coût respectivement pour les non-répondeurs. Il existe aussi des mécanismes « *success fee* », où l'industriel met à disposition gratuitement son traitement, puis le NHS rembourse le coût pour les patients répondeurs après une période déterminée¹³⁵.

Ces contrats ont permis un accès plus rapide des innovations en oncologie en Italie¹³⁶ et sont aussi considérés comme une opportunité pour la mise sur le marché de traitements orphelins¹³⁷.

A l'international, ces contrats de performance restent des outils d'exception et ne sont pas systématiques à l'inverse d'autres instruments plus classiques de fixation du prix¹³⁰.

En conclusion, le recueil de DVR est reconnu comme une source précieuse de données pour l'accès au marché de nouveaux produits de santé, et comme un complément aux données des essais cliniques sur les stratégies thérapeutiques, l'utilisation des ressources, l'histoire naturelle à long terme, la tolérance et l'efficacité¹⁰. Les résultats obtenus permettent de confirmer ou non les résultats obtenus au cours des essais cliniques, et poussent les agences responsables du prix et du remboursement du médicament à revoir leur décision afin de garantir l'allocation optimale des ressources.

En produisant des preuves d'évidence en vie réelle (RWE) grâce à l'analyse avancée des DVR, en harmonisant les incitations à leur usage entre tous les acteurs, en utilisant et en diffusant l'information générée, le remboursement « de précision » pourrait devenir un modèle « d'apprentissage et de prédiction » (*learn and predict*) de paiement à la performance, qui pourrait faire évoluer les modèles classiques de « suivi et paiement » (*track-and-pay*) face à l'enjeu de l'arrivée de la médecine de précision^{y 138}.

Néanmoins, malgré toutes les possibilités et les intérêts que les DVR présentent, l'organisation de leur recueil et de leur exploitation pose encore de nombreux défis. Nous allons notamment voir que ces études ne sont pas exemptes de biais, et bien qu'elles puissent représenter une source importante de validité externe, leur validité interne est souvent discutable.

5) Limites liées aux études de vie réelle

En plus des faiblesses présentées dans l'état des lieux de la situation actuelle en France, certaines limites liées à l'hétérogénéité de la qualité méthodologique des études, aux différents types de biais retrouvés, au manque de recommandations sur certains aspects et à la protection des données personnelles peuvent être rencontrées, quel que soit le pays dans le monde qui réalise l'étude. Nous développerons dans cette partie ces différents aspects et présenterons certaines des méthodes et recommandations qui ont été proposées pour pallier ces limites.

A) Qualité méthodologique des évaluations médico-économiques menées à partir de DVR

Plusieurs revues de la littérature ont étudié la qualité méthodologique des études médico-économiques réalisées à partir de DVR grâce à différents outils.

Celle de Bouée-Benhamiche et al, en 2020³⁵, sur les évaluations médico-économiques d'anticancéreux à partir de bases de données médico-administratives, met en évidence une

^y La médecine de précision, également appelée médecine personnalisée, a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux caractéristiques de sa maladie, en considérant ce patient dans son environnement et avec ses habitudes de vie. Elle s'inscrit dans la médecine dite des 5P : personnalisée, préventive, prédictive, participative et de la preuve. Source : LEEM

qualité très disparate de ces études grâce à la grille CHEERS^z : sur les 13 études sélectionnées, 7 remplissent plus de 75% des critères CHEERS et 5 remplissent seulement 50 à 75% des critères. La même année, Parody-Rua et al³⁷ montrent que sur les 93 études économiques qu'ils ont sélectionnées, c'est-à-dire des études coût-efficacité/utilité/bénéfice où les DVR sont à la fois utilisées pour renseigner les coûts et l'efficacité, moins de la moitié (47%) remplissent au moins 80% des critères CHEERS, questionnant là aussi la robustesse de ce type d'études. Ces résultats corroborent ceux précédemment exposés par Gansen (2018) en Allemagne³⁶, où sur 35 études médico-économiques menées avec des DVR, seules 43% remplissent plus de 80% des critères CHEERS.

Parody-Rua et al³⁷ indiquent que les critères qui posent le plus souvent problème sont, comme dans d'autres revues de la littérature similaires^{35,38,36}, le cadre et localisation, la perspective, l'horizon temporel, le taux d'actualisation, la caractérisation de l'hétérogénéité et de l'incertitude (non renseignés ou discutés dans les articles). 20 études sur 93 n'apportent aucune discussion sur les biais potentiels de l'étude et les méthodes utilisées pour les gérer. Par ailleurs, les QALYs sont utilisés comme mesure de résultat dans seulement 17 % des études, bien qu'ils soient l'indicateur de résultat de santé recommandé pour l'évaluation médico-économique par les agences de HTA. Cela peut s'expliquer par le fait que les données de qualité de vie ne sont pas systématiquement collectées dans les bases et les registres. Gansen et al (2018), en plus de conclure à une faible utilisation des QALYs (2 études sur 35), notent aussi une faiblesse sur la présentation des coûts : la monnaie utilisée, la date et leur conversion ne sont que rarement présentés³⁶.

Une revue de la littérature similaire menée par Bowrin et al en 2019 souligne le manque de données précises relatives à l'exposition au traitement et aux résultats, lié au fait que la qualité, l'intégrité des données et les détails de l'information diffèrent énormément entre les bases de données de santé des différents pays¹⁰. Ils mettent en évidence la nécessité d'évaluer de façon rigoureuse la qualité pour assurer la normalisation et la validation de l'utilisation de ces données.

Des problèmes liés à la méthodologie sont aussi mis en avant à la suite d'une revue de 70 analyses coût-efficacité basées sur des DVR ou données massives (pour documenter à la fois les coûts et l'efficacité) menée par Kevin Lu et al en 2021³⁸. En effet, ils montrent que la moitié des études n'appliquent pas le discount correctement sur les coûts ou ne mentionnent pas l'horizon temporel, et certaines études affichent une perspective sociétale sans prendre en compte de coûts indirects. Malgré ces éléments, les auteurs concluent à

^z La grille Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) est un outil développé en 2013 par un groupe de travail de l'ISPOR. Elle permet d'évaluer la qualité de l'étude et a été créée pour veiller à ce que les évaluations économiques de la santé soient identifiables, interprétables et utiles pour la prise de décisions. Elle a été mise à jour en 2022 et comprend maintenant 28 items. La grille CHEERS 2022 est reconnue par le réseau EQUATOR comme une ligne directrice pour les études de recherche en santé avec CONSORT, STROBE et PRISMA.

une qualité des études relativement haute grâce à l'utilisation du score QHES^{aa} (Quality of Health Economic Studies).

Les différentes revues de la littérature révèlent donc une importante disparité en termes de qualité méthodologique de ces évaluations et le besoin d'avoir des lignes directrices au niveau international face à l'augmentation du nombre d'études économiques produites sur la base de données de vie réelle^{36,37,10}. De plus, des outils adaptés pour l'évaluation de leur qualité sont encore à développer, la grille CHEERS ne prenant pas en compte certains aspects propres aux données de vie réelle. La qualité des données est d'ailleurs le principal point de vigilance du « Big Data Steering Group » coordonné par l'EMA et le réseau HMA dans sa dernière feuille de route 2022-2025¹³⁹.

B) Différents types de biais présentés par les études de vie réelle et propositions pour les limiter

Les différentes revues de la littérature identifiées précédemment sur les études de vie réelle et leurs utilisations, notamment à des fins d'évaluation économique, ont aussi permis de mettre en évidence la présence de certains biais récurrents dans ces études, et ont proposé différentes méthodes afin de les limiter. La définition des différents biais ne sera pas reprise dans cette partie, mais leurs définitions sont présentées en Annexe 3.

➤ Identification des biais inhérents aux études de vie réelle

En 2020, Bouée et Benhamiche et al montrent l'existence de plusieurs risques de biais lié à l'utilisation des bases médico-administratives, notamment le risque de **biais de représentativité** (analysé dans 84,6% des études), de **biais de sélection ou d'indication** pouvant affecter les interventions comparées (analysé dans près de 70% des études), la **censure des données de coûts médicaux** (analysé dans 61,5% des études), la **présence de données manquantes** (aucune étude ne les a analysées et aucune méthode pour les gérer n'a été présentée) et des **erreurs dans le codage du diagnostic** (30,8% des études l'ont mentionné)³⁵.

La revue de Bowrin et al, réalisée en 2019, mettait aussi en évidence un risque de **biais de confusion**¹⁰ : en effet, ces études de vie réelle étant non randomisées, il est impossible de conclure sur la causalité et d'estimer les effets relatifs d'un traitement médicamenteux ; ainsi qu'un **nombre de patients souvent insuffisant** (point aussi souligné dans l'étude de O'Donnell et al⁴). Comme Bouée et Benhamiche et al, ils mettent en avant le **problème des données manquantes** : il n'est en effet pas recommandé d'analyser uniquement les cas complets, ni de prendre des valeurs moyennes au vu de la forte hétérogénéité de la population dans la pratique quotidienne par rapport à la population des essais cliniques. Ils soulignent aussi le **risque d'erreurs durant le processus de codage**, les données étant

^{aa} Le score QHES est un instrument composé de 16 items, dont le score va de 1 à 9 et le score total est sur 100. Une fois les scores déterminés, ils sont classés en 4 groupes : très mauvaise qualité (0-24), mauvaise qualité (25-49), qualité moyenne (50-74) et haute qualité (75-100).

conçues pour être utilisées par les médecins dans le cadre de la prestation de soins cliniques de routine et non spécifiquement pour la recherche. Pietri et Masoura trouvent eux aussi une **qualité des données inférieure** et un **taux de données manquantes plus élevé que dans les RCTs**⁸².

En 2021, Kevin Lu et al appuient aussi le **besoin de contrôler les facteurs de confusion** dans ces études pour rendre les groupes comparables, les différences de caractéristiques entre les groupes pouvant créer des biais dans l'interprétation des résultats³⁸. Or, dans presque la moitié des études analysées, aucune méthode n'était reportée pour contrôler ces facteurs de confusion. Il existe donc une **difficulté à gérer l'incertitude provenant de ces données**. Un manque de données sur les **caractéristiques des populations étudiées (*reporting bias*)** et la **taille des échantillons** est également rapporté, ainsi qu'un **manque de discussion autour des données manquantes et de la façon dont elles ont été gérées** (dans 70% des études). Quand cela était discuté, la méthode la plus commune était alors d'exclure les individus présentant des données manquantes. Pour le nombre de sujets, contrairement à ce qui avait été trouvé par Bowrin et al précédemment, la plupart des études incluaient des échantillons supérieurs à 500 individus (quand la taille de l'échantillon était rapportée).

De même, la revue de Parody-Rua et al (2020) montre que les biais potentiels les plus souvent reportés sont **le biais de confusion, l'absence de mention des variables d'ajustement, la gestion des données manquantes et des censures, et les biais de mesure au moment de la constitution de registres**³⁷.

Pour finir, une dernière SLR réalisée sur les EME menées avec des RWD en Europe entre 2007 et 2015 a permis de sélectionner 4 évaluations de type coût-utilité basées sur des modèles de Markov⁸. Les données de vie réelle permettaient de renseigner des données sur l'efficacité en vie réelle et sur la consommation de ressources, mais les données des essais cliniques restaient nécessaires pour documenter les données d'efficacité clinique et de qualité de vie. Ces DVR sont donc **insuffisantes en elles-mêmes pour mener l'évaluation** (« *mostly based on mixed data sources* », par exemple pour le volume des ressources consommées il faut généralement plusieurs sources de données). En ce qui concerne les coûts, il convient de rappeler que l'estimation de chaque élément de coût se compose à la fois de la quantification du volume des ressources utilisées et du coût unitaire, les DVR ne pouvant que contribuer à l'évaluation de la première, alors que la seconde nécessite des sources différentes par définition.

Un tableau récapitulatif des biais méthodologiques et relatifs aux données élaboré par O'Donnell et al en 2021⁴ est présenté ci-dessous et reprend les différents points mentionnés précédemment.

	Défis
Méthodologiques	• Facteurs de confusion non observés • Attribution du traitement fondée sur le jugement du prescripteur plutôt que sur une répartition aléatoire pouvant nuire à l'établissement d'une relation causale entre traitement et résultat clinique (absence de randomisation) • Absence de normes méthodologiques universellement acceptées pour la conception de l'étude et la présentation des résultats • Manque d'expertise des enquêteurs en matière de production et d'analyse des DVR • Difficulté pour atteindre la taille d'échantillon nécessaire afin de pouvoir déterminer l'efficacité du traitement • Comportement différent entre EVR et essais cliniques (effet Hawthorne^{bb}) en raison de fréquences de surveillance différentes • Logistique pour mobiliser les systèmes de soins à recueillir des DVR utilisables
Relatifs aux données	• Gestion des données manquantes/incomplètes et de suivi (PDV, censures) • Uniformité et exactitude de la collecte et de l'enregistrement des données (y compris les données sur les facteurs de confusion potentiels et les modificateurs d'effets) • Possibilité de manipulation des données résultant de la nature rétrospective de la collecte des données • Risque de faux positifs en raison d'un biais de dépistage/déclarations multiples • Établir la validité des données générées par les patients (en dehors de l'environnement médical) • Sous-estimation des préoccupations relatives à la sécurité des patients

Tableau 7 : Biais méthodologiques relatifs à l'utilisation de données de vie réelle dans les processus d'aide à la décision

D'autre part, bien que les études médico-économiques basées directement sur des DVR peuvent fournir des données de coût et d'efficacité en vie réelle sur du long terme, ces données sont rarement collectées sur une durée de vie entière. Des analyses de sensibilité peuvent réduire l'incertitude induite en présentant les variations du RDCR, mais il sera

^{bb} L'effet Hawthorne est une situation où les résultats d'une étude expérimentale sont biaisés par le fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés et surveillés (comportements différents, plus grande motivation...), comme c'est le cas dans les essais cliniques.

important d'étudier la façon dont peuvent être extrapolées ces DVR sur des horizons temporels plus longs¹⁰⁸.

Bien que les études de vie réelle apportent une importante validité externe, certains biais caractéristiques des études observationnelles sont presque systématiquement retrouvés et questionnent leur validité interne, leur reproductibilité et leur transposabilité. La mise en œuvre de schémas d'étude appropriés et le recours à certaines techniques statistiques sont nécessaires afin de les neutraliser et de pouvoir envisager d'étudier l'existence d'une relation causale entre un traitement et un certain résultat clinique ou d'utiliser ces études à des fins de soumissions réglementaires¹¹³.

Ainsi, dans le cadre de l'évaluation des dossiers médico-économiques par la HAS en France, les données issues des ECR classiques restent privilégiées en analyse de référence si elles sont disponibles. La qualité des DVR pouvant être une importante source de réserve, ces dernières seront principalement utilisées à titre de validation externe par les industriels.

➤ Propositions de méthodes pour limiter ces biais

En France, la HAS propose dans son guide méthodologique plusieurs pistes méthodologiques pour gérer les biais inhérents à ces études³² :

Pour limiter le biais de sélection, une identification des lieux de soins reflétant au mieux les lieux où est prise en charge la population d'intérêt et des prescripteurs possibles du produit de santé en vie réelle est conseillée, ainsi qu'une inclusion consécutive des patients afin de limiter le biais de sélection lié à l'investigateur. Il est recommandé de comparer les caractéristiques des centres et patients ayant refusé de participer à celles des patients inclus. Dans le cas des maladies rares, l'étude doit essayer d'inclure tous les patients atteints de la pathologie afin d'être exhaustive.

Le **biais de déplétion des susceptibles** (biais lié aux traitements passés des patients éligibles à l'étude et qui génère une surestimation du bénéfice du traitement ou une sous-estimation du risque) peut être géré en recourant uniquement à des patients incidents qui reçoivent pour la première fois le traitement. Le **healthy worker effet** doit aussi être pris en compte dans l'analyse.

Pour limiter les biais de mesure et de classification :

- Le **biais de temps immortel**^{cc} dans les études de cohorte peut être géré en faisant débuter le suivi des patients exposés et non exposés à partir de la fin de la période

^{cc} Dans les études de cohorte visant à évaluer les effets de médicaments, il est possible qu'un délai sépare le début du suivi et le moment où le patient est exposé (dans le groupe exposé au traitement). Pendant cette période, aucun événement ne sera retrouvé pour ces sujets (car pas encore exposés) : ce sont des personnes-temps « immortelles ». Ces personnes-temps devraient

immortelle identifiée (méthode simple, mais pouvant introduire une sélection des patients – seuls les survivants de la période immortelle étant analysés - compromettant la représentativité de la cohorte)¹⁴⁰. La méthode privilégiée est de réaliser des analyses selon des « personnes-temps » et en prenant en compte le temps où les patients ne sont pas encore exposés dans les « personnes-temps » non exposés au lieu de le prendre en compte dans les « personnes-temps » exposés³². Le recours à l'appariement entre les sujets du groupe exposé et ceux du groupe non exposé est aussi une solution pertinente¹⁴¹.

- Le **biais de mémorisation** dans les études cas-témoins doit être considéré : il peut être limité en utilisant certaines sources de données de vie réelle telles que le SNDS.

Pour limiter le biais d'attrition et les données manquantes, le nombre de patients perdus de vue et les données manquantes doivent être limités au maximum, via des relances au cours de l'étude ou une réduction de la pénibilité de participation à l'étude pour les patients par exemple. Lors de l'analyse statistique, les caractéristiques des PDV doivent être comparées aux non PDV et le nombre ainsi que le pourcentage des PDV doivent être présentés.

Le problème avec les données manquantes survient si leur pourcentage n'est pas négligeable et que leur distribution n'est pas aléatoire, ce qui génère un biais.

- Pour les données manquantes de type Missing At Random (MAR), **l'imputation multiple** est possible. Cette méthode consiste à imputer successivement plusieurs valeurs à chaque donnée manquante, permettant de générer plusieurs jeux de données complets qui respectent la distribution des données observées (variabilité et corrélations entre les variables)^{142,82}.
- Pour celles de type Not Missing At Random (NMAR), les techniques d'imputation sont limitées, mais des **analyses de sensibilité** peuvent être menées. Comme expliqué précédemment, analyser les seuls cas complets n'est pas recommandé. Selon l'ENCePP (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*)¹⁴³, aucune des méthodes proposées pour leur gestion n'est complètement satisfaisante et il convient donc de **présenter les résultats obtenus via deux approches différentes** (imputation probabiliste, analyse de sensibilité prenant le pire scénario, constitution d'un groupe de sujet avec valeurs manquantes analysées séparément...) **si la variable considérée peut avoir un impact important sur les résultats**. Par ailleurs, la collecte des données par les investigateurs doit être la plus précise et régulière possible.

donc participer au groupe non exposé. Le biais de temps immortel survient soit lorsque cette période est attribuée à tort au groupe exposé (biais de classement), soit lorsqu'elle est exclue de l'analyse (biais de sélection). Dans les deux cas, le biais procure un avantage au groupe exposé se traduisant par une sous-estimation du risque relatif c'est-à-dire une tendance à montrer un effet protecteur du traitement étudié. *Source : Le biais de traitement immortel dans les études pharmaco épidémiologiques : définition, solutions et exemples, Faillie et Suissa (2015)*

Pour les biais de confusion, ils doivent être **identifiés en amont** de l'étude via une expertise clinique et/ou une revue de la littérature, et peuvent être limités lors de l'analyse statistique grâce à des méthodes variées telles que la construction d'un **modèle multivarié avec appariement/ajustement** sur les facteurs de confusion, des **scores composites** ou des **scores de propension**, la construction d'un **modèle marginal structural** avec pondération sur la probabilité inverse du traitement, l'utilisation de **variables instrumentales**, de méthodes en **doubles différences**, de **régression sur discontinuité**, de **stratification**. Il faut cependant faire attention à ne pas basculer dans du sur-appariement ou du sur-ajustement.

Une description synthétique de ces méthodes est présentée dans le tableau ci-dessous.

Méthode	Description
Appariement / Ajustement	L'appariement est le fait de rendre comparables deux groupes en termes de facteurs de confusion potentiels. Pour chaque cas, on associe un ou plusieurs témoins qui lui sont similaires sur un ou plusieurs facteurs (par exemple l'âge, le sexe, le statut social, ...) et qui pourraient provoquer une confusion lors de l'analyse. L'ajustement est un ensemble de procédures statistiques qui permettent d'éliminer l'effet de certaines variables, considérées comme parasites, dans l'étude de la relation entre deux autres variables (par exemple, une maladie et un facteur de risque). Le terme d'ajustement est réservé aux procédures utilisées dans l'analyse des résultats après le recueil des données (exemple : RR ou OR ajustés).
Analyse multivariée	Ensemble de techniques qui sont utilisées lorsque plusieurs variables doivent être étudiées simultanément, en tenant compte de leurs effets les unes sur les autres. Un modèle multivarié utilise l'ensemble des observations pour estimer les associations entre les facteurs de confusion et l'évènement et fournir une estimation ajustée de l'effet causal individuel de l'exposition.
Scores de propension	Le score de propension est calculé pour chaque individu et représente la probabilité du patient à recevoir le traitement en fonction de ses caractéristiques à l'entrée dans l'étude (permet d'équilibrer les caractéristiques des patients entre les groupes). Deux patients de groupes différents ayant le même score de propension sont alors considérés comme « pseudo-randomisés » et l'attribution du traitement ressemble à un tirage au sort, étant donné qu'ils ont une probabilité égale de le recevoir. Le score de propension peut être utilisé afin de réaliser des appariements, stratifications, pondérations inverses ou ajustements. Ce score est généralement estimé par régression logistique.
Modèle marginal structural	Modèles statistiques utilisés pour traiter de l'inférence causale en épidémiologie, ils traitent la question de la confusion liée au temps dans l'évaluation de l'efficacité des interventions par pondération de probabilité inverse pour la réception du traitement, et permettent d'estimer les effets causaux moyens. La pondération de probabilité inverse a pour objectif de créer une pseudo-population où l'historique d'exposition n'est plus associé

	aux variables de confusion, en répliquant un essai clinique randomisé séquentiel : l'idée est de pondérer la contribution de chaque sujet par l'inverse de la probabilité qu'il avait de recevoir l'exposition qu'il a vraiment reçue.
Variables instrumentales	L'utilisation d'une variable exogène de l'environnement (IV) des individus permet de mesurer un effet causal local sur la sous-population des individus affectés par l'instrument (compliers). L'idée est d'exploiter le fait que l'évènement d'intérêt est partiellement déterminé par une fonction connue et discontinue qui n'est pas liée au facteur étudié E.
Méthode en doubles différences	Méthode utilisée pour comparer un groupe contrôle et un groupe traité avant et après l'introduction d'un traitement ou d'une intervention de santé. Elle est notamment utilisée dans le cadre de l'évaluation des politiques publiques.
Stratification	La stratification consiste à diviser l'échantillon d'étude en sous-groupes (aussi appelés strates) selon des critères déterminés tels que l'âge, le sexe, le statut social... Chaque strate représente un profil défini par les combinaisons possibles des niveaux des facteurs de confusion.
Analyse de régression	Dans une analyse de régression, on utilise la relation entre la variable étudiée et une ou plusieurs autres variables afin de prédire la valeur de la variable étudiée. Il existe plusieurs types d'analyse de régression telles que la régression linéaire, logistique, les modèles de Cox...
Analyse de sensibilité	Lors d'une analyse de sensibilité, on examine dans quelle mesure le résultat d'une recherche est influencé par un changement de méthodes, de valeurs, de variables ou de critères de jugement. Plusieurs scénarii sont ainsi juxtaposés, ce qui permet d'identifier les variables qui influencent le plus les résultats. Il existe des analyses en scénario, déterministes et probabilistes.

Tableau 8 : Description synthétique des principales méthodes utilisées pour contrôler les biais de confusion dans les études observationnelles

(Sources : Glossaire de termes couramment utilisés en épidémiologie et en recherche médicale, Roch Giorgi, SESSTIM, Faculté de Médecine, Aix Marseille Université, sesstim.univ-amu.fr/ ; www.constances.fr/glossaire)

S'il existe une forte corrélation entre le facteur de confusion et le résultat, le biais peut être contrôlé via une **analyse de régression standard** (de type régression linéaire, logistique ou de Cox), alors que si le choix du traitement est fortement corrélé aux caractéristiques de la population des patients sélectionnés dans chacun des groupes, alors une méthode via **score de propension** sera préférée. La principale difficulté pour neutraliser les biais de confusion dans les études de vie réelle est que tous ces biais ne sont pas forcément observables, et contrairement aux essais cliniques où la randomisation pourra permettre de s'en affranchir, ce n'est pas le cas dans les études de vie réelle. Ces biais inobservables pourront être gérés via les différentes méthodes présentées ci-dessus et/ou via un recueil de données complémentaires en vie réelle¹¹³. Le manque de randomisation peut aussi être pallié grâce à l'utilisation de **scores de comorbidité tels que le score de Charlson ou l'index NCI**³⁵.

Parody-Rua et al (2020) ont montré que les méthodes les plus souvent utilisées pour contrôler ces biais dans les évaluations économiques basées sur des DVR sont les **analyses de sensibilité**, le **score de propension**, le **bootstrap^{dd}**, **l'ajustement sur les facteurs de confusion** et **l'imputation des données manquantes³⁷**. De même, Kevin Lu et al (2020) concluaient dans leur revue que les **méthodes d'appariement et de régression** sont les plus couramment rencontrées pour contrôler les biais de confusion, et pour les données manquantes, l'exclusion des individus concernés puis l'imputation sont principalement utilisées³⁸.

Au niveau européen, l'ensemble des biais et des méthodes pour les contrôler est présenté dans un guide sur les normes méthodologiques en pharmaco-épidémiologie réalisé par l'ENCePP, coordonné par l'EMA¹⁴³.

D'autre part, nous avons vu que le recueil de ces données de vie réelle nécessite aussi une implication importante des professionnels de santé (contrainte de documenter systématiquement des registres et bases de données) et peut conduire à une surcharge administrative ainsi qu'à certains biais dans le processus de codage. Des méthodes alternatives au recueil manuel sont possibles, comme la **structuration des dossiers permettant d'alimenter automatiquement les bases de données, ou des outils d'analyse et de fouille textuelle**. Néanmoins, une validation de la base de données par un professionnel de santé reste nécessaire.

Les études cliniques et les études de vie réelle sont complémentaires, mais ces dernières ne sont pas exemptes de biais, notamment les biais de sélection (la population rejointe en vie réelle est différente de la population de l'essai clinique), les biais d'information (incluant les données manquantes, les biais de classement, liés à l'enquêteur, au mode de recueil et de saisie des données, le biais de mémorisation) et les biais d'interprétation (avec notamment les biais de confusion, d'indication, de causalité inversée, de rémanence...). Tous ces biais ou erreurs systématiques peuvent fausser les résultats des études et représentent un défi méthodologique important. Cependant, ces derniers peuvent être gérés en les anticipant en amont de l'étude, en mettant en œuvre des méthodes statistiques adaptées lors de l'analyse (pour les biais de confusions) et en discutant des potentiels biais lors de la restitution des résultats.

Toutes les limites que nous venons d'exposer mettent en évidence un manque de recommandations méthodologiques systématiques sur l'utilisation des données de vie réelle pour mener des études médico-économiques. Ces lignes directrices devront être partagées, non pas uniquement au niveau français, mais au niveau international, afin de permettre l'utilisation des DVR dans les processus d'évaluation par les autorités de santé.

^{dd} Méthode non paramétrique de rééchantillonnage des données originales permettant d'obtenir un intervalle de confiance à 95% du RDCR.

C) Sur le besoin de lignes directrices au niveau international pour la mise en œuvre des études de vie réelle et le besoin d'outils d'évaluation spécifiques

Nous verrons dans cette partie que de nombreuses institutions de HTA ont produit et partagé des recommandations pour mener des études de vie réelle de bonne qualité, ainsi que pour leur usage à des fins réglementaires¹⁴⁴. Néanmoins, les guidelines actuelles concernent les études observationnelles dans un objectif d'aide à la décision, mais aucune recommandation formelle spécifique pour l'élaboration de modèles médico-économiques à partir de DVR n'a été identifiée¹⁰. Or, dans un contexte où les données de vie réelle sont de plus en plus accessibles et utilisées, ce type de modèles économiques tend à être demandé de façon croissante par les agences de HTA³⁸.

D'après Bowrin et al (2020)¹², il faudrait dans un premier temps définir à partir de quand il est possible de considérer qu'un modèle coût-efficacité est basé sur des DVR, c'est-à-dire la définition en elle-même de ce type de modèle, car nous avons vu qu'une grande partie des évaluations économiques incluent des DVR, mais à des degrés divers (utilisation pour la mesure de certaines consommations de ressources uniquement par exemple). Il faudrait ensuite élaborer et diffuser des recommandations qui abordent le design des EVR, l'hétérogénéité des populations, la définition du critère de résultat, le champ couvert par la base de données, les ajustements réalisés dans l'analyse statistique, la discussion sur la qualité des données (exploration des risques de biais, analyses en scénarii), ainsi que les types de références.

Nous allons à présent développer des exemples d'initiatives^{ee} qui ont été prises ces dernières années à l'échelle nationale, européenne et internationale afin d'améliorer la qualité et la robustesse méthodologique des EVR, leur utilisation à des fins d'évaluation de produits de santé, et la construction d'outils pour évaluer leur qualité et leur fiabilité. Bien que ce ne soit pas toutes des recommandations spécifiques à l'évaluation économique, nombre de ces recommandations peuvent être prises en compte pour développer des EVR de bonne qualité qui pourront être utilisées à des fins de modélisation médico-économique.

Au niveau français

En 2017, le rapport Bégau-Polton-von Lennep réalisé à la demande du ministère de la Santé sur les données de vie réelle¹¹ mentionne que les informations de la publication doivent être suffisamment complètes, claires et détaillées pour permettre au lecteur de comprendre les hypothèses testées et leur justification, les choix réalisés dans le protocole vis-à-vis des différentes options méthodologiques et les différentes étapes du plan d'analyse statistique. Les limites méthodologiques et les éventuels biais attendus doivent être systématiquement discutés, contrôlés à l'aide d'une méthode adaptée et présentés. Si cela est impossible, alors des analyses de sensibilité doivent être menées en complément.

^{ee} Toutes les recommandations existantes au niveau international ne sont pas recensées ici, et d'autres lignes directrices sur l'utilisation des DVR à des fins d'évaluation des produits et technologies de santé existent, notamment en Asie. L'objectif est ici de présenter les recommandations des pays les plus avancés dans l'usage de ces données.

Ces recommandations sont retrouvées dans l'article de Bowrin et al (2020), qui conseillent d'une part de mener des analyses de sensibilité sur les hypothèses cliniques et méthodologiques, et d'autre part de collaborer avec des experts ayant des compétences multidisciplinaires durant le développement des protocoles d'analyses, la réalisation des analyses et l'interprétation des résultats afin de construire des modèles médico-économiques robustes¹². Dans le cas où un modèle basé sur les ECR existe déjà, ils recommandent de faire une revue des critiques des agences de HTA et des groupes de revue indépendants, ainsi que d'évaluer quels éléments peuvent être informés ou améliorés par la disponibilité de RWE. Si un tel modèle n'existe pas, ils recommandent de choisir l'analyse de référence et les scénarii avec les experts, d'introduire des DVR robustes relatives à l'effet du traitement, et d'identifier les autres données cliniques qui peuvent être tirées de la vie réelle (consommation de ressources, épidémiologie, qualité de vie).

Face à ces enjeux, le guide de la HAS publié en juin 2021 apporte des éléments de réponse sur la façon dont les biais des EVR peuvent être gérés et sur la méthodologie à suivre pour mener une étude de vie réelle à des fins d'évaluation par les autorités de santé³².

Elle conseille dans un premier temps **d'élaborer un protocole avec le soutien d'un comité scientifique**, rejoignant le propos de Bowrin et al (2020)¹², qui doit détailler l'objectif de l'étude et sa justification, les hypothèses testées, les populations sources et analysées, les sources de données, la méthode de l'étude, la conduite de l'étude et le contrôle de la qualité, les limites attendues et les aspects éthiques.

De plus, **le type d'étude proposé doit être adapté aux questions de recherche** : une étude observationnelle descriptive et non comparative (transversale ou longitudinale) sera à privilégier si l'on veut documenter l'utilisation d'un produit de santé en pratique courante, alors que si l'on souhaite analyser l'efficacité, la sécurité et/ou l'efficience d'un produit de santé en comparaison avec une autre stratégie thérapeutique, alors une étude comparative doit être menée (étude de cohorte de type exposé/non exposé, étude cas/témoins, essais pragmatiques).

