

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »**

2019

N° 1

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**

**Innovation Pharmaceutique et Recherche  
TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Exploitation des données de santé en vie réelle  
dans l'évaluation du médicament

Par

Camille Morival, née le 1<sup>er</sup> Mars 1991 à Orléans (45)

PRÉSENTÉ ET SOUTENU PUBLIQUEMENT LE 18 Janvier 2019

JURY

Président : Professeur Bruno Giraudeau, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres :

Docteur Bertrice Loulière

Docteur Marie Merlin

Docteur Florence Oliviero-Francis

Docteur Driss Berdaï

Docteur Bruno Tilly

Docteur Julien Bezin



MORIVAL CAMILLE, N°1

L'exploitation des données de santé en vie réelle dans l'évaluation du médicament

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

### Contexte et Objectifs

Dans le contexte des crises récentes du médicament, Lévothyrox® et Dépakine®, il semble intéressant d'encourager l'exploitation de ces données de santé en vie réelle appliquées aux médicaments non seulement pour accroître les connaissances autour du médicament (surveillance de la sécurité des médicaments en vie réelle, surveillance de l'usage et mesure de l'efficacité des médicaments en vie réelle) après sa mise sur le marché mais aussi pour optimiser le bon usage des médicaments dans la population française. A l'heure de la création en France du Health data Hub (4) et du Dossier médical partagé (5) par l'actuelle ministre de la santé Agnès Buzyn, il serait intéressant de dresser le contexte de l'exploitation de ces nouvelles données appliquée à l'évaluation du médicament et de recenser les limites techniques, méthodologiques et organisationnelles pour une exploitation rationnelle appliquée aux médicaments.

### Méthodes

La méthodologie de cette étude est composée de trois parties :

Une revue de la littérature grise et scientifique des sources de données de santé en vie réelle utilisées dans l'évaluation du médicament ; Une restitution des études scientifiques réalisées au cours de mon internat autour de la question du bon usage du médicament et des interactions médicamenteuses ; La réalisation d'entretiens qualitatifs semi-directifs auprès d'experts de l'exploitation des données de santé.

### Résultats

La première partie de ce travail a permis d'identifier une diversité de sources de données de santé que l'on peut classer en deux catégories : les données dites émergentes et les données dites matures, toutes deux complémentaires contributives dans le suivi du rapport bénéfice/risque du médicament post-autorisation. Dans la deuxième partie de ce travail, il a été décrit la méthodologie de référence des études d'évaluation du médicament en vie réelle et l'environnement institutionnel associé. La troisième partie présentait l'ensemble des limites techniques, méthodologiques et organisationnelles à l'exploitation des données du SNDS, de registres et cohortes et des données hospitalières révélant surtout la nécessité de formation des acteurs. Enfin la quatrième partie donnait lieu à la présentation des initiatives développées ou en cours de développement dans l'exploitation des données de santé en vie réelle dans l'évaluation du médicament et notamment l'émergence de l'intelligence artificielle appliquées au suivi de l'utilisation des médicaments.

### Conclusion et Perspectives

Les bases de données de vie réelle représentent une opportunité pour l'évaluation du médicament. Plus que des limites, des défis technologiques sont encore à relever dans les années à venir par le développement de nouveaux outils et méthodes, afin d'exploiter pleinement les possibilités de ces bases. La formation des professionnels de santé et particulièrement des pharmaciens à ces nouvelles techniques est un enjeu majeur.

### Context and Objectives

In the context of the recent drug crisis, Levothyrox® and Depakine®..., it seems interesting to encourage the use of real life health data applied to drugs not only to increase knowledge about the drug (monitoring the safety of real life drugs, monitoring the use and measuring the effectiveness of real life drugs) after its marketing but also to optimize the proper use of drugs in the French population. At the time of the creation in France of the Health data Hub (4) and the Shared Medical Record (5) by the current Minister of Health Agnès Buzyn, it would be interesting to review the context in which these real life health data are used to evaluate the drug and to identify the technical, methodological and organizational limitations for rational use applied to drugs.

### Methods

The methodology of this study is composed of three parts:

A review of the grey and scientific literature on real-life health data sources used in the evaluation of the drug; A review of the scientific studies carried out during my internship on the question of the proper use of the drug and drug interactions; The conduct of semi-directive qualitative interviews with experts in the field of health data exploration.

### Results

The first part of this work identified a diversity of health data sources that can be classified into two categories: emerging data and mature data, both of which contribute to the monitoring of the benefit/risk ratio of the post-authorisation drug. In the second part of this work, the reference methodology for real-life drug evaluation studies and the associated institutional environment were described. The third part presented all the technical, methodological and organisational limits to the use of SNDS data, registers and cohorts and hospital data, revealing above all the need for training of experts and health professionals. Finally, the fourth part presented the initiatives developed in the use of real life health data in the evaluation of the drug and in particular the emergence of artificial intelligence applied to the monitoring of drug use.

### Conclusion and Perspectives

Real-life databases represent an opportunity for drug evaluation. More than limits, technological challenges remain to be addressed in the coming years through the development of new tools and methods, in order to fully exploit the possibilities of these bases. The training of health professionals and particularly pharmacists in these new techniques is a major challenge.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN  
LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

données en vie réelle, évaluation du médicament, balance bénéfice/risque, pharmaco-épidémiologie

### JURY

PRÉSIDENT : Professeur Bruno Giraudeau

MEMBRES :

Docteur Bertrice Loulière

Docteur Marie Merlin

Docteur Florence Oliviero-Francis

Docteur Driss Berdaï

Docteur Bruno Tilly

Docteur Julien Bezin

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

18 Janvier 2019, Université de Bordeaux



**ANNEE : 2017 - 2018**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO,  
Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **20 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CRECHE	Joël	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOMENECH	Jorge	HEMATOLOGIE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GUEIFFIER	Alain	CHIMIE THERAPEUTIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
RIDEAU	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE

CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
COURTOIS	Martine	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Oliver	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## ***I DIRECTEUR DE RECHERCHE***

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

## ***2 CHARGES DE RECHERCHE***

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

## ***I PRAG***

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## ***1 AHU***

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
-------------------	-------	--------------------

**1 ATER**

**Lajoie  
Pasqualin**

**Laurie  
Côme**

**MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE**





**UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS  
TOURS**

---

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
“PHILIPPE MAUPAS”**

**SERMENT DE GALIEN**

**J**e jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

**D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



### **Remerciements**

Monsieur le Professeur Giraudeau,

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse.

Madame le Docteur Bertrice Loulière,

Je vous remercie bien sincèrement de l'honneur que vous me faites d'évaluer ce travail et d'apporter votre expertise sur l'évaluation et la promotion du bon usage du médicament au niveau régional.

Madame le Docteur Marie Merlin,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'évaluer ce travail et d'apporter votre connaissance du terrain au plus proche des patients sur le sujet de l'exploitation des données en vie réelle et notamment du dossier pharmaceutique dans l'évaluation du médicament.

Madame le Docteur Florence Oliviero-Francis,

Je vous remercie chaleureusement pour le soutien que vous m'avez apporté durant toute la rédaction de ce travail. Je vous remercie aussi de m'avoir laissée l'initiative de traiter ce sujet que je développe depuis le début de mon internat. Je vous remercie également pour le partage de vos connaissances. J'espère que nous aurons l'opportunité de travailler ensemble sur de nouveaux projets.

Monsieur le Docteur Bruno Tilly,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'évaluer ce travail et de partager ainsi votre expérience opérationnelle de décideur auprès de l'Assurance Maladie.

Monsieur le Docteur Driss Berdaï,

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements pour vos précieux conseils, vos encouragements prodigués durant mon année passée à Bordeaux. J'ai eu le plaisir d'assister à vos nombreuses interventions publiques très éclairantes.

Monsieur le Docteur Julien Bezin,

Je tiens particulièrement à vous remercier pour vos conseils, votre disponibilité et la formation dont j'ai pu bénéficier à vos côtés durant mon internat.

Je tiens également à remercier chaleureusement tous les experts interviewés dans le cadre de ce travail les Docteurs Regis Lassalle, Antoine Pariente, Louis Létinier, Driss Berdaï, Guillaume Bouzillé, Julia Madec, Pierre Lemordant, Gaëlle Coureau, Tatiana Minfir, Sebastien Cossin,

Martin Prodel, Marion Pinet, Patricia Le Gonidec et son équipe pour le temps qu'ils m'ont accordé et la richesse de leurs témoignages.

Je tiens à remercier le Professeur Marc Cuggia et les Docteurs Guillaume Bouzille, Sahar Bayat, Elisabeth Polard, Adelaïde Pladys pour la formation en santé publique dont j'ai pu bénéficier à Rennes.

Je tiens à remercier le Professeur Pascal Le Corre pour son tutorat bienveillant au cours de mon internat et l'ensemble des projets que nous avons conduits ensemble.

Je tiens à remercier les Professeurs Antoine Pariente et Mathieu Molimard pour leur accueil et la formation d'excellence que j'ai pu recevoir en pharmaco-épidémiologie durant l'année 2017-2018.

Je tiens à remercier les Docteurs Pernelle Noize et Amandine Gouverneur et Monsieur Clément Mathieu pour les collaborations scientifiques réalisées. Pour son encadrement au sein du service de pharmacologie, je tiens à remercier le Docteur Louis Létinier.

Je tiens à remercier les Docteurs Marie-Catherine Receveur, Alexandre Duvignaud et le Professeur Denis Malvy du service des maladies infectieuses et tropicales pour m'avoir initiée à la santé publique.

Je tiens à remercier le Docteur Annie Fourrier Réglat pour sa bienveillance, ses conseils, la richesse de sa formation et pour avoir été à mes côtés lors de l'organisation de la table ronde : « La santé publique, un enjeu de formation au sein des études de Pharmacie ? ».

Je tiens à remercier Jordan, Clément, Iris, Justine, Thomas, Camille, Charlotte, Maud pour avoir partagé cette année de master intense.

Aux co-internes de Rennes, de Bordeaux et d'ailleurs que j'ai rencontrés aux AG.

A mes amis pour toute l'affection que j'ai pu recevoir tout au long de mes études.

A mes parents, à mon frère et ma très nombreuse famille du Sud-Ouest et du Nord pour vos encouragements, votre présence et pour tous les moments que nous partageons ensemble.

A Olivier.



### Abréviations

ADICAP	Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique (ADICAP)
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de la recherche
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APHP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARS	Agence régionale de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Anatomical therapeutic chemical
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCMD	Base de données sur les causes médicales de décès
CAQUES	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Conformité Européenne
CERES	Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM-10	La classification internationale des maladies, 10 <sup>ème</sup> révision
CIP	Code Identifiant de Présentation
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNAM	Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
CRO	Clinical research organization
DAS	Diagnostic associé
DCC	Dossier communiquant en cancérologie
DCI	Dénomination commune internationale
DDI	Drug Drug interaction

DMP	Dossier médical partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
DP	Diagnostic principal
DPI	Dossier patient informatisé
DR	Diagnostic relié
DRSM	Direction régionale du service médical
ECR	Essai randomisé contrôlé
e-CRF	Electronical case report form
EGB	Echantillon généraliste de bénéficiaires
eHOP	Entrepôt de données de l'HOPital
EI	Effet indésirable
EMA	European Medicines Agency
EPI	Etudes post-inscription
FDA	Food and Drug Administration
GHT	Groupeement hospitalier de territoire
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
i2b2	Informatics for Integrating Biology and the Bedside
IA	Intelligence Artificielle
IMP	Interactions médicamenteuses potentielles
INCa	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INVS	Institut national de veille sanitaire
MCO	Médecine, Chirurgie et obstétrique
MSA	Mutualité sociale agricole
NIR	Numéro d'Inscription au Répertoire
OMEDIT	Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
OMG	Observatoire de la médecine générale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques produit
REDSIAM	Réseau pour mieux utiliser les Données du Système National des données de santé
RGPD	Règlement européen de protection des données
RIM-P	Recueil d'Information Médicalisé en Psychiatrie

RSI	Régime social des indépendants
SIH	Système d'information hospitalier
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de suite et de réadaptation
UCD	Unité commune de dispensation

### Liste des figures et tableau

Figure 1 – Représentation des différentes sources de données de santé en vie réelle ou issues de la recherche clinique.

Figure 2 – Représentation du Dossier Hospitalier Patient (AP-HP)

Figure 3 – Les différentes étapes du développement d'un médicament

Figure 4 – Représentation des différentes populations en lien avec le médicament

Figure 5 – Représentation du biais de confusion

Figure 6 – Acteurs des études d'évaluation du bénéfice du médicament

Figure 7 – Acteurs des études d'évaluation du risque du médicament

Figure 8 – Acteurs des études d'évaluation de l'utilisation du médicament

Figure 9 – Visualisation des IMP détectées impliquant l'Imatinib dans la population traitée par anticancéreux oraux en Bretagne

Figure 10 – Représentation de la politique d'ouverture des données publiques publiée par le gouvernement

Tableau 1 - Natures et types des données dans le système d'information hospitalier

## **Table des matières**

1	Introduction .....	6
2	Méthodologie.....	10
3	Données de santé disponibles en France pour l'évaluation du médicament en vie réelle.....	12
3.1	Données de santé émergentes.....	13
3.1.1	Données de santé issues de la production de soins en routine.....	13
3.1.2	Données de l'opinion et données issues des objets connectés.....	22
3.2	Données de santé matures .....	24
3.2.1	Données du Système National des Données de Santé (SNDS) .....	24
3.2.2	Données des registres nationaux.....	30
3.2.3	Cohortes épidémiologiques.....	30
4	L'évaluation du médicament en vie réelle post-AMM.....	33
4.1	Les études expérimentales versus les études observationnelles.....	33
4.2	Les études d'évaluation du médicament en vie réelle.....	36
4.2.1	Méthodologie des études d'évaluation du médicament.....	37
4.2.2	Environnement institutionnel des études d'évaluation du médicament.....	44
4.2.3	Exploitation des données de santé : exemple des interactions médicamenteuses ..	57
5	Limites liées à l'exploitation des données de santé dans l'évaluation du médicament.....	80
5.1.1	Limites techniques .....	81
5.1.2	Limites méthodologiques.....	86
5.1.3	Limites organisationnelles .....	89
6	Initiatives pour une meilleure exploitation des données en vie réelle.....	94
6.1	Open data.....	94
6.2	L'intelligence artificielle au service de l'évaluation du médicament .....	96
7	Conclusions et Perspectives.....	99
8	Références .....	103
9	Annexes .....	113
9.1	Grilles d'entretien experts techniques.....	113
9.2	Grilles d'entretien experts méthodologiques.....	114
9.3	Grilles d'entretien experts organisationnels.....	115



## 1 Introduction

Les données de santé sont devenues au cours de ces cinq dernières années une thématique centrale du débat public réunissant des experts et décideurs d'une grande diversité de domaines.

La commission Open data en santé, réunie de novembre 2013 à mai 2014, avait pour mission à la demande de la Ministre de la Santé Marisol Touraine et du Premier Ministre dans le cadre de la stratégie gouvernementale « Open data », de débattre des enjeux et des propositions en matière d'accès aux données de santé (1). C'est lors de cette commission que la problématique des données de santé à l'échelle nationale a été abordée pour la première fois.

La commission open data en santé définit en 2014 la donnée de santé comme étant : « *une donnée à caractère personnel susceptible de révéler une maladie de la personne ou une prédisposition à la maladie* » (1). Ainsi, le fait de consulter un psychiatre ou d'acheter des médicaments antidiabétiques ou de faire réaliser certains examens biologiques est révélateur de l'état de santé d'une personne. Inversement, la commission s'est interrogée sur le caractère confidentiel de certaines informations de santé pourtant personnelles mais apparentes, telles que la taille ou le poids (1).

Le règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD), entré en application le 25 mai 2018, procède à une définition plus large des données de santé comme en témoigne cette définition : *Les données à caractère personnel concernant la santé sont les données relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne* (2). Cette définition comprend donc les informations relatives à une personne physique collectées lors de son inscription en vue de bénéficier de services de soins de santé ou lors de la prestation de ces services : un numéro, un symbole ou un élément spécifique attribué à une personne physique pour l'identifier de manière unique à des fins de santé ; des informations obtenues lors du test ou de l'examen d'une partie du corps ou d'une substance corporelle, y compris à partir des données génétiques et d'échantillons biologiques ; et toute information concernant, par exemple, une maladie, un handicap, un risque de maladie, les antécédents médicaux, un traitement clinique ou l'état physiologique ou biomédical de la personne concernée,

indépendamment de sa source, qu'elle provienne par exemple d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé, d'un hôpital, d'un dispositif médical ou d'un test de diagnostic in vitro (2) . Cette dernière définition est la première définition légale des données en santé appliquée dans le droit français et européen.

Dans le rapport réalisé par le Professeur Bernard Bégaud, Dominique Polton et Franck von Lennep intitulé « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé », les données de santé sont abordées cette fois sous l'angle des données de vie réelle. Ces données désignent les données de santé qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (essais randomisés contrôlés (ECR)) mais générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient reflétant ainsi la pratique courante (3). Ces données qualifiées de données de vraie vie, selon ce même rapport, peuvent être extraites des dossiers informatisés des patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins. Elles peuvent être aussi collectées de manière spécifique, par exemple, dans le cadre de procédure de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre des études ad hoc. De nouvelles sources de données sont aussi génératrices de données de santé telles que les réseaux sociaux et forums et les objets connectés. L'exploitation des données de santé en vie réelle représente à ce jour un potentiel très intéressant pour l'évaluation du médicament.

En effet, le développement d'un médicament avant sa mise sur le marché est une phase longue, d'une durée moyenne de 10 à 15 ans, qui repose essentiellement sur le développement pré-clinique et clinique du médicament. Le développement clinique, représenté par la conduite d'essais cliniques chez le volontaire sain ou le malade, permet d'évaluer la sécurité du médicament et son efficacité. La balance bénéfice/risque du médicament est évaluée en phase de pré-commercialisation et le médicament est autorisé sur le marché seulement si le bénéfice pour la santé est supérieur aux effets indésirables potentiels. Une fois le médicament autorisé sur le marché, la balance bénéfice/risque du médicament est réévaluée en « vie réelle » auprès de la population par la conduite d'études observationnelles ou l'analyse des signaux de



pharmacovigilance. Complémentairement aux essais cliniques, les études observationnelles appliquées à l'évaluation du bénéfice/risque du médicament en vie réelle sont regroupées sous la discipline de pharmaco- pid miologie.

Ces études se distinguent en trois types d'étude :

- Les études d'évaluation du bénéfice du médicament ;
- Les études d'évaluation du risque du médicament ;
- Les études d'évaluation des conditions d'utilisation du médicament.

Ces études désignées comme des essais post-autorisation sur le marché sont donc réalisées à partir des données de santé en vie réelle par différents acteurs publics nationaux (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute autorité de santé, Caisse nationale d'assurance maladie, Institut national du Cancer ...) et régionaux (Observatoire du Médicament, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques, Agences régionales de santé ....) et certains acteurs privés (laboratoires pharmaceutiques et bureaux d'étude).

Dans le contexte des crises récentes du médicament, Lévothyrox® et Dépakine®, il semble intéressant d'encourager l'exploitation de ces données de santé appliquées aux médicaments non seulement pour accroître les connaissances autour du médicament (surveillance de la sécurité des médicaments en vie réelle, surveillance de l'usage et mesure de l'efficacité des médicaments en vie réelle) après sa mise sur le marché mais aussi pour optimiser le bon usage des médicaments dans la population française. A l'heure de la création en France du Health data Hub (4) et du Dossier médical partagé (5) par l'actuelle ministre de la santé Agnès Buzyn, il serait intéressant de dresser le contexte de l'exploitation de ces nouvelles données appliquée à l'évaluation du médicament et de recenser les limites techniques, méthodologiques et organisationnelles pour une exploitation rationnelle appliquée aux médicaments.

Ce travail a pour objectif, dans une première partie, de dresser un état des lieux des sources de données de santé émergentes et matures disponibles en France pour une exploitation applicable à l'évaluation du médicament en vie réelle. Puis il conviendra de définir ce que représente

l'évaluation du médicament en vie réelle, sa méthodologie et son environnement institutionnel et d'illustrer ces études notamment par des travaux menés au cours de mon internat autour de la question du bon usage du médicament et des interactions médicamenteuses. Enfin, nous dresserons les limites techniques, méthodologiques et organisationnelles et présenterons les initiatives pour une meilleure exploitation des données en vie réelle dans l'évaluation du médicament.

## 2 Méthodologie

La méthode, mise en œuvre dans ce travail, est composée de trois parties :

- Une revue de la littérature grise et scientifique des sources de données de santé en vie réelle utilisées dans l'évaluation du médicament. Cette revue de la littérature a été réalisée par la recherche des mots clés suivants : base de données de santé, évaluation du médicament post-AMM (Autorisation sur le marché), gestion du risque du médicament, efficacité du médicament, pertinence des soins et bon usage du médicament ;
- Une restitution des travaux réalisés au cours de mon internat autour de la question du bon usage du médicament et des interactions médicamenteuses. Cette partie a permis d'illustrer les études d'utilisation du médicament. Les considérations techniques et méthodologiques y ont été développées ainsi que les travaux publiés ou en cours de publication.
- La réalisation d'entretiens qualitatifs semi-directifs.

Par la réalisation d'entretiens, il a été possible de recueillir les limites techniques, méthodologiques et organisationnelles d'exploitation des données en vie réelle pour l'évaluation du médicament auprès de différents experts. Ainsi, des grilles d'entretiens spécifiques à chaque expert ont été élaborées. Ces grilles d'entretien sont disponibles en annexe de ce document.

Pour recueillir les limites techniques d'exploitation des données en vie réelle dans l'évaluation du médicament, nous avons interrogé différents experts opérationnels de différentes bases de données : Médecins auprès des entrepôts de données de santé des CHU de Bordeaux et Rennes, Responsable des statisticiens de la plateforme de Bordeaux PharmacoEpi, Directrice du Registre Général des cancers de la Gironde, Technicienne investigatrice sur le programme de recherche ESME.

Pour recueillir les limites méthodologiques d'exploitation des données en vie réelle dans l'évaluation du médicament, nous avons interrogé des experts de la méthodologie de différentes bases de données : Coordonnateur de la plateforme Drugs Safe, Méthodologiste de la plateforme Drugs Safe, Data Scientist du bureau d'étude Heva, Responsable statistique de la plateforme

Bordeaux PharmacoEpi , Assistant hospitalo-universitaire de l'équipe d'informatique médicale du Pôle santé publique au CHU de Bordeaux et Praticien hospitalier dans l'équipe des données massives en santé au CHU de Rennes et Expert méthodologie en IA pour le Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES).

Pour recueillir les limites organisationnelles d'exploitation des données en vie réelle dans l'évaluation du médicament, nous avons identifié des experts des agences et institutions en charge de l'évaluation du médicament en vie réelle : ANSM, HAS, CNAM, European Medicines Agency (EMA), Agence nationale du médicament en Suède, Omedit, Cellule de bon usage du médicament du CHU de Bordeaux.

La combinaison de ces trois méthodes a permis de dresser un état des lieux de l'exploitation des données de santé en vie réelle pour l'évaluation du médicament en France.

### 3 Données de santé disponibles en France pour l'évaluation du médicament en vie réelle

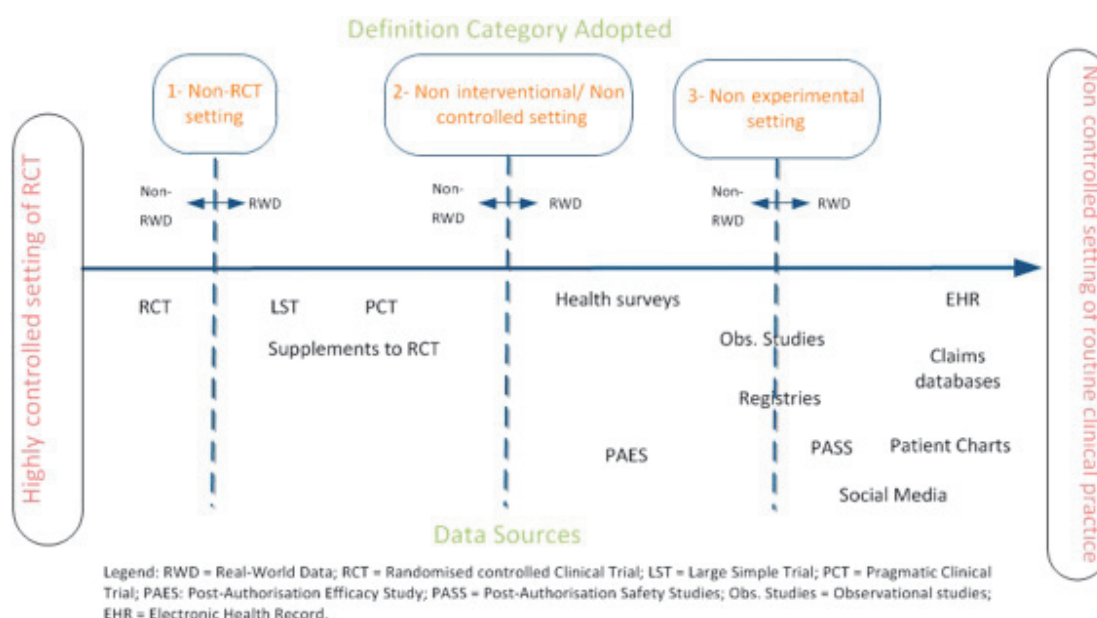


Figure 1 - Représentation des différentes sources de données de santé en vie réelle ou issues de la recherche clinique (6).

L'évaluation du médicament mobilise deux types de données : les données issues des essais randomisés contrôlés situées à gauche de la Figure 1, et les données de santé « en vie réelle » à droite de la Figure 1.

Nous décrivons, dans cette première partie, l'ensemble des sources de données en vie réelle actuellement disponibles en France pour l'évaluation du médicament. Il sera présenté les nouvelles sources de données de vie réelle propices à l'évaluation du médicament, ces données seront qualifiées de données émergentes, et les sources de données de vie réelle déjà exploitées dans l'évaluation du médicament qualifiées de données matures.

### **3.1 Données de santé émergentes**

#### **3.1.1 Données de santé issues de la production de soins en routine**

Le développement de l'informatique et des systèmes d'information métiers a révolutionné les activités de soins touchant ainsi l'ensemble des professionnels de santé. L'exercice de la médecine, de la pharmacie et des disciplines paramédicales justifie de nos jours la mise en place et l'utilisation de logiciels métiers dédiés. Ces logiciels, permettant le recueil des informations de santé de façon structurée ou non structurée, représentent une source d'information très intéressante pour l'évaluation du médicament.

##### **3.1.1.1 Données hospitalières**

#### **Le SIH, moteur de la production de données hospitalières**

L'évolution de la réglementation relative à l'informatisation des hôpitaux publics du 6 janvier 1989 a permis l'émergence des systèmes d'information hospitaliers (SIH). Gérard Ponçon, dans son ouvrage « Le management du système d'information hospitalier », propose la définition suivante : *selon des règles et modes opératoires prédéfinis, le SIH est capable d'acquérir des données, de les évaluer, de les traiter par des outils informatiques ou organisationnels, de distribuer des informations contenant une forte valeur ajoutée à tous les partenaires internes ou externes de l'établissement, collaborant à une œuvre commune orientée vers un but spécifique, à savoir la prise en charge d'un patient et le rétablissement de celui-ci* (7).

Les premières étapes du développement du SIH ont d'abord concerné les services administratifs puis les services de soins et logistiques. Aujourd'hui, au sein des établissements de santé, la plupart des services de soins sont informatisés et connectés à l'ensemble du SIH (7). Le point commun des SIH repose sur la gestion du Dossier Patient Informatisé (DPI), autour duquel interagissent l'ensemble des applications métiers intégrées dans le SIH, Figure 2.

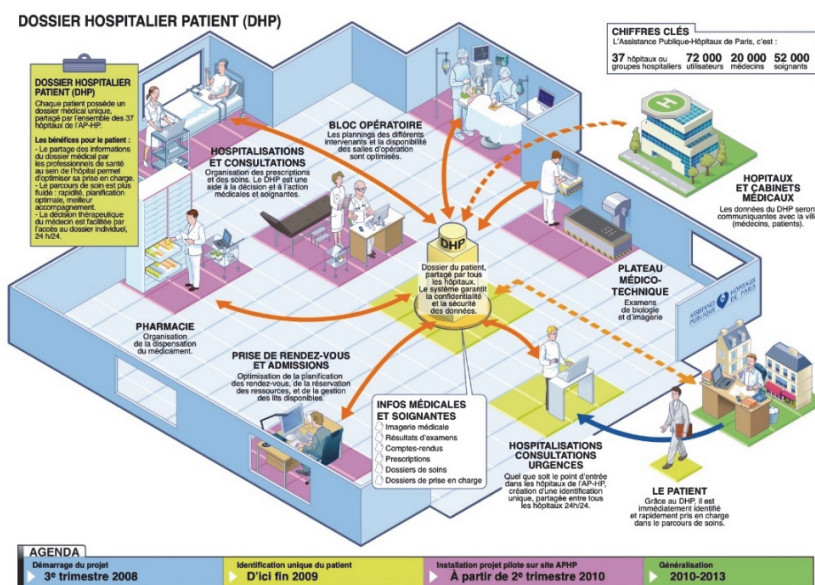


Figure 2 - Représentation du Dossier Hospitalier Patient (AP-HP) (8).

