

Évaluation du dispositif médical

La nouvelle matinale qui s'est tenue le mardi 23 mars 2021 dans le cadre du Printemps de la Recherche Clinique (PRC) a porté sur l'évaluation des dispositifs médicaux. Avec l'objectif d'apporter une vision prospective sur les études en vie réelle SNDS appariées, qui vont mêler à la fois données primaires et données secondaires, en partageant le savoir-faire et les premiers retours d'expérience de WL Gore & Associés, CLINITYX et ResMed.

Cette nouvelle matinale sur l'évaluation des dispositifs médicaux était animée par Fabien Leclercq, président d'Evamed, et Christophe Clément, directeur du Business Development chez ICTA, respectivement animateur et membre du groupe de travail DM de l'AFCROs.

En introduction à ces nouveaux enjeux, Sandrine Colas, Associate Director Epidemiology chez IQVIA, a présenté le SNDS (Système National des Données de Santé) et l'opportunité qu'il représente de mener des études cliniques sur les bases de données (BDD) existantes.

450 To de données disponibles pour l'évaluation d'un dispositif médical

Qu'est-ce que le SNDS ? C'est un entrepôt de données médico-administratives pseudonymisées (l'ensemble des données de la Sécurité Sociale en France) couvrant l'ensemble de la population française et contenant, de manière anonymisée, l'ensemble des soins présentés au remboursement. Il a été créé en 2016, dans la continuité du SNIIRAM, géré par la CNAM, et permet de chaîner :

- les données de l'assurance maladie (base SNIIRAM-DCIR),
- les données des hôpitaux (base PMSI),
- les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm),
- les données relatives au handicap (données de la CNSA) (à venir),
- certaines données des organismes complémentaires (à venir).

Quelques chiffres : en un an, 1,2 milliards de feuilles de soins ont été transmises à l'assurance maladie, avec 500 millions d'actes. Ces informations sont comprises dans le DCIR. A cela s'ajoutent des données patients (démographiques, géographiques, certains diagnostics, marqueurs de précarité) et tous les contacts avec le système de santé de ville (actes, prescriptions, ...). En parallèle, chaîné avec le DCIR, il y a le PMSI qui représente 11 millions de séjours hospitaliers avec les résumés de tous les séjours, diagnostics principaux et actes codés. A cela s'ajoute le CépiDC avec les certificats de décès (causes des décès codés). « Tout cela nous donne 450 To de données réparties comme une structure en pieuvre dans plusieurs tables, » note Sandrine Colas. Ce qui justifie d'avoir suivi une formation et d'être habilité par la CNAM pour accéder aux données (calendrier des formations disponible sur le site du HDH).

Les données présentes dans le SNDS peuvent être découpées en **5 grandes catégories** :

- les données relatives au patient bénéficiaire du système de santé : âge, sexe, date de naissance/décès, bénéficiaire CMU-C, diagnostic de l'ALD, commune et résidence de naissance,
- chaînées avec toutes les prestations remboursées en ville : actes médicaux, paramédicaux, CCAM, biologie, code LPP des dispositifs médicaux, code CIP des médicaments,



- ainsi que les informations sur les prescripteurs : lieu d'exécution, commune et IRIS, statut conventionnel,
- la consommation de soins en établissement de santé : hôpital, médecine chirurgie, obstétrique, SSR (Soins de Suite et de Réadaptation), HAD, psychiatrie et les médicaments et dispositifs médicaux implantables facturés en sus des GHS (Groupe Homogène de Séjours)
- et enfin, l'ensemble du tableau clinique avec les Codes CIM-10 pour les patients en ALD, les Codes CIM-10 pour les séjours hospitaliers et l'information de nature médicale (issue des GHM/GHS (Groupe Homogène de Maladies/Groupe Homogène de Séjours), médicaments traceurs, actes techniques, examens biologiques ou dispositifs médicaux) sur les pathologies traitées.

