



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

UNITE METHODOLOGIE ET ETUDES POST-INSCRIPTION

# Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes)

Principes et méthodes

Novembre 2011

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service documentation – information des publics  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en novembre 2011.

© Haute Autorité de santé – 2012

## Préface

La Haute Autorité de Santé (HAS) est chargée d'évaluer scientifiquement l'intérêt des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels au plan médical, économique et de santé publique. L'évaluation de la HAS est destinée à éclairer la décision d'admettre ou non les technologies concernées au remboursement par l'Assurance maladie, ainsi qu'à déterminer les conditions de leur bon usage et leur place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de prévention.

Au moment de l'évaluation d'une technologie nouvelle par la HAS, il persiste fréquemment une incertitude sur les conséquences, à court ou à long terme, de l'introduction de cette technologie dans le panier de biens et services remboursables. Cette incertitude peut porter sur différents paramètres : efficacité et tolérance en situation clinique courante, effets à long terme, conditions réelles d'utilisation, impact sur l'organisation des soins...

La HAS peut alors demander le recueil de données complémentaires par la réalisation d'études post-inscription. Celles-ci visent à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des technologies concernées, tant sur les aspects cliniques (bénéfices et risques pour les patients) que sur les aspects collectifs (paramètres économiques, sociétaux...).

Dans le contexte d'une gestion active du panier de biens et services remboursés, et pour renseigner au mieux les patients et les professionnels de santé sur les technologies de santé, la HAS réalise des réévaluations périodiques des technologies. Ces études constituent un élément important de ces réévaluations.

La responsabilité de mettre en place ces études revient aux industriels concernés par les médicaments ou les dispositifs pour lesquels ces demandes sont formulées ; en cas de non réalisation de ces études, des sanctions peuvent être prises, réglementaires ou financières.

Consciente des enjeux et des difficultés qui peuvent être rencontrées dans la réalisation de ces études, la HAS met à disposition ce document d'information dont l'objectif est de donner des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques des études post-inscription. Il est destiné aux personnes impliquées dans la conception et la réalisation de ces études, au sein des entreprises concernées, ou des sociétés de recherche sous contrat auxquelles elles peuvent faire appel, mais aussi des Sociétés professionnelles, de plus en plus souvent impliquées, plus particulièrement dans le domaine des actes et dispositifs médicaux.

La HAS souhaite également encourager les médecins à participer aux études demandées par les autorités de santé (études post-inscription ou études post-AMM notamment). En effet, il est primordial en termes de santé publique de pouvoir continuer de disposer, après la mise à disposition des produits de santé sur le marché français, de données de qualité, en conditions réelles d'utilisation.

Professeur Gilles Bouvenot, Président de la Commission de la Transparence

Professeur Jean-Michel Dubernard, Président de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

Professeur Lise Rochaix, Présidente de la Commission d'évaluation économique et de santé publique

## Les auteurs

Sophie Stamenkovic<sup>1</sup>, Muriel Vray<sup>2</sup>

Le groupe Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscription (ISPEP) :

Patrick Maison (Président)

Pascal Auquier

Elisabeth Baumelou-Torck

Marie-Christine Bene

Alain Bernard

Jean-Pierre Boissel

Marie-Odile Carrère

Pierre Czernichow

Benoît Dervaux

Evelyne Eschwege

Pascale Fabbro-Peray

Annie Fourier

François Lacoïn

Maryse Lapeyre-Mestre

Françoise Roudot-Thoraval

Patrice Trouiller

Muriel Vray

Mahmoud Zureik

## Remerciements

Anne Solesse<sup>1</sup>, Laura Zanetti<sup>1</sup>, Leslie Pibouleau<sup>1</sup>, Laure Lacoïn<sup>1</sup>, Pascale Zagury<sup>1</sup>, Mira Pavlovic<sup>3</sup>, Patrick Semenzato<sup>4</sup>, Valérie Izard<sup>4</sup>, Françoise Hamers<sup>5</sup>, Fabienne Midy<sup>5</sup> et Catherine Denis<sup>6</sup> pour leur relecture.

Hélène de Turckheim<sup>1</sup> qui a effectué la mise en page de ce document.

Emmanuelle Blondet<sup>7</sup> et Sylvie Lascols<sup>7</sup> qui ont réalisé la recherche bibliographique.

---

<sup>1</sup> Unité méthodologie et études post-inscription, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

<sup>2</sup> Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Inserm (Paris)

<sup>3</sup> Adjointe au Directeur de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

<sup>4</sup> Service évaluation des médicaments, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

<sup>5</sup> Service évaluation économique et santé publique, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

<sup>6</sup> Service évaluation des dispositifs, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

<sup>7</sup> Service documentation information des publics, Direction de la communication et de l'information des publics, Haute Autorité de Santé (Paris)

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| I. Introduction et objectifs.....   | 7         |
| II. Le contexte réglementaire et les objectifs des études post-inscription.....   | 9         |
| <b>A. Les études post-inscription sur les médicaments.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>B. Les études post-inscription sur les dispositifs médicaux et les actes associés.....</b>   | <b>10</b> |
| III. Le Comité scientifique.....  | 11        |
| IV. Les différents types d'études « post-inscription » envisageables selon les objectifs poursuivis.....  | 12        |
| <b>A. Premier objectif : Décrire les conditions d'utilisation d'un produit de santé.....</b>  | <b>12</b> |
| 1. Les différents types d'études réalisables.....   | 12        |
| ❖ Les études transversales sans suivi des patients.....   | 12        |
| ❖ Les études prospectives avec suivi des patients.....  | 12        |
| 2. Etudes sur bases de données <i>versus</i> études spécifiques.....  | 12        |
| 3. Les principales informations recueillies.....  | 13        |
| <b>B. Deuxième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur la morbi-mortalité des patients en conditions réelles d'utilisation.....</b> | <b>14</b> |
| 1. Les différents types d'études réalisables.....   | 15        |
| ❖ Les essais pragmatiques.....  | 15        |
| ❖ Les études épidémiologiques observationnelles.....  | 15        |
| ❖ Les autres types d'études épidémiologiques.....   | 16        |
| ❖ La modélisation.....  | 16        |
| 2. Les études sur bases de données.....   | 17        |
| 3. Les principales informations recueillies.....  | 17        |
| <b>C. Troisième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur la qualité de vie des patients....</b>                                      | <b>19</b> |
| <b>D. Quatrième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur l'organisation des soins et l'évaluation médico-économique.....</b>         | <b>20</b> |
| V. Focus sur les études épidémiologiques observationnelles : points méthodologiques.....  | 21        |
| <b>A. Représentativité/exhaustivité, données manquantes et sujets perdus de vue.....</b>  | <b>21</b> |
| 1. Obtenir un échantillon représentatif ou assurer l'exhaustivité.....  | 21        |
| 2. Limiter les sujets perdus de vue.....  | 21        |
| 3. Limiter les données manquantes.....  | 22        |
| <b>B. Limiter au mieux les différents biais et leur impact sur les résultats.....</b>   | <b>22</b> |
| VI. Plan d'analyse statistique et rapport de résultats.....   | 24        |
| <b>A. Plan d'analyse statistique.....</b>   | <b>24</b> |
| <b>B. Rapport de résultats.....</b>   | <b>25</b> |
| VII. Discussion.....  | 26        |
| VIII. Conclusion.....   | 27        |
| Momentum.....   | 28        |
| ANNEXE 1. Critères d'évaluation des protocoles d'étude post-inscription utilisés en pratique.....   | 29        |
| ANNEXE 2. The STROBE statement.....   | 30        |
| ANNEXE 3. Recherche documentaire - Bibliographie.....   | 32        |

## Liste des abréviations

|          |   |
|----------|---|
| Afssaps  | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé                            |
| ADELFI   | Association des épidémiologistes de langue française                                    |
| ASMR     | Amélioration du service médical rendu   |
| ASR      | Amélioration du service rendu   |
| CE       | Conformité Européenne   |
| CEPS     | Comité économique des produits de santé   |
| CRO      | <i>Contract Research Organization</i> (Société de recherche sous contrat)               |
| CS       | Comité scientifique   |
| CNAMTS   | Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés                       |
| CNEDiMTS | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé |
| CT       | Commission de la Transparence   |
| DEMESP   | Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique                        |
| DGS      | Direction générale de la santé  |
| DM       | Dispositif médical  |
| EBM      | <i>Evidence Based Medicine</i> (Médecine fondée sur les preuves)                        |
| EGB      | Echantillon général des bénéficiaires   |
| ENCePP   | <i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance</i>       |
| FDA      | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| EMA      | <i>European Medicines Agency</i>  |
| HAS      | Haute Autorité de Santé   |
| GRACE    | <i>Good ReseArch for Comparative Effectiveness</i>                                      |
| ISP      | Intérêt de santé publique   |
| ISPEP    | Intérêt de santé publique et études post-inscription                                    |
| LPPR     | Liste des produits et prestations remboursables   |
| PGR      | Plan de gestion des risques   |
| PRO      | <i>Patient Reported Outcome</i> (Résultats rapportés par les patients)                  |
| SED      | Service évaluation des dispositifs  |
| SEM      | Service évaluation des médicaments  |
| SMR      | Service médical rendu   |
| SR       | Service rendu   |
| STROBE   | <i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>             |
| UMEPI    | Unité méthodologie et études post-inscription   |

## I. Introduction et objectifs

### ■ Introduction

La réglementation internationale sur l'évaluation des produits de santé, met de plus en plus l'accent sur l'importance du suivi de ces produits après leur mise sur le marché :

- Pour les dispositifs médicaux<sup>[1]</sup>, la directive européenne 2007/47/CE, d'application obligatoire à compter du 21 mars 2010 pour l'ensemble de l'Union Européenne, renforce la nécessité pour les fabricants d'apporter des données cliniques (1). En particulier, les dispositifs de classe III<sup>[2]</sup> et les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) doivent en général faire l'objet d'investigations cliniques. De plus, un suivi clinique après la mise sur le marché doit être mis en place pour collecter des données complémentaires.
- Pour les médicaments, en 2009, aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a mis en place un fonds de recherche sur les données d'« efficacité comparative ». En Europe, l'*European Medicines Agency* (EMA) avec, dans un premier temps, la mise en place des plans de gestion des risques et, plus récemment, la possibilité de demander des études d'efficacité en conditions réelle d'utilisation, s'intéresse également de plus en plus au devenir des médicaments après l'obtention de leur Autorisation de mise sur le marché (AMM).

En France, les études post-inscription sont des études complémentaires demandées par les Autorités de santé – Direction générale de la santé (DGS), Comité économique des produits de santé (CEPS) et Haute Autorité de Santé (HAS) – aux industriels après la mise à disposition des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux).

L'évaluation des actes faisant également partie des missions de la HAS, la mise en place d'un dispositif de suivi des patients peut être demandée.

A ce jour, seules les études sur les médicaments et les dispositifs médicaux ont fait l'objet d'un suivi à la HAS. Ces études ont été mises en place depuis plus de 10 ans. Ainsi, de 2004 à 2010, 346 études post-inscription ont été demandées (166 sur les médicaments et 180 sur les dispositifs médicaux), dans des domaines et des pathologies très variés. Dans la quasi-totalité des cas, ces études sont réalisées par les industriels qui commercialisent le produit de santé concerné et, en pratique, elles correspondent le plus souvent à des études épidémiologiques observationnelles.

Avant la mise en place de ces études, l'industriel doit constituer un comité scientifique (CS) et soumettre à la HAS le protocole de l'étude qui devra être évalué par la Commission en charge de l'évaluation de la technologie de santé concernée : la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour les dispositifs médicaux et la Commission de la transparence (CT) pour les médicaments, afin qu'elle donne son avis sur la capacité de l'étude à répondre aux questions posées<sup>[3]</sup>.

A cette fin, un groupe de travail multidisciplinaire, le groupe « Intérêt de Santé Publique et Etudes « Post-Inscription » (ISPEP), composé actuellement de 17 experts, a été constitué en 2004. L'expertise de ce groupe, combinée à l'expertise interne réalisée par l'Unité méthodologie et études post-inscription (UMEPI) de la Direction médico-économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS, est apportée sur les protocoles déposés.

Cet avis repose sur une grille qui reprend les principaux éléments qui doivent figurer dans un protocole d'étude afin de pouvoir assurer sa bonne qualité méthodologique (cf. annexe 1), en accord avec les

---

1 Un dispositif médical est un instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Dans ce document, ce terme inclura également les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales.

2 Lors du marquage CE, en fonction de leur niveau de risque, les dispositifs médicaux (DM) sont répartis en quatre classes : classe I (faible niveau de risque), classe IIa (degré moyen de risque), classe IIb (potentiel élevé de risque) et classe III (potentiel très sérieux de risque). Ce classement prend en compte la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps en contact avec le DM.

3 La soumission du protocole de l'étude est obligatoire dans le cadre du médicament et recommandée dans le cadre du dispositif médical.

« recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie » de l'Association des épidémiologistes de langue française (ADELF) (2), celle sur l'amélioration de la qualité des rapports d'étude observationnelle en épidémiologie (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology – STROBE initiative* – cf. annexe 2) (3) et les principes pour une recherche de qualité sur l'efficacité comparative (*Good ReseArch for Comparative Effectiveness – GRACE initiative*) (4).

Par ailleurs, la HAS encourage la consultation du guide de l'*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP), paru récemment, sur les standards en pharmaco-épidémiologie (« ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology ») (5).

## ► Objectifs

Le présent document s'adresse essentiellement aux industriels, aux sociétés de recherche sous contrat (appelées plus communément par leur acronyme anglais « CRO » pour *Contract Research Organization*) qui réalisent de plus en plus souvent ces études sur le terrain pour le compte des industriels, ainsi qu'aux Sociétés savantes, de plus en plus souvent impliquées, plus particulièrement dans le domaine des dispositifs médicaux.