Le DPI permet de faciliter l'aide à la décision médicale par l'intégration de ces données dans des bases de connaissances médicales et pharmacologiques. De plus, il permet d'optimiser les communications entre les professionnels de santé œuvrant tout au long du parcours de soin du patient.

Les données produites par les SIH sont par définition hétérogènes puisqu'elles proviennent de diverses applications métiers d'un même établissement. En effet, le DPI comprend des données administratives (identité, âge, lieu de résidence du patient), des données de prescriptions et d'administrations médicamenteuses (dose, nom du médicament administré, personnels concernés), des données d'analyses biologiques, des informations sous forme de texte libre telles que les comptes rendus d'hospitalisation ou les lettres de sortie, les comptes-rendus d'anatomo-cytopathologie et d'imagerie médicale, Tableau 1.

Depuis la loi du 31 juillet 1991, le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) rend obligatoire le recueil des actes et les diagnostics pour chaque hospitalisation d'un patient. Ces données sont ensuite agrégées pour constituer la base nationale du PMSI. Cette base est mise à disposition des structures (établissements de santé, sociétés, associations...) par

l'ATIH (Agence Technique de l'Information Hospitalière) et permet une meilleure visibilité de l'activité hospitalière destinée aux décideurs territoriaux et nationaux (9).

Tableau 1 – Natures et types des données dans le système d'information hospitalier

<b>Nature des données</b>	<b>Type de données</b>	<b>Exemple de données</b>
<b>Symbolique</b>	Diagnostics (CIM-10)	C900 Myélome
	Actes médicaux (CCAM)	FDHB006 Ponction de moelle osseuse pour myélogramme et analyses biologiques dans un territoire, par voie transcutanée
	Prescriptions médicamenteuses (ATC)	L04AX04 Lenalidomide
<b>Numérique</b>	Résultats d'analyses biologiques	INR 2,5
	Administrations médicamenteuses	Paracetamol 1G
<b>Textuelle</b>	Courrier de sortie	“Altération de l'état general”
<b>Temporelle</b>	Dates de prescriptions médicamenteuses	Prescription de Seroplex du 05/02/2017 au 05/03/2017
	Dates de séjour	Séjour en réanimation médicale du 09/09/2017 au 16/09/2017



## Les entrepôts de données biomédicales

Wade *et al* (10), définit les entrepôts de données biomédicales : « *comme étant un répertoire d'information provenant de dossiers cliniques d'une seule organisation, comme un établissement de soins ou un payeur. Un entrepôt possède un haut niveau d'intégration pour permettre des requêtes très flexibles de son contenu. Ils ont généralement la capacité de dé-identifier les données interrogées* ».

Aux Etats-Unis, les entrepôts de données biomédicales sont largement implantés comme en témoigne l'enquête menée auprès de 46 établissements labellisés centres de recherche translationnelle. Cette étude montrait que 86 % des centres interrogés étaient dotés d'un entrepôt de données de santé (11,12). Parmi les centres interrogés, les effectifs des patients contenus dans les entrepôts de santé variaient de 43 000 à 10 millions selon les entrepôts avec une médiane de 1,6 million de patients. Pour 48 % des centres interrogés, l'objectif principal de ces entrepôts était la recherche.

En France, on dénombre aujourd'hui deux principaux types d'architecture d'entrepôts de données cliniques : **i2b2** et **EHOP**.

Aujourd'hui, le système d'entrepôt de données cliniques le plus connu est la plateforme i2b2 (Informatics for Integration Biology & the Bedside), infrastructure logicielle de libre propriété intellectuelle permettant l'utilisation des données cliniques et génomiques par un système de requêtes. Cette plateforme est organisée par la fondation TranSMART en collaboration avec le laboratoire d'informatique médicale de la Harvard Medical School (13). Cette architecture d'entrepôt est, à notre connaissance, utilisée dans les centres hospitaliers et universitaires de Bordeaux et de l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) (14).

Au centre hospitalier universitaire de Rennes, une solution d'entrepôt de données biomédicales, appelée eHOP, entrepôt de données de l'HOPital (anciennement Roogle), a été développée par l'équipe du projet Données massives en santé du Pr Cuggia (15).

L'entrepôt de données eHOP apporte des innovations majeures dans le domaine de la santé « Big Data » parmi les champs d'exploitation suivants (15,19) :

- Analyses de traitement du langage naturel dans les documents textuels
- Intégration de documents structurés et non structurés
- Dé-identification en temps réel des documents
- Outils d'analyse des données

Cet entrepôt de données intègre donc tous les types de documents produits par le système d'information de l'hôpital et liés aux soins de santé :

- données structurées codées selon les terminologies de référence (données biologiques selon une terminologie locale, diagnostics médicaux codés selon la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM-10), données anatomopathologiques codées selon le thésaurus Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique (ADICAP), les prescriptions médicamenteuses et administrations codées selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC));
- données non structurées, comme les comptes-rendus d'hospitalisations, les comptes-rendus des urgences, les comptes-rendus opératoires, les comptes-rendus d'imagerie ainsi que les comptes-rendus d'anatomopathologie.

Par conséquent, les utilisateurs d'eHOP peuvent rechercher des informations à partir de données structurées et non structurées. Il est possible de requêter de deux façons différentes sur la base de l'entrepôt. Les utilisateurs peuvent construire des requêtes basées sur des terminologies de référence (par exemple CIM-10, ATC, ADICAP) ou simplement soumettre des mots-clés pour récupérer des documents structurés (p. ex. étiquettes terminologiques) ou non structurés qui contiennent ces termes ou mots-clés.

Les utilisateurs peuvent ensuite accéder aux documents via une interface dédiée qui incorpore des fonctionnalités permettant de naviguer dans le DPI du patient.

eHOP est régulièrement utilisé au CHU Rennes pour soutenir la recherche clinique en participant aux études de faisabilité ou pour sélectionner les critères d'inclusion de ces études (15-19).

L'entrepôt de données eHOP offre actuellement la possibilité de rechercher parmi 25 millions de données non structurées et 170 millions d'éléments structurés. Toutes ces données proviennent du système d'information hospitalier du CHU de Rennes et couvrent plus de 1,6 million de patients.

A l'heure actuelle, les entrepôts de données biomédicales ont une utilisation tournée vers la recherche clinique épidémiologique. Des équipes toujours plus nombreuses s'initient à l'exploitation des données hospitalières en vie réelle pour la production d'indicateurs de qualité, sécurité et pertinence des soins (exemple d'application : projet PACHA (16) ou étude de la pertinence de prescription des benzodiazépines à demi-vie longue au sein du service de gériatrie du CHU de Bordeaux). L'équipe d'exploitation des données massives du CHU de Rennes compte parmi ces projets d'exploitation d'eHOP :

- Etudes de faisabilité pour la recherche clinique
- Constitution de cohortes pour les études observationnelles
- Alimentation automatique des formulaires de recherche clinique électronique (e-CRF)
- Projet de recherche sur la surveillance syndromique et plus particulièrement l'étude de la grippe saisonnière (17)
- Projet de recherche sur l'étude des effets indésirables au sein de l'établissement : Détection des sujets présentant des chocs anaphylactiques, des pneumopathies interstitielles induites par les médicaments (18)

L'entrepôt de Rennes est en charge du déploiement de la solution eHOP et de la création d'une plateforme de centre de données cliniques sur le grand Ouest. Ainsi, prochainement, le grand Ouest sera doté d'un réseau d'entrepôts (Clinical Data Center Network) basé sur la même architecture informatique qu'eHOP et intégrant les CHU de Nantes, Poitiers, Angers, Tours, Brest et Rennes. Les entrepôts du grand Ouest seront ainsi théoriquement interopérables. Ce réseau permettra la conduite d'études à grande échelle sur les données hospitalières. A ce jour, le réseau d'entrepôts en cours de construction contient les informations de plus de 4 millions de patients suivis depuis

l'année 2000, ceci représentant 100 millions de documents associés et plus de 1 milliard de données structurées (19).

### **3.1.1.2 Données ambulatoires**

Les systèmes d'information métiers ont aussi été déployés en ambulatoire auprès des pharmaciens d'officine, des laboratoires d'analyses médicales, des cabinets d'imagerie et des cabinets médicaux.

#### **Le Dossier pharmaceutique**

Applicable à l'évaluation des médicaments, l'exploitation du dossier pharmaceutique est désormais pour tout pharmacien, la première source de données utilisée. Créé par la loi du 30 Janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé, le dossier pharmaceutique (DP) a pour premier objectif de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants (20). Les données recueillies au sein du DP sont hébergées sur une plateforme sécurisée et sont gérées par l'Ordre National des Pharmaciens. Le DP recense, pour chaque bénéficiaire de l'Assurance Maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien. Il permet aussi, depuis peu, de recueillir le suivi des vaccinations des bénéficiaires. Dans ce dernier cas, le recueil des données est autorisé sur une période de 21 ans. La loi du 29 décembre 2011 prévoit que le ministre chargé de la Santé, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'ex Institut national de veille sanitaire (InVS) peuvent accéder aux données anonymes relatives aux médicaments hébergées dans le cadre du DP. Cet outil représente un moyen d'évaluation du médicament permettant d'accéder, entre autres, aux médicaments consommés non remboursés et à leur observance. A ce jour, de nombreuses études d'évaluation de l'utilisation du dossier pharmaceutique ont été réalisés comme en témoigne l'étude d'évaluation portant sur l'accessibilité du DP en milieu hospitalier ou l'étude IPADAM (Interventions Pharmaceutiques A propos du Dossier Pharmaceutique et de l'Auto-

Médication) menée en collaboration avec le doyen de la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand (21,22). A notre connaissance, cette base de données n'a pas fait l'objet d'une exploitation en vue de l'évaluation de médicaments. A ce jour, le DP est d'avantage un outil de communication et d'aide au partage d'informations et de coordination entre les différents professionnels de santé et les structures de santé publique qu'un outil d'évaluation du médicament.

### **Les outils de recueil de diagnostics auprès des prescripteurs du libéral**

Des initiatives privées et publiques ont été élaborées dans le but de recueillir les informations relatives aux indications des prescriptions médicamenteuses auprès des médecins libéraux (23).

Comme en témoigne **l'enquête EPPM IMS Health**, qui recensait en 2004 un panel de 835 médecins spécialistes et généralistes installés en cabinet. Les informations relatives aux prescriptions médicamenteuses et aux motifs de recours aux médecins installés étaient recueillies par questionnaire. Chaque médecin renvoyait des informations sur une semaine de son activité désignée aléatoirement.

Sur le même modèle, **l'observatoire épidémiologique permanent THALES** renseigne sur les informations des prescriptions médicamenteuses et les motifs de prescription. A la différence de l'enquête précédente, le recueil d'information se fait automatiquement via le logiciel métier d'aide à la prescription en cabinet.

**Le Groupement d'intérêt économique GERS**, crée dès 1974 par les industriels pharmaceutiques afin de regrouper les données relatives aux produits de santé, recueille les données patients issues des logiciels d'aide à la prescription auprès de 2000 médecins généralistes et 1000 spécialistes en libéral. Les informations collectées sont regroupées dans deux bases de données : une base de données de prescription (Gers Rx Data) et une base de données longitudinale patient, avec l'historique de remboursement, les informations sur les patients, leurs pathologies et diagnostics et enfin sur leurs prescriptions (24).

Enfin, l'observatoire de la médecine générale (OMG) constitué d'une centaine de médecins volontaires met à disposition sur son site internet la description statistique des pathologies traitées

ainsi que les prises en charge réalisées en cabinet (25). Ce projet a pour but de disposer de données permettant de développer les recherches en médecine générale.

Ces outils, aussi hétérogènes et peu exhaustifs soient-ils, représentent à ce jour une source de données permettant le recueil des indications des médicaments en ambulatoire.

### **3.1.1.3 Exemples de mise en commun des données de santé produites en routine**

Plusieurs initiatives de mises en commun des données produites dans le cadre de la routine des soins ont été réalisées à l'échelon national et régional. Voici deux exemples d'initiatives :

Tout d'abord, **le Dossier médical Personnel (DMP)**, qui depuis Novembre 2018 a été rebaptisé Dossier médical Partagé, créé depuis la loi du 13 août 2004, avait pour objectifs :

- de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins,
- d'améliorer la communication des informations de santé,
- de réduire les accidents iatrogènes et les examens non pertinents,
- permettre de diminuer les coûts inutiles.

En novembre dernier, une large campagne de communication a été menée auprès des patients et des professionnels de santé du libéral afin d'amplifier le déploiement du DMP sur le territoire. Cette campagne a été assurée par l'Assurance Maladie associée au Ministère chargé de la santé.

A ce jour, à notre connaissance, cette base de données n'a pas fait l'objet de publication scientifique sur le thème de l'évaluation du médicament.

Sous la direction du Professeur Limat, Pharmacien au CHU de Besançon, l'Omedit de Franche-Comté a mis en place un système d'information régional sur la prise en charge thérapeutique du cancer (26). Sur le même modèle, le plan Cancer 2014-2019 a permis, depuis la mise en place et la généralisation du dossier communiquant de cancérologie (DCC) sur l'ensemble des régions, de réaliser un partage de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux (27). Cet outil assure la mise à disposition d'un plan de soins partagé auprès de tous les professionnels de santé agissant sur le parcours de soins d'un patient atteint de cancer. Cette source de données a

aussi été conçue pour l'évaluation de la qualité des prises en charge et la publication de résultats en temps réel. Ainsi, l'exploitation du DCC Franche Comté a donné lieu à plusieurs études d'évaluation du médicament dans le cancer (28).

### **3.1.2 Données de l'opinion et données issues des objets connectés**

Accompagnant la tendance générale sociétale, les patients communiquent de plus en plus directement sur les réseaux sociaux leur état de santé. La dernière crise médiatique du Levothyrox® en est la parfaite illustration (29). Les raisons principales motivant les patients à partager de l'information sont, d'après le livret blanc du Healthcare Data Institute (30), les suivantes :

- Participer au débat public sur la santé ;
- Echanger au sein d'une communauté de patients ;
- Communiquer sur son état de santé.

Parmi les données de santé produites par le patient, on peut distinguer les données de santé produites au travers des réseaux sociaux généralistes (Tweeter, Facebook, Snapchat, YouTube et Instagram), des forums publics et blogs (Doctissimo, Renaloo, AuFeminin...) et des communautés de patients (Carenity, Entrepatients, PatientsLikeMe...). Nous appellerons ces données, les données de l'opinion afin de permettre la distinction avec une autre source de données : les données de santé issues des objets connectés.

En termes d'exploitation en France, les données de l'opinion commencent à être utilisées en complément des études conduites à partir des données de vie réelle classiques (SNDS, Registres, Cohortes, études ad hoc ...). C'est le cas de la cohorte prospective PRESIDIO (31), qui ambitionne de recruter via les réseaux sociaux plusieurs milliers de patients présentant des facteurs de risque de dépression ou des symptômes dépressifs. En complément de cette e-cohorte, une cohorte réalisée à partir d'un recrutement classique des patients via des psychiatres et médecins

généralistes sera conduite. Un chaînage probabiliste avec les données du SNDS des patients recrutés est aussi envisagé.

S'agissant des projets de recherche portant sur l'évaluation du médicament via les réseaux sociaux, l'ANSM finance un projet de recherche nommé Vigi4MED qui a pour objectif d'identifier par l'analyse des messages des réseaux sociaux certains signaux de sécurité du médicament (32).

Parmi ces études, on retrouve aussi des exploitations des données de l'opinion pour la mesure de l'observance des antidépresseurs à partir du forum américain « askapatient », pour l'évaluation d'anomalies congénitales en lien avec la prise d'un médicament à partir de Twitter et enfin pour la mesure du retentissement du diabète sur la qualité de vie des patients (33–35).

Aux Etats-Unis, les réseaux sociaux comme Facebook ou des sites dédiés comme PatientsLike Me, agrègent les informations recueillies auprès des patients sondés, dans le but de commercialiser par la suite les données recueillies ou les analyses qu'ils en font auprès de l'industrie pharmaceutique, des assureurs et des fabricants de dispositifs et équipements médicaux (36). Le site PatientsLikeMe permet par exemple aux patients de comparer leurs symptômes et traitements avec les autres patients de la communauté et d'enregistrer leurs données médicales directement sur la plateforme (37).

Les données de l'opinion peuvent être utiles en complément de l'analyse d'autres sources de données de vie réelle. Cependant, ces données sont dites contextualisées et souvent incomplètement renseignées : Quel est le contexte dans lequel le patient écrit ce message ? Est-ce suite à la survenue de l'évènement ? Ou par peur que l'évènement se produise ? Le patient écrit lui-même le message ou un intermédiaire le rapporte-il pour lui ? Les expositions aux médicaments, dates de survenue, date de fin de l'évènement et description de l'évènement sont-elles bien renseignées ?

Pour l'exploitation de ces données de santé issues des réseaux sociaux, de nouvelles techniques de traitement automatique du langage appliquées aux médicaments sont mises en œuvre avec une validité qu'il convient de mesurer. Ces études comportent en effet un biais de sélection important expliqué par le fait que la population qui communique son état de santé sur les réseaux sociaux



n'est pas représentative de la population générale. Ces données apportent cependant des informations intéressantes et complémentaires aux autres sources de données concernant l'observance et la sécurité du médicament.

On ne retrouve que très peu de littérature sur l'analyse des données de santé produites par les objets connectés. Ces objets, ayant une finalité médicale, doivent répondre aux normes Conformité Européenne (CE) et sont commercialisées sous la dénomination de dispositifs médicaux si ils ont pour stricte finalité au sens « santé médicale » c'est-à-dire de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une pathologie. Les modalités de mise à disposition des données collectées par ces outils restent encore à définir par les autorités (38).

L'exploitation de ces données, produites désormais par les patients eux-mêmes, nourrit un écosystème de start-up telles que Kape-Code et Epiconcept spécialisées dans l'analyse des données des réseaux sociaux (Twitter et Facebook) et Implicit spécialisée dans l'analyse et la visualisation des données produites par les objets connectés (39–41).

## **3.2 Données de santé matures**

### **3.2.1 Données du Système National des Données de Santé (SNDS)**

Le système national de santé est un système centralisé, unique en Europe qui fut instauré par l'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 Janvier 2016 (42). Le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « Système National des Données de Santé » (SNDS) vient compléter les dispositions législatives en définissant les organismes en charge de la mise à disposition effective des données du SNDS. Sont aussi définies, par ce décret, les listes des catégories de données réunies au sein du SNDS, les modalités d'alimentation du SNDS et enfin la liste des services et organismes bénéficiant d'un accès ainsi que les conditions d'accès et d'habilitation des personnes autorisées à accéder au SNDS.

Le SNDS, actuellement en cours de constitution rassemblera cinq bases de données déjà existantes :

- les données de l'Assurance Maladie ou Système National D'informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ;
- les données des établissements de santé ou données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ;
- les données statistiques relatives aux causes médicales de décès (BCMD) ;
- les données des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) ;
- un échantillon représentatif des données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire (43).

Les différentes bases, auparavant individualisées, sont appariées entre elles par le biais du Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR) qui équivaut au numéro de sécurité sociale. Ce numéro est un identifiant unique national.

A l'heure actuelle, seules les bases de données du SNIIRAM, du PMSI ainsi que les données statistiques relatives aux causes de décès (BCMD) sont intégrées au SNDS.

### **3.2.1.1 Système National D'informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)**

Le SNIIRAM, créé en 1999 d'après la loi de financement de la Sécurité Sociale, a pour finalité de contribuer à la connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie mais aussi à la définition, à la mise en œuvre, à 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, à leurs recettes et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions (44).

Cette base de données mise en place en 2003 est la principale base de consommation de soins en libéral (1,2 milliard de feuilles de soins pour l'ensemble de la population vivant en France). Elle couvre 98,8 % de la population française, ce qui la rend unique en Europe. Le SNIIRAM collecte des informations provenant des régimes principaux de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

(CNAM) couvrant désormais le régime social des indépendants (RSI) et la Mutuelle sociale agricole (MSA).

Le SNIIRAM contient les données suivantes :

- les caractéristiques sociodémographiques : sexe, année de naissance, régime d'affiliation, département de résidence, affiliation à la Couverture Maladie Universelle complémentaire, le cas échéant, mois et année de décès ;
- les données relatives à la reconnaissance des Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants, codes associés de la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10), dates de début et de fin ;
- les données de remboursement individualisées par bénéficiaire : Code d'Identification de la Présentation (CIP) et code Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) des médicaments remboursés, dates de prescription et de délivrance, codes détaillés des actes de biologie selon la Table Nationale de Biologie, des dispositifs médicaux selon la Liste des Produits et Prestations, des actes médicaux techniques selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), consultations, etc. ;
- les données hospitalières du PMSI : dates d'hospitalisation et durées de séjour, actes médicaux, les diagnostics principaux (DP), reliés (DR) et associés (DAS), les dates d'hospitalisation, les durées de séjour, les actes médicaux réalisés, les services d'hospitalisation et enfin le système de codage des coûts.

Les données du SNIIRAM ont été collectées et organisées progressivement depuis 2002 (45).

**L'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB)** est un ensemble de restitution des données SNIIRAM et représente un échantillon permanent au 1/97ème représentatif de la population affiliée à l'Assurance Maladie, qu'elle ait ou non perçu des remboursements de soins. L'EGB permet de réaliser des études longitudinales et d'analyser le parcours de soins individuel en ville et à l'hôpital de près de 780 000 bénéficiaires sur vingt ans sélectionnés à partir d'une clef de tirage (45).

### **3.2.1.2 Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)**

Les données hospitalières du PMSI sont intégrées depuis peu dans le SNIIRAM ce qui rend possible le suivi du parcours patient de l'ambulatoire au secteur hospitalier pour l'ensemble de la population couverte par l'un des régimes de l'Assurance Maladie contenu dans le SNIIRAM. Ces données hospitalières concernent les séjours hospitaliers en Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie (MCO), en soins de suite et réadaptation (SSR), en psychiatrie (RIM-P) et les hospitalisations à domicile (HAD). Ces séjours sont décrits selon la 10<sup>ème</sup> version de la classification internationale des maladies (CIM-10) pour les diagnostics principaux (DP), reliés (DR) et associés (DAS), les dates d'hospitalisation, les durées de séjour, les actes médicaux réalisés, les services d'hospitalisation et enfin le système de codage des coûts (44).

### **3.2.1.3 Base de données sur les causes médicales de décès en France (BCMD)**

En collaboration avec l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques), l'Inserm est en charge de produire des statistiques nationales des causes médicales de décès depuis 1968. La BCMD contient les informations relatives au contenu du certificat de décès. Le certificat comprend les maladies ou affections morbides à l'origine du décès ainsi que d'autres facteurs y ayant contribué. L'identification de la cause initiale de décès, celle qui est à l'origine du décès, est liée à la déclaration du médecin et aux règles internationales de classification (44).

### **3.2.1.4 Autres bases de données du SNDS**

La base des données du système d'information commun des maisons départementales des personnes handicapées, dont la gestion est assurée par la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) est en cours de constitution et sera effective fin 2018.

Enfin, il est prévu d'inclure dans le SNDS d'ici à l'année 2019, un échantillon représentatif des données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire.

### **3.2.1.5 Finalités du SNDS**

Le SNDS, selon le décret du 26 Janvier 2016, contribue aux finalités suivantes :

- à l'information sur la santé ;
- à la mise en œuvre des politiques de santé ;
- à la connaissance des dépenses de santé ;
- à l'information des professionnels et des établissements sur leurs activités ;
- à l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale ;
- à la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaire.

Le SNDS offre la possibilité de fournir une base de données couvrant la majorité de la population française. Cela est très important notamment en épidémiologie et pharmaco-épidémiologie où l'accès à un échantillon de taille correcte s'avère souvent problématique dans la réalisation des études.

L'exploitation de ces bases est moins coûteuse que la conduite d'une étude de terrain. Ces bases sont en effet constituées de données issues d'un organisme administratif préexistant. Les études qui utilisent ces données n'ont donc pas à subir les contraintes financières liées à la collecte des données, hormis si l'étude nécessite un chaînage avec une extraction de dossiers médicaux et/ou une enquête auprès des patients de la population étudiée. Les données disponibles dans ces bases sont exhaustives. En effet, les informations disponibles dans les bases de données administratives concernent l'intégralité des soins médicaux dispensés aux patients affiliés à la Sécurité sociale en France.

Toutefois, comme l'énonçait déjà le Professeur Goldberg, dans le rapport du Haut Conseil de santé Publique de 2012 « Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche », ces bases de données sont principalement limitées par le fait que la validité des données liées au diagnostic reste incertaine (46). En effet, l'utilisation du PMSI comme source d'information sur les pathologies est délicate et ne peut reposer uniquement sur le diagnostic principal. Des algorithmes plus complexes prenant en compte les codes des actes spécifiques et les diagnostics associés sont ainsi développés (47,48). Il est aussi souvent nécessaire de confronter les données du dossier médical à celles de cette base en vue d'évaluer la validité du diagnostic.

Néanmoins, le SNDS est l'une des plus grandes bases de données de santé à l'échelle nationale. Elle couvre à peu près toute la population (99 %), essentiellement de la naissance au décès, quels que soient le prestataire de soins, l'âge ou le statut socioéconomique du bénéficiaire. Ceci permet d'avoir au minimum pour tous les sujets un suivi passif et d'éviter, ou du moins de limiter fortement, les « perdus de vue » dans les études longitudinales (46,48). Les avantages présentés par le SNDS, ainsi que les modalités d'accès facilitées par la nouvelle gouvernance des données de santé avec notamment la création de l'institut national des données de santé, permettent d'entrevoir un accroissement de l'utilisation du SNDS et une exploitation à la mesure de son potentiel tant sur le plan de l'aide à la décision organisationnelle du système de soins que de l'aide à la décision médicale.

S'agissant de l'exploitation de la base du SNDS pour l'évaluation du médicament, elle constitue la base de données en vie réelle la plus utilisée à ce jour dans le secteur public. L'exploitation de cette base par les autorités représente un véritable d'outil d'aide à la décision concernant l'évaluation que nous décrirons plus tard.

### 3.2.2 Données des registres nationaux

L'arrêté du 6 novembre 1995, relatif au comité national des registres, définit le registre comme étant *un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de surveillance, de recherche et d'évaluation en santé publique, par une équipe ayant des compétences appropriées* (49).

Différentes sources de données sont utilisées par les registres français comme les dossiers médicaux, les données relatives aux Affections Longues Durées (ALD), aux certificats de décès (causes médicales), aux rapports d'autopsie des instituts médico-légaux. Certaines données sont spécifiques à certains registres comme les comptes-rendus d'anatomopathologie pour les registres de cancer, les certificats de santé obligatoires de l'enfant du 8<sup>ème</sup> jour, 9<sup>ème</sup> mois et 24<sup>ème</sup> mois pour les registres de malformations et les données des services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) pour les registres des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou cardiopathies.

L'information contenue dans les registres relative aux prises en charge et aux traitements prescrits est assez limitée et dépendante du registre interrogé. L'exploitation des registres nationaux pour l'évaluation du médicament est en tant que telle limitée.

### 3.2.3 Cohortes épidémiologiques

La place qu'accorde la France aux cohortes nationales est de moindre ampleur qu'à l'international comme en attestent les effectifs de nos cohortes nationales avoisinant la dizaine de milliers de sujets excepté la cohorte Constance. Comparativement, les cohortes anglaises, pour ne prendre que cet exemple, représentent plusieurs centaines de milliers de sujets inclus (UK BioBank et Million Women Study) (50).

Thierry Ancelle, épidémiologiste français, dans son ouvrage Statistique et Epidémiologie, 3<sup>ème</sup> édition, définit la cohorte comme étant un groupe de sujets suivis dans le temps.

Les cohortes épidémiologiques regroupent d'une part les cohortes en population générale qui ont principalement comme sujets d'étude les déterminants de santé et d'autre part les cohortes de patients malades. (50).

Pour ne citer qu'elle, la cohorte patients malades CO4 FHDH, cohorte hospitalière ouverte multicentrique sur l'infection française à VIH, dirigée par Dominique Costagliola et coordonnée par le groupe d'épidémiologie clinique des COREVIH (Comité de coordination Régionale de lutte contre l'infection due au Virus de l'immunodéficience Humaine), a pour objectifs principaux de permettre une évaluation clinique à moyen et long terme des stratégies thérapeutiques, une étude de la morbi-mortalité du SIDA et plus généralement de participer à la surveillance épidémiologique de l'infection à VIH en France (51).

Seules quelques cohortes telles que Hepather (Hépatites B et C) et OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en plaques) et le programme de recherche ESME s'intéressent à l'évaluation des prises en charge et des médicaments.

Hepather est une cohorte regroupant 10 000 patients atteints d'Hépatites B et 15 000 atteints d'Hépatite C. Cette cohorte a pour principal objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité, et le coût-efficacité des nouveaux traitements dans la vie réelle. Elle suit les patients afin de pouvoir évaluer le bénéfice à long terme des traitements en termes de morbi-mortalité. Le financement de cette cohorte est assuré par un partenariat public-privé (52).