C'est d'ailleurs ce qui avait été suggéré dans la publication de Campbell et al (2014)¹⁴⁵, pour qui les différents plans d'études abordent des questions de recherche différentes, mais complémentaires :

- Les **essais pragmatiques**^{ff} impliquent un recrutement prospectif, randomisé, mais ont pour but d'évaluer l'intervention dans des populations plus larges et diverses et la comparent souvent à l'intervention actuelle considérée comme le « gold standard » ;
- les **registres** recueillent des données de cohortes observationnelles prospectives et non randomisées. Ils peuvent être utilisés pour aider à comprendre l'histoire

^{ff} Les essais pragmatiques sont des essais cliniques randomisés où les éléments de design traditionnels des essais cliniques sont rendus plus flexibles, afin de refléter davantage les pratiques courantes. *Source : Guide Méthodologique HAS, juin 2021*

naturelle d'une maladie et pour évaluer ou surveiller la tolérance, l'efficacité et l'efficience ;

- les **bases de données administratives** recueillent des données d'observation, mais elles recueillent et suivent aussi les remboursements de services de santé. Elles présentent généralement des caractéristiques socioéconomiques et démographiques limitées, mais comportent des données détaillées sur la facturation, les sommes payées et les diagnostics associés ;
- les **enquêtes sur la santé**, si elles sont bien conçues, peuvent recueillir des données importantes sur les résultats axés sur les patients (PROs) ainsi que sur les résultats économiques et cliniques déclarés par les patients. Elles peuvent contribuer grandement à la représentativité d'une population atteinte d'une pathologie, mais peuvent être limitées par leur subjectivité et être sujettes à un biais de mémorisation si elles ne sont pas administrées avec soin.

La HAS recommande ensuite de **privilégier la collecte de données à partir de bases de données existantes** (ou données secondaires) plutôt que de réaliser des collectes de données ad-hoc, et lorsque ces dernières sont nécessaires, de les concevoir de manière à pouvoir chaîner les données recueillies avec le SNDS.

Pour **collecter des données qualitatives**, elle recommande de :

- Documenter au mieux la représentativité des centres, investigateurs et patients inclus
- Limiter autant que possible les PDV et les données manquantes, via un monitoring et un contrôle qualité adéquat des données
- S'assurer que l'étude permettra de documenter la population rejointe
- Comparer les caractéristiques des patients et centres participants et non participants, ainsi que celles des patients selon leur statut (PDV ou non, données manquantes ou non)

Pour finir, elle encourage à **rendre systématiquement publiques toutes les informations sur la recherche** en les enregistrant dans une ou plusieurs bases de données publiques (Health Data Hub, Epidémiologie France portail, registre EU-PAS de l'ENCePP, registre de l'OMS, PROSPERO...), tout en respectant la protection des données personnelles, afin de garantir le **principe de transparence**.

Toutes ces recommandations sont basées sur les différentes références méthodologiques disponibles à l'international, notamment celles de l'International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), du STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), de l'ENCePP, de l'ISPOR, de STaRT-RWE (*Structured Template for Planning and Reporting on the implementation of Real World Evidence studies*) et de l'AHRQ

(Agency for Healthcare Research and Quality) en ce qui concerne les d'études observationnelles, celles de CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) et de l'EnCePP pour les essais pragmatiques, ainsi que celles de RECORD (*REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data*), de l'ISPOR et de l'ISPE pour les études sur bases de données médico-administratives.

D'autres initiatives (AMSTAR, MOOSE, EUnetHTA) ont permis l'élaboration d'outils d'évaluation et de check-lists pour la rédaction de ces études. Par exemple en 2019, un outil spécifique en ligne d'évaluation de la qualité des registres appelé REQueST a été élaboré par l'EUnetHTA¹⁴⁶ et a pour objectif de partager des recommandations pour l'analyse de la qualité des registres en vue de leur utilisation pour l'évaluation des technologies de santé.

Au niveau européen

➤ L'exemple du Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, les données de vie réelle ont également été acceptées pour compléter les données des études cliniques de phase II et III¹⁴⁷.

Dans sa stratégie 2021-2026, le **NICE** énonce son ambition d'utiliser des données de vie réelle afin de combler les lacunes dans les connaissances disponibles au moment de l'évaluation et ainsi de faciliter l'accès aux innovations pour les patients. Il a, dans ce cadre, publié son travail « **Real-world evidence framework** » le 23 juin 2022¹⁴⁸ pour élaborer un cadre sur la façon dont doivent être planifiées et réalisées ces études, ainsi que sur la façon dont les rapports d'études doivent être produits, afin d'améliorer la qualité de ces données. Il ne fixe pas de normes minimales acceptables pour la qualité des preuves à ce stade. Un résumé de ses recommandations, issues de ce rapport, est présenté en Annexe 4.

De même, la **Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)** travaille sur une série de documents d'orientation qui traitent des questions relatives à l'utilisation des données de vie réelle pour appuyer une soumission réglementaire, dont le premier a été publié à des fins de consultation en octobre 2020 et porte sur l'utilisation des connaissances probantes du monde réel dans les ECR¹⁴⁹.

➤ Union européenne

En Europe, l'**EMA** et la **Commission européenne** ont lancé l'approche **Adaptive Pathways en 2014** en tant que mécanisme permettant aux données de vie réelle d'appuyer les présentations réglementaires, et des directives pour l'industrie ont suivi en 2016¹⁵⁰.

En 2019, l'EMA publie un cadre opérationnel, technique et méthodologique (**OPTIMAL**)¹⁵¹ pour l'utilisation réglementaire des données de vie réelle dans la prise de décision, avant de partager en 2020 un document relatif à sa stratégie « **Regulatory Science to 2025** »¹⁵² qui promeut l'utilisation de DVR de grande qualité dans la prise de décisions et la production de données de vie réelle tout au long du cycle de vie des produits de santé. Elle souhaite qu'un cadre pour accéder aux DVR les plus récentes soit créé, que les capacités à évaluer rapidement et de façon sécurisée les DVR soient développées d'un point de vue

organisationnel, et que les dossiers de santé électroniques soient intégrés dans les processus réglementaires. Ce document souligne également l'importance de la coopération internationale en matière de partage des données pour favoriser l'innovation scientifique.

Également publiée en 2020, la version finale de la « **Network Strategy to 2025** »¹⁵³ de l'EMA s'intéresse tout particulièrement à l'analyse des données, aux outils numériques et à la transformation numérique pour permettre l'accès aux données de routine sur les soins de santé et l'analyse de ces données, afin de promouvoir leur normalisation. Elle vise à renforcer des capacités durables au sein du réseau, notamment en statistiques et en analyse des données.

Afin de permettre à l'UE de tirer pleinement parti du potentiel des RWE dans la prise de décision, l'EMA recommande d'adopter une approche coordonnée et ciblée.

Par ailleurs, le **groupe directeur conjoint HMA (Heads of Medicines Agencies)/EMA sur les mégadonnées**¹⁵⁴ (Big Data Steering Group) conseille le Conseil de gestion de l'EMA et de l'HMA sur la priorisation et la planification des actions pour mettre en œuvre dix recommandations prioritaires pour accroître l'utilité des mégadonnées dans la réglementation, de la qualité des données aux méthodes d'étude en passant par l'évaluation et la prise de décisions. Le Groupe de pilotage a commencé ses travaux en mai 2020 et le plan de travail est actualisé annuellement.

De même, les **projets GetReal (2013) et GetReal Initiative (2018) de l'Initiative médicaments innovants (IMI)** sont des consortiums public-privés européens composés de sociétés pharmaceutiques et d'organisations, visant à évaluer comment de nouvelles méthodes robustes de collecte et de synthèse des données de vie réelle pourraient être élaborées et envisagées plus tôt dans la recherche et le développement pharmaceutique et dans le processus décisionnel en matière de soins de santé¹⁵⁵.

Du côté des Etats-Unis

➤ FDA Real-World-Evidence Program Framework

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a créé le « **FDA Real-World Evidence Program Framework** » pour donner suite à la demande du 21st Century Cures Act⁸⁸ de créer des lignes directrices sur l'utilisation des RWD/RWE dans les décisions réglementaires.

En décembre 2018, la FDA a publié son guide¹⁵⁶ décrivant la façon dont elle évaluera ces données de vie réelle pour l'approbation d'un nouveau médicament, d'une nouvelle indication ou pour les études post-commercialisation. Elle définit des normes pour la définition, la collecte et l'analyse des DVR, des conseils sur les méthodologies et les conceptions d'études de vie réelle pour produire des preuves d'efficacité. Cela vise à

⁸⁸ Le 21st Century Cures Act, adopté le 13 décembre 2016, vise à accélérer le développement de produits médicaux et à apporter de nouvelles innovations et avancées aux patients qui en ont besoin plus rapidement et plus efficacement. Source : <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>

améliorer l'efficacité des programmes de développement de médicaments (par exemple pour éclairer les hypothèses d'essais contrôlés randomisés (ECR) ou développer des outils de développement de médicaments), à évaluer l'innocuité des produits après leur approbation et à soutenir l'efficacité des produits dans des cas très spécifiques et limités, tels que les vaccins, l'oncologie et les maladies rares.

Notons que sur la source des DVR, la FDA n'affiche pas de préférence, mais demande aux sponsors de l'étude de fournir une justification de leur choix, les différentes sources ayant, nous l'avons vu, différentes forces et faiblesses. En effet, certains éléments de santé qui n'entraînent pas de soins médicaux peuvent ne pas être renseignés, certains changements dans les fournisseurs de soins de santé ou d'assurance peuvent créer des lacunes dans les données, les formats des plateformes et bases de données peuvent différer, et il existe une certaine fragmentation du système de santé américain qui ne facilite pas les choses.

Ce programme de travail vise à publier de futures directives sur l'évaluation de la fiabilité et de la pertinence des DVR à partir des dossiers médicaux et de santé électroniques, des registres, sur les questions relatives aux normes de données (leurs définitions, leur structure, leur format et leur échange), aux exigences d'enregistrement des études observationnelles, ainsi que sur l'utilisation d'éléments de vie réelle pour la construction d'essais cliniques pragmatiques et en tant que validation externe.

De plus, la FDA constate qu'au niveau international, les différentes sources de données provenant de régions géographiques variées peuvent présenter une pertinence et une qualité très variables, ayant des normes différentes, des populations différentes et n'étant pas bien connues par tous les acteurs de tous les pays. À titre de suivi, l'Agence a publié des directives supplémentaires à l'intention de l'industrie pharmaceutique en 2019 sur le processus de présentation des données probantes du monde réel dans le cadre des dépôts réglementaires¹⁵⁷.

➤ Recommandations de l'ICER

Le rapport de l'ICER « **Real World Evidence for Coverage Decisions : Opportunities and Challenges** »¹⁵⁸, publié en mars 2018, fait état d'une absence de normes méthodologiques universellement acceptées, d'un manque général d'expertise des investigateurs et d'une hiérarchie des sources d'évidence obsolète, en plus des biais présentés précédemment. Il propose des mesures qui peuvent être prises pour faire face aux limites et aux défis présentés par ces études de vie réelle, notamment :

- **Pour améliorer la qualité et la crédibilité des études** : la constitution d'un registre national obligatoire pour les études observationnelles, la mise en place de dépôts de données au niveau national, un investissement pour avoir une plus grande uniformité, via des protocoles stricts, des plans d'analyse et des questions de recherche bien définies et la diffusion de bonnes pratiques (les documents produits par la Task Force ISPOR/ISPE constituent d'après eux un bon point de départ – ce point est abordé par la suite)

- **Pour établir des mécanismes de gouvernance efficaces** et précisant dans quelle mesure les données peuvent être partagées (équilibre entre la protection des données personnelles et les besoins à des fins de recherche)
- **Pour axer les efforts sur le développement d'essais cliniques pragmatiques**, étant un pont entre les études de vie réelle (qui peuvent poser des problèmes en termes de qualité et de validité interne) et les essais cliniques (qui ont eux aussi leurs limites), pouvant permettre de tirer parti des avantages des deux types d'études

Par ailleurs, une étude réalisée en 2022 sur les réévaluations de l'ICER à partir de données de vie réelle dresse certaines recommandations¹⁵⁹, notamment :

- Se concentrer sur la sélection d'évaluations où les RWE peuvent éclairer la décision
- Dresser une liste des incertitudes existantes suite à la première évaluation, quantifier l'impact que les nouvelles données probantes auront sur les résultats, et évaluer si ces différences peuvent être étudiées de façon valide avec des DVR
- Communiquer avec les différents acteurs pour déterminer si des études sont déjà en cours afin de combler les lacunes relevées en matière de données probantes
- Considérer la faisabilité de l'analyse à différents moments (taille de l'échantillon, date de l'arrivée de la nouvelle thérapie) et le délai nécessaire pour saisir les résultats pertinents
- Suivre les bonnes pratiques pour concevoir l'étude de vie réelle afin de combler les manques relevés en termes de données d'évidence
- Déterminer qui exécutera l'étude et publiera les résultats de l'étude afin de promouvoir les apprentissages partagés

Au niveau international

L'**ISPOR** travaille aussi activement sur l'amélioration des normes et pratiques de collecte et d'analyse des DVR pour promouvoir l'économie de la santé, la recherche sur ces données et ainsi améliorer la prise de décision en santé à l'échelle mondiale. Des groupes de travail sont organisés sur les bonnes pratiques, la constitution d'un recueil international de bases de données, avec l'Academy of Managed Care Pharmacy et le National Pharmaceutical Council pour créer des outils de formation à destination des évaluateurs, et avec l'**International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)** pour former une « Task Force » sur les DVR dans la prise de décisions en matière de soins de santé. La collaboration ISPE-ISPOR a notamment donné lieu à la publication du guide « **Good Practice for Real World Data Studies of treatment and/or comparative effectiveness** »¹⁶⁰ en 2017, qui met en évidence l'importance de la reproductibilité, notamment dans ces études observationnelles où peu d'éléments sont sous le contrôle des chercheurs, et élabore des recommandations, synthétisées ci-dessous :

- Publier le protocole et le plan d'analyse sur un site d'enregistrement public
- Publier les déviations par rapport au protocole initial de l'étude
- Assurer une transparence totale incluant le partage des données de sorte qu'elles puissent être réutilisées
- Confirmer les résultats de l'étude grâce à une seconde source de données
- Apporter une critique méthodologique de l'étude après sa publication
- Etudier la participation des différents acteurs à l'étude avec prudence

L'International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human Use a aussi initié en 2019 une réflexion autour de la construction des plans d'études pragmatiques et des directives pour la collecte de DVR afin de compléter et/ou de remplacer la collecte de données traditionnelle¹⁶¹.

Pour finir, le **Groupe de travail XIII du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)** élabore actuellement un rapport de consensus et de recommandations pour l'utilisation des données de vie réelle dans la prise de décision réglementaire¹⁶².

Autres recommandations et outils d'évaluation de la qualité des modèles médico-économiques utilisant des DVR

Afin de faire face aux obstacles liés à l'utilisation des données de registres pour les évaluations économiques, Blommestein et al¹⁶³ ont élaboré un guide pratique sur la façon dont les données de registres doivent être utilisées pour éclairer les décisions relatives à l'efficacité de nouveaux médicaments. Ils recommandent de tenir compte, par exemple, de la survie globale, habituellement non déclarée dans les essais cliniques, et d'utiliser le délai avant le traitement ultérieur comme indicateur de progression, en plus de la survie.

De même, en réponse à l'absence d'outil d'évaluation de la qualité pour évaluer les modèles coût-efficacité qui utilisent des études observationnelles, Kreif et al¹⁶⁴ ont élaboré une check-list composée de cinq questions évaluant les méthodes statistiques pour traiter les différents biais de sélection. Ils recommandent que l'incertitude autour des données d'entrée du modèle soit analysée grâce à des analyses en scénario ou des analyses déterministes et probabilistes.

Pour finir, d'autres outils permettent d'évaluer la fiabilité des résultats et leur robustesse pour aider à la décision, les plus utilisés étant la check-list 36-items de Drummond et Jefferson et la Consensus on Health Economic Criteria List¹². Leurs deux dimensions principales sont la pertinence et la justification des choix structurants, ainsi que la crédibilité de l'analyse (en termes de design, données, validation, interprétation et présentation des résultats).

Malgré la diffusion récente de nombreuses recommandations et directives sur l'utilisation des DVR à des fins réglementaires, une meilleure communication entre les organismes de réglementation et l'industrie est essentielle pour arriver à des points de repère permettant de rendre les données du monde réel acceptables¹⁴⁴. En effet, l'acceptation de ces données par les agences de HTA diffère d'un pays à l'autre. Les recommandations actuelles fournissent généralement des orientations pour inclure les DVR dans les évaluations, reconnaissent les potentiels biais liés à ces études, leur utilisation possible pour la validation externe de modèles et pour l'estimation des effets relatifs aux traitements (extrapolations des données sur du plus long terme que les essais cliniques), mais restent pour l'instant incomplètes sur d'autres aspects¹⁶⁵. Actuellement, des directives manquent encore concernant la conception et la conduite d'essais cliniques novateurs, comme les essais cliniques monobras comparés à un comparateur externe issu de registres, les essais pragmatiques et d'autres études hybrides¹⁴⁴.

Un consensus international sur une méthodologie approuvée, sur les techniques de référence pour harmoniser les données, les approches analytiques et les critères de résultat à privilégier, serait particulièrement utile pour optimiser l'utilité des DVR dans l'évaluation des technologies de santé¹⁵⁶. En effet, le choix de la méthodologie peut aboutir à des conclusions différentes. Les collaborations entre pays pourraient permettre d'harmoniser davantage les politiques en matière d'usage des DVR et d'aider à établir des cadres pour les pays qui n'ont pas de recommandations en vigueur pour l'usage de ces données. Cela permettrait des prises de décisions réglementaires à l'échelle mondiale¹⁴⁴. Après avoir défini une méthodologie de référence, un environnement favorisant la qualité des études de vie réelle et une meilleure utilisation de ces données dans les processus d'évaluation doit être construit, notamment via une meilleure disponibilité et un accès facilité à ces données. Par exemple, pour assurer l'intégrité et la transparence dans la production de ces données, le « Real-World Evidence Transparency Initiative Partnership » a produit des recommandations en 2019¹⁶⁶.

Davantage de recommandations pour l'utilisation spécifique de ces données à des fins médico-économiques et pour la construction de modèles coût-efficacité/utilité sont encore attendues. En effet, les recommandations actuelles se basent uniquement sur la transparence, le jugement d'expert et l'analyse de l'incertitude¹⁰. En plus du besoin de définir à partir de quand il est possible de considérer qu'un modèle d'efficience est basé sur des DVR, certains aspects nécessiteraient des recherches plus poussées, notamment sur l'adaptation des critères de résultats (*endpoints*) à la fiabilité et à l'uniformité des EVR. De plus, les outils d'évaluation des EME existants présentent des limites concernant l'évaluation des EME basées sur des DVR. Des outils pertinents et spécifiques (notamment vis-à-vis des biais potentiels présentés par les EVR) devront donc être élaborés à l'avenir^{36,37,10,163}.

D) Ethique et gouvernance des données de santé

Il demeure aussi des questions et des limites liées à l'éthique entourant l'utilisation de ces données, notamment la façon dont les données à caractère personnel sont protégées¹⁶⁷. Bien que les données de santé soient essentielles aux services et systèmes de santé modernes, ainsi qu'à la recherche et l'innovation, il convient de les gérer avec discernement pour favoriser leur utilisation tout en protégeant la vie privée et la sécurité des données¹⁶⁸. Face à la numérisation croissante des données médicales et aux capacités de stockage de plus en plus importantes, il existe certaines craintes et incertitudes sur les impacts que cela pourrait avoir sur les citoyens. Ainsi, il est fondamental de mener une réflexion éthique sur l'utilisation des données de santé à caractère personnel¹⁶⁹.

Les données de santé sont définies par la CNIL comme des « *données à caractère personnel, relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique, qui révèlent des informations sur son état de santé* »¹⁷⁰.

La CNIL définit par ailleurs la notion de « données à caractère personnel » dans l'article 2 de la **loi Informatique et Liberté (1978)** comme : « (...) *toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres* »¹⁷¹.

Ces données à caractère personnel sont encadrées dans l'Union européenne par le « **Règlement Général sur la Protection des Données** » ou RGPD, entré en application le 25 mai 2018 dans la continuité de la loi Informatique et Libertés de la CNIL, qui vise à renforcer le contrôle par les citoyens de l'utilisation des données les concernant, tout en harmonisant le cadre juridique en Europe⁵³. Ce règlement prévoit aussi la réalisation d'analyses d'impact pour les traitements susceptibles d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés des personnes (collecte de données de santé mise en œuvre par les établissements de santé ou médico-sociaux pour la prise en charge des personnes, portant sur les données génétiques de patients ou nécessaires à la constitution d'entrepôts de données personnelles ou de registres).

De même, en **2016**, des **recommandations du conseil de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE)** ont été publiées et appellent les pays membres à élaborer et mettre en œuvre des cadres de gouvernance visant à protéger les données privées tout en permettant l'utilisation des données de santé dans un intérêt public. Elle prône une utilisation éthique de ces données, dans la confidentialité et le respect de la vie privée, et encourage l'harmonisation des réglementations au niveau international afin que des travaux de recherche sur les données de vie réelle puissent être menés¹⁶⁸.

En France, selon l'article L.1111-8 du code de la santé publique, modifié par la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016, « *toute personne physique ou morale qui héberge des données de santé à caractère personnel recueillies à l'occasion d'activités de prévention, de diagnostic, de soins ou de suivi médico-social pour le compte de personnes physiques ou morales à l'origine de la production ou du recueil de ces données ou pour le compte du patient lui-même, doit être agréée ou certifiée à cet effet* ». Ainsi, la **certification Hébergeur Données de Santé**

(HDS) vise à renforcer la protection de ces données jugées critiques et à construire un environnement de confiance autour de la santé numérique et du suivi des patients¹⁷².

La CNIL publie aussi des référentiels relatifs à l'utilisation de ces données, comme celui publié en juin 2022 sur le traitement de données à caractère personnel destiné à la gestion des officines¹⁷³.

Par ailleurs, la **feuille de route du numérique en santé 2019-2022 de l'Agence du Numérique en Santé (ANS)**¹⁷⁴, qui fixe les orientations de la politique du numérique en santé au niveau national, a notamment pour orientations de renforcer la gouvernance du numérique en santé et d'intensifier la sécurité et l'interopérabilité des systèmes d'information en santé. La mise en place obligatoire de l'Identité Nationale de Santé (INS), la création du Health Data Hub, l'enrichissement du cadre d'interopérabilité, ainsi que le lancement d'une stratégie nationale pour la cybersécurité des établissements de santé et de Mon espace santé en font partie. Des **référentiels éthiques** ont aussi été construits pour les applications de santé, les systèmes d'information hospitaliers (SIH) ou d'établissement (médicaux)-sociaux et les logiciels de ville. Dans le cadre de la **Présidence française au Conseil de l'Union européenne**, des **principes éthiques européens du numérique en santé** ont été adoptés le 2 février 2022. De plus, des travaux en lien avec le ministère de la Transition Ecologique ont été conduits pour promouvoir le **développement du numérique en santé de façon respectueuse de l'environnement**.

Pour finir, dans son avis 130, le **Comité consultatif national d'éthique (CCNE)** dresse un état des lieux de l'utilisation des données massives dans le champ de la santé, et propose 12 recommandations qu'il juge indispensables au respect des principes éthiques¹⁷⁵. Il rappelle notamment que les principes fondateurs de l'éthique médicale, à savoir le **respect de la personne, la justice, la pertinence et la bienfaisance** ne doivent pas être remis en jeu face au développement important des nouvelles technologies numériques. Il remarque que même si le consentement libre et éclairé est exigé à priori, cette notion est remise en cause par les conditions d'exploitation des données massives. Ainsi, les recommandations du CCNE visent à :

- Assurer l'autonomie de la personne et lui permettre d'élaborer les choix et les décisions qui la concernent (*recommandations 1 à 7*)
- Respecter la liberté individuelle sans compromettre la solidarité et l'intérêt collectif (*recommandations 8 et 9*)
- Permettre l'acquisition dans le domaine de la recherche de nouvelles connaissances au bénéfice de la santé de tous, sans céder aux risques de dérives (*recommandations 10 à 12*)

L'ensemble de ces recommandations est présenté en Annexe 5.

Dans un contexte où des données de santé personnelles sont générées par de plus en plus d'outils, à l'hôpital, en ville ou directement par les patients eux-mêmes via des applications connectées ou les réseaux sociaux, certaines préoccupations éthiques liées à leur usage et aux dérives possibles peuvent en découler. Or, chaque personne devrait pouvoir assumer ses choix et ses décisions sur l'usage des données la concernant. Les règles d'usage des données personnelles de santé doivent être claires et accessibles, afin de garantir la transparence, la traçabilité et la sécurisation de celles-ci, dans le respect de la dignité et de la personne humaine^{167,169}.

Bien que les règles sur l'hébergement de ces données soient encadrées par des normes à l'échelle européenne, il est important de noter que celles-ci ne sont pas forcément homogènes à l'échelle internationale, pouvant poser des problèmes lors du stockage ou du traitement des données par des acteurs de divers pays à des fins de recherche. La question de la souveraineté de la donnée, qui peut être définie comme la capacité des organisations et des Etats à protéger leurs données d'éventuelles interférences étrangères et à agir de manière indépendante, est très complexe¹⁷⁶.

Ce problème a par exemple été illustré lors du choix d'héberger les données de santé du Health Data Hub sur Microsoft Azure, qui est un serveur américain. Cela a été largement contesté par la CNIL début 2022 en raison des questions posées sur la localisation des données, sur la gestion des clés de chiffrement ou l'encadrement des procédures d'accès pour les administrateurs de la plateforme (voir *Cloud Act américain de 2018*)⁸⁵. La Commission souhaitait que l'hébergement du HDH et des services associés soient réservés à des entités relevant exclusivement des juridictions de l'Union européenne, de même que la CNAM, qui avait estimé que les conditions juridiques nécessaires à la protection de ces données n'étaient pas réunies pour que l'ensemble de la base principale soit mise à disposition d'une entreprise non soumise exclusivement au droit européen. Le transfert du HDH à un hébergeur français ou européen a pour l'instant été repoussé à l'après-présidentielle 2022^{hh}.

Adopté en mai 2022, le Data Governance Act ou Loi sur la gouvernance des données devrait entrer en vigueur en septembre 2023 à l'échelle de l'Union européenne¹⁷⁷ : il pose un cadre légal au partage de données personnelles et non personnelles (données commercialisées ou en open data) via la mise en place de structures d'intermédiation. L'EMA a aussi proposé de créer un comité d'éthique chargé de s'assurer de la gestion et de l'analyse éthique et sécurisée de ces données.

^{hh} Le Juge des référés du Conseil d'Etat a demandé au HDH de continuer, sous le contrôle de la CNIL, à travailler avec Microsoft pour renforcer la protection des droits des personnes concernées sur leurs données personnelles, dans l'attente d'une solution permettant d'éliminer tout risque d'accès aux données personnelles par les autorités américaines. En janvier 2022, le calendrier prévu pour l'autorisation par la CNIL de l'hébergement, au sein de la plateforme, du SNDS et les autres bases de données dont le HDH est responsable de traitement, a été revu, emportant le retrait de la demande d'autorisation formée auprès de la CNIL et un nouveau report du lancement opérationnel de la plateforme.

Le 1^{er} août 2022, un arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne affirme que « doit être considéré comme un traitement de données sensibles un traitement portant non seulement sur des données intrinsèquement sensibles, mais également sur des données dévoilant indirectement, au terme d'une opération intellectuelle de déduction ou de recoupement, des informations de cette nature »¹⁷⁸.

Après avoir présenté les apports et les limites que présentent les données de vie réelle pour des utilisations à des fins réglementaires et d'évaluation médico-économique, nous allons à présent développer certaines perspectives autour de leur centralisation à des échelles supranationales.

6) Perspectives de centralisation de ces données au niveau européen et international

De nombreuses initiatives naissent pour mettre en place des plateformes qui agrègent les données provenant d'acteurs multiples. Les données massives ou *Big Data*, caractérisées par les 5V (volume, vitesse, variété, valeur et véracité), peuvent être utilisées pour résoudre des problèmes, mais ne peuvent pas être gérés par des logiciels de traitement de données traditionnels¹⁷⁹.

Dès 2017, il est mentionné dans le rapport Bégaud-Polton-von Lennep réalisé à la demande du ministère de la Santé¹¹ que « *la création d'outils ambitieux pour collecter et analyser les données en vie réelle représente un objectif stratégique pour tous les systèmes de santé, pour assurer la pertinence et l'efficacité de la régulation, produire des connaissances scientifiques, adapter les prises en charge aux caractéristiques des patients et développer de futures stratégies de santé* ».

De plus, pour donner suite à ses recommandations sur la gouvernance des données de santé en 2016, l'OCDE a publié en mai 2022 un rapport confirmant que des efforts devront être poursuivis au cours du prochain cycle de suivi (2022-2027) en termes de protection des données personnelles, de cybersécurité, mais aussi d'harmonisation des cadres de gouvernance et d'amélioration de l'interopérabilité des données de santé pour mener des projets internationaux¹⁶⁸.

De nombreux exemples d'initiatives autour de la centralisation de ces données à des fins de recherche existent. Dès 2010, l'EMA a mis en place l'**European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register)**, qui constitue un registre des études observationnelles post-autorisation de mise sur le marché disponible publiquement¹⁸⁰. Son but est d'accroître la transparence, de réduire les biais des publications, de promouvoir l'échange d'information et de faciliter la collaboration entre les intervenants, y compris le milieu universitaire, les commanditaires et les organismes de réglementation ; tout cela en veillant au respect de la législation communautaire.

Toujours au niveau européen, l'**EUnetHTA** a été lancé en 2009 afin de créer un réseau de HTA en Europe avec pour objectif d'instaurer une collaboration efficace et pérenne entre les

différents membres du réseau pour avoir une seule évaluation de l'efficacité comparative¹⁸¹. L'EUnetHTA vise à faciliter et à rendre plus efficace l'utilisation des ressources disponibles pour l'évaluation des technologies de santé, via la création d'un système durable de partage des connaissances et la promotion de bonnes pratiques. Ces actions de coopération bénéficient d'un soutien financier de la Commission européenne et se déclinent en plusieurs groupes de travail, notamment sur la qualité des données générées au cours du développement et du cycle de vie des produits de santé, sur les études post-autorisation et le recueil de données complémentaires. L'EUnetHTA participe notamment à plusieurs projets avec l'EMA, par exemple sur des conseils scientifiques parallèles EMA/HTA. Suite aux informations manquantes identifiées lors de l'évaluation, des collaborations sur des produits de santé spécifiques (3 jusqu'en 2020, par exemple pour des maladies rares) sont mises en place pour proposer une question de recherche commune et les variables essentielles à collecter, ainsi que les exigences minimales pour le design et les aspects statistiques de l'étude. L'EUnetHTA pourrait servir de plateforme pour discuter d'un alignement des politiques de HTA concernant l'usage des DVR¹⁰⁸.

Lors du **colloque HAS-PFUE**ⁱⁱ du 7 mars 2022, la HAS a réaffirmé sa volonté de travailler de manière commune aux autres états européens sur les aspects cliniques de l'HTA¹⁸². Cependant, les aspects médico-économiques n'y ont pas été abordés, et pourraient constituer une perspective intéressante pour l'évaluation des stratégies de santé à l'échelle européenne¹⁸³.

Nous développerons dans cette partie quelques exemples récents de projets ayant pour but de centraliser ces DVR, notamment à l'échelle européenne avec la plateforme DARWIN EU de l'EMA et le développement du futur Espace Européen des Données de Santé. Nous aborderons aussi certaines perspectives en termes de traitement statistique des données avec les méthodes d'Intelligence Artificielle (IA).

A) La plateforme DARWIN EU de l'EMA

Le 9 février 2022, l'EMA a lancé le centre de coordination de sa plateforme d'analyse de données de vie réelle DARWIN EU (pour *Data Analysis and Real World Interrogation Network*) en collaboration avec le centre médical Erasme de l'université de Rotterdam. Son rôle est de développer et de gérer un réseau de sources de données de vie réelle sur les soins de santé à travers l'UE et de mener des études scientifiques demandées par les autorités de régulation des médicaments. La plateforme vise à fournir à l'EMA et aux autorités nationales compétentes des preuves de vie réelle valides et dignes de confiance, par exemple sur les maladies, les populations de patients, et l'utilisation, la sécurité et l'efficacité des médicaments, y compris les vaccins, tout au long du cycle de vie d'un médicament. La mise en œuvre opérationnelle de la plateforme DARWIN EU est prévue pour 2023¹⁸⁴.