Grâce à cela, la couverture du SNDS vise les 67 millions de Français (puisque l'assurance maladie est obligatoire en France). « Les données sont accessibles dans le PMSI depuis 2006 et dans le DCIR depuis 2008, précise-t-elle. Les autorisations peuvent couvrir jusqu'à 15 ans d'historique. » Le SNDS est ainsi l'une des bases de données les plus importantes au monde à la fois en termes de volume et de profondeur. « C'est l'équivalent des registres nordiques mais à l'échelle française. Et il commence à être reconnu dans la littérature scientifique ».

En quelques mots, le SNDS permet de disposer de l'ensemble des remboursements de l'assurance maladie pour étudier les parcours de soins, préciser des stratégies thérapeutiques, évaluer l'incidence ou la prévalence de certaines pathologies, le coût de certains soins, le fardeau de la maladie de manière plus globale, bien préciser le profil de certains patients (chaîner une population cible), éventuellement essayer de comprendre les disparités régionales pour y remédier, tout cela autour d'une pathologie. Mais on peut imaginer que le cercle central n'est pas une pathologie mais un dispositif médical : le panel de possibilités est donc large, selon Sandrine Colas.

Pour autant, le SNDS comporte **certaines limites**. En particulier, il ne contient pas les résultats des examens cliniques (imagerie, biologie) ou paracliniques (tabagisme, tension, ...). « Cela nécessite de construire des hypothèses avec différents cas de figure et de travailler de manière rapprochée, » note-t-elle. Il ne mentionne pas non plus de motif de consultation en ville, ni d'information sur les prescriptions (dose, durée,...), uniquement les délivrances pour faire des estimations. Les traitements reçus en hospitalisation sont limités aux médicaments et dispositifs médicaux inscrits sur la liste en sus. Pas d'information non plus sur la consommation des personnes âgées en EHPAD et/ou SSR et très peu également sur les praticiens de secteur hospitalier du secteur public. Il y a peu de données sociales (seulement CMU, CMU/C, index de déprivation sociale) ou de notion des facteurs de risque (type tabac, alcool, nutrition, ...) « Ce que l'on fait est de travailler à partir de proxies et d'algorithmes possibles. L'autre option est de combiner les sources de données, d'apparier les données du SNDS avec des données cliniques plus précises, c'est ce que l'on appelle médicaliser le SNDS » avance-t-elle.

Le SNDS, qui peut y accéder ?

Les **conditions d'accès** sont encadrées par la loi. « Par principe, toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut accéder aux données du SNDS sur



autorisation de la CNIL, en vue de réaliser un traitement de données présentant un intérêt de santé publique » note Sandrine Colas. Les acteurs historiques chargés d'une mission de service publique ont un accès permanent : Santé Publique France, ANSM, HAS, Agence de la Biomédecine, les ARS, etc. L'arrêté du 22 mars 2017 marque un tournant en ouvrant l'accès aux acteurs privés uniquement « sur projet ». Mais cet accès accordé notamment aux fabricants de produits de santé et aux assureurs en santé est plus fortement encadré. « En particulier, ce type de structure doit passer par un bureau d'études ou un organisme de recherche indépendant (CRO) pour accéder aux données, précise-t-elle. Il faut également démontrer que les modalités techniques d'accès ne permettent en aucun cas d'utiliser le SNDS pour des finalités interdites identifiées dans la loi. » On retrouve, dans ce cadre-là, deux types de rôles et responsabilités : le Responsable de Traitement (RT) qui est la personne morale ou physique qui détermine les finalités et les moyens d'un traitement (industriel, donneur d'ordre, ou promoteur) et le Responsable de la mise en œuvre du traitement (sous-traitant du RT) pour la réalisation des traitements de données (qui sera assuré par une CRO ou un bureau d'étude).

La recherche sur le SNDS ne peut se faire que pour des projets de recherche qui ont un intérêt de santé publique. Les finalités autorisées de traitement de données du SNDS sont définies par la loi :

- 1) Information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité,
- 2) Définition, mise en œuvre de l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale,
- 3) Connaissances des dépenses de santé, d'assurance maladie et médico-sociales,
- 4) Informations des professionnels de santé, des structures et des établissements sanitaires et médico-sociaux sur leur activité,
- 5) Surveillance, veille et sécurité sanitaire,
- 6) Recherche, études, évaluation, innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale.