OFSEP est une cohorte de plus de 30 000 patients atteints de sclérose en plaques. Cette cohorte recueille les informations relatives aux données sociodémographiques, épisodes neurologiques, évaluations cliniques, handicap irréversible, imagerie et traitements de fond (53).

Enfin, le programme de recherche ESME (Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique), lancé depuis 2014 par le département de recherche et développement d'Unicancer, a permis la réalisation



de plusieurs cohortes à partir des données recueillies auprès des dossiers patients atteints de cancer et pris en charge au sein de centres de lutte contre le cancer (CLCC) (54). L'objectif principal de ce programme de recherche est de décrire, au cours du temps, l'évolution médico-économique des prises en charge des patients atteints de cancer et des stratégies thérapeutiques associées. Trois grandes cohortes ont ainsi été constituées :

- la cohorte des patientes atteintes de cancer du sein métastatique entre 2008 et 2017,
- la cohorte des patients atteints de cancer de l'ovaire entre 2012 et 2019,
- la cohorte des patients atteints de cancer du poumon à partir des données recueillies de 2015.

Par l'exploitation de ces cohortes, le programme de recherche aspire à évaluer l'impact des stratégies thérapeutiques, des effets indésirables imputables aux médicaments et enfin de mesurer l'efficacité comparative des différents parcours de soins.

S'agissant de la cohorte des patients atteints de cancer de sein métastatique, les données de prise en charge de 14 000 patientes ont d'abord été recueillies entre 2008 et 2013. Puis, jusqu'en 2017, les patientes traitées pour le cancer du sein en CLCC étaient incluses dans cette cohorte. Aujourd'hui, cette cohorte rassemble 17 000 patientes. Selon le rapport de 2017 de Dominique Polton et Bernard Bégaud, cette cohorte couvre donc l'exhaustivité des patientes traitées dans les centres de lutte contre le cancer (soit environ 40% de l'ensemble des patientes traitées pour cancer du sein métastatique en France). Pour cette cohorte, ainsi que les autres projets du programme ESME, un appariement avec les données du Système national des données de santé est également envisagé.

Cette première partie permet de décrire une diversité de sources de données de santé exploitables dans l'évaluation du médicament. Il conviendra de distinguer les données de santé qualifiées de matures ayant donné lieu à de nombreuses études d'évaluation du médicament, des données de santé qualifiées d'émergentes dont il conviendra de promouvoir l'utilisation pour l'évaluation du médicament. Cet état des lieux fait apparaître des outils d'aide à la coordination des professionnels de santé : DCC, DMP et Dossier pharmaceutique dont les contributions pour l'évaluation du médicament sont à développer. Enfin, l'exploitation de ces données de vie réelle permet la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments après la mise sur le marché.

## **4 L'évaluation du médicament en vie réelle post-AMM**

### **4.1 Les études expérimentales versus les études observationnelles**

En amont de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM), le laboratoire pharmaceutique doit répondre d'une longue phase de recherche et développement du médicament candidat.

Cette phase de recherche comprend trois grandes étapes telles que présentées en Figure 3 :

- la recherche fondamentale,
- la recherche pré-clinique,
- la recherche clinique.

Le développement pré-clinique repose sur l'expérimentation animale et permet de mettre en évidence le mécanisme d'action d'un médicament in vivo, sa cinétique et sa toxicité au sein d'organismes non humains avant toute administration à l'homme (55), Figure 3.

Le développement clinique repose sur l'expérimentation du médicament candidat chez l'homme.

- La phase 1, se caractérise par l'étude de la dose maximale tolérée sur les volontaires sains,
- La phase 2 permet de mettre en évidence chez le volontaire malade la dose efficace sans effet indésirable majeur,
- La phase 3, qualifiés d'essais comparatifs, permet d'évaluer le rapport bénéfice risque du médicament candidat chez les volontaires malades exposés au médicament par rapport aux volontaires malades exposés à un placebo ou à un médicament de référence, Figure 3 (56).

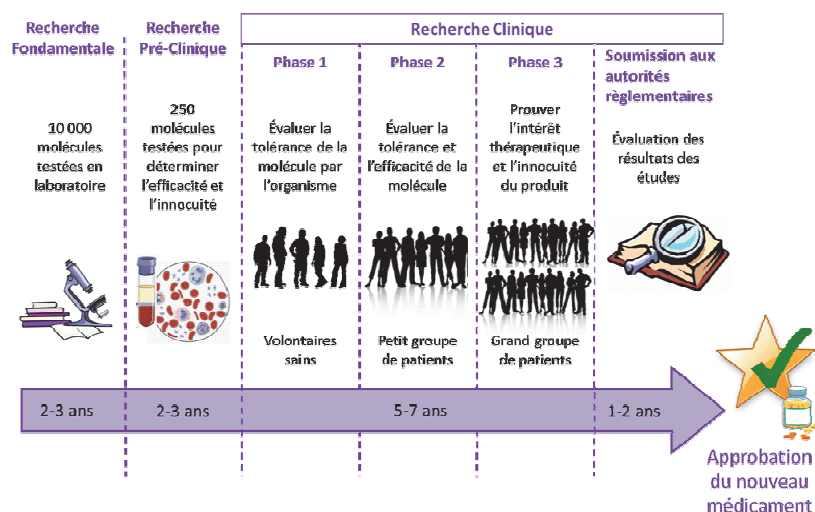


Figure 3 - Les différentes étapes du développement d'un médicament (56)

Les limites connues des essais cliniques sont les manques de représentativité de la population traitée en vie réelle par le médicament candidat (57,58).

Tout d'abord, l'inclusion des malades sélectionnés est réalisée selon une définition clinique propre à l'essai. Dans ces essais, sont exclus pour des raisons éthiques, les malades avec des terrains à risque et comorbidités particuliers (insuffisance hépatique, cardiaque, rénale...) ainsi que les sujets jeunes, âgés et les femmes enceintes (59), Figure 4.

Au cours de ces essais, les conditions d'utilisation (posologie, médicaments associés, observance, suivi médical renforcé) du médicament sont standardisées entre les patients inclus et respectueuses du protocole de l'essai. Ceci tend vers une non-représentativité des conditions d'utilisation en vie réelle (60).

La durée de suivi des patients est par ailleurs courte et ne reflète pas la durée de traitement en vie réelle. Les effets indésirables présentant un délai de survenu non couvert par la durée de suivi des patients inclus dans l'essai clinique ne sont donc pas identifiés (57).

Enfin, concernant la mesure de l'efficacité du médicament candidat, elle repose souvent, en particulier pour les essais cliniques impliquant des anticancéreux, sur des critères de jugement de substitution et ne reflètent ainsi pas entièrement l'efficacité attendue par les cliniciens ou par les patients. Dans le cadre des essais impliquant des anticancéreux, les essais cliniques à long terme prenant en compte la qualité de vie des patients, paramètre majeur dans le choix d'un traitement anticancéreux, sont en nombre insuffisant (61).

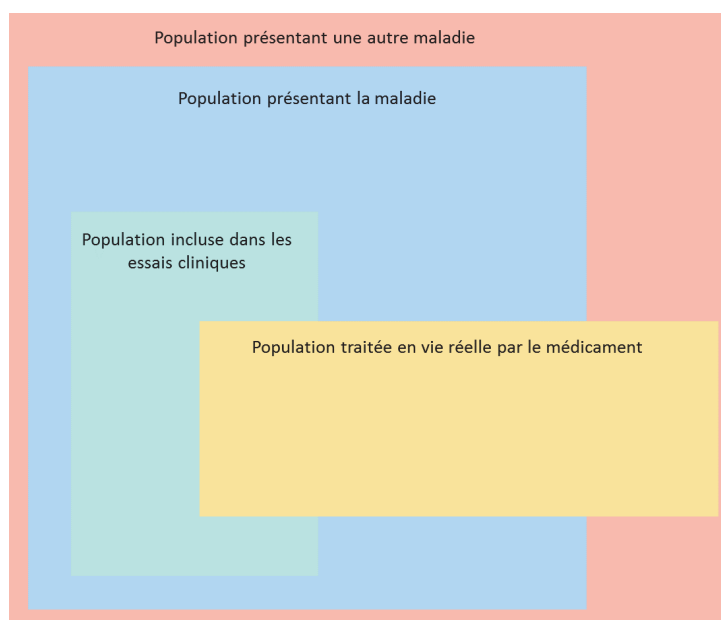


Figure 4 - Représentation des différentes populations en lien avec le médicament.

Complémentairement à ces études qualifiées d'expérimentales, les études observationnelles sont réalisées cette fois après l'obtention de l'AMM dans la population en situation réelle de traitement. Ces études observationnelles sont conduites par différents acteurs publics (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute autorité de santé, Agence européenne du médicament, Caisse nationale d'assurance maladie, Observatoire du Médicament, Dispositifs médicaux et Innovations thérapeutique, équipes de recherche en pharmaco-épidémiologie et santé publique, Agence régionale de santé, ... ) mais aussi par des acteurs privés (laboratoires pharmaceutiques et bureaux d'étude).

On qualifie une étude d'observationnelle si les modalités de prise en charge sont les plus proches de ce qu'elles auraient été en l'absence d'étude, sans que les modalités de traitement (attribution, durée de traitement et mode de surveillance) ne soient modifiées par la conduite de l'étude. Le chercheur est, cette fois, observateur d'un bénéfice, d'un risque ou de conditions d'utilisation du médicament dans une population de malades sans interférer dans la relation médecin-malade.

Pour que l'évaluation post-AMM soit appropriée, il est important d'attendre que l'utilisation du médicament soit stabilisée dans la population. Les comportements d'utilisation voire les mauvaises habitudes de traitement sont ainsi « installées » (62).

L'ensemble de ces études observationnelles appliquées au médicament sont regroupées sous la discipline de la pharmaco-épidémiologie qui est définie dans le dictionnaire de Bernard Bégaud comme étant « *la discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de larges populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments* » (63).

Ces études sont conduites en post-AMM afin d'évaluer en situation réelle de soins si le bénéfice/risque du médicament est toujours le même que celui présenté lors de la phase 3 des essais cliniques.

## 4.2 Les études d'évaluation du médicament en vie réelle

Seront présentées dans la suite de ce travail les méthodologies et environnements institutionnels des trois types d'étude d'évaluation du médicament en vie réelle :

- étude d'évaluation du bénéfice du médicament,
- étude d'évaluation du risque du médicament,
- étude d'évaluation des conditions d'utilisation du médicament.

En pharmaco-épidémiologie, nous distinguons les approches méthodologiques selon qu'il s'agit d'une part des études d'utilisation dont l'objectif consiste à documenter la réalité de l'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation, et d'autre part, des approches méthodologiques des études d'association, dont l'objectif consiste à documenter l'efficacité ou de la sécurité du médicament.

#### **4.2.1 Méthodologie des études d'évaluation du médicament**

##### **4.2.1.1 Méthodologie des études d'évaluation du risque ou du bénéfice**

L'évaluation du risque et du bénéfice des médicaments en population répond à trois objectifs :

- Estimer l'incidence et la prévalence du risque ou du bénéfice du médicament,
- Comparer le risque et le bénéfice du médicament à d'autres traitements,
- Identifier les facteurs pouvant modifier le risque ou le bénéfice du médicament,

Les études de risque et de bénéfice sont modélisées par des schémas d'études classiques tels que les cohortes, les cas-témoin et les cas-témoins nichés.

#### **Etude de cohorte en pharmaco- pid miologie**

En pharmaco-épidémiologie, une cohorte est définie comme étant : un ensemble de sujets, traités (ou non traités) par un ou des médicaments d'une classe thérapeutique donnée et suivis dans le temps pour identifier, décrire et quantifier la survenue d'un évènement.

Il existe deux types de cohorte, les cohortes dites de terrain et les cohortes à partir de données pré-enregistrées.

Les cohortes de terrain peuvent être conduites à partir des données recueillies auprès de la population générale, des patients pris en charge en ambulatoire ou encore en milieu hospitalier.

A l'inverse, les cohortes à partir de données pré-enregistrées peuvent être réalisées à partir des bases médico-administratives telles que le SNDS, le DP, le DMP ... précédemment citées.

Contrairement aux essais cliniques randomisés, dans les cohortes épidémiologiques :

- les sujets sont sélectionnés selon l'existence ou non d'une exposition médicamenteuse,
- l'attribution du traitement sera non aléatoire et basée sur la sévérité d'une maladie, la préférence des médecins pour une spécialité, les autres traitements associés ...
- l'exposition au traitement varie au cours du temps (posologie, durée de traitement, switch thérapeutique, observance ....),

- le suivi peut être incomplet (sujets perdus de vue),
- la comparaison de la survenue de l'évènement chez les exposés et les non exposés nécessite un ajustement pour éviter les biais de confusion. Dans l'idéal, ces populations doivent être similaires en tout point sauf sur le statut de l'exposition au traitement

Il existe différents types de modalités de recrutement des sujets dans la cohorte. Une cohorte prospective est définie par le fait que l'identification de l'exposition et le début du suivi sont contemporains. La cohorte historique est définie, à l'inverse, par l'identification de l'exposition dans le passé et un suivi jusqu'au temps présent.

Les cohortes ont l'avantage, par rapport aux autres modèles, de permettre un suivi longitudinal d'une population. Selon les recommandations pour la conduite des études épidémiologiques, les cohortes prospectives sont d'un niveau de preuve supérieure aux cohortes historiques. Le recueil de données sur l'exposition avant la survenue de l'évènement étant d'une plus grande validité.

A l'occasion de la réalisation de l'étude sur le Médiator®, une cohorte exhaustive des patients diabétiques affiliés au régime général a été constituée. Les sujets inclus étaient âgés de 40 à 69 ans et ont été suivis durant deux ans. Une comparaison de la fréquence de survenue des évènements « hospitalisation pour insuffisance aortique ou valvulaire ou hospitalisation pour remplacement valvulaire » a été menée chez les exposés au benfluorex (Mediator®) et chez les non exposés. Chez les patients exposés au benfluorex le risque d'être hospitalisé pour insuffisance valvulaire était multiplié par trois, le risque d'être hospitalisé pour insuffisance aortique par quatre et enfin celui d'être hospitalisé pour remplacement valvulaire était multiplié par quatre par rapport aux patients non exposés (64).

### **Etudes cas-témoins en pharmaco-épidémiologie**

Les études cas-témoins reposent sur le principe inverse de la cohorte. Il s'agit d'étudier deux groupes, un groupe de sujets présentant l'évènement, identifiés comme « les cas » et d'un groupe de sujets ne présentant pas l'évènement, identifiés comme « les témoins », de les comparer pour leur exposition antérieure à un médicament. Dans ce cas, on part de l'évènement pour remonter à l'exposition médicamenteuse. La fréquence de l'exposition médicamenteuse est alors recueillie de

manière rétrospective à l'évènement. Ce schéma d'étude est utilisé de préférence pour des évènements rares tels que les malformations congénitales après exposition médicamenteuse (65).

### **Etudes cas-témoins « nichées » en pharmaco-épidémiologie**

Cette dernière étude est une combinaison des deux modèles précédemment décrits. Une cohorte est d'abord constituée et va permettre l'identification des cas incidents présentant l'évènement puis la sélection des témoins appariés aux cas sur le temps. En effet, chaque cas est identifié à la date index d'apparition de l'évènement et son ou ses témoin(s) sont identifiés au sein de la même cohorte et au même moment que les cas.

Comparativement aux études cas-témoins, les études de cas-témoins nichées permettent de limiter les biais de sélection : les populations des cas et des témoins provenant de la même population source, et les biais de mémorisation : l'exposition étant recueillie au moment de la constitution de la cohorte.

En conclusion, le choix du schéma d'étude dépend de la question posée, de la fréquence de l'évènement ou de l'exposition et des moyens disponibles. Si, dans les études de cohortes, le suivi des sujets est réputé long, elles permettent néanmoins une appréciation plus fine de l'exposition, une estimation de l'incidence de l'évènement et une appréciation de la séquence temporelle entre exposition et évènement. Chaque schéma présente ses avantages et ses inconvénients.

### **Biais en pharmaco-épidémiologie**

Ces schémas d'étude sont essentiels aux études d'évaluation du risque et du bénéfice mais elles contiennent des limites qu'il est possible de prendre en compte. Il est important par exemple de comparer des sujets similaires entre eux, sans différence trouvée non attribuable au médicament. Les études observationnelles apparaissent moins encadrées selon le Professeur Bégaud que les essais cliniques ce qui suscite aujourd'hui encore une défiance vis-à-vis des résultats (3). Il est



donc important de questionner la méthodologie de chaque étude afin de prendre en considération d'éventuels biais.

Comme en épidémiologie classique, trois grands types de biais s'appliquent aux études de pharmaco-épidémiologie :

- biais de sélection,
- biais d'information,
- biais d'interprétation.

Parmi les biais d'interprétation, le biais de confusion peut être pris en compte par différentes méthodologies dépendant de la question de recherche posée.

Un facteur de confusion est un paramètre lié à la fois à l'exposition étudiée et à l'évènement étudié, Figure 5. Ce facteur de confusion peut provoquer une distorsion de l'association retrouvée entre l'exposition et l'évènement. Il existe des facteurs de confusion mesurables et d'autres non mesurables.

- Pour prendre en compte les facteurs de confusion mesurables, il existe les scores de propension ou les scores de maladie.

Par exemple, le score de propension est défini comme étant la probabilité théorique de recevoir un traitement vis-à-vis de plusieurs co-variables identifiées. Ces co-variables sont donc connues et identifiables. En théorie, pour des patients avec un score comparable, les caractéristiques liées aux co-variables sont distribuées de façon similaire entre le groupe exposé et non-exposé. Autrement dit, pour un score comparable les patients ont les mêmes chances de recevoir le traitement. Ce score permet notamment de prendre en compte le biais d'indication.

- Pour prendre en compte les facteurs de confusion non mesurables, il conviendra d'utiliser différentes méthodes telles que :
  - Schémas d'étude autocontrôlés (série de cas auto-contrôlées, études de cas propres témoins et analyses de séquences en symétrie). Ces schémas ne prennent en compte que les sujets présentant l'évènement. Chaque sujet devient alors son propre témoin permettant ainsi de limiter la variabilité individuelle et l'ensemble des caractéristiques constantes dans le temps (sexe, facteurs génétiques ...)
  - Score de propension de haute dimension ou score de maladie de haute dimension. C'est l'utilisation d'un grand nombre de variables disponibles dans les bases de données médico-administratives ou hospitalières dans l'estimation du score pour prendre en compte les facteurs de confusion non mesurables. Certaines variables mesurées : diagnostic d'hospitalisation, actes médicaux peuvent être considérées comme des variables intermédiaires et corrélées à d'autres variables non mesurées pouvant être des facteurs de confusion non mesurables
  - Les méthodes d'imputation par recueil des informations supplémentaires sur les facteurs non mesurés soit dans un échantillon d'un sous-groupe de patients de l'étude pour lesquelles l'information est disponible soit dans une autre source de données.

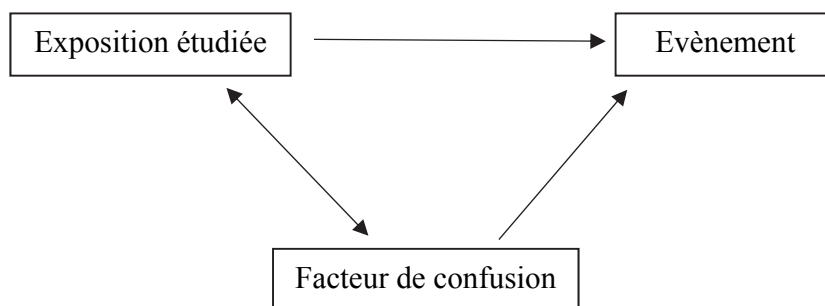


Figure 5– Représentation du biais de confusion.

En plus des biais de confusion, il existe des biais spécifiques à la pharmaco-épidémiologie :

- Biais protopathique,
- Biais d'indication ou de contre-indication,
- Biais de temps immortel

Le biais protopathique est une distorsion de l'estimation entre l'exposition et la survenue d'un évènement. L'évènement survient lorsque l'exposition est débutée, arrêtée ou modifiée après les premières manifestations de l'évènement mais avant la détection et le diagnostic de la maladie. Ainsi, le médicament peut être retrouvé associé à l'évènement seulement car il est utilisé comme traitement symptomatique de l'évènement.

Le biais d'indication ou de contre-indication est une distorsion de l'estimation entre l'exposition et la survenue d'un évènement intervenant lorsque le médicament est préférentiellement ou au contraire contre-indiqué chez des sujets ayant à priori un risque plus faible ou plus élevé de présenter l'évènement.

Le biais de temps immortel correspond à un biais de sélection provoqué par l'existence d'un délai entre la date d'inclusion des sujets dans la cohorte et la date d'exposition. Dans ce délai, l'évènement ne peut pas survenir, l'exposition n'ayant pas eu lieu.

#### **4.2.1.2 Méthodologie des études d'évaluation de l'utilisation**

Les études d'utilisation correspondent à une estimation des fréquences et une description de l'utilisation d'un médicament. Ces études sont des études descriptives à l'inverse des études de risque et de bénéfice qui s'apparentent, elles, à des études analytiques. Il sera nécessaire, dans ces études, de déterminer les fréquences et description de l'utilisation du médicament afin d'évaluer la taille et les caractéristiques de la population traitée. Des études de cohortes pourront être utilisées dans des mesures d'incidence d'une utilisation médicamenteuse ou d'une population cible. Des études transversales répétées pourront être réalisées pour mesurer les tendances évolutives des caractéristiques de l'utilisation d'un médicament au cours du temps. De même, la modélisation de série chronologique sera aussi utile dans le suivi d'un indicateur d'utilisation du médicament au cours du temps.

Dans ces études, il conviendra de définir des critères d'évaluation du bon usage du médicament tels que (62) :

- indication : indication appropriée pour le médicament, absence de contre-indications ;
- posologie : dose, intervalles d'administration et durée du traitement spécifiques de l'indication
- interactions : absence d'interactions - médicament-médicament, médicament-aliments
- préparation : étapes de la préparation d'un médicament en vue de son administration
- administration : étapes de l'administration, quantité administrée
- surveillance : conditions appropriées de surveillance pour le suivi du médicament

#### **4.2.2 Environnement institutionnel des études d'évaluation du médicament**

Nous l'avons vu, les études d'évaluation du médicament se distinguent en trois types d'étude :

- Les études d'évaluation du bénéfice du médicament ;
- Les études d'évaluation du risque du médicament ;
- Les études d'évaluation des conditions d'utilisation du médicament.

L'ensemble de ces évaluations fait intervenir différents acteurs dont les missions seront détaillées ci-dessous.

##### **4.2.2.1 Environnement institutionnel des études d'évaluation du bénéfice du médicament**

Sous le terme bénéfice du médicament, on entend l'impact du médicament attendu ou observé dans la population ciblée par l'indication du traitement. Les essais cliniques permettent la mesure du bénéfice attendu du médicament alors que les études observationnelles permettent la mesure du bénéfice observé du médicament en population. La mise sur le marché d'un médicament, pour la population, représente une action de santé publique dont il convient de mesurer l'impact. En ce sens, la mesure du bénéfice dans la population peut être considérée comme une mesure de l'action de santé publique. Par conséquent, afin d'aider la décision de santé que représente l'autorisation de mise sur le marché ou la fixation du prix du médicament, les agences de santé chargées de l'évaluation médicament ont pour mission de conduire ou d'interpréter des études de bénéfice du médicament.



Figure 6 - Acteurs des études d'évaluation du bénéfice du médicament.

## La Haute Autorité de Santé dans l'évaluation du bénéfice du médicament

### Missions

Parmi ces agences, la Haute autorité de santé (HAS), autorité de santé indépendante à caractère scientifique, peut requérir auprès des industriels la conduite d'études en vie réelle pour l'évaluation de l'impact du médicament en population (66). La HAS qualifie ces études, d'études post-inscription (EPI).

Deux commissions de la HAS sont chargées de réaliser une expertise du médicament en cas de réévaluation : la commission de la Transparence et la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).

La commission de la transparence rend ses avis sur le médicament évalué selon deux critères : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) (67).

Le SMR répond à la question : « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? » et prendra en compte :

- l'efficacité et des effets indésirables du médicament;
- la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux;
- et son intérêt pour la santé publique.

L'ASMR répond à la question « le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui à quelle hauteur ? » L'ASMR prendra en compte l'efficacité du traitement par rapport aux moyens déjà disponibles de prise en charge.

La CEESP va, quant à lui, rendre des avis d'efficience qui comprendront des analyses médico-économiques prenant en compte l'analyse du bénéfice observé du médicament par rapport au coût que ce médicament représente pour la société (67).

#### **Quelles données sont utilisées ?**

Comme il a déjà été évoqué, en cas de réévaluation du bénéfice/risque observé du médicament, la HAS commande auprès des industriels la réalisation d'études post-inscription (EPI).

Ces derniers, par manque de ressources et d'expertise technique sur l'analyse des bases de données médico-administratives, font appel à un tiers de confiance, les CROs (clinical research organizations) appelées bureaux d'étude en France. Il n'y a que depuis 2017 que les industries pharmaceutiques ont accès aux bases médico-administratives après validation du protocole de

l'étude par divers organismes. Les objectifs de ces études menées par les industriels ne doivent pas être à visée commerciale.

Ainsi, la HAS met à disposition des industriels un référentiel méthodologique à la réalisation d'étude en vie réelle afin de les guider dans cette démarche : « Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes). Principes et méthodes » daté de novembre 2011. Dans ces EPI, la HAS utilise des études observationnelles pour mesurer l'impact du médicament sur la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation ainsi que sur la mesure de la qualité de vie des patients (66).

Jusqu'en 2016, la majorité des EPI était des EPI de terrain dont le recueil était basé sur des données ad hoc. L'exploitation de données pré-existantes, produites en situation réelle de soins (données médico-administratives de l'Assurance Maladie, données issues de panels privés ...) correspondait à une part minoritaire des EPI.

Les Ateliers de Giens 2017 qui réunissaient les industriels ainsi que la HAS, ont abordé la question de l'exploitation des données produites en situation réelle de soin dans la conduite d'EPI. L'objectif principal de cette table ronde portait sur l'évaluation de la substitution des EPI de terrain par des EPI sur bases de données. Une liste de recommandations a été réalisée à cette occasion parmi lesquelles figuraient :

- Permettre la mise en place d'études hybrides par appariement d'informations à la fois issues des études de terrain et de données provenant de bases de données.
- Développer et partager des algorithmes de qualité destinés à identifier des critères d'intérêt (ex. proxies d'états pathologiques) au sein des bases de données.
- Favoriser le partage d'information et améliorer la visibilité des travaux effectués dans le champ des EPI sur bases de données en harmonisant le référencement des publications de ces travaux.

De même, ce travail démontrait après analyse préliminaire des demandes d'EPI, qu'environ deux tiers des EPI auraient pu être réalisées à partir de l'exploitation des bases de données de santé existantes. La majorité des critères de mesure des EPI revues au cours de ce travail concernait la confirmation des données d'efficacité et de sécurité d'emploi en vie réelle (43,9 %), puis venaient



les critères relatifs à l'impact sur la qualité de vie (7,6 %) et enfin les données sur la consommation de soins (4,5 %) (68).

Dans son bilan d'activité, la commission de transparence de la HAS réalisait en 2018, d'après le Docteur Marion Pinet du service d'évaluation du médicament de la HAS, 16 validations de protocoles pour EPI. Parmi ces protocoles, neuf concernait des études de terrain et sept concernaient des études d'utilisation secondaire des données pré-existantes. Parmi ces études d'utilisation secondaire des données, deux étaient réalisées à partir de données du SNDS et cinq à partir de cohortes académiques. Ces études étaient toutes des études descriptives répondant à des critères de mesure de l'efficacité, mesure de tolérance et d'utilisation des traitements en vie réelle.

### **L'ANSM dans l'évaluation du bénéfice du médicament**

L'ANSM réalise, dans le cadre de sa commission de suivi du bénéfice/risque des produits de santé, une ré-évaluation du bénéfice/risque du médicament. Comme en témoigne la liste des études réalisées par l'ANSM et/ou en partenariat avec la CNAM ainsi que la liste des études des plateformes DRUGS-SAFE et PEPS de pharmaco-épidémiologie, l'ANSM mobilise plutôt des données de risque et de conditions d'utilisation par rapport aux données d'efficacité en vie réelle pour la ré-évaluation du rapport bénéfice/risque (3).

### **La CNAM dans l'évaluation du bénéfice du médicament**

La CNAM, réalise des études observationnelles sur l'efficacité en vie réelle des médicaments par l'exploitation des données du SNDS. La réalisation de l'étude sur l'efficacité comparée de la rosuvastatine et de la simvastatine en prévention primaire par l'exploitation de la base SNIIRAM en mars 2014 en est un exemple. Par la constitution d'une cohorte de 106 941 sujets, les résultats n'étaient pas en faveur d'une prescription préférentielle de la rosuvastatine par rapport à la simvastatine en prévention primaire. La démarche de la CNAM était d'apporter des preuves scientifiques dans le choix d'un traitement plutôt qu'un autre dans un objectif de gestion du rapport qualité/coût et d'ainsi de promouvoir le choix d'un traitement moins coûteux pour une efficacité égale (69).

#### 4.2.2.2 Environnement institutionnel des études d'évaluation du risque du médicament en vie réelle



Figure 7 - Acteurs des études d'évaluation du risque du médicament.