L'objectif principal est de donner des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques des études post-inscription (types d'études envisageables en fonction des objectifs de la demande, points méthodologiques importants devant figurer dans les protocoles soumis pour validation à la HAS et qui seront systématiquement examinés par le groupe ISPEP).

Il a donc pour objectif pragmatique de permettre une évaluation plus rapide par la HAS de la méthodologie proposée par les industriels et la réalisation d'études de bonne qualité, afin d'obtenir des résultats exploitables lors de la réinscription ou d'une réévaluation anticipée des produits concernés. En revanche, ce document ne donne pas de « recette toute prête », pouvant être appliquée quelle que soit la nature de la demande et doit être considéré comme une aide méthodologique. Il n'est pas un document opposable.

Ce document est articulé en deux parties principales. La première partie aborde les différents types d'études envisageables en fonction des objectifs des études tels que demandés par les institutionnels. La seconde partie porte plus spécifiquement sur les études épidémiologiques observationnelles (actuellement le type d'étude le plus souvent mis en œuvre dans ce contexte) et les points méthodologiques qu'il est indispensable de détailler et de documenter dans les protocoles soumis pour évaluation à la HAS, en distinguant médicament et dispositif médical.

Ce document n'abordera pas les études plus spécifiquement axées sur la tolérance d'un médicament, mission relevant plus particulièrement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (études basées sur les signaux de pharmaco-vigilance notamment) (6), tout comme les méta-analyses qui ne sont pas à proprement parler des « études » mais plus une démarche statistique permettant la synthèse des résultats de différentes études indépendantes, réalisées sur une problématique donnée.



## ***II. Le contexte réglementaire et les objectifs des études post-inscription***

De manière générale, le principe des études post-inscription est actuellement intégré au Code de la Sécurité Sociale (article R-163-18 pour les médicaments, article R-165-11-7 pour les dispositifs médicaux, article R-162-52-1 pour les actes).

Ces études peuvent être demandées par la Haute Autorité de Santé (Commission de la transparence et CNEDiMTS), le Comité économique des produits de santé (CEPS) et/ou la Direction générale de la santé (DGS).

Deux accords-cadres ont été signés par le CEPS, l'un avec les entreprises du médicament (Leem), l'autre avec les organisations professionnelles concernées par le dispositif médical (DM). Ils précisent notamment les modalités de suivi des nouveaux produits de santé en pratique médicale courante et concernent plus particulièrement les études post-inscription faisant l'objet d'une clause conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise.

### **A. Les études post-inscription sur les médicaments**

Dans le cadre du médicament, les demandes d'études post-inscription interviennent lors de l'inscription du médicament sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux ou des spécialités agréées aux collectivités et sont inscrites, lorsque la demande intervient à son niveau, dans les avis de la Commission de la transparence. Lorsqu'il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, la demande d'étude est reprise dans l'accord conventionnel que signe le CEPS avec les représentants des firmes pharmaceutiques.

Ces études ont pour but de répondre, pour la population française, à certaines questions qui persistent encore sur ces produits, en vue de leur réinscription ou d'une réévaluation anticipée, notamment du fait d'un doute sur la transposabilité<sup>4</sup> des résultats des essais cliniques à la pratique courante (7-10).

Ces problèmes de transposabilité peuvent survenir en raison d'interactions possibles entre les caractéristiques et l'environnement des patients et les effets attendus ou indésirables du produit, et aussi du fait d'un repérage difficile des patients, de prescriptions selon des modalités différentes de celles des essais (en termes de posologie, de rythme d'administration, de durée de traitement, etc.), d'une observance non optimale du traitement (11), d'une population cible attendue différente de celle incluse dans les essais (12,13) d'une différence entre les conditions de réalisation des essais et celles de la pratique clinique (14,15), etc.

Les principaux objectifs des études post-inscription sur les médicaments sont :

- de décrire le profil des médecins prescripteurs et des patients effectivement traités par un médicament donné (population rejointe), les conditions de mise sous traitement (indications, bilan clinique et paraclinique réalisés à l'instauration du traitement et lors du suivi...), les conditions d'utilisation des médicaments (posologie, durée de traitement, traitements associés, niveau d'observance...), permettant ainsi de vérifier le respect des indications de l'AMM et des recommandations officielles (champ du remboursement notamment) ;
- de mesurer, au niveau individuel, les bénéfices du médicament pour les patients en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie, de tolérance, ou encore, au niveau collectif, sa place dans la stratégie thérapeutique, son impact sur l'organisation des soins et son impact médico-économique, renseignant alors directement le Service médical rendu (SMR), incluant l'Intérêt de santé publique (ISP) de la spécialité et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR), tels qu'ils sont intégrés dans les avis de la Commission de la transparence de la HAS.

<sup>4</sup> La transposabilité des résultats des essais cliniques peut être définie comme la possibilité que les effets observés dans les essais cliniques sur la population de l'essai pour une intervention donnée reflètent les effets attendus en pratique clinique de cette intervention lorsqu'elle est appliquée à l'ensemble de la population d'intérêt.

Même si elles peuvent être communes<sup>[5]</sup>, ces études post-inscription doivent être différenciées des études demandées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) après l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), appelées alors « études post-AMM ». Ces dernières, inscrites dans les Plans de gestion des risques (PGR), ont pour objectif principal d'évaluer plus précisément la tolérance d'un médicament mais également, de plus en plus souvent, de vérifier le respect des indications de l'AMM.

## **B. Les études post-inscription sur les dispositifs médicaux et les actes associés**

Dans le cadre du dispositif médical, les demandes d'étude post-inscription interviennent lors de l'inscription du dispositif sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) et lors de certaines révisions de lignes génériques et sont inscrites dans les avis de la CNEDiMTS. En général, ces demandes d'études complémentaires font l'objet d'une clause conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise.

Les études post-inscription pour les dispositifs médicaux s'inscrivent dans un contexte particulier :

- la culture d'évaluation des DM selon les critères de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM) est relativement récente ;
- les courts cycles de vie des DM avec de fréquentes modifications incrémentales peuvent remettre en question la validité des résultats déjà obtenus avec des versions antérieures ;
- de plus, l'évaluation d'un DM est en général une évaluation du « couple » dispositif/opérateur et l'élaboration d'un protocole doit donc tenir compte de la courbe d'apprentissage des opérateurs, de l'expérience de l'équipe, du plateau technique, etc.

Les études post-inscription sur les dispositifs médicaux ont pour but de répondre, pour la population française, à certaines questions qui persistent encore sur ces produits, en vue de leur réinscription ou d'une réévaluation anticipée. Ces questions sont généralement de deux ordres :

- l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif dans la population cible n'est pas clairement démontrée : en effet, dans le cadre des dispositifs médicaux, même si la directive 2007/47/CE (1), entrée en vigueur à partir du mois de mars 2010, exige des données cliniques pour le marquage CE de certains dispositifs médicaux, il n'est pas rare que des données cliniques complémentaires soient nécessaires afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif concerné.
- la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante n'est pas assurée (16) : ces problèmes de transposabilité peuvent survenir en raison d'interactions possibles entre les caractéristiques et l'environnement des patients et les effets attendus ou les complications générées par le dispositif et la procédure, et aussi du fait d'un repérage difficile des patients, de modalités d'utilisation différentes par rapport à celles suivies dans les essais, en termes d'expérience des équipes, d'une observance non optimale, d'une population cible attendue différente de celle incluse dans les essais, d'une différence entre les conditions de réalisation des essais et celles de la pratique clinique, etc.

Ainsi, les principaux objectifs des études post-inscription sur les dispositifs médicaux sont :

- de décrire les caractéristiques des médecins utilisateurs et des patients chez lesquels le dispositif concerné est utilisé (population rejointe), les conditions d'utilisation du dispositif (indications, bilan clinique et paraclinique initial et effectué lors du suivi...), permettant ainsi de vérifier le respect des indications et des recommandations (champ du remboursement notamment) ;

---

5 Afin d'éviter les redondances, des relations régulières entre institutions (AFSSAPS, HAS, Ministère, CEPS...) permettent de mutualiser les éventuelles demandes de chacune d'entre-elles, de manière à permettre, le cas échéant, la réalisation d'une seule étude.

- de mesurer les bénéfices du dispositif pour les patients en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, les complications, ou encore la place du dispositif médical dans la stratégie thérapeutique et son impact sur l'organisation des soins et médico-économique.
- de confirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du dispositif dans la population cible. Dans ce cas, la demande d'étude explicite clairement la nécessité de mettre en place un essai clinique (17).

Ces études post-inscription doivent être différenciées des études d'utilisation intégrées dans un processus de surveillance après commercialisation (« post market surveillance ») qui pourraient être demandées par les organismes notifiés qui délivrent le certificat de marquage CE.

### ***III. Le Comité scientifique***

Dans tous les cas, quel que soit l'objectif, le type de produit de santé étudié et le type d'étude envisagé, un Comité scientifique (CS) doit être constitué par l'industriel et sa composition portée à la connaissance de la HAS. Ce Comité scientifique doit être :

- ▶ pluridisciplinaire et qualifié, incluant des experts de la pathologie étudiée et au moins un épidémiologiste ou un pharmaco-épidémiologiste ou un méthodologiste ou un biostatisticien. Il sera nécessaire parfois d'y associer un économiste de la santé (lorsque l'étude comporte un volet médico-économique ou d'impact sur l'organisation des soins), tout comme il conviendra, lorsque la qualité de vie sera un critère important à prendre en compte, de recourir à un expert qualifié dans ce domaine.
- ▶ indépendant : aucun de ses membres ne doit être salarié de l'entreprise finançant l'étude, ni de la CRO la réalisant, ni être membre des différentes Commissions de la HAS. L'industriel assure le recueil et la gestion des liens d'intérêt de chacun de ses membres.

Les principales missions du CS sont de rédiger et/ou valider le protocole de l'étude, le plan d'analyse statistique, ainsi que le rapport de résultats de l'étude. Par ailleurs, il doit valider toute modification apportée au protocole une fois l'étude mise en place. Par exemple, si des problèmes d'inclusion surviennent lors du déroulement de l'étude, le CS propose des moyens afin de pallier ces difficultés d'inclusion (recrutement de centres ou d'investigateurs supplémentaires, allongement de la période d'inclusion, augmentation du nombre de patients à inclure par investigateur, etc.) et valide les modifications apportées au protocole.

Il est important de noter que lorsqu'un protocole a été évalué par la HAS, toute modification apportée à ce protocole devra être portée à la connaissance de la HAS.

Ce Comité scientifique est différent du Comité d'évaluation des événements indésirables, chargé lui, plus spécifiquement, de valider les événements survenus dans le cadre de l'étude et d'évaluer l'imputabilité du produit de santé étudié (cf. paragraphe sur la tolérance). Enfin, il est de la responsabilité de l'industriel de publier les résultats des études ainsi réalisées, publication qui est encouragée par la HAS, et le CS doit en endosser le contenu scientifique.

## ***IV. Les différents types d'études « post-inscription » envisageables selon les objectifs poursuivis***

### **A. Premier objectif : Décrire les conditions d'utilisation d'un produit de santé**

#### **1. Les différents types d'études réalisables**

Pour décrire les conditions d'utilisation d'un produit de santé (médicament ou dispositif) en conditions réelles d'utilisation et en vérifier le bon usage, il est logique de recourir aux études observationnelles descriptives.

##### **❖ Les études transversales sans suivi des patients**

Lorsque l'objectif est de décrire les caractéristiques des patients et des conditions initiales de prescription, le plus souvent une étude transversale avec recueil de données à un instant donné peut être menée sans suivi ultérieur des patients. Il faudra s'assurer toutefois que les conditions de prise en charge des patients s'inscrivent dans un contexte relativement stable, afin que les résultats obtenus soient représentatifs de la prise en charge effective des patients. Dans le cas contraire, l'étude transversale pourra être répétée dans le temps afin de pouvoir décrire les changements intervenus ou un schéma d'étude avec suivi des patients (étude prospective) pourra être choisi.

##### **❖ Les études prospectives avec suivi des patients**

Lorsque des données de suivi sont nécessaires (par exemple si l'on veut connaître la durée de traitement, l'observance des patients, les complications reliées à l'acte associé au dispositif médical, les arrêts de traitement et leurs motifs, etc.), un recueil prospectif avec suivi des patients doit être réalisé. Les aspects méthodologiques importants à prendre en compte dans ce type d'étude sont développés dans le chapitre consacré aux études épidémiologiques observationnelles.

#### **2. Etudes sur bases de données *versus* études spécifiques**

Quand les données nécessaires sont directement disponibles à partir de bases de recueil déjà existantes, comme, dans le cas du médicament, la base de l'Assurance maladie (Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie : SNIIRAM), notamment son Echantillon général des bénéficiaires (EGB) ou les panels « commerciaux » appartenant à des sociétés privées ou, dans le cas du dispositif, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), il est intéressant d'y avoir recours.