ⁱⁱ Présidence française du Conseil de l'Union européenne 2022

Dans le futur, d'autres acteurs comme les patients, les professionnels de santé, les organismes d'évaluation des technologies de santé, les payeurs et l'industrie pharmaceutique pourront y avoir accès, afin d'aider la prise de décision sur le développement, l'autorisation et la surveillance des médicaments. L'objectif est de pouvoir répondre aux questions qui se posent lors de l'évaluation des médicaments dans l'UE et *in fine* de permettre un accès plus rapide à des médicaments novateurs dont l'utilisation est sûre et efficace pour les patients.

Un catalogue évolutif des sources de données du monde réel utilisables dans les processus de réglementation des médicaments sera mis en ligne et toutes les études seront publiées dans le catalogue européen des études observationnelles (EU-PAS Register)¹⁸⁰.

La création de la plateforme DARWIN EU figure dans le plan de travail du Big Data Steering Group de l'EMA-HMA¹⁵⁴ et dans la stratégie de l'EMA pour 2025 (EMA Network Strategy to 2025)¹⁵³. Elle représente un pas vers le futur Espace européen des données de santé ou *European Health Data Space* (EHDS), attendu pour 2025, et vise à terme à en faire pleinement partie.

B) L'Espace Européen des Données de Santé (EHDS)

La création d'un Espace Européen des Données de Santé pour améliorer le partage des données de santé en Europe, a été identifiée comme l'une des priorités de la politique européenne de santé par la Commission européenne en 2019. Elle représente un changement d'échelle pour la recherche, l'innovation et l'amélioration des soins de santé. Les citoyens pourront bénéficier d'un accès facilité à leurs données de santé et les partager avec les professionnels de santé, y compris dans d'autres pays de l'Union européenne¹⁸⁵.

En effet, de nombreux pays possèdent de grandes bases de données de santé et la centralisation de ces grands volumes de données pourrait ouvrir la porte à la construction d'algorithmes d'intelligence artificielle plus efficaces (point développé dans la partie suivante), ainsi qu'à une meilleure gestion des événements de santé à grande échelle (comme les pandémies), ou l'étude des maladies rares. Tous les pays de l'UE faisant face à des défis similaires comme l'émergence de nouvelles maladies, l'augmentation des coûts des soins de santé, ou l'augmentation des maladies chroniques liés à l'évolution des modes de vie, l'objectif est d'y apporter des solutions communes.

Toutes ces données étant encore très disparates en termes de qualité, très fragmentées et soumises à des politiques d'accès et de partage différentes selon les pays, un des objectifs de l'EHDS sera de faciliter l'accès aux différents types de données disponibles dans les pays européens.

Pour que ce projet puisse être mis en place, il faudra notamment que les dossiers médicaux électroniques et les documents de santé soient standardisés selon un modèle commun à tous les Etats membres, que l'interopérabilité et la sécurité des données soient renforcées, que le programme MaSanté@EU (infrastructure pour le partage des données de santé pour les soins primaires) soit intégré par tous les pays (déjà réalisé en France via le service

Sesali.fr de l'Agence du Numérique en Santé), et que chacun désigne au niveau national une autorité de santé numérique responsable de la protection des droits des citoyens¹⁸⁶.

Pour l'utilisation à des fins de recherche scientifique, d'innovation, de médecine personnalisée et d'élaboration de politiques publiques, l'EDHS veut mettre en place un cadre juridique européen commun et créer une infrastructure européenne décentralisée (HealthData@EU) que tous les États membres devront intégrer. L'accès aux données ne sera accordé que dans le cas où les demandeurs auront indiqué pour quelles utilisations et quelles finalités ils souhaitent les utiliser, et les résultats des travaux menés devront être publiés. De plus, ces données ne pourront être utilisées que dans des environnements fermés respectant les normes et standards de sécurité¹⁸⁶.

Certaines actions ont déjà été initiées par la Commission européenne, comme **l'action conjointe TEHDS** (Towards a European Health Data Space) lancée en février 2021 qui constitue un programme de réflexion réunissant plus de 26 États membres de l'UE autour de la construction du futur EDHS¹⁸⁷. Afin d'avoir une idée plus concrète de l'action conjointe TEHDS et de l'implication de la France, les premiers résultats ont été publiés au premier trimestre 2022 :

- La France et la Hongrie copilotent un groupe de travail relatif à l'implication de la société civile dans cet EDHS pour produire des recommandations quant aux modalités d'implication des citoyens.
- La France intervient sur un groupe de travail relatif à la gouvernance du partage transfrontalier de données de santé : le HDH, l'Université Toulouse III et l'Inserm collaborent avec le Findata (Finlande), notamment sur un protocole de recherche sur les maladies rares capitalisant sur les données nationales de deux pays. L'Institut des sciences de la santé d'Aragon (Espagne) et l'Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement (Pays-Bas) se sont joints aux structures françaises et finlandaises pour construire un benchmark international. Celui-ci a permis de mettre en évidence des obstacles au partage transfrontalier des données de santé ainsi que des besoins juridiques spécifiques à la donnée de santé.
- D'après Ana Rath, directrice d'Orphanet, l'action conjointe TEHDS est cruciale dans le domaine des maladies rares où les données sont très dispersées et hétérogènes.

En parallèle, afin d'aider les États membres à mettre en place des systèmes de santé plus solides, plus résilients et plus accessibles, le **programme EU4Health** a été créé en mars 2021 et comprend notamment un volet de soutien au développement de l'Espace Européen commun de Données de Santé.

À la suite de l'appel à projet lancé fin 2021 par la Commission européenne, le consortium européen mené par le Health Data Hub a été sélectionné en juillet 2022 pour construire la première version du futur Espace Européen des Données de Santé «HealthData@EU pilot »¹⁸⁵. Celui-ci est composé de 17 membres, dont l'EMA, le Centre européen de

prévention et de contrôle des maladies (ECDC), des infrastructures de recherche et plusieurs Etats européens.

A ce jour, plusieurs cas d'usage tels que la surveillance des maladies infectieuses ou l'étude des parcours de soins ont été sélectionnés par la Commission européenne pour démontrer la faisabilité et l'impact que pourrait avoir cet EHDS sur la santé publique, la recherche, l'innovation et l'amélioration du système de santé¹⁸⁸.

Des assurances plus claires sur les conditions de partage des données sont cependant attendues par la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA), qui estime que la définition des données composant l'EHDS est encore large et ambiguë.

C) Intelligence artificielle et Machine Learning

La grande quantité de données disponibles nécessite de savoir les trier et les analyser afin de pouvoir mener des études utiles à la santé publique et à la décision publique pour l'allocation des ressources disponibles. En effet, en plus de la qualité initiale des données et de leur mode de recueil, un enjeu crucial est leur transformation pour obtenir des preuves de vie réelle ayant de la valeur (RWE). Au cours des deux dernières décennies, de nouvelles méthodes innovantes de traitement statistique des données se sont développées, notamment les techniques d'intelligence artificielle (IA). Elles constituent une aide dans l'exploitation des bases, permettant de gérer l'important volume des données et leur complexité, et visent à tirer profit des opportunités du Big Data¹⁸⁹.

Dès 2018, le rapport « Donner un sens à l'intelligence artificielle, pour une stratégie nationale et européenne » remis au Président de la République, identifie la santé comme l'un des secteurs prioritaires pour l'IA en France¹⁹⁰. Ce constat sera renouvelé dans l'étude « Intelligence artificielle et action publique : construire la confiance, servir la performance » réalisée à la demande du Premier ministre en mars 2022, qui présente certains cas d'usage relatifs au domaine de la santé¹⁹¹.

L'IA est définie comme un ensemble de théories et de techniques développant des programmes informatiques complexes capables de simuler certains traits de l'intelligence humaine comme le raisonnement ou l'apprentissage (*définition du Robert*). Les diverses techniques d'IA (analyse de clusters, data mining, machine learning, natural language processing...) constituent une aide potentiellement importante pour les organisations de soins afin de prédire quel sera le traitement le plus efficient pour un individu donné, de limiter le gaspillage des ressources et d'optimiser la rentabilité des soins¹⁹². L'IA permet notamment de tester des jeux de données pour tenter de prédire certains événements de santé, d'affiner la compréhension du lien causal entre traitement et efficacité, de prédire quels groupes de patients vont générer des coûts supérieurs à la moyenne pour l'assurance maladie, tout en gardant à l'esprit que l'aide d'experts comme des médecins spécialistes de la maladie et des spécialistes des données reste essentielle. Elle pourrait aussi permettre de diminuer les biais des données de vie réelle en recréant les conditions des essais cliniques.

La mise en place de la Filière Intelligence Artificielle et Cancer (FIAC)⁹⁰ en France, présentée précédemment, est un exemple illustrant l'intérêt des acteurs publics et privés pour ces techniques de traitement statistique de la donnée. Le Health Data Hub lance aussi régulièrement des appels à projets impliquant de l'IA¹⁹³.

Le Machine Learning (ML) est une technologie faisant partie des techniques d'IA qui permet de découvrir des répétitions – ou patterns – dans des flux de données et d'en tirer des prédictions en se basant sur des statistiques¹⁹⁴. Les techniques de modélisation statistique prédictives démarrent par une phase d'apprentissage, puis une validation interne du modèle en utilisant un « training set », une phase de test ou validation externe sur un « test set » puis une phase de réapprentissage. Ces modèles doivent être constamment adaptés afin de faire face aux problèmes d'extrapolation et de surajustement. Un exemple d'outil utilisant cette technique est le TAK (pour *Time-sequence Analysis through K-clustering*), développé par la société de conseil HEVA, qui permet de décrire les séquences de traitement parmi une cohorte de patients¹⁹⁵. Il a par exemple été utilisé pour décrire les séquences de traitements de 3400 patients incidents atteints du VIH en France en 2013.

Par ailleurs, le moteur de recherche CONSORE¹⁹⁶ (pour Continuum Soins Recherche) élaboré par Unicancer est un autre exemple de projet utilisant de l'IA qui permet, via l'exploration des données massives produites en cancérologie, d'identifier de façon simplifiée les patients qui peuvent être éligibles à des études cliniques multicentriques, de visualiser leur histoire pathologique et des soins dispensés, ainsi que l'analyse de données pour des études épidémiologiques, en vie réelle ou médico-économiques. Ce programme utilise ce que l'on appelle le *data mining* (ou « exploration de données »), processus consistant à trouver des anomalies, des tendances et des corrélations dans de grands ensembles de données pour prédire les résultats¹⁹⁷.

Un autre cas d'usage de l'IA est la constitution de groupes témoins pour des essais cliniques non comparatifs (dans le cas des maladies rares ou des pathologies émergentes par exemple) à partir d'un mix de données de vie réelle et synthétiques créé par des modèles de ML¹⁸⁹.

Au niveau international, des initiatives de partage des données de santé de vie réelle voient aussi le jour, comme l'accord de coopération internationale entre le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) et le Health Data Hub français qui a été signé le 18 juillet 2022¹⁹⁸. Cette coopération vise à renforcer la valorisation des données de santé à des fins de recherche, et a démarré par un appel à projets qui vise à soutenir la recherche en intelligence artificielle appliquée au domaine de la santé.

Notons néanmoins que le traitement des données par une intelligence artificielle pose des questionnements juridiques et éthiques. En France, l'article L4001-3 du Code de la Santé Publique, issu de la loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique, consacre le droit du patient à être informé du recours à un SIA dont l'apprentissage a été réalisé à partir de données massives et l'obligation pour le concepteur du traitement algorithmique de s'assurer de l'explicabilité de son fonctionnement pour les utilisateurs. Le droit de l'UE¹⁹⁹ et le Conseil de l'Europe²⁰⁰ se sont par ailleurs emparés de cette thématique et visent à sécuriser les données qui nourrissent ces IA afin qu'elles n'accroissent pas le biais des analyses et

respectent les droits fondamentaux des personnes, notamment pour ne pas exclure certains groupes de patients en raison de caractéristiques discriminantes.

Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé déclare dans son rapport publié en juin 2021 que « le recours croissant à l'IA dans le domaine de la santé présente des opportunités et des défis pour les gouvernements, les prestataires et les communautés » et identifie 6 principes directeurs relatifs à sa conception et à son utilisation : protéger l'autonomie de l'être humain, promouvoir le bien-être et la sécurité des personnes ainsi que l'intérêt public, garantir la transparence, la clarté et l'intelligibilité, encourager la responsabilité et l'obligation de rendre des comptes, garantir l'inclusion et l'équité, ainsi que promouvoir une IA réactive et durable²⁰¹.

Ces techniques d'intelligence artificielle sont devenues de plus en plus attrayantes pour l'industrie pharmaceutique en raison de leur nature automatisée, de leurs capacités prédictives et de l'augmentation attendue de l'efficacité qui en découle²⁰². Principalement utilisées pour la découverte de nouveaux médicaments (R&D) au cours des 15 à 20 dernières années, puis pour la conception, la conduite et l'analyse des essais cliniques, elles pourraient constituer un outil dans l'évaluation des technologies de santé à l'avenir. Ces techniques d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique pourraient être davantage exploitées dans les évaluations économiques de type coût-utilité ou coût-efficacité, notamment via l'utilisation d'algorithmes prédictifs²⁰³. L'IA peut aussi représenter un appui aux fonctions administratives et médico-économiques, telles que le codage à l'activité dans le SNDS¹⁹¹.

De plus, les données de masse jouent un rôle important dans la recherche en économie de la santé de précision personnalisée (p-HEOR)²⁰⁴. Ce terme a été suggéré pour élargir la portée de la médecine de précision et intégrer l'évaluation de la valeur économique et clinique en fonction des différents phénotypes des patients. Le machine learning pourrait notamment permettre d'identifier des cohortes de patients présentant différents profils bénéfices-risques en termes de résultats cliniques et économiques¹⁸⁹. Avant de pouvoir faire des prédictions exactes grâce aux méthodes de p-HEOR, de nombreux défis méthodologiques restent cependant à relever.

IV - Conclusion

Compte tenu des ressources disponibles limitées et face à la multiplication des innovations en santé, à l'accélération de leur mise sur le marché (sur la base d'essais de phase II, d'AMM conditionnelles, d'accès précoces, d'« adaptives pathways » de l'EMA...) et à leurs coûts croissants pour les systèmes de santé, il devient nécessaire de confirmer l'efficacité des produits de santé en vie réelle. Il est notamment essentiel de pouvoir répondre aux incertitudes croissantes des payeurs et régulateurs, qui peuvent être défavorables à l'évaluation de la valeur des produits de santé. La conduite d'études médico-économiques à partir de sources de données de vie réelle, bien qu'étant encore peu répandue, peut appuyer certaines prises de décision collective en santé publique et constitue une nouvelle opportunité pour la recherche en économie de la santé²⁵. Elles tendent à être de plus en plus demandées par les autorités chargées de l'évaluation des produits de santé (agences de HTA), les décideurs publics et les financeurs¹².

Dans un contexte de transformation numérique rapide des systèmes de santé, qui produisent des données de plus en plus variées, volumineuses, et à des vitesses croissantes (big data), l'intégration de l'analyse des données de vie réelle dans les processus d'évaluation économique pourrait permettre d'anticiper la façon dont les coûts des soins de santé vont évoluer, comment certains changements de politiques peuvent influencer sur les coûts et les comportements, et quelles options de traitement semblent être les plus efficaces pour diverses maladies^{192,205}.

Les études de vie réelle permettent tout d'abord de recueillir des indicateurs épidémiologiques et sur l'histoire de la maladie, et sont notamment indispensables dans les indications où il persiste un besoin médical important et non couvert, comme dans les maladies rares ou dans certaines indications en oncologie. Elles sont aussi un outil essentiel pour mesurer les ressources consommées et les coûts associés, permettant d'estimer la consommation totale de soins des personnes malades et/ou le coût directement attribuable à la maladie en fonction du design de l'étude, et de mettre en évidence les sous-populations qui concentrent le plus de dépenses.

De plus, ces études permettent d'analyser les traitements et les parcours de soins, de façon plus rapide et moins onéreuse que la mise en place d'un nouvel essai clinique. Dans le cadre de l'évaluation économique de stratégies de santé, elles permettent d'une part d'apporter des informations utiles en post-commercialisation afin de réévaluer l'efficacité, l'efficacité et la tolérance (étude du gap efficacy-effectiveness, comparaison de l'efficacité aux alternatives thérapeutiques retrouvées en vie réelle afin de préciser la stratégie thérapeutique, réévaluation de la balance bénéfice/risque), et de suivre ces indicateurs à long terme dans des populations de plus grande taille que les essais cliniques (mise en évidence de sous-populations ne répondant pas au traitement, d'EI non identifiés jusqu'alors...)¹¹. D'autre part, elles sont une source de données intéressante pour améliorer la compréhension de la population qui recevra réellement la stratégie thérapeutique en pratique (population rejointe), sa qualité de vie (mesure d'indicateurs tels que les PROMS/PREMS et scores d'utilité en vie réelle) et d'étudier les conditions d'utilisation et de prescription en vie réelle³². En effet, la prise en compte de l'hétérogénéité, de la complexité

des pratiques et prises en charge des patients ainsi que des impacts organisationnels ne peuvent être reflétés que grâce à des études en vie courante¹¹³.

Les modèles médico-économiques visant à évaluer l'efficacité d'une stratégie, il est indispensable de disposer de toutes ces données en vie réelle : toutes ces variables, si elles sont différentes par rapport aux essais cliniques, peuvent faire augmenter ou diminuer le RDCR, modifiant alors la place de la stratégie thérapeutique sur le plan coût-efficacité et sur la frontière d'efficacité. L'impact budgétaire pourra lui aussi être modifié. En effet, nous avons vu que les résultats d'efficacité obtenus sur la base d'essais cliniques ne sont pas toujours transposables à la vie réelle et présentent certaines limites liées à leur horizon temporel limité, à la représentativité des populations évaluées et aux conditions de prescription et d'utilisation définies par des protocoles stricts, rendant leur validité externe parfois contestable. De plus, évaluer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique nécessite d'identifier toutes les interventions qui composent la frontière d'efficacité ; or celles-ci peuvent être différentes en vie courante¹⁶. Même s'il n'est pas question de substituer les études de vie réelle aux essais cliniques randomisés, considérés comme étant la meilleure source de preuve pour évaluer l'efficacité de traitements, les différents types de DVR sont une source importante de validité externe, permettant de confirmer ou non les différentes hypothèses et extrapolations réalisées dans les premières évaluations médico-économiques de produits et technologies de santé.

Les données observationnelles, en plus d'être importantes pour mettre à jour les résultats d'efficacité et réduire l'incertitude autour des résultats lors des réévaluations et renouvellements d'inscription, peuvent être utiles dès la demande de primo-inscription au remboursement pour soutenir l'accès au marché de produits de santé. Elles seront alors collectées lors d'accès précoces ou de prises en charge transitoires, de programmes d'accès élargis comme au Royaume-Uni, de registres, ou d'études réalisées dans d'autres pays. Elles sont aussi une source intéressante dans le cadre de l'accès au marché de traitements dans de nouvelles indications, ou dans des populations non évaluées lors des essais cliniques, et peuvent, dans le cas où l'essai clinique mené par l'industriel n'a pas pu être mené de façon comparative (essais monobras) pour des raisons de faisabilité ou d'éthique, permettre d'apporter un bras contrôle externe. Elles offrent par ailleurs de nouvelles perspectives telles que le développement d'essais cliniques pragmatiques, d'essais cliniques à moindre coût, ou d'autres types d'essais où des données de multiples sources sont rassemblées et exploitées⁴.

Ces données sont donc indispensables tout au long du cycle de vie et d'évaluation des produits de santé et constituent un complément essentiel aux essais cliniques dans les processus d'évaluations réglementaires.

En France, l'exemple de l'utilisation du Système National des Données de Santé (SNDS) à des fins de soumissions d'évaluations médico-économiques à la CEESP a permis d'illustrer ces points. Le SNDS permettait aussi aux industriels d'appuyer certains choix structurants, de renseigner d'autres éléments essentiels à la modélisation d'efficacité (tels que les probabilités de transition entre plusieurs états de santé et la fréquence de certains événements de santé), et à l'analyse d'impact budgétaire, comme les parts de marché des comparateurs, les populations cibles et rejointes. Ces données étaient principalement

utilisées dans le cadre d'analyses de sensibilité (analyses en scénario, déterministes ou probabilistes) à des fins de validité externe pour tester l'impact de la variabilité entre vie réelle et essais cliniques, ou lorsque les données ne pouvaient pas être tirées de l'essai.

Cependant, les études sur le SNDS présentent des limites liées au mode de recueil des données, à la constitution des bases en elles-mêmes, à la disponibilité et l'accessibilité aux données et à certains biais méthodologiques. Certaines évolutions récentes pourraient présenter des solutions : l'enrichissement des bases du SNDS au fil des années et leur chaînage avec d'autres sources de données (exemple de la Banque Nationale de données Maladies Rares), le développement de partenariats public-privé autour de ces données, ou encore la création de la plateforme du Health Data Hub en 2019 pour simplifier l'accès aux données sont autant de pas vers la réalisation d'études de meilleure qualité et de plus grande envergure. D'autres initiatives, telles que la création d'entrepôts de données hospitaliers, visent à structurer la collecte des données de vie réelle au niveau national.

La Haute Autorité de Santé encourage d'ailleurs l'utilisation de ces données médico-administratives pour alimenter les modèles médico-économiques et réaffirme régulièrement son intérêt pour les données de vie réelle au sens large, via la création d'une cellule de coordination sur les données de vie réelle au sein de la nouvelle Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation (DEAI), la diffusion d'un guide méthodologique sur l'utilisation des EVR pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux en 2021, ou encore via des appels à recensement de toutes les sources de données de vie réelle utilisables par les industriels à des fins d'évaluation. Elle formule d'ailleurs quasi systématiquement dans ses avis économiques des demandes de données complémentaires en vie réelle à destination des industriels.

Ces études ouvrent aussi le champ à de nouveaux modèles de contractualisation avec les payeurs (CEPS en France) et les autorités évaluant les demandes de remboursement (CT et CNEDiMTS en France), via la mise en œuvre de contrats de performance basés sur les résultats en vie réelle et la possibilité de réévaluer les niveaux de SMR et d'ASMR sur la base d'études post-inscription demandées par les autorités. Elles entrent donc directement en compte dans les processus de négociation du prix et dans les décisions de remboursement des produits de santé. A l'international, des mécanismes similaires ont été mis en place avec le Cancer Drugs Fund en Angleterre, CanREValue au Canada, ou encore la mise en place de recueil de données obligatoires dans des registres en Italie (AIFA) qui permettent des prises en charge conditionnées aux résultats en vie réelle (Managed Entry Agreements).

La mise en place de grandes bases médico-administratives et, de façon plus large, l'utilisation des données de vie réelle, révolutionne donc les méthodes d'évaluation économique¹¹³.

En plus des régulateurs, ces données sont de plus en plus reconnues comme une source d'information précieuse pour les professionnels de santé, les structures de soins, les industriels, les chercheurs, les patients et usagers du système de santé. Elles pourront contribuer à trouver des moyens d'arbitrage entre l'accès au marché de nouveaux produits de santé innovants, le bénéfice pour le patient, le système de santé et les enjeux

budgétaires, cette équation ne pouvant pas toujours être résolue via les essais randomisés⁸⁵.

Néanmoins, l'organisation du recueil des DVR, leur traitement et leur exploitation posent encore des défis opérationnels (accessibilité et disponibilité des données, génération au rythme des innovations et des besoins réglementaires, mise en commun), méthodologiques, culturels, politiques et humains importants⁴.

Bien qu'elles représentent une importante source de validité externe, leur validité interne et leur reproductibilité sont discutables, en raison de leur qualité méthodologique très hétérogène, des différents biais inhérents à celles-ci et de leur manque de randomisation¹¹³. Le choix de schémas d'études adaptés aux objectifs de l'étude et de méthodes statistiques appropriées pour limiter les biais inhérents à ces études peut être une solution afin d'améliorer leur qualité et de pouvoir les utiliser à des fins d'évaluation²⁰⁶. Dans tous les cas, les données de vie réelle doivent être analysées et interprétées avec prudence en discutant leurs limites et en cherchant à garantir le principe de transparence, via la publication dans la littérature des résultats et leur mise en ligne sur des plateformes publiques de centralisation des données¹². De nombreuses institutions de HTA ont d'ailleurs produit et partagé des recommandations telles que la HAS en France, la FDA et l'ICER aux Etats-Unis, le NICE au Royaume-Uni, l'EMA au niveau de l'Union européenne, ou encore certains groupes de travail de l'ISPOR et de l'ISPE. Cependant, les recommandations actuelles présentent encore des lacunes, par exemple sur l'élaboration de modèles médico-économiques à partir de DVR¹⁰, sur la conception d'essais cliniques monobras utilisant un comparateur externe issu de registres ou de cohortes ou encore sur la façon dont les DVR peuvent être extrapolées sur des horizons temporels vie entière¹⁰⁸. Une harmonisation des modèles méthodologiques de référence au niveau international est encore attendue^{10,144}. Concernant les modèles médico-économiques, des premières étapes pourraient consister à définir précisément ce type de modèle, à élaborer des outils d'évaluation de leur qualité puis à construire des modèles méthodologiques de référence¹².

En France, malgré la richesse des données disponibles, des initiatives et partenariats menés entre multiples acteurs publics et privés, une certaine fragmentation et dispersion des efforts sont observées, obstruant la visibilité des acteurs sur l'ensemble des sources de données disponibles. Un retard d'interopérabilité et d'accessibilité aux données pour la recherche est également observé au regard des évolutions récentes aux Etats-Unis, en Angleterre ou dans les pays nordiques. Un pilotage global national pour construire une stratégie autour des DVR, leur usage et leur prise en compte dans les évaluations des autorités de santé (exemple de l'intégration des DVR recueillies lors des accès précoces dans les évaluations de la CT et de la CEESP) serait nécessaire pour coordonner et mutualiser les initiatives¹¹.

Certaines préoccupations éthiques sont aussi à considérer face aux importants volumes de données de santé personnelles générés, avec différents usages autorisés. L'hétérogénéité de ces données ainsi que des lois sur la protection des données, leur accès, leur hébergement et leur partage posent des défis en matière d'intégration et d'harmonisation à l'échelle internationale, pouvant freiner la mise en commun de données à des fins de recherche¹⁶⁹. De plus, la traçabilité de la donnée de santé, la garantie du plein respect des

droits fondamentaux individuels, la sécurisation des données, ainsi que la pertinence des informations recueillies vis-à-vis des objectifs de la recherche participent grandement à la robustesse des données de vie réelle¹⁶⁷. Les recommandations de la CNIL et du CCNE en France¹⁷⁵, ainsi que la mise en place du RGDP et les recommandations de l'EMA au niveau européen ont permis une harmonisation du cadre d'utilisation et de gouvernance de ces données dans l'Union européenne⁴. La question de la gouvernance de ces données reste cependant complexe, comme souligné par le dernier rapport de l'OCDE publié en mai 2022¹⁶⁸, et la diffusion de standards internationaux ainsi que d'un guide déontologique pour l'utilisation de ces données est essentielle¹¹.

Une meilleure communication entre les organismes de réglementation et une implication plus large de tous les acteurs au niveau international pourraient permettre d'harmoniser les politiques d'accès, d'optimiser leur exploitation et leur légitimité à des fins d'évaluation des produits de santé^{7,152,156,168}. Une prise de conscience de la valeur de ces données de vie réelle et de leurs utilisations possibles à des fins d'évaluation des produits de santé s'est d'ailleurs opérée ces dernières années, notamment dans le contexte de la pandémie de Covid-19²⁰⁷, où les initiatives mondiales ont permis d'accélérer la collaboration entre les différents pays et l'OMS pour générer et mettre en commun des données sur la sécurité et l'efficacité des différents traitements contre la covid-19 face à l'urgence sanitaire planétaire^{208,144}.

De plus, à l'international, de nombreuses initiatives naissent pour mettre en place des plateformes qui agrègent les données provenant d'acteurs multiples, ouvrant des perspectives dans le champ du traitement et de l'analyse des données avec des outils d'intelligence artificielle et d'analyse prédictive (exemple de la Filiale intelligence artificielle et cancer en France et de l'accord de coopération internationale entre le Fonds de recherche du Québec et le HDH signé en juillet 2022). D'autres sources de données telles que les dossiers patients électroniques, les applications de santé et les « omics » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique) pourront aussi permettre une meilleure compréhension des maladies à l'avenir¹¹ et ainsi d'accélérer l'individualisation des traitements (médecine personnalisée, p-HEOR)²⁰⁴.

Au niveau de l'Union européenne, le développement de la plateforme DARWIN EU de l'EMA et du futur Espace Européen des Données de Santé pourrait permettre de réunir et de structurer les initiatives des pays membres, d'augmenter la puissance des études, de chaîner les différentes sources de données et d'évaluer les produits de santé à plus grande échelle.

V - Bibliographie

1. C. Le Pen, P. Lévy. L'évaluation médico-économique : concepts et méthodes. Le Grand Métier, 2018, 172 pages.
2. M. Drummond, O. Brien, B. Stoddart, G. Torrance et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. *Economica*, 1998, pp.11-31.
3. VP. Riche et al. Fiche d'économie de la santé n°1 : L'évaluation médico-économique. R de Recherche : La recherche clinique du CHU de Nantes n°14, 2014, 2 pages.
4. JC. O'Donnell, TK. Le, R. Dobrin et al. Evolving use of real-world evidence in the regulatory process: a focus on immuno-oncology treatment and outcomes. *Future Oncol.* 2021;17(3):333-347. doi:10.2217/fon-2020-0591
5. D. Polton. Données de vie réelle : un enjeu majeur, une dynamique qui s'accélère. Colloque HAS du 21 novembre 2019.
6. CNIL. Big data. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/definition/big-data>
7. C. Le Gal Fontes, G. Leguelinel. Panorama de droit pharmaceutique n°4 - De l'importance des données en vie réelle en matière de fixation de prix des médicaments. Groupe LEH; 2017, p. 33-48.
8. L. Garattini, A. Curto, A. Padula, N. Freemantle. Real-world evidence in economic evaluations: Really realistic? *J R Soc Med.* 2016;109(11):404-407. doi:10.1177/0141076816671258
9. LP. Garrison, PJ. Neumann, P. Erickson, D. Marshall, CD. Mullins. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2007;10(5):326-335. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x
10. K. Bowrin, JB. Briere, P. Levy, A. Millier, E. Clay, M. Toumi. Cost-effectiveness analyses using real-world data: an overview of the literature. *J Med Econ.* 2019;22(6):545-553. doi:10.1080/13696998.2019.1588737
11. B. Bégaud, D. Polton, F. Von Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L'exemple du médicament. Ministère des Solidarités et de la Santé, 2017, 105 pages.
12. K. Bowrin, JB. Briere, P. Levy, A. Millier, M. Toumi. Use of real-world evidence in meta-analyses and cost-effectiveness models. *J Med Econ.* 2020;23(10):1053-1060. doi:10.1080/13696998.2020.1792917
13. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Juillet 2021, 19 pages.
14. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. Haute Autorité de Santé. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante
15. Health Data Hub. Qu'est-ce que le SNDS ? | Documentation du SNDS. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/01-snds.html#a-quoi-le-snds-peut-il-servir>
16. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Juillet 2020, 118 pages.