L'évaluation de la sécurité du médicament en population peut être assurée par deux disciplines : la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie.

La pharmacovigilance concerne le recueil et l'analyse de cas d'effets indésirables en lien avec une exposition médicamenteuse notifiée par les professionnels de santé et les patients. Cette discipline concerne principalement l'analyse de l'imputabilité de la survenue d'un effet indésirable après exposition à un médicament (70).

La pharmaco-épidémiologie intervient quant à elle dans les situations où l'analyse des cas notifiés doit être complétée afin de confirmer et/ou de quantifier les risques associés aux médicaments à

l'échelle populationnelle. L'affaire du Médiateur en 2011, a nécessité l'analyse des cas notifiés par la pharmacovigilance ainsi que des études d'évaluation du risque par la pharmaco-épidémiologie pour apporter la justification suffisante à une action sanitaire par les autorités (71).

### **L'ANSM dans l'évaluation du risque du médicament**

L'ANSM réalise de nombreuses études d'évaluation et de quantification du risque du médicament. A l'instar de la Food and Drug Administration (FDA) par l'intermédiaire du programme Mini-Sentinel (72) ou de l'agence japonaise par le programme MIHARI (73), l'ANSM possède depuis fin 2012 un pôle d'épidémiologie des produits de santé. Cette équipe conduit le pilotage des études de risque du médicament post-marketing sur le territoire national.

### **Plateformes académiques**

En Janvier 2015, deux plateformes académiques chargées de la réalisation d'études d'épidémiologie ont été lancées par l'ANSM : Les plateforme DRUGS-SAFE à Bordeaux (74) et PEPS à Rennes (75). Les missions des plateformes DRUGS-SAFE et PEPS sont de conduire des études pour l'évaluation du risque et l'évaluation de l'utilisation du médicament en situation réelle de soins. Ces études ont pour objectif principal la surveillance sanitaire des médicaments et non l'évaluation du bénéfice en vie réelle. Cependant, dans les situations de mauvaises utilisations des médicaments ayant pour conséquence une perte d'efficacité potentielle, l'évaluation de l'efficacité des traitements est alors réalisée. C'est à partir de l'exploitation des données SNDS que ces plateformes réalisent à ce jour la majorité de leurs études. Les autres sources de données de santé (données hospitalières, données des réseaux sociaux ...) pourraient être utilisées par ces équipes à l'avenir.

### **Partenariat ANSM-CNAM dans l'évaluation du risque du médicament**

Depuis 2011 et l'affaire du Médiateur, l'exploitation des données de vie réelle en pharmaco-épidémiologie et pharmaco-surveillance a été réalisée par la CNAM par l'exploitation du SNDS (SNIIRAM à l'époque) sur saisine de l'ANSM. Les premières études de risque, conduites dans le

cadre de ce partenariat, ont porté sur la pioglitazone et le risque de survenue de cancer de la vessie, l'exposition à l'acide valproïque durant la grossesse, les vaccins anti-HPV, les anticoagulants oraux .... Les résultats de l'étude portant sur la pioglitazone et le sur-risque dans la survenue du cancer de la vessie ont conduit au retrait du marché de cet antidiabétique. Renforcée par le travail académique des plateformes de pharmaco-épidémiologie rennaise et bordelaise, l'ANSM a pu mener une multitude d'évaluation du risque du médicament par exploitation des données SNDS (EBG et Base exhaustive SNIIRAM) comme en témoigne la réalisation de l'étude sur les hypolipémiants et le risque de cataracte par Drugs Safe, l'étude de l'utilisation et risques associés des traitements de substitution des opiacés ou encore l'étude de consommation occasionnelle de benzodiazépines et risques de chute.

Ce partenariat mène aussi des études de pharmaco-épidémiologie au service de la décision publique et assure une évaluation de l'action publique par l'exploitation des données de vie réelle. Un exemple récent est la gestion de la « crise pilule de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération » : les études épidémiologiques ont permis d'une part d'évaluer le risque provoqué par ces pilules à l'échelle populationnelle puis dans un deuxième temps d'évaluer la stratégie de communication portée par le Ministère de la santé. Ainsi huit états des lieux sur l'utilisation des contraceptifs oraux combinés ont été réalisés. Cette dernière évaluation a montré un report des prescriptions vers les pilules les moins thrombogènes de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération (76).

L'évaluation du risque des médicaments en vie réelle soulève des problématiques techniques et méthodologiques liées à l'exploitation des données en vie réelle. Ces limites seront abordées dans une autre partie de ce travail.

#### **4.2.2.3 Environnement institutionnel des études d'évaluation des conditions d'utilisation du médicament en vie réelle**

Les études d'utilisation ont pour objectifs :

- d'estimer la prévalence et l'incidence globale ou spécifique de l'utilisation d'un médicament,
- d'évaluer si le bon usage des médicaments tel que préconisé dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) (respect des indications, des posologies, des voies d'administration, des précautions d'emploi et contre-indication ...) est respecté,
- d'identifier la fréquence et la nature du mésusage des médicaments et les caractéristiques associées.

L'évaluation des conditions d'utilisation et du bon usage du médicament en population est un objectif partagé par plusieurs instances nationales : la HAS, l'ANSM, le CEPS, l'Institut National du Cancer (INCa), la CNAM et Santé Publique France ... et structures régionales DRSM, OMEDIT, ARS, COMEDIMS et autres commissions d'établissement ...



Figure 8 - Acteurs des études d'évaluation de l'utilisation du médicament.

**La HAS et le CEPS** requièrent auprès des industriels la réalisation d'EPI ayant comme critère d'évaluation principal l'utilisation du médicament en population et notamment l'évaluation du bon usage du médicament par rapport au résumé des caractéristiques produit. De plus, compte-tenu de sa mission d'information des professionnels de santé sur le bon usage des soins et les bonnes pratiques, la HAS sollicite la réalisation d'études sur les parcours de soins des patients et donc indirectement sur l'utilisation des médicaments (3).

**L'ANSM**, dans ces études d'évaluation, analyse les situations de mésusage pouvant altérer le rapport bénéfice/risque du médicament en faveur du risque. Ainsi nous pourrions citer :

- Etude du respect des recommandations d'usage de certains médicaments tératogènes,
- Etude d'utilisation de la lévothyroxine : évaluation du bon usage et respect des recommandations,

- Etude des co-délivrances de médicaments à association déconseillée ou contre-indiquée en France.... (74).

**La CNAM** conduit aussi des études d'utilisation dans le but de promouvoir le bon usage des médicaments et de justifier la conduite de campagnes de promotion du bon usage du médicament auprès des professionnels de santé ainsi que des patients. De même que l'ANSM, la CNAM analyse les situations de mésusage du médicament pouvant altérer le rapport bénéfice/risque du médicament et conduisant à des situations coûteuses :

- Etude d'utilisation des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (77),
- Adhérence aux traitements par anticoagulants oraux directs dans la fibrillation auriculaire non valvulaire chez les nouveaux utilisateurs et facteurs associés : une étude de cohorte nationale française (78),
- Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 : usage, persistance et sécurité (79).

**L'Institut National du Cancer (INCa)** compte parmi ses missions l'élaboration de recommandations des prises en charge du cancer et du bon usage des anticancéreux. Des études de bon usage des médicaments impliqués dans la prise en charge du cancer ont été conduites par exploitation de la cohorte cancer de l'INCa. Le suivi et la description des patients traités par anti-PD1 dans tous types de cancer ont été réalisés en partenariat avec la HAS, l'ANSM par le biais de la plateforme PEPS et la CNAM (3).

**L'Agence Santé Publique France** conduit aussi des études sur l'utilisation des vaccins en France afin d'estimer la couverture vaccinale d'une population et de justifier ainsi des campagnes de promotion de la vaccination (80).

**Au niveau régional**, les études d'utilisation peuvent être conduites par les **OMEDIT** (Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) dans le cadre de leurs démarches d'évaluation des pratiques professionnelles et notamment du recueil des indications hors AMM et hors référentiels nationaux conformément aux exigences du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQUES). Les OMEDIT sont des structures régionales d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique indépendantes, placées auprès des ARS. Ces structures ont pour mission l'animation de la politique du bon usage des produits de santé et des bonnes pratiques. A ce titre, ces structures participent à la lutte contre la iatrogénie évitable au sein des établissements de santé et médico-sociaux et en ambulatoire par les actions suivantes :

- Promotion du bon usage des produits de santé auprès de l'ensemble des professionnels intervenant dans le parcours de soins des patients ;
- Formation et sensibilisation à la démarche qualité et à l'analyse des événements à risque ;
- Evaluation des pratiques professionnelles et recueil des indications hors AMM et hors référentiels nationaux ;
- Veille thérapeutique, réglementaire et suivi médico-économique des produits pharmaceutiques ;

La mise en place du CAQUES permet, en lien avec les Directions régionales du service médical (DRSM), d'assurer un suivi systématique, organisé et continu du bon usage des produits de santé sur la région et d'identifier d'éventuels mésusages pour un meilleur éclairage auprès des structures nationales (ANSM, INCa, HAS et Ministère) (81). Ces évaluations sont réalisées à partir des données déclarées par les établissements dans le cadre du CAQUES et de la transmission des bilans d'utilisation hors AMM par les pharmacies à usage intérieur pour les médicaments utilisés hors groupement homogène de séjour.

**Certaines ARS**, comme en témoigne ce travail de l'ARS Ile de France sur l'utilisation des anticancéreux par voie orale, se saisissent aussi de l'évaluation de l'utilisation des produits de santé dans leur politique régionale du médicament et des produits de santé (82).



**Au niveau des établissements de santé**, la conduite d'études sur le bon usage des médicaments est une des missions des services de santé publique et de pharmacie. Au CHU de Bordeaux, **une cellule du bon usage du médicament** a été créée, depuis 2009, avec pour mission de promouvoir le bon usage du médicament au sein de l'établissement et d'en évaluer l'utilisation.

S'agissant de la promotion du bon usage du médicament, des campagnes d'information et de formation sont organisées auprès du personnel soignant et particulièrement des internes en médecine qui représentent au sein des établissements 80 % des prescripteurs. Contrairement aux recommandations nationales qui ne répondent pas à une logique d'utilisation simplifiée de bon usage du médicament, la mise en place de référentiels intra-établissement et d'outils simplifiés comme le guide de la pratique clinique aux prescripteurs fait partie de la stratégie de communication de la cellule bon usage. Ces référentiels sont conçus et réalisés en étroite collaboration avec les cliniciens de l'établissement pour une meilleure utilisation de ces outils.

S'agissant de l'évaluation du bon usage du médicament, la cellule conduit des études de terrain et sur bases de données. Les études d'évaluation de terrain sont en général très contributives sur les usages de nouveaux traitements ou en situation d'urgence sanitaire. Elles ont pour principal avantage d'être réalisables sans délai grâce à l'accès direct aux situations de soins. A l'inverse, ces études sont très consommatrices de ressources en interne.

S'agissant des études d'évaluation sur bases de données, le déploiement d'un entrepôt de données au sein de CHU de Bordeaux permet l'exploitation des données hospitalières en continu pour l'analyse d'indicateurs de bon usage des médicaments préalablement élaborés par un consensus d'experts au sein de l'établissement.

Il existe aussi au sein des établissements de santé **une commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS)** qui a pour principale mission la gestion des inscriptions des médicaments au livret de l'établissement. Une fois le médicament inscrit au livret d'un établissement, d'autres commissions peuvent agir sur la promotion et l'évaluation du bon usage du médicament telles que la Commission qualité de la Commission médicale d'établissement, la Commission pertinence des soins, Commission des médicaments anti-infectieux, Commission informatique médicale pour l'exploitation des données hospitalières.

Cette partie, relative aux études d'utilisation du médicament, sera illustrée notamment par les travaux menés au cours de mon internat sur la question du bon usage du médicament et des interactions médicamenteuses. Les considérations techniques et méthodologiques y seront aussi développées ainsi que les travaux publiés ou en cours de publication.

#### **4.2.3 Exploitation des données de santé : exemple des interactions médicamenteuses**

L'exploitation des données de santé représente un nouveau levier essentiel à la visualisation populationnelle des prescriptions et administrations médicamenteuses dans un établissement ou sur territoire donné. L'exploitation des données de santé permettrait l'évaluation des pratiques pharmaceutiques et médicales pour une meilleure gestion de l'efficacité, du risque et de l'utilisation des médicaments en vie réelle.

Il sera abordé dans cette partie, des exemples d'études d'utilisation du médicament appliquées aux interactions médicamenteuses, menées au cours de mon internat, à partir de l'exploitation des diverses sources de données de santé en vie réelle décrites précédemment.

##### **4.2.3.1 Etude sur données de l'EGB réalisée en collaboration avec la plateforme DRUGS-SAFE**

#### **Problématique**

La population des patients atteints de cancer représente désormais une population cible de santé publique en raison du vieillissement, de l'augmentation de cette population et de l'évolution importante des prises en charge du cancer (87). Cette évolution des prises en charge est notamment marquée par des innovations thérapeutiques majeures ainsi qu'un tournant organisationnel des parcours de soins dans le cancer (83,84). De nos jours, les patients atteints de cancer sont progressivement pris en charge en ambulatoire expliqué par l'émergence des anticancéreux oraux (85).

Les patients atteints de cancer sont particulièrement à risque de présenter des interactions médicamenteuses potentielles (IMP), compte tenu de l'augmentation de l'âge moyen de cette population. Ce risque est aggravé par la présence de comorbidités, d'une consommation importante en médicament et de la complexité croissante de la prise en charge thérapeutique du cancer (86,87). La majorité des médicaments anticancéreux ont un indice thérapeutique étroit qui justifie le suivi de l'impact des IMP sur l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. Enfin, le développement récent des anticancéreux oraux, tels que les inhibiteurs des protéines kinases, qui sont administrés en ambulatoire et de façon chronique, augmente le risque de survenue d'IMP (88).

Malgré ces considérations et l'émergence d'outils d'aide à la prescription et à la dispensation au sein des établissements de santé mais aussi chez les professionnels de santé en libéral, peu d'études ont été menées sur la prévalence des IMP chez les patients atteints de cancer en France et particulièrement en milieu ambulatoire.

### **Objectif de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence et de décrire les caractéristiques des IMP survenant en milieu ambulatoire chez les patients atteints de cancer.

### **Considérations techniques et méthodologiques**

De nombreuses interrogations se sont posées sur la nature des données et des référentiels à utiliser afin de répondre à l'objectif de recherche.

Par souci de simplicité et de rapidité d'accès aux données, l'EGB nous a semblé être la meilleure base de données dans l'application de cette question de recherche. Les données de santé relatives à la prescription et la délivrance des médicaments pour les bénéficiaires de l'Assurance Maladie sont en effet contenues dans l'EGB.

Dans le but de créer un outil de détection automatisée des IMP à partir des données de l'EGB, il a été nécessaire de choisir un référentiel des IMP structuré. Le thésaurus de l'ANSM, référentiel

officiel et opposable, est mis à disposition par l'ANSM sous format textuel PDF. Ce référentiel bien qu'intéressant sur le plan scientifique ne répondait pas au critère technique. Nous nous sommes donc tournés vers la base du médicament Thériaque, qui est une base structurée du médicament destinée aux professionnels de santé, élaborée et développée par les pharmaciens hospitaliers français. Après une collaboration avec Thériaque, une extraction de la base relative aux IMP a été rendue possible dans le cadre de notre étude. Il est important de souligner que Thériaque pour ce qui concerne les IMP, a pour référence le thésaurus de l'ANSM qu'il indexe manuellement.

La question de l'utilisation des données SNIIRAM en population entière s'est posée surtout sur la question des IMP impliquant au moins un anticancéreux oral. En effet, les anticancéreux oraux en France représentent 25 % des traitements du cancer en France selon l'équipe Inserm GRePS EA4163 de l'Université de Lyon. Ceci implique que les effectifs des patients traités par anticancéreux oraux dans l'EGB, échantillon au 1/97<sup>ème</sup> de la population des bénéficiaires en France, seraient très faibles et les résultats de la détection automatisée des IMP peu extrapolables à la population entière. Face à cette considération méthodologique et à la difficulté d'accès aux données en population entière, données SNIIRAM, il a été décidé de décrire l'intégralité des IMP, incluant celles n'impliquant aucun traitement anticancéreux, à partir des données de l'EGB.

Les limites de cette étude étaient liées à la structure et les caractéristiques des données de l'EGB. Comme dans la plupart des bases de données médico-administratives, l'administration du médicament est présumée être égale à la dispensation en officine sans tenir compte du facteur observance des patients à leur traitement. Un autre problème potentiel lié à la base de données médico-administrative est la validité des diagnostics pour les maladies chroniques et les diagnostics hospitaliers. La validité de ces données est incertaine malgré le fait que les diagnostics chroniques soient approuvés par les médecins et contrôlés par les médecins du système d'assurance maladie. De plus, le choix des diagnostics hospitaliers est guidé par des instructions de codage afin de fournir des données homogènes. Enfin, l'EGB ne contient pas de données sur la dispensation de médicaments en vente libre, ce qui est important à considérer dans la thématique des interactions médicamenteuses. Ceci a pu causer dans cette étude une sous-estimation de la prévalence de

certaines IMP. Dans cette étude, le processus de détection automatisée, a pu présenter aussi quelques limites. En effet, certains terrains favorisant, influençant le niveau de sévérité d'une IMP, n'ont pas été pris en compte dans cette étude malgré l'accessibilité des données. Une étude future plus fine des comorbidités dans le but d'optimiser le programme de détection automatisée serait nécessaire afin d'améliorer encore l'analyse de la prévalence des IMP.

**Poster affiché lors des Rencontres Convergences Santé Hôpital, Septembre 2018 Rennes.**

**Publication de l'article scientifique en cours**

# ETUDE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN AMBULATOIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

Camille MORIVAL<sup>1,2,3,4</sup>, Clément MATHIEU<sup>2</sup>, Amandine GOUVERNEUR<sup>1,2</sup>, Pernelle NOIZE<sup>1,2</sup>, Pascal LE CORRE<sup>3,4</sup>

1 : Service de Pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux

2 : Inserm Bordeaux Population Health Center, UMR 1219

3 : Service de Pharmacie, CHU de Rennes

4 : Laboratoire de Biopharmacie et Pharmacie Clinique, IRSET U1085, Faculté de Pharmacie, Université de Rennes 1

Contact : camille.morival@outlook.com



## Contexte

L'avènement de nouvelles formes de chimiothérapies orales représente un tournant organisationnel dans la prise en charge du cancer modifiant les modalités de suivi des parcours de soins des patients. La sécurisation et la pertinence des parcours de soins, enjeux de santé publique et objectifs de la stratégie nationale de santé, nécessitent une analyse des situations à risque et des contextes d'utilisation des anticancéreux permettant ainsi la mise en place d'action de prévention et de promotion du bon usage. L'estimation de la prévalence des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) dans la population atteinte de cancer en France permettrait d'identifier les situations nécessitant une action de prévention ou de promotion du bon usage des médicaments.

## Méthodes

### • Schéma d'étude

Cohorte historique conduite à partir des données médico-administratives de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (échantillon à 1/97<sup>ème</sup> représentatif de la population française).

### • Critères d'inclusion

Tous les sujets ayant eu un diagnostic de cancer entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2009 et le 31 décembre 2014, étant affiliés au régime général de l'Assurance maladie et âgés de 18 ans et plus.

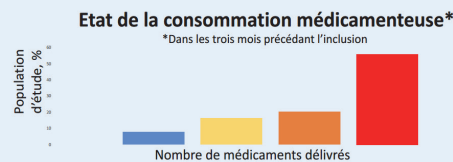
### • Critère d'évaluation principal

Présence d'au moins une IMP parmi les sujets inclus et durant la première année suivant l'identification du cancer. Une détection automatisée des IMP a été réalisée à partir de l'exploitation de la base de données structurée des médicaments : Thériaque®. La description des IMP a été réalisée selon la nature des médicaments impliqués, le mécanisme pharmacologique et la sévérité.

## Résultats

### A l'inclusion

Population d'étude : 18 614 sujets  
Femmes : 9 307 (50 %)  
Age médian à l'inclusion :  
67 ans [IIQ : 46,5 – 87,5]



### Comorbidités (Score de Charlson)



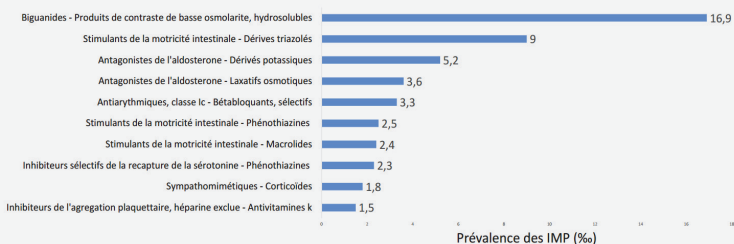
### Prévalence des IMP: 60,4 %

#### Sévérité des IMP détectées, n (%)

Contre-indication	Association déconseillée	Précaution d'emploi	A prendre en compte
1 131 (6,1)	2 981 (16,0)	8 309 (44,6)	7 073 (38,0)

#### Mécanisme pharmacologique des IMP, n (%)

Pharmacodynamique	Pharmacocinétique
10 706 (5,5)	2 643 (14,2)



### Focus sur les IMP impliquant un anticancéreux

- 36 patients présentaient une IMP entraînant une altération du profil de sécurité de l'anticancéreux (R) :

Inhibiteurs de la pompe à protons - Analogues de l'acide folique (méthotrexate)

- 73 patients présentaient une IMP entraînant une altération du profil d'efficacité de l'anticancéreux (B) :

Inhibiteurs de la pompe à protons - Inhibiteurs de protéine kinase

Couple des médicaments en interaction	Nombre de patients avec IMP, n	Conséquence potentielle
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue - Analogues de l'acide folique	12	R
Analogues de l'acide folique - Associations de sulfamides et de triméthoprime, dérivés inclus	6	R
Acide valproïque et dérivés - Analogues de l'acide folique	4	R
Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique - Analogues de la purine	2	R
Inhibiteurs de la pompe à protons - Analogues de l'acide folique	36	R
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine - Anti-estrogènes	15	B
Dérivés de l'acide propionique - Analogues de l'acide folique	13	R
Analogues de l'acide folique - Pénicillines à large spectre	8	R
Dérivés de l'acide acétique et apparentés - Analogues de l'acide folique	5	R
Autres antidiabétiques - Anti-estrogènes	4	B
Anti-estrogènes - Antifongiques à usage systémique	2	B
Antivitamines k - Analogues de la pyrimidine	2	O
Fluoroquinolones - Analogues de l'acide folique	2	R
Autres antineoplasiques - Antivitamines k	3	O
Moutardes à l'acide - Antivitamines k	2	O
Séptoglycosides (synergistes) - Inhibiteurs de protéine kinase	2	R
Inhibiteurs de la pompe à protons - Inhibiteurs de protéine kinase	73	B
Hormones thyroïdiennes - Inhibiteurs de protéine kinase	8	O
Analogues de la pyrimidine - Dérivés du nitroimidazole	6	R
Analogues de la pyrimidine - Associations d'antibactériens	3	R

Cette étude offre un panorama des IMP survenant en ambulatoire dans la population atteinte de cancer et permet de cibler d'éventuelles actions de prévention autour de médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer qu'ils soient non anticancéreux (produits de contraste, dompéridone, inhibiteurs de la pompe à protons, antifongiques) ou anticancéreux (méthotrexate, inhibiteurs de tyrosine kinase).

#### **4.2.3.2 Etude sur données SNIIRAM de la région Bretagne**

##### **Problématique**

Les thérapies ciblées et plus particulièrement les anticancéreux oraux initient un tournant dans les prises en charge du cancer nécessitant une coordination et un pilotage des professionnels de santé intervenant tout au long du parcours de soins. Le virage ambulatoire des prises en charge annoncé par l'avènement des anticancéreux oraux soulève des enjeux importants pour notre système de soins. Il conviendra pour une bonne utilisation des anticancéreux oraux de :

- limiter l'apparition des effets indésirables (EI),
- d'améliorer la détection et la gestion EI,
- de favoriser l'observance au traitement,
- d'assurer la pertinence de leurs prescriptions tout au long de la maladie.

La gestion des anticancéreux sur le territoire est aujourd'hui assurée par les représentants régionaux de la santé publique : Agences régionales de santé, Direction du Service Médical de L'Assurance Maladie (DRSM), Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT). La thématique des anticancéreux oraux est particulièrement d'intérêt dans un contexte où la gestion des médicaments coûteux et la pertinence de soins n'ont jamais été autant au centre des politiques publiques. Afin d'optimiser ces prises en charge, il sera important de dresser l'état des lieux de l'utilisation des anticancéreux oraux sur les territoires afin de proposer des actions de prévention de la qualité, sécurité ou pertinence des soins. Dans ce contexte, la détection des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) semble être un bon indicateur à la fois du bon usage des anticancéreux en population réelle mais aussi un indicateur de la coordination des professionnels de santé. En effet, la multiplicité des prescripteurs intervenant tout au long du parcours de soins des patients atteints de cancer : recours aux oncologues, médecins généralistes, psychiatres... augmente le risque de survenue d'interactions médicamenteuses (83,84).

Il conviendra aussi de proposer aux décideurs et acteurs de santé publique mais aussi aux acteurs de terrain des outils de visualisation de ces indicateurs.



## **Objectif de l'étude**

Estimer la prévalence des interactions médicamenteuses survenant chez les patients de la région Bretagne à la primo-délivrance des anticancéreux oraux en ambulatoire.

## **Considérations méthodologiques**

Comparativement aux études précédemment présentées, peu de questionnement sur le choix du type de données ont été nécessaires dans ce projet. S'agissant d'une thématique régionale ambulatoire, le choix de l'exploitation des données SNDS (SNIIRAM-PMSI à l'époque de l'étude) a été évident. Similairement à l'étude précédente sur les données EGB, la question du ou des référentiels des IMP à utiliser dans cette étude s'est posée. Afin d'être le plus représentatif des référentiels utilisés par les professionnels de santé sur le terrain, nous avons fait le choix d'utiliser, dans la création de l'outil de détection des IMP, les trois référentiels du médicament les plus utilisés par les acteurs de terrain : La base de données payante Vidal, la base de données Thériaque en accès libre et enfin le Thésaurus de l'ANSM.

Préalablement à la conduite de cette étude, une demande d'extraction des données auprès des services du pôle études et statistiques de la DRSM a été réalisée.

Les limites présentées par cette étude intéressaient, similairement à l'étude précédente, les caractéristiques de la base de données SNIIRAM. Dans cette base de données médico-administratives, les données relatives aux médicaments concernent la prescription et la dispensation mais pas l'administration réelle du médicament. L'adhérence au traitement n'est donc pas analysable ce qui rend la détection des IMP moins objective. De plus, dans la base SNIIRAM, ne sont renseignées que les données relatives aux médicaments remboursés. Il est à noter que certains traitements non remboursés peuvent être impliqués dans la survenue d'IMP impliquant des anticancéreux. Le risque de survenue d'une IMP impliquant les anticancéreux oraux et des médicaments non remboursés est de plus accru car la prescription des anticancéreux oraux est réalisée en ambulatoire. Enfin, cette base ne permet pas l'analyse de la survenue d'effets indésirables potentiels ou au contraire de la bonne efficacité des anticancéreux oraux. Il a donc été impossible d'analyser les potentiels impacts des IMP détectées. On pourrait imaginer que les



pharmaciens pourraient renseigner ces variables importantes au sein de l'actuel dossier pharmaceutique et ainsi permettre une analyse populationnelle de la sécurité et des bénéfices de traitements en ambulatoire.

Un des avantages notables de l'exploitation de cette base était l'exhaustivité des informations recueillies. En effet, l'étude concernait la détection des IMP en population totale, la population des bénéficiaires de l'Assurance Maladie résidant en Bretagne. L'extrapolation des résultats n'était pas problématique dans cette étude. En effet, nous étions en population entière. Grâce à l'exhaustivité de ces données sur la population de Bretagne, il a été possible de concevoir une interface de visualisation des IMP détectées impliquant au moins un anticancéreux sur l'ensemble de la population des bénéficiaires traités par anticancéreux oraux de Bretagne.

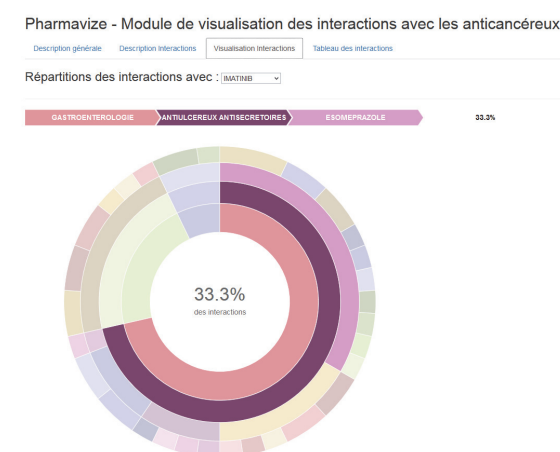


Figure 9 - Visualisation des IMP détectées impliquant l'Imatinib dans la population traitée par anticancéreux oraux en Bretagne.