Concernant les finalités autorisées et interdites :

- 1) La promotion des produits de santé auprès des professionnels de santé et des établissements de santé,
- 2) L'exclusion de garanties des contrats d'assurance ou de modification de cotisations ou primes d'assurance.

Une fois que l'on a rempli ces conditions, quelles sont les **modalités d'accès** ?

La porte d'entrée est le HDH (Health Data Hub), qui joue le rôle de secrétariat et d'accompagnement des porteurs de projets. Il va valider la complétude du dossier et le transmettre au CESREES sous 7 jours maximum. Le CESREES émet un avis, sous un mois, sur la méthodologie scientifique du projet et le recours à des données à caractère personnel du SNDS pour répondre aux objectifs de l'étude. « Si l'avis est défavorable, un travail de réécriture doit être mené avec un nouveau délai de 1 à 2 mois d'attente, explique-t-elle. Si l'avis est favorable avec des remarques ou recommandations, il faut adresser chaque point, éventuellement modifier également le protocole et le synopsis en conséquence, puis transmettre ces éléments à la CNIL, pour acter que l'on a pris en compte les remarques du CESREES (en joignant le courrier originel). » Le meilleur des cas est évidemment d'avoir un avis



favorable, sans remarque ni réserve. On transmet alors le dossier à la CNIL, qui rend son avis en deux mois renouvelables. L'étape suivante est de conventionner avec la CNAM et le Responsable de Traitement pour signer ensemble une convention tripartite, qui permettra à la CNAM d'effectuer le transfert des données spécifiques à l'étude sur le portail SNDS ou sur un système « Fils » qui remplit les conditions de sécurité du SNDS.

« L'ensemble de la démarche entre le dépôt du dossier au HDH et l'accès aux données prend en moyenne 6 à 8 mois, voire 10 mois en ce moment, » précise-t-elle.

De plus, le dossier de demande d'accès à transmettre au HDH est très complet :

- un protocole scientifique en 10 pages (plus les annexes),
- un résumé type de l'étude en 3 pages (sans annexes), ces deux documents devant respecter le modèle du HDH, avec un travail de synthèse précis,
- une déclaration d'intérêt public pour le Responsable de traitement et le Responsable de mise en œuvre,
- une déclaration d'intérêt public du laboratoire de recherche et du bureau d'étude,
- le formulaire de demande d'autorisation de la CNIL pré-rempli,
- la lettre d'information des personnes concernées si applicable (c'est-à-dire lorsqu'il y a appariement des données),
- des éléments certifiant le bon niveau de sécurité du système d'information où les données seront traitées et une analyse d'impact,
- la liste des financeurs de l'étude,
- l'avis du ou des comités scientifiques et/ou éthiques qui ont pu évaluer le projet et la composition de ce(s) comité(s), le cas échéant.

L'ensemble de ces pièces constitue le dossier de soumission au CESREES, qui aboutira in fine à l'autorisation de la CNIL.

Panorama d'études SNDS

Pour illustrer les propos de Sandrine Colas, les interventions suivantes ont présenté un panorama d'études sur SNDS, appariées ou non avec d'autres sources de données, pour mettre en avant l'intérêt dans l'évaluation des dispositifs médicaux. Lucie de Léotoing, Health Economics & Value Strategist EMEA chez WL Gore & Associés, a ainsi partagé des exemples de plusieurs études en la matière.

> **Étude 1** : évaluation d'une maladie et de son coût en vue de l'obtention d'un remboursement (dans le cadre d'une stratégie d'accès au marché)

L'évaluation a ciblé la survenue d'infections lors de l'implantation d'un stimulateur ou défibrillateur cardiaque. L'objectif était d'utiliser le SNDS pour évaluer l'incidence de ces infections et leur coût pour le système de santé, mais aussi de définir les facteurs associés à une incidence plus élevée.