17. M. Toumi, A. Motrunich, A. Millier et al. Analysis of health economics assessment reports for pharmaceuticals in France – understanding the underlying philosophy of CEESP assessment. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5(1):1344088. doi:10.1080/20016689.2017.1344088
18. Ameli. Présentation du SNDS. Publié en ligne le 14 février 2022. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>
19. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Le système national des données de santé (SNDS) et l'accès aux données de santé. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/le-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds-et-lacces-aux-donnees-de>
20. G. Moulis, M. Lapeyre-Mestre, A. Palmaro, G. Pugnet, JL. Montastruc, L. Sailler. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36(6):411-417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
21. Délégation ministérielle du Numérique en Santé, ministère de la Santé et de la Prévention. L'Identité Nationale de Santé (INS). G_NIUS. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://gni.us.esante.gouv.fr/fr/reglementation/fiches-reglementation/lidentite-nationale-de-sante-ins>
22. Santé Publique France. Données médico-administratives. Publié en ligne en avril 2014. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/donnees-medico-administratives>
23. ATIH. Outil Scan Santé. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.scansante.fr/>
24. T. Boudemaghe, I. Belhadj. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):392-392d. doi:10.1093/ije/dyw359
25. P. Tuppin, J. Rudant, P. Constantinou et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
26. CESREES - Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé. Documentation du SNDS. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/glossaire/cesrees.html>
27. CNIL. Recherches dans le domaine de la santé : la CNIL adopte de nouvelles mesures de simplification. Publié le 1er juillet 2018. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification>
28. Haute Autorité de Santé. Avis économiques rendus par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Consulté le 20 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149875/fr/avis-economiques-rendus-par-la-commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp

29. Vyoo Agency. Base d'avis d'efficience HEOR. Consultée le 20 décembre 2022. Disponible en accès payant sur : <https://efficience.vyoo-agency.com/>
30. J. Fernandes, B. Bregman, P. Combemale et al. Hospitalisation costs of metastatic melanoma in France; the MELISSA study (MELanoma In hoSpital coSts Assessment). *BMC Health Serv Res* 17, 542, 2017. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2472-0>
31. Pfizer. Etude de la Prévalence de l'Amylose Cardiaque à Transthyrétine (ePACT). Publié le 22 septembre 2021 sur le site du Health Data Hub. Disponible sur : <https://www.health-data-hub.fr/projets/etude-de-la-prevalence-de-lamylose-cardiaque-transthyretine-epact>
32. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. 10 juin 2021, 51 pages.
33. LM. Scailteux, S. Vincendeau, F. Balusson et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;77:99-108. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.002
34. Site internet de la société HEVA. Indicateurs d'observance aux traitements à partir des données du SNDS. Publié en ligne le 24 avril 2020. Disponible sur : <https://hevaweb.com/fr/articles/indicateurs-dobservance-aux-traitements-a-partir-des-donnees-du-snds/https%3A%2F%2Fhevaweb.com%2Ffr%2Foffre-d-emploi%2Fdevops-f-h%2F97>
35. E. Bouée-Benhamiche, PJ. Bousquet, S. Ghabri. Economic Evaluations of Anticancer Drugs Based on Medico-Administrative Databases: A Systematic Literature Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(4):491-508. doi:10.1007/s40258-020-00562-z
36. FM. Gansen. Health economic evaluations based on routine data in Germany: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):268. doi:10.1186/s12913-018-3080-3
37. E. Parody-Rúa, M. Rubio-Valera, C. Guevara-Cuellar et al. Economic Evaluations Informed Exclusively by Real World Data: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1171. doi:10.3390/ijerph17041171
38. ZK. Lu, X. Xiong, T. Lee, J. Wu, J. Yuan, B. Jiang. Big Data and Real-World Data based Cost-Effectiveness Studies and Decision-making Models: A Systematic Review and Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:700012. doi:10.3389/fphar.2021.700012
39. S. Comps, A. Schmidt, M. Hurst, B. Grenier, F. Raguideau. Using French National Healthcare Databases (SNDS) to Estimate Economic Burden of Diseases: A Literature Review. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Publié en ligne le 30 novembre 2021. Disponible sur : <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/112532>
40. Health Data Hub. Reste à charge après AMO en établissements de santé publics | Documentation du SNDS. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/rac_hopital_public.html#en-pratique-calcul-des-restes-a-charge-hospitaliers-a-partir-du-pmsi-mco
41. R. Maroun, L. Fleury, G. Nachbaur, F. Maunoury, JL. Vanhille, I. Durand-Zaleski. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with

- targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(10):1755-1762. doi:10.1080/03007995.2017.1360850
42. Site internet de l'INSEE. Description – Indice des prix à la consommation. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/indicateur/p1653/description>
 43. AMELI. Cartographie des pathologies et des dépenses de l'Assurance Maladie. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie>
 44. AMELI. Data pathologies, Assurance Maladie. Consulté le 6 septembre 2022. Disponible sur : <https://data.ameli.fr/pages/data-pathologies/>
 45. Roche, Cemka. Athenor : mortalité, durée du traitement et coût des soins chez les sujets traités par sorafénib : analyse de la base de données du SNDS. Site internet du Health Data Hub, consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://health-data-hub.fr/projets/athenor-mortalite-duree-du-traitement-et-cout-des-soins-chez-les-sujets-traites-par>
 46. CEPS, LEEM. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). 38 pages.
 47. Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité 2021 de la CEESP. Publié en juin 2022, 22 pages.
 48. F. Midy et al. Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives. *Santé Publique*, vol. 27, no. 5, 2015, pp. 691-700.
 49. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience de Nexplanon (etonogestrel) validé par la CEESP le 15 septembre 2015, 60 pages.
 50. Sénat. Le médicament : à quel prix ? Rapport d'information. Consulté le 23 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7395.html>
 51. G. De Pourville, L. Monfrédien (Collège des économistes de la santé). L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. Note de travail préparée à la demande du LEEM. 2021, 44 pages.
 52. Health Data Hub. Médicaments de la liste en sus | Documentation du SNDS. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/medicaments_de_la_liste_en_sus.html#les-medicaments-de-la-liste-en-sus-dans-le-pmsi
 53. CNIL. RGPD : de quoi parle-t-on ? Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>
 54. Healthcare Data Institute. Enrichissements de bases de données : relier les dossiers cliniques, les registres ou les informations déclarées par les patients à la consommation de soins de santé. Janvier 2020. Disponible sur : <https://healthcaredatainstitute.com/2020/01/31/enrichissements-de-bases-de-donnees-relier-les-dossiers-cliniques-les-registres-ou-les-informations-declarees-par-les-patients-la-consommation-de-soins-de-sante/>
 55. Health Data Hub. Appariement de données au SNDS | Documentation du SNDS. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/appariement_donnees_externes.html#definition
 56. CNIL. Guide pratique - Modalités de circulation du NIR pour la recherche en santé aux fins d'appariement de données avec le SNDS. Décembre 2020, 8 pages.

57. AFCROS | Les entreprises de la recherche clinique. Colloque Données de santé en vie réelle 2022. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.afcros.com/evenements/colloque-donnees-de-sante-en-vie-reelle-2022/>
58. M. Belhassen, A. Dima, M. Nolin, N. Texier, M. Ferrer, M. De Bruin, E. Van Ganse. Les ratios thérapeutiques prédisent le contrôle de l'asthme dans la cohorte ASTROLAB. *Revue des maladies respiratoires* volume 35, Supplement, January 2018, Page A85. Doi : 10.1016/j.rmr.2017.10.182
59. D. Walther, E. Van Ganse, L. Lemonnier, M. Berard, F. Dalon, I. Durieu. Appariement probabiliste des données du Registre français de la mucoviscidose aux données du Système national des données de santé. *Rev d'épidémiologie et de santé publique*. 2020;68:S12. doi:10.1016/j.respe.2020.01.024
60. Site internet Filières de Santé Maladies Rares. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.filièresmaladiesrares.fr/banque-nationale-de-donnees-maladies-rares/>
61. Haute Autorité de Santé. La HAS se réorganise pour accompagner les évolutions de la santé. Communiqué de presse mis en ligne le 17 novembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299018/fr/la-has-se-reorganise-pour-accompagner-les-evolutions-de-la-sante
62. Haute Autorité de Santé. Études en vie réelle - Recensement des sources de données mobilisables pour répondre aux demandes de la HAS. Mis en ligne le 13 mai 2022, mis à jour le 09 nov. 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333630/fr/etudes-en-vie-reelle-recensement-des-sources-de-donnees-mobilisables-pour-repondre-aux-demandes-de-la-has
63. J. Fernandez (HAS), F. Cherblanc (Lysarc), Fabienne di Giambattista (Lysarc). Conférence "MeetMyData" du vendredi 1er juillet 2022.
64. Health Data Hub. INDS - Institut National des Données de Santé | Documentation du SNDS. Consulté le 7 septembre 2022. Disponible sur : <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/glossaire/inds.html>
65. CNIL. La Plateforme des données de santé (Health Data Hub). Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/la-plateforme-des-donnees-de-sante-health-data-hub>
66. Ministre des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 12 Mai 2022 relatif aux données alimentant la base principale et aux bases de données du catalogue du Système National des Données de Santé, JORF N°0112 Du 14 Mai 2022, Texte N° 57.
67. Health Data Hub. Communiqué de presse d'Unicancer et du Health Data Hub sur la signature d'une convention de partenariat et le lancement conjoint d'un AMI dans le cadre du programme UNIBASE. Publié le 25 novembre 2021. Disponible sur : <https://www.health-data-hub.fr/actualites/parteneriat-unicancer-hdh-unibase>
68. Health Data Hub. Feuille de route pluriannuelle 2023-2025. 29 juin 2022. 31 pages.
69. Health Data Hub. Cartographie interactive de l'utilisation du SNDS. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://health-data-hub.fr/actualites/cartographie-interactive-de-lutilisation-du-snds>
70. A. Floyrac, C. Roseau, L. Benda, M. Bentayeb, T. Vlaar, S. Combes. Cartographie interactive de l'utilisation du Système national des données de santé : une base de données française unique à forte valeur ajoutée pour la recherche et l'innovation en

- santé. Rev d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2022;70:S38. doi:10.1016/j.respe.2022.01.015
71. Dépêche APM News. Précisions de la Cnam sur la création d'un nouvel échantillon de données SNDS. 29 juin 2022. Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=384350>
 72. Ministère des Solidarités et de la Santé. Communiqué de Presse - Olivier Véran, ministre des Solidarités et de la Santé, annonce avec Bruno Bonnell, secrétaire général pour l'investissement, en charge de France 2030, l'ouverture d'un appel à projets doté de 50 millions d'euros pour accompagner et soutenir la constitution d'entrepôts de données de santé hospitaliers. Publié le 17 mars 2022. 4 pages. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/ouverture-d-un-appel-a-projets-dote-de-50-millions-d-euros-pour-accompagner-et>
 73. C. Friedman, J. Rubin, J. Brown et al. Toward a science of learning systems: a research agenda for the high-functioning Learning Health System. J Am Med Inform Assoc JAMIA. 2015;22(1):43-50. doi:10.1136/amiajnl-2014-002977
 74. Haute Autorité de Santé. Entrepôts de données de santé hospitaliers en France. Consulté le 17 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3386123/fr/entrepots-de-donnees-de-sante-hospitaliers-en-france
 75. Site internet du service public. Dossier pharmaceutique. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
 76. Site internet du service public. Qu'est-ce que le dossier médical partagé (DMP) ? Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10872>
 77. Mon espace santé - Vous avez la main sur votre santé. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.monespacesante.fr/>
 78. C. Ribet, M. Coeuret-Pellicer, J. Gourmelen. L'apport des bases de données médico-administratives. Dossier "Apport des cohortes à la connaissance de la santé", coordonné par M. Goldberg et M. Zins. Actualité et dossier en santé publique n°78, mars 2012, 3 pages. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Adsp?clef=118>
 79. ARIIS, Conseil national de l'industrie. Le groupe de travail du CSF « Usage des données de santé en vie réelle dans la prise de décision » délivre ses recommandations. Publié en ligne le 14 avril 2021. Disponible sur : <https://ariis.fr/actualites/le-groupe-de-travail-du-csf-usage-des-donnees-de-sante-en-vie-reelle-dans-la-prise-de-decision-delivre-ses-recommandations/>
 80. La Recherche Unicancer. Recherche sur les données de santé et étude clinique en oncologie - Unicancer. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://recherche.unicancer.fr/fr/la-recherche-sur-les-donnees-de-sante/presentation/>
 81. Site internet du Healthcare Data Institute. International Think Tank dedicated to Big Data in the health sector. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://healthcaredatainstitute.com/>
 82. G. Pietri, P. Masoura. Market Access and Reimbursement: The Increasing Role of Real-World Evidence. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2014;17(7):A450-451. doi:10.1016/j.jval.2014.08.1216

83. C. Daniel. La recherche clinique à partir d'entrepôts de données. L'expérience de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP–HP) à l'épreuve de la pandémie de Covid-19. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):303-307. doi:10.1016/j.revmed.2020.04.005
84. Site internet de l'ISPOR. Real-World Evidence. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence>
85. F. Berrod. Les données de vie réelle : ce que le droit de l'UE peut dire d'une meilleure appréhension de la balance bénéfices / risques des médicaments. Presses de l'Université Toulouse 1 Capitole, Volume 8, 2021, p.193-317.
86. Healthcare Data Institute. Position paper "Les données de santé : un enjeu de progrès, de souveraineté, de compétitivité et de démocratie en santé - 9 propositions pour une utilisation ambitieuse et citoyenne des données de santé". Novembre 2021, 27 pages.
87. Site internet du Health Data Hub. Consulté le 22 juillet 2022. <https://www.health-data-hub.fr/>
88. Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), ministère de la Santé et de la Prévention. Dossier de presse "Innovation Santé 2030 : Faire de la France la 1ère nation européenne innovante et souveraine en santé". 29 juin 2021. 40 pages. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-dossiers-de-presse/article/innovation-sante-2030>
89. La Recherche Unicancer. Programme ESME : Prises en charge des patients atteints d'un cancer et parcours thérapeutiques. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://recherche.unicancer.fr/fr/programmes/esme/>
90. Institut national du cancer (INCA). La Filière Intelligence Artificielle et Cancer (FIAC). Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>
91. W. Lee, V. Dayer, B. Jiao, JJ. Carlson, B. Devine, DL. Veenstra. Use of real-world evidence in economic assessments of pharmaceuticals in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(1):5-14. doi:10.18553/jmcp.2021.27.1.005
92. ICER. Communiqué de presse "ICER and Aetion Partner to Develop Real-World Evidence for Value Assessment of Treatments". Publié en ligne le 24 février 2020. Disponible sur : <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-and-aetion-rwe/>
93. Site internet de l'ASCO CancerLinQ. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.cancerlinq.org/about>
94. T. Osterman. CancerLinQ®: Current Achievements and Future Opportunities. ASCO Daily News. Canadian Centre for Applied Research in Cancer Control. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.19.190192/full>
95. S. Rubinstein, J. Warner. CancerLinQ : Origins, Implementation, and Future Directions. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-7. doi:10.1200/CCI.17.00060
96. NHS England. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). A new deal for patients, taxpayers and industry. 8 juillet 2016, 65 pages. Disponible sur : <https://www.england.nhs.uk/publication/cdf-sop-16/>
97. Canadian Centre for Applied Research in Cancer Control. CanREValue About Us. Site internet consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://cc-arcc.ca/canrevalue-about/>

98. S. Kölker, F. Gleich, U. Mütze, T. Opladen. Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Front Endocrinol.* 2022;13:832063. doi:10.3389/fendo.2022.832063
99. Site internet de la Banque Nationale de Données Maladies Rares. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.bndmr.fr/le-projet/presentation/>
100. INSERM. Site internet d'Orphanet. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/index.php?lng=FR>
101. Site internet de l'Infrastructure européenne des registres de maladies rares (ERDRI). Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
102. Présentation des activités du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) - Registres spécialisés. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers/Registres-specialises/Registre-National-des-Tumeurs-Solides-de-l-Enfant-RNTSE>
103. Registre National des Cancers de l'Enfant, INSERM. Suivi systématique COHOPER. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/ccop-hope-epi/suivi-systematique-cohorte-cohoper>
104. Danish Medicines Agency. Site internet du Data Analytics Centre (DAC). Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/about/organisation/name/>
105. Danish Medicines Agency. Site internet de la Danish Medicines Agency. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>
106. Site internet FinData. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.findata.nl/>
107. Norwegian Ministry of Health and Care Services. The Norwegian Department of eHealth. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.regjeringen.no/en/dep/hod/organisation-and-management-of-the-ministry-of-health-and-care-services/Departments/the-department-of-ehealth/id2473079/>
108. A. Makady, R. Ham, A. de Boer, H. Hillege, O. Klungel, W. Goettsch. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value Health.* 2017;20(4):520-532. doi:10.1016/j.jval.2016.12.003
109. Site internet de la cohorte Constances. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.constances.fr/cohorte/presentation-constances.php>
110. Site internet du NCIN. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : http://www.ncin.org.uk/about_ncin/
111. DREES. Le panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale. Publié le 28 juillet 2022, mise à jour le 16 décembre 2022. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/00-le-panel-dobservation-des-pratiques-et-des-conditions-dexercice-en>
112. Agenzia Italiana del Farmaco. Présentation AIFA au groupe d'experts "Safe and Timely Access to Medicines for Patients" (STAMP). Bruxelles, 10 mars 2016. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/events/4th-meeting-stamp-expert-group_en
113. R. Launois, JB. Trouiller, E. Cabout. Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ? *Ann Pharm Fr.* 2018;76(6):421-435. doi:10.1016/j.pharma.2018.07.003

114. Haute Autorité de Santé. Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants. 27 janvier 2020, 7 pages.
115. Ministre de l'Economie, des Finances et de la relance et ministre des Solidarités et de la Santé. Décret N° 2020-1090 du 25 Août 2020 portant diverses mesures relatives à la prise en charge des produits de santé, JORF N°0209 du 27 Août 2020, Texte N° 16.
116. European Medicines Agency. Adaptive pathways. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
117. European Medicines Agency. Bavencio. AMM conditionnelle du 18/09/2017. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
118. Haute Autorité de Santé. Avis conditionnel de la Commission de la Transparence pour Lumykras (sotorasib), première évaluation dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé. 15 juin 2022, 21 pages.
119. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficacité rendu par la CEESP pour ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) dans le cancer du sein HER2 positif. 20 juillet 2021, 154 pages.
120. Haute Autorité de Santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. Version 2 adoptée par le collège le 27 avril 2022, 17 pages.
121. J. Putzolu, H. Denis. Bilan des décisions d'accès précoce des médicaments et des PUT-RD un an après la réforme. Groupe de travail Accès Précoce de l'AFCROs, novembre 2022. 7 pages.
122. Haute Autorité de Santé. Liste des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données en cours et terminés. Consulté le 10 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3344115/fr/liste-des-protocoles-d-utilisation-therapeutique-et-de-recueil-de-donnees-en-cours-et-termines
123. Arrêté du 15 avril 2022 relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du Code de la Santé Publique.
124. TB. Polak, DG. Cucchi, J. van Rosmalen, CA. Uyl-de Groot. Real-world data from expanded access programmes in health technology assessments: a review of NICE technology appraisals. *BMJ Open*. 2022;12(1):e052186. doi:10.1136/bmjopen-2021-052186
125. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les dépenses de santé en 2020 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2021. Publication le 15/09/2021, mise à jour le 07/04/2022. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2020-resultats>
126. Haute Autorité de Santé. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Consulté le 12 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_419486/fr/commission-nationale-d-evaluation-des-dispositifs-medicaux-et-des-technologies-de-sante
127. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence (CT). Adopté par la CT le 2 décembre 2020, 29 pages.
128. Haute Autorité de Santé. Les études post-inscription pour les médicaments. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments

129. CEPS, LEEM. Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). 24 pages.
130. R. Launois, O. Ethgen. Contrats de risk-sharing : choix des schémas d'étude et des critères de jugement. *Ann Pharm Fr.* 2013;71(5):346-357. doi:10.1016/j.pharma.2013.08.009
131. CEPS, LEEM. Accord-cadre du 31 décembre 2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). 39 pages.
132. Lettre d'orientation des ministres des finances et des comptes publics, des affaires sociales et de la santé, de l'économie, de l'industrie et du numérique du 17 août 2016. 6 pages.
133. F. Megerlin, F. Lhoste. Accord-cadre 2021 sur la négociation des prix remboursables : place des données de « vie réelle » ? Innovation et analyse des risques dans le domaine de la santé et des produits de santé dans l'Union européenne. Regards croisés. Sous la direction de Nathalie DE GROVE VALDEYRON. Cofinancé par Erasmus+, programme de l'Union européenne. 2020 : 223-253.
134. CEPS. Rapport d'activité 2020 du Comité économique des produits de santé. Décembre 2021, 205 pages.
135. A. Navarria, V. Drago, L. Gozzo et al. Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure. *Value Health.* 2015;18(1):131-136. doi:10.1016/j.jval.2014.09.007
136. P. Russo, FS. Mennini, PD. Siviero, G. Rasi. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21(10):2081-2087. doi:10.1093/annonc/mdq097
137. E. Xoxi, KM. Facey, A. Cicchetti. The Evolution of AIFA Registries to Support Managed Entry Agreements for Orphan Medicinal Products in Italy. *Front Pharmacol.* 2021;12. Accessed September 5, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.699466>
138. HG. Eichler, M. Trusheim, B. Schwarzer-Daum et al. Precision Reimbursement for Precision Medicine: Using Real-World Evidence to Evolve From Trial-and-Project to Track-and-Pay to Learn-and-Predict. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):52-62. doi:10.1002/cpt.2471
139. European Medicines Agency. Big data. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>
140. JL. Faillie, S. Suissa. Le biais de temps immortel dans les études pharmaco épidémiologiques : définition, solutions et exemples. *Thérapies.* 2015;70(3):259-263. doi:10.2515/therapie/2014207
141. EUPATI Toolbox. Biais de temps immortel. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/glossary/biais-de-temps-immortel/?lang=fr>
142. G. Cottrell, M. Cot, J.-Y. Mary. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement : concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* October 19, 2009:Vol 57-N° 5 P. 361-372.
143. ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. Révision 10, publiée le 30 juin 2022. Disponible sur : https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml#IndividualChapters

144. L. Burns, NL. Roux, R. Kalesnik-Orszulak et al. Real-World Evidence for Regulatory Decision-Making: Guidance From Around the World. *Clin Ther.* 2022;44(3):420-437. doi:10.1016/j.clinthera.2022.01.012
145. JD. Campbell, RB. McQueen, A. Briggs. The “E” in cost-effectiveness analyses: A case study of omalizumab efficacy and effectiveness for cost-effectiveness analysis evidence. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(SUPPL. 2):S105-S111. doi:10.1513/AnnalsATS.201309-295RM
146. EUnetHTA. REQueST Tool and its vision paper. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.eunetha.eu/request-tool-and-its-vision-paper/>
147. J. Gill, P. Kanavos, B. Avouac et al. The use of Real World Evidence in the European context: An analysis of key expert opinion. London School of Economics and Political Science, London, UK, 2016, 15 pages.
148. NICE. Real-world evidence framework. Consulté le 5 septembre. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/real-world-evidence-framework>
149. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. MHRA draft guidance on randomised controlled trials generating real-world evidence to support regulatory decisions. 2020. GOV.UK. Mise à jour en décembre 2021. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/consultations/mhra-draft-guidance-on-randomised-controlled-trials-generating-real-world-evidence-to-support-regulatory-decisions/consultation-document-mhra-draft-guidance-on-randomised-controlled-trials-generating-real-world-evidence-to-support-regulatory-decisions>
150. EMA. Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016. Publié en ligne le 28 juillet 2016, 23 pages.
151. A. Cave, X. Kurz, P. Arlett. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):36-39. doi:10.1002/cpt.1426
152. EMA. Regulatory Science Strategy to 2025. EMA/146197/2020. 31 mars 2020. 79 pages.
153. EMA/HMA. European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change. EMA/85501/2020. 53 pages.
154. EMA. Making best use of big data for public health: publication the Big Data Steering Group workplan 2020-21. Publié en ligne le 14 septembre 2020. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/making-best-use-big-data-public-health-publication-big-data-steering-group-workplan-2020-21>
155. IMI Innovative Medicines Initiative | GetReal Initiative | The GetReal Initiative. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/getreal-initiative>
156. US Food & Drug administration. Framework for FDA’s Real-World Evidence Program, Décembre 2018. 40 pages.
157. FDA. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics: Guidance for Industry. Publié en ligne en mai 2019. 8 pages.
158. G. Hampson, A. Towse, WB. Dreitlein, C. Henshall, SD. Pearson. Real-world evidence for coverage decisions: opportunities and challenges, A Report from the 2017 ICER Membership Policy Summit. *J Comp Eff Res.* 2018;7(12):1133-1143. doi:10.2217/ce-2018-0066

159. A. Jaksa, L. Bloudek, JJ. Carlson et al. Key learnings from Institute for Clinical and Economic Review's real-world evidence reassessment pilot. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e32. doi:10.1017/S0266462322000162
160. ML. Berger, H. Sox, RJ. Willke RJ et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-1039. doi:10.1002/pds.4297
161. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Assembly, Amsterdam, the Netherlands, Juin 2019. Disponible sur : <https://www.ich.org/pressrelease/ich-assembly-amsterdam-netherlands-june-2019>
162. Council for international organizations of medical sciences. Working Group XIII - Real-World Data and Real-World Evidence in Regulatory Decision Making. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://cioms.ch/working-groups/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/>
163. S. De Groot, N. van der Linden, MG. Franken et al. Balancing the Optimal and the Feasible: A Practical Guide for Setting Up Patient Registries for the Collection of Real-World Data for Health Care Decision Making Based on Dutch Experiences. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2017;20(4):627-636. doi:10.1016/j.jval.2016.02.007
164. N. Kreif, R. Grieve, MZ. Sadique. Statistical methods for cost-effectiveness analyses that use observational data: a critical appraisal tool and review of current practice. *Health Econ*. 2013;22(4):486-500. doi:10.1002/hec.2806
165. P. Levy, JB. Briere, K. Bowrin. Challenges in the use of real-world evidence for pharmacoeconomic modelling. ISPOR Europe 2018, Barcelona, Spain. Monday, November 12th, 2018.
166. LS. Orsini et al. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing-Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Health*. 2020 Sep;23(9):1128-1136. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.002.
167. J. Béranger. La valeur éthique des big data en santé. *Cah Numér*. 2016;12(1-2):109-132.
168. OCDE. Gouvernance des données de santé à l'ère du numérique : Mise en œuvre de la Recommandation de l'OCDE sur la gouvernance des données de santé. Publié le 11 mai 2022. Disponible sur : <https://www.oecd.org/fr/sante/gouvernance-des-donnees-de-sante-a-l-ere-du-numerique-37ef3797-fr.htm>
169. J. Béranger. La valeur éthique de la donnée de santé à caractère personnel : vers un nouveau paradigme de l'écosystème medical dématérialisé. *Sci Société*. 2015;(95):91-105. doi:10.4000/sds.2681
170. CNIL. Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? Consulté le 17 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-quune-donnee-de-sante>
171. Loi N° 78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version en vigueur au 6 septembre 2022.
172. Agence du Numérique en Santé. Certification Hébergeur de Données de Santé. Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://esante.gouv.fr/produits-services/hds>

173. CNIL. Délibération N° 2022-067 du 2 Juin 2022 portant adoption d'un référentiel relatif aux traitements de données à caractère personnel destinés à la gestion des officines de pharmacie.
174. Ministère de la Santé et de la Prévention. Bilan de la feuille de route du numérique en santé, 2019-2022. Publié le 24 juin 2022. 53 pages.
175. Comité Consultatif National d'Éthique. Avis 130 Données massives et santé : Etat des lieux, prospective et nouvelles questions éthiques. Avis rendu public le 29 mai 2019. 94 pages. Disponible sur : <https://www.ccne-ethique.fr/node/173>
176. OVH cloud. Souveraineté des données : définition, enjeux et solutions. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.ovhcloud.com/fr/about-us/data-sovereignty/>
177. CNIL. European strategy for data: the CNIL and its counterparts comment on the Data Governance Act and the Data Act. Publié en ligne le 13 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/en/european-strategy-data-cnil-and-its-counterparts-comment-data-governance-act-and-data-act>
178. Arrêt de la Cour de Justice européenne du 1er Août 2022 - Renvoi Préjudiciel – Protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel – Charte des Droits Fondamentaux de l'Union européenne – Articles 7, 8 et 52, Paragraphe 1 – Directive 95/46/CE.
179. Oracle France. Qu'est-ce que le Big Data ? Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.oracle.com/fr/big-data/what-is-big-data/>
180. ENCEPP. The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register). Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml
181. Site internet EUnetHTA. Consulté le 6 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.eunethta.eu/>
182. Haute Autorité de Santé. Colloque HAS-PFUE "Évaluer ensemble les technologies de santé en Europe" du 7 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311003/fr/regarder-en-replay-le-colloque-has-pfue-evaluer-ensemble-les-technologies-de-sante-en-europe
183. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU.
184. EMA. Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU). Consulté le 6 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>
185. Commission européenne. Espace européen des données de santé. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_fr
186. Ministère de la Santé et de la Prévention, Agence du Numérique en Santé. L'espace européen des données de santé : c'est parti ! Publié en ligne le 5 mai 2022. Disponible sur : <https://esante.gouv.fr/actualites/lespace-europeen-des-donnees-de-sante-cest-parti>
187. Site internet Tehdas. Joint Action Towards the European Health Data Space – TEHDAS. Consulté le 22 juillet 2022. Disponible sur : <https://tehdas.eu/>

188. Health Data Hub. Projet pilote de l'espace européen des données de santé : les 5 cas d'usage. Consulté le 17 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.health-data-hub.fr/actualites/projet-pilote-de-lespace-europeen-des-donnees-de-sante-les-5-cas-dusage>
189. M. Prodel et al. L'utilisation de l'Intelligence Artificielle (IA) dans l'analyse des données de santé en vie réelle | AFCROS. Novembre 2022. 10 pages.
190. C. Villani et al. Donner un sens à l'intelligence artificielle : pour une stratégie nationale et européenne. Rapport public réalisé à la demande du Premier Ministre. Mission parlementaire du 8 septembre 2017 au 8 mars 2018. 235 pages.
191. Conseil d'Etat. S'engager dans l'intelligence artificielle pour un meilleur service public. Mis en ligne le 30 août 2022. Disponible sur : <https://www.conseil-etat.fr/actualites/s-engager-dans-l-intelligence-artificielle-pour-un-meilleur-service-public>
192. N. Mehta, A. Pandit. Concurrence of big data analytics and healthcare: A systematic review. *Int J Med Inf.* 2018;114:57-65. doi:10.1016/j.ijmedinf.2018.03.013
193. Health Data Hub. Lancement d'un nouvel appel à projets Data Challenge en santé. 4 août 2022. Disponible sur : <https://www.health-data-hub.fr/actualites/lancement-dun-nouvel-appel-projets-data-challenge-en-sante>
194. Intelligence artificielle & Data Analytics. Qu'est-ce que le Machine Learning ou apprentissage automatique ? Consulté le 23 juillet 2022. Disponible sur : <https://ia-data-analytics.fr/machine-learning/>
195. Healthcare Data Institute. L'IA au service de l'analyse de données de santé : le TAK, un exemple concret. Mis en ligne le 3 septembre 2019. Disponible sur : <https://healthcaredatainstitute.com/2019/09/03/lia-au-service-de-lanalyse-de-donnees-de-sante-le-tak-un-exemple-concret/>
196. La Recherche Unicancer. Programme Consore : Structuration données médicales et Big Data du cancer. Mis en ligne le 21 octobre 2021. Disponible sur : <https://recherche.unicancer.fr/fr/programmes/consore/>
197. SAS. Data Mining: What it is and why it matters. Consulté le 5 septembre 2022. Disponible sur : https://www.sas.com/en_us/insights/analytics/data-mining.html
198. P. Jobet. Un accord international France - Québec au service de l'innovation en santé. Fonds de recherche du Québec. Publié le 18 juillet 2022. Disponible sur : <https://frq.gouv.qc.ca/un-accord-international-france-quebec-au-service-de-linnovation-en-sante/>
199. Commission européenne. LIVRE BLANC : Intelligence artificielle - Une approche européenne axée sur l'excellence et la confiance. Bruxelles le 19/02/2020, COM(2020) 65 final. 31 pages.
200. Conseil de l'Europe. Protection des données relatives à la santé, recommandation CM/Rec(2019)2, adoptée le 27 mars 2019.
201. OMS. Communiqué de presse "L'OMS publie le premier rapport mondial sur l'intelligence artificielle (IA) appliquée à la santé et six principes directeurs relatifs à sa conception et à son utilisation", 28 juin 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/28-06-2021-who-issues-first-global-report-on-ai-in-health-and-six-guiding-principles-for-its-design-and-use>
202. S. Kolluri, J. Lin, R. Liu, Y. Zhang, W. Zhang. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *AAPS J.* 2022;24(1):19. doi:10.1208/s12248-021-00644-3

203. AL. Beam, IS. Kohane. Big Data and Machine Learning in Health Care. JAMA. 2018;319(13):1317. doi:10.1001/jama.2017.18391
204. Y. Chen, VV. Chirikov, XL. Marston XL et al. Machine Learning for Precision Health Economics and Outcomes Research (P-HEOR): Conceptual Review of Applications and Next Steps. J Health Econ Outcomes Res. 2020;7(1):35-42. doi:10.36469/jheor.2020.12698
205. SR. Sukumar, R. Natarajan, RK. Ferrell. Quality of Big Data in health care. Int J Health Care Qual Assur. 2015;28(6):621-634. doi:10.1108/IJHCQA-07-2014-0080
206. R. Montague. Use of RWE in the reimbursement assessment of medical devices. Source Health Economics. Publié le 30 novembre 2021. Disponible sur : <https://source-he.com/use-of-rwe-in-the-reimbursement-assessment-of-medical-devices-part-1-of-2/>
207. L. Boyer, P. Auquier, G. Fond. Données de vie réelle et Covid-19 : la troisième voie. L'Encéphale. 2020;46(3):S114-S115. doi:10.1016/j.encep.2020.04.003
208. Margolis Center for Health Policy. Annual Real World Evidence Conference: Applying Lessons Learned from RWE in the Time of COVID-19 to the Future. 1er octobre 2020. Disponible sur : <https://healthpolicy.duke.edu/events/annual-real-world-evidence-conference-applying-lessons-learned-rwe-time-covid-19-future>

VI - Annexes

Annexe 1: Analyse des avis économiques de la CEESP mentionnant l'utilisation de données du SNDS – SNIIRAM, de l'EGB ou du DAMIR

Nom du produit	Evrysdi (risdiplam)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Roche
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Amyotrophie spinale (maladie rare) ou SMA
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNDS, années 2014 à 2018
Date d'évaluation par la CEESP	14/09/2021
Données tirées de la base	L'étude SNDS menée par l'industriel avait pour objectif principal de mesurer les coûts associés à la prise en charge de la SMA en France, en fonction du type de SMA (Type I d'une part et Types 2 + d'autre part) à partir d'une cohorte de patients rétrospective : soins de fin de vie, transport sanitaire, ressources consommées (consultations médicales, passage aux urgences, procédures médicales, actes de biologie, DMs, hospitalisation) par état de santé qui permettent d'avoir un coût mensuel associé / patient , coût de suivi par stratégie thérapeutique + âge médian des patients.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Dans le type I et dans le type II/III non ambulat, est-il possible de <u>comparer les caractéristiques de la population simulée à celles des patients traités</u>, le cas échéant par d'autres produits partageant l'indication de risdiplam (données de l'étude SNDS par exemple), au-delà des éléments relatifs à l'âge pour le type II/III ? - o Dans quelle mesure l'étude SNDS mobilisée pour la valorisation des coûts inclut des <u>coûts reliés au handicap</u> ? Qu'est-il inclus dans les <u>dispositifs médicaux</u> ? En effet, les patients atteints de SMA développent un handicap moteur important sur le long terme, pouvant engendrer des postes de dépenses non négligeables. Pouvez-vous confirmer que les coûts ont été valorisés en cohérence avec la perspective retenue dans le modèle ? - o AIB : Pouvez-vous discuter la <u>population cible</u> au regard des populations cibles estimées pour les comparateurs et au regard de l'étude SNDS ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	• Le choix d'une perspective collective restreinte au système de santé a donné lieu à une réserve importante : Sous-estimation des coûts totaux étant donné qu'ils ne prennent

	pas en compte les coûts non retrouvés dans le SNDS (aides à domicile, scolarisation...) qui peuvent être importants dans une pathologie associée à un handicap important. - Les données du SNDS ne sont pas suffisantes pour analyser la transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée : réserve importante. <u>Autres remarques de la HAS :</u> L'approche proposée d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées pour le suivi des patients et le transport sanitaire par cette étude SNDS permet d'assurer une transposabilité à la pratique clinique française spécifique à la pathologie. Des limites sont néanmoins à soulever : - Le coût d'acquisition de risdiplam est directement relié au poids du patient. La validation de l'algorithme pour estimer le poids des patients atteints d'une SMA en fonction de l'âge est limitée. Toutefois, les variations de poids n'ont pas d'impact dans le SMA de type I/II puisque tous les patients ont un poids de plus de 20 kg donc une dose fixe. Un professionnel de santé est requis pour reconstituer le produit avant d'être dispensé, mais aucun coût n'a été ajouté. - Concernant l'étude SNDS, il est appliqué un coût identique aux types II/III non ambulants, faute de données disponibles. L'impact de ce choix n'est pas connu. - Les coûts de fin de vie sont estimés comme étant les coûts des 6 derniers mois dans la SMA de type II/III. Il ne peut être exclu un risque de double-comptage avec le coût de suivi de la pathologie, mais cela n'aurait pas d'impact sur les résultats.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, pour documenter la durée effective de traitement qui pourrait être observée à travers le SNDS, l'efficacité et la tolérance à long terme (SNDS ou registres) notamment la survie globale, les séquences ou associations de traitement (pourraient être observées avec le SNDS), la qualité de vie des patients et aidants, le coût du handicap (non disponible dans le SNDS).