**Article publié dans la Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique (RESP).**

**Poster présenté en communication orale lors de la 10<sup>ème</sup> édition du colloque « Données de santé en vie réelle », Juin 2018 Paris.**



Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique

Volume 66, Supplement 4, June 2018, Pages S221-S222



Part of special issue:

**10e Colloque Données de santé en vie réelle**  
Cité Internationale Universitaire de Paris, 7 juin 2018

PC9

## Détection et analyse des interactions médicamenteuses impliquant les anticancéreux oraux délivrés dans la région Bretagne

C. Morival <sup>a, b</sup>, T. Ledieu <sup>b</sup>, P. Le Corre <sup>a, b</sup>

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.04.022>

[Get rights and content](#)

Recommended articles



Citing articles (0)

### Objectifs

L'association concomitante de traitements anticancéreux de diverses classes (thérapie ciblée, immunothérapie, cytotoxique) et de modalités d'administrations différentes (orale, injectable) représente selon l'Institut national du cancer (INCa) le traitement de demain du cancer. Cette évolution rend le parcours de soins des patients plus complexe du fait d'un suivi partagé entre l'hôpital et la ville. Les patients atteints de cancer sont particulièrement susceptibles de présenter des interactions médicamenteuses potentielles (IMP), de par la présence des facteurs de risque tels que l'âge, les comorbidités associées, la polymédication et la complexité croissante des prises en charge thérapeutiques liées au cancer. Les IMP peuvent être à l'origine soit d'une altération du profil de sécurité ou d'efficacité des traitements anticancéreux. L'estimation de la prévalence des IMP chez les patients atteints de cancer permettrait de justifier la mise en place d'actions de prévention pour optimiser l'efficacité et l'efficience des prises en charge du cancer, dans un contexte où la pertinence des soins est un enjeu national de santé publique.

### Matériel et méthodes

Étude transversale sur la base médico-administrative du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) entre la période du 1er août 2012 au 11 novembre 2013. Ont été inclus dans cette étude, tous les patients vivants en Bretagne, pour lesquels au moins un remboursement d'anticancéreux oraux parmi la liste suivante a été retrouvé : abiraterone, crizotinib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vémurafenib. Pour ces patients nous avons réalisé une détection automatisée des IMP à partir des délivrances des médicaments associés dans un délai maximum de quatre mois suivant la primo-prescription d'anticancéreux. Seules les IMP impliquant les anticancéreux oraux ont été recherchées.

### Résultats

Au total, 1429 patients ont été inclus dans l'analyse. L'âge médian des patients inclus était de 66 ans. Erlotinib, imatinib et abiraterone étaient les anticancéreux oraux les plus prescrits dans notre population. D'après la base de données Theriaque®, 164 patients (11,5 %) ont été identifiés comme présentant au moins une IMP ; 189 IMP ont été détectées ; 95 % des IMP détectées appartenaient au niveau de contrainte : à prendre en compte. Sunitinib, gefitinib et imatinib sont les anticancéreux oraux dont les prévalences d'IMP sont les plus élevées. La création en parallèle de notre interface de visualisation des interactions médicamenteuses « Pharmavize », nous a permis de visualiser la nature des IMP détectées dans notre population pour chaque anticancéreux ; 60 %, 97 % et 100 % des IMP détectées pour le sunitinib, l'erlotinib et le gefitinib respectivement sont des IMP impliquant les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) altérant le profil d'efficacité des anticancéreux.

### Conclusions

L'analyse des IMP chez les patients atteints de cancer permet de décrire le contexte d'utilisation des anticancéreux oraux et ainsi d'optimiser le suivi du bon usage de ces médicaments. Pharmavize permettrait aux cliniciens mais aussi aux institutions de visualiser l'utilisation de ces anticancéreux onéreux à l'échelle populationnelle.

## Détection et analyse des interactions médicamenteuses impliquant les anticancéreux oraux délivrés dans la région Bretagne

Morival C<sup>1,2</sup>, Ledieu T<sup>2</sup>, Le Corre P<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> CHU Rennes, Pôle Pharmacie, Service Hospitalier Universitaire de Pharmacie, F-35033 Rennes

<sup>2</sup> Université de Rennes 1, Rennes, F-35000 Rennes

<sup>3</sup> Laboratoire de Pharmacogénétique, Biopharmacie et Pharmacologie Clinique, INSERM U1085, Faculté de Pharmacie, Université de Rennes 1

Contact : camille.morival@outlook.com



### Contexte

L'avènement de nouvelles formes de **chimiothérapies orales** représente un tournant organisationnel dans le traitement des cancers de demain modifiant les modalités de suivi et le parcours des patients. La sécurisation des parcours de soins, enjeu de santé publique et objectif de la stratégie nationale de santé, nécessite une analyse des situations à risque permettant la mise en place d'actions préventives.

Estimer la prévalence des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) des anticancéreux oraux en milieu ambulatoire permettrait d'identifier les IMP potentiellement à risque et d'optimiser ainsi la pertinence et le bon usage de cette classe thérapeutique.

### Méthodes

#### • Schéma d'étude

Etude transversale sur la base de données medio-administratives du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) entre la période du 1er Août 2012 au 31 Novembre 2013.

#### • Critères d'inclusion

Bénéficiaires du régime général résidant dans la région de Bretagne et pour lesquels un remboursement d'anticancéreux dans la liste suivante a été identifié : Abiraterone, Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib et Vemurafenib.

#### • Critère de jugement principal

La prévalence des IMP détectée impliquant au moins un anticancéreux est définie par le nombre de bénéficiaires présentant au moins une IMP sur le nombre total de bénéficiaires recevant l'anticancéreux impliqué.

Détection automatisée des IMP d'après la base de données Thériaque® et création d'une interface de visualisation des résultats intitulée « Pharmavize ».

### Résultats

- 1429 bénéficiaires inclus dans l'analyse, âge médian 66 ans, 40% sont des femmes.
- Erlotinib (20,4%), Imatinib (18,7%) et Abiraterone (14,9%) sont les anticancéreux oraux les plus prescrits.

#### Analyse quantitative des IMP détectées

- 11,5% (N=1429) de la population étudiée présentaient au moins une IMP détectée impliquant l'anticancéreux oral prescrit.
- 95,2% des IMP détectées étaient de niveau de sévérité : « A prendre en compte ».
- 5 bénéficiaires présentaient une IMP de niveau de sévérité « Association déconseillée »
- Sunitinib, Gefitinib et Imatinib étaient les anticancéreux oraux présentant les prévalences les plus élevées, respectivement 33% (n=162), 14% (n=63) et 14% (n=268).

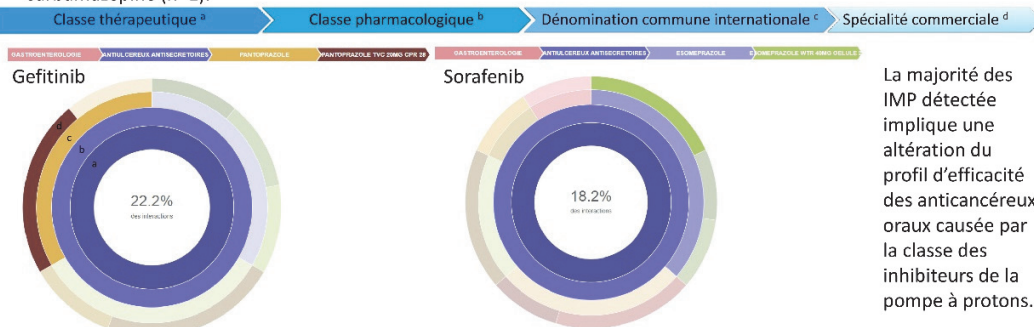
#### Analyse qualitative des IMP détectées

Les conséquences potentielles des IMP détectées sont de deux types :

Altération du  
profil de sécurité

Altération du  
profil d'efficacité

Les IMP de sévérité « **Association déconseillée** » : Imatinib-Warfarine (n=3), Lapatinib-Carbamazépine (n=1), Erlotinib-Carbamazépine (n=1).



L'analyse des IMP chez les patients traités par anticancéreux oraux permet de décrire le contexte d'utilisation en ambulatoire et d'optimiser le suivi et le bon usage de cette classe thérapeutique. Pharmavize permettrait aux cliniciens mais aussi aux institutions de visualiser l'utilisation de ces anticancéreux onéreux dans la population.

#### **4.2.3.3 Etude sur données de l'entrepôt de données biomédicales EHOP**

##### **Problématique**

La classe pharmacologique des statines est largement prescrite dans la population française en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires (89). Cette classe pharmacologique présente un intérêt de santé publique comme en témoigne la récente étude de Joël Coste sur le risque de survenue de rhabdomyolyse après exposition aux statines dans l'indication d'une prévention primaire. Cette étude regroupait en effet plus de 8 millions de patients initiant un traitement par statines, issus de la population française, âgés entre 40 et 75 ans et suivis sur une durée de 7 ans à partir d'une cohorte rétrospective sur données du SNDS (89). Par ailleurs, les statines présentent un nombre important d'interactions médicamenteuses potentielles (IMP) pouvant conduire soit à l'augmentation du risque de survenu d'effet indésirable des statines ou à une altération de l'efficacité des statines. Les statines, entre elles, présentent des propriétés pharmacodynamiques et une toxicité similaires alors qu'elles présentent des propriétés pharmacocinétiques différentes (90). Afin de mieux comprendre les origines pharmacocinétiques (CYP450- ou à base de transporteur) des interactions médicamenteuses potentielles (IMP) détectées parmi les patients hospitalisés du CHU de Rennes, il a été réalisé une détection automatisée des IMP à partir des administrations des patients hospitalisés au CHU de Rennes.

##### **Objectif de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence et de décrire les caractéristiques des IMP (niveau de sévérité, nature des médicaments impliqués) survenant en milieu hospitalier à partir de données du CHU de Rennes.

##### **Considérations techniques et méthodologiques**

La principale considération technique a concerné l'interopérabilité de la base de connaissance décrivant les IMP avec l'entrepôt eHOP contenant les données d'administration des médicaments

du CHU de Rennes. En effet, lorsque les administrations stockées dans l'entrepôt sont identifiées par une Unité commune de dispensation (UCD), les IMP sont identifiées dans la base de connaissance des médicaments en dénomination commune internationale (DCI). Cette considération technique impliquait la mise à disposition d'une table de correspondance qui apportait du calcul supplémentaire au système de détection automatisée. Les compétences d'un ingénieur informaticien ont donc été nécessaires afin de paralléliser les calculs et de réduire ainsi le temps de traitement.

Du point de vue méthodologique, cette étude monocentrique, a été effectuée chez des patients hospitalisés dans un seul hôpital universitaire. Par ailleurs, les patients pris en charge en ambulatoire ne présentent pas les mêmes caractéristiques que la population hospitalière. Ainsi, les résultats des prévalences des IMP détectées ne sont pas extrapolables à la population générale.

Enfin, cette étude n'a pas permis l'analyse de l'impact clinique des IMP. La recherche d'association entre une exposition, ici l'IMP, et une conséquence clinique requiert un suivi longitudinal des patients inclus.

**Article publié dans European Journal of Clinical Pharmacology, Décembre 2017 :**





## Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining

Camille Morival<sup>1,2,3,4</sup> · Richard Westerlynck<sup>2,3,5,6</sup> · Guillaume Bouzillé<sup>2,3,5</sup> · Marc Cuggia<sup>2,3,5</sup> · Pascal Le Corre<sup>1,4</sup> 

Received: 21 August 2017 / Accepted: 5 December 2017 / Published online: 18 December 2017  
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

### Abstract

**Aim** Our aim was to describe prevalence, nature, and level of severity of potential statin drug-drug interactions in a university hospital.

**Methods** In a cross-sectional study, statin drug-drug interactions were screened from medical record of 10,506 in-patients treated stored in the clinical data warehouse “eHOP.” We screened drug-drug interactions using Theriaque and Micromedex drug databases.

**Results** A total of 22.5% of patients were exposed to at least one statin drug-drug interaction. Given their lipophilicity and CYP3A4 metabolic pathway, atorvastatin and simvastatin presented a higher prevalence of drug-drug interactions while fluvastatin presented the lowest prevalence. Up to 1% of the patients was exposed to a contraindicated drug-drug interaction, the most frequent drug-drug interaction involving influx-transporter (i.e., OATP1B1) interactions between simvastatin or rosuvastatin with cyclosporin. The second most frequent contraindicated drug-drug interaction involved CYP3A4 interaction between atorvastatin or simvastatin with either posaconazole or erythromycin. Furthermore, our analysis showed some discrepancies between Theriaque and Micromedex in the prevalence and the nature of drug-drug interactions.

**Conclusions** Different drug-drug interaction profiles were observed between statins with a higher prevalence of CYP3A4-based interactions for lipophilic statins. Analyzing the three most frequent DDIs, the more significant DDIs (level 1: contraindication) were reported for transporter-based DDI involving OATP1B1 influx transporter. These points are of concern to improve prescriptions of statins.

**Keywords** Statins · Pharmacokinetics · Drug-drug interactions · Metabolic enzymes · Drug transporters · Drug databases · Data mining · Clinical data warehouse

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00228-017-2400-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pascal Le Corre  
pascal.le-corre@univ-rennes1.fr

- <sup>1</sup> CHU Rennes, Pôle Pharmacie, Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacie, 35033 Rennes Cedex, France
- <sup>2</sup> CHU Rennes, CIC Inserm I414, 35000 Rennes, France
- <sup>3</sup> Université de Rennes 1, LTSI, Inserm U1099, 35000 Rennes, France
- <sup>4</sup> Laboratoire de Pharmacie Galénique, Laboratoire de Biopharmacie et Pharmacie Clinique, IRSET U1085, Faculté de Pharmacie, Université de Rennes 1, 35043 Rennes Cedex, France
- <sup>5</sup> CHU Rennes, Centre de Données Cliniques, 35000 Rennes, France
- <sup>6</sup> Ecole nationale de la statistique et de l'analyse de l'information, 35000 Rennes, France

### Introduction

Statins are widely prescribed across the world and have proven benefits in reducing the rate cardiovascular disease. During 2011–2012, the National Health and Nutrition Examination Survey (USA) informed that more than one-quarter (27.9%) of adults aged 40 and over reported using a prescription cholesterol-lowering medication in the past 30 days. Among US adults treated by cholesterol-lowering medication, 93% used statins with simvastatin as the most prescribed statins [1]. In France, atorvastatin was the most prescribed statin at the same period [2]. Statins have an acceptable side effect profile with mild musculoskeletal problems, such as myalgia associated with muscle problems in approximately 10 to 25% of patients treated in clinical practice [3]. The incidence of rhabdomyolysis, life-threatening adverse drug reaction, was estimated to be 3.4 per 100,000 patients per year in cohort

studies. It has been reported that this incidence was different among the statin used. The frequency of rhabdomyolysis was higher (4.2 per 100,000 patients per year) with lovastatin, simvastatin, or atorvastatin that are metabolized by CYP3A4, than with pravastatin or fluvastatin which are not substrate of CYP3A4. Sixty percent of the cases of rhabdomyolysis reported in patients taking statins that are substrate of CYP3A4 [4]. This suggests that avoiding drug-drug interactions that affect some statins such as atorvastatin and simvastatin is of clinical interest to reduce potential drug-drug interaction (DDI)-related adverse drug reactions.

Statins have rather similar pharmacodynamic and toxicologic properties, while they differ on their pharmacokinetic properties as a result of differences in physico-chemical properties, and hence in their interactions with biological environment. These differences should be carefully considered to understand the different nature of drug interactions within statins occurring at the level of drug metabolism and/or at the level of membrane transporters (influx and efflux). Given that patients taking statins are polymedicated [5], avoiding DDIs and subsequent potential adverse drug reactions is of concern to optimize patient management. In a recent systematic review, the prevalence of DDIs with statins has been variable ranging from 0.2 to 33% depending on the interacting combinations studied, on the source (out- or in-patient records or primary care databases) and on the drug interaction database used [6]. The prevalence of clinically relevant DDIs ranged from 1.5 to 4%. However, this difference in prevalence was not unlikely given that most of the studies either searched DDIs with pre-defined interaction pairs or focused only on CYP3A4 inhibitors or have used different DDI screening program. The only study analyzing all potential DDIs of statins found a prevalence of 8.6% in ambulatory setting using Micromedex with a higher frequency for atorvastatin and simvastatin compared to fluvastatin and pravastatin [7].

To better understand the origin (CYP450- or transporter-based DDI) and the DDI pattern of statins, we determined the prevalence, nature, and level of severity of potential DDIs of statins from electronic health records stored in our clinical data warehouse. DDIs were screened using Theriaque, and Micromedex was used for comparative analysis.

## Materials and methods

### Clinical data warehouse

Drug prescriptions and documented administrations to hospitalized patients were collected using the clinical data warehouse (CDW, formerly called eHOP [8]) of the University Hospital of Rennes. The ethics committee of our institution approved the study with a waiver of patient consent authorization since the design of the retrospective cross-sectional study was non-interventional. We included in our study all

patients treated with statins during their hospital stay in our institution whether statin prescription was initiated before hospitalization or during the hospital stay. The screening of potential interactions was performed on an 18-month period (January 2015 to June 2016). The overall prevalence (%) of DDIs was defined by the ratio of patients treated by statin exposed to at least one potential DDI to the total number of patients. Each DDI was counted only once per patient even though the patient was re-hospitalized and whatever the duration of the hospital stay (i.e., number of administration). The authors take responsibility for the data analysis integrity.

### Drug databases

Referenced DDIs were identified using Theriaque that is a drug database (DDB) commonly used by health professionals in France [9]. For the purpose of comparative analysis, Micromedex was used as the most referenced database internationally [10].

DDI screening program of Theriaque (version: 2016-08-24) [9] is mainly based on Thesaurus, but supplementary DDI can be integrated based on their internal literature review process. Thesaurus (version: 2016-08-12) [11] is a list of DDIs published by the Drug Interaction Working Group of the French National Agency of Medicine and Health Products safety.

Using Theriaque DDB, we identified automatically statin DDIs directly from the DDB interaction search engine comprised in the DDB interface. Using Micromedex, information on DDIs was manually extracted. Indeed, information related to clinical management of DDIs were extracted from DRUG-REAX® System available in the interaction detail of DDIs [10].

### Mapping of DDBs' grading systems

Differences in terminologies, and in the grading systems used to classify DDIs, have been observed between DDBs. However, the common point was the information dealing with the clinical management of DDIs. Hence, in order to compare the different DDBs, we defined a mapping of DDB's grading systems.

To identify DDIs, French DDBs use a grading system based on the clinical management with four levels of severity:

- Contraindication (i.e., Contre-indication): combination with serious or unpredictable risk, existence of possible alternatives.
- Should be avoided (i.e., Association déconseillée): relative contraindication, combination with severe potential risk possible if justified. Monitoring required.
- Precaution of use (i.e., Précaution d'emploi): combination is possible if recommendations are followed: clinical and biological monitoring or therapeutic drug monitoring or adjusting doses.



- To take into account (i.e., A prendre en compte): no specific recommendation, no specific clinical management.

We selected the first three levels of the French grading system as reference to align information from Micromedex. We decided to consider DDIs of levels of severity 1, 2, and 3 (Fig. 1) since DDI assigned with these levels of severity imply a clinical decision and consequently a warning to physicians. Indeed, level «to take into account» (i.e., level 4) characterizes a DDI of minor clinical significance and was not considered in our analysis.

Micromedex uses a grading system based on a level of risk whose different levels of severity are as follows: contraindicated, major, moderate, minor, and unknown. Micromedex adds to their description of DDIs, clinical management information in an unstructured format (i.e., full-text). Consequently, we extracted information related to DDI clinical management documented in Micromedex and performed a mapping on the French grading system. The clinical management recommendations were analyzed by a pharmacist who assigned a grade for every statin DDI. The mapping between Micromedex and Theriaque (as for all French DDBs) grading system is described in Fig. 1.

### Identification of statin DDIs

We searched DDIs with statins from both pharmacokinetic or pharmacodynamic origin. These DDIs were potential DDIs since we did not analyze in this study if the interactions actually altered the activity of the drugs involved. The analysis included all prescriptions with documented administrations from all hospitalized patients during the study period. We identified potential DDIs of statins with drugs administered on the same calendar-day. To identify and collect information on potential DDIs, we selected two DDBs Theriaque and Micromedex from where we collect referenced statin DDIs. For each DDB, a list of DDIs for each statin has been generated, classified according to different level of severity, and

stored in two datasets. These datasets were subsequently transferred in OrientDB database management system (a graph-oriented model database using the Spark cluster-computing framework) in order to perform multithreaded tasks. The automatic DDI identification was then performed using a customized Java-algorithm from patient's drug administrations stored in our clinical data warehouse and OrientDB database that contained the referenced DDIs. Since Theriaque was integrated in our data warehouse, the match between brand name (used for drug administration) and the corresponding International Nonproprietary Names (used for referenced statin DDIs in DDBs) was performed automatically.

### Similarity assessment of DDBs

We compared similarity between the whole statin DDIs reported in Theriaque and Micromedex according to two criteria. First, we compared the presence or absence of statin DDIs between the two DDBs (i.e., global agreement). Second, using our custom grading system level (Fig. 1), we compared the agreement between severity levels described in the two DDBs (i.e., severity agreement).

We used Jaccard similarity coefficient to assess global agreement. Basically, the Jaccard coefficient is based on a distance measure for binary criteria such as presence or absence of a given DDI between two DDBs [12]. For global agreement, it can be considered as the percentage of similarity between DDBs based on the number of DDIs shared by two DDBs.

To measure severity agreement, we computed Kendall's tau coefficient, which is a correlation coefficient used to measure ordinal associations [13]. Severity agreement can be interpreted as the measure of relationship between DDIs ranking between DDBs. All analyses were performed on R software version 3.2.5 (2016-04-14).

### Pharmacokinetics and physico-chemical properties of statins

We searched information on physico-chemical and pharmacokinetic properties of statins in the scientific literature through PubMed with the following Mesh (Medical Subject Heading) terms: statins, pharmacokinetics, DDIs, CYP450, transporters, lipophilicity and through PharmGKB, UCSF-FDA transportal and Drugbank databases.

## Results

### Detection of statin DDI

The study population included 10,506 hospitalized patients whose median length stay was about 7 days. The median age of included patients was 72 years ranging from 19 to 98 years.

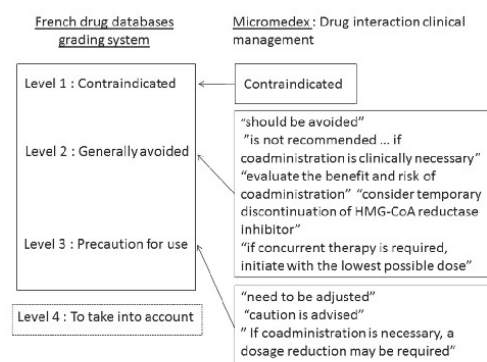


Fig. 1 Mapping of drug database grading systems

In this population, 69.1% of patients were treated by atorvastatin, 24.1% by pravastatin, 13.1% by fluvastatin, 11.3% by rosuvastatin, and 11.0% by simvastatin.

Within our study population, 22.5% of patients were identified with at least one statin potential DDI according to Theriaque (Table 1). A more detailed analysis of DDI's prevalence by level of severity is shown in Table 2. According to Theriaque, potential DDI's prevalence on level of severity 1 (contraindicated), severity 2 (should be avoided), and level 3 (precaution of use) were 0.2, 1.3, and 21.5%, respectively.

### Prevalence of specific DDIs

The identification of the nature of statin DDIs performed for each level of severity is illustrated in Fig. 2a–c. The prevalence of DDI classified for each statin by level of severity and by DDB is summarized in Fig. 3.

Considering all DDBs and levels of severity, we observed more DDIs for simvastatin and atorvastatin while fluvastatin was the statin with the lowest prevalence (Fig. 3). Considering level of severity 1, rosuvastatin presented the highest prevalence of DDIs according to Theriaque, while it was simvastatin according to Micromedex.

#### Level 1

The most frequent DDI at the level of severity 1 using Theriaque DDB was an OATP1B1-based DDI between rosuvastatin and cyclosporin. The second and third most frequent DDIs were CYP3A4-based DDIs involving atorvastatin-itraconazole and simvastatin-erythromycin, respectively (Fig. 2a).

It should be noticed that the most frequent DDI identified using Micromedex (i.e., between simvastatin-cyclosporin) was still a transporter-based DDI that was not considered as a contraindicated DDI by Theriaque (Fig. 2a).

#### Level 2

According to Theriaque, the most frequent DDI at the level of severity 2 was a dual CYP3A4/OATP1B1-based DDI involving atorvastatin and rifampicin (Fig. 2b see supplementary materials).

**Table 1** Prevalence of drug-drug interactions in percentage (absolute number), and number of listed drug-drug interactions according to each drug database

Drug databases	Percentage of patients detected with statin drug-drug interactions	Number of listed statin drug-drug interactions
Theriaque	22.5 (2360)	131
Micromedex	29.4 (3087)	217

**Table 2** Prevalence of drug-drug interactions in percentage (and absolute number) classified by level of severity and by drug database. Level of severity 1: contraindicated, level of severity 2: generally avoided, level of severity 3: precaution for use

Drug databases Levels of severity	Theriaque	Micromedex
1	0.20 (26)	0.16 (17)
2	1.3 (134)	6.2 (652)
3	21.5 (2254)	25.3 (2661)

The second and third most frequent DDI according to Theriaque were atorvastatin-daptomycin and pravastatin-fenofibrate. These DDIs were of pharmacodynamic origin and presented an additive risk of myopathy.

On the opposite, according to Micromedex, the most frequent DDI identified was atorvastatin-domperidone, a CYP3A4-based DDI. The second most frequent DDI was atorvastatin-digoxin, an OATP1B1-based DDI. At last, the third most frequent DDI was atorvastatin-diltiazem. Difference in the prevalence as well as in the drug-pairing involved in the DDIs were again more evident between the two DDBs at level 2 of severity.

#### Level 3

On the level of severity 3, atorvastatin-fluindione was considered as the most frequent DDI with 500 patients involved (Fig. 2c, see supplementary materials).

However, no relevant mechanism is described for this DDI. According to Micromedex, the most frequent DDI were CYP3A4/OATP1B1-based DDI involving the following pairs: atorvastatin-clopidogrel, atorvastatin-amiodarone, and simvastatin-amlodipine. These DDIs were not assessed by Theriaque at the same level of severity.

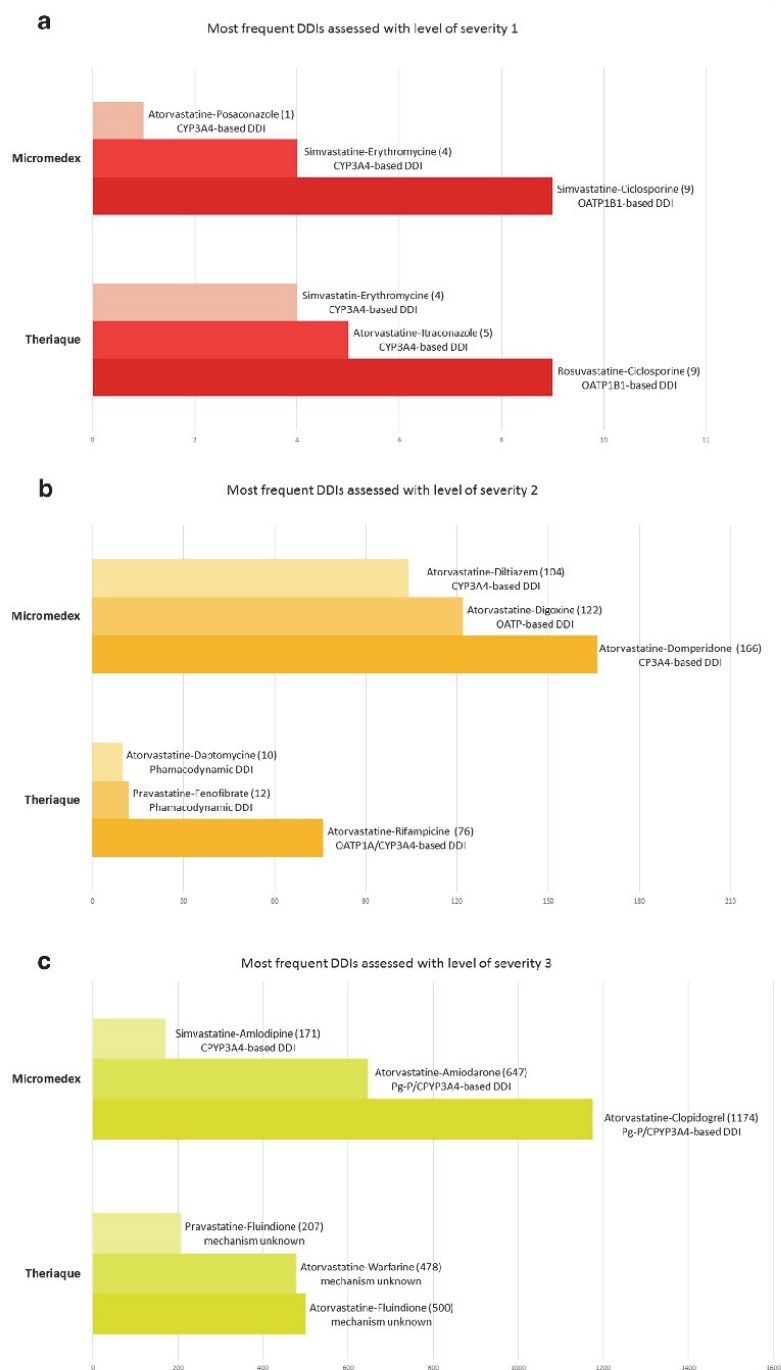
### Similarity assessment of DDBs

Differences were evidenced between Theriaque and Micromedex in the prevalence of potential DDIs. While slight differences were observed for level 1 and level 3, Micromedex displayed a 5-fold higher prevalence for level 2 DDIs (Table 2).

