



Une revue de la littérature conduite par la HAS sur ce sujet [22] n'a pas permis de conclure.

Un second obstacle tient aux difficultés de la conduite des évaluations. Des progrès semblent avoir été accomplis dans ce domaine et les réserves majeures prononcées par la CEESP sont moins fréquentes aujourd'hui qu'hier. Toutefois, de nombreux aspects méthodologiques demandent encore à être clarifiés dans ce domaine. Parmi ces derniers, on peut évoquer le caractère virtuel des coûts pris en compte dans les analyses économiques. Ainsi, par exemple, le prix des produits pharmaceutiques considéré dans ces analyses est un prix facial toutes taxes comprises alors que l'approche économique voudrait que soit considéré un prix réel, sans doute hors taxes. Un tel prix ne pourrait être estimé qu'avec une plus grande transparence des conventions établies et après un temps plus ou moins prolongé de commercialisation. Une telle transparence irait cependant à l'encontre des possibilités de négociation entre industriels et pouvoirs publics, et elle n'est donc pas à l'ordre du jour.

Que conclure ? Après seulement deux ans d'existence depuis la mise en œuvre effective du décret

du 2 octobre 2012, l'évaluation médico-économique s'est installée dans le paysage de l'évaluation des produits de santé en primo-inscription. À ce jour, près de 40 avis d'efficacité sur les médicaments ont été rendus et une vingtaine d'avis rendus publics, postérieurement à l'étape de négociation des prix avec le CEPS. Si les observateurs s'accordent pour considérer que cette évaluation contribue aujourd'hui à améliorer la connaissance du décideur public quant aux enjeux de ses décisions de remboursement et de prix, son impact réel sur les niveaux de prix des médicaments reste encore difficile à apprécier. Il sera de la responsabilité du CEPS, sans doute en coordination avec la CEESP, de préciser dans les prochains mois comment le contenu des avis qui lui sont soumis doivent influencer la négociation des prix. En l'absence de cette explicitation, on peut penser qu'une partie des objectifs poursuivis à travers l'introduction de l'évaluation économique dans les processus d'accès au marché des médicaments ne seront pas atteints, qu'il s'agisse de limiter l'arbitraire apparent des décisions ou d'infléchir le niveau des demandes de prix formulées pour certains produits pharmaceutiques. ■■

La pharmaco-épidémiologie en 2017 : place aux big (mais bonnes) data

Dr Mahmoud Zureik
Directeur scientifique
et de la stratégie
européenne à
l'Agence nationale
de sécurité du
médicament et des
produits de santé
(ANSM)

*Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 48.*

Le développement récent de la pharmaco-épidémiologie à partir des grandes bases de données constitue une étape essentielle dans la recherche et la surveillance des produits de santé. En effet, l'épidémiologie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux...) contribue, depuis quelques années, au processus d'aide à la décision pour l'évaluation de la sécurité des produits de santé. Son développement, en complément des systèmes de vigilance et de la recherche active de signaux, d'études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, permet de disposer d'une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et ainsi de renforcer la surveillance des produits de santé. Cette approche de pharmaco-épidémiologie pour la recherche et la surveillance peut être assurée, en partie, grâce aux différentes bases de données disponibles et/ou à collecter. Les principales bases de données en France sont celles de l'assurance maladie (essentiellement le Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie [Sniiram] et l'Échantillon généraliste de bénéficiaires [EGB]), celle sur les causes médicales de décès, les cohortes (Constance, 3C, i-Share, Hepather...) et le Dossier pharmaceutique (DP).

Un intérêt particulier est porté au Sniiram et à l'EGB, qui porte sur des données individuelles. En effet, la

France est un des rares pays qui disposent de bases de données médicales, sociales et économiques nationales centralisées, constituées et gérées par des organismes publics, couvrant de façon exhaustive et permanente l'ensemble de la population dans divers domaines stratégiques : utilisation des produits de santé, recours aux soins, hospitalisation, handicaps, prestations et situation professionnelle et sociale. Ces bases de données présentent évidemment des limites diverses en termes de qualité et de validité des données, variables selon les types d'utilisation que l'on peut envisager. Ces bases de données, concernant plus de 60 millions de personnes, constituent néanmoins un patrimoine immatériel considérable, vraisemblablement sans équivalent au monde [23].