L'étude a été réalisée sur le PMSI, la partie hospitalière du SNDS. Une cohorte de 80 000 patients a été suivie pendant 3 ans pour dégager des profils. « L'étude a permis à l'industriel d'affiner la demande de remboursement sur la liste en sus pour son dispositif médical indiqué dans la prévention de ces infections, en la limitant aux patients en situation de haut risque d'infection » note-t-elle.

Avec des limites observées dans le SNDS liées au manque de données biologiques pour affiner les situations de haut risque d'infection (ce qui a obligé à travailler sur des proxies) et dans le codage en cas de remplacement d'un défibrillateur par un autre (information codeur dépendant d'un établissement à un autre).

> **Étude 2** : analyse en vie réelle d'un dispositif médical déjà sur le marché

L'analyse a visé des stents coronaires pour évaluer les risques hémorragiques et ischémiques liés à leur pose. Elle a été faite sur le SNIIRAM (ville + hôpital) avec le suivi d'une cohorte de 72 000 patients pendant un an. Le SNDS a permis d'évaluer les risques liés à l'utilisation d'un dispositif médical au travers d'éléments marqueurs forts (événements hémorragiques et ischémiques qui donnent lieu à hospitalisation et/ou décès).

> **Étude 3** : évaluation du fardeau d'une prise en charge thérapeutique

Le cas s'intéresse ici aux traitements chirurgicaux des ménorragies fonctionnelles à l'hôpital en gynécologie. L'étude a été réalisée sur le PMSI avec une cohorte de 110 000 patientes suivies au minimum 18 mois après le traitement d'une ménorragie fonctionnelle. On s'est intéressé à 4 techniques chirurgicales (curetage, techniques de 1^{ère} et de 2^{nde} génération, hystérectomie), dont 3 recommandées en première intention. « L'intérêt d'utiliser le SNDS était également de montrer si les recommandations cliniques éditées par les sociétés savantes ou les autorités étaient bien appliquées pour avoir des actions correctrices », note-t-elle. Les limites de cette étude : la tarification des soins peut influencer le recours à certaines techniques (biais lié aux bases de remboursement) et le manque de donnée d'histologie pour affiner l'identification des patientes (recours aux proxies).

> **Étude 4** : évaluation de l'efficacité d'un dispositif médical

On est parti de la même cohorte de patientes atteintes d'une ménorragie fonctionnelle (réduite à 88 000 patientes) et on a réalisé une étude coût/efficacité de ces 4 techniques sur le PMSI. On a calculé le RDCR (Ratio Différentiel Coût Résultat). Les limites sont les mêmes que précédemment.

> **Étude 5** : étude post-inscription demandée par les Autorités de Santé

L'étude a comparé une endoprothèse au pontage chirurgical dans le PMSI sur une cohorte de 26 000 patients pour le traitement d'un anévrisme de l'artère poplitée. Objectif : comparer les coûts des traitements. Les ré-hospitalisations ont été évaluées ainsi que les coûts associés. « L'étude a permis de répondre à une demande du CEPS dans le cadre de l'obtention d'un prix et d'apporter des éléments dans la renégociation du prix lors du renouvellement de l'inscription » note-t-elle. Les limites observées ont été : motifs des ré-hospitalisations non précisé (donc hypothèse par lecture médicale des diagnostics, actes,...) et motif des pontages chirurgicaux peu précis (appariement entre cohortes pour limiter les différences).

In fine, Lucie de Léotoing confirme plusieurs limites au SNDS qui fédère les soins remboursés par l'assurance maladie : ne sont pas renseignés l'automédication, les prescriptions non suivies de délivrance, la prise effective des traitements, les posologies et durées de traitement. Il n'y a pas de données cliniques (résultats d'examen clinique ou paraclinique), pas ou peu de caractéristiques sociales sur les patients, des informations partielles sur les EHPAD... En outre, le codage des informations peut être opérateur dépendant. « Des compétences en



BDD sont indispensables pour faire des requêtes, ainsi qu'en statistique avec des formations obligatoires pour accéder aux bases du SNDS » ajoute-t-elle.