Nom du produit	Opdivo (nivolumab) en asso au cabozantinib
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome à cellules rénales avancé (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM Ile de France, 2012 à 2015 + Open DAMIR
Date d'évaluation par la CEESP	14/12/2021
Données tirées de la base	Les <u>coûts de suivi</u> ont été estimés à partir de l'étude française de Maroun et al. (2017)^{jj}, analyse d'une cohorte rétrospective de patients Français réalisée à partir du SNIIRAM ayant pour but de décrire la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique bénéficiant d'un traitement systémique de 1e ligne. <i>Cette étude avait en effet été suggérée au moment de l'échange technique, à titre de validation ou pour estimer les coûts d'entrée du modèle.</i> -> l'étude a été utilisée pour mener une analyse de sensibilité. Estimation du coût de consultation chez un médecin généraliste, chez un oncologue médical grâce à l'Open Damir. Dans l'analyse de la représentativité de la population simulée (population ITT de l'essai), les caractéristiques des patients inclus dans l'essai ont été comparées à celles de l'étude SNIIRAM (âge moyen, genre, sites métastatiques les + fréquents et nombre). Analyse en scénario avec le <u>poids des patients français</u> de l'étude de Maroun et al pour l'estimation des coûts d'acquisition des traitements -> frontière d'efficience inchangée
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Pouvez-vous mettre en regard les résultats des coûts de suivi retenus dans le dossier, et ceux reportés dans la publication de Maroun et al, et apporter une discussion sur les potentielles différences ? - o Il est mentionné que les ressources consommées sont issues d'avis d'experts d'une analyse d'efficience de nivolumab+ipilimumab, mais il semblerait que ce soit la publication Maroun et al qui ait été utilisée. Pouvez-vous vérifier la source ? - o Concernant le coût d'administration, pouvez-vous préciser où la répartition des 80/20% est mentionnée dans la publication de Maroun et al. ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données	Oui , pour documenter la survie globale avec un suivi plus long, les

^{jj} Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille JL, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort study from the French health insurance database. Curr Med Res Opin. 2017 Oct;33(10):1755-1762. doi: 10.1080/03007995.2017.1360850. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28748721.

complémentaires en vie réelle	séquences de traitement et les résultats associés aux différentes lignes de traitement.
-------------------------------	---

Nom du produit	CardioMEMS
Type d'intervention	Dispositif médical (capteur de pression artérielle pulmonaire)
Laboratoire	Abbott
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Insuffisance cardiaque NYHA III (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Données du SNDS 2013 sur 442 500 patients atteints d'IC + étude PMSI (réalisée entre 2000 et 2012) sur 161 131 patients hospitalisés pour IC en 2012
Date d'évaluation par la CEESP	12/01/2021
Données tirées de la base	Le coût des hospitalisations pour IC est tiré du PMSI (identification GHM associés aux codes CIM-10, répartition du nombre de séjours par GHM et type d'établissement avec valorisation via ENC 2017), ainsi que la mesure des coûts d'implantation du dispositif CardioMEMS (identification des GHM associés à l'acte, répartition du nombre de séjours par GHM et type d'établissement – ces coûts sont ensuite valorisés avec l'ENC 2017). + coûts de fin de vie / l'étude SNDS n'a pas été présentée par l'industriel <i>Note : 7 sources récoltant ou analysant des données de vie réelle sur des patients français ou européens atteints d'IC ont permis d'analyser la représentativité de la population simulée.</i>
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Concernant les séjours hospitaliers, pourriez-vous préciser si la sélection des GHM et des effectifs (par GHM et par établissement) pour effectuer une moyenne pondérée proviennent du PMSI, et si oui de quelle année ? Pour la valorisation des séjours hospitaliers, il est attendu que le coût moyen provenant de l'ENC soit pondéré par les effectifs dans chaque GHM et type d'établissement constatés dans le PMSI, et non par les effectifs de l'ENC. La mesure des ressources consommées par séjour hospitalier se réalise à partir du PMSI. (<i>Même remarque pour les coûts de fin de vie</i>)
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , pour l'estimation de l' efficacité et de l' impact organisationnel en vie réelle de CardioMEMS (prenant en compte l'ensemble des modifications organisationnelles qui conditionne la réalisation de la télésurveillance médicale se traduisant par des coûts supplémentaires, l'ensemble des effets bénéfiques sur l'état de santé du patient). Le recueil de données de vie réelle permettrait également de réduire l'incertitude sur les critères principaux d'efficacité notamment sur le taux de base d'hospitalisation pour IC dans le contexte français .

Nom du produit	Efluenta
Type d'intervention	Vaccin anti-grippal

Laboratoire	Sanofi
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Vaccination grippe 65 ans et plus (infectiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNDS (année NR) + PMSI 2012-2017 (étude de Pivette et al 2020 ^{kk})
Date d'évaluation par la CEESP	25/06/2020
Données tirées de la base	L'étude de Pivette et al. décrit les caractéristiques des hospitalisations dues à la grippe pour cinq saisons de grippe entre 2012 et 2017. Les hospitalisations ont été identifiées dans la base de données française PMSI en utilisant les codes de diagnostic CIM-10 J09, J10 et J11 pour tous les diagnostics principaux, reliés ou associés d'une hospitalisation. Le taux d'hospitalisation, d'administrations en soins intensifs et le % de décès à l'hôpital en sont tirés. -> analyse en scénario prenant en compte le taux d'hospitalisation de l'étude SNDS Par ailleurs, il est mentionné dans l'avis que le modèle ME s'appuie sur des données épidémiologiques françaises issues des réseaux de surveillance et du SNDS (pas plus de précisions).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	N'a pas fait l'objet d'un échange technique avec l'industriel. <i>Remarque HAS : Il est considéré que tous les séjours du PMSI ayant les codes diagnostics ciblés par les investigateurs de l'étude sont des séjours potentiellement attribuables à la grippe, or un séjour pour pneumopathie, bronchite ou asthme peut ne pas être systématiquement relié à un cas de grippe. Une surestimation du nombre d'hospitalisations attribuables à la grippe et par conséquent une surestimation du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes pour grippe sur lequel va s'appliquer l'efficacité vaccinale ne peuvent être écartées.</i>
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve importante : Présentation insuffisante de la méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe (source de données, définition des hospitalisations retenues), reposant sur une approche et des calculs différents de ceux retenus pour les autres événements, cumulée à une validation externe insuffisante. L'impact de ce paramètre sur les résultats est important.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, notamment en documentant de façon plus précise les hospitalisations pour complications liées directement à un cas de grippe , la définition des hospitalisations à prendre en compte pour mesurer l'impact de la vaccination étant un paramètre clé de l'évaluation médico-économique.

^{kk} Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. Influenza Other Respir Viruses. 2020 May;14(3):340-348. doi: 10.1111/irv.12719. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022436; PMCID: PMC7182605.

Nom du produit	Zynteglo IM
Type d'intervention	Médicament (Cellules CD34+ autologues)
Laboratoire	Bluebird bio
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	B-thalassémie (maladie rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude SNDS sur 229 patients recevant 8 transfusions ou plus, âgés entre 12 et 60 ans, n'ayant pas bénéficié de greffe (génotype non disponible) et indépendamment de la présence de complications cardiaques (sans Zynteglo). Données de 2007 à 2016 (coûts uniquement sur l'année 2016).
Date d'évaluation par la CEESP	11/02/2020
Données tirées de la base	Coûts associés aux transfusions, aux complications (cardiaques, hépatiques, endocriniennes) -> Pour la prise en charge hospitalière, l'étude SNDS a recueilli le nombre d'hospitalisations et la durée du séjour pendant toute la période de l'étude, à partir de la date index pour l'inclusion de chaque patient dans la cohorte. Ces GHM ont été valorisés à l'aide des coûts de production observés dans l'ENC pour l'année correspondante. Coût de la perte de productivité (chez les >18 ans), fondé sur le nombre d'arrêts maladie annuels retrouvés dans l'analyse SNDS. Données épidémiologiques : âge médian au décès chez les patients atteints de B-thalassémie dépendante des transfusions (calcul espérance de vie), estimation de la population cible prévalente (avec registre français des patients thalassémiques en plus), nombre de patients ayant reçu une greffe de CSH, répartition enfant/adulte (testée en DSA). Les données de l'étude SNDS 2016 ont été utilisées pour estimer le nombre moyen de transfusions nécessaire par an et la répartition des types de chélateur et de leur type d'administration. Une analyse de la représentativité de la population simulée par rapport au registre français de la B-thalassémie et de l'étude SNDS (répartition par âge de la population, niveau de surcharge en fer à l'entrée du modèle, % d'hommes) a été réalisée et une analyse en scénario sur les caractéristiques de ces patients a été menée.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Pouvez-vous préciser la méthode de détermination de la répartition des chélateurs de fer ? L'étude SNDS rapporte des résultats différents de ceux présentés dans le rapport. Pouvez-vous comparer la répartition des chélateurs de fer simulée à celle présentée dans le registre français ? - o Pouvez expliquer précisément comment à partir de l'étude SNDS, le coût des complications est déterminé ? - o Demande d'autres analyses en scénarii sur le SNDS : faire varier indépendamment le % de femmes du SNDS, répartition par âge SNDS, % de complications. - o Demande d'une analyse en scénario utilisant les données du

	registre français à la place du SNDS + de corriger ou d'expliquer le calcul de la population cible
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	<u>Remarque</u> : Si l'état des patients SNDS est attendu moins bon que celui de la population d'analyse, il n'en reste pas moins qu'un tel écart n'est pas suffisamment justifié par l'industriel. Réserve mineure : absence de certaines analyses de sensibilité (taux de greffe < 100%, taux de complications...)
Demande de données complémentaires en vie réelle	Pas en lien avec l'étude SNDS ou avec des données recueillies en vie réelle de façon explicite.

Nom du produit	Vyndaqel (tafamidis)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Pfizer
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Amylose cardiaque à transthyrétine (maladie rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude SNDS (ePACT) menée sur les années 2011 à 2017 sur les patients ayant été diagnostiqués ATTR-CM (utilisation d'un algorithme). <i>Les classes NYHA n'étant pas recueillies dans le SNDS, un proxy a été calculé à partir de la consommation de diurétiques permettant de refléter la sévérité de la maladie et ainsi reconstruire les classes NYHA.</i>
Date d'évaluation par la CEESP	17/11/2020
Données tirées de la base	Coût moyen pour une hospitalisation cardiovasculaire par classe NYHA, coût moyen mensuel de suivi par NYHA (actes d'imagerie, actes de biologie, consultations/visites de cardiologue, médecin généraliste, infirmier, kinésithérapeute et traitements de la prise en charge standard). Données épidémiologiques : estimation de la prévalence de l'ATTR-CM en France entre 2011 et 2017 chez les personnes de 50 ans et plus, de l' incidence , description les caractéristiques des patients et des ressources consommées . Estimation de la population cible dans l'AIB (patients prévalents hors NYHA IV). Durée médiane de traitement dans une précédente indication estimée grâce au SNDS. Analyse de la représentativité de la pop simulée grâce au SNDS, de cohortes française et italienne, de l'étude OBSAMYL de l'observatoire de l'amylose à TTR et des données RTU. Appui pour l'exclusion de comparateur (transplantation) très peu utilisé en pratique clinique courante. Estimation du taux de survie + médiane de survie à différents temps. Comparaison des données de survie extrapolées à des données de vie réelle (critères BIC et AIC très proches) grâce au registre international THAOS + étude SNDS → validation externe .
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	o Pouvez-vous expliquer le changement observé dans les répartitions des patients par classe NYHA entre la version de mars de l'étude ePACT et celle de juillet ? Que pouvez-vous en conclure sur la robustesse de la méthode utilisée pour

	reconstruire les classes NYHA à partir de la consommation de diurétiques ? - o Concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers : Pouvez-vous discuter de la comparabilité des populations de l'essai ATTR-ACT et de l'étude ePACT, ainsi que de la comparabilité des hospitalisations qui sont identifiées dans l'essai ATTR-ACT et celles qui sont valorisées dans l'étude ePACT ? <i>Il est attendu que les hospitalisations pour cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour d'autres causes soient définies et distinguées. En l'absence d'arguments solides, il est attendu qu'une autre méthode de mesure et de valorisation des séjours hospitaliers soit mise en œuvre en analyse principale, et à minima testée en analyse de sensibilité. Pour rappel, les séjours hospitaliers sont valorisés par leur coût de production, ainsi la valorisation des séjours hospitaliers dans l'étude ePACT (perspective assurance maladie, sans aucune précision) n'est pas conforme.</i> - o Il est attendu que les coûts de suivi ne dépendent pas du traitement en analyse principale, compte tenu du faible nombre de patients sous tafamidis dans les données SNDS. Il apparaît par ailleurs plus cohérent, que le coût de suivi et de gestion de la maladie soit identique pour un stade de sévérité donné de la maladie. - o Les données du registre THAOS et celles de l'étude ePACT peuvent-elles être utilisées pour présenter une validation externe sur ces critères et sur la durée de traitement ? - o <u>Sur l'AIB</u> : La restriction de la population cible doit être davantage justifiée. Elle conduit à exclure 15% des patients dans l'AIB alors que dans l'étude d'efficacité il est précisé que les données SNDS ne sont pas fiables pour identifier les classes NYHA et que l'on observe un taux de 8,5% de stade NYHA IV dans la cohorte française. A minima, une analyse de sensibilité doit être réalisée.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Mesure et valorisation des coûts hospitaliers non acceptables (GHM des séjours observés et leurs répartitions par classe NYHA non présentés, effectifs incohérents), coûts moyens par classe NYHA et coûts de suivi non cohérents lié au fait que la variable NYHA est absente du SNDS et est reconstruite (réserve importante). De plus, la HAS critique l'estimation de la population cible (données SNDS pas fiables et non cohérentes avec prévalence observée dans la cohorte française) (<i>pas de réserve</i>).
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, pour documenter la robustesse de la classification NYHA reconstruite à partir de proxy dans l'étude SNDS, la validité de l'hypothèse d'un maintien de l'effet du tafamidis dans le temps sur la survie globale et l'évolution de la sévérité de la maladie à partir des données de l'étude SNDS.

Nom du produit	Tecentriq en association avec Avastin (atezolizumab – bevacizumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Roche
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome hépatocellulaire (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude SNDS (ATHENOR) menée sur les années 2009 à 2018
Date d'évaluation par la CEESP	13/04/2021
Données tirées de la base	Etude ATHENOR évaluant la SG, la durée de traitement par sorafenib, le % de patients recevant une 2L de traitement chez les patients français ayant reçu du sorafenib entre 2009 et 2018 à partir des données du SNDS - estimation d'un taux de survie à 9 ans de 2%. – a permis de justifier l'horizon temporel choisi de 15 ans et à faire une validation externe des courbes de survie et du temps jusqu'à l'arrêt du traitement Analyse de la représentativité de la population de l'essai par rapport à la population française (âge moyen et médian au début de sorafenib, sexe, étiologie hépatique, comorbidités). Analyse exploratoire pour la valorisation des coûts en utilisant une approche macro-costing d'après les données de l'étude de vie réelle ATHENOR. Estimation de la population cible, des traitements reçus en post-progression et de leurs parts de marché (analyse en scénario).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Non pas lié à l'utilisation des bases SNDS
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non pas lié à l'utilisation des bases SNDS
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , pour documenter l'efficacité relative du traitement en pratique courante, afin de connaître l'impact de l'étiologie (non-virale) sur l'efficacité de l'atezolizumab + bevacizumab en France, ainsi que celui du stade intermédiaire CHC .

Nom du produit	Cotellic en asso avec Zelboraf (Cobimetinib + Vemurafenib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Roche
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600 (Oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB 2013, CépiDc 2012, DAMIR 2014
Date d'évaluation par la	14/06/2016

CEESP	
Données tirées de la base	Coût d'administration des thérapies IV : les sources utilisées sont le DAMIR 2014 pour le coût unitaire des transports + l'EGB 2013 pour le taux de recours + l'ENC pour le tarif public du GHM concerné pour le coût de l'hospitalisation Coût de transport moyen pour chaque administration IV estimé selon les mêmes bases (trajets pour chimiothérapie GHM28Z07Z identifiés dans l'EGB). Coûts de suivi : coûts de consultations (incluant les dépassements) estimés avec l'EGB Données épidémiologiques : nombre de décès secondaires à un mélanome cutané recensés en France en 2012 (CépiDc)
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Concernant les coûts de transport, pourriez-vous discuter de l'incohérence des GHM utilisés pour valoriser les coûts d'administration (28Z07Z) et ceux utilisés pour estimer le taux de trajets remboursés à partir de l'EGB 2013 (28Z07Z et 28Z07T) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Pas lié explicitement aux bases SNDS / à un recueil de DVR

Nom du produit	Aimovig (Erenumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Novartis
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Migraine sévère
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude sur l'EGB (2015) : Inclusion des patients adultes avec au moins une délivrance d'un traitement pour épisode migraineux aigu en 2014.
Date d'évaluation par la CEESP	12/02/2019
Données tirées de la base	Analyse économique menée dans une perspective sociétale en comparant les coûts de consommation de soins entre les cas et un groupe contrôle sur l'année 2015. Analyse des données de l'EGB pour avoir les données de prescription des autres traitements dans l'indication (bêtabloquants, topiramate, amitriptyline) et déterminer leurs parts de marchés (AIB) / permet aussi de déterminer les comparateurs pertinents dans l'analyse de l'efficacité. Identification des traitements prophylactiques et non prophylactiques majeurs (étude des données de consommation).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Le critère d'inclusion principal de l'étude EGB pour identifier les patients et les comparateurs correspondants semble être la consommation de triptans et/ou dérivés ergotés, pouvant être utilisés pour d'autres pathologies. Merci de fournir des explications supplémentaires ainsi que les biais éventuels de

	cette sélection. o Pouvez-vous justifier le choix de ne pas avoir intégré de traitement actif prophylactique dans les comparateurs ? (Incohérence avec les données de l'EGB fournies dans l'AIB)
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	• Réserve importante : Absence d'élément de discussion et d'évaluation de l'impact attendu sur les résultats des prescriptions des bêtabloquants métoprolol et propranolol, de l'antiépileptique topiramate et de l'antidépresseur amitriptyline observées dans l'étude EGB dans le traitement de la migraine après 2 échecs • Réserve mineure : Incohérence entre l'interprétation des résultats de l'analyse de l'EGB et les fréquences de consommation des traitements non prophylactiques associée à l'erenumab 70 mg et l'erenumab 140 mg différentes • <u>Autre remarque de la HAS</u> : Certains comparateurs (flunarizine, oxétorone, pizotifène n'ont pas été inclus dans l'analyse alors qu'ils représentent 13 à 15% des parts de marché dans l'indication selon l'étude EGB.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, compte-tenu de la restriction de la demande de remboursement par rapport à l'AMM, la mise en place d'une analyse des données d'usage en vie réelle est attendue.

Nom du produit	Jardiance (empagliflozine)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Boehringer Ingelheim
Motif de la demande	Demande de réévaluation
Aire thérapeutique	Diabète de type 2 non contrôlé chez les patients à haut risque CDV (endocrinologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB (données 2013 / et 2007 à 2011 en fonction de l'étude), CépiDc (année NR), PMSI (année NR)
Date d'évaluation par la CEESP	13/09/2016
Données tirées de la base	<u>Coûts d'hospitalisation pour évènement cardiovasculaire</u> : répartition par GHM (PMSI public/privé) valorisé avec l'ENCC 2013. L'étude de Charbonnel 2016 sur les données de l'EGB 2013 a permis d'estimer la dépense annuelle d'un patient DT2 jusqu'à la survenue du 1er évènement clinique (coûts de suivi). L'étude de Blin 2014 sur les données de EGB 2007-2011 a estimé le coût pour la phase aigüe (1ère année) de l'infarctus du myocarde. Le risque de décès par cause non cardiovasculaire est estimé sous forme de taux annuels de décès par âge à partir des tables de mortalité élaborées par l'INSEE et de la proportion de décès par maladie de l'appareil circulatoire du CépiDc.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pourriez-vous discuter de la possibilité d'utiliser des données de l'EGB plus récentes et sur un nombre de patients plus large pour renseigner ou valider les caractéristiques moyennes de la population simulée ? <i>Réponse de l'industriel</i> : La transposabilité de la population simulée à la population cible n'a pas pu être faite sur l'EGB, car données insuffisantes pour ajuster sur les critères d'inclusion de l'essai (HbA1c, IMC, DFG).
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure sur l'hétérogénéité des sources pour valoriser les coûts.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , en particulier pour documenter en vie réelle les évènements cardiovasculaires et néphrologiques .

Nom du produit	Dupixent (dupilumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Sanofi
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Dermatite atopique modérée à sévère (dermatologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB (année NR dans l'avis)
Date d'évaluation par la CEESP	22/05/2018
Données tirées de la base	<u>Validation externe</u> : validation sur les données en vie réelle pour le bras topiques seuls -> comparaison de la consommation de dermocorticoïdes dans l'essai CAFE vs. l'étude EGB (conso utilisée

	dans le modèle, comprise entre les données de CAFE et celles de l'EGB). <i>Note : d'autres études en vie réelle (Globale Aware et ECLA) ont permis de valider les coûts générés par le modèle à 1 an et les valeurs d'utilité associées aux topiques seuls dans le modèle.</i>
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Une validation externe du modèle ou une discussion de la validité du modèle est attendue sur la base des données disponibles notamment avec des DVR (<i>a été fait par l'industriel voir ci-dessus</i>).
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure : Données sources difficilement transposables à la vie réelle : observance aux topiques est généralement moins bonne en vie réelle que dans les essais cliniques
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats d'analyse de l'efficience dans le cadre d'une demande de réévaluation et renseigner la place du produit en vie réelle.

Nom du produit	Entresto (Sacubitril/Valsartan)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Novartis
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB 2015 + Open Damir 2014
Date d'évaluation par la CEESP	12/04/2016
Données tirées de la base	<u>Coûts de suivi</u> : fréquence des consultations chez le cardiologue et le généraliste / estimation d'un coût moyen mensuel (avec tarifs 2015 Ameli et dépassements issus d'Open DAMIR 2014) Ventilation des séjours pour le coût des hospitalisations (sur la base des GHM – IC, ECV hors IC, autres, et différents n° de sévérité) puis valorisation par ENCC 2012 + Validation du taux annuel d'hospitalisation avec l'EGB <u>Coûts d'acquisition</u> : nombre de boîtes remboursées par marque pour chaque DCI selon l'EGB. Analyse de sous-populations avec l'EGB + utilisation pour faire l'ajustement de la population de référence (simulée) – comparaison aux caractéristiques des patients de l'essai Estimation des parts de marché des autres traitements dans l'indication
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	O Pouvez-vous confirmer que la ventilation des hospitalisations en fonction de leur nature est uniquement utilisée pour estimer les coûts ? Les données issues de l'essai ne permettraient pas de faire cette ventilation ? Si oui, quels sont les résultats dans l'essai (analyse de sensibilité attendue) ? Pourquoi ne pas avoir validé ces données sur les données

	PMSI ? - o Si possible, valider les hospitalisations simulées à partir de données en pratique réelle françaises (PMSI ?) - o Comment expliquer les différences observées entre l'EGB et la cohorte ODIN, laquelle est proche des caractéristiques de l'essai ? - o Pourquoi tester la concordance entre l'étude PARADIGM-HF et l'analyse de référence qui porte sur une population ajustée en âge et sexe sur les données EGB, et comment interpréter ce résultat ? - o La médiane de survie après hospitalisation est-elle cohérente avec les données de l'EGB ? - o Justifier la durée de simulation de 30 ans, sachant que l'âge moyen d'entrée dans le modèle est de 75 ans (les deux tiers des patients dans l'EGB ont plus de 75 ans) et que chez les patients de plus de 80 ans, 68% décèdent dans les 5 ans suivant une hospitalisation. Il est attendu que la durée de simulation retenue dans l'analyse de référence soit cohérente avec l'espérance de vie attendue des patients souffrant de cette pathologie.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	• <u>Réserve mineure</u> : Ajustement de la population sur l'EGB -> le choix de la population de l'EGB pour faire cet ajustement est critiquable. En effet, la population de l'EGB ne permet pas de distinguer entre ICFER et ICFEP, et l'étude ODIN semble montrer que les caractéristiques des patients sont différentes en termes d'âge et de sexe. Les caractéristiques des patients français ICFER de l'étude ODIN sont très proches des caractéristiques des patients inclus dans l'essai PARADIGM-HF. L'ajustement sur l'EGB ne paraît donc pas pertinent considérant la population d'analyse définie. • <u>Autre remarque</u> : Les éléments apportés par l'industriel pour valider ses choix semblent indiquer une sous-estimation des hospitalisations par rapport aux observations de l'EGB (pas de réserve).
Demande de données complémentaires en vie réelle	Des données complémentaires visant à renseigner les principales sources d'incertitude dont attendues, mais il n'est pas fait mention de recueil en vie réelle explicitement.