L'échantillon dit généraliste de bénéficiaires (EGB) résulte d'un sondage au 1/97^e sur une clé du numéro d'identification des bénéficiaires, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. L'EGB permet ainsi de suivre l'évolution de la consommation de soins de près de 670 000 bénéficiaires (hors fonctionnaires et étudiants), sur vingt ans, sélectionnés à partir d'une clé de tirage. Cette base, créée depuis 2006, répondra à certaines problématiques (évolution de consommation, évaluation avant-après suite par exemple à une décision...) mais elle ne répondra pas aux thématiques concernant des

populations dont les pathologies, les consommations et/ou les risques sont peu fréquents. Le Sniiram regroupe les données en matière de consommation de soins de différents régimes, mais également d'autres bases comme le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), intégrées depuis 2006, et les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), qui sont en cours d'intégration. Les données accessibles partagées du Sniiram sont disponibles à travers différents types de bases de données :

- données agrégées : les entrepôts de données, traduction de *datamarts*, sont organisés par grands domaines, dans lesquels ne figurent plus l'identification du bénéficiaire ou du prescripteur ;
- données individuelles exhaustives : l'ensemble des données de liquidation des organismes d'assurance maladie (actes et prestations remboursés) sont visibles à partir de la base de données de consommation interrégimes (DCIR). Ces données sont détaillées par bénéficiaire (identifiants anonymes), par offreur de soins (prescripteur et exécutant) et par établissement de soins. Pour les prestations concernées, les codes affinés sont disponibles (médicament, liste des produits et prestations, classification commune des actes médicaux, groupe homogène de séjours, biologie). Des éléments médico-administratifs sont présents, notamment les codes identifiants de présentation (CIP) de l'ensemble des médicaments remboursés, les codes détaillés des actes de biologie et des dispositifs médicaux, l'ensemble des actes techniques médicaux. S'agissant du bénéficiaire, on retrouve le numéro de l'affection de longue durée (ALD), les codes de la classification internationale des maladies, des données sociodémographiques (sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la Couverture maladie universelle complémentaire).

L'article 193 de la loi de santé du 26 janvier 2016 a réformé la gestion des données de santé et élargi leur mise à disposition. Il a instauré le système national des données de santé, qui va regrouper les données issues du Système national d'information interrégimes d'assurance maladie (Sniiram), incluant le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), celles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), des données médico-sociales de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et un échantillon des données de remboursement des complémentaires. Les décrets d'application publiés le 27 décembre 2016 précisent les conditions d'accès au Système national des données de santé : les organismes ayant besoin d'accéder fréquemment à ces données pour accomplir une mission de service public sont identifiés. Il s'agit, par exemple, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de la Haute Autorité de santé (HAS), de Santé publique France, ou encore des chercheurs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

(Inserm). Par ailleurs, pour tous les autres organismes, publics ou privés, à but lucratif ou non lucratif, il sera possible d'accéder au Système national des données de santé sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil).

Afin d'accomplir ses missions en anticipant l'ouverture des bases des données, l'ANSM s'est dotée, depuis fin 2012, à l'instar de l'agence américaine FDA (programme Mini-Sentinel) ou de l'agence japonaise PMDA (MIHARI Project) [35], d'une structure capable de réaliser des études de surveillance des médicaments : le Pôle d'épidémiologie des produits de santé. L'ANSM dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études épidémiologiques sur la sécurité des produits de santé, principalement à partir des données du Sniiram, disponibles à l'ANSM depuis septembre 2013.