We extracted 217 statin DDIs referenced in Micromedex and 131 referenced in Theriaque. Global comparison between these DDBs led to a Jaccard's coefficient value of 0.40 that represents the ratio of DDIs shared by both Micromedex and Theriaque.

Severity agreement between DDBs measured by Kendall's tau coefficient was estimated to be 0.5 suggesting a moderate relationship between DDI ranking between Theriaque and Micromedex DDBs. This could be interpreted as 50% of DDIs in Theriaque and Micromedex DDBs shared the same level of severity.

**Fig. 2** Most frequent drug-drug interactions assessed with level of severity according to databases. The number in brackets (*n*) refers to the number of patients exposed to the particular DDI. The total number of patients involved was 10,506. **a–c** Level of severity 1 (contraindicated), 2 (generally avoided), and 3 (precaution for use), respectively



	Therisque	Micromedex	
ATORVASTATINE n=7259	% (n)		Extent of metabolism
1	0.1 (9)	0.04 (3)	+++ CYP 3 A4
2	1.4 (100)	6.9 (502)	
3	18.9 (1374)	27.6 (2005)	
SIMVASTATINE n=1155			+++ CYP 3 A4
1	0.3 (4)	1.2 (14)	
2	1.6 (19)	4.6 (53)	
3	28.7 (331)	40.8 (471)	
ROSUVASTATINE n=1190			+ CYP 2 C9 CYP 2 C19
1	1.0 (12)	0.0 (0)	
2	0.1 (1)	0.3 (4)	
3	15.0 (179)	12.6 (150)	
PRAVASTATINE n=2535			+ CYP 3 A4
1	0.04 (1)	0.0 (0)	
2	0.6 (14)	3.7 (93)	
3	17.2 (436)	2.0 (50)	
FLUVASTATINE n=1376			+++ CYP 2C9
1	0.0 (0)	0.0 (0)	
2	0.2 (3)	0.4 (6)	
3	1.2 (17)	2.8 (39)	

**Fig. 3** Prevalence of drug-drug interactions in percentage (and absolute number) classified for each statin by level of severity and by drug database

## Pharmacokinetics and physico-chemical properties of statins

Data in the literature [15–20] clearly showed difference in physico-chemical properties between statins with a decrease in lipophilicity in the following rank-order: Simvastatin > Atorvastatin > Lovastatin > Fluvastatin > Pravastatin > Rosuvastatin (Table 3, see supplementary materials). Lipophilicity as a factor governing the intensity and mechanism of passage through cell membranes as well as the interaction with biological systems (plasma proteins, drug-metabolizing enzymes, and drug transporters) is of interest when considering DDIs (Table 3 and Fig. 4, see supplementary materials).

## Discussion

### Statin DDIs

Lipophilicity is known to impact the pharmacokinetic pathway of statins either through differences in metabolism and/or

**Table 3** Main physico-chemical and pharmacokinetics properties of statins. Lovastatin and pitavastatin are not marketed in France and have been included for purpose of comparison

Characteristics	Simvastatin	Atorvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Rosuvastatin
log P predicted ALOGPS	4.68	4.41	4.11	3.75	3.69	2.23	1.47
log P exp	4.51	5.7	4.26	–	4.5	0.59	0.13
Bioavailability	< 5	15	< 5	50 to 60	10 to 35	20	20
Protein binding %	95	> 98	> 95	> 99	> 98	50	90
Half-life (hours)	5	15–30	5	13	5	5	15–30
Hepatic extraction	> 80	> 70	> 70	?	> 70	45	60
Extent of metabolism	+++	+++	+++	++	+++	+	+
Metabolism by CYP450							
major route	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	NO	CYP2C9	NO	NO
minor route	CYP2C8	CYP2C8	CYP2C8	CYP2C9-CYP2C8	CYP3A4-CYP2C8	CYP3A4	CYP2C9-2C19
Glucuronidation (UGT1A3)	+	++	+	++	0	0	+
Sulfonation						+++	
Transporters							
Contribution of OATB1B1-1B3 to uptake	major	major	minor	minor	minor	major	major
influx	SLC-1B1	SLC-1B1 SLC-2B1	SLC-1B1	SLC-1B1 SLC-1B3	SLC-1B1 SLC-1B3 SLC-2B1	SLC-1B1 SLC-1B3 SLC-2B1	SLC-1B1 SLC-1B3 SLC-2B1 SLC-1A2 SLC-1A1
efflux	ABCB1 ABCG2	ABCB1 ABCG2	ABCB1	ABCB1 ABCC2 ABCG2	ABCG2	ABCB1 ABCC2 ABCG2 ABCB11	ABCB1 ABCC2 ABCG2



handling by membrane transporters (Table 3 and Fig. 4, see supplementary materials). Hence, the nature and frequency of pharmacokinetic DDIs may potentially differ between statins.

Interactions with the most lipophilic statins (simvastatin, atorvastatin, and lovastatin) that are CYP3A4 substrates are to be considered as a result of their frequency since there are a significant number of CYP3A4 inhibitors used clinically [15]. This is clearly shown in our study where simvastatin, atorvastatin, and pravastatin clearly displayed the higher frequency of potential DDIs reaching on a whole 30.6, 20.4, and 17.8%, respectively, according to Theriaque (Fig. 3). The lowest frequency observed with pravastatin results from the fact that this drug is metabolized by CYP3A4 but with a small extent compared to the two other statins (Fig. 3).

It could be anticipated that lovastatin (not studied in our study because not available in France) which is a highly lipophilic statin mainly metabolized by CYP3A4 could have the same DDI profile given [14].

Fluvastatin, a CYP2C9 substrate statin, and to a lesser extent rosuvastatin (a hydrophilic statin) had lower frequency of DDIs (Fig. 3). Pitavastatin (not studied in our study because not yet available in France) that has physico-chemical and metabolic properties close to that of fluvastatin (Table 3) might have a low DDI profile.

The frequency of level 1 severity interactions (i.e., contraindication) was around 0.25 per 1000 hospitalizations in our study. It is noteworthy that the most frequent contraindications involved influx-transporter interactions. Indeed, OATP1B1-based drug interactions with rosuvastatin and cyclosporin as precipitant drug was ranked as level 1 severity (Fig. 2a). Such potential DDI with rosuvastatin was not so frequent, reaching around 1% of DDI.

If CYP3A4-based DDI are quite well known, as well as the main precipitant drugs, transporter-based interactions deserve to be more considered by health professionals, especially DDI involving influx transporters at the hepatocyte level (Fig. 4, see in supplementary materials). The higher representation of transporter-based DDI may also reflect that physicians are less aware of these DDIs compared to those mediated via CYP3A4.

Since OATP1B1-mediated hepatic uptake can be a rate-limiting step in hepatic clearance of statins, significant DDI can occur because extensive inhibition of these transporters can be achieved in clinical setting, especially via inhibition of OATP1B1, and to a lesser extent of via inhibition of OATP1B3 [16]. Indeed, above 5-fold increase in AUC (FDA threshold to be considered as clinically significant DDI) has been observed when cyclosporine has been co-administered with some statins whatever their lipophilicity [17]. These interactions involving membrane transporters are of the order of magnitude of those observed with inhibition of the CYP3A4 enzyme. Based on these observations, the co-prescription of OATP1B1 inhibitors with statins should be closely monitored in practice. However, it should be noticed that OATP1B1 inhibitors are not so numerous, including rifampin, cyclosporine, some HIV-antiprotease

inhibitors, and macrolides [15]. Within OATP1B1 inhibitors, rifampicin can be considered apart because it is an inhibitor of OATP1B1 but also an inducer of CYP3A4. Hence, a single dose of rifampin induces immediately an inhibition of OATP1B1 resulting in an increase in plasma levels of statins for which OATP1B1 plays a significant role in their intake in the hepatocytes. However, this effect can be offset after a few days of co-administration by the rifampicin induction of CYP3A4 leading to a decrease in statin levels. As shown for atorvastatin, that is a lipophilic statin highly metabolized by CYP3A4, after a few days of co-administration with rifampicin, the induction of CYP3A4 prevails resulting in a decrease in atorvastatin levels [18].

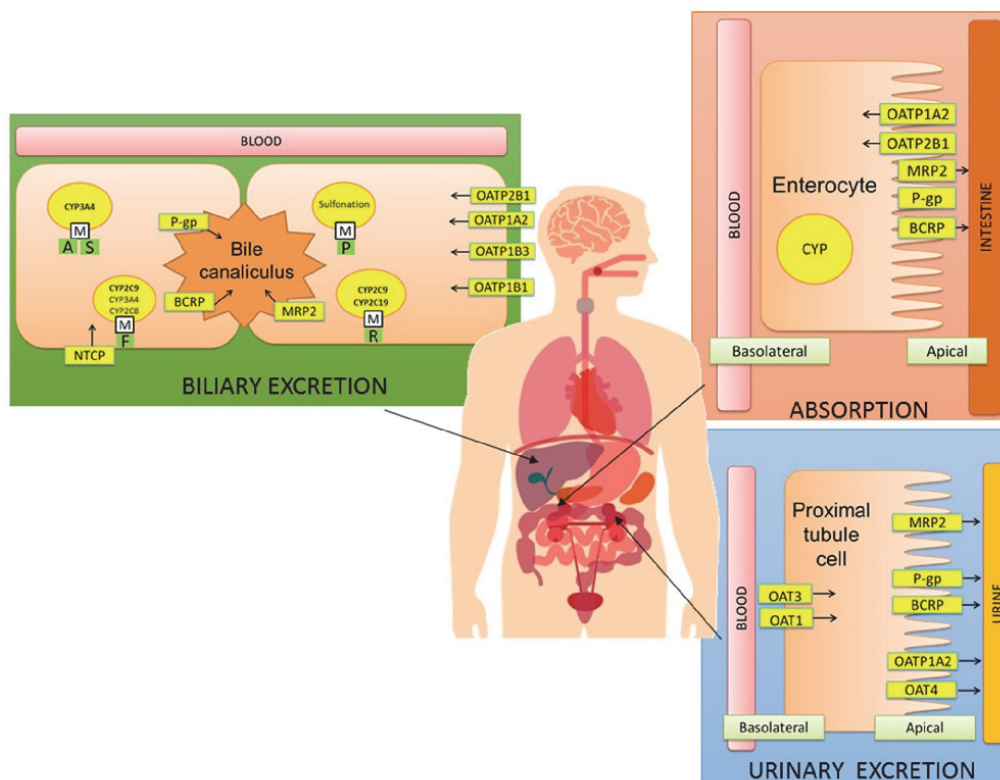
Such differences in the DDI pattern of statins may have consequences in the choice of a statin to be prescribed in patients, especially for polymedicated patients. Such differences should also be considered by the pharmacology and therapeutics committee of our institutions for the choice the statin(s) to be integrated in the medication formulary. Moreover, if a substitution has to be made in the drug treatment of patient during his/her hospital stay, as a result on a non-availability of the statin prescribed within the institution, the health professionals in charge of the medical reconciliation should pay attention to the statin substitution in order to avoid generation of DDIs.

Given the occurrence of OATP1B1-based DDIs at the highest level of severity, clinicians should be informed on the relevance of transporter-based DDIs. However, transporter-based DDIs can involve influx transporters [19] and also efflux transporters such as P-gp [20] at the hepatocyte or at the intestinal level (Fig. 4). Transporter-based DDIs can also occur at the kidney level while many of these interactions have limited clinical consequences [21].

## Dissimilarities between DDBs

Given the differences reported in the literature in the detection of DDIs between DDBs [22–26], we made a comparison of Theriaque with Micromedex as the most referenced database internationally to check for potential dissimilarities with statins.

If we consider DDIs that are contraindicated (level 1 in our study), we showed that DDI prevalence was 0.20 and 0.16% for Theriaque and Micromedex, respectively (Table 2). On the whole, the difference was rather small. However, differences were noticed at the individual statin level. Indeed, using Theriaque contraindications fluctuated from 0.04% for pravastatin to 1.0% for rosuvastatin (Fig. 3). However, using Micromedex, contraindications were noticed with simvastatin (1.2%) and to a lesser extent with atorvastatin (0.04%). Such difference between DDBs for level 1 severity DDIs is questioning. According to Micromedex, the drug interaction between rosuvastatin and cyclosporin is not considered as contraindicated as it is by Theriaque that is based on the national



**Fig. 4** Main enzymes and transporters involved in statin pharmacokinetic pathway (A atorvastatin, F fluvastatin, P pravastatin, R rosuvastatin, S simvastatin)

thesaurus. Conversely, Theriaque did not mention simvastatin-cyclosporin as a contraindication in the version we used in our study (version: 2016-08-12). However, Theriaque identified simvastatin-cyclosporin as a contraindication after the end of our study in September 2016 and mentioned it in a [supplementary material](#) [10]. It can be quite surprising that a contraindication was not mentioned by a drug agency in the national thesaurus for such widely prescribed drugs.

Such DDI between cyclosporin and simvastatin is of paramount importance given the fact that transplant patients are frequently treated for hypercholesterolemia induced by cyclosporin, and with the fact that this interaction is very significant with a 4.1-fold increase in statin exposure potentially exposing frail patients to rhabdomyolysis [27, 28]. Indeed, physicians should be aware of such differences between DDBs especially for level 1 DDI (i.e., contraindication).

On level of severity 2 (i.e., should be avoided), DDI prevalence was 1.3 and 6.2% for Theriaque and Micromedex, respectively (Table 2). Prevalence of DDIs with the statins was generally higher with Micromedex compared to

Theriaque, especially for the CYP3A4 metabolized statins (Fig. 3). The most frequent DDIs on the level of severity 2 (Fig. 2b, see supplementary materials) for Micromedex (atorvastatin-diltiazem, atorvastatin-digoxine, atorvastatin-domperidone) were not listed with the same level of severity or not listed at all in Theriaque.

As a whole, the ranking of DDIs within a therapeutic class can vary according to DDI screening programs, thus impeding the comparability between studies. Such dissimilarities between DDBs have been observed in other publications mostly between US DDBs [22–26]. Such dissimilarities need to be quantified in order to give a global view of the extent of the differences. In our comparison, the value of Jaccard and Kendall tau coefficients (0.4 and 0.5, respectively) indicated that the dissimilarity between Theriaque and Micromedex was quite substantial either as for a global comparison than for the severity agreement. Indeed, only 50% of DDIs in Theriaque and Micromedex DDBs shared the same level of severity.

Reasons for such dissimilarities have been studied through the work of Scheife RT and al [29]. Indeed, this study pointed



out the lack of standardization in inclusion DDI procedure assessment and in severity level DDI procedure assessment. According to this consensus, DDI documentation should be justified by two arguments: sufficient evidence on the existence of DDI and DDI clinical relevance. Dissimilarities observed in statin DDIs between DDBs might be explained by the variation in the assessment of these two criteria among DDBs. Moreover, there are also heterogeneity and lack of reliable sources to establish evidence to support DDI and clinical relevance [29–31] that might also be the source of dissimilarities. Observational studies that investigate clinical relevance of DDIs based on real word data from clinical data warehouse are particularly of interest to precise clinical relevance of DDIs in terms of adverse drug reaction and predictive factors compared to clinical trials.

#### Limitations

Several limitations of the present study should be mentioned. The first is that we did not achieve a comparison of DDI profiles before and after hospitalization. Indeed, hospitalized patients might be more exposed to DDIs compared to patients in ambulatory care as a result of potential specific treatments administered to patients.

The second limitation resides in the fact that we studied potential DDIs since the clinical consequences of these DDIs were not investigated. Moreover, we did not consider the dosing regimen of the statins in our analysis. This could be of interest given that limiting the dose of a statin and monitoring of creatine kinase may be an option to limit the consequences of a DDI.

The third limitation resides in the fact that we did not make an automatic qualitative analysis of the mechanisms of DDIs throughout the overall database. Indeed, this automatization would have required drug knowledge databases with information on mechanism of DDIs as structured information and not only in text form (unstructured data).

Another limitation arises from the fact that this study is monocentric and has been performed in patients hospitalized in a university hospital. This might represent a potential bias since patients hospitalized in a university hospital have usually more severe clinical conditions. Thus, patients either in ambulatory setting or hospitalized in other settings could have differences in nature or prevalence of DDIs.

#### Conclusion and perspectives

This study showed that the DDI profiles of the statins were different with a high prevalence of CYP3A4-based interactions for lipophilic statins. However, analyzing the 3 most frequent DDIs, the more significant DDIs (level 1: contraindication) were reported for transporter-based DDI involving OATP1B1

influx transporter. While least common, transporter-based DDIs should deserve more attention by health professionals. Such differences in DDI profile of statins are to be considered for the optimal choice of statin to be referenced by the P & T committee of our institutions. The current study also pointed out significant dissimilarities between DDBs in the detection of potential DDIs of statins.

**Compliance with ethical standards** The ethics committee of our institution approved the study with a waiver of patient consent authorization (number 17.60). Since the design of the study is retrospective no formal consent is required.

#### References

- Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK (2014) Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003–2012. NCHS Data Brief 177:1–8
- ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017May 17]. Available from: <http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/cis/69358900/limit/90>
- Ganga HV, Slim HB, Thompson PD (2014) A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 168(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019>
- Law M, Rudnicka AR (2006) Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 97(8A):52C–60C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010>
- Stewart D, Mair A, Wilson M, Kardas P, Lewek P, Alonso A, McIntosh J, MacLure K, SIMPATHY consortium (2017) Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf* 16(2):203–213. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1265503>
- Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson S-A, Gnjdjic D (2016) Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 72(5):513–521. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2011-7>
- Egger SS, Rätz Bravo AE, Hess L, Schlienger RG, Krähenbühl S (2007) Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. *Drugs Aging* 24(5):429–440. <https://doi.org/10.2165/00002512-200724050-00006>
- Delamarre D, Bouzille G, Dalleau K, Courtel D, Cuggia M (2015) Semantic integration of medication data into the EHOP clinical data warehouse. *Stud Health Technol Inform* 210:702–706
- Thériaque [Internet]. [cited 2017May 17]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- Truven Health Products: Please Login [Internet]. [cited 2017May 17]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- Interactions médicamenteuses - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017May 17]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses(offset)/0)
- Jaccard P (1907) La distribution de la flore dans la zone alpine. Vol. 18. 961 p
- Kruskal WH (1958) Ordinal measures of association. *J Am Stat Assoc* 53(284):814–861. <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501481>
- UCSF-FDA TransPortal [Internet]. [cited 2017May 17]. Available from: <http://transportal.combio.ucsf.edu/>
- DrugBank [Internet]. [cited 2017 Jan13]; Available from: <https://www.drugbank.ca/>

16. Kallioikoski A, Niemi M (2009) Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 158(3):693–705. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x>
17. Abarca J, Colon LR, Wang VS, Malone DC, Murphy JE, Armstrong EP (2006) Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. *J Manag Care Pharm* 12(5):383–389. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2006.12.5.383>
18. Zhang T (2015) Physiologically based pharmacokinetic modeling of disposition and drug-drug interactions for atorvastatin and its metabolites. *Eur J Pharm Sci* 77:216–229. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.019>
19. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I (2017) Intestinal drug interactions mediated by OATPs: asystematic review of preclinical and clinical findings. *J Pharm Sci* 106(9):2312–2325. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.004>
20. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP (2017) Clinical implications of P-glycoprotein modulation in drug-drug interactions. *Drugs* 77(8):859–883. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0729-x>
21. Ivanyuk A, Livio F, Biollaz J, Buclin T (2017) Renal drug transporters and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 56(8):825–892. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0506-8>
22. Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA (2015) Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J Clin Pharm Ther* 40(1):63–67. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12222>
23. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A (2015) Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm* 37(6):1021–1027. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0195-z>
24. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, Lipton RB (2004) Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* (2003) 44(2):136–141
25. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM (2010) Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother* 44(1):28–34. <https://doi.org/10.1345/aph.1M475>
26. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH (2008) Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 30(4):367–374. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9191-x>
27. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB et al (2016) Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in patients with cardiovascular disease: ascientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 134(21):e468–e495. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456>
28. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M (1996) Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 30(2):141–179. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630020-00004>
29. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, Abemethy DR, Hom JR, Sklar SJ, Wong SK, Jones G, Brown ML, Grizzle AJ, Comes S, Wilkins TL, Borst C, Wittie MA, Malone DC (2015) Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf* 38(2):197–206. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0262-8>
30. Phansalkar S, Desai AA, Bell D, Yoshida E, Doole J, Czochanski M, Middleton B, Bates DW (2012) High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 19(5):735–743. <https://doi.org/10.1136/amiainl-2011-000612>
31. Vitry AI (2007) Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 63(6):709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x>



L'évaluation du médicament post-autorisation mobilise une méthodologie de référence mise en œuvre par une diversité d'acteurs nationaux et régionaux. Les études de pharmaco-épidémiologie d'évaluation du risque, du bénéfice et de l'utilisation se font majoritairement, à partir des données SNDS, source de données la plus mature actuellement. La mise en œuvre de cette méthodologie nécessite une expertise spécifique au système de santé français et aux bases de données de santé en vie réelle. La conduite de ces études soulève des problématiques techniques, méthodologiques et organisationnelles que nous avons pu identifier.

## **5 Limites liées à l'exploitation des données de santé dans l'évaluation du médicament**

N'ayant que très peu de recul sur l'exploitation des données de vie réelle issues des données issues des objets connectés, des données de l'opinion ainsi que des données issues du dossier pharmaceutique et autres outils d'aide à la coordination des professionnels de santé, ne seront abordés dans cette partie uniquement les limites à l'exploitation des données du SNDS, de registres et cohortes et des données hospitalières.

### **5.1.1 Limites techniques**

#### **5.1.1.1 Limites techniques liées à l'exploitation des données médico-administratives en France**

La mise à disposition de la base de données médico-administratives du SNDS pour les chercheurs et évaluateurs du médicament est une grande avancée pour la pharmaco-épidémiologie. Cette base de données de santé représente une des bases de données les plus intéressantes au monde en termes de santé publique. Néanmoins, n'étant pas conçue pour une exploitation statistique mais pour une exploitation de gestion des remboursements en santé, la base du SNDS présente certaines limites techniques :

- **L'offre logiciel limitée du portail d'accès aux données SNDS** représente la limite la plus importante. En effet, l'utilisation du logiciel SAS, seul logiciel intégré au portail, ne permet pas de réaliser certaines méthodes telles que le score de propension à haute dimension, score de maladie, des modèles complexes d'analyse multi-état et les analyses de trajectoires du parcours patient.
- Le SNDS ne présente pas une homogénéité de l'information constante sur l'ensemble des années couvertes par les régimes de l'Assurance Maladie. Un expert de la plateforme Pharmaco-épidémiologie de Bordeaux, qualifie de "trou de consommation", les périodes pour lesquelles on observe une perte d'information de la consommation de soins des bénéficiaires. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un bénéficiaire peut changer de régime

d'affiliation ou peut être hospitalisé dans la même période. Les raisons de ces "trous de consommation" ne sont pas renseignées dans la base de données du SNDS. Le recoupement avec les données du PMSI peuvent permettre de comprendre en partie cette absence de consommation de soins à un moment donné. Néanmoins, pour palier à cette première limite, la CNAM a ajouté dans la version simplifiée de l'EGB une table historique d'affiliation permettant ainsi d'expliquer l'absence de consommation de soins sur le suivi d'un patient à un moment donné et d'identifier pour chaque période le régime d'affiliation du bénéficiaire.

- **La validité des données des bénéficiaires affiliés aux régimes de la mutuelle sociale agricole (MSA) et du régime social des indépendants (RSI)**, intégrés dans le SNDS après le régime général, n'est selon les experts pas d'une grande fiabilité sur la qualité des données notamment concernant les Affections de Longue Durée (ALD). Certaines informations relatives à ces régimes sont manquantes, on parle en langage technique « de saut de chaîne de chargement ». Les informations des régimes MSA et RSI ont été intégrées à l'EGB en 2011 et aux alentours de 2008 dans le SNIIRAM. On peut donc s'attendre, sur ces années, à identifier des sauts de chargements devant être à considérer dans les études en regard de la question posée.
- **Le chaînage des bénéficiaires du SNDS au travers des différentes tables SNDS est parfois rendu difficile** du fait de l'absence d'identifiant unique. Les ayants droits tels que les jumeaux et enfants n'ont pas au sein du SNDS d'identifiant unique car ils sont rattachés aux mêmes consommations de soins que leurs parents du fait du remboursement des soins sur le compte des parents. Cette limite, conséquence principale de l'objectif de gestion des remboursements de la base du SNDS ne permet pas de suivre les trajectoires de certains patients. Pour certaines études, en l'absence d'identification unique des bénéficiaires, il est fréquent d'exclure les bénéficiaires n'étant pas identifiables individuellement. En général, cette exclusion représente 5 % de la population étudiée selon Régis Lassalle.
- **L'organisation des tables** notamment de la table Médecine, Chirurgie et Obstétrique MCO **n'est pas optimisée pour l'exploitation des données dans un but scientifique**. Il est fréquent que soient présentées les informations relatives à un acte sur plusieurs lignes et de

façon éclatée. Un travail alors important de data management est à fournir dans l'exploitation de cette base pour rassembler les informations pertinentes à l'étude. Un travail de « mapping » dans un but de réduction de la volumétrie des tables de 40 % a été entrepris par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi. Cette limite ne s'applique pas à la base de données EGB car l'échantillon est une base de données simplifiée et agrégée pour chaque acte de soins présent dans la base.

- L'exploitation des tables MCO, Hospitalisation à domicile (HAD) et Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) requiert **une formation théorique sur le système de soins et les parcours de soins importante** actuellement non dispensée.

#### **5.1.1.2 Limites techniques liées à l'exploitation des données hospitalières en France**

Les données de santé produites dans le cadre de la routine de soins en hospitalier deviennent, depuis peu, exploitables par la mise en place des entrepôts de données biomédicales. A ce jour, ces entrepôts ont pour seul objectif la recherche médicale. Mais, à terme, certains d'entre eux ont pour vocation d'assurer un système de vigilance automatisée sur les activités de routine au sein des établissements par la mise en place d'indicateurs de sécurité, qualité et pertinence des soins.

Comme en témoignent les utilisateurs, ces entrepôts de données, ne présentent pas à ce jour la même maturité technique que la base de données médico-administrative du SNDS. De nombreuses limites techniques retardent l'exploitation en routine de ces données :

- **Des équipes transdisciplinaires sont nécessaires** à la mise en place d'entrepôts. Au sein de ces équipes, doivent être présentes une diversité de compétences pour la mise en œuvre d'un même projet : informaticien chargé du développement, chargé de l'architecture de l'entrepôt, informaticien computationnel, médecin spécialisé en informatique médicale, data scientist en charge de l'exploitation des données par les nouvelles méthodologies et fouilles de données, telles que l'intelligence artificielle par exemple. Ces compétences sont non seulement rares du fait du manque de formation des acteurs et peu attractives dans le secteur public. Les moyens financiers actuels ne permettent pas de recruter des profils d'ingénieurs formés à la santé.

- **Puissance de calcul insuffisante** pour l'exploitation des données par certains modèles notamment les modèles d'intelligence artificielle d'après Guillaume Bouzillé, Praticien hospitalier dans l'équipe des données massives en santé du CHU de Rennes. Il faudrait mettre à disposition des accès à des serveurs au sein de l'établissement.

S'agissant plus spécifiquement du médicament, il existe des limites techniques spécifiques à l'exploitation des données hospitalières :

- **Hétérogénéité de la dénomination des traitements dans les comptes-rendus.** Le compte-rendu médical étant un document non structuré, le médecin n'est pas guidé dans le choix de la dénomination du médicament (commerciale ou en dénomination commune internationale). Il est aussi libre de renseigner ou non la posologie et la voie d'administration d'un médicament. Afin de pouvoir identifier toutes les informations relatives à la prescription d'un médicament pour un patient donné, il sera donc nécessaire de créer des algorithmes de détection permettant de reconnaître toutes les informations relatives à un médicament dans ces champs non-structurés. Ceci requiert des technologies de traitement automatique du langage qui sont regroupées dans une discipline à part entière. Ces algorithmes de traitement automatisé de la langue permettent d'atteindre une validité de l'information de 95% selon Sébastien Cossin, Assistant Hospitalo-universitaire dans l'équipe entrepôt du CHU de Bordeaux.
- **Les bases de connaissances sur les médicaments, accessibles par les professionnels de santé, ne sont pas concordantes entre elles et difficilement exploitables automatiquement.** Ces bases de connaissances ou référentiels sont soit propriétaires, la base de données du médicament sera donc fermée et en accès payant (Thériaque, Vidal, Micromedex), soit publique, mais non exploitable (exemple de la base publique du médicament, qui ne contient que des fichiers PDF ou Thésorimed dont la base de données n'est pas exploitable automatiquement en accès libre). De plus, chaque base de connaissance a son protocole d'indexation des RCP variable d'un référentiel à l'autre. Ces protocoles d'indexation et la méthodologie mise en œuvre sont rarement communiqués sur les sites de ces bases de connaissances. Aux Etats-Unis la mise en place de Rxnorm, base de connaissances du médicament en accès libre et agréée par les autorités américaines,

fournit une identification unique de la structure chimique du médicament et facilite ainsi l'interopérabilité des bases de connaissances sur le médicament (91).