Nom du produit	Gardasil 9
Type d'intervention	Vaccin
Laboratoire	MSD vaccins
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Papillomavirus (vaccin 9-valent) (infectiologie)

Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	CépiDc 2013 ; PMSI 2011, 2013, 2015 ; EGB 2015
Date d'évaluation par la CEESP	12/09/2017
Données tirées de la base	Le coût des cancers a été estimé à partir d'une étude menée chez les patients hospitalisés pour la première fois entre le 1er janvier et le 31 décembre 2011, identifiés dans la base de données du PMSI et qui ont été suivis pendant 3 ans après leur première hospitalisation. Le coût global des cancers a été estimé en tenant compte des coûts d'hospitalisation estimés à partir de l'ENCC, des coûts des dépenses de soins en ambulatoire et des indemnités versées par l'assurance maladie. Les coûts des tests de dépistage et de diagnostic ont été estimés à partir d'une étude menée sur les bases de données de l'EGB et du PMSI (2015) (procédures médicales effectuées pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses). Les consultations et actes extraits de la base EGB ont été valorisés à partir des montants présentés au remboursement. Données de mortalité spécifique par cancer (CépiDc), incidence des cancers de la vulve/anus/vagin issue de registres et du PMSI, % de femmes qui reçoivent une hystérectomie par âge en 2013 (PMSI 2013). Validité externe : calibration des données du modèle sur les paramètres d'incidence pour l'ensemble des maladies liées à l'HPV estimées à partir du PMSI 2013.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	○ Pouvez-vous justifier de ne pas avoir eu recours aux données publiques françaises de l'InVS/INCa disponibles sur les taux d'incidence et de mortalité associés au cancer du col de l'utérus pour la calibration du modèle ? ○ Il est attendu que les coûts des cancers par stade de sévérité soient intégrés dans le modèle. + demande de justifier certains écarts de coûts présentés ○ Pouvez-vous fournir le détail des coûts de l'ensemble des actes de dépistage et de diagnostic comme évoqués dans le rapport cité en référence (test HPV, curetage diagnostique, conisation...) et préciser quels coûts de diagnostic sont inclus ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	● Réserve mineure : Non-prise en compte des stades de cancers dans la valorisation des coûts ● Réserve importante sur la calibration du modèle : surestimation de l'incidence du CCU après 55 ans et sous-estimation jusqu'à 54 ans ● Réserve importante : Absence de coûts par postes de coûts

Demande de données complémentaires en vie réelle	Non
---	-----

Nom du produit	Rotarix
Type d'intervention	Vaccin
Laboratoire	GSK Vaccines
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Rotavirus humain, souche vivante atténuée (infectiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB + CépiDc – année 2012 Données mortalité PMSI et CépiDc - 1999 à 2010
Date d'évaluation par la CEESP	22/07/2014
Données tirées de la base	<u>Coût des consultations en médecine de ville</u> : une étude a été menée à partir de l'EGB visant à déterminer les montants des consultations présentés au remboursement en 2012 (y compris les dépassements d'honoraires et éventuelles majorations). Le coût moyen d'une consultation pour les enfants de moins de 5 ans en a été déduit, par type de consultation (MG / pédiatre / à domicile). La base d'analyse s'est limitée aux patients dont le coût moyen (somme annuelle des montants présentés au remboursement pour un patient / nombre d'actes pour ce patient) était supérieur ou égal à 23 € (tarif minimum pour une consultation pédiatrique dans cette population). S'il n'est pas possible de déterminer la proportion d'enfants ayant consulté un MG ou un pédiatre en cas de GEARV dans l'EGB, il est en revanche envisageable de déterminer la proportion d'enfants de moins de 5 ans consultant un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile au cours d'une année, toutes causes confondues. Mesure du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV^{II} chez un enfant de - de 5 ans via données PMSI 2012 (identification des séjours avec le code A080 en DP- spécifique des GEARV) et valorisation par ENC 2011. Le calcul du coût des séjours pour GEARV a ainsi été effectué en identifiant les séjours comportant ce code en diagnostic principal dans la base PMSI 2012. Néanmoins, l'utilisation de ce code sous-estime la réalité des séjours de GEARV, car le diagnostic étiologique est soit non réalisé d'emblée lors de la prise en charge du nourrisson, soit non documenté avant la codification du séjour. <i>Suite à l'échange technique avec l'industriel, 17 GHMs sur lesquels repose la valorisation du coût moyen d'une hospitalisation pour GEARV chez un enfant de moins de 5 ans ont été précisés.</i> Ce coût a également été attribué aux <u>infections nosocomiales à rotavirus</u>, par défaut. En effet, il est apparu difficile d'isoler les cas d'infections nosocomiales à rotavirus dans le PMSI et d'en retirer un coût additionnel à partir de l'ENC et d'un code GHM spécifique en diagnostic associé. <u>Coût des invaginations intestinales aiguës</u> grâce au PMSI 2012 et ENC

^{II} Gastroentérite aigüe à rotavirus

	2011 (identification avec code CIM-10) Les estimations issues du croisement de la base du PMSI et de celle du CépiDc ont permis au HCSP de constater une diminution significative du nombre de décès liés aux GEARV entre 1999 et 2010.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Le coût moyen des consultations en médecine de ville estimé par l'industriel est sujet à questions. Par exemple, dans l'étude EGB menée, la manière dont le coût moyen d'une consultation pour un enfant de moins de 5 ans a été déduit du montant des consultations présentées au remboursement mériterait d'être explicitée. - o La proportion de recours à une consultation chez un MG, un pédiatre ou par le biais d'une visite à domicile définie via l'étude POPCORN doit être mise en regard de celle observée dans l'EGB pour la population des enfants de moins de 5 ans. Si ces répartitions diffèrent, une analyse de sensibilité sur ce paramètre est attendue.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure : discussion insuffisante sur les estimations des coûts des consultations en médecine de ville et des consultations aux urgences hospitalières Réserve mineure : Prise en compte insuffisante des coûts des IIA <u>Remarque de la HAS</u> : Les coûts d'une consultation en urgence pour les enfants âgés de moins de 5 ans auraient pu être déterminés à partir du SNIIRAM et notamment de l'EGB-PMSI, qui permet d'extraire les passages aux urgences non suivis d'hospitalisation. Deux modalités différentes sont envisageables suivant le secteur de l'établissement (secteur privé et secteur public) : - pour les établissements publics, le passage aux urgences est considéré comme une consultation externe des prestations hospitalières. L'information est disponible via le PMSI (prestation Accueil et Traitement des Urgences (ATU), forfaits de passage aux urgences). - pour les établissements privés, il n'existe pas d'activité externe. La consultation hospitalière est considérée comme du soin de ville libéral. L'information est disponible à partir des tables de prestations de l'EGB (ATU et FAU : Forfait Annuel des Urgences). <u>Autre remarque</u> : Au sein de l'EGB, les données de consommation de soin de ville et d'hospitalisation sont chaînées par patient ; il est ainsi possible d'extraire la population considérée selon son âge. En revanche, il ne sera pas possible de lier les consultations en urgence avec le motif de consultation recherché.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas lié à des DVR

Nom du produit	Zontivity (vorapaxar)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	MSD

Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Antiagrégant plaquettaire (hématologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB 2015 & 2007 à 2011 Etude EGB-MI « Prise en charge post-infarctus du myocarde en France : analyse descriptive des données cliniques et économiques à partir de la base de données EGB » - Rapport d'étude 2015
Date d'évaluation par la CEESP	13/10/2015
Données tirées de la base	Coût des hospitalisations pour évènement CDV : IDM récurrent et AVC (étude EGB-MI 2015); Coût des hospitalisations pour évènement hémorragique (hémorragie majeure, intracrânienne); Taux de mortalité après AVC Données sur les traitements reçus : Selon les données EGB citées par l'industriel, 8% des patients en sortie d'hospitalisation reçoivent de l'AAS en monothérapie et 33,7% sont traités par AAS+Clopidogrel. ➔ <i>La sélection des patients dans l'échantillon EGB est réalisée indépendamment pour les deux analyses : sortie après IDM (codes CIM10 : I210-I214, I219-I222) entre 2007 et 2011 avec un traitement AAS + Clopidogrel (1 098 individus) ou avec un traitement AAS seul (170 individus).</i> Caractéristiques des patients et comparaison à celles de l'essai TRA2P pour discuter la représentativité de la population simulée par rapport à la population française (<i>sexe, âge, poids, délai moyen depuis l'IDM, ATCD de maladie artérielle périphérique, IDM ST+ / ST inconnu, DFG<60, intervention coronarienne percutanée, pontage, hypolipidémiants</i>). Au cours du premier cycle (phase aigüe), l'estimation des probabilités de transition repose sur les données de l'étude EGB (2015) pour estimer le risque d'évènement (IDM, AVC, décès) à trois mois sous le traitement standard. Validation du modèle : Les courbes de Kaplan-Meier tracées à partir des données de l'étude EGB sont comparées aux données prédites par le modèle pour un patient doté des caractéristiques moyennes de la population EGB.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Discuter les différences observées entre l'essai TRA2P et l'étude EGB au regard des coefficients issus du travail de paramétrage des fonctions de survie. A partir de là, discuter l'impact des différences entre la population de l'essai et la population attendue en France sur la transposition du RDCR estimé ? - o Les résultats simulés sont-ils validés par les données disponibles en vie réelle (EGB ou espérance de vie des patients après un IDM) ? Si une différence importante est observée, il est attendu une calibration du modèle.
Réserves émises par la	Analyse incomplète de la validité et de la transposabilité des résultats

HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	(réserve mineure), les coûts de sont pas rapportés sur une année de référence (réserve mineure), les populations simulées ne sont pas représentatives de la pratique française en termes de patients traités (risque de surestimation du RDCR) et de prises en charge de l'IDM initial (incertitude non quantifiable) (réserve importante), méthode de recueil et modélisation des AVC et des événements hémorragiques, ne permettant pas de documenter de manière fiable les deux états distincts dans le modèle (réserve importante)
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , il est attendu des données en vie réelle permettant de documenter l'efficacité dans les deux sous-populations considérées . Ces nouvelles données devront également réduire l'incertitude quant à la transposabilité des résultats sur la population française , et documenter la persistance au traitement .

Nom du produit	Avastin (Bevacizumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Roche
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Cancer du col de l'utérus (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI (MCO, HAD, SSR) 2012 + EGB 2013 + DAMIR 2014
Date d'évaluation par la CEESP	11/10/2016
Données tirées de la base	L'identification des postes de coûts considérés dans l'analyse médico-économique se fonde sur une analyse du PMSI et de l'avis de deux cliniciens français : permet d'estimer les coûts d'administration IV (coûts par cycle selon la durée des séjours et les protocoles de chimiothérapies), des Eis, des soins palliatifs (% séjours en MCO et HAD). Pour le coût du suivi, le coût des consultations est issu de l'EGB, ainsi que le taux de recours aux transports , et les taux de dépassements sont issus de la base DAMIR 2014.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Pourriez-vous décrire la population d'analyse en France sur la base des données de vie réelle disponibles (cohortes, registres, etc.) ? La méthodologie des études doit être rapportée et la représentativité de ces études discutée. - o Concernant les coûts de transports, pourriez-vous fournir les données ayant servi à estimer un taux de recours aux transports remboursés de 25% ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	<u>Coûts</u> : incohérences dans les estimations des coûts introduits (PFHT, estimation des dépassements d'honoraires, prise en compte du reste à charge pour les coûts de transport, pas de justification des estimations de coûts de soins palliatifs en faveur du produit) -> réserve mineure
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , des données permettant de décrire les caractéristiques de la population cible de bevacizumab en France sont nécessaires.

Nom du produit	Onpattro (Patisiran)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Alnylam pharmaceuticals
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients atteints de polyneuropathie (maladie rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI (année NR), EGB 2013, DAMIR 2015
Date d'évaluation par la CEESP	11/06/2019
Données tirées de la base	Coût de la prise en charge des EI : valorisation avec PMSI/ENCC. Coût de la prise en charge des transplantations hépatiques : littérature et analyses PMSI (ENCC 2015). Coût des transports associés à l'administration à l'hôpital : bases médico-administratives DAMIR 2015 et EGB 2013. Coût HDJ : GHM identifié puis coût issu de l'ENCC, ATIH 2015. Coût des soins de support : consultations issues de l'EGB 2013 (incluant les dépassements d'honoraires) (+ coût de transports pour les consultations à l'hôpital)
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Des données descriptives des traitements utilisés dans la pratique française pour traiter la population cible du patisiran sont attendues pour justifier le choix des comparateurs retenus dans le modèle. - o Pouvez-vous documenter l'utilisation de tafamidis en pratique courante dans la population éligible à patisiran (% de patients traités hors AMM) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Les choix pour l'identification, mesure et valorisation des coûts ne sont pas justifiés : notamment la valorisation des coûts n'est pas clairement expliquée par l'industriel et des incohérences existent → réserve importante
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , un recueil de données en vie réelle est attendu sur la tolérance, la qualité de vie et l'efficacité (sur les atteintes neuropathiques et sur l'atteinte cardiaque) à long terme de patisiran, notamment en termes d'évolution des patients selon les stades PND et la fonction cardiaque, permettant d'estimer les probabilités de transition du modèle médico-économique développé par l'industriel.

Nom du produit	Praluent (Alirocumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Sanofi
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte (maladie métabolique)
Base(s) utilisée(s) et	PMSI 2013-2014, EGB 2007 à 2011

année de la base utilisée(s)	+ CépiDc (publication sur l'analyse des certificats de décès de 1993 à 2008)
Date d'évaluation par la CEESP	12/04/2016
Données tirées de la base	<u>Coût des évènements CDV fatals</u> : une publication de 2008 issue de l'observatoire national de la vie et du registre CépiDc a permis d'estimer la répartition des lieux des décès (hôpital, domicile, maison de retraite ou autres) + données PMSI 2013 pour estimer les coûts de décès faisant suite à une hospitalisation (distingue les décès liés à des maladies CDV ou non). <u>Coût d'hospitalisation</u> : identification du coût pour chacun des trois évènements CDV considérés dans le modèle (Syndrome coronarien aigu, revascularisation et AVC ischémique) à partir de la répartition observée dans le PMSI 2014 valorisée selon l'ENCC 2013 (selon qu'il s'agit d'un établissement public ou privé). <u>Coût de suivi post hospitalisation après un syndrome coronarien aigu/infarctus du myocarde</u> déterminé à partir d'une étude EGB entre 2007 et 2011 - permet d'avoir la consommation annuelle moyenne sur 1571 patients avant l'infarctus puis pour la première année post IM → la différence des deux permet d'estimer le coût de suivi de la 1ère année <u>Données de mortalité</u> : A partir des données du CépiDc, la proportion de décès hors cause cardiovasculaire est calculée par classe d'âge et sexe et est reporté sur les taux de mortalité de l'INSEE.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Le nombre de décès pris en compte diffère selon la source utilisée (PMSI : 283 508 décès, 541 135 pour la publication de l'Observatoire national de la vie et du registre CépiDc). Pouvez-vous discuter de la cohérence de l'utilisation de ces deux sources délivrant une information discordante dans le calcul et la valorisation du coût de décès ? - o Pouvez-vous préciser la méthode pour mesurer les ressources consommées associées aux hospitalisations pour AVC, SCA ou revascularisation, à partir du PMSI (nombre de séjours, répartition par GHM, répartition selon les établissements publics et privés) ? - o Compte tenu du double compte possible des hospitalisations associées aux évènements SCA et AVC sur la 1ère année, pouvez-vous réaliser une analyse en ne considérant que les coûts d'hospitalisation provenant du PMSI en excluant les coûts de suivi de l'année de l'évènement ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Absence de discussion sur la transférabilité des résultats en vie réelle (réserve mineure) ; méthodologie peu fiable pour l'estimation des coûts de suivi des ECV sans tenir compte des recommandations de prise en charge (réserve importante) ; pas d'ajustement des coûts rétrospectifs sur l'IPC (réserve mineure)
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas lié à des DVR

Nom du produit	Ocrevus (Ocrelizumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Roche
Motif de la demande	2 dossiers d'efficacité simultanés en primo-inscription
Aire thérapeutique	SEP-PP et SEP-R (immunologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Données EGB 2012-2014
Date d'évaluation par la CEESP	09/10/2018
Données tirées de la base	Une étude a été réalisée par l'industriel sur l'EGB (étude SEPALE). Cette étude rétrospective a évalué le coût de la maladie en comparant des cohortes appariées avec et sans SEP (CIM 10) sur 3 items : indemnités journalières, pensions d'invalidité et pertes de productivité (approche par le capital humain selon le PIB journalier par capita) sur 3 années 2012-2014. L'analyse a été faite selon l'âge des patients et l'ancienneté de la maladie (en fonction de la date du diagnostic correspondant à la SEP dans la CIM 10). L'année 2014, la plus conservatrice, a été utilisée pour documenter ces 3 postes de coûts. Cela a aussi permis de mener une analyse complémentaire en prenant une perspective sociétale. Une analyse en scénario a été menée en prenant les caractéristiques de l'étude SEPALE pour tester la représentativité de la pop simulée (âge moyen et médian, sexe, EDSS). <u>Population cible</u> : l'hypothèse de taux annuel de patients traités par population (SEP-R, SEP-SP, SEP-PP) est basée en partie sur l'étude SEPALE. <u>Choix des comparateurs</u> : l'étude SEPALE montre qu'une proportion non négligeable des patients adultes n'est pas traitée, ainsi, le choix d'inclure l'option « placebo » est justifié.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	○ Il est attendu des analyses en scénario supplémentaires sur la population simulée en prenant les données de l'étude SEPALE, et en précisant si d'autres sources de données sont disponibles (OFSEP par exemple) ? <i>(fait par l'industriel, voir ci-dessus)</i> ○ Pour la SEP-PP : Pouvez-vous tester un scénario en prenant la répartition des traitements de l'étude SEPALE ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure : L'estimation des coûts de la pathologie intègre une partie « reste à charge » dont l'estimation est à prendre avec précaution et représente environ 10% de l'ensemble des coûts liés à la pathologie, l'impact de la prise en compte de ces coûts sur le résultat n'a pas été testé.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de confirmer les gains attendus sur l'évolution du handicap . Des données de plus long terme sont attendues pour s'assurer que tous les Els ont été captés lors de l'essai clinique (ainsi que les coûts de

	suivi) et que l'effet traitement dans le temps est bien stable.
--	---

Nom du produit	Kyprolis (Carfilzomib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Amgen
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Myélome multiple (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB (NR)
Date d'évaluation par la CEESP	10/05/2016
Données tirées de la base	Caractéristiques des patients dans l'annexe 1 du rapport technique (NR dans l'avis)
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pourriez-vous comparer et discuter les caractéristiques des patients inclus dans l'analyse de l'EGB, la chart review pour la France, avec celles des études ASPIRE et ENDEOVER, notamment en termes d'âge (facteur pronostique), de traitements précédemment reçus, de transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Quelle conclusion en tirez-vous en termes de représentativité de la population simulée par rapport à la population traitée en France et en termes d'impact sur les résultats de l'évaluation médico-économique ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Pas en lien avec l'EGB, mais recommandation de la CEESP d'effectuer une actualisation de l'EME pour intégrer les comparateurs de kyprolis arrivant prochainement sur le marché et réduire l'incertitude sur les données de survie globale.

Nom du produit	Keytruda (pembrolizumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	MSD
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome épidermoïde tête et cou (oncologie) métastatique ou récidivant non résécable
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI 2019 + EGB 2009 à 2015
Date d'évaluation par la CEESP	16/07/2020
Données tirées de la base	Les patients traités pour un CETEC R/M ont été identifiés sur la base des inscriptions en ALD et des hospitalisations avec un diagnostic principal ou secondaire associé aux codes diagnostiques ICD-10 C01 (base de la langue), C03(gencives), C04 (plancher de la bouche), C05

	(palais), C09 (amygdales), C10 (oropharynx), C11 (nasopharynx), C12 (sinus pyriforme), C13 (hypopharynx) et C32 (larynx). Le caractère R/M était déterminé selon le critère d'au moins une séance de chimiothérapie (code ICD-10 Z51.1) sans radiothérapie ou chirurgie locale afin d'éliminer les patients traités dans un cadre néoadjuvant. <u>Coût d'administration IV en HDJ</u> : ENCC MCO 2016 + PMSI 2019 (identification d'un GHM spécifique). <u>Coût de suivi et de transport</u> issus de l'étude de Lafuma A (2019)^{mm} réalisée à partir de l'EGB : Cette étude porte sur 1 346 patients pris en charge entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2014 qui ont été identifiés et suivis entre la date de leur 1re chimiothérapie sans radiothérapie/chirurgie jusqu'au décès ou au 31 décembre 2015. Deux périodes ont été distinguées pour le calcul des coûts : - période de traitement : de la date d'inclusion à celle de la dernière séance de chimiothérapie ; - période de fin de vie : de la date de la dernière séance de chimiothérapie à celle du décès. Les coûts directs liés aux soins par patient atteint d'un CETEC R/M dans le contexte hospitalier et ambulatoire ont été analysés : coûts moyens associés à la prise en charge des Els groupés en 15 catégories, suivi, soins palliatifs. Pour les coûts de suivi dans l'analyse de l'efficience, l'étude de Lafuma a permis d'estimer la durée de suivi moyenne et les coûts par patient : hospitalisations liées et non liées au CETEC, transport, HAD, nutrition orale et parentérale, traitement de la douleur, oxygénothérapie, transfusions sanguines, consultations médicales, autres professionnels de santé, traitements ambulatoires, biologie médicale, autres dépenses ambulatoires (pas de distinction entre l'état pré et post progression). <u>Remarque</u> : L'étude de Lafuma n'a pas pu être utilisée pour les coûts de suivi dans l'AIB, car elle est fondée sur une perspective collective et qu'il n'est pas possible de tenir compte des 2 périodes de suivi distinguées dans la publication pour l'AIB. Pour la valorisation des Els dans l'AIB, un coefficient (ratio des coûts de production par les tarifs des GHS) a été appliqué pour tenir compte du changement de perspective.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	O Pourriez-vous comparer et discuter les caractéristiques des patients inclus dans l'analyse de l'EGB, la chart review pour la France, avec celles des études ASPIRE et ENDEOVER, notamment en termes d'âge (facteur pronostique), de traitements précédemment reçus, de transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Quelle conclusion en tirez-vous en termes de <u>représentativité de la population</u>

^{mm} Lafuma A, Cotte FE, Le Tourneau C, Emery C, Gaudin AF, Torreton E, et al. « Economic burden of chemotherapy-treated recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in France: real-world data from the permanent sample of national health insurance beneficiaries » *J Med Econ.*, 2019; 22(7):698-705.

	<u>simulée par rapport à la population traitée en France et en termes d'impact sur les résultats de l'évaluation médico-économique ?</u> - O Pouvez-vous expliciter les choix de regroupement des Els concernant la perte de poids qui n'est pas classée comme dans l'étude de Lafuma ? - O Concernant les coûts appliqués en post-progression, un coût de 138,86 € est présenté dans le modèle Excel : pouvez-vous confirmer la prise en compte de ce coût et préciser à quoi il correspond exactement ? Merci de <u>justifier l'absence de double compte de ce coût avec l'analyse de Lafuma utilisée pour documenter les coûts de suivi.</u> - O Pouvez-vous confirmer que la méthode d'estimation des coûts de suivi dans l'AIB diffère de celle de l'évaluation de l'efficacité ? Et le cas échéant, justifier le choix de l'approche retenue dans l'AIB. La publication de Lafuma n'est pas utilisée et seuls les coûts présentés dans rapport technique sont pris en compte ? Remarque HAS : Les coûts de transports associés à l'administration ne sont pas documentés par traitement. Il n'est pas précisé si l'étude de Lafuma et al. permet de les prendre en compte et, le cas, échéant, l'impact de les considérer comme indépendants du traitement reçu alors même que les modalités, fréquences et durées d'administration ne sont pas identiques n'est pas discuté.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure : Analyse de la représentativité de la population simulée limitée par manque de données de comparaison sur les caractéristiques des patients en vie réelle en France. Réserve mineure : Description insuffisante de la méthode de Lafuma pour exclure un possible double comptage entre les coûts de suivi issus de cette étude et les coûts de traitements.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats de l'analyse de l'efficacité dans le cadre d'une demande de réévaluation et renseigner la place du produit en vie réelle, notamment sur : - la durée de traitement par pembrolizumab et les pratiques concernant la règle d'arrêt à 2 ans - l'utilisation du score CPS pour orienter la prise en charge - la place des deux options de pembrolizumab dans les différentes populations en fonction du score CPS - la répartition du score ECOG parmi les patients recevant du pembrolizumab - les effets sur la survie sans progression et sur la survie globale de l'adjonction des chimiothérapies à l'immunothérapie à court terme et à long terme

Nom du produit	Urgostart
Type d'intervention	DM (pansement)
Laboratoire	URGO
Motif de la demande	Dépôt de 2 dossiers en simultané : renouvellement d'inscription (UVJ) + extension d'indication (ulcère pied diabétique)
Aire thérapeutique	Ulcère veineux de la jambe (UVJ) & du pied neuro-ischémique (maladie liée au système veineux et lymphatique)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM 2012
Date d'évaluation par la CEESP	13/11/2018
Données tirées de la base	• Estimation de la population cible : nombre de patients traités pour un UVJ + taux • Estimation du nombre de patients atteints d'ulcère du pied diabétique en 2012
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Une <u>analyse de la représentativité de la population simulée est attendue</u> , en s'appuyant sur la recherche de données en vie réelle chez des patients français souffrant d'un UPD.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	L'estimation du taux de patients traités repose sur des données SNIIRAM de 2012, alors qu'elles sont rapportées à la population UVJ estimée pour 2017. Aucun taux d'évolution n'a été appliqué entre 2012 et 2017. Estimation très fragile de la population cible et périmètre plus large que la population définie au remboursement → réserve importante
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , une étude en condition réelle d'utilisation de la gamme de pansements UrgoStart devrait être mise en œuvre, afin de démontrer l'impact de ce produit sur le nombre et la durée des hospitalisations pour ulcère du pied diabétique.

Nom du produit	Opdivo en association à Yervoy (Nivolumab + ipilimumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome à cellules rénales 1ère ligne (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM-PMSI 2012-2014 : étude de Maroun et al (<i>déjà présentée plus haut, à partir du SNIIRAM chez les patients présentant un CCR métastatique</i>)
Date d'évaluation par la CEESP	15/10/2019
Données tirées de la base	La publication de Maroun et al (2017) ⁿⁿ estime, à partir d'une analyse du SNIIRAM-PMSI de 2012-2014, les ressources consommées et les

ⁿⁿ Maroun R, Fleury L, Nachbaur G, Maunoury F, Vanhille JL, Durand-Zaleski I. Real-world costs and outcomes in meta-static renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies: a cohort

	coûts pré et post-progression du carcinome à cellules rénales (coût de suivi hebdomadaire) en 1L de traitement métastatique : parcours de soins, séquences de traitements, consommations de soins et coût associés à la prise en charge (consultations, soins infirmiers, actes médicaux et imagerie, bilans biologiques, DMs, arrêts maladie, transports médicaux). <i>Afin d'éviter des doublons, certains postes de coûts ne sont pas intégrés dans l'évaluation pour mesurer et valoriser les coûts de suivi (les prescriptions médicamenteuses et les hospitalisations).</i> Coût des Eis : dyspepsie avec Medic'AM 2017 et PMSI. Coût d'administration moyen des traitements en IV (AIB) : valorisés avec PMSI (répartition public/privé), GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » et ENC 2016. Coût de fin de vie : répartition public/privé (étude SNIIRAM-PMSI), répartition MCO/SSR (ATIH), % décès en soins palliatifs (étude SNIIRAM-PMSI) Justification de l'horizon temporel retenu dans l'évaluation de l'efficience : SSP maximum de sunitinib en 1L obtenue grâce à plusieurs études (dont Maroun et al) Analyse de la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à la population d'analyse en France à partir des études Santorin et Maroun et al.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- O Pourriez-vous <u>valider les résultats du modèle en termes de survie globale, de survie sans progression et de durée de traitement</u> à partir des études françaises disponibles ? Deux études ont en particulier été relevées (l'étude SANTORIN de Noize et al, l'étude de Maroun et al. à partir d'une analyse des bases du SNIIRAM et PMSI). - O Concernant les <u>coûts de suivi</u> (analyse de l'efficience) : La méthode utilisée pour mesurer les ressources consommées n'est pas justifiée et adaptée. Il convient d'utiliser les données françaises disponibles (SNIIRAM-PMSI), recommandations, données de la littérature ou avis d'experts documentés (à défaut).
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	<u>Analyse de l'efficience</u> : Absence de discussion et d'analyse critique de l'étude utilisée pour estimer les coûts de suivi, notamment sur l'absence de distinction entre les coûts de suivi des traitements et les coûts de suivi de la maladie (réserve mineure) + Manque de clarté sur la méthode d'estimation des coûts post-progression (réserve mineure) Dans l'AIB, réserve importante : Postes de coûts potentiellement sous-estimés (suivi, traitements ultérieurs, transports) ou estimés de façon imprécise (EI, reste à charge) générant de l'incertitude sur les coûts totaux calculés sans que l'impact sur les résultats différentiels en termes d'impact budgétaire ne soit entièrement quantifiable.

study from the French health insurance database. Curr Med Res Opin. 2017Oct;33(10):1755-1762. doi:10.1080/03007995.2017.1360850. Epub 2017 Aug 7. PubMed PMID: 28748721

Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, des données de vie réelle suivantes sont attendues : - Des données de long terme sur la survie sans progression associée à chaque traitement pertinent de l'indication ; - Une analyse fiable dans les sous-groupes distinguant les patients avec un pronostic intermédiaire et ceux avec un pronostic défavorable, permettant de conclure sur l'existence ou non d'un effet traitement additionnel en termes de survie sans progression et de survie globale ; - La durée de traitement par nivolumab.
---	---

Nom du produit	Zytiga (Acétate d'abiratéron)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Janssen-Cilag
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Cancer de la prostate hormonosensible (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI 2016, SNIIRAM 2010 à 2013, Open Damir
Date d'évaluation par la CEESP	10/07/2018
Données tirées de la base	Etude de Scailteux et al.^{oo} qui décrit les traitements par suppression androgénique prescrits chez 35 118 patients incidents entre 2010 et 2013 en France à partir d'une analyse du SNIIRAM : permet d'exclure de l'analyse les traitements anti-androgéniques, la triptoréline et la leuproréline qui sont très peu utilisés en pratique. Coût de soins de fin de vie : À la suite de l'échange technique, des coûts de soins de fin de vie ont été intégrés. Ces coûts sont calculés à partir de l'ENC 2015 pour les GHM de soins palliatifs (23Z02T et 23Z02Z). Les coûts complets des séjours et les coûts de structure ont été pondérés par la part de chaque séjour dans l'ensemble des séjours de soins palliatifs (observés dans le PMSI 2016). Estimation du taux d'utilisation des traitements anti-androgéniques en pratique courante et durée du traitement issus du SNIIRAM. Le coût moyen de transport est calculé à partir des données de remboursement de l'assurance maladie (Open Damir : 55,61€ par trajet) et du rapport de la Cour des comptes sur les comptes de santé de 2012 pour estimer la part des patients bénéficiant d'un transport remboursé (36%).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pourriez-vous réaliser une validation externe de vos résultats par rapport à des données de vie réelle si elles sont disponibles ? + Proposition d'ajout d'un coût lié à la fin de vie (<i>fait par l'industriel, voir ci-dessus</i>)
Réserves émises par la HAS en lien avec	Non pas lié aux bases du SNDS

^{oo} Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, Leclercq C, Happe A, Le Nautout B, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;77:99-108

l'utilisation de ces bases	
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas lié aux bases du SNDS

Nom du produit	Sapient 3
Type d'intervention	DM
Laboratoire	Edwards Lifesciences
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Sténose aortique sévère (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI MCO et SSR 2017-2018, SNIIRAM et EGB 2007-2011 (Etude de la littérature : Schmidt, 2015 (AVC), Le Heuzey 2004 (FA), Clémenty, 2019 (stimulateur cardiaque), Philippe, 2017 (IDM) ^{pp} , DAMIR (année NR)
Date d'évaluation par la CEESP	09/03/2021
Données tirées de la base	Coûts des complications en phase chronique (AVC invalidant, FA, suivi de stimulateur cardiaque permanent, coût de suivi de l'IDM jusqu'à 1 an) et des Els issus de publications reposant sur l'exploitation du PMSI, SNIIRAM et EGB, ainsi que sur les recommandations nationales. Coût de l'hospitalisation initiale (séjour pour remplacement valvulaire hors DM en sus, séjour SSR pour réadaptation cardiaque et transfert MCO) issu du PMSI MCO et SSR 2017-2018. Frais de ré hospitalisation TAVI avec SAPIEN 3 et après chirurgie. Coût des complications, de l'état de santé par mois, des événements de long terme issus de l'analyse PMSI. Test de la représentativité de la population simulée grâce à l'étude PMSI. Estimation des complications liées à la pose de stimulateurs cardiaques (PMSI : taux de nouveau stimulateur cardiaque permanent à 20 jours). Le coût du suivi en ville (consultations, actes techniques, médicaments) a été estimé grâce au DAMIR, à la base des médicaments de l'AM et à la CCAM.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Vous mentionnez l'analyse des données du PMSI MCO dans ce cadre (page 22, paragraphe 2.4.1) : pourriez-vous préciser les GHM pris en compte et leurs coûts unitaires ? - o Ajout des caractéristiques des patients français fondées sur des données précises (ex. PMSI) et discussion de la transposabilité de la population simulée au contexte français. - o Pouvez-vous préciser les GHS pris en compte dans l'analyse

^{pp} Philippe, F., et al. "Coût des consommations de soins après un infarctus du myocarde en France : une estimation à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)." Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. Vol. 66. No. 2. Elsevier Masson, 2017

	d'impact budgétaire ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserves mineures portant d'une part, sur les coûts des séjours des patients non représentatifs des patients à faible risque chirurgical en France et d'autre part, sur le coût des aidants pris en compte uniquement dans le contexte des AVC invalidants et le choix de l'industriel sur l'intégration du coût du stimulateur cardiaque. Réserve importante sur l'absence de prise en compte des coûts des EI sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états de santé « AVC invalidant » ou « FA ».
Demande de données complémentaires en vie réelle	Pas lié aux bases du SNDS, mais des données d'efficacité comparatives et spécifiques à SAPIEN 3 après 2 ans et des données de qualité de vie sont attendues.

Nom du produit	Lutathera (177-Lu-DOTA- octréotate)
Type d'intervention	Médicament radiopharmaceutique (orphelin)
Laboratoire	Advanced Accelerator Applications
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM 2004
Date d'évaluation par la CEESP	22/05/2018
Données tirées de la base	Coût de consultation pour l'octréotide (1x/4semaines) issu de l'Open Damir (SNIIRAM), ainsi que le coût de transport moyen pour chaque injection de Lutathera et pour chaque EI entraînant une hospitalisation (Open Damir SNIIRAM + rapport de la Cour des comptes + tarifs extraits du site AMELI). Coût d'administration par voie IV / SC de l'octréotide : tarif de consultation chez un généraliste + dépassement d'honoraire moyen issu de l'Open Damir.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Pouvez-vous apporter des éléments d'informations permettant de soutenir la représentativité des patients de NETTER-1 (population simulée) par rapport aux patients à traiter en France (population d'analyse) ? - o Concernant les coûts de transports, pouvez-vous confirmer que le coût de transport (36€/aller-retour) est appliqué à chaque administration de Lutathera, à chaque administration d'octréotide injectable, à chaque survenue d'EI, ainsi qu'à chacun des examens pris en compte dans le coût de suivi ? Si c'est bien le cas, pouvez-vous justifier qu'une distance moyenne de 23,8 km soit appliquée pour chacun de ces événements ? <i>Explication de la question : Il ne semble pas évident, excepté pour l'injection de Lutathera et la gestion hospitalière des EI, qu'une telle distance en moyenne doive être parcourue. Si ce n'est pas le cas, dans la mesure où il est précisé qu'un coût de transport est appliqué à</i>

	chacun de ces évènements, des précisions sur la méthode retenue sont attendues. De façon générale il est attendu que soit précisé le détail des calculs et l'ensemble des sources et hypothèse à chaque étape de calcul, en précisant quand et comment ce coût s'applique dans le modèle. o Il est attendu que soit discutée davantage la <u>validation externe du modèle</u>, en particulier à partir de <u>données de vie réelle</u> (registres, etc.) pour valider ou discuter les résultats des bras octréotide et placebo.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre d'avoir une analyse de l'efficacité sur la population de l'indication dans son ensemble. A ce titre, les données d'ATU constituent une source d'information en vie réelle qui auraient été attendues dès le dépôt d'une primo inscription. Des données de survie globale et des données de survie comparatives avec les thérapies ciblées sont notamment attendues dans le cadre d'une demande de réévaluation. Des données sur la répartition des produits en pratique pour renseigner la place du produit en vie réelle sont également attendues.

