



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

UNITE METHODOLOGIE ET ETUDES POST-INSCRIPTION

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

**Modèle de rapport d'étude post-inscription**

Date de validation par le collège : novembre 2013

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

## Les auteurs

Laure Lacoïn<sup>1</sup>,

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

Françoise Roudot-Thoraval (Présidente)

Elisabeth Baumelou-Torck

Marie-Christine Béné

Alain Bernard

Eveline Eschwege

Pascale Fabbro-Peray

François Lacoïn

Maryse Lapeyre-Mestre

Emmanuel Oger

Muriel Vray

## Remerciements

Catherine Rumeau-Pichon<sup>1,2</sup>, Laura Zanetti<sup>1</sup>, Pascale Zagury<sup>1</sup>, Sophie Stamenkovic<sup>1</sup>, Corinne Collignon<sup>3</sup>, Hubert Galmiche<sup>3</sup>, Catherine Denis<sup>3</sup>, Emmanuel Cohn<sup>4</sup>, Caroline Tranche<sup>4</sup> et Anne D'Andon<sup>4</sup> pour leur relecture.

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

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

<sup>3</sup> Service évaluation des dispositifs médicaux, Direction 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)

## Préambule

Ce document a pour objectif de présenter une structure de rapport listant les éléments correspondant aux attentes de la Haute Autorité de Santé lors de la soumission du rapport d'une étude post-inscription. Il est fourni à titre indicatif ; ainsi, des rapports ayant une autre structure sont acceptés.

Ce document est un complément au guide méthodologique « les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) » (HAS, novembre 2011) disponible sur le site de la HAS.

Il est rappelé que tout rapport d'étude post-inscription doit être fourni en 10 versions papiers reliées et 10 versions numériques. Ces éléments doivent être adressés au service d'évaluation du médicament/du dispositif (se référer à la notice de dépôt disponible sur le site de la HAS).

# Sommaire

<b>1.</b>	<b>Page de garde</b> .....	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Comité scientifique</b> .....	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Promoteur</b> .....	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Résumé du protocole et des résultats, synopsis</b> .....	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Introduction et justification de l'étude</b> .....	<b>13</b>
5.1	Contexte .....	13
5.2	Justification de l'étude .....	13
<b>6.</b>	<b>Objectifs</b> .....	<b>14</b>
6.1	Objectif principal .....	14
6.2	Objectifs secondaires .....	14
<b>7.</b>	<b>Méthode</b> .....	<b>15</b>
7.1	Schéma général de l'étude.....	15
7.2	Population étudiée.....	15
7.2.1	Définition des populations .....	15
7.2.2	Médecins/professionnels de santé ou centres participants .....	15
7.2.3	Critères d'inclusion .....	15
7.2.4	Critères de non-inclusion.....	15
7.3	Evaluation de l'exposition .....	15
7.4	Critère d'évaluation.....	15
7.4.1	Critère d'évaluation principal .....	15
7.4.2	Critères d'évaluation secondaires .....	16
7.5	Nombre de sujets nécessaire .....	16
<b>8.</b>	<b>Amendements au protocole</b> .....	<b>17</b>
<b>9.</b>	<b>Gestion des données</b> .....	<b>18</b>
9.1	Monitoring ou contrôle qualité sur site (selon l'étude).....	18
9.2	Qualité des données saisies .....	18
9.3	Gestion des données manquantes et perdus de vue .....	18
9.4	Autres conventions sur les données .....	18
9.5	Variables créées pour l'analyse .....	18
<b>10.</b>	<b>Analyses statistiques</b> .....	<b>19</b>
<b>11.</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>20</b>
11.1	Populations d'analyse.....	20
11.1.1	Médecins participants.....	20
11.1.2	Patients inclus .....	20
11.2	Déroulement de l'étude .....	20
11.3	Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	21
11.4	Analyse de l'exposition au traitement.....	21
11.5	... 11.X Analyses des critères d'évaluation.....	21

<b>12. Discussion .....</b>	<b>22</b>
<b>13. Conclusion .....</b>	<b>23</b>
<b>14. Bibliographie.....</b>	<b>24</b>
<b>15. Annexes.....</b>	<b>25</b>

## 1. Page de garde

Sur la page de garde d'un rapport d'étude, il convient d'indiquer :

- le titre de l'étude ;
- le numéro de version du rapport ;
- la date de validation de la version présentée dans le document.

