

DONNÉES DE SANTÉ ET ÉVALUATION DES INNOVATIONS



1 La collecte et l'exploitation de données de vie réelle de qualité sont aujourd'hui essentielles pour répondre aux nouveaux défis des systèmes de santé

Il existe un véritable consensus de l'ensemble des acteurs autour du rôle de plus en plus fondamental joué par les données en vie réelle dans l'amélioration de notre système de santé

Les données en vie réelle servent la recherche, la frontière entre essais cliniques et données de vie réelle s'estompant d'ailleurs progressivement

« Les frontières entre données en vie réelle et essais cliniques randomisés s'estompent progressivement. »

◆ Au bénéfice de la recherche en général, les données massives, avec l'utilisation d'algorithmes, pourraient donner des enseignements plus importants sur les pathologies

« Le recours aux données massives est essentielle. Les données de la génomique vont permettre de déterminer des populations cibles, de parler de traitements personnalisés et vont modifier le développement du médicament. »

◆ Les données de vie réelle permettent aussi d'améliorer la conduite d'essais cliniques : identification des investigateurs, recrutement des patients, et nouveaux protocoles dans le cadre de maladies rares, randomisation grâce à des cohortes par exemple dans le diabète pour avoir des comparaisons qui sont plus pertinentes, etc.

◆ Aux Etats-Unis, les essais cliniques pragmatiques, plus proches de la vie réelle, ont vu le jour et permettent d'étudier les effets des médicaments dans des populations qui sont plus larges, qui ont plus de comorbidités, et qui sont traités dans leur environnement (vs. dans des centres spécifiques où l'on mène les essais cliniques traditionnels)

« Historiquement les pharmas utilisent les CRO pour conduire les essais cliniques qui sont effectués sur site afin de suivre les patients. Cependant aux Etats-Unis, tous ne peuvent pas se déplacer jusqu'aux centres et c'est très coûteux. Dans un modèle pragmatique, on utilise les conditions de vie réelle de prise des médicaments [...], en plus de montrer les résultats de l'essai clinique randomisé sur un sous-groupe de population. »

Les données en vie réelle permettent d'améliorer la sécurité sanitaire et la prise en charge des patients

« On a longtemps sous-estimé le potentiel des données en vie réelle. Aujourd'hui il y a une vision partagée entre tous les acteurs : on a besoin des données en vie réelle pour répondre aux nouveaux usages de notre système de santé. »

◆ Diminution du risque sanitaire par le suivi de la prescription du traitement (vérifier qu'il n'y a pas de dérives de prescription dans d'autres indications), l'observation en temps réel de son efficacité et de ses effets secondaires potentiels, son observance par le patient, etc.

◆ Détermination des populations cibles et mise au point de traitements différenciés et personnalisés en fonction des profils et des besoins des patients

« Plus on a d'informations sur l'environnement des patients, plus on pourra personnaliser les traitements, et cibler le bon traitement au bon moment pour le bon patient. »

Les essais cliniques randomisés en double-aveugle restent la référence pour évaluer les innovations mais les données de vie réelle permettent de répondre aux nouveaux défis du système de santé

◆ Confirmation du bénéfice-risque du médicament et de sa prise en charge par la Solidarité Nationale post-inscription dans le cas de dossiers moins complets (autorisation de mise sur le marché conditionnelle, fast-track approval) lorsqu'il y a encore une incertitude sur le rapport bénéfice-risque à l'inscription

« Les données en vie réelle permettent de confirmer l'efficacité d'un traitement, d'évaluer le rapport bénéfice-risque et de voir quelles sont les conditions de leur prescription dans le cadre des études post-inscription. Nous demandons 17 études observationnelles par an. Les résultats de ces études ont abouti dans 70% des cas à une évaluation identique. Dans 20% des cas le produit a été légèrement dégradé : le médicament ne donnait pas tous les bénéfices escomptés. »