Nom du produit	MitraClip NTR et XTR
Type d'intervention	DM
Laboratoire	Abbott Medical
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Insuffisance mitrale secondaire (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM 2013
Date d'évaluation par la CEESP	21/01/2020
Données tirées de la base	Estimation population cible : Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08%. En considérant les données INSEE 2018, le nombre de patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait estimé à environ 533 000 patients âgés de plus de 20 ans.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un échange technique avec l'industriel.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve importante : Estimation de la population cible rendue difficile en raison notamment de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et écho cardiographiques des

	patients relatives à l'indication revendiquée (grande hétérogénéité des sources utilisées pour l'estimer).
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non

Nom du produit	MitraClip TM
Type d'intervention	DM
Laboratoire	Abbott Medical
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Insuffisance mitrale (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIRAM (étude de la CNAMTS, 2012), PMSI 2011 (+ étude de Trochu et al ⁹⁹ qui est une étude française rétrospective sur 12 mois fondée sur les données PMSI de 2009-2010 dont l'objectif est d'évaluer les coûts annuels de la régurgitation mitrale chez les patients chirurgicaux et non chirurgicaux, selon la perspective de l'AM)
Date d'évaluation par la CEESP	07/04/2015
Données tirées de la base	Estimation du coût de suivi en ville des patients issus de l'observation des consommations de soins de ville des patients insuffisants cardiaques via le SNIRAM (étude de la CNAMTS, 2012 – porte sur les caractéristiques et le trajet de soins des IC du régime général). Le coût moyen par procédure a été estimé selon la perspective de l'assurance maladie ; les tarifs des GHS ont été valorisés selon le PMSI en vigueur en 2011 en les ajustant de la manière suivante : • bornes hautes et basses de durée de séjour, • les dépenses de réanimation ont été comptabilisées pour prendre en compte le nombre réel de nuits en réanimation des patients de la cohorte lyonnaise. L'estimation de la population cible et rejointe se fonde sur deux approches : – une approche par le PMSI et, – une approche à partir des données épidémiologiques. L'estimation des coûts et probabilités de ré hospitalisation (+ taux de patients réhospitalisés qui nécessitent des soins de suite) pour la stratégie MitraclipTM et la stratégie médicamenteuse est fondée sur l'étude de Trochu et al. (2013) portant sur une population de patients en insuffisance mitrale. <i>Contrairement à ce qui est précisé par l'industriel, les patients de cette étude n'ont pas été traités par MitraclipTM. Les coûts présentés sont donc les coûts moyens de ré hospitalisation des patients ayant eu une chirurgie de remplacement ou de réparation de la valve mitrale dans les 12 mois suivant l'intervention.</i> La probabilité d'être ré hospitalisé plusieurs fois dans l'année a été

⁹⁹ Trochu JN, Le Tourneau T, Obadia JF, Caranhac G, Beresniak A. Economic burden of functional and organic mitral valve regurgitation. Arch Cardiovasc Dis. 2014 S1875-2136(14)00265-4

	calculée dans le cadre d'une extraction PMSI complémentaire à la publication de Trochu et al. et réalisée par Armoiry (2013).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o Une argumentation portant sur le choix de la population du modèle en fonction des pratiques de prise en charge en France des insuffisances mitrales et notamment des patients à haut risque chirurgical est attendue. Aucune comparaison (ou discussion) n'est notamment faite avec des données issues du PMSI ou de publications françaises. - o Une discussion mériterait d'être proposée sur les différences de prise en charge susceptibles d'exister entre les patients en insuffisance cardiaque et en insuffisance mitrale ; des données de coûts portant plus spécifiquement sur des patients en insuffisance mitrale sont attendues ; si elles ne peuvent être produites, une justification paraît nécessaire (dans le PMSI, le code I340 (diagnostic CIM 10) renvoie spécifiquement à l'insuffisance (de la valvule) mitrale). <u>Autres remarques de la HAS :</u> - o Le coût moyen par procédure a été estimé à partir des tarifs des GHS et valorisé selon le PMSI en vigueur en 2011. Le code GHS utilisé pour cette estimation n'est pas précisé et des données plus récentes concernant la valorisation à partir des données du PMSI sont attendues. De plus, toutes les ressources non comprises dans le tarif et susceptibles de varier auraient dû être définies et valorisées par les auteurs. - o Pour les coûts moyens de réhospitalisation, une discussion sur les différences existantes entre les patients inclus dans l'étude de Trochu et al. et ceux des stratégies médicamenteuses et MitraclipTM présentées par l'industriel est souhaitée. De plus, une justification de la spécificité éventuelle des patients nécessitant cette réhospitalisation dans chacun des groupes est attendue. - o Les données concernant les patients en ALD pour insuffisance cardiaque sont celles de l'année 2007. Des données postérieures auraient pu être recherchées via le SNIIRAM ou le PMSI. - o La proportion de patients nécessitant des soins de suite et de réadaptation (SSR) repose sur une seule étude (Trochu et al. 2013) dont les données sont de 2009-2010. Le pourcentage retenu (24%) correspond aux patients pris en charge pour insuffisance mitrale de manière non chirurgicale (avec ou sans insuffisance cardiaque). Il aurait été intéressant de discuter de la population de patients considérés dans cette étude et d'envisager de faire varier la proportion de patients nécessitant des SSR.
Réserves émises par la	<u>Réserve importante sur la mesure et la valorisation des coûts</u> : Sous-

HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	estimation des résultats de l'analyse de coûts (absence de prise en compte des événements indésirables, aucune donnée portant sur l'impact en termes d'organisation des soins, aucune information sur la nécessité d'une formation pour pose de clip ni de discussion sur une éventuelle courbe d'apprentissage) associée à une forte incertitude sur les hypothèses de la valorisation des coûts (reposant principalement sur des patients en insuffisance cardiaque) et les sources de données (certaines publications sources utilisées sont anciennes ou non fournies).
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non

Nom du produit	Consentyx (Sécukinumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Novartis
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Psoriasis en plaques (dermatologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	SNIIRAM 2013, PMSI 2008 à 2013
Date d'évaluation par la CEESP	15/09/2015
Données tirées de la base	- o Coût du bilan initial : Un montant moyen de dépassement d'honoraires est ajouté pour les consultations avec un dermatologue (10,12 € 2013, soit 10,22 € 2015). Ce montant moyen de dépassement est estimé à partir des données du SNIIRAM permettant d'obtenir le nombre de consultations réalisées par les dermatologues en 2013 et le montant total des dépassements. + Montant moyen de déplacement ajouté à l'acte réalisé par infirmier au domicile du patient (données SNIIRAM permettant d'obtenir le nombre total d'actes infirmiers en 2013 et le montant total des frais de déplacement) - o Coût d'administration des biothérapies : Pour mesurer les ressources consommées pour l'administration, les auteurs ont réalisé une analyse du PMSI MCO 2012 en sélectionnant les séjours ayant un GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances » et en distinguant les volumes de séjours réalisés dans les établissements publics et privés - o Coût du suivi : analyse du PMSI de 2008 à 2013 en sélectionnant les séjours avec un diagnostic principal ou relié de psoriasis vulgaris (code CIM 10 L400), en excluant les séjours pour administration de chimiothérapie en séance (diagnostic CIM10 Z512 ou GHM 28Z17Z). - o Coût des Eis graves sous biothérapie : Pour mesurer les

	ressources consommées pour une hospitalisation pour un évènement indésirable grave (cancers de la peau, autres cancers, infections sévères), les auteurs ont réalisé une analyse du PMSI de 2008 à 2013 à partir des séjours des patients ayant une hospitalisation pour psoriasis (diagnostic principal ou relié L400) entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013. Les séjours pour évènement indésirable ont été sélectionnés sur la base du diagnostic principal ou relié (codés en CIM 10) pour les cancers de la peau, les lymphomes, les mélanomes, les sepsis, les tuberculoses, les pneumonies, les infections des articulations et des os et les infections urinaires. Pour les infections de la peau et des tissus mous, les séjours ont été sélectionnés sur la base de GHM cibles. - O Population simulée : les auteurs ont considéré une étude réalisée en France à partir des données du SNIIRAM sur les patients pris en charge par un traitement systémique (dont les biothérapies) pour un psoriasis modéré à sévère. Les caractéristiques en termes d'âge, de genre et de poids des patients traités en France différaient de celles des essais. Par conséquent, les auteurs ont fait une <u>analyse en scénario pour rendre compte de l'impact de ces différences sur les résultats</u> en considérant l'âge moyen et la proportion de femmes de l'étude française réalisée à partir des données du SNIIRAM. - O Les auteurs ont estimé le taux annuel d'hospitalisation pour psoriasis à partir des données du PMSI sur les patients ayant eu un premier diagnostic de psoriasis (code CIM-10 L400) sur une période de 6 ans, entre le 01/01/2008 et le 31/12/2013.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- O Concernant l'étude des données du SNIIRAM, nous n'avons pas retrouvé d'indication sur le critère de poids dans la publication citée. - O Pouvez-vous justifier le fait de ne pas prendre en compte les dépassements pour les consultations chez un chirurgien-dentiste, alors que les données du SNIR, utilisées pour valoriser le montant moyen de dépassement pour une consultation chez un dermatologue, indiquent l'existence de dépassements d'honoraires pour les chirurgiens-dentistes en 2013 ? - O Concernant les coûts d'hospitalisations pour psoriasis ou EI graves, pouvez-vous expliciter de façon précise et complète la méthode de mesure et de valorisation à partir du PMSI et de l'ENCC : a. Pouvez-vous confirmer que les ressources consommées pour une hospitalisation pour EI grave ont été mesurées à partir d'une analyse du PMSI de 2008 à 2013 portant sur les séjours des patients ayant eu

	au moins une hospitalisation pour psoriasis entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013 ? b. Suite à l'analyse du PMSI, quels sont les GHM les plus représentatifs ? c. Quels sont les volumes de séjours dans les GHM les plus représentatifs permettant de calculer un coût moyen pondéré par l'activité dans les établissements publics et privés ? d. Pouvez-vous expliciter la méthode utilisée pour le calcul des statistiques (moyenne, médiane, écart-type) à partir de l'ENCC ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	- Aucun dépassement n'est valorisé pour les consultations chez un chirurgien-dentiste, alors que les données du SNIR, utilisées pour valoriser le montant moyen de dépassement pour une consultation chez un dermatologue, indiquent l'existence de dépassements d'honoraires pour les chirurgiens-dentistes en 2013 (réserve mineure). <i>Les auteurs justifient le choix de ne pas prendre en compte de dépassement pour les consultations chez un chirurgien-dentiste par le fait que le montant de dépassement retrouvé dans le SNIR est très élevé (372€ par consultation ou acte) et correspond probablement aux dépassements appliqués lors des poses de prothèses ou d'implants dentaires. Cependant, une hypothèse moyenne aurait pu être posée en appliquant un montant moyen de dépassement ou en utilisant une autre source de données. L'impact de ce choix sur les résultats paraît cependant négligeable.</i> - Absence de prise en compte des coûts de transport pour la séance en hospitalisation de jour pour l'administration d'infliximab (réserve mineure)
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non

Nom du produit	Keytruda en asso avec Inlyta (Pembrolizumab+axitinib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	MSD
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome à cellules rénales 1L+ (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude de Maroun et al sur les données PMSI 2008-2013 du SNIIRAM + étude PMSI sur données 2018
Date d'évaluation par la CEESP	10/03/2020
Données tirées de la base	Coûts de fin de vie des patients atteints d'un cancer du rein métastatique (seuls les coûts des séjours des patients ayant eu des soins palliatifs et étant décédés à l'hôpital sont pris en compte). Coût d'acquisition des traitements de 2L : la proportion de patients accédant à une 2L de traitement peut être estimée grâce au SNIIRAM.

	Coût d'administration : Pour l'ensemble des thérapies administrées par voie intraveineuse, les coûts d'administration ont été estimés par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance (GHM 28Z07Z). Le coût de production d'un séjour pour chimiothérapie en séance est estimé à partir de l'ENC 2016, en intégrant les coûts de structure et en soustrayant les coûts des molécules facturés en sus. Le coût moyen d'un séjour est alors calculé en le pondérant par la répartition de l'activité réalisée dans les établissements publics et privés à partir des données 2018 du PMSI. Mesure et valorisation des Els : hyperglycémie (PMSI ENCC 2016), et hyponatrémie (PMSI ENCC 2015). Les données françaises disponibles permettent également de valider le choix de l'horizon temporel et de considérer un horizon d'environ 5 ans pour la 1ère ligne de traitement (dans l'étude de Maroun et al, 15% des patients n'avaient pas progressé à 36 mois).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- O Pourriez-vous valider les extrapolations de SSP et SG associées au bras sunitinib par des données de vie réelles françaises (par exemple à partir des études SANTORIN, Maroun et al, Thiery-Vuillemin et al, etc.) afin de discuter d'une surestimation possible des courbes de survie par la modélisation ? - O Pourriez-vous comparer les coûts de suivi que vous estimez aux données disponibles dans la littérature (par exemple la publication de Maroun et al) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure : Coût de suivi estimé, au mieux, à partir de l'avis de deux experts, et faible au regard des données françaises de la littérature, par ailleurs non discutées. Certains postes de consommations de ressources (soins infirmiers, dispositifs médicaux...) retrouvés dans l'étude française de Maroun et al 2017 n'ont pas été intégrés. Cette différence n'a pas été suffisamment discutée par l'industriel.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas en lien avec les bases du SNDS ni à d'autres DVR

Nom du produit	Nexplanon (Etonogestrel)
Type d'intervention	DM
Laboratoire	MSD
Motif de la demande	Renouvellement d'inscription
Aire thérapeutique	Contraception
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	EGB 2012
Date d'évaluation par la CEESP	15/09/2015
Données tirées de la	L'ensemble du modèle a été renseigné grâce à une étude EGB : la

base	population simulée (identique à la population d'analyse) est celle de l'EGB (femmes sous contraceptifs remboursables en 2012) + mise en évidence d'une population davantage susceptible d'être traitée avec Nexplanon en vie réelle, données de remboursement des stratégies thérapeutiques alternatives utilisées dans la population d'analyse, justification de l'exclusion de certains comparateurs non retrouvés dans l'EGB, estimation des probabilités de transition (<i>taux moyen de patientes ayant changé plus d'une fois de méthode contraceptive en 2012 ou ayant arrêté, probabilité de recevoir une contraception après un arrêt temporaire, de recevoir une contraception après une grossesse non intentionnelle, analyse du devenir de la grossesse selon le type de contraception utilisé au moment de la survenue de la grossesse</i>) à travers les états de santé du modèle au sein des 3 classes d'âge prédéfinies, et efficacité en vie réelle des méthodes contraceptives. <u>Taux de grossesses sous contraceptif</u> : Une analyse brute des taux de grossesse survenant sous contraception en 2012 a été réalisée à partir de l'étude menée dans l'EGB tenant compte de l'ensemble des femmes sous la contraception étudiée, quelle que soit leur antériorité sous cette contraception. <u>Note</u> : <i>L'algorithme utilisé pour identifier les grossesses dans l'EGB et estimer la date présumée de début de grossesse est celui proposé par la CNAM-TS dans une étude réalisée à partir du SNIIR-AM et du PMSI sur le risque thromboembolique des femmes sous contraceptifs oraux combinés^{rr}. Les grossesses ont été identifiées par :</i> • <i>la présence d'un séjour hospitalier (PMSI) associé à une fin de grossesse (grossesse avec accouchement, interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine)</i> • <i>ou par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en ambulatoire (SNIIRAM),</i> • <i>ou par la date de délivrance de misoprostol (Cytotec®) (SNIIRAM)</i> • <i>ou par une exonération du ticket modérateur au titre du « 6ème mois de grossesse »</i> <u>Taux de grossesse sans contraceptif</u> : estimé grâce à l'EGB (pas de remboursement de contraception), au nombre total de grossesses en France et à la proportion de grossesses survenant sous contraception. <u>Les coûts unitaires et les volumes de consommation de soins</u> ont été estimés à partir des données de consommation et de remboursement observés dans la base EGB en 2012, intégrant les restes à charge (patients et complémentaires santé). Les coûts ont été valorisés en utilisant les coûts moyens présentés au remboursement de l'assurance maladie (COC de 1ère ou 2nde génération, COC de 3ème génération, CO progestative, DIU cuivre, DIU hormonal). Lorsque
------	--

^{rr} Cnamts – DSES – DESP – COC et risque d'embolie pulmonaire et d'accident artériel – 26 juin 2013. Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI.

	plusieurs actes ou contraceptifs sont utilisés, une moyenne pondérée par les taux de recours observés dans l'EGB a été utilisée. <u>Analyse en coût par IVG évité</u> : Compte tenu de l'incertitude autour du statut contraceptif et de « l'intention » de la grossesse dans l'EGB, cette analyse permet de comptabiliser uniquement les grossesses réellement non désirées. <u>Validité externe</u> : utilisation du taux de grossesses aboutissant à une IVG et du nombre/an grâce à l'EGB.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o A combien estimez-vous la population cible des femmes concernées par cette indication (avec la part estimée des femmes non observantes à la contraception orale, et celles avec une contre-indication ou intolérantes aux contraceptifs oestro-progestatifs ou aux DIU) ? Comment expliquez-vous la faible diffusion de NEXPLANON® dans la population générale des femmes (différentiel entre population cible et population rejointe) ? - o La place de NEXPLANON® dans la stratégie contraceptive est limitée à la seconde intention. Hors contrainte inhérente à l'EGB, comment justifiez-vous que la population de l'analyse médico-économique soit constituée de l'ensemble des femmes sous contraceptifs ? - o Estimation des probabilités : D'une manière générale, le rapport et la référence à l'étude EGB ne suffisent pas à éclairer les probabilités de transition appliquées pour chacun des cycles dans le modèle. Des clarifications sont donc attendues : - Comment les taux de persistance sous contraception sont-ils intégrés dans le modèle ? Comment et sur quelle période sont calculés les taux de persistance sous contraception dans l'étude EGB ? Comment et sur quelle période sont calculés les taux d'arrêts dans l'étude EGB ? - Précisez la définition retenue pour déterminer l'arrêt de la contraception dans l'étude EGB. Dans la mesure où les probabilités d'arrêts et de modifications de la contraception issues de l'EGB sont très inférieures à celles publiées pour le NEXPLANON® et le DIU (quelles que soient les catégories d'âge), une justification de retenir ces données dans l'analyse de référence est attendue. L'incertitude entachant ces paramètres doit être estimée et d'autres sources de données doivent être testées en analyse de sensibilité. - Le devenir des grossesses par classes d'âge a été analysé à partir des données des grossesses de 2011 en raison de la non-disponibilité des données du PMSI de 2013. Le devenir des grossesses de la population étudiée des femmes sous contraceptifs en 2012 n'étant dès lors pas connu. Ce critère étant un facteur clé, quelle est la justification de retenir l'année 2012 comme période d'analyse de l'EGB ? - Précisez à partir de quelle source est-il estimé que 50% des fausses

	couches et des GEU ne donnent pas lieu à une prise en charge médicalisée dans l'EGB. - o La méthode d'identification des grossesses sous contraceptif dans l'EGB doit être clairement présentée et justifiée. Comment expliquez-vous les taux élevés de grossesse sous contraceptifs retrouvés à partir de l'EGB par rapport aux taux d'échec des contraceptifs issus de la littérature (Trussel 2011, Moreau 2007, 2009) ? Les effectifs retrouvés par tranche d'âge et par type de dispositif pouvant être faibles, pouvez-vous déterminer la précision de chaque estimation ? - o La valorisation réelle des coûts est estimée en 2012 à partir des données de l'assurance maladie. La valorisation à partir d'une seule année est-elle suffisante sachant que des fortes fluctuations annuelles peuvent être constatées sur les coûts ? - o Pouvez-vous préciser comment ont été valorisés les coûts relatifs à l'hospitalisation seule ? Quelle est la cohérence des chiffres retrouvés dans l'EGB avec le tarif des GHS ? - o Pourquoi les bornes retenues dans la DSA n'ont-elles pas été fondées sur l'intervalle de confiance des estimations des paramètres réalisées dans l'EGB ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserves mineures : ➔ Analyse des données de coût de l'EGB sur une seule année (2012) ➔ Validité externe du modèle (sous-estimation de 35% des IVG simulées par rapport à ceux constatés en France) ➔ Probabilités de transition : sous-estimation des probabilités associées aux taux d'arrêts ou de modification de contraceptifs (Absence de prise en compte de l'ancienneté de la contraception, codification non systématique des retraits pour les contraceptifs de longue durée d'action) ➔ Non prise en compte des stratégies alternatives non remboursées ➔ Population d'analyse correspondant à la population d'AMM, plus large que la population indiquée au remboursement ➔ Non-implémentation des Els dans le modèle, y compris à long terme
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas liées à des DVR

Nom du produit	Opdivo (nivolumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Cancer épidermoïde de la tête et du cou (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	Etude EGB portant sur les patients adultes incidents atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé ou métastatique sur la période allant du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2014 (coûts uniquement

	sur l'année 2013).
Date d'évaluation par la CEESP	07/11/2017
Données tirées de la base	Sur l'EGB, deux séquences de prise en charge ont été distinguées : • « période de traitement » de la date d'inclusion à la dernière chimiothérapie reçue avec des données pour 462 patients (suivi moyen 268 jours) ; • « période de fin de vie » de la dernière chimiothérapie reçue à la date de décès avec des données concernant 351 patients (suivi moyen de 144 jours). L'EGB permet d'estimer les montants portés au remboursement qui correspondent au montant complet incluant le reste à charge des patients. Un coût additionnel pondéré est appliqué une fois en post progression. - o Les chimiothérapies étant intra-GHS et toutes administrées en IV, chaque cycle est associé uniquement à un coût d'administration moyen tiré de l'étude EGB. Sur la période, une fréquence moyenne d'administrations de chimiothérapie a été observée (+ taux d'administration en HDJ et en hospitalisation complète et coûts moyens associés → une moyenne pondérée est effectuée entre ces deux modalités de prise en charge pour obtenir un coût d'administration moyen) - o Coût du suivi avant et après progression, de la biologie avant progression, Els de 1ère ligne pour les Els de grade 1-2 (Brown et al pour les grades 3/4) (coût par évènement), identification des ressources spécifiques dans l'EGB, coût de décès, coût de surveillance biologique pour le nivolumab et les thérapies standards (fréquence de la biologie/test de la thyroïde) et coûts unitaires dans Ameli - o Coût des transports remboursés : Pour les molécules dont l'administration se fait à l'hôpital, un rapport de la HAS mentionne que 36% seulement des patients en ALD cancer étaient remboursés de leur transport. Pour ces patients, l'étude EGB a été utilisée pour estimer le coût d'un aller-retour. - o En post-progression, un coût de 132,93€ par cycle est appliqué (étude EGB).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- o L'estimation du coût d'administration des traitements à l'hôpital se fonde sur l'étude EGB, pouvez-vous préciser quel est le coût selon l'ENCC et le tester s'il est sensiblement différent ? - o Pouvez-vous étayer le fait que l'étude de l'EGB est représentative de la population d'analyse (patients prétraités

	par sels de platine) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non <i>Remarque HAS : Le suivi intègre des coûts dont le lien avec la prise en charge d'un CETC n'est pas évident (soins dentaires et kinésithérapie).</i>
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , afin de permettre de corroborer les résultats l'analyse de l'efficacité et de l'analyse d'impact budgétaire dans le cadre d'une demande de réévaluation.

Nom du produit	Yervoy (ipilimumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Demande de réévaluation
Aire thérapeutique	Mélanome avancé (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR (année NR), CépiDc 2012, étude MELISSA sur le PMSI 2011-2013
Date d'évaluation par la CEESP	13/09/2016
Données tirées de la base	Taux d'utilisation des moyens de transports publics et privés pour le calcul des coûts de transports + coûts de suivi (estimation des frais techniques moyens de l'IRM cérébrale et de la tomodensitométrie, dépassement d'honoraire moyen pour les visites chez le spécialiste) issus des données DAMIR. Nombre de décès secondaires à un mélanome cutané en France en 2012 estimé grâce au CépiDc-INSERM. <u>Etude Melissa (PMSI)</u> : mesure et valorisation du coût de la prise en charge des Els, analyse des coûts de transports liés à la prise en charge du mélanome et estimation de la distance moyenne domicile-hôpital pour les patients, estimation du coût des soins palliatifs.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- Il est estimé d'après un rapport de la Cour de Comptes de 2012 que 36% des patients bénéficiaient d'un remboursement des frais de transport en 2009, ainsi 64% des patients restants dans la modélisation proposée utiliseraient les transports publics ou un véhicule privé. Cette hypothèse semble discordante avec la distribution des modes de transports issue de la base DAMIR présentée et utilisée dans l'étude MELISSA. Pourriez-vous discuter ce point ? - La valorisation des transports publics ou privés évoquée dans le point précédent (qui est appliquée pour 64% des trajets) est estimée à 4,96€ par trajet. Sauf erreur de notre part, cette valeur n'est pas détaillée dans le rapport technique ni dans l'étude MELISSA. Pourriez-vous expliciter son mode de calcul ? - En fonction des réponses apportées aux points précédents et au niveau d'incertitude qui vous semble persister autour de l'estimation des coûts de transports, pourriez-vous envisager de tester en analyse de sensibilité des variations plus

	importantes de ces coûts (supérieures à +/-20%) ? • Pourriez-vous préciser le calcul des frais techniques moyens utilisés pour estimer les coûts de suivi de l'imagerie ? • Pourriez-vous discuter des différences de coûts d'administration estimés à partir de l'ENCC et de ceux calculés dans l'étude MELISSA ? Quelle est selon vous la source la plus adaptée ? Pourriez-vous, si vous le jugez pertinent en fonction de vos réponses précédentes, tester l'une de ces deux sources en analyse de sensibilité ? • Dans les conclusions de l'étude MELISSA il est estimé que le coût de transport est compris entre 165 et 180€ par séjour. Pourriez-vous argumenter le choix de la valeur de 165,35€ dans le rapport technique ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve mineure sur les coûts de transports : incohérences et erreurs dans le calcul, sous-estimation, mais sans impact sur les résultats. Réserve mineure : Estimation des dépassements d'honoraires peu réaliste.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non

Nom du produit	Opdivo (nivolumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Mélanome avancé (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR 2013, étude MELISSA sur le PMSI 2011-2013, CépiDc 2012
Date d'évaluation par la CEESP	13 janvier 2016
Données tirées de la base	L'industriel a eu recours aux données DAMIR permettant d'estimer la répartition des différents modes de transport utilisés en 2013. Le PMSI a permis d'estimer les coûts d'administration par voie IV. L'étude MELISSA sur le PMSI avait pour objectif principal d'estimer le coût moyen par patient-année des hospitalisations liées au traitement de leur mélanome avancé ou métastatique ; coût stratifié selon l'état pré-progression ou post-progression. Cette étude permettait également de calculer le coût moyen d'administration des patients traités par ipilimumab, fotémustine et autres chimiothérapies. Nombre de décès secondaires à un mélanome cutané en France en 2012 estimé grâce au CépiDc-INSERM.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec	• Seule la part remboursée des coûts de transport des patients en ALD semble prise en compte. Aucune justification n'est

l'utilisation de ces bases	apportée concernant le reste à charge des patients. Pouvez-vous préciser si en analyse de référence le coût post-progression comprend d'autres coûts de suivi que ceux relatifs aux coûts des soins palliatifs ? Le cas échéant, veuillez préciser la part liée aux coûts de suivi et la part liée aux coûts des soins palliatifs.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Pas en lien avec les bases du SNDS, mais <u>réserve mineure liée au manque de discussion sur la validité des résultats du modèle par rapport aux DVR.</u>
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non pas explicitement lié à des DVR

Nom du produit	Tegsedi (inotersen)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	AKCEA Therapeutics
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Amylose à transthyrétine héréditaire (maladie rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR (année NR)
Date d'évaluation par la CEESP	14 mai 2019
Données tirées de la base	Coût des consultations médicales + honoraires et nombres de consultations pour les auxiliaires médicaux estimés à partir des données de l'Open-DAMIR.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Un recueil de données en vie réelle est attendu sur la tolérance, la qualité de vie et l'efficacité à long terme d'inotersen, notamment en termes d'évolution des patients selon les stades FAP, permettant d'estimer les probabilités de transition du modèle médico-économique développé par l'industriel.

Nom du produit	Imbruvica (ibrutinib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Janssen-Cilag
Motif de la demande	Renouvellement d'inscription
Aire thérapeutique	LLC (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base	DAMIR (année NR), PMSI 2013 + 2014

utilisée(s)	
Date d'évaluation par la CEESP	14 juin 2016
Données tirées de la base	Dépassements d'honoraires moyens pour les consultations chez le médecin généraliste et l'hématologue (DAMIR). Coût administration IV et transport estimés grâce au PMSI, ENC et rapport de la Cour des comptes 2012 : « <i>Les séjours associés à l'administration d'une chimiothérapie sont identifiés dans la base PMSI 2013 publique-privée à partir des codes Z511 (chimiothérapie pour tumeur) en diagnostic principal et C911 (LLC) en diagnostic associé. Ils sont valorisés par l'ENCC 2012 public, en excluant les coûts de structure et les médicaments ou dispositifs en sus</i> » Le taux de patients de l'essai en 1ère rechute, part des patients en L2 parmi les patients LLC en R/R basés une analyse PMSI 2014.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Non, le recueil de DVR n'est pas clairement demandé

Nom du produit	Takhzyro (lanadelumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Shire France
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Angio-oedèmes héréditaires (maladie génétique rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR (année NR), PMSI MCO 2009-2017
Date d'évaluation par la CEESP	15/10/2019
Données tirées de la base	Utilisation du DAMIR pour le coût associé au suivi médical en cas de crise : Taux de traitements utilisés en SC et en IV, majoration moyenne/visite pour l'administration d'un traitement SC et IV, valorisation des visites aux urgences (avec forfait ATU) / des consultations médicales (avec dépassement d'honoraires). Utilisation du PMSI pour l'estimation d'une surmortalité liée aux crises d'AOH.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve importante : Hypothèse de surmortalité associée aux crises non corroborée de manière robuste, et estimation incertaine du taux de surmortalité (impact important sur le RDCR).