Les bases de données SNIIRAM, véhiculent, par l'intermédiaire du PMSI, l'ensemble des informations médicales significatives, saisies par les médecins au cours des hospitalisations (codes diagnostiques en CIM10 – Classification internationale des maladies 10<sup>e</sup> version - du motif d'hospitalisation et des principaux antécédents des patients, les actes techniques réalisés...). Elles comportent également l'ensemble des informations se rapportant à la prise en charge des patients en médecine de ville : identification, en Code CIP – Code identifiant de présentation - , des médicaments avec leurs dates de prescription et de délivrance, identification des examens biologiques réalisés et des actes techniques des médecins. Ces bases de données comportent également l'identification des maladies chroniques, en code CIM10, sous réserve qu'elles soient prises en charge à 100 % par l'Assurance maladie dans le cadre d'une Affection de longue durée (ALD). *A contrario*, il ne faut pas surestimer la possibilité de recourir en routine à ces données pour réaliser des études post-inscription. D'une part, les informations cliniques ne sont pas, aujourd'hui, enregistrées dans ces bases ; d'autre part, leur exploitation statistique s'avère encore particulièrement complexe. Cette complexité est liée à la nature même du SNIIRAM puisque les informations qui le constituent n'ont pas été recueillies dans un objectif d'étude mais dans le but de suivre les prestations versées aux assurés et aux professionnels de santé. Leur architecture, leur contenu et les référentiels informatiques intègrent donc des contraintes de production et évoluent avec la législation. C'est la raison

pour laquelle, la capacité à réaliser des traitements statistiques fiables suppose d'être en mesure de connaître les modalités de gestion des dossiers de remboursement ainsi que les pratiques de saisie des informations par les techniciens des caisses et les professionnels de santé.

Enfin, il peut être tout à fait envisageable de répondre à la demande des institutionnels en combinant les sources de données, les bases de données et le recueil *ad-hoc*.

Dans le cas d'études prospectives, le recours à des cohortes et à des registres déjà existants est également encouragé (18). A ce sujet, le portail Epidémiologie - France<sup>6</sup> a pour objectif de recenser et de décrire le contenu des bases de données de santé et les cohortes existantes, privées et publiques en France.

### 3. Les principales informations recueillies

#### a) Pour les médicaments

- **Les caractéristiques des centres** (région d'implantation, type de centre, file active, etc.) et des **investigateurs** (spécialité, mode d'exercice, niveau d'activité, etc.) ;
- **les caractéristiques des patients traités** (données socio-démographiques, sur la pathologie, les comorbidités, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'indication et le motif de traitement, etc.) ;
- **les modalités de prescription** du médicament (posologie, durée de traitement par exemple) ;
- **l'observance**<sup>7</sup> (19-21) : l'observance peut être définie comme « le degré de concordance entre le comportement d'un individu et les prescriptions ou recommandations en termes de santé. » (22). L'efficacité d'un traitement est étroitement liée à l'observance du patient, laquelle dépend de multiples facteurs (médicaux, socio-culturels, etc.) (23,24).

Il n'existe pas de consensus encore bien établi sur la définition précise d'un patient observant et sur l'outil pour mesurer cette observance. Dans certaines pathologies, comme l'infection par le VIH ou la tuberculose, où des phénomènes de résistance au traitement peuvent apparaître très rapidement, il est souhaitable que les patients aient un taux d'observance le plus proche possible de 100 %. Classiquement, dans ce domaine, un patient est considéré comme observant s'il suit plus de 95 % des recommandations. Pour des pathologies moins graves, il semble raisonnable de penser qu'une observance moins bonne (non prise de quelques comprimés sur un mois par exemple) ne compromettra pas les effets du traitement, d'autant plus qu'ils ont une durée d'action prolongée.

Les méthodes de mesure de l'observance sont multiples (*blister* dit « intelligent », dénombrement des comprimés restants, analyse des renouvellements de prescription à partir de bases de données, carnet rempli par le patient, questionnaires tels que celui de Morisky ou de Girerd, etc.). Ces méthodes mesurent chacune des aspects différents et aucune ne possède toutes les propriétés idéales. Il peut donc être intéressant d'utiliser plusieurs méthodes différentes simultanément. Dans tous les cas, le protocole de l'étude devra préciser *a priori* le seuil retenu pour qualifier un patient observant et indiquer les méthodes de mesure qui seront utilisées. Les choix effectués devront être adaptés au contexte de l'étude et argumentés.

- **la tolérance** : les arrêts de traitement et leurs motifs, les événements indésirables (nature, délai de survenue, imputabilité par rapport à l'intervention étudiée, etc.), ainsi que leurs éventuelles complications.

6 Ce portail est né d'une collaboration entre l'Inserm – Institut thématique santé publique (ISP), la Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services (DGCIS) du Ministère de l'Economie et le Leem (Les Entreprises du Médicament). Il est consultable sur le site <http://epidemiologie-france.fr/>

7 D'autres termes ont été ou sont utilisés dans la littérature : compliance, adhésion thérapeutique et plus récemment persistance. L'observance est la traduction française du mot anglais « compliance » qui désigne le comportement du patient qui consiste à suivre parfaitement les recommandations médicales (traitement, régimes associés, styles de vie). Pourtant, ce terme anglo-saxon a été utilisé en français et désignait alors un comportement de santé par rapport à une norme médicale. Ce terme de « compliance », tel qu'il est utilisé en français, a été rejeté, afin de rompre avec le stéréotype du mauvais patient qui ne veut pas ou ne peut se soumettre aux prescriptions médicales (leur « désobéissance » est parfois rationnelle et fondée sur des données pertinentes). L'adhésion thérapeutique, quant à elle, est la partie « intériorisée » de l'observance, elle s'intéresse au point de vue du patient et relève des attitudes et des motivations des individus à se soigner. Il s'agit donc de deux dimensions complémentaires. Enfin, le terme de « persistance » est plus limité et désigne, le plus souvent, l'action du patient de poursuivre son traitement ou de renouveler son ordonnance pendant une certaine durée.

**b) Pour les dispositifs médicaux et les actes associés**

- **les caractéristiques des centres** (région d'implantation, type de centre, file active, etc.) et des **investigateurs** (spécialité, mode d'exercice, niveau d'activité et d'expérience, etc.) ;
- **les caractéristiques des patients traités** (données socio-démographiques, sur la pathologie, les comorbidités, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'indication et le motif de traitement, etc.) ;
- **les modalités d'utilisation** du dispositif : description de l'équipe (expérience), du plateau technique, des conditions de réalisation de l'acte associé au DM, type de dispositif implanté, éventuellement description des modalités de décision (comité multidisciplinaire par exemple à l'origine de la décision d'implantation) ;
- **l'observance** : le niveau d'observance peut être important à mesurer pour certains DM (oxygénothérapie, traitement nutritionnel, traitement antiagrégant en particulier après implantation de stents actifs, etc.). Parfois, la mesure de l'observance peut être approchée par la mesure du temps d'utilisation du DM, qui peut être intégrée à l'appareil lui-même. Dans tous les cas, le protocole de l'étude devra préciser *a priori* le seuil retenu pour qualifier un patient observant et indiquer les méthodes de mesure qui seront utilisées. Les choix effectués devront être adaptés au contexte de l'étude et argumentés.
- **Les complications liées à l'acte ou à l'implantation**, leurs conséquences (par exemple, explantation d'un dispositif médical implantable, arrêt d'utilisation, ...), les actes supplémentaires générés par ces complications, etc.

**B. Deuxième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur la morbi-mortalité des patients en conditions réelles d'utilisation**

Dans les trois quarts des cas, les demandes d'études « post-inscription » comportent, en plus d'un volet devant renseigner les conditions d'utilisation du médicament concerné, un volet sur le bénéfice, en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie pour le patient, en conditions réelles d'utilisation du produit de santé.

Dans le cas où l'objectif ne porterait que sur la détermination de cet impact, les conditions d'utilisation, évoquées dans le chapitre précédent, devraient être systématiquement documentées car elles représentent justement des déterminants de cet impact.

En théorie, pour déterminer cet impact en conditions réelles d'utilisation, les méthodes possibles utilisées sont celles des essais pragmatiques, de l'épidémiologie analytique ou de la modélisation (25-30). Les études menées devraient être comparatives, le choix du comparateur dépendant du contexte de l'étude, afin de faciliter l'interprétation des résultats (31).

L'évaluation de cet impact doit reposer sur des critères comme : mortalité<sup>8</sup>, morbidité, handicaps évités, amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé perçu par le patient. La modification d'un critère paraclinique (radiologique par exemple) ou d'un paramètre biologique (uricémie, glycémie, cholestérolémie, etc.) ne constitue pas un critère de jugement adéquat pour l'évaluation de l'impact en termes de morbi-mortalité car elle ne traduit pas forcément une amélioration de l'état de santé et/ou de la qualité de vie des patients.

8 Cependant, à l'exception des pathologies où les taux de mortalité sont élevés comme en réanimation ou en cancérologie par exemple, seules des études portant sur de larges échantillons permettent d'utiliser la mortalité comme critère de jugement principal.



## 1. Les différents types d'études réalisables

Pour répondre à la question de l'impact sur la morbi-mortalité des patients d'un produit de santé en conditions réelles d'utilisation, différents types d'études peuvent être proposés à la CT et à la CNEDiMTS : essai pragmatique, étude épidémiologique observationnelle comparative (étude de cohorte, étude cas-témoins, etc.), modélisation (32-36). Il n'existe aucune méthode parfaite, chacune présentant des avantages et des inconvénients. Aussi, le choix de la méthode doit être discuté et argumenté en fonction du contexte dans lequel s'inscrit l'étude (pathologie et produit de santé étudiés, contraintes administratives et réglementaires, etc.).

### ❖ Les essais pragmatiques

Les essais pragmatiques, qui prévoient une allocation aléatoire des stratégies thérapeutiques, ont pour objectif d'évaluer leur intérêt dans les conditions effectives dans lesquelles ils sont utilisés en pratique (37-49). Les sujets qui sont inclus dans l'essai pragmatique ne font pas l'objet de critères de sélection aussi stricts que dans l'essai explicatif « classique », leurs conditions de suivi sont plus proches de la pratique courante et, en général, les critères de jugement reposent sur la mortalité ou la morbidité (50-52).

### ❖ Les études épidémiologiques observationnelles

Dans les études épidémiologiques observationnelles, on ne fait, en théorie, qu'observer une population ou un phénomène sans intervenir, ou en intervenant le moins possible, sur leur évolution naturelle.

Les études à visée étiologique permettent de comparer des groupes de sujets traités aux sujets non traités (ou traités par une alternative), afin de mettre en évidence l'association entre le traitement considéré (médicament ou dispositif) et l'évolution de la pathologie. Elles semblent donc naturellement adaptées à la mesure de l'impact de morbi-mortalité ou de qualité de vie d'un médicament ou d'un dispositif en conditions réelles d'utilisation (53-55).

Parmi ces études, on peut distinguer :

- **les études de cohorte ou études « exposés/non exposés »**<sup>9</sup> (56) : ce sont des études dans lesquelles une population (une cohorte) est définie en fonction de la présence ou de l'absence d'un facteur (un traitement par exemple) susceptible d'influer sur la probabilité d'apparition d'une pathologie donnée ou d'un autre événement. La cohorte fait ensuite l'objet d'un suivi qui vise à déterminer si les personnes exposées au traitement présentent un risque différent (plus élevé ou plus faible) de présenter l'événement considéré. Ce type d'étude s'applique bien aux événements fréquents et permet l'estimation du risque relatif (RR) par comparaison interne des sujets exposés aux sujets non exposés. Des modèles multivariés pour ajuster sur les facteurs susceptibles d'être liés à la réponse sont utilisés pour rendre les groupes étudiés les plus comparables possibles.
- **les études « cas-témoin »** : elles reposent sur la constitution d'un groupe de sujets présentant la pathologie étudiée ou un tout autre état (les « cas ») et d'un groupe témoin de sujets indemnes de la maladie (les « témoins »), appariés sur un certain nombre de critères. La constitution du groupe témoin est un processus difficile ; en théorie, les témoins doivent être identiques aux cas, sauf pour la maladie. Le principe des études « cas-témoin » est de comparer la fréquence de l'exposition antérieure des sujets dans les deux groupes. Ce type d'étude est adapté dans les cas où la pathologie étudiée est rare et l'exposition fréquente. Ce type d'étude ne permet pas d'estimer le risque relatif (RR) de la maladie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés, mais donne une estimation de l'*odds ratio* (OR) qui est une approximation convenable du RR dans les cas où la pathologie est rare (<10 %) et lorsque la valeur du RR n'est pas trop élevée (<5).
- **les études cas-témoin nichées au sein d'une cohorte** (57,58) : dans ce type d'étude, les sujets des deux groupes (cas et témoins) sont extraits d'une cohorte définie antérieurement à l'étude. Les études cas-témoin nichées dans la cohorte permettent de réduire les biais de sélection lors du choix des

9 Un patient « exposé » est un patient ayant été traité par un médicament ou chez lequel a été utilisé un dispositif médical.

témoins, ainsi que les biais de mémorisation. Comparées aux cohortes, elles sont de réalisation relativement facile et permettent de réduire les coûts et la durée de l'étude. L'inconvénient majeur de ce type d'étude est la non représentativité potentielle de la population des sujets indemnes (à partir de laquelle seront tirés au sort les témoins) par rapport à la cohorte initiale, du fait de la survenue de décès ou de perdus de vue.

## ❖ Les autres types d'études épidémiologiques

Entre les essais cliniques randomisés et les études épidémiologiques, se situe un groupe d'études que l'on peut qualifier d'« intermédiaires ». Cependant, ces études répondent rarement aux questions posées par les autorités de santé et ne seront pas détaillées dans ce document.

- **Les études « ici-ailleurs »** permettent de comparer, au même moment, des groupes distincts géographiquement. Elles sont plus particulièrement réalisées lorsque l'on veut mesurer l'impact global d'une intervention (programmes d'intervention ou d'éducation à la santé) sur une population<sup>[10]</sup>.
- **Les études « avant-après »** sont des études qui comportent une mesure avant et une mesure après l'intervention à évaluer (un traitement médicamenteux ou un dispositif) sur un seul groupe de patients. Le niveau de preuve apporté par ces études est faible car elles sont entachées de biais dont le principal est le biais « historique » : un événement extérieur survenant entre les deux mesures (l'évolution spontanée de la pathologie, une modification de la prise en charge, etc.) vient s'ajouter au traitement ou au dispositif étudié et peut influencer les résultats.