- ◆ **Confirmation en vie réelle et sur une population plus large du bénéfice-risque observé dans les essais cliniques sur un échantillon restreint de patients présélectionnés** : en vie réelle les patients ont des propriétés génétiques différentes, de multiples comorbidités, et des comportements différents
« Il est important de continuer à s'intéresser au médicament et à ses effets après le lancement, et seules les données en vie réelle peuvent aider à le faire. »
- ◆ **Evaluation de la conduite sur le long-terme de certains traitements** (ex. PD-1 et hypocholestérolémiants) **pour identifier les durées optimales de traitements par rapport au bénéfice-risque**
- ◆ **Efficience de l'organisation des soins par une tarification en fonction de la performance / des résultats et l'identification et le partage de bonnes pratiques entre professionnels de santé**

2 De nombreuses initiatives prometteuses ont été mises en place mais il existe encore certaines limites relatives à la collecte et à l'exploitation de ces données

Plusieurs initiatives d'agrégation et d'exploitation des données en vie réelle ont vu le jour en France et à l'étranger

- ◆ Au niveau **national**, le **chaînage et l'ouverture des principales bases de données de santé publique** (PMSI/SNIIRAM) est un pas vers une plus large utilisation des données de santé. Cependant, on observe un manque de données cliniques dans ces bases qu'il faut coupler avec d'autres sources de données pour faire un grand nombre d'analyses
- ◆ La plateforme de données **ESME** (Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique) d'UNICANCER a été initiée pour récolter des données de vie réelle pour les patientes atteintes de cancer du sein métastatique afin de **soutenir la recherche** sur le cancer et **éclairer les autorités de santé dans leur prise de décision** en générant des données complémentaires de celles issues des essais cliniques randomisés (stratégie thérapeutique, suivi des combinaisons, etc.)
 - **Méthodologie** : Documentation des données en vie réelle des patients traités pour un cancer en France dans les centres de luttas contre le cancer par les professionnels de santé, puis anonymisation et centralisation sur la plateforme avec une actualisation annuelle / 3 plateformes pour le cancer du sein métastatique (plus de 30 000 patientes dans la base d'ici 2020), le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon
 - **Financement du programme sous forme de partenariat public-privé** avec des laboratoires pharmaceutiques
 - **Limite identifiée** : besoin d'ouverture aux autres centres hospitaliers traitant ces pathologies afin d'avoir des données plus représentatives
- ◆ Le programme **PRM** (modèle de remboursement personnalisé) lancé par Roche dans le cancer du sein consiste en une **collecte des données standardisées via des logiciels** préexistants dans les établissements de soins (ex. logiciel Chimio), afin de favoriser l'émergence de **nouvelles modalités de financement** des médicaments anticancéreux basées sur leurs bénéfices « en vie réelle » pour le patient
- ◆ La FDA utilise aujourd'hui des données de différentes sources (recherche clinique et dossiers patients électroniques) et a collaboré avec IBM Watson pour créer une plateforme de données pour les patients afin qu'ils soient incités à partager leurs données et donner leur consentement pour une utilisation pour la recherche
- ◆ D'autres exemples mettent en valeur la volonté des autorités de santé, notamment aux Etats-Unis : les payeurs cherchent à réduire l'incertitude sur le rapport bénéfice / risque du médicament grâce à une plus large utilisation des données en vie réelle
 - L'un des exemples cités est celui de Novartis, qui a lancé le premier traitement anti-cancéreux autorisé sur le marché utilisant les cellules CAR-T. Ce traitement a fait l'objet d'un contrat de performance avec les payeurs américains : le traitement n'est efficace que sur 80% des patients et n'est financé que si le patient est guéri. Un deuxième traitement a été lancé avec un discount de 100k\$ par patient, mais les payeurs ont préféré que le traitement soit aussi financé via un contrat de performance qu'avoir un rabais de 100k\$ par patient sur tous les patients
 - Les Centers for Medicare & Medicaid Services cherchent aussi à développer le paiement à la performance sur certaines innovations mais sont confrontés à des problèmes de données pas assez « propres »