Demande de données complémentaires en vie réelle	Des données de vie réelle sont attendues pour valider l'estimation par le modèle du nombre et de la sévérité des crises sous Takhzyro®. Des études sont également attendues afin de corroborer, en conditions réelles d'utilisation, la surmortalité liée aux crises d'AOH et l'impact du nombre et de la sévérité des crises sur la qualité de vie. Des données sur les conditions réelles d'ajustement des doses (délai avant ajustement et pourcentage de patients concernés) sont nécessaires. <i>A titre informatif, il est noté que dans le cadre de la période post-ATU, un protocole d'étude observationnelle (SERENITI) est en cours de préparation, afin de recueillir prospectivement des données d'efficacité et de tolérance en condition réelle de traitement et de suivi des patients en France, dont les principaux objectifs sont :</i> - évaluer l'efficacité de Takhzyro® sur la survenue de crises d'AOH ; - décrire l'utilisation de Takhzyro® (incluant la description de la population rejointe, les schémas d'ajustement des doses), le taux de rétention du traitement, l'efficacité de Takhzyro® sur des mesures cliniques complémentaires et des échelles de qualité de vie; - évaluer la tolérance de Takhzyro® ainsi que l'utilisation des ressources de soins.
---	---

Nom du produit	Spinraza (nusinersen)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Biogen France
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Amyotrophie spinale (maladie rare)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR (2014), PMSI (2014-2015)
Date d'évaluation par la CEESP	12/12/2017
Données tirées de la base	Valorisation des consultations, des soins auxiliaires et des coûts de fin de vie grâce à l'Open DAMIR (+ avis d'experts, LPP et données de la littérature). PMSI utilisé pour mesurer les coûts hospitaliers (puis valorisation avec ENC 2014) et identifier les différentes fréquences de prises en charges en soins palliatifs → identification des patients atteints de SMA Type I et de type II à partir d'un algorithme décisionnel fondé sur la CIM 10 puis valorisation de l'ensemble des séjours hospitaliers rattachés à ces patients à travers le chaînage des données PMSI MCO, HAD et SSR de 2014-2015.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pouvez-vous discuter de la pertinence de la pondération public/privé au regard de la pratique attendue pour l'administration de ce traitement ?
Réserves émises par la HAS en lien avec	Non

l'utilisation de ces bases	
Demande de données complémentaires en vie réelle	Compte tenu de l'incertitude associée à l'extrapolation des résultats de santé, des <u>données de plus long terme et en pratique courante</u> sont attendues afin de soutenir les hypothèses formulées et documenter l'ensemble des résultats à prendre en compte. En particulier sont attendues des données : ▪ sur l'espérance de vie chez les patients français de type I et sur l'impact de l'introduction du nusinersen sur la prise en charge par ventilation assistée ; ▪ sur l'effet à long terme du traitement, en particulier sur la poursuite et le maintien de l'acquisition de capacités motrices pour les types I et II ; ▪ sur la qualité de vie pour les patients atteints de SMA de type I et II ; ▪ sur la durée de traitement en vie réelle ; ▪ sur les consommations de soins des patients ; ▪ sur le nombre de patients traités par le nusinersen correspondant aux différents types de SMA.

Nom du produit	Keytruda (pembrolizumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	MSD France
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Carcinome urothélial (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR 2015, EGB 2013, PMSI 2013-2014
Date d'évaluation par la CEESP	10 juillet 2018
Données tirées de la base	Volume consommé et coût unitaire de transport A/R : % de trajets remboursés tiré de l'EGB, montant et type de transport issus du DAMIR. Actes de biologie entrant dans le coût de suivi : DAMIR, NABM, AMELI. Coût des consultations entrant dans le coût de suivi : EGB 2013. Estimation du coût lié à la constipation (EI) grâce au DAMIR. Estimation de la population cible + répartition public/privé des administrations IV en HJ (valorisation avec l'ENCC 2015) + mesure des ressources consommées liées à l'hyponatrémie et à l'infection du tractus urinaire (EIs) à partir de données issues du PMSI.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Le chiffre de 1 934 patients est estimé sur des données 2013-2014. Il est donc attendu que l'estimation de la population cible en 2018 tienne compte du taux de croissance de 1% par an.
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non

Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui pour obtenir les caractéristiques des patients français , la durée de traitement chez les patients longs répondeurs et la durée de survie à long terme sous chimiothérapie en France.
---	---

Nom du produit	Tafinlar + Mekinist (dabrafenib+trametinib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Novartis
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Mélanome (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR 2017, PMSI 2016
Date d'évaluation par la CEESP	14 mai 2019
Données tirées de la base	Estimation d'un coût moyen de transport grâce aux données du DAMIR (en fonction du mode de transport), estimation du coût d'une consultation pour examen clinique complet (avec dépassement d'honoraires), d'un examen d'imagerie TEP, d'un scanner cérébral et thoraco abdomino pelvien avant initiation d'un traitement adjuvant + coût de suivi du patient (consultations, échographies, imagerie). Coût moyen de la récurrence locorégionale, de la pyrexie (EI) et des soins palliatifs : estimés à partir des données du PMSI et valorisés par l'ENC 2015 (identification de 746 séjours pour mélanome). Estimation des répartitions de traitements après récurrence : estimé à partir du PMSI et des données de l'INCA au sein de la classe des immunothérapies. Coût d'administration des chimiothérapies : Le nombre de séjours et la répartition entre les établissements publics et privés proviennent des bases du PMSI MCO de 2017.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- Concernant la mesure et la valorisation de l'administration des thérapies administrées par voie IV, il semblerait qu'il y ait une inversion sur le nombre de séjours entre les établissements à statut privé et public. Pourriez-vous corriger ce point ? - Compte tenu de la perspective retenue, pourriez-vous prendre en compte les dépassements d'honoraires associés aux consultations et examens de suivi de la maladie et de suivi spécifique aux traitements ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Afin de mieux connaître l'apport d'un traitement adjuvant suite à la résection complète, certaines <u>données en condition réelle d'utilisation</u> sont nécessaires : - données de survie sans récurrence et survie globale ; - proportion de patients en rémission durable ; - distribution des traitements de la récurrence à distance (stade

	métastatique) compte tenu du traitement adjuvant actif administré L'intérêt de positionner l'association dabrafenib+trametinib chez les patients les plus à risque de récurrences précoces (stade IIIC) est à valider et à mettre au regard de l'efficacité qui sera observée en pratique dans ce sous-groupe (tant en termes d'efficacité relative par rapport à ses comparateurs compte tenu du mécanisme d'action de l'association dont l'efficacité est plus rapide à court terme, que de récurrences évitées en termes de coûts et de qualité de vie).
--	--

Nom du produit	Tecartus (cellules autologues CD3+ transduites anti CD19)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	GILEAD
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Lymphome à cellules du manteau (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	DAMIR 2019, PMSI (année NR)
Date d'évaluation par la CEESP	8 juin 2021
Données tirées de la base	Estimation du coût des consultations médicales spécialisées chez un hématologue dans l'état pré-progression grâce au DAMIR. Estimation des coûts d'administration des traitements (différentes étapes) et des coûts de fin de vie grâce à l'identification de plusieurs GHM d'intérêt. Els de grade 3/4 inclus dans les GHM liés à la chimiothérapie de conditionnement et à l'injection.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	- Pourquoi le GHM « autogreffes de CSH » 27203Z n'a-t-il pas été utilisé pour le coût de l'administration de Tecartus ? - Le coût associé à la fin de vie semble surestimé. Pourquoi ne pas avoir pris en compte le coût valorisé en fonction d'autres lieux de décès (SSR et HAD) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Réserve importante : probable sous-estimation des coûts associés à Tecartus, liée à une incertitude sur les postes de coûts spécifiques au parcours patients (exemple : non-intégration des coûts de la phase pré-aphérèse, surveillance post-administration, transports domicile-centre qualifié)
Demande de données complémentaires en vie réelle	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie et l'impact de Tecartus sur la prise en charge des patients, des données d'utilisation en vie réelle sont attendues sur l'ensemble des patients éligibles au traitement et ceux effectivement traités en France. Ce recueil de données pourrait être issu d'un registre commun aux CAR-T, DESCAR-T (Yescarta et Kymriah) dans la perspective d'une réévaluation de ce produit. Une vigilance doit être portée à ce que les données récoltées pour le Tecartus puissent être comparées aux données disponibles pour les autres comparateurs, en termes de critères d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance.

Annexe 2: Analyse d'avis économiques de la CEESP mentionnant uniquement l'utilisation de données du PMSI et/ou du CépiDc parmi les bases du SNDS

Nom du produit	LIBTAYO (cémiplimab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Sanofi
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI 2020
Date d'évaluation par la CEESP	14 décembre 2021
Données tirées de la base	Coûts d'administration des traitements en IV et de fin de vie : Le coût complet hors structure des chimiothérapies pour tumeur en séances (GHM : 28Z07Z) de l'ENC MCO 2018 pour le secteur public et le secteur privé a été pris en compte. Les données 2020 du PMSI sont utilisées pour estimer la répartition public/privé et calculer un coût moyen pondéré . L'estimation a été actualisée afin d'obtenir un coût en euros 2021 à partir des indices de prix à la consommation (IPC) des services de santé publiés par l'INSEE (base 2015) pour l'ensemble des ménages en France métropolitaine.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter : – L'efficacité relative entre le cemiplimab et le pembrolizumab ; – L'estimation des scores d'utilité des patients via le questionnaire EQ-5D-5L.

Nom du produit	BLINCYTO (blinatumomab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Amgen
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	LAL B (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI 2018
Date d'évaluation par la CEESP	14 décembre 2021

Données tirées de la base	Coût d'administration du blinatumomab : Volumes public/privé tirés du PMSI + valorisation du changement de poche en HDJ Coût d'administration de l'HC3 : volume et valorisation grâce au PMSI Coût de la greffe : volume et valorisation du prélèvement de CS, de l'allogreffe et de la réaction du greffon contre l'hôte Coût des traitements ultérieurs : valorisation de la chimiothérapie (analyse de référence)
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	<i>En accord avec le guide HAS, veuillez appliquer l'Indice annuel des prix à la consommation des biens et services de santé (et non le 06 : Santé), disponibles sur le site de l'INSEE ou de justifier que le changement de source n'a pas d'impact attendu.</i>
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des DVR, notamment pour documenter les données d'efficacité et de tolérance à moyen terme , les données de qualité de vie chez les enfants atteints de LAL selon les stades de la maladie et les traitements reçus, les données sur l'impact organisationnel du produit, en particulier pour informer le retour à domicile et le temps de « répit psychologique » avant greffe au domicile du patient.

Nom du produit	Optune (en association avec le témozolomide)
Type d'intervention	Dispositif médical
Laboratoire	Novocure
Motif de la demande	Primo-inscription
Aire thérapeutique	Glioblastome (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI 2020
Date d'évaluation par la CEESP	13 avril 2021
Données tirées de la base	Coût des hospitalisations (incluant les Eis) dans l'AIB : estimés à partir des données PMSI de l'ATIH et de publications (tarifs en vigueur en 2020).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pas sur l'utilisation du PMSI <i>Note : Il est attendu une présentation et une discussion de toutes les données disponibles sur l'utilisation du dispositif en vie réelle, en insistant sur les potentielles différences qu'engendrerait le suivi en pratique courante versus le suivi dans l'essai sur l'utilisation du dispositif par les patients.</i>
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter : – La nature et la qualité des services dispensées par Novocure dans le cadre du suivi du patient .

	– Les indicateurs permettant de mesurer l’accessibilité et la qualité des prestations rendues. – L’adhésion au traitement en pratique courante de soins par le patient et l’impact du traitement sur les aidants. – La prestation de service dispensée par Novocure, notamment sur l’accès aux soins et la couverture territoriale. – La transposabilité des données de qualité de vie à la totalité des patients traités par Optune. – La survie à long terme des patients et la proportion de patients considérés comme guéris.
--	--

Nom du produit	CoreValve Evolut R et Evolut PRO
Type d’intervention	Dispositif médical
Laboratoire	Medtronic
Motif de la demande	Demande de modification des conditions d’inscription
Aire thérapeutique	Sténose aortique sévère symptomatique (cardiologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	PMSI (données à partir de 2010)
Date d’évaluation par la CEESP	11 mai 2021
Données tirées de la base	Parts de marché pour l’AIB : Pour les années 2 à 5 (2022 à 2025), une croissance de marché inspirée de la croissance observée du marché des TAVI (tous industriels confondus), retrouvée dans le PMSI à partir des données de ScanSanté, à partir de 2010, lors de l’arrivée de TAVI sur le marché, a été appliquée.
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l’utilisation de ces bases	- o Pouvez-vous intégrer des données (ex. des extractions issues du PMSI ou d’autres sources de données) portant sur la transposabilité de la population simulée (population incluse dans l’essai Evolut Low Risk) à la population française et au contexte français de la prise en charge de la pathologie étudiée ? Une discussion sur la comparaison des caractéristiques des patients à l’inclusion est attendue, notamment en termes de comorbidités (IMC, diabète, etc.). - o La répartition des coûts entre le secteur privé et le secteur public repose sur celle des interventions TAVI et chirurgie dans le PMSI (qui ne concernent a priori pas les patients à faible risque chirurgical à ce jour). Pouvez-vous discuter de cette répartition et serait-il envisageable de réaliser des analyses de sensibilité fondées sur des scénarii de répartition différents ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l’utilisation de ces bases	• <u>Réserve importante sur l’estimation des parts de marché</u> : la période sur laquelle les données du PMSI ont été recueillies pour définir les parts de marché et leur évolution, les patients concernés par les TAVI sur cette période (patients contre-indiqués à la chirurgie) et l’absence d’information sur la répartition des parts de marché entre les TAVI (autres que

	CoreValve Evolut R/PRO et SAPIEN 3) intégrés au modèle à partir de 2023 induisent une forte incertitude sur cette estimation. • <u>Réserve mineure sur la population simulée</u> : absence de discussion sur l'incertitude liée à la transposabilité des caractéristiques de l'essai Evolut Low Risk à celles de la population française, notamment en termes d'éventuelles comorbidités.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Pas directement lié aux bases, mais des données de QoL tenant compte de la survenue des AVC et un recueil des Els au-delà de 2 ans sont attendus.

Nom du produit	Opdivo (nivolumab)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	BMS
Motif de la demande	Extension d'indication
Aire thérapeutique	Traitement adjuvant du mélanome (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base utilisée(s)	CépiDc (<i>étude INVS « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Mélanome de la peau » ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. 30 janvier 2008</i>)
Date d'évaluation par la CEESP	16/04/2019
Données tirées de la base	Population cible : L'étude INVS 2008 permet d'estimer un taux de croissance moyen annuel de 2,2% de la population cible, ce taux est appliqué à la population estimée pour aboutir à l'estimation de la population cible considérée dans l'AIB (données d'incidence).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	Pouvez-vous expliciter davantage l'estimation de l'évolution de l'incidence annuelle du mélanome (source initiale, justification du choix et méthode d'estimation) ?
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	RDCR invalidé par la CEESP, mais pas de réserve liée à l'utilisation du CépiDc.
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui , des données de vie réelle sont attendues pour documenter au mieux les séquences de traitements en tenant compte de l'impact du traitement adjuvant sur la distribution et l'effet des traitements en cas de récurrence.

Nom du produit	Zydelig (Idelalisib)
Type d'intervention	Médicament
Laboratoire	Gilead sciences
Motif de la demande	Demande de réévaluation
Aire thérapeutique	Leucémie lymphoïde chronique et lymphome folliculaire (oncologie)
Base(s) utilisée(s) et année de la base	PMSI MCO 2015 - CépiDc 2012

utilisée(s)	
Date d'évaluation par la CEESP	16/05/2017
Données tirées de la base	Coûts associés à la fin de vie : % des patients décédés en soins palliatifs estimé avec données ATIH et CépiDc 2012, coût associé extrait de l'ENCC 2013 pour les établissements publics. Lieu de la prise en charge : Non prise en compte des coûts dans le secteur privé justifiée par une prise en charge de la LLC en France à 90% dans le secteur public (sources : PMSI MCO 2015 et étude de marché présentée par l'industriel).
Question(s) de la HAS lors des échanges techniques en lien avec l'utilisation de ces bases	La valorisation des coûts est fondée sur une prise en charge hospitalière publique. Pouvez-vous documenter la répartition des hospitalisations pour LLC en France entre les secteurs privés et publics et discuter de l'impact du choix opéré sur les résultats simulés ? <i>(l'industriel a répondu, voir ci-dessus)</i>
Réserves émises par la HAS en lien avec l'utilisation de ces bases	Non
Demande de données complémentaires en vie réelle	Oui, une mise à jour de l'évaluation économique intégrant des données comparatives en vie réelle et l'ensemble des comparateurs pertinents est attendue. <i>Remarque : Malgré la demande de la CEESP dans son avis du 7 avril 2015, l'industriel n'a pas fourni d'évaluation fondée sur des données comparatives en vie réelle : les données cliniques alimentant le modèle soumis pour cette réévaluation proviennent de l'analyse finale de l'essai clinique pivot (alors que la première évaluation de la CEESP était fondée sur une analyse intermédiaire de ces données).</i>

Annexe 3: Définition des différents types de biais les plus fréquemment rencontrés dans les études de vie réelle

Type de biais	Définition
---------------	------------

Biais de sélection	Les biais de sélection résultent de la façon dont les sujets ont été inclus dans l'étude et ont été suivis. Ils interviennent au moment de la constitution de l'échantillon et aboutissent à un manque de représentativité de l'échantillon d'étude par rapport à la population cible (le biais de représentativité est donc lié aux biais de sélection). Certains biais sont des sous-catégories de ce biais de sélection : • Le « healthy worker effect » : les sujets exerçant une activité professionnelle sont souvent en meilleure santé que celle de la population générale. En effet, les travailleurs sont les individus qui sont capables d'exercer une activité professionnelle. Par ailleurs, dans une entreprise, où les sujets sont exposés à certaines substances particulières, seuls ceux ne présentant pas de facteurs de risque vont être embauchés et seuls ceux ayant une certaine « résistance » aux conditions de travail vont rester dans l'entreprise : les personnes ayant développé des troubles/symptômes auront tendance à quitter leur emploi. • Biais de déplétion des susceptibles : il est lié aux traitements passés des patients éligibles à l'étude et il concourt à surestimer le bénéfice d'un traitement ou à en sous-estimer le risque. Les patients ayant pris le traitement d'intérêt par le passé et l'ayant arrêté (par exemple pour cause d'effet indésirable ou d'un manque d'efficacité) ne seront pas comptabilisés comme « exposés » au traitement en question au début de l'étude. En d'autres termes, la cohorte théorique des patients exposés au traitement d'intérêt s'est « vidée », au fil du temps, des patients pour qui le traitement n'était pas adapté.
Biais d'indication	Le biais d'indication survient lorsque le médicament est prescrit chez des patients à risque plus faible ou plus élevé de présenter l'évènement, ou plus ou moins susceptibles de recevoir un médicament.
Biais de confusion	La présence d'un facteur de confusion (facteur C) va biaiser les mesures d'association du facteur de risque ou d'exposition (facteur E) à la maladie M (ou autre facteur d'intérêt). Pour qu'un tiers-facteur soit facteur de confusion, il faut : • qu'il soit associé à la maladie (indépendamment de l'exposition) ; • qu'il soit associé à l'exposition (indépendamment de la maladie) ; • qu'il ne soit ni une conséquence de E, ni une conséquence de M (il ne doit pas être une étape dans la chaîne causale entre le facteur E et la maladie M, sinon c'est un facteur intermédiaire). Sa non-prise en compte peut biaiser l'estimation des mesures d'association entre l'exposition et la maladie (RR, OR).
Biais de classement	Ce biais peut être nommé biais de classement, biais d'information ou biais de mesure selon les sources. Le biais d'information provient d'une erreur de classification des sujets, qui peut affecter aussi bien l'exposition que la maladie ou tout autre critère de jugement ou variable recueillie au cours de l'étude. L'erreur de classification peut résulter d'un instrument de mesure défectueux

	ou d'un cadre d'observation inadéquat (variation dans la façon dont les paramètres sont obtenus et recueillis selon le groupe d'appartenance du sujet). De simples erreurs aléatoires de mesure (défaut de précision) ne sont pas susceptibles d'entraîner de biais de mesure si elles sont de même amplitude dans les groupes comparés. Ce biais peut être différentiel ou non différentiel : • Il est <u>différentiel</u>, si l'erreur systématique de classification concernant l'exposition (ou la maladie) diffère entre les sujets malades et non malades (ou entre les exposés et les non-exposés). • Il est <u>non différentiel</u>, si l'erreur systématique de classification est identique chez les sujets malades et non malades (ou les exposés et les non-exposés) En présence de biais différentiel, l'OR (ou le RR) estimé peut être diminué ou augmenté par rapport à sa vraie valeur. Certains types de biais sont des sous-catégories de ce biais de confusion : • Le biais de mémorisation, qui survient lorsque les souvenirs que les sujets peuvent avoir d'une exposition diffèrent d'un groupe à l'autre. Un sujet malade aura plus tendance à rechercher dans son passé une exposition antérieure à un facteur d'exposition potentiel qu'une personne en bonne santé et il peut donc se sentir plus concerné par l'étude. Les réponses obtenues risquent d'être erronées et l'exposition pourra donc être minimisée ou à l'inverse exagérée selon que l'on présente ou pas la maladie. Ce biais risque donc de fausser l'estimation des mesures d'association. • Le biais de déclaration : Un sujet interrogé, en particulier sur des sujets sensibles peut inconsciemment orienter ses réponses pour « plaire » à l'observateur ou a tendance à répondre selon les normes sociales en vigueur et donc à sous-déclarer des comportements réprouvés par la société. • Biais de subjectivité lié à l'observateur (« observer/ interviewer bias ») : l'observateur, lorsqu'il est informé du statut exposé/non exposé (ou malade – non malade), de la personne qu'il interroge risque inconsciemment de suggérer les réponses données ou d'en interpréter le sens.
Biais d'attrition et données manquantes	Un biais d'attrition peut survenir quand des individus randomisés sont écartés de l'analyse. Les sujets inclus, mais non analysés correspondent soit à des perdus de vue, soit à des données manquantes, ce qui rend dans les 2 cas le critère de jugement manquant. On parle de valeur manquante lorsqu'il n'y a pas d'observation pour une variable donnée pour un individu donné. Elles peuvent être de plusieurs types : • Missing At Random (MAR) : les données sont manquantes de façon aléatoire, c'est-à-dire que le mécanisme de non-réponse ne dépend pas des données observées ou non observées. • Missing Not At Random (NMAR) : les données ne sont pas manquantes de façon aléatoire, c'est-à-dire que les raisons pour lesquelles les données sont

	manquantes dépendent des données manquantes en elles-mêmes. L'imputation regroupe les méthodes utilisées pour remplacer les données manquantes : il en existe plusieurs types tels que l'imputation par la moyenne, par tirage conditionnel, par analyse factorielle...
--	--

Sources : fad.univ-lorraine.fr (consulté le 31 juillet 2022), guide HAS sur l'utilisation des EVR pour l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux (juin 2021).

Annexe 4: Résumé des recommandations du NICE pour la planification, la réalisation et le rapport d'études de vie réelle

Stade de l'étude	Éléments clés
Planification	• Définir clairement la question de recherche, y compris, le cas échéant, les définitions des critères d'inclusion de la population, les interventions, les résultats et l'estimation de la quantité cible • Planifier l'étude de façon prospective et rendre les protocoles accessibles au public • Choisir des données de provenance fiable, de qualité et de pertinence suffisantes pour répondre à la question de recherche • Justifier la nécessité de recueillir davantage de données primaires, en évaluant le fardeau imposé aux patients et aux professionnels de la santé par rapport à la valeur des données supplémentaires • Utiliser les données conformément au droit local, aux processus de gouvernance, aux codes de pratique et aux exigences du propriétaire des données
Réalisation	• Utiliser un plan d'étude et des méthodes statistiques appropriés à la question de recherche, en tenant compte des principaux risques de biais • Utiliser une analyse de sensibilité et/ou des biais pour évaluer la robustesse des études par rapport aux principaux risques de biais et au processus de traitement des données (préparation pour l'analyse incluant le chaînage, le nettoyage, la transformation et la sélection) ou aux décisions analytiques • Assurer l'assurance de la qualité pour garantir l'intégrité et la qualité de l'étude
Rapport	• Établir des rapports suffisamment détaillés sur la conception de l'étude et les méthodes d'analyse pour permettre aux chercheurs indépendants de bien comprendre ce qui a été fait et pourquoi, d'évaluer l'étude de façon critique et de la reproduire • Les rapports devraient également couvrir : ○ La provenance, la qualité et la pertinence des données ○ La conservation des données ○ L'attrition des patients des données initiales aux analyses finales

	- o Les caractéristiques des patients (y compris les données manquantes), les détails du suivi global et des principaux groupes de population - o Les résultats de toutes les analyses planifiées et réalisées (indiquant clairement les analyses qui n'ont pas été planifiées) - o L'évaluation du risque de biais et de la transposabilité à la population cible
--	--

Source : « Real-world evidence framework », NICE, publié le 23 juin 2022.

Annexe 5 : Liste des recommandations de l'avis 130 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) sur les données massives en santé

Liste des recommandations	Description synthétique
n°1	Toute personne a droit à une information compréhensible, précise et loyale sur le traitement et le devenir de ses données , que son consentement soit ou non requis. Cette information, dont l'application effective doit pouvoir être évaluée, est adaptée à chaque contexte et actualisée. Elle doit en outre être aisément accessible , particulièrement lorsqu'elle s'adresse aux personnes les plus vulnérables, qui doivent recevoir, directement ou par l'intermédiaire de leurs représentants légaux le cas échéant, les incitations appropriées pour leur permettre de faire usage de leurs droits.
n°2	Compte tenu du rythme particulièrement important des innovations scientifiques et technologiques et des évolutions qu'elles déterminent dans le recueil et l'exploitation des données relatives à la santé, le CCNE estime qu'il est nécessaire d'évaluer périodiquement la mise en œuvre effective des dispositifs juridiques , afin de vérifier le maintien dans le temps de l'efficacité du système de protection des données personnelles qu'ils instaurent.
n°3	Dans ce contexte très évolutif, il est nécessaire de mener une réflexion sur la notion de consentement au recueil et au traitement de données massives dans un champ où prévaut l'hétérogénéité des acteurs et l'évolutivité des pratiques. Cette réflexion devrait porter sur l'objet du consentement, ainsi que sur les modalités de son recueil, afin d'assurer durablement l'équilibre entre le respect des droits des personnes et la dynamique des usages. Cette réflexion devra nourrir le débat public sur les recommandations éthiques et permettra l'actualisation périodique de la loi.
n°4	La pertinence des décisions qui sont prises dans un parcours de soin à l'aide du traitement algorithmique de données massives repose sur la qualité de ces données , sur l'absence de biais dans leur sélection et sur la rigueur de la méthodologie utilisée pour leur traitement. Le CCNE estime que les résultats obtenus ne peuvent être évalués et validés que par une garantie humaine ,

	condition d'une responsabilisation des acteurs. Cette garantie devrait être assurée par des instances indépendantes de contrôle. En matière de recherche, il est nécessaire de préserver la diversité génétique des titulaires des données lors de la sélection des données traitées afin que les résultats obtenus ne soient pas faussés par une insuffisante représentation des populations non européennes.
n°5	Le CCNE estime que les professionnels de santé doivent bénéficier, lors de leur formation initiale et tout au long de leur carrière, d'une formation adaptée aux technologies numériques, aux principes éthiques qui régissent le recueil et le traitement des données, aux moyens à mettre en œuvre pour les respecter, et aux risques de biais qui résultent de leur non-respect. Les experts de la gestion et de l'analyse des données massives (data scientists), ainsi que les chercheurs , doivent être suffisamment avertis des questionnements éthiques que soulèvent ces technologies pour pouvoir assurer efficacement la protection des droits fondamentaux et des libertés individuelles.
n°6	La multiplication de sites et d'applications qui donnent, hors parcours de soin, des conseils pour améliorer l'hygiène de vie et le bien-être, pose la question de la rigueur avec laquelle ils recueillent, interprètent et traitent des données relatives à la santé. Le CCNE considère que ces sites et applications doivent pouvoir être évalués ainsi que la qualité de l'information délivrée aux utilisateurs , afin d'éviter que certaines démarches insuffisamment rigoureuses ne puissent avoir des conséquences négatives sur le comportement et la santé des personnes.
n°7	Le CCNE rappelle que la confiance qui est au cœur de la relation de soin nécessite la préservation d'une relation personnelle directe entre le professionnel de santé et le patient . Celui-ci ne saurait être réduit à un ensemble de données à interpréter, rendant inutiles son écoute et la prise en compte de son vécu. Aussi utile qu'elle puisse être pour aider au diagnostic et guider le traitement, la « donnée » ne saurait remplacer le dialogue. Bien au contraire, l'utilisation par le professionnel de santé des technologies récentes doit aussi avoir pour but de libérer du temps pour l'écoute et l'échange en simplifiant le recueil des informations pertinentes. Elle devrait permettre au patient de devenir davantage l'acteur de son parcours de soin en lui permettant une appropriation de ses données, condition d'une attitude pleinement responsable.
n°8	L'avènement d'une médecine de précision est de nature à favoriser d'importants progrès pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. Mais l'individuation du risque qu'il implique peut porter atteinte à la mutualisation dans les mécanismes de financement de la santé . Il contient ainsi le risque d'une dérive vers un profilage de nature discriminatoire, notamment pour des raisons économiques. Le CCNE estime nécessaire que les acteurs de santé se montrent particulièrement vigilants pour la

	préservation de nos valeurs d'égalité, d'équité et de solidarité.
n°9	Le CCNE insiste sur la nécessité de veiller à ce que les personnes qui n'ont pas accès aux technologies du numérique , par exemple pour des raisons économiques ou de difficulté à comprendre leur mode de fonctionnement, bénéficient, comme les autres, des avancées dans le domaine de la santé et ne subissent ni pénalisation ni discrimination dans leur accès aux soins.
n°10	Face au défi technologique que posent, pour la souveraineté nationale et européenne, le stockage, le partage et le traitement des données massives dans le domaine de la santé, le CCNE préconise le développement de plateformes nationales mutualisées et interconnectées . Ouvertes selon des modalités qu'il faudra définir aux acteurs publics et privés, elles doivent permettre à notre pays et à l'Europe de préserver leur autonomie stratégique et de ne pas perdre la maîtrise de la richesse que constituent les données, tout en privilégiant un partage contrôlé qui est indispensable à l'efficacité du soin et de la recherche médicale. Le CCNE souligne la nécessité d'un important effort de recherche scientifique afin de pouvoir assurer, avec un haut niveau de compétence, une évolution technologique du traitement des données dans le respect des principes éthiques.
n°11	Le CCNE estime qu'en matière de recherche l'impératif éthique doit être adapté à chaque situation particulière, de manière à justifier une relation de confiance entre les titulaires des données et ceux qui ont accès à ces données et qui les traitent. Il est essentiel que le titulaire des données soit informé des modalités par lesquelles l'autorité de contrôle assure sa fonction de tiers de confiance. Doit ainsi être assurée une triple exigence éthique : (1) une évaluation rigoureuse et transparente de la pertinence des recherches justifiant l'accès aux données, qui doivent contribuer, au bénéfice de tous, à un enrichissement des connaissances dans le domaine de la santé ; (2) un partage des informations relatives à la progression des recherches avec les participants , selon des modalités adaptées aux contextes ; (3) l'assurance d'une sécurité des données, de leur traçabilité , et de l'absence d'usage malveillant .
n°12	Le CCNE considère qu'il est nécessaire de faciliter le partage des données de santé pour les besoins de la recherche . Il est notamment d'avis de permettre, pour des protocoles de recherche aux finalités strictement définies et dans le respect des droits des personnes dont les données ont été mises à disposition et avec leur consentement, l'accès des chercheurs à des données collectées sur internet ou les réseaux sociaux par des plateformes dont la gouvernance est contrôlée.

Source : Données massives et santé : Etat des lieux, prospective et nouvelles questions éthiques. Avis 130 du CCNE, publié le 29 mai 2019 (www.ccne-ethique.fr).

Titre et résumé en Anglais

Which contribution of real-world data in the health economic evaluation? Example of the French “Système National des Données de Santé » database usage.

Facing an ever-growing number of innovations in healthcare domain, their accelerated marketing and their increasing costs for health systems, health economic evaluation has become in recent years an essential decision-making tool in a world with limited resources. Currently based on data from clinical trials, considered to be the best in class scientific evidence, these economic assessments remain limited by the uncertainties surrounding the transposability of their results to real life. Thus, the use of data generated in current practice and not in an experimental setting leads growing interest from health product assessment authorities and more broadly from all stakeholders in the health ecosystem. The French example of the “Système National des Données de Santé” was chosen to illustrate the contribution of real-life data in the economic evaluation.

Quel apport des données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique ? L'exemple français de l'utilisation du Système National des Données de Santé.

Thèse soutenue publiquement par Samantha Comps
Le 30 janvier 2023 à Toulouse

RESUME en français

Face à la multiplication des innovations en santé, leur mise sur le marché accélérée et leurs coûts croissants pour les systèmes de santé, l'évaluation médico-économique s'est imposée ces dernières années comme un outil essentiel d'aide à la décision dans un monde aux ressources limitées. Actuellement basées sur les données des essais cliniques, considérés comme gage du meilleur niveau de preuve scientifique, ces évaluations médico-économiques restent limitées par les incertitudes entourant la transposabilité de leurs résultats à la vie réelle. Ainsi, l'utilisation de données générées dans la pratique courante et non pas dans un cadre expérimental suscite un intérêt croissant des autorités chargées de l'évaluation des produits de santé et plus largement de tous les acteurs de l'écosystème de la santé. L'exemple français du Système National des Données de Santé a été choisi pour illustrer l'apport représenté par les données de vie réelle dans l'évaluation médico-économique.

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES : Produits de santé, Evaluation médico-économique, Economie de la santé, Données de vie réelle, Etudes de vie réelle, Système National des Données de Santé, Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Département des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE cedex 9

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Blandine Juillard-Condat