## ❖ La modélisation

Un modèle est une représentation idéalisée et formalisée d'un phénomène réel. Il permet de simuler l'impact d'un ou plusieurs facteurs (les « entrées » dans le modèle ou « inputs ») sur l'ensemble des résultats attendus (les « sorties » du modèle ou « outputs »).

A partir des résultats des essais cliniques, un modèle prédictif du bénéfice absolu peut être construit, permettant l'estimation du nombre d'événements évités, au mieux dans le contexte d'une étude de cohorte lorsque celle-ci a été réalisée. Des prédictions ancillaires permettent ensuite de valider le modèle (59).

La modélisation reste un outil incontournable d'évaluation dans toutes les situations où il persiste de nombreuses incertitudes et où l'observation directe est difficile. Seule la modélisation permet alors d'estimer les paramètres auxquels on s'intéresse. Une telle situation se rencontre notamment lorsque l'on veut estimer les effets d'un médicament sur la morbi-mortalité pour des pathologies dont l'incidence est faible ou dont l'évolution naturelle se compte en dizaines d'années (diabète, hépatite C chronique par exemple, etc.). L'utilisation de modèles nécessite de disposer de données suffisantes afin de pouvoir préciser les « entrées ». Différents types de modèles ont été développés dans le domaine de la santé et peuvent être utilisés. Les plus fréquemment rencontrés sont les arbres de décision, en particulier les modèles de Markov utilisés notamment dans les pathologies chroniques nécessitant une évaluation à long terme.

Dans tous les cas, quel que soit le modèle, des analyses de sensibilité doivent être menées pour permettre d'évaluer si les écarts aux hypothèses fixées de manière arbitraire ou si les variations des paramètres dans des intervalles raisonnables peuvent remettre en cause les résultats principaux du modèle ou, au contraire, si ces résultats sont robustes. Le choix des paramètres à faire varier doit être argumenté et justifié, de même que l'intervalle de variation testé. Aussi, la validation des protocoles reposant sur une modélisation ne peut être effective qu'après obtention des résultats de ces analyses de sensibilité.

Quel que soit le choix du modèle, il convient dans tous les cas de le discuter et d'explicitier clairement le type de modèle retenu, modèle qui doit être adapté à la problématique étudiée.

Pour les études portant sur les DM, une des limites majeures concernant le recours actuel à la modélisation réside dans le fait que les données cliniques permettant d'alimenter le modèle sont encore très souvent

10 Dans cette famille, les essais clustérisés ou communautaires avec tirage au sort d'un groupe d'individus (école, village, département, etc....) portent généralement sur des effectifs importants et utilisent souvent la mortalité comme critère d'évaluation.



insuffisantes. *A contrario*, des modèles sont actuellement développés pour permettre de prendre en compte les différentes versions des DM et d'estimer le bénéfice apporté par les évolutions incrémentales.

## 2. Les études sur bases de données

Dans les études ayant recours aux bases de données, la porte d'entrée dans ces études peut être une pathologie (décrivant alors les différentes stratégies de prise en charge) ou un traitement particulier (ce type d'étude est très fréquemment mis en place dans le cadre des DM).

Un cas particulier est représenté par les registres qui répondent à une définition très précise : il s'agit de structures permanentes qui recueillent en continu et de façon exhaustive des données épidémiologiques nominatives concernant un problème de santé donné, provenant de différentes sources, dans une population bien définie.

La validité d'un registre repose sur les éléments clés suivants :

- L'exactitude du diagnostic du problème de santé concerné : la définition de la pathologie étudiée doit être précise et consensuelle. Le degré de certitude des cas doit être recueilli.
- La structure responsable du registre doit être stable et durable du fait de la permanence du registre.
- L'exhaustivité est indispensable et de multiples sources d'informations doivent être recoupées, un même cas devant être validé par au moins deux sources distinctes. Une source unique ne peut constituer un registre. C'est pourquoi l'identité des personnes incluses dans le registre est indispensable et permet de repérer les doublons.
- L'autorisation du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est indispensable, du fait du recueil de données nominatives.

## 3. Les principales informations recueillies

Les informations recueillies doivent reprendre celles relevées dans le cadre des études sur les conditions d'utilisation (caractéristiques des centres, des investigateurs, des patients, modalités d'utilisation du produit de santé, observance, tolérance des médicaments et complications intervenues lors de l'utilisation d'un DM) et, concernant plus particulièrement la mesure de l'impact en termes de morbi-mortalité, le recueil doit bien évidemment porter sur les événements étudiés.

### a) Pour les médicaments

Pour les médicaments, qui peuvent être à visée préventive, curative ou diagnostique, il sera donc important de recueillir tout au long du suivi des informations sur :

- **Les conditions d'utilisation** (cf. chapitre s'y rapportant) avec :
  - **les caractéristiques des centres** (région d'implantation, type de centre, file active, etc.) et des **investigateurs** (spécialité, mode d'exercice, niveau d'activité, etc.) ;
  - **les caractéristiques des patients traités** (données socio-démographiques, sur la pathologie, les comorbidités, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'indication et le motif de traitement, etc.) ;
  - **les modalités d'utilisation** du médicament (posologie, durée de traitement...).
- **L'observance, les arrêts de traitement et leurs motifs**, les **événements indésirables** (nature, délai de survenue, imputabilité par rapport à l'intervention étudiée, etc.).

La description des effets indésirables des traitements étudiés est toujours une question pertinente à renseigner, non seulement en termes de pharmacovigilance mais également parce qu'elle peut influencer directement l'observance au traitement et donc l'impact du traitement pour le patient.

Pour cela, il est donc nécessaire d'évaluer les risques d'une intervention en même temps que de déterminer son impact en termes de morbi-mortalité. Aussi, il est toujours utile de relever les effets indésirables des médicaments survenus chez les patients suivis dans le cadre de ces études, les arrêts de traitement définitifs ou temporaires, les modifications de posologie, etc., ainsi que les motifs à l'origine de ces changements. La mise en place d'un Comité indépendant d'évaluation des événements est encouragée. Ce Comité permettra notamment de valider les événements et d'évaluer au mieux la relation de cause à effet entre le traitement et l'événement indésirable (imputabilité). Ce Comité doit être différent du CS de l'étude.

L'apport de ces études sur la tolérance des médicaments reste toutefois modeste par rapport aux données issues de la pharmacovigilance classique ou aux plans de gestion des risques qui la renforcent.

- **la mortalité** (décès toutes causes et spécifiques à certaines étiologies), **la morbidité** (survenue de l'événement d'intérêt que l'on cherche à estimer : événements cardio-vasculaires, douleur, etc.), **la qualité de vie** (cf. chapitre correspondant) par le biais d'instruments multidimensionnels validés.
- **L'impact sur l'organisation des soins** (consultations, hospitalisation de jour, hospitalisation complète, durée de séjour, consommation associée de produits de santé, d'actes, etc.) **et l'impact médico-économique** (cf. chapitre correspondant)

**b) Pour les dispositifs et les actes associés**, qui regroupent des familles très hétérogènes (les DM peuvent être implantables ou non, actifs ou non, combinés à un médicament ou non), les variables à recueillir peuvent être de nature différente. Il sera donc important de recueillir tout au long du suivi des informations sur :

- **Les conditions d'utilisation** (cf. chapitre s'y rapportant) avec :
  - **les caractéristiques des centres** (région d'implantation, type de centre, file active, etc.) et des **investigateurs** (spécialité, mode d'exercice, niveau d'activité, etc.) ;
  - **les caractéristiques des patients traités** (données socio-démographiques, sur la pathologie, les comorbidités, les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'indication et le motif d'utilisation du DM, etc.) ;
  - **les modalités d'utilisation** du DM : type de DM et ses évolutions, fréquence d'emploi, durée, traitements associés avec posologie et durée de traitement (traitement antiagrégant pour les stents actifs par exemple, traitements antalgiques et anti-inflammatoires pour les acides hyaluroniques, etc...), procédure employée (traitement médical péri-procédure, durée, taux de succès technique, etc.), voie d'abord utilisée, plateau technique nécessaire, description de l'équipe (expérience) et du processus décisionnel éventuellement (existence ou non d'un Comité multidisciplinaire pré-implantation par exemple).
- **La mortalité** (décès toutes causes et spécifiques à certaines étiologies ou circonstances (par endofuite ou migration d'un stent intra-crânien par exemple) et **la morbidité** (il conviendra de relever l'événement d'intérêt que l'on cherche à éviter : événements cardiaques, accidents vasculaires cérébraux par exemple), **la qualité de vie** (cf. chapitre correspondant) **et le handicap** par le biais d'instruments validés.
- **Les complications et les risques** en distinguant les événements indésirables liés directement au DM et ceux qui sont en rapport avec la technique d'implantation ou opératoire et en détaillant, en fonction du type de dispositif, les défaillances mécaniques, les explantations, leur délai de survenue...

Le recueil des complications liées à la mise en place, à l'utilisation, au vieillissement de la technologie est en effet un élément incontournable des études post-inscription. En effet, la décision thérapeutique doit aussi prendre en compte les risques et les options thérapeutiques, en comparant les balances bénéfices/risques. Et les données de post-inscription, complétées par la matériovigilance, sont souvent les seules disponibles après la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

Pour cela, il est donc nécessaire d'évaluer les risques d'une intervention en même temps que de déterminer son impact en termes de morbi-mortalité. Aussi, il est toujours utile de relever les complications des dispositifs survenues chez les patients suivis dans le cadre de ces études, l'abandon, l'explantation ou le remplacement d'un dispositif au profit d'un autre dispositif ou d'un autre type de prise en charge, etc., ainsi que les motifs à l'origine de ces changements. La mise en place d'un Comité indépendant d'évaluation des événements est encouragée. Ce Comité permettra notamment de valider les événements et d'évaluer au mieux la relation de cause à effet entre le DM et l'événement indésirable (imputabilité). Ce Comité doit être différent du CS de l'étude.

- **L'impact sur l'organisation des soins** (consultations, hospitalisation de jour, hospitalisation complète, durée de séjour, consommation associée de produits de santé, d'actes, etc.) **et l'impact médico-économique (cf. chapitre correspondant).**

### C. Troisième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur la qualité de vie des patients

La détermination de l'impact d'un traitement (médicament ou dispositif) sur la qualité de vie des patients est d'autant plus importante à prendre en compte que, dans les pays industrialisés, les deux tiers du fardeau global de la maladie (toutes causes confondues) sont dus à une incapacité physique, mentale ou sociale alors qu'un tiers du fardeau seulement est imputable à la mortalité (60). Les données de qualité de vie peuvent être renseignées, en particulier dans le cas de pathologies mortelles (cancer, pathologies cardiovasculaires, etc.), dans les pathologies non mortelles mais sévères et invalidantes (surdité, asthme, pathologies cardiaques, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, maladie de Parkinson, etc.) et dans les pathologies peu graves mais qui peuvent avoir un impact important sur la vie quotidienne des patients (migraine, incontinence urinaire, etc.).

Les données sur la qualité de vie étant rarement recueillies en pratique médicale courante, elles imposent souvent une méthodologie de type prospectif (  tude de cohorte). La mesure de l'impact d'une stratégie thérapeutique sur la qualité de vie des patients ne devrait se faire que dans le cadre d'études comparatives, prévoyant un suivi suffisant des patients au regard de l'évolutivité de la pathologie concernée.

Les instruments de mesure de la qualité de vie recommandés sont des instruments multidimensionnels explorant, autant que possible, les conséquences du problème de santé dans les champs physiques (autonomie, capacités physiques), psychologiques (  motiv  t  , anxiété, dépression par exemple) et sociales (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel) (61). L'appréciation, par le patient, de son état somatique (symptômes liés à la pathologie, tolérance, douleur, etc.) peuvent constituer des éléments additionnels pertinents (résultats rapportés par le patient ou *Patient Reported Outcome* - PRO).

Ils doivent donc être clairement différenciés des instruments mesurant seulement une incapacité fonctionnelle (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ – pour les pathologies rhumatologiques, par exemple) et des instruments utilisés dans le cadre d'études médico-économiques (mesures d'utilité comme l'EQ-5D par exemple) ou d'autres mesures entrant dans le champ des « Patient Reported Outcomes » (PROs), comme l'acceptabilité ou la satisfaction des patients, etc.

Une des difficultés posées par l'évaluation de la qualité de vie réside dans le choix du ou des instrument(s) de mesure. Deux principaux types d'instruments de mesure sont disponibles : les instruments génériques élaborés à partir de questionnaires mis au point en population générale et les instruments spécifiques adaptés à un problème particulier (une pathologie ou une population donnée). Ces deux types d'instruments de mesure ne s'excluent pas et peuvent être associés selon l'objectif poursuivi. Par construction, les instruments spécifiques sont plus sensibles au changement que les instruments génériques et sont très utilisés dans les essais cliniques. Cependant, les instruments génériques, tels que le *Short-Form 36* (SF-36) ou la *World Health Organization Quality of Life Scale* (WoQol), permettent, par comparaison, d'apprécier le poids relatif de groupes de patients différents, sur des pathologies différentes ou dans des pays différents. De plus, les études post-inscription ayant pour objectif d'étudier des technologies de santé pour la population française, il est nécessaire de disposer d'instruments validés en français (la simple traduction d'instruments développés à l'étranger ne suffit pas, la validation transculturelle impliquant une validation linguistique et métrique). Dans tous les cas, le choix de l'instrument (ou des instruments utilisés) devra être justifié et les références concernant sa validation (62) (en français) devront être indiquées.