/// Toutefois, aujourd'hui les difficultés de collecte et d'exploitation, parfois le coût de leur mise en oeuvre et le manque de clarté sur la façon dont elles vont être utilisées pour évaluer les innovations, ne permettent pas de déployer la collecte et l'exploitation de données en vie réelle de qualité à grande échelle pour le moment

- ◆ **Le manque d'interopérabilité des systèmes d'information et de partage des données empêche de croiser les données de différentes sources pour les faire parler entre elles**

« Les logiciels des centres hospitaliers et de recherche ne sont pas interopérables. »

- Aussi, il est nécessaire de créer un cadre d'échange pour obtenir le consentement du patient, première étape et premier frein potentiel dans la collecte des données

« La FDA travaille avec IBM pour avoir un cadre d'échange avec le patient pour qu'il puisse s'approprier les données et consentir à leur libération. »

- ◆ **La collecte des données de vie réelle reste la plupart du temps coûteuse et n'est pas encore optimisée**

- Les études post-inscriptions représentent un poids important dans le développement des médicaments

« Le coût de développement d'un médicament est d'environ 1.6 Md€, le coût pour réaliser tous les essais demandés post-inscription représente 300 M€ par molécule, ce n'est pas durable. »

- ◆ **La collecte de données de vie réelle de qualité, représentatives et pouvant donner des informations de morbi-mortalité nécessite de gros investissements humains pour les acteurs sponsors et les professionnels de santé récoltant ces données (exemple de ESME)**

- L'intervention humaine reste nécessaire pour obtenir des données exploitables en quantité suffisante

« On a développé un outil avancé automatique de fouille et d'extraction de données mais on ne l'utilise pas encore car il y a un décalage de qualité entre ce qu'on ressort de notre outil et ce qui est fait à la main par les attachés de recherche clinique, [...] On se rend compte que l'on a besoin d'avoir des données totalement fiabilisées pour les études menées par la HAS, ce qui n'est rendu possible que par un travail de fourmi. »

- ◆ **L'utilisation qui est faite par les pouvoirs publics des données de vie réelle générées par les différents acteurs n'est aujourd'hui pas transparente et questionne l'intérêt des initiatives mises en place et de leurs investissements**

« Il nous faut changer ce système d'accès qui n'est pas flexible et qui n'avance pas au rythme de l'évolution de la pratique clinique. »

- ◆ **Les méthodologies traditionnelles (utilisées pour évaluer les résultats d'essais cliniques randomisés) restent la norme pour évaluer et décider de la prise en charge d'un médicament par la collectivité mais ces approches pourraient être complétées par des données de vie réelle qui tiendraient compte de la multiplicité des données à considérer dans le cadre de la médecine personnalisée**

- D'importantes quantités de données sont demandées pour évaluer les innovations et donc inclure un grand nombre de patients dans les études. Or, certains traitements concernant des pathologies de niche ou personnalisés ne peuvent plus répondre à ces critères

- La mise sur le marché de certains médicaments est plus rapide (approval fast-track, autorisation de mise sur le marché conditionnelle par l'EMA) et les dossiers associés sont donc moins solides d'un point de vue méthodologique

« Il faut aller vers de la vie réelle pour lancer des innovations plus vite. Il faut optimiser ce système de collecte d'information post-inscription. »

- Une fois collectées, les données de vie réelle, pour être exploitées, doivent être évaluées avec des méthodologies statistiques différentes et adaptées, et celles-ci ne sont pas encore acceptées par les pouvoirs publics

« Il y a une sorte de frilosité en France, concernant les méthodologies pour l'utilisation des données en vie réelle et il faut surmonter ça ! »

- De nouvelles méthodologies et algorithmes doivent être développés pour évaluer les traitements personnalisés des patients et doivent prendre en compte la multiplicité des données associées à chaque patient (co-morbidités, génotype, culture, alimentation, lifestyle, etc.)