Il est à noter que l'exploitation des bases de données en pharmaco-épidémiologie et pharmacovigilance a été développée depuis 2011 par la Cnamts sur saisine de l'ANSM (à l'époque l'Afssaps), l'agence validant le protocole mais n'intervenant pas directement dans la réalisation de l'étude. Sur ce schéma, plusieurs études ont été menées en 2011-2012 (médicaments antidiabétiques, hormone thyroïdienne...). Un des antidiabétiques a été retiré du marché, l'étude ayant confirmé les suspicions de sur-risque de cancer de la vessie [25].

À partir de 2012, le partenariat ANSM-Cnamts s'est renforcé par l'engagement mutuel d'affecter des moyens pour améliorer la synergie et la capacité à faire des études, d'une part, et par la réalisation conjointe de plusieurs grandes études, d'autre part. Les travaux menés depuis lors en partenariat ont essentiellement concerné les risques associés à la contraception orale, deux médicaments contre le psoriasis (dont l'un peut provoquer des malformations fœtales lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse), les nouveaux anticoagulants oraux, les vaccins anti-HPV et l'antiépileptique Valproate¹ [6, 32, 40]. Des travaux sur l'épidémiologie des dispositifs médicaux (prothèse de hanche...) ont aussi été menés par l'ANSM [5, 11].

De plus, et en complément du partenariat avec la Cnamts, l'ANSM établit des collaborations étroites avec des équipes académiques pour dynamiser la recherche en pharmaco-épidémiologie (essentiellement avec l'Inserm et des universités) et développer des partenariats sur des objectifs et des missions précis pour renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé en France. Cette politique s'inscrit pleinement dans le cadre des rapports publics commandés par la ministre des Affaires sociales et de la Santé, et plus généralement dans la stratégie nationale de santé (SNS), qui propose d'exploiter et valoriser les données de santé. Dans ce contexte, l'ANSM finance depuis 2014 deux plateformes en épidémiologie des produits

1. Rapports d'études disponibles sur les sites Internet de l'ANSM et de la Cnamts.



La politique du médicament

de santé indépendantes de l'industrie. Les plateformes, pilotées par Antoine Pariente (université de Bordeaux) et Emmanuel Oger (CHU de Rennes), permettent de poursuivre la dynamique initiée par l'ANSM et de renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé, de participer activement au développement et à la structuration de la recherche en pharmaco-épidémiologie, et de contribuer au renforcement de l'enseignement et de la formation en pharmaco-épidémiologie.

La pharmaco-épidémiologie basée sur les big data au service de la décision publique

Les travaux développés depuis quatre ans ont permis d'apporter une réponse rapide, scientifiquement fondée, indépendante des laboratoires, aux questions posées sur la sécurité de certains médicaments. Ces travaux contribuent à l'élaboration de la décision des autorités sanitaires concernant les produits de santé.

Les études menées lors de la controverse récente sur la contraception orale combinée illustrent l'intérêt et l'apport de cette approche. Le risque thromboembolique veineux et artériel lié aux contraceptifs oraux combinés (COC) est connu depuis la mise sur le marché des premiers contraceptifs oraux dans les années 1960. En janvier 2013, et suite à la « crise des pilules », l'ANSM a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen des COC dits de 3^e et 4^e générations, en raison du sur-risque d'événement thromboembolique veineux associé à ces produits en comparaison aux COC dits de 1^e et 2^e générations, historiquement plus anciens en termes d'autorisation de mise sur le marché. L'ANSM s'est appuyée sur l'analyse de l'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques). Pour élaborer son plan d'action sur cette problématique et appuyer ses décisions, l'ANSM a lancé un vaste programme d'étude de pharmaco-épidémiologie. La pharmaco-épidémiologie permet une approche pondérée du risque collectif. Dans une première analyse, l'ANSM a pu estimer le nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux différentes générations de pilules contraceptives, ainsi que la mortalité liée à ces événements, chez les femmes âgées de 15 à 49 ans exposées aux COC, en France, entre 2000 et 2011 [47].