Par ailleurs, du fait des mesures multiples obtenues pour les instruments multidimensionnels, qui fournissent des scores pour différentes dimensions et sous-dimensions, le risque d'erreur de première espèce doit être contrôlé (63). Les mesures résumées ou agrégées peuvent également être utilisées mais avec précaution et sous réserve d'être validées. La problématique des données manquantes (sur tout ou partie d'un questionnaire) doit également être prise en compte (64).

De plus, certains biais sont plus spécifiques aux études portant sur la qualité de vie, comme le biais lié au phénomène d'apprentissage du sujet entre deux questionnaires, le biais lié à un changement dans le mode de recueil des données (au niveau du questionnaire ou de l'évaluateur) ou encore le biais de maturation. Ce

biais correspond à l'évolution naturelle de la qualité de vie des patients, indépendamment des événements extérieurs et de l'intervention étudiée et renforce donc la nécessité de mettre en place des études comparatives permettant d'isoler l'impact spécifique de l'intervention étudiée.

Au final, il est indispensable de rappeler que les instruments permettant de déterminer l'impact d'un médicament ou d'un dispositif médical sur la qualité de vie des patients doivent présenter des qualités suffisantes avant d'être utilisés : validité (ou pertinence), fidélité (ou précision), sensibilité au changement et applicabilité sont les éléments clés qui devront être vérifiés (65).

#### **D. Quatrième objectif : Mesurer l'impact d'un produit de santé sur l'organisation des soins et l'évaluation médico-économique**

Les études observationnelles comparatives et la modélisation sont des outils adaptés pour évaluer l'impact d'un produit de santé sur l'organisation des soins. Les études observationnelles non comparatives peuvent toutefois être utiles pour documenter les conditions de prise en charge des patients présentant une pathologie donnée ou traités par un médicament donné ou encore ayant reçu un dispositif, mais les informations recueillies, non comparatives, ne permettront pas de déterminer l'impact sur le système de soins.

Selon le contexte, la mesure de l'impact sur l'organisation des soins peut porter sur l'impact réel d'un médicament ou d'un dispositif sur le niveau de recours aux soins, la consommation de ressources ou encore les transferts entre prises en charge hospitalière et ambulatoire. Pourra être décrit l'impact sur :

- les différents modes de prise en charge tant à l'hôpital qu'en secteur ambulatoire : hospitalisations complètes, hospitalisations de jour, consultations de médecine générale ou spécialisées, soins à domicile (infirmières, hospitalisation à domicile, etc.), en termes de nombre de recours à chacun de ces postes, de report possible d'un poste à l'autre, ou d'une articulation différente entre ces différents postes, etc. ;
- les durées de séjour (en établissement hospitalier, en institution, etc.) ;
- le parcours de soins et la consommation des biens et des produits de santé : le nombre d'actes, les transports sanitaires, le nombre de prescriptions, le possible report de prescriptions, l'utilisation d'un produit de santé conditionnelle à l'obtention d'un matériel particulier (microscope en lumière bleue par exemple), ou à une structure particulière (plateau technique) etc. ;
- d'autres aspects encore : acceptabilité d'un produit de santé ou d'un acte associé par les professionnels de santé, par les patients, besoin de formation à l'utilisation du produit de santé, etc.

Ce recueil de données peut également constituer la base d'études médico-économiques, pouvant être demandées par la HAS, notamment dans le cadre des missions qui lui ont été conférées par la loi n°2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008 (66), en particulier sur l'évaluation économique des interventions de santé. Concernant les choix méthodologiques structurant l'évaluation économique en santé, il est recommandé de se reporter au document « L'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé. Principes et méthodes » « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » (67). Dans tous les cas, les options retenues (méthode d'évaluation économique, perspective, population d'analyse, interventions à comparer, horizon temporel, méthode d'actualisation, données mobilisées dans l'évaluation, etc.) dépendent de l'intervention étudiée et des données disponibles et devront être argumentées (68).

## ***V. Focus sur les études épidémiologiques observationnelles : points méthodologiques***

### **A. Représentativité/exhaustivité, données manquantes et sujets perdus de vue**

A côté du contrôle des biais - qui sera abordé en seconde partie - les points méthodologiques qu'il est crucial de prendre en compte, pour que les résultats des études soient exploitables, concernent la représentativité de l'échantillon de l'étude par rapport à l'ensemble de la population, la limitation des sujets perdus de vue ainsi que des données manquantes (69-79).

#### **1. Obtenir un échantillon représentatif ou assurer l'exhaustivité**

Lorsqu'elles reposent sur la sélection d'un échantillon de sujets, la représentativité de cet échantillon est un élément primordial dans les études épidémiologiques. Elle doit permettre de s'assurer que les patients recrutés dans l'étude sont représentatifs de l'ensemble des patients pris en charge en France. Cette représentativité peut être obtenue soit par tirage au sort des unités incluses dans l'étude (centres, médecins et/ou patients), soit par méthodes statistiques (quotas). Cette représentativité doit s'appliquer quel que soit le type d'études choisi, qu'il s'agisse d'études spécifiques ou d'études effectuées à partir de panels existants. Les résultats des études ayant utilisé des panels commerciaux, avec recours à des écrans complémentaires, ont montré qu'en pratique un tel système fonctionnait mal du fait d'un taux trop faible de participation des médecins.

Dans le cas où l'étude porte sur un échantillon de sujets, il est recommandé de mettre en place, parallèlement à l'étude, des registres de médecins et de patients afin de comparer les caractéristiques : les médecins ayant accepté à ceux ayant refusé de participer à l'étude, les médecins actifs à ceux n'ayant pas inclus de patients, les patients inclus dans l'étude à ceux vus en consultation. A chaque niveau, les motifs de non participation doivent être recueillis et décrits.

Dans certains cas, l'étude doit inclure tous les sujets sur lesquels se porte la problématique étudiée (c'est le cas des registres, qui doivent par ailleurs répondre à des critères précis), c'est alors l'exhaustivité qui doit être assurée. Par exemple, pour certaines maladies rares, il faudra vérifier que tous les services susceptibles de prendre en charge les patients atteints de la maladie ont été sollicités et que tous les patients de chaque service ont été inclus dans l'étude. L'exhaustivité doit être estimée par recoupement avec d'autres sources d'information.

#### **2. Limiter les sujets perdus de vue**

Il est impératif, dans les études épidémiologiques avec suivi des patients, de mettre en œuvre des procédures permettant de limiter le nombre de patients perdus de vue. Ce problème des perdus de vue est crucial, en particulier lorsque la durée de suivi est longue. Et les résultats d'étude ne sont pertinents et ne pourront être retenus que si le nombre de perdus de vue n'est pas trop important.

Concernant la mortalité, le statut vital des patients doit toujours être scrupuleusement recherché, auprès, s'il le faut, de l'état civil de la commune de naissance du patient ou par recoupement avec le registre national des causes de décès français (Inserm – Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)).

Des relances systématiques, facilitées par l'utilisation de logiciels adaptés, doivent être effectuées lors de la réalisation de l'étude selon un protocole préalablement défini.

Lors de l'analyse statistique, les patients perdus de vue devront être décrits et comparés aux patients non perdus de vue. Des analyses de sensibilité sur le critère principal de l'étude devront être menées, en considérant les patients perdus de vue comme des échecs.



### 3. Limiter les données manquantes

Un problème également crucial dans ce type d'étude est lié aux données manquantes (80). Il est toujours impératif de les limiter au maximum. En effet, dans ces études épidémiologiques, il est impossible d'écarter le fait que la donnée manquante ne soit pas informative.

Aussi, le protocole doit prévoir un contrôle-qualité adéquat des données, par exemple un programme de gestion des données avec envoi de requêtes informatiques automatiques vers les médecins en cas de données manquantes ou d'incohérence. Des vérifications sur site doivent être prévues afin de vérifier les informations recueillies, sur l'ensemble des dossiers ou, plus généralement, sur un échantillon tiré au sort.

Dans tous les cas, il faut décrire les caractéristiques des patients avec des données manquantes, en essayant si possible d'en préciser les raisons (perdus de vue, refus de répondre, censure, etc.) et de les comparer aux autres patients de l'étude.

A côté de ces mesures d'assurance qualité des données, le protocole doit également préciser comment ces données manquantes sont gérées (codage et prise en compte dans l'analyse statistique) : par exemple recodage des variables qualitatives avec une classe correspondant aux données manquantes (qui permet de calculer, par exemple, un *odds ratio* pour les patients présentant des données manquantes), mesures de remplacement des données manquantes. A ce propos, certaines procédures de remplacement ne sont pas conseillées car elles entraînent des estimations biaisées si les données manquantes sont informatives. Parmi ces méthodes déconseillées, on peut citer :

- la méthode de délétion-élimination des patients avec des données manquantes et analyse des données des seuls sujets avec données complètes ou encore analyse sur les données disponibles avec des effectifs qui varient selon la variable étudiée ;
- la méthode par imputation par la moyenne observée chez l'ensemble des sujets ;
- la méthode « Last Observed Carried Forward » (LOCF) : dans le cas de données longitudinales, la valeur manquante est remplacée par la dernière valeur mesurée. Dans certains cas, cette méthode peut entraîner des estimations biaisées et ne doit pas être utilisée de manière systématique. Par exemple, lorsqu'une pathologie est spontanément évolutive - dans le sens d'une aggravation - la méthode LOCF va surestimer l'effet du traitement.

En revanche, à ce jour, la méthode à privilégier est l'imputation multiple (81-83) maintenant proposée par les principaux logiciels utilisés en statistiques. Cette méthode ne modifie pas la puissance de l'étude. A partir des données incomplètes initialement observées, plusieurs jeux plausibles de données complètes sont générés : dans chaque jeu, chaque valeur manquante est imputée conditionnellement aux autres variables observées pour l'individu par un modèle de régression. Plusieurs valeurs sont donc disponibles pour chaque valeur manquante et la valeur imputée au final correspond à leur moyenne.

#### B. Limiter au mieux les différents biais et leur impact sur les résultats

Les biais rencontrés dans les études épidémiologiques sont nombreux et peuvent engendrer des interprétations erronées (84-87). Ils affectent la validité interne des études. Le challenge est alors de les repérer et de pouvoir déterminer en quoi et comment ils affectent les résultats. Ces biais sont généralement classés en trois catégories principales (les biais de sélection, les biais d'information et les biais de confusion) (88). L'importance de ces différents types de biais diffère selon le type de produit de santé étudié et le type d'études.

- **Les biais de sélection** (89-91) interviennent lors du choix des sujets de l'étude. Ils entraînent la non comparabilité initiale des groupes étudiés, notamment pour des facteurs pronostiques et les différences systématiques entre les groupes peuvent alors à elles seules expliquer les différences de résultats.

Afin de les limiter, il faut s'assurer que les sujets « exposés » et les sujets « non exposés » au facteur étudié (dans une étude de cohorte) ou que les « cas » et les « témoins » (dans une étude cas-témoins) sont comparables sur tous les paramètres importants (à l'exception de l'exposition dans l'étude de cohorte et de la pathologie dans l'étude cas-témoin).

Le biais de « déplétion des susceptibles » (92) est un phénomène au cours duquel les patients exposés à long terme présentent un risque moins élevé de présenter l'événement considéré. Ce type de biais soulève la question de l'inclusion des cas « prévalents » (c'est-à-dire déjà exposés au traitement) ou seulement des cas « incidents » dans les études (93). Ce point doit être discuté en fonction du contexte.

- **Les biais d'information** (appelés aussi biais d'observation, de classement ou de mesure) résultent d'une mauvaise détermination du niveau d'exposition (ou de l'état de santé des sujets étudiés). Ce type de biais se retrouve essentiellement dans les études post-inscription sur les médicaments.

Les études post-inscription sur les dispositifs médicaux portent essentiellement sur les DM implantables, contexte dans lequel le problème de l'exposition ou non au DM ne se pose pas. Parfois cependant, pour certains DM (oxygénothérapie, ventilation à pression positive continue (94) ou compléments nutritionnels par exemple), ce type de biais peut également se rencontrer.

Ces biais peuvent être « différentiels » lorsque les erreurs sur les informations recueillies affectent différemment les sujets « exposés » et les « non exposés » dans une étude de cohorte ou les « cas » et les « témoins » dans les études cas-témoins. La recherche, par exemple, de l'exposition au traitement chez les cas peut être conduite avec plus d'insistance que chez les témoins, ce qui entraîne une sous-estimation de l'exposition des témoins et une surestimation de la force de la relation entre exposition au traitement et maladie. Lorsque les erreurs sont « non différentielles », c'est-à-dire quand elles affectent de manière identique des cas et des témoins (ou des exposés et des non exposés dans les études de cohorte), elles tendent toujours à sous-estimer la force de l'association entre exposition et maladie. Il faut donc choisir des cas et des témoins (ou des exposés et des non exposés) dont la coopérativité, les capacités de mémorisation et le suivi médical sont *a priori* comparables. Il faut également que toutes les étapes de l'évaluation de l'exposition ou de l'état de santé soient conduites de manière identique chez les cas et les témoins (ou chez les exposés et les non exposés), les procédures doivent être standardisées et l'évaluation devra se faire à l'aveugle, notamment par le recours à un observateur externe : la personne qui évalue l'exposition doit ignorer l'état de santé des sujets (dans les études cas-témoins) ou la personne qui évalue l'état de santé des sujets doit ignorer leur exposition (dans les études exposés/non exposés).

Dans les biais de classement, le biais des personnes-temps immortelles (95-98) est un biais différentiel qui résulte de la définition adoptée pour qualifier l'exposition au traitement étudié : les personnes qui vont recevoir le traitement mais qui ne sont pas encore traitées sont prises en compte, à tort, en « exposées » pendant la période sans traitement. Cette période pendant laquelle les personnes exposées ne reçoivent pas le traitement est appelée « période immortelle ». Ce type de biais peut faire conclure à tort à un effet protecteur du traitement étudié. Une analyse statistique utilisant un modèle avec une variable « exposition » dépendante du temps peut être menée pour prendre en compte ce type de biais.