#### **5.1.1.3 Limites techniques liées à l'exploitation des données des registres et cohortes**

Peu de cohortes et de registres permettent l'évaluation des prises en charge médicamenteuses.

En effet, les registres ont été conçus pour connaître l'incidence et la prévalence d'une maladie identifiée et le suivi de ces indicateurs aux niveaux régional et national.

- **La plus grande limite technique des registres est la saisie manuelle des données de santé** selon la Directrice du Registre Général des cancers de la Gironde. Cette saisie mobilise neuf enquêtrices qui réalisent une revue de 20 000 dossiers chaque année au sein du registre Cancer de Gironde. Cette limite permet en outre, par le retour systématique au dossier, d'assurer la validité des données de santé du registre. L'ajout d'une variable dans le registre représente un coût supplémentaire, rendant ces registres peu évolutifs. Cette limite relative à la saisie manuelle nous a été aussi confirmée par une technicienne investigatrice du projet de recherche ESME, actuellement en train de saisir les données rétrospectives des patients atteints de cancer métastatique bronchique pris en charge au sein du CHU de Rennes. D'après elle, la saisie manuelle des données de santé est longue et fastidieuse mais permet en retour d'assurer une validité des données et des résultats exploitables pour la recherche en cancérologie. S'agissant de cette saisie, la technicienne investigatrice d'ESME aborde quelques difficultés en lien avec de la variabilité des sites de recueil. En effet, suivant les sites de recueil, la structure des dossiers médicaux est variable. Les dossiers médicaux peuvent être accessibles via les logiciels métiers ou entrepôts de données biomédicales ou directement sur dossiers papiers. La difficulté réside aussi en une terminologie dans les comptes-rendus variable entre les sites de recueil, ce qui nécessite une adaptation supplémentaire.

### 5.1.2 Limites méthodologiques

#### 5.1.2.1 Limites méthodologiques liées à l'exploitation des données médico-administratives en France

L'exploitation des données en vie réelle pour l'évaluation du médicament, comparativement aux essais cliniques, requiert une importante prise en compte des facteurs de confusion et la standardisation de la population étudiée. L'expertise d'exploitation des données SNDS par certaines équipes de recherche françaises permet de révéler les limites méthodologiques à l'exploitation de cette base.

Pour le coordonnateur de la plateforme Drugs safe, l'analyse attentive de la question de recherche est primordiale afin de déterminer le type de données à exploiter (SNIIRAM total ou EGB) et les facteurs de confusion potentiels à prendre en compte. Selon lui, la conduite d'une étude peut d'abord être envisagée par le biais de l'EGB puis sur des données SNIIRAM. Pour une étude d'utilisation du médicament dont la fréquence d'administration est assez importante, l'EGB est suffisant, plus facile d'utilisation, plus facile d'accès que le SNIIRAM total. Dans certains cas c'est faire un usage abusif de la base exhaustive que d'y avoir recours systématiquement. Pour la génération d'hypothèse, l'EGB est plus recommandé car beaucoup plus souple. Pour certaines études qui ne nécessitent pas la puissance de recrutement de la base exhaustive du SNIIRAM, l'EGB peut être cependant suffisant.

Il est donc important d'exploiter la bonne base de données en regard de la question de recherche posée, et de prendre en compte les limites méthodologiques spécifiques à cette base dans le protocole :

- Difficulté concernant la visibilité des parcours hospitaliers en termes d'utilisation et de sécurité du médicament au sein du SNDS. **Il n'y a aucune information sur les médicaments dispensés à l'hôpital.** Par exemple, dès lors que l'on s'intéresse à la prise en charge du cancer, on est aveugle des chimiothérapies administrées à l'hôpital. Un retour au terrain est alors indispensable.

- **Absence dans le SNDS des informations relatives à l'administration des médicaments par les patients.** La mesure de l'observance et de la persistance des traitements n'est, à ce jour, qu'estimée par exploitation des données de dispensations réalisées en pharmacie.
- **Questionnement sur la validité des données de diagnostics hospitaliers issues des données PMSI.** En effet, l'objectif du PMSI étant tourné vers la tarification à l'activité, la validité des codes CIM-10 attribués au cours du parcours patients reste services et établissements dépendants. Pour estimer la validité interne de ces données PMSI, des études de terrain avec retour systématique au dossier sont alors mises en œuvre. Ce sont ces projets que mène la plateforme de Pharmaco-Epidémiologie de Bordeaux : projet CAMERA.
- **La recherche de certains évènements de santé au travers de l'exploitation des données SNDS peut s'avérer limitée quand l'évènement de santé recherché est attendu en ambulatoire.** En effet, les résultats des analyses biologiques et d'imagerie réalisés en ambulatoire ne sont pas disponibles dans le SNDS. En revanche si l'évènement concerne un motif d'hospitalisation, il devient possible de mesurer la fréquence de cet évènement par l'analyse des codes CIM-10 du PMSI. De plus, il est important pour analyser les expositions et les évènements recherchés de connaître les parcours patients qui peuvent être variables d'un établissement à l'autre, d'une région à l'autre. Un exemple possible est celui de la prise en charge de la prothèse de hanche totale dont la prise en charge post-chirurgie peut se faire en soins de suite et réadaptation (SSR) donc en milieu hospitalier (identifiable via la table SSR traçable dans le SNDS) ou en ambulatoire. Tout ceci dépend des pratiques des établissements, des médecins et des patients.
- **La prise en compte des facteurs de confusion peut être limitée** dans le SNDS par l'absence de données concernant les habitudes de vie (patient fumeur ou non-fumeur, hygiène alimentaire ...) mais aussi les indications des traitements.
- **Pas d'identification du degré de sévérité de la maladie** dans les bases du SNDS. Une approximation de la sévérité de la maladie peut être réalisée par l'analyse des coûts totaux de soins remboursés mais aussi par l'analyse des traitements et des prises en charge identifiés comme des variables intermédiaires spécifiques à un degré de sévérité de la maladie.



#### 5.1.2.2 Limites méthodologiques liées à l'exploitation des données hospitalières

La récente mise à disposition des données hospitalières au sein des entrepôts ne permet pas d'avoir un recul suffisant sur la méthodologie de l'exploitation des données hospitalières pour l'évaluation du médicament. D'après les experts méthodologiques des entrepôts de données biomédicales des CHU de Bordeaux et Rennes, voici les premières limites méthodologiques non spécifiques à l'évaluation du médicament auxquelles ils ont été confrontés :

- **La population hospitalière est non représentative de la population générale.** A fortiori, la population hospitalière d'un seul établissement hospitalier est non représentative de la population générale. L'extrapolation des résultats à la population générale est alors à questionner en fonction de la question de recherche posée.
- **Il est nécessaire d'effectuer un retour aux dossiers médicaux pour évaluer les résultats des méthodes de traitement automatique** des données de santé (évaluation du traitement automatique du langage pour l'analyse automatique des comptes-rendus hospitaliers, évaluation des requêtes complexes mobilisant des données structurées et non structurées...)

#### 5.1.2.3 Limites méthodologiques liées à l'exploitation des données des registres et des cohortes dans l'évaluation du médicament

A la lecture des articles publiés par le programme de recherche ESME (92–94), il est possible d'identifier certaines limites méthodologiques à l'exploitation des données de cohorte. Une partie de ces limites peuvent être transposées aux registres :

- Les patientes atteintes de cancer du sein métastatique incluses dans la cohorte historique du programme de recherche ESME proviennent uniquement des centres de lutte contre le cancer. **Ceci rend discutable la validité externe de l'étude.** En effet, il n'est pas certain que cette cohorte soit représentative des patientes atteintes de cancer du sein métastatique sur l'ensemble du territoire français, toutes les patientes n'étant pas toutes traitées dans des centres de lutte contre le cancer. Depuis 2017, s'agissant de la cohorte historique des

patients atteints de cancer bronchique métastatique, le programme ESME a ouvert des lieux de recueil des données non plus uniquement aux centres de lutte contre le cancer mais aussi aux établissements publics ayant un recrutement de patients atteints et pris en charge pour un cancer bronchique comme c'est le cas pour le CHU de Rennes. Ainsi, les résultats de cette nouvelle étude seront plus extrapolables à la population atteinte de cancer du poumon métastatique.

- Malgré le retour systématique aux dossiers des patients inclus dans les cohortes historiques ESME, **il manque des informations sur la sécurité des prises en charge, sur leurs impacts sur la qualité de vie des patients et sur l'indication des traitements supports** de la chimiothérapie. Ces données ne sont pas retrouvées dans les comptes-rendus hospitaliers.
- **L'absence de l'indication des chimiothérapies** dont la prescription est dépendante des caractéristiques du patient en vie réelle représente **un biais d'indication** important dans ces études d'évaluation de la prise en charge.

### 5.1.3 Limites organisationnelles

#### 5.1.3.1 Limites organisationnelles liées à l'exploitation des données médico-administratives dans l'évaluation du médicament

- La limite organisationnelle la plus fréquemment décrite par les utilisateurs du SNDS d'après les entretiens réalisés reste **la limite d'accès aux données**. Le Haut Conseil de la Santé Publique, en 2012, dans son rapport national « Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche, révélait la présence d'obstacles organisationnels à l'exploitation des données SNIIRAM. L'accessibilité effective des données était un problème majeur du fait de difficultés pratiques : l'accès au Numéro d'inscription au répertoire (NIR) pour les équipes, l'extraction des données, la prise en compte des aspects juridiques afin de pouvoir exploiter les données de façon respectueuse des textes. Selon les avis des experts du SNDS

recueillis à l'occasion de ce travail, il semblerait que la mise en place de l'Institut national des données de santé, en 2017, a permis une réduction du délai d'obtention des autorisations d'exploitation des données. Il semblerait que les extractions réalisées par les services de la CNAM ne sont pas toujours conformes au protocole attendu, il est aussi souvent nécessaire de compléter les jeux de données à posteriori par une autre extraction. Selon le méthodologiste du bureau d'étude Heva, la mise en place d'une bulle sécurisée dans leur structure a permis de lever ces obstacles juridico-techniques. Un investissement financier important a été réalisé par le bureau d'étude afin de mettre en œuvre un système de sécurisation des données de santé conforme aux attentes nationales. Le coordonnateur de la plateforme DRUGS-SAFE nous rappelle qu'il existe actuellement, pour des raisons juridico-administratives, une différence de 4 mois entre les temps d'accès aux données des bases du SNDS (EGB et SNIIRAM total). Il est donc important de bien sélectionner et réfléchir à la base de données la plus adaptée à la question de recherche que l'on se pose. Les praticiens hospitaliers, interviewés dans ce travail, ont souligné l'avancée de l'accès aux données SNDS au sein des établissements de santé. Dans le cadre de leurs implications dans la pertinence des soins hors les murs des établissements, les praticiens hospitaliers pourront mener des études d'évaluation du médicament sur la population en ambulatoire.

- L'autre limite importante, relevée par tous nos enquêtés, correspond **au manque de formation théorique à l'exploitation des données en vie réelle du SNDS**. Les équipes en charge de l'exploitation de ces données se forment et se sont formées par l'expérience. Le réseau pour mieux utiliser les Données du Système National des données de santé (REDSIAM), plateforme permettant l'échange d'algorithmes d'analyse et d'optimisation des données SNDS, est l'exemple même de cette expérience acquise sur le terrain (95). Tous les enquêtés soulignent la nécessité d'une formation théorique aux limites techniques et méthodologiques des bases de données SNDS, sans cela les études perdront en validité.

### **5.1.3.2 Limites organisationnelles à l'exploitation des données de registres et de cohortes dans l'évaluation du médicament**

- La limite organisationnelle importante des registres correspond aux **difficultés d'application du nouveau règlement européen de protection des données (RGPD)** aux données des registres. Un important travail d'interprétation des textes est nécessaire pour rendre conforme les registres au RGPD. La mise en conformité par la conduite d'études d'impact sur la vie privée, nécessite un fort investissement des équipes. De plus, les modalités de réalisation de ces études restent encore à définir.
- S'agissant des limites organisationnelles à l'exploitation des données d'ESME, il est notable que **ce programme requiert du moins sur la partie recueil de données une organisation lourde** tant sur le plan du management de la qualité, des formations très spécialisées des techniciens investigateurs que du management des équipes et leur adéquations avec les objectifs hebdomadaires. Pour certains centres de recueil et notamment ceux travaillant sur des dossiers patients sous format papier, il subsiste certaines limites dans l'accès aux données malgré le partenariat mis en place avec les établissements.

### **5.1.3.3 Limites organisationnelles liées à l'exploitation des données hospitalières dans l'évaluation du médicament**

Au CHU de Bordeaux, parmi les limites organisationnelles, la limite la plus importante est la suivante :

- Il existe un manque d'ingénieurs et d'informaticiens dans les équipes. Les budgets alloués à ces équipes ne sont pas encore adaptés aux demandes techniques d'exploitation des entrepôts hospitaliers. Les personnels de ces équipes deviennent très spécialisés aux données de santé et ils nécessitent un investissement important en termes de formation.

Comme le CHU de Bordeaux, le laboratoire d'informatique du CHU de Rennes fait le même constat :

- Il manque des experts en intelligence artificielle au sein du service,
- Il manque des moyens humains et matériels,
- Il manque de visibilité sur les informations réglementaires et des difficultés à évaluer si les projets menés dans le service sont respectueux des textes. Ces mêmes textes ne sont pas assez souples et évolutifs par rapport aux enjeux du domaine ;
- Il manque d'expertise et de ressources en traitement automatique du langage ;
- L'évolution très rapide des outils d'apprentissage automatique nécessite un lourd investissement en termes de formation dans ce domaine.

Ce dernier travail de synthèse des limites techniques, méthodologiques et organisationnelles permet de dresser un état des lieux des possibilités d'exploitation des bases de données en santé pour l'évaluation du médicament.

La base de données du SNDS présente de nombreux avantages quant à la maturité technique de la base permettant aux chercheurs, agences et institutions, une exploitation en routine pour l'évaluation du médicament. Méthodologiquement, elle présente l'avantage unique par rapport aux autres sources de données de santé de recueillir l'ensemble du parcours patient au sein d'une seule et même base de données et d'être représentative de la population générale française. Malgré ces avantages indéniables, cette base de données possède encore des lacunes quant à la qualité et au manque de certaines données recueillies et à l'accessibilité technique de certaines informations notamment pour la base SNIIRAM totale par rapport à la base de l'EGB.

Les entrepôts de santé de données biomédicales présentent une maturité technique moins importante mais en grande évolution depuis quelques années. Ceci s'explique d'une part par l'informatisation récente des établissements de santé et d'autre part par la nouvelle prise de conscience du potentiel de l'exploitation des données hospitalières. Ces entrepôts ont l'avantage d'avoir une architecture pensée pour une exploitation à visée exclusivement médicale.

Ils contiennent des données de haute qualité et non transformées. Seule la constitution d'un réseau d'entrepôts de données biomédicales permettra d'assurer la représentativité de certaines populations.

L'exploitation des données des registres et des cohortes requiert à ce jour un coût d'exploitation important. Le recours à ce type de données peut être justifié en l'absence de recueil automatique par d'autres bases de données en santé. Il est intéressant d'imaginer pour ces registres ou cohortes la perspective d'appariement à d'autres sources de données SNDS ou hospitalières afin de réduire les coûts de traitement et de permettre une exploitation de leur contenu plus importante qu'aujourd'hui.

L'exploitation de ces bases de données fait donc apparaître quelles que soient les bases, un certain nombre de difficultés : manque de ressources et de formations, validité des données et ce particulièrement pour les données les plus émergentes ... Cependant, les récents progrès technologiques et un certain nombre d'initiatives, permettent d'envisager de riches perspectives d'exploitation de ces données pour l'évaluation du médicament.

## 6 Initiatives pour une meilleure exploitation des données en vie réelle dans l'évaluation du médicament

L'engouement autour du phénomène « Big data » et l'explosion quantitative des données numériques a aussi touché le monde de la santé. De nombreux chercheurs et ingénieurs investissent désormais le domaine de la santé afin d'appliquer les innovations technologiques du big data aux données de santé et de permettre ainsi la création d'outils d'aide à la décision médicale et organisationnelle. Nous avons identifié dans cette partie les initiatives et innovations permettant l'exploitation ou la mise à disposition d'un grand nombre de données de santé pour l'évaluation du médicament.

### 6.1 Open data

En octobre 2016, la France, en prenant la présidence de « l'Open Government Partnership » (96), a engagé une politique d'ouverture des données publiques, la politique de « l'Open-data » (97). Cette politique a permis l'émergence du projet Etalab missionné par les décrets ministériels du 20 Novembre 2017 dernier.



Figure 10 - Représentation de la politique d'ouverture des données publiques publiée par le gouvernement (96).

Le projet Etalab a expérimenté le recrutement d'entrepreneurs d'intérêt général au sein de diverses administrations dans le but de permettre une meilleure exploitation de la data publique et

d'optimiser certaines missions de l'administration (99). S'agissant du Ministère du budget, l'optimisation de la recherche de fraude fiscale a été réalisée par le développement d'un outil de visualisation des transactions financières : Graph Explorer (99). Quant au Ministère de la santé, le programme Etalab 2016 a permis le recrutement du Dr Cossin qui a travaillé sur la visualisation du parcours de soins des patients à partir des données de santé de l'Agence régionale de santé (ARS) Occitanie. Dans cette même dynamique, l'Assurance Maladie a intégré dans le cadre de ses nouvelles missions, la mission open data, qui a permis l'ouverture des données SNDS au public (98).

L'Assurance Maladie, met en effet, à disposition deux bases de données sur les médicaments : Open Medic et Open PHMEV. Ces bases de données contiennent de nombreuses variables permettant une analyse de l'usage des médicaments (nombre de boîtes délivrées, éléments descriptifs des bénéficiaires et informations sur la spécialité du prescripteur). Open Medic à la différence d'Open PHMEV concerne l'ensemble des médicaments délivrés en officine de ville. Open PHMEV met à disposition les données relatives aux prescriptions hospitalières délivrées en ville, avec une déclinaison par établissement prescripteur (101).

Il existe une autre base de données relative aux médicaments : Medic'AM. Cette base de données est semblable à Open Medic à la différence qu'elle ne contient pas d'information sur les bénéficiaires. Medic'AM présente les données mensuelles sur l'utilisation des médicaments délivrés en ville (102).

S'agissant des actes biologiques et des délivrances de dispositifs médicaux, l'Assurance Maladie a mis à disposition deux bases publiques : Open Bio , Open LPP (100).

L'exploitation de ces bases de données est en pratique assez facile et ne requiert que peu de connaissance d'outils de gestion de base de données. Une exploitation statistique par Microsoft Excel est tout à fait réalisable.

Le récent projet Eureka Med' crée par le bureau d'étude Heva à Lyon permet une exploitation concrète de ces bases open source par son programme de visualisation des prescriptions sur le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT). Cet outil de cartographie dynamique des prescriptions de médicaments remboursés, à partir des bases de données Open Medic et Open



PHMEV, permet une visualisation des prestations de remboursement des médicaments délivrés en ville au niveau régional, et les prescriptions réalisées à l'hôpital et délivrées en ville.

Dans la poursuite de ce projet, Heva met à disposition depuis début 2018 une fonctionnalité supplémentaire sur les groupements hospitaliers et permet ainsi de visualiser les prescriptions de médicaments agrégées pour les 135 GHT identifiés, avec le détail des prescriptions par établissement.

## **6.2 L'intelligence artificielle au service de l'évaluation du médicament**

Dans cette partie nous aborderons certaines nouvelles applications de l'intelligence artificielle dans l'analyse du parcours de soins. La visualisation et l'analyse de la trajectoire des patients commencent à intéresser les équipes de pharmaco-épidémiologie. En effet, afin de mieux caractériser un risque, un bénéfice ou simplement une utilisation d'un médicament sur une population donnée, il est essentiel de connaître le contexte de soins des patients et donc de connaître les trajectoires patients.

A ce jour, il existe des méthodes de fouille de données « data mining » qui permettent l'analyse et la classification d'une grande quantité de données de santé pour une visualisation et une analyse des trajectoires patients.

Le département fouille de données du bureau d'étude HEVA en partenariat avec le Centre Ingénierie et Santé de l'Ecole des Mines Saint Etienne (103), explore ces nouvelles méthodologies appliquées aux données du SNDS et du PMSI. Par des modèles d'apprentissage (machine learning et deep learning), les data scientists construisent des algorithmes permettant l'apprentissage supervisé ou non supervisé des corrélations entre de nombreuses variables et ainsi permettre plusieurs applications :

- Classer les patients dans des groupes de profils basés sur des variables complexes et combinées : « Étude de la sévérité de la crise vaso-occlusive pour le patient souffrant de la drépanocytose en France par utilisation d'une approche d'apprentissage machine learning sur la base de données du système d'information médicale français » (104). A partir d'une cohorte de 5630 patients atteints de drépanocytose, un arbre de décision a été réalisé pour détecter les profils de patients

(combinaison de plusieurs variables) présentant une fréquence plus importante des crises vaso-occlusives.

- Identifier la surexpression d'une variable d'un profil de patients : « Une nouvelle méthodologie d'analyse pour trouver des profils de coûts atypiques chez les patients vivants avec le VIH à partir des données d'un système national d'assurance maladie » (105), à cette occasion un arbre de décision a été réalisé à partir de 29 variables identifiées, les données de 98 000 patients ont été analysées par ce modèle ;

Et

- Prédire les événements médicaux et/ou les coûts associés en fonction du profil patient identifié (105).

La visualisation du résultat de ces analyses en un seul graphique permet une synthèse et agrégation de l'information, moins accessibles par des méthodes dites classiques.

Le « process mining » à mi-chemin entre l'analyse de processus et l'analyse de données, permet ainsi d'observer la succession de prises en charge des patients et de caractériser les différents types de trajectoires comme en témoigne l'étude conduite par le data scientist Martin Prodel et son équipe sur l'analyse des trajectoires à partir des codes PMSI avant et après l'implantation de pacemaker (103).

Martin Prodel, data scientist au bureau d'étude Heva, s'agissant des nouvelles méthodologies d'IA en santé sur les données SNDS, mentionne la nécessité de créer une communauté d'experts pour la validation des méthodes appliquées. A ce sujet, le Docteur Blin, vice-président du Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES), souligne, à ce jour, le manque d'expert en IA de la santé dans les commissions pour analyser les demandes d'études mobilisant des technologies de l'IA pour l'accès aux données SNDS.

Les équipes de pharmaco- pid miologie DRUGS-SAFE et PEPS ont des projets en cours d'exploitation de ces nouvelles méthodologies appliquées aux données SNDS. L'équipe du laboratoire informatique du CHU de Rennes, adapte ces nouvelles méthodes à la prédiction de codes CIM-10 dans l'optimisation de l'activité du département de l'information médicale du CHU de Rennes.

## **7 Conclusions et Perspectives**

Ce travail avait pour objectif de dresser le contexte de l'exploitation des données en vie réelle appliquée à l'évaluation du médicament en France.

La première partie de ce travail a permis d'identifier une diversité de sources de données de santé que l'on peut classer en deux catégories : les données dites émergentes et les données dites matures, toutes deux complémentaires contributives dans le suivi du rapport bénéfice/risque du médicament post-autorisation.

Dans la deuxième partie de ce travail, il a été décrit la méthodologie de référence des études d'évaluation du médicament en vie réelle et l'environnement institutionnel associé. La troisième partie présentait l'ensemble des limites techniques, méthodologiques et organisationnelles à l'exploitation des données du SNDS, des registres et cohortes et des données hospitalières révélant surtout la nécessité de formation des acteurs. Enfin la quatrième partie donnait lieu à la présentation des initiatives développées ou en cours de développement dans l'exploitation des données de santé en vie réelle dans l'évaluation du médicament et notamment l'émergence de l'intelligence artificielle appliquées au suivi de l'utilisation des médicaments.

Ce travail s'est focalisé sur la situation en France or, bien que les autorités nationales aient un rôle important dans l'évaluation du médicament et notamment dans fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments, la décision d'autorisation de commercialisation de la majorité des médicaments revient à l'Agence européenne du médicament dont la méthodologie des études d'évaluation du médicament post-autorisation n'a pas été abordée dans ce travail. Une comparaison des méthodologies et des données de santé exploitées dans l'évaluation du médicament en vie réelle dans les autres pays serait intéressante à étudier dans le prolongement de ce travail.

Ce travail présente cependant l'avantage de faire un état des lieux approfondi des données de santé potentiellement exploitables dans l'évaluation du médicament post-AMM en France, de présenter les rôles de chacune des structures de santé publique dans chaque type d'étude d'évaluation post-AMM ce qui permet d'avoir une visibilité sur la gouvernance de l'évaluation du médicament et

enfin de dresser grâce aux nombreux entretiens réalisés les prochains défis à relever dans l'évaluation du médicament en vie réelle.

Il est important de souligner que l'exploitation de ces bases pour l'évaluation du médicament requiert une formation importante et transversale mêlant ainsi des compétences en pharmaco-épidémiologie, statistiques, gestion de base de données tout en ayant une connaissance importante du système de santé français. A ce propos, selon Louis Létinier, Assistant hospitalo-universitaire en pharmaco-épidémiologie à la faculté de Bordeaux, les chercheurs deviennent souvent spécialistes d'une base de données et ne questionnent plus souvent la méthodologie qu'en fonction de la base de données qu'ils connaissent et ne cherchent pas à répondre à la question par l'exploitation d'une autre base de données potentiellement plus riche. Ceci représente un biais que nous pouvons dénommer biais « expertise base de données ».

Enfin, l'accès aux données nécessite une gouvernance opérationnelle et réactive pour une exploitation croissante dans l'évaluation du médicament et un meilleur suivi de la qualité, sécurité et pertinence des produits de santé.

A l'heure de la mission Health Data Hub, qui vise à créer une plateforme permettant de chaîner différentes sources de données de santé pour en optimiser l'exploitation, qu'en est-il du positionnement des professionnels de santé et notamment des pharmaciens dans l'évaluation du médicament ?

Le chaînage de différentes sources de données telles que les registres, les données SNDS, les données des réseaux sociaux ou encore bientôt les données du dossier médical partagé, représente un défi technique qu'il convient de relever dans un premier temps. A ce jour, des travaux d'expérimentation tel que l'ANR Inshare au CHU de Rennes (106) permet le chaînage des données de l'entrepôt de données biomédicales avec les données SNDS. Cet ANR comprend justement l'exploitation de ces données autour de cas d'usage sur le médicament.

L'exploitation des données chaînées pour l'évaluation du médicament présente aussi des défis méthodologiques dont les professionnels de santé et notamment les pharmaciens doivent porter l'expertise. Ces nouveaux défis méthodologiques requièrent de nouvelles formations et l'étroite

collaboration de divers profils statistiques, ingénierie, experts de santé tels que les pharmaciens dont il conviendra de coordonner les actions.

L'intelligence artificielle est une méthodologie qui répond en grande partie au traitement de l'importante volumétrie des données de santé qui va en augmentant par le chaînage des données. Cela requiert la mise en production des projets d'expérimentation et des preuves de concept réalisés afin de questionner la méthodologie de ces nouvelles techniques appliquées à la santé. Face à ce défi que représente l'intelligence artificielle en santé, le monde académique doit conserver un haut niveau d'expertise en informatique médicale, statistiques et mathématiques et rester attentif à la formation des professionnels de santé à ces nouvelles technologies. De plus, s'agissant de ces nouvelles techniques d'analyse, l'association des expertises pharmaceutiques et médicales, d'ingénierie et des statistiques est essentielle au succès de l'exploitation de ce type de données par ces méthodes. Le recul de ces méthodologies appliquées à la santé n'est à ce jour pas suffisant pour juger des limites méthodologiques. Il est cependant primordial que l'ajustement des algorithmes d'intelligence artificielle par des experts médicaux en regard de la question posée soit réalisé. C'est ce que valorise le bureau d'étude HEVA dans ces études sur le parcours patients et l'évaluation des politiques de santé (projet Sophia-Diabète) permettant ainsi la validation des méthodologies d'intelligence artificielle par l'expertise métier (107) .

A l'heure de la concrétisation du Health Data Hub, mission de préfiguration, on peut imaginer qu'il serait intéressant de créer une communauté d'experts de l'exploitation des différents types de données afin de créer un guide méthodologique permettant d'appréhender plus facilement la méthodologie sur ce nouveau type de données chaînées. Il conviendra aussi de proposer des formations auprès des experts de santé tels que les pharmaciens leur permettant d'appréhender les nouvelles méthodologies en lien avec l'intelligence artificielle et de confronter les résultats de ces nouvelles méthodologies avec les méthodes dites classiques dans l'évaluation du médicament.

Enfin, pour répondre au manque de ressources en expertise technique et méthodologique pour l'exploitation de ces données de vie réelle dans l'évaluation du médicament, il semblerait intéressant de mutualiser certaines ressources opérationnelles. Ainsi, les structures nationales et

régionales en charge de l'évaluation du médicament pourront développer l'évaluation du médicament en vie réelle et le suivi des médicaments une fois sur le marché sur des bases de données déjà existantes.