Une deuxième étude [48] réalisée conjointement par l'ANSM et la Cnamts et incluant plus de 5 millions de femmes confirme les résultats de la littérature, à savoir que les pilules dites de 2^e génération contenant du lévonorgestrel présentent un risque d'embolie pulmonaire diminué de 50 % par rapport aux pilules dites de 3^e génération (3G) contenant du gestodène ou du désogestrel. Les résultats montrent également, ce qui est totalement nouveau, l'influence du taux d'estrogène sur les risques d'embolie pulmonaire, d'AVC et d'infarctus du myocarde : d'une part, les COC faiblement dosés en estrogène (20 µg d'EE) sont associés à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral comparées aux COC

dosées à 30-40 µg d'EE ; d'autre part, les contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel et 20 µg d'EE sont la combinaison associée au risque le plus faible d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC.

Par ailleurs, huit états des lieux sur l'utilisation des COC et l'évolution de leur utilisation ont été publiés sur le site de l'ANSM en février 2013 et 2016, montrant une évolution des pratiques vers les pilules les moins thrombogènes² [31]. Une autre étude menée par l'ANSM, visant à évaluer l'impact de ces modifications de prescriptions sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes en âge de procréer, suggère que ces évolutions ont eu un effet bénéfique et immédiat : environ 341 hospitalisations pour embolies pulmonaires auraient ainsi été évitées en 2013 [46].

Perspectives de la pharmaco-épidémiologie basée sur les big data

Développer une science réglementaire

Le temps de l'alerte sanitaire ou de l'inquiétude sociétale est un temps court. Le temps de la recherche scientifique peut être plus long. La disponibilité des données et des équipes dédiées permet de raccourcir considérablement le délai entre l'alerte et la réponse argumentée à cette alerte dans le cadre de produits de santé, renforçant considérablement la confiance dans les données qui appuient les décisions des autorités sanitaires. La standardisation des procédures d'approche des données pourrait accélérer les temps de réponses de mesure ou d'évaluation des signaux de sécurité.

Répondre aux multiples défis techniques et méthodologiques

Ce nouvel outil fait appel à des nouvelles méthodes et la recherche sur les grandes bases de données doit faire face à de nombreuses questions méthodologiques, qui trouvent progressivement des réponses dans un intense foisonnement scientifique, auquel les autorités sanitaires commencent à participer. Les questions de la validité de la mesure de l'exposition ou des événements de santé, la prise en compte des biais et facteurs de confusion non mesurés, la gestion de la temporalité, de la cohérence des signaux avec les rationnels en vigueur dans la surveillance du médicament (comme l'effet dose) sont autant de défis, qui ont par le passé conduit à une certaine réticence quant à l'usage de ces grandes bases des données. Pour répondre à ces défis, les autorités sanitaires pourraient inciter et soutenir la recherche méthodologique en lançant des appels à projet, et participer avec l'Inserm à l'animation scientifique dans ce domaine

Répondre à des objectifs de moyens et de mutualisation

Les connaissances et la volumétrie de ces grandes bases de données, l'infrastructure nécessaire à leur gestion, les compétences et les expériences indis-

2. Rapports d'études disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

pensables, mais rares, dans le domaine conduiraient à l'émergence d'un nombre extrêmement limité de structures capables de réaliser des études populationnelles à grande échelle à partir de ces données. Il serait préférable de mettre en place une structure publique, correctement dimensionnée, de traitement des données de santé au croisement des chemins entre la production des connaissances et la prise de décision en santé publique. Les domaines concernés, dans un contexte d'optimisation de moyens et de mutualisation, ne se limitent pas à la pharmaco-épidémiologie, mais concerneraient essentiellement l'épidémiologie, la pharmaco-épidémiologie, la surveillance territoriale, l'offre de soin, l'économie de santé, la recherche clinique et

méthodologique et la santé publique. Une structure publique, dotée des moyens adaptés et spécifiques, sous l'égide du ministère de la Santé, pourrait fédérer les institutions sanitaires pour remplir ces objectifs.