De plus, il est souhaitable que le promoteur et le gestionnaire d'étude soient identifiés ainsi que les personnes contacts au sein de ces deux structures (NOM, prénom, coordonnées).

## **2. Comité scientifique**

Dans cette partie doit figurer la liste des membres du Comité scientifique, leurs spécialités ainsi que leurs coordonnées et leurs Déclarations Publiques d'Intérêt.

Si un Comité d'adjudication des événements a été mis en place pour l'étude, alors ses membres doivent également être identifiés.

Le rapport doit être approuvé et signé par les membres du Comité scientifique et les membres du Comité d'adjudication, le cas échéant.

### **3. Promoteur**

Le promoteur devra être clairement identifié. Si le promoteur a fait appel à un prestataire, celui-ci devra être identifié.

Les personnes responsables au sein de ces structures doivent être identifiées individuellement (nom, spécialité, fonction, coordonnées).

## 4. Résumé du protocole et des résultats, synopsis

Le résumé consiste en une synthèse des principales informations du rapport. A côté de chaque item est indiqué le paragraphe auquel il fait référence. Les informations-clés de ces différents paragraphes devront figurer dans ce résumé.

TITRE DE L'ETUDE	
COMITE SCIENTIFIQUE	
TYPE D'ETUDE	<u>Schéma d'étude*</u> : (7.1 Schéma général de l'étude, p 15)
METHODOLOGIE	<p><u>Objectif principal</u> : (6.1 Objectif principal, p 14)</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> : (6.2 Objectifs secondaires, p 14)</p> <p><u>Population</u> : (7.2.1 Définition des populations / 7.2.2 Médecins/professionnels de santé ou centres participants, p 15)</p> <p><u>Critères d'éligibilité (inclusion, non-inclusion)</u> : (7.2.3 Critères d'inclusion / 7.2.4 Critères de non-inclusion, p 15)</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> : (7.3 Evaluation de l'exposition, p 15)</p> <p><u>Critère(s) de jugement</u> : (7.4 Critères d'évaluation, p 15)</p> <p><u>Effectif nécessaire</u> : (7.5 Nombre de sujets nécessaire, p 16)</p>
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<p><u>Recrutement des professionnels de santé/centres (le cas échéant)</u> : (11.1.1 Professionnels de santé participants, p 20)</p> <p><u>Inclusion des patients</u> : période effective d'inclusion, nombre de patients inclus... (11.1.2 Patients inclus, p 20)</p> <p><u>Suivi des patients</u> : fréquence des visites, durée moyenne de suivi, nombre de patients sortis prématurément et raisons... (11.2 Déroulement de l'étude, p 20)</p>

<p>PRINCIPAUX RESULTATS</p>	<p><u>Principales caractéristiques des patients à l'inclusion :</u> (11.3 Caractéristiques des patients à l'inclusion, p 21)</p> <p><u>Exposition au traitement :</u> (11.4 Analyse de l'exposition au traitement, p 21)</p> <p><u>Critère principal :</u> (11.5 Analyses des critères d'évaluation, p 21)</p> <p><u>Critère(s) secondaire(s) :</u> (11.5 Analyses des critères d'évaluation, p 21)</p>
<p>DISCUSSION</p>	<p>(12 Discussion, p 22)</p>
<p>CONCLUSION</p>	<p>(13 Conclusion, p 23)</p>

## **5. Introduction et justification de l'étude**

### **5.1 Contexte**

Décrire le contexte de la maladie ou du handicap étudié(e). Rappeler l'épidémiologie de la maladie en France en s'appuyant sur des références bibliographiques.

Expliquer notamment la place de la technologie de santé dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de prévention de la maladie en mettant en exergue l'apport de cette nouvelle technologie dans la prise en charge actuelle.

Pour cela, rappeler succinctement les études disponibles sur la technologie étudiée et sur ses alternatives ainsi que les conférences de consensus ou les dernières recommandations qui étaient disponibles avant la mise en place de l'étude. Cette littérature peut comprendre des études cliniques, des données épidémiologiques.