- Enfin, les **biais de confusion** sont dus à des facteurs qui modifient la relation entre la maladie et le traitement étudié au niveau de l'ensemble de la population. Contrairement aux biais de sélection et d'information, ils peuvent être pris en compte au moment de l'analyse statistique (99-107).

Le **biais d'indication** (ou biais de prescription) est un cas particulier de biais de confusion (108). Il est lié au fait qu'un médicament donné ou un certain type de dispositif est plus souvent prescrit ou proposé à des patients présentant un risque plus élevé (ou plus faible) de présenter l'événement étudié. Il aboutit donc à une estimation faussée de l'association entre la technologie de santé et l'évolution de la pathologie. Ce type de biais, fréquent en pharmaco-épidémiologie, est également très important à prendre en compte dans le domaine des DM dans lequel, le fait d'utiliser un DM plutôt qu'un autre ou plutôt qu'un traitement médical, repose sur des caractéristiques très particulières (du patient, du contexte, etc.).

Aussi, est-il nécessaire d'identifier *a priori* ces facteurs de confusion, de les sélectionner (le choix des facteurs de confusion doit reposer sur les données de la littérature et sur un raisonnement plus médical que statistique) et de les contrôler.

A cette dernière fin, différentes méthodes statistiques peuvent être utilisées (109-113) :

- tirage au sort de l'exposition à l'intervention étudiée où les sujets sont répartis de manière aléatoire dans les groupes exposés et non exposés. Cette méthode, pouvant être appliquée dans les essais pragmatiques, s'apparente à une expérimentation et est principalement utilisée en épidémiologie dans l'évaluation des méthodes de prévention.
- appariement des cas et des témoins : il consiste à s'assurer que la répartition des facteurs de confusion potentiels est la même entre les cas et les témoins, en faisant correspondre à chaque cas un ou plusieurs témoins. L'appariement devra être pris en compte lors de l'analyse statistique.

- stratification : cette méthode consiste à stratifier selon les différentes strates du facteur de confusion et de calculer pour chaque groupe considéré (exposé et non exposé) le risque moyen de présenter l'événement pondéré par les mêmes poids dans les deux groupes.
- ajustement par modèle de régression : les méthodes de régression sont utilisées lorsque l'on veut prendre en compte simultanément plusieurs facteurs de confusion ou étudier l'effet de variables quantitatives. L'utilisation d'un score de propension dans les cas où les facteurs d'ajustement sont nombreux est encouragée (114-131).
- d'autres méthodes permettent de comparer deux groupes de patients (utilisation d'une variable instrumentale notamment) (132-137), mais elles se basent sur des hypothèses qui sont rarement vérifiables et leur utilisation ne peut être actuellement privilégiée (138).
- par ailleurs, la restriction de l'analyse à un sous-échantillon est une méthode parfois encore utilisée et dans laquelle l'analyse statistique ne prend en compte qu'un sous-échantillon homogène de sujets inclus dans l'étude au prix d'une perte d'information et de puissance statistique. Au-delà de ces limites, cette méthode risque d'introduire un biais de sélection du fait de l'exclusion d'une partie de la population d'étude : les résultats portant sur ce sous-échantillon ne sont alors plus extrapolables à l'ensemble de la population étudiée.

Il faut souligner que toutes ces techniques statistiques ne permettent de prendre en compte que les facteurs de confusion connus. Cela présuppose donc que ces facteurs de confusion soient également correctement mesurés au cours de l'étude.

## ***VI. Plan d'analyse statistique et rapport de résultats***

### **A. Plan d'analyse statistique**

Le plan d'analyse fait partie intégrante du protocole d'étude post-inscription. Cependant, il est possible de n'en décrire que les grandes lignes ; un plan d'analyse plus détaillé peut être soumis à la HAS dans un deuxième temps.

De façon générale, il doit indiquer de quelle manière seront traitées les données recueillies au cours de l'étude afin de pouvoir répondre à la (aux) question(s) posée(s) et doit donc indiquer le modèle statistique utilisé pour chaque objectif (primaire et secondaire).

Il est important, afin que ce plan puisse être reproduit de nouveau si nécessaire, que les définitions et les seuils utilisés pour l'étude soient rappelés.

Il doit proposer une méthode de calcul des variances adaptée au plan d'échantillonnage et doit également prévoir des méthodes de redressement en cas d'échantillon non représentatif.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, il doit également expliciter comment seront traités les données manquantes et les sujets perdus de vue, en précisant les méthodes d'imputation utilisées et en prévoyant des analyses de sensibilité.

Concernant les biais, le plan d'analyse doit notamment indiquer les facteurs de confusion pris en compte (en précisant les motifs ayant guidé ce choix), ainsi que les méthodes d'ajustement utilisées pour prendre en compte ces facteurs confondants.

En fonction du contexte, la recherche d'un effet centre doit être prévue, particulièrement dans le cadre des dispositifs médicaux. Dans certains cas également, le plan d'analyse comprendra une recherche des facteurs prédictifs de l'événement considéré.

Les différents tests utilisés (paramétriques ou non paramétriques, unilatéral ou bilatéral, etc.) devront être spécifiés, tout comme le risque de première espèce et la puissance de l'étude.

Les types de logiciel utilisés devront être indiqués.



## B. Rapport de résultats

Pour les études épidémiologiques observationnelles, le rapport de résultats soumis à la HAS ne doit pas être seulement un rapport statistique : une synthèse des résultats devra être présentée et chaque question posée par les autorités devra faire l'objet d'un chapitre nettement individualisé.

Par ailleurs, il conviendrait de mettre en perspective les résultats obtenus, par une analyse de la littérature, en particulier les résultats d'autres études épidémiologiques ou des essais cliniques réalisés sur la même problématique (139).

L'ossature générale du rapport de résultats pourrait être la suivante :

- Introduction avec rappel de la problématique
- Rappel du protocole de l'étude
- Description des différentes « unités » de l'étude : centres, investigateurs et patients
  - Nombre de centres et d'investigateurs contactés, ayant accepté de participer et ayant été actifs, c'est-à-dire ayant inclus au moins un patient
  - Description des centres selon leurs principales caractéristiques : nombre de centres, région d'implantation, niveau d'activité, type de centre (public/privé, Centre hospitalier universitaire - CHU, Centre hospitalier régional - CHR, cliniques privées, etc.)
  - Description des investigateurs selon leurs principales caractéristiques : nombre d'investigateurs, spécialité, lieu d'exercice, nombre d'actes réalisés, données socio-démographiques, etc.
  - Description de la population de l'étude :
    - nombre de patients inclus et non inclus (avec motifs de non inclusion) ;
    - à chaque visite de suivi : nombre de patients présents et nombre de patients perdus de vue ;
    - description des patients selon leurs principales caractéristiques et les caractéristiques liées à la pathologie étudiée : données socio-démographiques, antécédents médicaux et chirurgicaux, ancienneté du diagnostic, stade de sévérité de la maladie, traitements antérieurs, etc.
- Analyse de la représentativité des centres, des investigateurs et des patients
  - Comparaison à l'aide des registres (centres, investigateurs et patients) mis en place pour l'étude
  - Comparaison des centres et des investigateurs selon qu'ils ont été sollicités pour l'étude, qu'ils ont accepté de participer et qu'ils ont inclus au moins un patient
  - Comparaison des centres et des investigateurs à des données au niveau national
  - Comparaison des patients inclus dans l'étude à d'autres populations de patients « similaires », inclus dans d'autres études épidémiologiques.
- Chapitres consacrés aux différentes questions posées :
  - Conditions d'utilisation : si l'étude porte sur le respect des indications de l'AMM ou des conditions de remboursement, chaque critère de « bon usage » doit être décrit séparément et une analyse globale du « bon usage » devra être menée, en tenant compte de l'ensemble des critères retenus
  - Impact sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le handicap : les résultats devront porter dans un premier temps sur la totalité de l'échantillon et, si nécessaire, dans un deuxième temps sur une(des) sous-population(s) particulières (par exemple, les patients pour lesquels les indications ont été respectées, pour lesquels l'observance est considérée comme acceptable, dont les caractéristiques sont proches de celles des patients inclus dans les essais, etc.) *versus* les autres patients
  - Impact sur l'organisation des soins et impact médico-économique.
- Analyse de la qualité de l'étude, en particulier :
  - description des patients présentant des données manquantes sur les principales variables recueillies et comparaison avec les patients pour lesquels ces données sont renseignées

- description des patients perdus de vue sur les principales variables recueillies et comparaison avec les patients non perdus de vue.
- Discussion, notamment sur :
  - Les limites de l'étude, en insistant sur les principaux biais et leur impact potentiel sur les résultats
  - Les résultats d'autres études (essais et études épidémiologiques).

## VII. Discussion

La particularité des études post-inscription est qu'elles sont réalisées par les industriels à la demande des autorités de santé, après la mise à disposition des médicaments ou des dispositifs médicaux. Elles doivent être différenciées des études mises en place également par les industriels à leur propre initiative.

Les membres du Comité scientifique, du Comité d'évaluation des événements indésirables et les investigateurs des études post-inscription sont donc rémunérés par les industriels. Afin d'éviter toute suspicion sur la qualité de ces études observationnelles, le protocole doit être soumis à la HAS qui vérifie son adéquation avec les objectifs de la demande, assure un suivi de l'état d'avancement de ces études et expertise également les rapports de résultats. Par ailleurs, la publication des résultats de ces études est fortement encouragée. Il peut être souligné que lorsque des résultats sont disponibles sur un produit de santé au moment de sa réinscription ou d'une réévaluation anticipée, l'avis émanant de la Commission compétente et qui est rendu public, inclut toujours l'avis du groupe ISPEP sur les résultats de ces études.

Ce document n'avait pas pour objectif de discuter des problématiques rencontrées sur le terrain lors de la réalisation des études post-inscription (140). Cependant, la HAS souhaiterait encourager les médecins à participer aux études demandées par les autorités de santé (études post-inscription ou études post-AMM notamment). En effet, il est primordial pour le suivi à long terme des produits de santé de pouvoir continuer de disposer, après leur mise à disposition sur le marché français, de données de qualité, en conditions réelles d'utilisation.

La réponse à la demande de la HAS peut être envisagée *via* la mise en place d'études européennes, voire internationales, mais elle doit tenir compte de la nécessité pour les Commissions en charge de l'évaluation des produits de santé mis à disposition dans le contexte français, de pouvoir disposer d'informations au niveau national et en conditions réelles d'utilisation sur ces produits. Aussi, est-il nécessaire de s'assurer que ces études internationales portent sur un nombre suffisant de patients français afin que les résultats obtenus pour la France soient exploitables.

Les industriels peuvent être confrontés à des difficultés particulières :

- demande de données sur une stratégie thérapeutique et non spécifiquement sur un produit de santé en particulier ;
- demandes d'études rapprochées dans le temps sur différents produits ayant la même indication et pouvant générer un problème de « compétition » dans le recrutement des centres, des investigateurs et des patients ;
- entreprise de petite taille, en particulier dans le domaine des dispositifs médicaux, n'ayant pas les moyens humains et financiers nécessaires à la réalisation de l'étude demandée.

Dans ces situations, plusieurs solutions peuvent être envisagées : mise en place d'un partenariat public/privé (141) - dans certains cas, un cofinancement public peut être recherché, collaboration éventuelle des différents industriels impliqués, sur la base d'un même protocole et d'une organisation centralisée de l'étude sur le terrain (par exemple une CRO unique), implication possible des sociétés savantes, etc. En ce qui concerne les actes, la difficulté est de déterminer qui sera l'effecteur de l'étude, quel sera son financement, qui sera responsable de l'exploitation des données (...). Dans ce cas, le recours au partenariat public/privé et/ou aux sociétés savantes peut être envisagé.

Concernant la mesure de l'impact (de morbi-mortalité, de qualité de vie ou encore d'impact médico-économique), les études mises en place devraient être comparatives, permettant ainsi de s'affranchir d'un certain nombre de biais. Jusqu'à présent, trop souvent, les études d'impact consistaient en un suivi de cohorte de patients traités par un produit donné, rendant l'interprétation des résultats très difficile, voire impossible. Aussi, la réalisation d'études comparatives, dans ce contexte, est grandement encouragée.

Il est nécessaire de recueillir, tout au long de la « vie » d'un produit de santé, des informations sur son efficacité, sa tolérance, son utilisation et son impact en termes individuel et collectif, en conditions expérimentales mais également en conditions réelles d'utilisation (142-144). Différents types d'études, de l'essai clinique randomisé à la modélisation, sont envisageables. Ces méthodologies sont donc

complémentaires (145-148) ; elles permettent de répondre à des questions différentes et comportent toutes des avantages et des limites (149-156).

## ***VIII. Conclusion***

Pour répondre aux demandes des autorités de santé dans le cadre des études post-inscription, il n'existe pas de méthode parfaite et les avantages et limites de chacune d'entre elles doivent être mis en balance en fonction des objectifs de la demande, du contexte (fréquence et caractéristiques de la pathologie concernée, des traitements étudiés, de la prise en charge, etc.) et de leur faisabilité.

L'impact populationnel attendu en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être correctement évalué que dans le cadre d'études comparatives. Il est primordial, dans le protocole, de justifier les choix effectués (type d'études envisagé, critères retenus, durée de suivi, type d'analyse statistique, etc.), de référencer les différentes hypothèses retenues et de décrire de manière détaillée les différents biais qui peuvent être attendus, ainsi que leur impact potentiel sur les résultats.