En conclusion, la pharmaco-épidémiologie impliquant les grandes bases de données est amenée à prendre une place accrue dans les politiques de recherche et de la sécurité du médicament. Plus généralement, l'exploitation de ces bases des données va connaître un essor considérable dans les prochaines années en raison de la richesse des données, de l'intérêt scientifique et/ou en santé publique démontré par les études déjà réalisées, et en raison de l'ouverture de ces bases de données prévue dans la nouvelle loi de santé. 📊

L'expérimentation Médicament info service

L'information sur le médicament et les produits de santé est une réponse aux enjeux de bon usage, qui a été identifiée dans de nombreux rapports et lors des assises nationales sur le médicament en 2011. Les objectifs à satisfaire sont notamment de soutenir et encourager une information objective, par la création de services publics d'information sur les produits de santé travaillant en réseau, et répondant aux questions des professionnels de santé et du grand public.

Pour contribuer activement à l'atteinte de ces objectifs, la Société française de pharmacie clinique (SFPC) a constitué dès 2014 un collectif regroupant de nombreuses structures médicales et pharmaceutiques. En novembre 2015, le collectif a pu développer un service expérimental questions/réponses dédié au domaine du médicament et aux dispositifs médicaux associés, appelé Médicament info service (MIS), grâce à des crédits alloués par la direction générale de l'Offre de soins (DGOS). Le pilotage de cette expérimentation a été confié à la SFPC et au réseau des observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Résomédit). Quatre régions identifiées par leurs expériences dans ce domaine déploient actuellement ce service : trois à destination des professionnels de

santé (hospitaliers et/ou libéraux) : Bretagne, Normandie, Rhône-Alpes ; une à destination directement des patients : Paca.

Le fonctionnement coordonné de ces quatre centres Médicament info service repose sur :

- une méthodologie rigoureuse associée à une expertise et une qualification des professionnels, tant sur la recherche documentaire que sur les modalités de réponses ;
- l'existence d'un guide méthodologique et d'une grille unique et standardisée de recueil/enregistrement ;
- la saisie dans une base de recueil partagée, permettant de disposer d'un observatoire.

La base de recueil est le reflet des problématiques rencontrées par les professionnels et les patients dans l'utilisation en vie réelle des produits de santé. Elle autorisera une remontée structurée d'informations vers les institutions, sur des problématiques de bon usage identifiées sur le terrain.

Cette base de données commune sert également de socle à la rédaction d'un bulletin d'information national. L'objectif d'un tel bulletin est de communiquer de manière large auprès des professionnels de santé sur une question ciblée ou thématique, pour laquelle les questions aux centres Médicament info service sont récurrentes. Le retour d'expériences global est ainsi optimisé. Le niveau

de satisfaction mesuré des premiers utilisateurs de Médicament info service est excellent.

Médicament info service permet ainsi de couvrir les questions des professionnels de santé et des patients sur les approches « produit », « pratiques » et « usage », correspondant à des besoins non couverts aujourd'hui, en complément et synergie des structures de vigilance ou des professionnels libéraux, comme les pharmaciens d'officine par exemple. Il se positionne donc comme un des nouveaux acteurs dans le domaine de la sécurité et du bon usage des produits de santé.

Les perspectives étudiées actuellement s'attachent à la formalisation de coopérations régionales des services de consultation question/réponse sur Médicament info service avec les autres structures régionales, devant favoriser la mutualisation des outils ou des productions communes. On peut identifier, parmi celles déjà élaborées dans le cadre de Médicament info service : la mutualisation de l'achat et le partage des bases documentaires, la définition de grilles de traitement communes, la mise en place d'un thésaurus question/réponse partagé, une lettre d'information commune, un portail ou site web commun. Elles seront à compléter par les productions issues des autres structures régionales. 📊

Pr Rémi Varin
Président de la Société française de pharmacie clinique
Dr Gilles Piriou
Coordonnateur des réseaux Omédit