Les bases de données de vie réelle représentent une opportunité pour l'évaluation du médicament. Plus que des limites, des défis technologiques sont encore à relever dans les années à venir par le développement de nouveaux outils et méthodes, afin d'exploiter pleinement les possibilités de ces bases. La formation des professionnels de santé et particulièrement des pharmaciens à ces nouvelles techniques est un enjeu majeur.

## 8 Références

1. Rapport de la Commission Open Data en santé - Ministère des Solidarités et de la Santé [. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/rapports/article/rapport-de-la-commission-open-data-en-sante>. Consulté le 27 août 2018.
2. Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? | CNIL. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-que-une-donnee-de-sante>. Consulté le 27 août 2018.
3. Remise du rapport « 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. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/remise-du-rapport-les-donnees-de-vie-reelle-un-enjeu-majeur-pour-la-qualite-des>. Consulté le 10 octobre 2018.
4. Rapport Health Data Hub, mission de préfiguration - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-health-data-hub-mission-de-prefiguration>. Consulté le 27 août 2018.
5. DMP : Dossier Médical Partagé - Professionnel. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/ps;>. Consulté le 22 novembre 2018.
6. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value Health. juill 2017;20(7):858-65.
7. Le Management du système d'information hospitalier : la fin de la dictature technologique. | Base documentaire | BDSP . Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/204660/>. Consulté le 11 octobre 2018.
8. J. Laforet - Architecture des systèmes connectés. Disponible sur: [http://www.utc.fr/~jlaforet/cours\\_BM04/cours\\_2.html#](http://www.utc.fr/~jlaforet/cours_BM04/cours_2.html#/). Consulté le 15 octobre 2018.
9. Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.
10. Wade TD. Traits and types of health data repositories. Health Information Science and Systems. déc 2014;2(1).
11. MacKenzie SL, Wyatt MC, Schuff R, Tenenbaum JD, Anderson N. Practices and perspectives on building integrated data repositories: results from a 2010 CTSA survey. J Am Med Inform Assoc JAMIA. juin 2012;19(e1):e119-124.



12. About the CTSA Program. National Center for Advancing Translational Sciences. 2015. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/ctsa/about>. Consulté le 15 octobre 2018
13. i2b2: Informatics for Integrating Biology & the Bedside. Disponible sur: <https://www.i2b2.org/>. Consulté le 15 octobre 2018
14. Mise en place d'un entrepôt de données de santé et de son cadre d'utilisation | APHP. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/mise-en-place-dun-entrepot-de-donnees-de-sante-et-de-son-cadre-dutilisation>. Consulté le 22 novembre 2018
15. Delamarre D, Bouzille G, Dalleau K, Courtel D, Cuggia M. Semantic integration of medication data into the EHOP Clinical Data Warehouse. *Stud Health Technol Inform.* 2015;210:702-706.
16. Petit-Monéger A, Thiessard F, Noize P, Berdaï D, Jouhet V, Saillour-Glénisson F, et al. Definition of indicators of the appropriateness of oral anticoagulant prescriptions in hospitalized adults: Literature review and consensus (PACHA study). *Arch Cardiovasc Dis.* mars 2018;111(3):155-171.
17. Bouzillé G, Poirier C, Campillo-Gimenez B, Aubert M-L, Chabot M, Chazard E, et al. Leveraging hospital big data to monitor flu epidemics. *Comput Methods Programs Biomed.* févr 2018;154:153-160.
18. Bouzillé G, Osmont M-N, Triquet L, Grabar N, Rochefort-Morel C, Chazard E, et al. Drug safety and big clinical data: Detection of drug-induced anaphylactic shock events. *J Eval Clin Pract.* 2018;24(3):536-544.
19. #109;, #97;, #105;, #108;, #116;, #111;, et al. Données Massives en Santé | Université de Rennes 1. Données Massives en Santé | Université de Rennes 1. Disponible sur: <https://healthbigdata.univ-rennes1.fr/>. Consulté le 3 décembre 2018.
20. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>. Consulté le 22 novembre 2018
21. Schuurs M, Timsit M, Gillibert A, Fred A, Griffon N, Bénichou J, et al. [Benefits and usability of a pharmaceutical record in medical practice. A survey of hospital doctors and pharmacists (MATRIX study)]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* sept 2016;64(4):229-236.
22. Evaluation du DP - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Evaluation-du-DP>. Consulté le 15 décembre 2018
23. Chevreul K, Renaud T, Sermet C. Faisabilité d'un système d'information public sur la médecine de ville. 2006;206.

24. Présentation GIE GERS organisation française. Disponible sur: <http://www.gie-gers.fr/presentation/>. Consulté le 15 octobre 2018
25. OMG - Données. Disponible sur: <http://omg.sfmng.org/content/donnees/donnees.php?sid=0655763ff3760cdb673a13d260>. Consulté le 15 octobre 2018
26. Systèmes d'Information de Cancérologie. Disponible sur: <https://www.emosist.fr/index.php/layout/125-dossier-communiquant-de-cancerologie-dcc>. Consulté le 15 octobre 2018
27. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>. Consulté le 15 octobre 2018
28. Fiteni F, Villanueva C, Bazan F, Perrin S, Chaigneau L, Dobi E, et al. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer treated by trastuzumab: Impact of institutions. *The Breast*. avr 2014;23(2):165-9.
29. Levothyrox : l'impact sans précédent des réseaux sociaux. Disponible sur: [https://www.lesechos.fr/01/10/2017/lesechos.fr/030631292121\\_levothyrox---l-impact-sans-precedent-des-reseaux-sociaux.htm](https://www.lesechos.fr/01/10/2017/lesechos.fr/030631292121_levothyrox---l-impact-sans-precedent-des-reseaux-sociaux.htm). Consulté le 19 décembre 2018.
30. Autelitano L. LES RÉSEAUX SOCIAUX ET LA SANTÉ : UN ENJEU POUR LE SUIVI DES PATIENTS ET LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE Healthcare DATA INSTITUTE. :31.
31. Presidio. Disponible sur: <https://presidio.fr/>. Consulté le 19 décembre 2018.
32. Vigi4MED (Vigilance dans les forums sur le médicament) | Computer Science and Intelligent Systems Department - Institut Henri Fayol. Disponible sur: <https://iscod.emse.fr/content/vigi4med-vigilance-dans-les-forums-sur-le-me%CC%81dicament>. Consulté le 19 décembre 2018.
33. Gabarron E, Årsand E, Wynn R. Social Media Use in Interventions for Diabetes: Rapid Evidence-Based Review. *J Med Internet Res*. 10 août 2018;20(8):e10303.
34. Golder S, Chiuve S, Weissenbacher D, Klein A, O'Connor K, Bland M, et al. Pharmacoepidemiologic Evaluation of Birth Defects from Health-Related Postings in Social Media During Pregnancy. *Drug Saf*. 3 oct 2018;
35. Zolnoori M, Fung KW, Fontelo P, Kharrazi H, Faiola A, Wu YSS, et al. Identifying the Underlying Factors Associated With Patients' Attitudes Toward Antidepressants: Qualitative and Quantitative Analysis of Patient Drug Reviews. *JMIR Ment Health*. 4 oct 2018;5(4):e10726.

36. Les réseaux sociaux médicaux séduisent l'industrie pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.journaldunet.com/economie/sante/1172715-reseaux-sociaux-medecins-patients/>. Consulté le 15 septembre 2018.
37. Live better, together! | PatientsLikeMe. Disponible sur: <https://www.patientslikeme.com/>. Consulté le 15 septembre 2018.
38. Les objets connectés dans le domaine de la santé - Adopté le 07/07/2017. Le portail des ministères économiques et financiers. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/cnc/Avis-et-rapports>. Consulté le 28 novembre 2018.
39. Kap Code – Connect your health. Disponible sur: <http://www.kapcode.fr/>. Consulté le 15 septembre 2018.
40. Epiconcept - Smart Health : Epidémiologie - e-Santé - Big data. Disponible sur: <https://www.epiconcept.fr/>. Consulté le 15 décembre 2018.
41. implicity. Disponible sur: <https://www.implicit.fr/>. Consulté le 22 novembre 2018.
42. Contexte et perspectives réglementaires | SNDS. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Contexte-et-perspectives-reglementaires>. Consulté le 15 septembre 2018.
43. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>. Consulté le 15 septembre 2018.
44. Catégorie: Généralités du SNIIRAM — ameli.fr - Wiki SNIIRAM. Disponible sur: [http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/Cat%C3%A9gorie:G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s\\_du\\_SNIIRAM](http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/Cat%C3%A9gorie:G%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s_du_SNIIRAM). Consulté le 15 septembre 2018.
45. Composantes du SNDS | SNDS. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS-EGB>. Consulté le 27 novembre 2018.
46. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche - Haut conseil de la santé publique . Consulté le 17 septembre 2018.
47. Couris CM, Colin C, Rabilloud M, Schott AM, Ecochard R. Method of correction to assess the number of hospitalized incident breast cancer cases based on claims databases. J Clin Epidemiol. avr 2002;55(4):386-91.
48. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf. août 2017;26(8):954-62.

49. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres.
50. Goldberg M, Coeuret-Pellicer M, Ribet C, Zins M. Cohortes épidémiologiques et bases de données d'origine administrative: Un rapprochement potentiellement fructueux. *médecine/sciences*. avr 2012;28(4):430-4.
51. INSERM - CCDE.. Disponible sur: [http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1309272043-794.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1309272043-794.html). Consulté le 15 novembre 2018.
52. Projet HEPATHER (Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française) | ANR - Agence Nationale de la Recherche. Disponible sur: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/ProjetIA-11-EQPX-0021>. Consulté le 27 novembre 2018.
53. OFSEP - Organisation. Disponible sur: <http://www.ofsep.org/index.php/fr/presentation/organisation#CLI>. Consulté le 27 novembre 2018.
54. UNICANCER - Programme ESMÉ Unicancer - plateformes de données de vie réelle - cancérologie. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/esme-ameliorer-prise-en-charge-patients-partir-donnees-vie-reelle-en-cancerologie>. Consulté le 29 novembre 2018.
55. Le développement préclinique ou la première évaluation. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>. Consulté le 27 novembre 2018.
56. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché | Leem. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche>. Consulté le 27 novembre 2018.
57. Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Thérapie*. 10 oct 2018;
58. Leufkens HG. Pharmacoepidemiology and gastroenterology: a close couple. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000;(232):105-8.
59. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, Moulis G, Bagheri H, Damase-michel C, et al. [Pharmacoepidemiology: definition, methods and applications]. *Bull Acad Natl Med*. mars 2015;199(2-3):263-73; discussion 273.
60. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J*. 1 janv 2008;4(1).

61. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 4 oct 2017;359:j4530.
62. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP): Guidelines for good pharmacoepidemiology practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. janv 2016;25(1):2-10.
63. Dictionary of pharmacoepidemiology. Bernard Bégaud. Chichester [England]; New York: Wiley, 2000. x, 171 p. ISBN 0471803618 615.103 RM302.5.
64. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2010;19(12):1256-62.
65. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Case-control studies for identifying novel teratogens. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 août 2011;157(3):201-8.
66. Haute Autorité de Santé - Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1191960/fr/les-etudes-post-inscription-sur-les-technologies-de-sante-medicaments-dispositifs-medicaux-et-actes](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1191960/fr/les-etudes-post-inscription-sur-les-technologies-de-sante-medicaments-dispositifs-medicaux-et-actes). Consulté le 27 novembre 2018.
67. Haute Autorité de Santé - Médicaments : une évaluation rigoureuse et scientifique par la HAS. Disponible sur: [https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2881105/fr/medicaments-une-evaluation-rigoureuse-et-scientifique-par-la-has](https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2881105/fr/medicaments-une-evaluation-rigoureuse-et-scientifique-par-la-has). Consulté le 28 novembre 2018.
68. Berdaï D, Thomas-Delecourt F, Szwarcensztein K, d'Andon A, Collignon C, Comet D, et al. Demandes d'études post-inscription (EPI), suivi des patients en vie réelle : évolution de la place des bases de données. *Thérapie*. févr 2018;73(1):1-12.
69. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2014;23(3):240-50.
70. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0). Consulté le 27 novembre 2018.
71. Enquête sur le MEDIATOR® Dr. Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie et Dr. Aquilino Morelle Membres de l'Inspection générale des affaires sociales. Disponible sur:

[http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese\\_MEDIATOR.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf). Consulté le 27 novembre 2018.

72. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction.. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262586>. Consulté 29 décembre 2018.
73. MIHARI project | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/safety/surveillance-analysis/0001.html>. Consulté 29 décembre 2018.
74. DRUGS-SAFE. DRUGS-SAFE. Disponible sur: <https://drugssafe.fr/>. Consulté le 17 novembre 2018.
75. Le CHU de Rennes lance officiellement le consortium de Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé (PEPS), financé par l'ANSM - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Le-CHU-de-Rennes-lance-officiellement-le-consortium-de-Pharmaco-Epidemiologie-des-Produits-de-Sante-PEPS-finance-par-l-ANSM-Communique>. Consulté le 17 novembre 2018.
76. ameli.fr - Contraceptif oral combiné et risque d'embolie pulmonaire et d'accident artériel [. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/risques-sous-contraceptif-oral-combine.php>. Consulté le 17 novembre 2018.
77. ameli.fr - Utilisation des biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/utilisation-des-biotherapies-dans-les-mici.php>. Consulté le 17 novembre 2018.
78. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. nov 2017;26(11):1367-77.
79. ameli.fr - Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015 : usage, persistance et sécurité. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/baclofene-usage-persistance-et-securite.php>. Consulté le 17 novembre 2018.
80. Sources de données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Sources-de-donnees>. Consulté le 28 novembre 2018.

81. Textes réglementaires - Site OMEDIT Bretagne. Disponible sur: [http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/caques/textes\\_reglementaires](http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/caques/textes_reglementaires). Consulté le 28 novembre 2018.
82. Anticancéreux oraux : état des lieux en Île-de-France. Disponible sur: <http://www.iledefrance.ars.sante.fr/anticancereux-oraux-etat-des-lieux-en-ile-de-france>. Consulté le 28 novembre 2018.
83. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes - . Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>. Consulté le 10 octobre 2018.
84. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>. Consulté le 15 octobre 2018.
85. Renet S, Maritaz C, Lotz J-P, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. Bull Cancer (Paris). avr 2016;103(4):345-52.
86. Lin C-F, Wang C-Y, Bai C-H. Polypharmacy, Aging and Potential Drug-Drug Interactions in Outpatients in Taiwan: A Retrospective Computerized Screening Study. Drugs Aging. mars 2011;28(3):219-25.
87. Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. Hematol Oncol Clin North Am. févr 2000;14(1):17-23.
88. Lemachatti J, Levêque D, Beretz L, Bergerat JP. Potential pharmacokinetic interactions affecting antitumor drug disposition in cancer patients. Anticancer Res. nov 2009;29(11):4741-4.
89. Coste J, Billionnet C, Rudnichi A, Pouchot J, Dray-Spira R, Giral P, et al. Statins for primary prevention and rhabdomyolysis: A nationwide cohort study in France. Eur J Prev Cardiol. 25 mai 2018;204748731877683.
90. Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, Cortese F. Statins: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and cost-effectiveness analysis. Curr Vasc Pharmacol. 6 juill 2018
91. RxNorm. Disponible sur: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/>. Consulté le 28 novembre 2018.



92. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2018;96:17□24.
93. Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, Franck S, Cottu P, Delaloge S, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2018;95:93□101.
94. Delaloge S, Pérol D, Courtinard C, Brain E, Asselain B, Bachelot T, et al. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(9):1725□32.
95. Présentation | redsiam. Disponible sur: <https://www.redsiam.fr/content/pr%C3%A9sentation>. Consulté le 28 novembre 2018.
96. L'ouverture des données publiques | Gouvernement.fr. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/l-ouverture-des-donnees-publiques>. Consulté le 9 octobre 2018.
97. La mission Etalab | Le blog d'Etalab. Disponible sur: <https://www.etalab.gouv.fr/qui-sommes-nous>. Consulté le 9 octobre 2018.
98. ameli.fr - Open Data. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/>. Consulté le 9 octobre 2018.
99. Entrepreneur d'intérêt général. Disponible sur: <https://entrepreneur-interet-general.etalab.gouv.fr/realisations.html>. Consulté le 9 octobre 2018.
100. Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste de produits et prestations (LPP) interrégimes - Data.gouv.fr. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-lpp-base-complete-sur-les-depenses-de-dispositifs-medicaux-inscrits-a-la-liste-de-produits-et-prestations-lpp-interregimes/>. Consulté le 9 octobre 2018.
101. ameli.fr - Open Data - Médicaments - Open Médic. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>. Consulté le 9 octobre 2018.
102. ameli.fr - Medic'AM. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>. Consulté le 15 octobre 2018.
103. Prodel M. Modélisation automatique et simulation de parcours de soins à partir de bases de données de santé. Lyon; 2017. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017LYSEM009>. Consulté le 29 décembre 2018



104. Prodel M. Study of the severity of vaso-occlusive crisis for patient suffering from sickle cell disease in France using a Machine Learning approach on the French medical information system database. 2018;9
105. Prodel M. Une nouvelle méthodologie d'analyse pour trouver des profils de coûts atypiques. 2018;9.
106. Projet INSHARE (Contribution pour l'intégration et le partage des données de santé pour une recherche...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche. Disponible sur: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr>. Consulté le 28 novembre 2018
107. Evaluation de la convention d'objectifs et de gestion 2014 -2017 de la CNAMTS - Gestion du risque. Disponible sur: [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-007R\\_Tome\\_II\\_.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-007R_Tome_II_.pdf). Consulté le 29 décembre 2018

## 9 Annexes

### 9.1 Grilles d'entretien experts techniques

#### Grille d'entretien Plateforme Bordeaux PharmacoSpi adressée à Régis Lassalle

Quelles sont vos missions au sein de la plateforme PharmacoSpi ?

Peut-on qualifier la plateforme de bureau d'étude ?

Quelle est la composition de votre équipe ?

Concernant les études d'évaluation du médicament ( tude de risque, bénéfice et utilisation), quelles sont les études les plus réalisées ?

Quelles sont les limites techniques à l'utilisation des données SNDS ? (EGB et SNDS exhaustif)

#### Grille d'entretien des praticiens hospitaliers des laboratoires d'informatique médicale du CHU de Bordeaux et du CHU de rennes

Quels types d'étude réalise votre équipe ? Y a-t-il des études sur l'évaluation du médicament (risque bénéfice et utilisation du médicament) ?

Limites techniques à l'exploitation des données hospitalières ?

Limites méthodologiques à l'exploitation des données hospitalières ?

Limites organisationnelles à l'exploitation des données hospitalières ?

#### Grille d'entretien Directrice du registre Cancer de Gironde, Docteur Gaëlle Coureau

Quelles sont les missions du Registre cancer Gironde ?

Quelle est la composition de l'équipe ?

Au sein du registre, menez-vous des études d'évaluation du médicament (risque, bénéfice et utilisation) ?

Quelles limites techniques rencontrez-vous au sein du registre Gironde ?

Quelles limites organisationnelles ?

#### Grille d'entretien Technicienne investigatrice Programme de recherche ESME, Madame Minfir

Pouvez-vous nous décrire les modalités de recueil pour le programme de recherche ESME sur le cancer bronchique métastatique.

Quelles sont les procédures de contrôle qualité relatives au recueil de données ?

A partir des données que vous exploitez, quelles sont les limites que vous rencontrez ?

## 9.2 Grilles d'entretien experts méthodologiques

Grille d'entretien Coordonnateur et méthodologiste de la plateforme Drugs Safe, Antoine Pariente et Louis Létinier, Responsable des statisticiens de la plateforme Bordeaux PharmacoSpi, Régis Lassalle.

### Missions et lieux d'exercice

Quelles sont les missions officielles de DRUGS-SAFE? Quelles sont les missions officielles auprès de la plateforme de Bordeaux PharmacoSpi ?

Quelle sont vos missions au sein de la plateforme DRUGS-SAFE? Quelle sont vos missions au sein de la plateforme de Bordeaux PharmacoSpi ?

Quelle est la composition de votre équipe ? (profils et compétences)

### Enjeux et objectifs

Quelles sont les données les plus pertinentes selon vous à explorer face aux objectifs de votre plateforme DRUGS-SAFE, EGB, SNIIRAM ? Quels sont les enjeux et les actions menées suite à la conduite de ses études ?

Les enjeux auxquels votre structure répond sont majoritairement des enjeux de sécurité du médicament, pharmacovigilance ?

### Limites

Quelles sont les méthodes les plus appliquées dans vos études ?

Que représentent selon vous les plus grandes limites méthodologiques à l'exploitation des données de santé toutes confondues pour la réponse à ces objectifs ?

Avez-vous encore des surprises dans l'analyse des données de santé, quels sont les cas d'usage qui ont révélé la non prise en compte de certains biais ?

Quels sont vos méthodes d'évaluation de la bonne prise en compte des facteurs de confusion ?

Quel est le positionnement du service dans l'exploitation des données de santé par les techniques de l'intelligence artificielle, quels en sont les cas d'usage ?

Quelles sont, selon vous, les limites méthodologiques à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

### 9.3 Grilles d'entretien experts organisationnels

#### Grille d'entretien Cellule de Bon usage du médicament, adressée au Docteur Driss Berdaï.

En tant que responsable de la cellule Bon usage du médicament au CHU de Bordeaux, menez-vous des études d'utilisation du médicament ?

Avec quels types de données ?

Pour répondre à quels objectifs ? À des objectifs répondant à l'établissement ? répondant à d'autres structures ?

Quelles sont les limites organisationnelles à la réalisation de ces études ?

Quels sont les avantages à la réalisation de ces études en vie réelle au sein des établissements par rapport à la réalisation de ces études au niveau national ?

Quels sont les actions mises en place à la suite de la réalisation de ce type d'étude ? Pour quels acteurs ?

#### Grille d'entretien Omedit Ile de France adressée à l'équipe du Docteur Patricia Le Gonidec

Au sein de l'Omedit Ile de France, menez-vous des études d'évaluation du médicament (risque, bénéfice et utilisation) au sein de votre établissement ?

Si oui, avec quels types de données ? bases de données déjà existantes ? ou études de terrain ?

Quelle est la composition de votre équipe ?

Si oui, pour répondre à quels objectifs ?

D'après votre expérience, quelles sont les limites techniques, méthodologiques et organisationnelles que vous rencontrez lors de la réalisation de ces études ?

- Limites techniques
- Limites méthodologiques
- Limites organisationnelles

Interagissez-vous avec d'autres structures pour valider le protocole d'étude ?

Quels sont les types actions mises en œuvre à la suite de la conduite d'une étude de ce type ?

Pouvez-vous nous donner des exemples ?

#### Grille d'entretien Pôle épidémiologie des produits de santé ANSM adressée au Docteur Rosemary Dray-Spira.

Dans le cadre des activités du pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM, combien d'études de pharmaco-épidémiologie par exploitation des données en vie réelle sont produites chaque année (sans comptabiliser les études des plateformes rennaise et bordelaise) ?

Quelles sont les sources de données les plus utilisées : données SNDS, données de pharmacovigilance, données hospitalières... ?

Quelles sont, selon vous, les limites techniques à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Quelles sont, selon vous, les limites méthodologiques à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Quelles sont, selon vous, les limites organisationnelles à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Pouvez-vous nous donner des mesures ou actions mises en œuvre par l'ANSM suite à la publication d'études d'évaluation du médicament en vie réelle conduites dans votre pôle ?

Quelles sont les perspectives à venir de la réalisation des études de pharmaco-épidémiologie dans le contexte d'évaluation du médicament (risque et utilisation) par l'ANSM ?

Grille d'entretien département des produits de santé CNAM adressée au Docteur Michelle Surroca, Responsable du département des produits de santé CNAM.

Au sein de votre département des produits de santé, dans quelles mesures les études de pharmaco-épidémiologie sur l'évaluation du médicament (risque, bénéfice et utilisation) conduites par les agences et instances mais aussi par les structures d'appui en région vous sont utiles dans votre activité au sein du département des produits de santé ?

Pouvez-vous nous donner des mesures ou actions mises en œuvre par votre département suite à la publication de certaines études d'évaluation du médicament (étude de risque, de bénéfice et d'utilisation) ?

Grille d'entretien Service Evaluation du Médicament HAS adressée au Docteur Marion Pinet.

Dans le cadre des activités Service Evaluation du Médicament de la HAS, combien d'études de pharmaco-épidémiologie par exploitation des données en vie réelle sont produites chaque année ?

Quelles sont les sources de données les plus utilisées : données SNDS, données de pharmacovigilance, données hospitalières... ?

Quelles sont, selon vous, les limites techniques à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Quelles sont, selon vous, les limites méthodologiques à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Quelles sont, selon vous, les limites organisationnelles à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie ?

Pouvez-vous nous donner des mesures ou actions mises en œuvre par l'HAS suite à la publication d'études d'évaluation du médicament en vie réelle conduites sous votre direction ?

Quelles sont les perspectives à venir de la réalisation des études de pharmaco-épidémiologie dans le contexte d'évaluation du médicament (risque, utilisation et bénéfice) par la HAS ?

Grille d'entretien adressé à Priya Bahri, Principal Scientific Administrator Surveillance & Epidemiology Service, Pharmacovigilance Department European Medicines Agency.

En moyenne combien de médicaments sont concernés par des études « Post-authorisation efficacy studies », « Post-authorisation risk studies » conduites par les industriels par exploitation des données en vie réelle chaque année par l'EMA ? Sur combien de médicaments totaux évalués par l'EMA ?

En proportion, quelles sont les sources de données les plus utilisées dans les études post-autorisation présentées à l'EMA pour évaluation ? Données de bases médico-administratives, bases de données hospitalières, registres, chaînage de plusieurs sources de données de santé ?

Sur quels critères les industriels ont l'obligation de conduire ces études post-autorisation ? Ces études sont-elles plus nombreuses qu'avant, sont-elles obligatoires pour chaque produit ?

Les résultats de ces études amènent à quels types de conséquences pour l'EMA ? Retrait, Rendu d'avis auprès des agences en charge de la fixation du prix dans les pays membres ?

Pouvez-vous nous donner des mesures ou actions mises en œuvre par l'EMA suite à la publication d'études d'évaluation du médicament en vie réelle conduites sous votre direction ?

Quelles sont, selon vous en tant que responsable du département d'épidémiologie, les limites techniques rencontrées par les industriels à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie post-autorisation ?

Quelles sont, selon vous, les limites méthodologiques rencontrées par les industriels à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie post-autorisation ?

Quelles sont, selon vous, les limites organisationnelles rencontrées par les industriels à la réalisation de ces études de pharmaco-épidémiologie post-autorisation ?

L'EMA réalise-t-elle, elle-même, des études de pharmaco-épidémiologie sur les médicaments autorisés sur le marché européen ? Si oui, sur quelles sources de données ?

Quels sont les critères permettant de rendre extrapolable au territoire européen les résultats des études d'évaluation du médicament conduites par les industriels ou les agences nationales ?

Quelles sont les perspectives à venir à la réalisation des études de pharmaco-épidémiologie dans le contexte d'évaluation du médicament (risque, utilisation et bénéfice) demandées par l'EMA ? Quel poids, dans les décisions de l'EMA, ces études post-autorisation vont-elles représentées dans les prochaines années ?

Grille d'entretien Agence nationale du médicament en Suède

Thanks for your answer and offer. Here are questions that might interest my work and more generally the research team of pharmacoepidemiology "Drugs Safe" which I work for.

On average, how many drugs are concerned by "Post-authorisation efficacy studies", "Post-authorisation risk studies" conducted by using real life data each year by your national agency? Out of how many total drugs evaluated by your agency?

Does your Agency carry out pharmaco-epidemiological studies on drugs authorized ? If so, on which data sources? Or are they're only conducted by manufacturers on the request of Agency ?

In proportion, what are the most commonly used data sources in post-authorization studies submitted to your Agency for evaluation? Data from medical-administrative databases, hospital databases, registers, cohorts, linking several sources of health data?

On what criteria are manufacturers required to conduct these post-authorisation studies if they do so ? Are there more of these studies than before, are they mandatory for each product?

The results of these studies lead to which types of consequences for your Agency? Withdrawal, advice to pricing committee?

Can you give us any measures or actions implemented by your Agency following the publication of real life drug evaluation studies conducted under your direction?

In your opinion, what are the technical limits encountered by your agency or by manufacturers in carrying out these post-authorization pharmaco-epidemiology studies?

In your opinion, what are the methodological limits encountered by your agency or by manufacturers in carrying out these post-authorization pharmaco-epidemiology studies?

In your opinion, what are the organizational limits encountered by your agency or by manufacturers in carrying out these studies of these post-authorization pharmaco-epidemiology studies?

What are the future perspectives for conducting pharmaco-epidemiological studies in the context of drug evaluation (risk, use and benefit) in your Agency? What weight, in the decisions of your Agency, will these post-authorization studies be represented in the coming years?

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Camille Morival

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



## SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Bordeaux, le : 18 Janvier 2019

Vu et Transmis :

Le Doyen :



## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Camille Morival

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

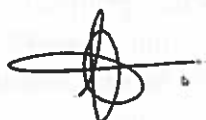
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



## SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Bordeaux, le : 18 Janvier 2019

Vu et Transmis :

Le Doyen :