### **5.2 Justification de l'étude**

Rappeler, notamment, l'intitulé précis de la demande de données complémentaires émises par les autorités (HAS, CEPS, DGS) et les échéances fixées par les autorités. Dans le cas où l'étude répondait à la demande des autorités d'enregistrement (ANSM, EMA), rappeler le libellé précis de la demande.

Préciser également quelles sont les données qui étaient attendues pour l'étude faisant l'objet du rapport.

Rappeler la date de l'avis rendu par la HAS portant sur la capacité de l'étude à répondre aux questions posées ainsi que, le cas échéant, les derniers commentaires formulés sur la dernière version du protocole soumise.

## **6. Objectifs**

### **6.1 Objectif principal**

Rappeler dans cette partie l'objectif principal de l'étude tel que défini dans le protocole d'étude.

### **6.2 Objectifs secondaires**

Rappeler dans cette partie l(es) objectif(s) secondaire(s) de cette étude tel que définis dans le protocole d'étude.

## 7. Méthode

### 7.1 Schéma général de l'étude

Rappeler le type d'étude réalisé : essai clinique (explicatif ou pragmatique), études observationnelles (cohorte, cas-témoins, cas-témoins niché dans une cohorte...), modélisation, ...

Rappeler les principales caractéristiques :

- avec ou sans suivi : transversale vs longitudinale et si longitudinale : rétrospective vs prospective
- comparative vs non comparative
- mono vs multicentrique
- international vs national
- étude sur base de données vs étude ad-hoc
- etc...

### 7.2 Population étudiée

#### 7.2.1 Définition des populations

Rappeler la population à laquelle s'intéresse l'étude telle qu'elle est définie dans le protocole.

Rappeler la population source (population dans laquelle ont été recrutés les patients) telle qu'elle est définie dans le protocole (base de données, échantillon de médecins...).

#### 7.2.2 Médecins/professionnels de santé ou centres participants

- Rappeler le mode de sélection des professionnels de santé ou des centres hospitaliers, indiquer la base de sondage dans laquelle ils ont été tirés au sort ;
- Décrire et discuter l'exhaustivité et la représentativité de la base de sondage ;
- Détailler précisément le plan d'échantillonnage.

Le nombre de centres ou de professionnels de santé qu'il était prévu de solliciter et le taux attendu de participation doivent être précisés tels qu'ils figureraient dans le protocole.

#### 7.2.3 Critères d'inclusion

Rappeler les critères d'inclusion tels qu'ils figurent dans le protocole d'étude.

#### 7.2.4 Critères de non-inclusion

Le cas échéant, rappeler les critères de non-inclusion tels qu'ils figurent dans le protocole d'étude.

### 7.3 Evaluation de l'exposition

Rappeler les définitions de la ou les mesures d'exposition au(x) produit(s) de santé concernés par l'étude telle(s) qu'elle(s) figure(nt) dans le protocole d'étude.

### 7.4 Critères d'évaluation

#### 7.4.1 Critère d'évaluation principal

Rappeler le critère d'évaluation principal tel que défini dans le protocole ainsi que des modalités de recueil des données et d'évaluation de ce critère.

#### **7.4.2 Critères d'évaluation secondaires**

Rappeler le(s) critère(s) d'évaluation secondaire(s) tels que définis dans le protocole ainsi que des modalités de recueil des données et d'évaluation de ces critères.

#### **7.5 Nombre de sujets nécessaire**

Rappeler le nombre de sujets nécessaire tel que défini dans le protocole.

## **8. Amendements au protocole**

Préciser si des amendements au protocole ont eu lieu au cours de l'étude et si oui, détailler la date de chaque amendement, la ou les raisons et la nature des modifications apportées.

## **9. Gestion des données**

### **9.1 Monitoring ou contrôle qualité sur site (selon l'étude)**

Rappeler les principales modalités de réalisation du monitoring ou du contrôle-qualité sur site (variables monitorées, pourcentage de sites/patients monitorés).

Si un contrôle-qualité sur site a été réalisé, présenter et discuter les résultats.

Indiquer les éventuelles mesures prises en cas de qualité insuffisante.

### **9.2 Qualité des données saisies**

Rappeler les modalités du contrôle de saisie en cas d'utilisation d'un CRF papier.