> Étude appariant les données d'un RCT (Randomized Clinical Trial, essai clinique randomisé) et le SNDS

Pour pallier ces limites, il est possible d'apparier le SNDS à d'autres sources de données. Et Lucie de Léotoing de mentionner deux études en cours : la première visant un essai randomisé multicentrique en chirurgie vasculaire pour démontrer la supériorité clinique d'un implant. Deux cent cinquante patients seront suivis pendant deux ans en France. « L'idée est d'apparier cette étude aux données du SNDS pour ajouter aux objectifs cliniques des objectifs économiques (analyse coût-utilité) » note-t-elle. Un appariement probabiliste sera réalisé, qui vise à utiliser un certain nombre de variables communes entre l'essai randomisé et le SNDS pour retrouver les patients qui correspondent : l'âge, le sexe, la date l'intervention chirurgicale, le code de l'établissement santé, les dates de différents examens d'imageries préopératoires, les GHM, les actes CCAM.

Les avantages de l'appariement sont de : limiter les perdus de vue et le nombre de données à colliger pendant l'essai, récolter l'exhaustivité des coûts associés à la prise en charge des patients, avoir accès aux coûts des soins hors établissement de santé (ville), inclure les arrêts de travail et les transports sanitaires dans l'analyse des coûts.

> Étude post inscription d'un dispositif médical

Dans le cadre de l'inscription d'un dispositif médical sur la LPPR et la liste en sus, la CNEDIMTS a demandé la réalisation d'une étude post-inscription. Un premier projet de méthodologie a été construit sur le SNDS. Selon la HAS, il manquait un certain nombre de données pour valider que le produit était utilisé dans les bonnes indications. « Cela concernait des données anatomiques vasculaires qui ne sont pas incluses dans le SNDS, précise-t-elle. Nous avons donc réfléchi à un autre projet pour appairer le SNDS avec une collecte de données sur site réalisée sur un échantillon de patients. Cela a donné lieu à la rédaction d'un protocole avec le comité scientifique, soumis à la HAS, qui l'a validé. Nous l'avons mis au format HDH (10 pages). Nous avons ensuite obtenu un avis favorable du CESREES. Nous sommes dans l'attente de l'avis de la CNIL et l'étape de conventionnement avec la CNAM qui permettra d'accéder aux données du SNDS et de réussir la collecte de données sur site. »

> Un budget à partager pour une étude SNDS ?

« Cela dépend de l'ampleur de l'étude avec appariement, mais on peut estimer un minimum de 100 000 à 200 000 euros, hors tarification d'accès aux données (via HDH et la CNAM), » conclut Lucie de Léotoing.

Appariement SNDS et DM connectés sur l'apnée du sommeil

« Tout ce qui est nécessaire pour assurer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux est considéré comme un intérêt public, ce qui rend légitime l'accès aux données » pointe Anne Josserand, Senior Market Access Manager Western Europe chez ResMed. Le fabricant a mené une étude sur l'apnée du sommeil qui a nécessité un appariement entre le SNDS et les données issues de dispositifs médicaux connectés. L'étude est conduite par ResMed, avec la chaire de e-santé de Grenoble, à la fois pour profiler les patients pris en charge par pression



positive continue (PPC) et télésuivis en France, mais aussi avoir une meilleure connaissance du fardeau de la maladie, au travers de la durée du traitement et l'impact d'un arrêt.

Dans la première phase, l'étude menée avec sêmeia, comme responsable de la mise en œuvre, s'est concentrée sur les patients traités par PPC dans le SNDS entre 2015 et 2016. Une cohorte de 480 000 patients a été suivie pendant un an avant mise sous traitement jusqu'à fin 2019. L'analyse a porté sur la durée du traitement avec la PPC ainsi que le profilage en faisant le rapport entre l'apnée et les comorbidités (diabète, BPCO). « Nous n'avons pas pu faire l'étude sur le diabète par manque de données cliniques dans le SNDS, notamment sur le poids du patient (IMC) » précise-t-elle. Une comparaison a été faite entre les patients qui avaient arrêté le traitement la première année et ceux qui avaient continué plus d'un an (2 groupes). « Un score de proportion a été calculé pour faire correspondre les patients et ces deux groupes, pour limiter les biais possibles, et que seule la morbi-mortalité soit le distingo » explique-t-elle.