« Les politiques publiques n'ont pas évolué au rythme des découvertes scientifiques et des évolutions réglementaires, on arrive à la limite des méthodologies actuelles ; il faut mettre en place de nouvelles méthodes statistiques. »

« Il faut pouvoir donner accès aux données aux petites entreprises qui pourront construire les méthodologies de demain. »

3 Les freins pourront être levés si et seulement si une véritable stratégie commune à tous les acteurs sur l'utilisation des données de vie réelle existe et que tous travaillent ensemble au développement de plateformes de données intégrées et de méthodologies adaptées à ces nouveaux types de données

Une stratégie commune doit être définie afin de clarifier la finalité de l'exploitation des données de vie réelle et le rôle de chacun des acteurs : un changement d'approche, notamment sur l'évaluation des innovations est nécessaire et ne se fera pas sans forte impulsion de l'Etat

- ◆ L'utilisation qui va être faite des données en vie réelle dans le cadre du bon usage du médicament, des évaluations des innovations et des autres usages potentiels doit être clarifiée
« Il faut avoir des objectifs clairs pour ne pas être perdu dans un océan de données. »
- ◆ L'Etat devra mettre en place une coordination stratégique sur la constitution des bases de données cliniques et en vie réelle et leur appareillage avec les systèmes existants
« La volonté d'exploiter les données en vie réelle peut fortement varier d'un pays à l'autre. En Belgique il n'aura fallu que 6 mois pour la mettre en place. »

Les plateformes de données répondant aux exigences de cette stratégie commune pourront être créées via des **partenariats entre les différents acteurs publics-privés** reposant sur des objectifs communs et de co-construction

- « Chez Sanofi, nous avons un projet permettant d'intégrer des données de la communauté publique ainsi que des partenariats avec des entreprises et des instituts de recherche pour partager nos référentiels et bases de données. »*
« Les infections ne reconnaissent pas les frontières, et j'espère que l'industrie, les scientifiques et les politiques ne les reconnaîtront plus à l'avenir. »
- ◆ L'ouverture des données reste un enjeu clé, elles doivent être accessibles aux acteurs pertinents de l'écosystème afin de répondre à la stratégie et aux objectifs communs identifiés
- ◆ Il est nécessaire d'améliorer l'interopérabilité des différentes bases de données, ex. pour faciliter le chaînage des données PMSI / SNIIRAM avec des données cliniques
« Il faut davantage appareiller les données médico-administratives qui remontent de l'assurance maladie avec des données cliniques des logiciels médicaux dans les établissements de santé pour éviter de devoir tout remonter manuellement. »
- ◆ Pour certaines pathologies, la construction de plateformes de données ouvertes, intégrées et les plus larges possibles est indispensable pour collecter des données de qualité suffisamment représentatives, pouvant être utilisées pour évaluer les produits de santé en continu
 - Besoin d'améliorer la facilité d'utilisation des plateformes pour inciter à la documentation des données
 - Nécessité d'avoir une force de frappe plus importante en France, par exemple sur le cancer
« Il serait probablement intéressant de mailler les différentes initiatives existantes en France, par exemple sur le cancer pour avoir une force de frappe plus importante. »

Des nouveaux outils et méthodologies sont nécessaires pour permettre une collecte et une exploitation optimale des données en vie réelle

- ◆ Capacité des techniques d'évaluation potentielles basées sur l'IA et la modélisation à appréhender l'impact d'un nombre de variables très important sur le résultat du traitement (comportement du médecin, environnement du patient, stade d'évolution de la maladie, historique du patient, interactions médicamenteuses, etc.)
« Il faut aller très rapidement vers l'IA et la modélisation. »
« Il faut des technologies plus agiles et dynamiques pour gérer et traiter ces données toujours plus nombreuses et précises. »
« Il faudrait faire appel à des méthodologies statistiques innovantes et originales pour mieux analyser les données en vie réelle. »
- ◆ La modélisation et l'intelligence artificielle devraient permettre d'évaluer de manière plus pertinente l'efficacité des médicaments à partir de données en vie réelle