Présentation et discussion des résultats du contrôle de saisie.

Indiquer les éventuelles mesures prises en cas de qualité insuffisante.

### **9.3 Gestion des données manquantes et perdus de vue**

Rappeler les moyens mis en œuvre pour limiter les données manquantes et les perdus de vue.

### **9.4 Autres conventions sur les données**

En cas de validation des événements par un comité d'adjudication, rappeler les modalités de validation des événements : documents source, critères définis,...

Indiquer dans le rapport, les principales conventions prises lors de la revue des données concernant les données aberrantes ou manquantes, les contrôles de cohérence...

Mettre en annexe le détail de l'ensemble des décisions prises lors de la revue des données et le nombre de données concernées pour chaque convention adoptée.

Indiquer la date du gel de base.

### **9.5 Variables créées pour l'analyse**

Détailler les variables dérivées créées pour l'analyse.

## 10. Analyses statistiques

Rappel du plan d'analyse statistique défini *a priori*.

Les analyses prévues doivent être clairement définies (voir modèle de protocole)

Rappeler comment sont pris en compte les données manquantes et les perdus de vue dans les analyses (analyses de sensibilité).

Les différents tests statistiques utilisés (paramétriques ou non paramétriques, unilatéraux ou bilatéraux, etc.) devront être spécifiés, tout comme le risque de première espèce.

Le détail des analyses multivariées réalisées (modèle utilisé, mode de sélection des variables dans le modèle, choix des variables d'ajustement, méthode d'élaboration du score de propension le cas échéant, ...) doit être fourni.

Les méthodes d'imputation utilisées et méthodes d'ajustement utilisées doivent être détaillées, de même que les méthodes de redressement des résultats en cas d'échantillon non représentatif de la population des patients auxquels s'intéresse l'étude.

Si des modifications ont été apportées aux analyses initialement prévues au protocole ou dans le plan d'analyse statistique, en préciser la ou les raisons et décrire les modifications apportées.

## 11. Résultats

### 11.1 Populations d'analyse

#### 11.1.1 Professionnels de santé participants

Décrire notamment :

- les modalités de sélection des professionnels de santé contactés (déroulement en pratique réelle de cette sélection) ;
- le nombre de professionnels de santé contactés ;
- le nombre et le taux de professionnels de santé ayant accepté et refusé de participer ;
- les motifs de non-participation ;
- le nombre et le taux de professionnels de santé actifs (ayant inclus au moins un patient) et non actifs.

Décrire les centres selon leurs principales caractéristiques : nombre de centres, région géographique, niveau d'activité, type de centre (CHU, CHR, clinique privée, etc ...).

Décrire et comparer les caractéristiques des professionnels de santé ayant refusé de participer, des professionnels de santé non actifs et des professionnels de santé actifs dans l'étude : données sociodémographiques, spécialité, structure d'exercice, niveau d'activité, etc...

Comparer les caractéristiques des professionnels de santé actifs aux données nationales disponibles pour vérifier la représentativité de l'échantillon participant à l'étude.

Discuter la représentativité de l'échantillon, l'impact potentiel sur les résultats et les techniques de redressement appliquées.

#### 11.1.2 Patients inclus

Préciser :

- les conditions effectives d'inclusion : période d'inclusion, courbe d'inclusion, ... ;
- le nombre de patients inclus dans l'étude et le nombre de patients analysés ;
- les raisons pour lesquelles des patients ont été exclus de l'analyse.

Dans le cas où des analyses en sous-groupe ou différentes populations d'analyse sont prévues, préciser l'effectif des différentes populations d'analyse.

Concernant le registre de non-inclusion, décrire et comparer les caractéristiques des patients de ce registre à celles des patients inclus et analyser les raisons de non inclusion.

Si des données épidémiologiques sont disponibles sur les caractéristiques de la population des patients ciblés par l'étude, comparer la population d'étude à ces caractéristiques afin de discuter de la représentativité de l'échantillon d'étude.

### 11.2 Déroulement de l'étude

Décrire :

- nombre de patients ayant réalisé chaque visite ;
- nombre, fréquence et délai entre les visites ;
- durée de suivi totale des patients dans l'étude ;
- arrêts de traitement avec poursuite du suivi ;
- nombre de patients sortis prématurément, leurs raisons de sortie (décès, perdus de vue, raisons de perte de vue...) et leur durée de suivi dans l'étude.