Pour chaque étude entreprise, un Comité scientifique doit être nommé et pourra guider les industriels sur la conception et la planification de l'étude, sur le choix de la méthodologie (schéma de l'étude, critères de jugement, instruments de mesure, etc.), sur le contenu des questionnaires utilisés, sur les méthodes et le plan d'analyse statistique, ainsi que sur l'interprétation des résultats. Aussi, ce comité doit-il être multidisciplinaire et réunir des personnes qualifiées issues des différents domaines pouvant être impliqués (experts cliniciens, biostatisticiens, épidémiologistes, économistes, spécialistes de santé publique, etc.).

Par ailleurs, si les principes généraux de méthodologie de l'évaluation sont similaires quels que soient les types de produits de santé considérés (médicaments ou dispositifs) (157-161), l'évaluation du dispositif médical présente un certain nombre de spécificités qui doivent être prises en compte, par les différents acteurs, de la conception à l'interprétation des résultats (162-164). En ce qui concerne les actes, des solutions sont envisageables pour pallier les difficultés organisationnelles du suivi des patients, et le développement de recommandations méthodologiques internationales (165) devrait favoriser leur évaluation.

## ***Mementum***

Les recommandations STROBE (*The STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) (cf. annexe 2) peuvent être consultées pour avoir l'exhaustivité des points à faire figurer dans le protocole de l'étude et les éléments importants à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

- Mettre en place un Comité scientifique qualifié, multidisciplinaire
- Mettre en place un Comité indépendant d'évaluation des événements indésirables
- Justifier les choix effectués (type d'étude envisagé, critères retenus, durée de suivi, type d'analyse statistique, etc.) et référencer les différentes hypothèses retenues, en particulier celles mises en œuvre pour le calcul du nombre de sujets nécessaire
- Privilégier les études comparatives pour la mesure de l'impact en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie et pour les études médico-économiques
- Justifier le calcul du nombre de sujets nécessaire
- Définir clairement la population de l'étude en précisant les critères d'inclusion, de non inclusion et les motifs de non inclusion des médecins et des patients dans l'étude
- Définir clairement les objectifs de l'étude, les variables recueillies, la fréquence et la durée du suivi
- Utiliser des instruments multidimensionnels, validés pour la mesure de la qualité de vie et du handicap
- Documenter au mieux la représentativité des centres, des investigateurs et des patients inclus dans l'étude par la mise en place de registres
- Limiter au maximum les patients perdus de vue et les données manquantes par un monitoring adéquat et suffisant des données (avec notamment une recherche active du statut vital des patients)
- Décrire les méthodes d'analyse statistique mises en œuvre, incluant celles utilisées pour contrôler les biais de confusion dans le cas d'études observationnelles et indiquer comment les données manquantes et les perdus de vue seront pris en compte
- Décrire de manière détaillée les différents biais qui peuvent être attendus, ainsi que leur impact potentiel sur les résultats
- Lors de l'analyse statistique, comparer, pour étayer la représentativité, les caractéristiques des investigateurs participants aux non participants (les comparer également à l'échelon national) et celles des patients inclus aux patients non inclus dans l'étude et comparer les caractéristiques des patients selon leur statut (perdus de vue, ou non, données manquantes ou non concernant les principales variables d'intérêt)
- Publier les résultats des études post-inscription.

## ANNEXE 1. Critères d'évaluation des protocoles d'étude post-inscription utilisés en pratique

|   |
|---|
| <b>1. PERTINENCE DU PROTOCOLE</b>   |
| - Objectif général adéquat  |
| - Objectifs spécifiques adéquats  |
| - Type d'étude : étiologique ou de mesure d'impact  |
| <b>2. QUALITE DU PROTOCOLE</b>  |
| ▪ <b>Il y a un véritable protocole</b>  |
| - Revue de la littérature   |
| - Choix de la méthodologie expliqué   |
| - Critère principal défini  |
| - Taille d'échantillon justifiée  |
| - Source des données bien identifiée  |
| - Instruments de mesure identifiés et justifiés   |
| - Principes de l'analyse fournis  |
| - Questionnaires adéquats   |
| ▪ <b>Les biais sont discutés et contrôlés de façon convaincante</b>   |
| - Biais de sélection  |
| - Biais de confusion  |
| - Biais d'information non différentiels et différentiels  |
| - Interprétation des résultats envisagée  |
| ▪ <b>Faisabilité de l'étude (au vu des éléments fournis)</b>  |
| <b>3. QUALITE DE L'EQUIPE</b> : existence d'un Comité scientifique pluridisciplinaire avec des personnes qualifiées |

## ANNEXE 2. The STROBE statement: checklist of items that should be addressed in reports of observational studies

|                              | Item number | Recommendation   |
|------------------------------|-------------|--|
| Title and abstract           | 1           | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract<br>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found  |
| Introduction                 |             |  |
| Background/rationale         | 2           | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported   |
| Objectives                   | 3           | State specific objectives, including any prespecified hypotheses   |
| Methods                      |             |  |
| Study design                 | 4           | Present key elements of study design early in the paper  |
| Setting                      | 5           | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection  |
| Participants                 | 6           | (a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up<br>Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls<br>Cross sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants<br>(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed<br>Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case |
| Variables                    | 7           | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable   |
| Data sources/<br>measurement | 8*          | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group   |
| Bias                         | 9           | Describe any efforts to address potential sources of bias  |
| Study size                   | 10          | Explain how the study size was arrived at  |
| Quantitative variables       | 11          | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why   |
| Statistical methods          | 12          | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding<br>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions<br>(c) Explain how missing data were addressed<br>(d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed<br>Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed<br>Cross sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy<br>(e) Describe any sensitivity analyses  |

|                   |     |  |
|-------------------|-----|--|
| Results           |     |  |
| Participants      | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed<br>(b) Give reasons for non-participation at each stage<br>(c) Consider use of a flow diagram            |
| Descriptive data  | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders<br>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest<br>(c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg average and total amount) |
| Outcome data      | 15* | Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time<br>Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure<br>Cross sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures  |
| Main results      | 16  | (a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed<br>(b) Give reasons for non-participation at each stage<br>(c) Consider use of a flow diagram    |
| Other analyses    | 17  | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses   |
| Discussion        |     |  |
| Key results       | 18  | Summarise key results with reference to study objectives   |
| Limitations       | 19  | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias   |
| Interpretation    | 20  | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence   |
| Generalisability  | 21  | Discuss the generalisability (external validity) of the study results  |
| Other information |     |  |
| Funding           | 22  | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based  |

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross sectional studies.

The STROBE checklist is best used in conjunction with the explanation and elaboration article. This article and separate versions of the checklist for cohort, case-control, and cross sectional studies are available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Von Elm E, Egger M, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806-8 (3).



## ANNEXE 3. Recherche documentaire - Bibliographie

L'objectif de la recherche documentaire a été d'identifier les publications les plus pertinentes.

Pour cela, les revues suivantes ont été exploitées de façon systématique : *Journal of Epidemiology and Community Health*, *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *Journal of Clinical Epidemiology*, Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, *American Journal of Epidemiology*, *Statistics in Medicine*, *JAMA*, *BMJ*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*.

En complément les bibliographies des articles ainsi identifiés ont été exploitées.

1. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides. Journal Officiel Union Européenne 2007;L247:21-55.
2. Association des épidémiologistes de langue française, Association pour le développement des études et recherches en épidémiologie sur la santé au travail, Association pour l'étude de l'épidémiologie des maladies animales, Association pour le développement de l'épidémiologie de terrain. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie (version France 2007). Bordeaux: ADELFI; 2007. <http://adelfi.isped.u-bordeaux2.fr/LinkClick.aspx?fileticket=BHPxc8bulII%3d&tabid=534>
3. Von Elm E, Egger M, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335(7624):806-8.
4. GRACE Initiative. Grace principles. Good ReseArch for Comparative Effectiveness 2010. <[www.graceprinciples.org](http://www.graceprinciples.org)> [consulté en 05/2011].
5. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, European Medicines Agency. Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology 2011. <[http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/ENCePPGuideofMethStandardsinPE.pdf)> [consulté en 06/2011].
6. European Commission. Volume 9A of the rules governing medicinal products in the European Union. Guidelines on pharmacovigilance for medicinal products for human use. Luxembourg: European Commission; 2008. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a\\_09-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf)
7. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):86-92.
8. Bajard A, Chabaud S, Pérol D, Boissel JP, Nony P. Revisiting the level of evidence in randomized controlled clinical trials: a simulation approach. *Contemp Clin Trials* 2009;30(5):400-10.
9. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365(9453):82-93.
10. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359(9300):57-61.
11. Epstein LH. The direct effects of compliance on health outcome. *Health Psychol* 1984;3(4):385-93.
12. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006;296(11):1377-84.



- 
13. Zarin DA, Young JL, West JC. Challenges to evidence-based medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40(1):27-35.
14. Hawe P, Shiell A, Riley T. Complex interventions: how "out of control" can a randomised controlled trial be? *BMJ* 2004;328(7455):1561-3.
15. McMahon AD. Observation and experiment with the efficacy of drugs: a warning example from a cohort of nonsteroidal anti-inflammatory and ulcer-healing drug users. *Am J Epidemiol* 2001;154(6):557-62.
16. Calvert M, Wood J, Freemantle N. Designing "Real-World" trials to meet the needs of health policy makers at marketing authorization. *J Clin Epidemiol* 2011;64(7):711-7.
17. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.
18. Boyer P, Boutron I, Ravaud P. Scientific production and impact of national registers. The example of orthopaedic national registers. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(7):858-63.
19. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
20. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? [éditorial]. *Rev Mal Respir* 2005;22(1 Pt 1):31-4.
21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
22. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
23. Mitka M. Improving medication adherence promises great payback, but poses tough challenge. *JAMA* 2010;303(9):825.
24. National Coordinating Centre for the Service Delivery and Organisation. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Southampton: NCCSDO; 2005. <http://www.sdo.nihr.ac.uk/files/project/76-final-report.pdf>
25. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, *et al.* *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Editions INSERM; 1993.
26. Strom BL. Methodologic challenges to studying patient safety and comparative effectiveness. *Med Care* 2007;45(10 Suppl 2):S13-S15.
27. Tarwater PM, Mellors J, Gore ME, Margolick JB, Phair J, Detels R, *et al.* Methods to assess population effectiveness of therapies in human immunodeficiency virus incident and prevalent cohorts. *Am J Epidemiol* 2001;154(7):675-81.
28. The International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank. Handbook on impact evaluation. Quantitative methods and practices. Washington: The World Bank; 2010.
29. Cousens S, Hargreaves J, Bonell C, Armstrong B, Thomas J, Kirkwood BR, *et al.* Alternatives to randomisation in the evaluation of public-health interventions: statistical analysis and causal inference. *J Epidemiol Community Health* 2011;65(7):576-81.
30. Rubin DB. For objective causal inference, design trumps analysis. *Ann Appl Stat* 2008;2(3):808-40.
31. American Educational Research Association. Estimating causal effects using experimental and observational designs. Washington: AERA; 2007. [http://www.aera.net/uploadedFiles/Publications/Books/Estimating\\_Causal\\_Effects/Causal%20Effects.pdf](http://www.aera.net/uploadedFiles/Publications/Books/Estimating_Causal_Effects/Causal%20Effects.pdf)

- 
32. De Vreese L, Campaner R, Longworth F, Williamson J, Russo F. Pluralism in the philosophy of causation. *Philosophica* 2006;77(1).
33. Concato J, Lawler EV, Lew RA, Gaziano JM, Aslan M, Huang GD. Observational methods in comparative effectiveness research. *Am J Med* 2010;123(12 Suppl 1):e16-e23.
34. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(2):143-56.
35. Deeks JJ, Dinnes J, d'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, *et al*. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7(27).
36. Schmoor C, Caputo A, Schumacher M. Evidence from nonrandomized studies: a case study on the estimation of causal effects. *Am J Epidemiol* 2008;167(9):1120-9.
37. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316(7127):285.
38. Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques. Théorie, pratique et critique. 4è ed rev et augm.* Flammarion Médecine Sciences: 2006.
39. Califf RM, Woodlief LH. Pragmatic and mechanistic trials. *Eur Heart J* 1997;18(3):367-70.
40. Resch KL. Pragmatic randomised controlled trials for complex therapies. *Forsch Komplementarmed* 1998;5(Suppl 1):136-9.
41. Glasgow RE, Magid DJ, Beck A, Ritzwoller D, Estabrooks PA. Practical clinical trials for translating research to practice. Design and measurement recommendations. *Med Care* 2005;43(6):551-7.
42. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, *et al*. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:28.
43. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials: guides to better patient care? [comment]. *N Engl J Med* 2011;364(18):1685-7.
44. Whittaker K, Sutton C, Burton C. Pragmatic randomised controlled trials in parenting research: the issue of intention to treat. *J Epidemiol Community Health* 2006;60(10):858-64.
45. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, *et al*. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.
46. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967;20(8):637-48.
47. Lieberman JA, Stroup TS. Guest editors' introduction: what can large pragmatic clinical trials do for public mental health care? *Schizophr Bull* 2003;29(1):1-6.
48. MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther Med* 2004;12(2-3):136-40.
49. Silverman WA. Sample size, representativeness, and credibility in pragmatic neonatal trials. *Am J Perinatol* 1987;4(2):129-30.
50. Relton C, Torgerson D, O'Cathain A, Nicholl J. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the "cohort multiple randomised controlled trial" design. *BMJ* 2010;340:c1066.
51. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials. Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290(12):1624-32.
52. Roland M, Torgerson D. What outcomes should be measured? *BMJ* 1998;317(7165):1075.
53. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report. Part III. *Value Health* 2009;12(8):1062-73.
54. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158(9):915-20.