Dans une seconde phase, l'objectif a été d'apparier les données de cette cohorte avec les données de télésuivi des patients pour aller plus loin dans l'analyse sur l'impact de l'observance avec le nombre d'heures d'utilisation. Les premiers résultats publiés début mars 2021 montrent que 23% des patients arrêtent le traitement au bout d'un an et 50% après trois ans. « En prenant en compte les comorbidités associées, nous avons mis en avant plusieurs profils de patients : les plus jeunes (moins 40 ans) et les plus âgés (au-delà de 80 ans) sont les plus nombreux à arrêter, tandis que les patients diabétiques arrêtent plus tôt que les autres » commente-t-elle. Ce profilage est d'intérêt pour les prestataires qui peuvent ainsi cibler leur accompagnement auprès des patients. « La seconde publication en cours porte sur la mortalité en comparant les deux bras de patients et, après le score le proportion, nous avons démontré une différence significative en terme de mortalité » note Anne Josserand.

Ce premier protocole achevé, un second protocole avec le SNDS a été déposé pour un appariement des données issues des machines sur la cohorte de patients qui avaient arrêté le traitement la première année. C'est une phase plus complexe puisqu'elle nécessite un partenariat avec trois prestataires (parmi une centaine sur le marché) qui récupèrent les données de suivi des machines connectées dans le cadre du paiement à la performance.

L'autre difficulté pour l'étude, en tant qu'industriel, vient du RGPD (règlement pour la protection des données individuelles) pour avoir le consentement individuel des patients, avec la possibilité néanmoins d'une dérogation pour information collective. « Dans l'idéal, il faudrait qu'au moment où le patient accepte le télésuivi, il consente également à la réutilisation de ses données avec renvoi sur un site d'information, » propose Anne Josserand. « Cette seconde phase d'étude débutera dans les prochains mois » annonce-t-elle.

En conclusion de cette conférence, on peut dire que le panel de possibilités d'études SNDS appariées est large pour évaluer un dispositif médical, son accès au marché, la connaissance autour d'un parcours de soins ou encore d'une pathologie.

Ce qui fait sens également, pour une Autorité de Santé, est de conduire des études de manière répétée dans le temps pour juger l'impact d'une décision concernant des dispositifs médicaux sous surveillance ou d'une extension d'indication.

Autre tendance à souligner : le regroupement d'industriels pour mutualiser les stratégies d'étude sur le SNDS. « Il y a par exemple une étude multi-fabricant en cours, coordonnée par le SNITEM, concernant les prothèses de hanche, » note Sandrine Colas. « Plusieurs industriels



peuvent aussi étudier un appariement durable pour répondre à des questions qui leur sont adressées » conclut Nicolas Glatt.

Glossaire :

SNDS : Système National des Données de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

ARS : Agence Régionale de Santé

HDH : Health Data Hub

CESREES : Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

SNIRAM-DCIR : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie - Datamart de Consommation Inter-Régime

CépiDC : Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de décès

CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

ALD : Affection Longue Durée

CMU/CMU-C : Couverture Médicale Universelle/ Couverture Médicale Universelle-Complémentaire

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIP : Club Inter-Pharmaceutique

UCD : Unité Commune de Dispensation

IRIS : Dictionnaire des anomalies CPAM

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

HAD : Hospitalisation A Domicile

GHS : Groupe Homogène de Séjours

GHM : Groupe Homogène de Maladies

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultat

CEPS : Comité d'Economie des Produits de Santé

RCT : Randomized Clinical Trial (essai clinique randomisé)

CNEDIMTS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

PPC : Pression Positive Continue

IMC : Indice de Masse Corporelle

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SNITEM : Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales

SFC : Société Française de Cardiologie

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation (implantation valve aortique par voie percutanée)

eCRF : electronic Case Report Form (cahier d'observation électronique)