Réaliser un diagramme de flux.

### 11.3 Caractéristiques des patients à l'inclusion

Décrire les caractéristiques des patients : données socio-démographiques, antécédents médicaux, facteurs de risque, traitements antérieurs ou concomitants (traitements pertinents au vue des problématiques de l'étude), prise en charge...

Si l'étude est une étude comparative, décrire les caractéristiques des patients pour chaque groupe comparé.

Pour chaque variable, préciser le nombre de données manquantes. Pour les variables catégorielles, calculer les pourcentages en tenant compte de la catégorie « données manquantes ».

### 11.4 Analyse de l'exposition au traitement

Détailler les informations suivantes pour chaque groupe d'exposition :

- Durée de traitement ;
- Nombre de patients ayant arrêté leur traitement ou été désappareillés (ou explantés) si dispositif ;
- Délai de survenue des arrêts de traitement ou désappareillage (ou explantation) ;
- Raisons d'arrêt.

### 11.5 Analyses des critères d'évaluation

Pour chacun des principaux critères d'évaluation :

- Indiquer clairement le nombre de patients ayant des données disponibles sur le critère d'évaluation concerné ;
- Comparer les patients n'ayant pas de données disponibles sur le critère d'évaluation concerné aux patients pour lesquels ces données sont disponibles dans l'analyse (principales caractéristiques des patients à l'inclusion et lors du suivi si pertinent) ;
- Présenter les résultats de l'analyse sans remplacement et avec remplacement des données manquantes ;
- Présenter les résultats de la ou des analyses de sensibilité en précisant pour chaque analyse la méthode utilisée. Une analyse de sensibilité doit être menée, en considérant les patients perdus de vue comme des échecs ;
- si l'échantillon d'étude n'est pas représentatif de la population à laquelle s'intéresse l'étude, présenter les résultats des analyses après redressement.

Pour les analyses multivariées et les scores de propension, fournir l'ensemble des analyses ayant conduit à la construction du score ou modèle dans les annexes statistiques (analyses univariées ...).

Concernant les critères de sécurité, il conviendra de :

- décrire clairement la nature des événements indésirables déclarés et leur gravité ;
- analyser séparément l'incidence des événements indésirables chez les patients naïfs et les patients déjà traités ;
- détailler le délai de survenue des événements par rapport à la durée d'exposition et à la dernière prise de traitement ou la fin d'exposition (si traitement arrêté avant la survenue de l'événement) ;
- détailler l'issue des évènements : décès, résolution ou non ;
- détailler le taux d'évènements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement temporaire ou définitif.

## 12. Discussion

Dans la discussion, présenter les points suivants :

- une synthèse des résultats répondant strictement aux objectifs de l'étude ;
- une discussion des limites et biais potentiels de cette étude et dans quelle mesure et dans quel sens ces biais sont susceptibles de modifier les résultats (se référer au guide méthodologique « les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) » disponible sur le site de la HAS) ;
- une discussion de l'extrapolation des résultats de cette étude à la population cible de la demande (validité externe) ;
- mis en perspective des résultats de cette étude avec les autres études disponibles à ce jour (essais, études épidémiologiques). En particulier, les résultats de l'étude doivent être mis en perspective des résultats de(s) essais réalisés dans le cadre de l'obtention d'AMM (données disponibles lors de la primo-inscription du produit), des nouvelles données disponibles depuis et des études disponibles sur les autres produits dans la même indication ;
- Dans quelle mesure ces résultats apportent-ils des réponses aux interrogations de la Commission.

## 13. Conclusion

La conclusion synthétisera la ou les réponse(s) apportée(s) par cette étude aux interrogations initiales de la commission en tenant compte des autres données disponibles à ce jour sur le sujet.

## 14. Bibliographie

L'ensemble des références utilisées pour argumenter les différents points doivent figurer dans cette partie.

## 15. Annexes

Doivent figurer dans les annexes :

- la version finale du protocole,
- le cahier d'observation,
- le compte rendu de la revue des données,
- le plan d'analyse statistique,
- les annexes de résultats.





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