- 
55. Rubin DB. The design *versus* the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007;26(1):20-36.
56. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359(9303):341-5.
57. Cologne JB, Sharp GB, Neriishi K, Verkasalo PK, Land CE, Nakachi K. Improving the efficiency of nested case-control studies of interaction by selecting controls using counter matching on exposure. *Int J Epidemiol* 2004;33(3):485-92.
58. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330(7504):1366.
59. Boissel JP, Cucherat M, Nony P, Dronne MA, Kassaï B, Chabaud S. Modélisation numérique et simulation : nouvelles applications en pharmacologie. *Thérapie* 2005;60(1):1-15.
60. Harvard School of Public Health, World Health Organization, World Bank. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press; 1996.
61. Leplège A, Coste J. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications. Paris: Editions Estem; 2001.
62. Falissard B. Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique. Paris: Masson; 2001.
63. Mesbah M, Cole BF, Ting Lee ML. Statistical methods for quality of life studies. Design, measurements and analysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002.
64. Sales AE, Plomondon ME, Magid DJ, Spertus JA, Rumsfeld JS. Assessing response bias from missing quality of life data: the Heckman method. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:49.
65. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford: Oxford University Press; 2003.
66. Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008. *Journal Officiel* 2007;21 décembre.
67. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
68. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006;15(12):1295-310.
69. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
70. Strom BL. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
71. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G. Epidémiologie. Méthodes et pratique. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1993.
72. Sedgwick P. Observational study design II. *BMJ* 2011;342:d1903.
73. Claudot F, Fresson J, Coudane H, Guillemin F, Demoré B, Alla F. Recherche en épidémiologie clinique : quelles règles appliquer ? *Rev Epidemiol Sante Publ* 2008;56(1):63-70.
74. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. London: Little, Brown and Co; 1987.
75. Jenicek M, Clérout R. Epidémiologie. Principes, techniques, applications. Paris: Maloine; 1987.
76. Morton RF, Hebel JR. Epidémiologie et biostatistique : une introduction programmée. Paris: Doin; 1990.

- 
77. Stürmer T, Rothman KJ, Avorn J. Pharmacoepidemiology and "in silico" drug evaluation: is there common ground? *J Clin Epidemiol* 2008;61(3):205-6.
78. Last JM. A dictionary of epidemiology 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
79. Leclerc BS. L'épidémiologie contemporaine en crise de paradigme. *Ruptures* 2005;10(2):178-98.
80. Doubovetzky JV. Médecine fondée sur les niveaux de preuve : tenir compte des données manquantes. *Rev Med Ass Mal* 2001;32(2):193-9.
81. Donzé L. L'imputation des données manquantes, la technique de l'imputation multiple, les conséquences sur l'analyse des données : l'enquête 1999 KOF/ETHZ sur l'innovation 2001. <<http://e-collection.library.ethz.ch/eserv.php?pid=eth:24910&dsID=eth-24910-01.pdf>> [consulté en 05/2011].
82. Institut de veille sanitaire, Bousquet V, le Strat Y, Gallay A. Prise en compte des données manquantes dans une enquête épidémiologique : intérêt de l'imputation multiple et application à une enquête cas-témoins nationale. *Journées de veille sanitaire* 2007. <[http://www.invs.sante.fr/publications/2007/ivs\\_2007/methodo/3.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/ivs_2007/methodo/3.pdf)> [consulté en 05/2011].
83. Klebanoff MA, Cole SR. Use of multiple imputation in the epidemiologic literature. *Am J Epidemiol* 2008;168(4):355-7.
84. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol* 2006;163(6):493-501.
85. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359(9302):248-52.
86. Macleod J, Davey Smith G, Heslop P, Metcalfe C, Carroll D, Hart C. Psychological stress and cardiovascular disease: empirical demonstration of bias in a prospective observational study of Scottish men. *BMJ* 2002;324(7348):1247-51.
87. Fine PEM, Williams TN, Aaby P, Källander K, Moulton LH, Flanagan KL, *et al.* Epidemiological studies of the 'non-specific effects' of vaccines. I: data collection in observational studies. *Trop Med Int Health* 2009;14(9):969-76.
88. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SLT, Streiner DL, Austin PC, *et al.* Reader's guide to critical appraisal of cohort studies. 2. Assessing potential for confounding. *BMJ* 2005;330(7497):960-2.
89. Novikov I, Kalter-Leibovici O. Analytic approaches to observational studies with treatment selection bias [letter]. *JAMA* 2007;297(19):2077.
90. Törner A, Duberg AS, Dickman P, Svensson Å. A proposed method to adjust for selection bias in cohort studies. *Am J Epidemiol* 2010;171(5):602-8.
91. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, *et al.* Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;Issue 4:MR000012.
92. Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994;47(7):731-7.
93. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Pilote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am J Epidemiol* 2005;162(10):1016-23.
94. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011;15(6):343-56.
95. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010;340:b5087.

96. Gardarsdottir H, Egberts TC, Stolker JJ, Heerdink ER. Duration of antidepressant drug treatment and its influence on risk of relapse/recurrence: immortal and neglected time bias. *Am J Epidemiol* 2009;170(3):280-5.
97. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168(3):329-35.
98. Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):492-9.
99. Pearl J. Why there is no statistical test for confounding, why many think there is, and why they are almost right 1998. <http://escholarship.org/uc/item/2hw5r3tm> [consulté en 05/2011].
100. Wunsch G. Confounding and control. *Demogr Res* 2007;16(4):97-120.
101. Turner RM, Spiegelhalter DJ, Smith GCS, Thompson SG. Bias modelling in evidence synthesis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009;172(1):21-47.
102. Christenfeld NJS, Sloan RP, Carroll D, Greenland S. Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosom Med* 2004;66(6):868-75.
103. McNamee R. Regression modelling and other methods to control confounding. *Occup Environ Med* 2005;62(7):500-6.
104. Müllner M, Matthews H, Altman DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med* 2002;136(2):122-6.
105. Nieto FJ, Coresh J. Adjusting survival curves for confounders: a review and a new method. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):1059-68.
106. Fewell Z, Hernán MA, Wolfe F, Tilling K, Choi H, Sterne JAC. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. *Stata J* 2004;4(4):402-20.
107. Howe CJ, Cole SR. Applying Quantitative Bias Analysis to Epidemiologic Data by Timothy L. Lash, Matthew P. Fox, and Aliza K. Fink. *Am J Epidemiol* 2009;170(10):1316-7.
108. De Koning JS, Klazinga NS, Koudstaal PJ, Prins A, Borsboom GJJM, Mackenbach JP. The role of 'confounding by indication' in assessing the effect of quality of care on disease outcomes in general practice: results of a case-control study. *BMC Health Serv Res* 2005;5:10.
109. Normand SLT, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies. 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ* 2005;330(7498):1021-3.
110. Cox E, Martin BC, van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report. Part II. *Value Health* 2009;12(8):1053-61.
111. United States Environmental Protection Agency. Confounding and selection bias in case control studies. Washington: EPA; 1981.
112. Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, *et al.* Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol* 2006;163(3):262-70.
113. Lunceford JK, Davidian M. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med* 2004;23(19):2937-60.
114. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17(19):2265-81.



- 
115. Austin PC, Mamdani MM, Stukel TA, Anderson GM, Tu JV. The use of the propensity score for estimating treatment effects: administrative versus clinical data. *Stat Med* 2005;24(10):1563-78.
116. Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med* 2006;25(12):2084-106.
117. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med* 2008;27(12):2037-49.
118. Battistin E, Chesher A. Measurement error bias and propensity score methods 2003. <<http://www.wtw.unimi.it/brucchi/UserFiles/File/battistin.pdf>> [consulté en 05/2011].
119. Qu Y, Lipkovich I. Propensity score estimation with missing values using a multiple imputation missingness pattern (MIMP) approach. *Stat Med* 2008;28(9):1402-14.
120. Kwiatkowski F, Slim K, Verrelle P, Chamorey E, Kramar A. Le score de propension : intérêt et limites. *Bull Cancer* 2007;94(7-8):680-6.
121. Stürmer T, Schneeweiss S, Avorn J, Glynn RJ. Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration. *Am J Epidemiol* 2005;162(3):279-89.
122. Stürmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005;161(9):891-8.
123. Jo B, Stuart EA. On the use of propensity scores in principal causal effect estimation. *Stat Med* 2009;28(23):2857-75.
124. Luo Z, Gardiner JC, Bradley CJ. Applying propensity score methods in medical research: pitfalls and prospects. *Med Care Res Rev* 2010;67(5):528-54.
125. Månsson R, Joffe MM, Sun W, Hennessy S. On the estimation and use of propensity scores in case-control and case-cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):332-9.
126. ESRC National Centre for Research Methods, McCandless L, Richardson S, Best NG. Propensity score adjustment for unmeasured confounding in observational studies. NCRM Working Paper Series 2008;(2).
127. McCandless LC, Gustafson P, Levy A. Bayesian sensitivity analysis for unmeasured confounding in observational studies. *Stat Med* 2007;26(11):2331-47.
128. Stürmer T, Schneeweiss S, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Performance of propensity score calibration: a simulation study. *Am J Epidemiol* 2007;165(10):1110-8.
129. Stürmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution: a simulation study. *Am J Epidemiol* 2010;172(7):843-54.
130. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2003;158(3):280-7.
131. British Society for Rheumatology Biologics Register, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Lunt M, Solomon D, Rothman K, Glynn R, *et al.* Different methods of balancing covariates leading to different effect estimates in the presence of effect modification. *Am J Epidemiol* 2009;169(7):909-17.
132. Baser O. Too much ado about instrumental variable approach: is the cure worse than the disease? *Value Health* 2009;12(8):1201-9.
133. Brookhart MA, Schneeweiss S. Preference-based instrumental variable methods for the estimation of treatment effects: assessing validity and interpreting results. *Int J Biostat* 2007;3(1):14.

- 
134. Posner MA, Ash AS, Freund KM, Moskowitz MA, Shwartz M. Comparing standard regression, propensity score matching, and instrumental variables methods for determining the influence of mammography on stage of diagnosis. *Health Serv Outcomes Res Meth* 2001;2(3-4):279-90.
135. Rassen JA, Schneeweiss S, Glynn RJ, Mittleman MA, Brookhart MA. Instrumental variable analysis for estimation of treatment effects with dichotomous outcomes. *Am J Epidemiol* 2009;169(3):273-84.
136. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG, *et al.* Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010;121(8):1005-13.
137. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias. Effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA* 2007;297(3):278-85.
138. Chen Y, Briesacher BA. Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2011;64(6):687-700.
139. Davidoff F, Batalden P, Stevens D, Ogrinc G, Mooney SE. Publication guidelines for quality improvement studies in health care: evolution of the SQUIRE project. *BMJ* 2009;338:a3152.
140. Auzeur J, Brossel R, Charlemagne A, Comet D, Leutenegger E, Méchin H, *et al.* Etudes observationnelles en pharmaco-épidémiologie : retour d'expériences et propositions pour une approche pragmatique de la conception, de la conduite et de l'analyse des études. *Lettre Pharmacol* 2009;23(1):20-8.
141. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, European Medicines Agency. The ENCePP code of conduct for scientific independence and transparency in the conduct of pharmacoepidemiological and pharmacovigilance studies 2010. <[http://www.encepp.eu/code\\_of\\_conduct/documents/ENCePPCodeofConduct\\_20100912.pdf](http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/ENCePPCodeofConduct_20100912.pdf)> [consulté en 06/2011].
142. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report. Part I. Value Health 2009;12(8):1044-52.
143. Douma KFL, Karsenberg K, Hummel MJM, Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH. Methodology of constructive technology assessment in health care. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23(2):162-8.
144. Manchikanti L, Falco FJE, Boswell MV, Hirsch JA. Facts, fallacies, and politics of comparative effectiveness research. Part I. Basic considerations. *Pain Physician* 2010;13(1):E23-E54.
145. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317(7167):1185-90.
146. Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. *J Clin Epidemiol* 2008;61(3):207-8.
147. Norris SL, Atkins D, Bruening W, Fox S, Johnson E, Kane R, *et al.* Observational studies should be considered for inclusion in reviews of comparative effectiveness. *J Clin Epidemiol* 2011;64(11):1178-86.
148. Sørensen HT, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;44(5):1075-82.

- 
149. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342(25):1878-86.
150. Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review. *Health Technol Assess* 1998;2(13).
151. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
152. Elwood JM. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
153. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, Ollendorf D, Mattox P, Gliklich R. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff* 2010;29(10):1818-25.
154. MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AMS. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess* 2000;4(34).
155. Tansella M, Thornicroft G, Barbui C, Cipriani A, Saraceno B. Seven criteria for improving effectiveness trials in psychiatry. *Psychol Med* 2006;36(5):711-20.
156. Hutcheon JA, Chiolero A, Hanley JA. Random measurement error and regression dilution bias. *BMJ* 2010;340:c2289.
157. Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, *et al.* Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet* 2009;374(9695):1097-104.
158. Battista RN, Lance JM, Lehoux P, Régnier G. Health technology assessment and the regulation of medical devices and procedures in Quebec. Synergy, collusion, or collision? *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15(3):593-601.
159. Cohen D, Billingsley M. Europeans are left to their own devices. *BMJ* 2011;342:d2748.
160. Fraser AG, Daubert JC, van de Werf F, Estes NAM, Smith SC, Krucoff MW, *et al.* Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform. Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32(13):1673-86.
161. Pietzsch JB, Paté-Cornell ME. Early technology assessment of new medical devices. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24(1):36-44.
162. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med* 2008;23(Suppl 1):57-63.
163. Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical. Guide pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide\\_pratique\\_dm.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf)
164. Siebert M, Clauss LC, Carlisle M, Casteels B, de Jong P, Kreuzer M, *et al.* Health technology assessment for medical devices in Europe. What must be considered. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(3):733-40.
165. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, *et al.* No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374(9695):1105-12.







Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)