



Sciences Economiques et Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale

sesstim.univ-amu.fr

Antoine PARIENTE

*Equipe Pharmaco-épidémiologie - Inserm U1219 CR Bordeaux Population Health
Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux*

**Biais d'indication en pharmaco-épidémiologie :
principes et outils de contrôle.**

mars 2019



Cliquez ici pour voir l'intégralité des ressources associées à ce document



Biais d'indication en Pharmaco-épi

Principes et outils de contrôle

Webinar QuanTIM, 22 Mars 2019

Pr Antoine Pariente

Inserm U1219 BPH – Equipe Pharmaco-épidémiologie

Plateforme nationale de Pharmaco-épidémiologie DRUGS-SAFE

Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux

Liens d'intérêt

- Industrie

- pas de lien d'intérêt

- Institutions

- ANSM

- Financement plateforme DRUGS-SAFE et collaborations
 - Expertise et membres de groupes et commissions

- (Suivi du Bénéfice-Risque, Commission Baclofène, GT Epidémio, CT de Pharmacovigilance)

- EMA

- Expert indépendant pour le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

Biais d'indication

Principes et conséquences

Biais d'indication

- l'indication d'un traitement est responsable d'une augmentation du risque de développer un événement de santé
- tous les médicaments présentant l'indication peuvent alors être associé à un risque augmenté de développer cet événement

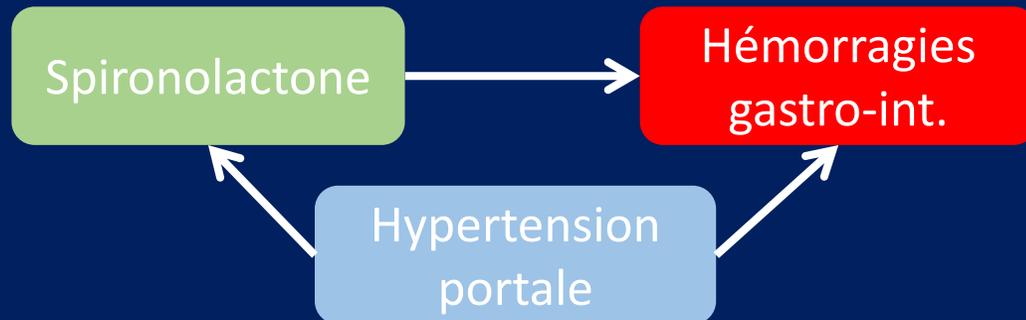


Confounding by indication, contraindication, or seriousness

Exemple

Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study

BMJ 2006 ; 333 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38883.479549.2F> (Published 10 August 2006)
Cite this as: *BMJ* 2006;333:330



Objective To confirm and quantify any association between spironolactone and upper gastrointestinal bleeding and ulcers.

Design Population based case-control study.

Setting A primary care information database in the Netherlands.

Participants All people on the database who were aged 18 or more between 1 January 1996 and 30 September 2003. Patients with a history of alcoholism or gastrointestinal cancer were excluded. Ten controls were matched to each case of gastroduodenal ulcer or upper gastrointestinal bleeding by age (year of birth), sex, and index date.

Main outcome measures The occurrence of an upper gastrointestinal event (bleeding or ulcers), adjusted for potential confounders with conditional logistic regression analysis.

Results Within the source population of 306 645 patients, 523 cases of gastric or duodenal ulcer or upper gastrointestinal bleeding were identified and matched to 5230 controls. Current use of spironolactone was associated with a 2.7-fold (95% confidence interval 1.2 to 6.0) increased risk of a gastrointestinal event.

Conclusion The risk of gastroduodenal ulcers or upper gastrointestinal bleeding is significantly increased in patients using spironolactone.

Biais d'indication

Méthodes et outils de contrôle

Principes

- Toujours le même en matière de biais
 - Faire en sorte que les gens se ressemblent
- Trois types de méthodes pour cela
 1. Sélection
 2. Schéma d'étude
 3. Méthodes statistiques de prise en compte des différences

Sélection : patients avec indication identique

Patients avec même indication

Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs

Kimford J. Meador, M.D., Gus A. Baker, Ph.D., Nancy Browning, Ph.D., Jill Clayton-Smith, M.D., Deborah T. Combs-Cantrell, M.D., Morris Cohen, Ed.D., Laura A. Kalayjian, M.D., Andres Kanner, M.D., Joyce D. Liporace, M.D., Page B. Pennell, M.D., Michael Privitera, M.D., and David W. Loring, Ph.D. for the NEAD Study Group*

April 16, 2009

N Engl J Med 2009; 360:1597-1605

1

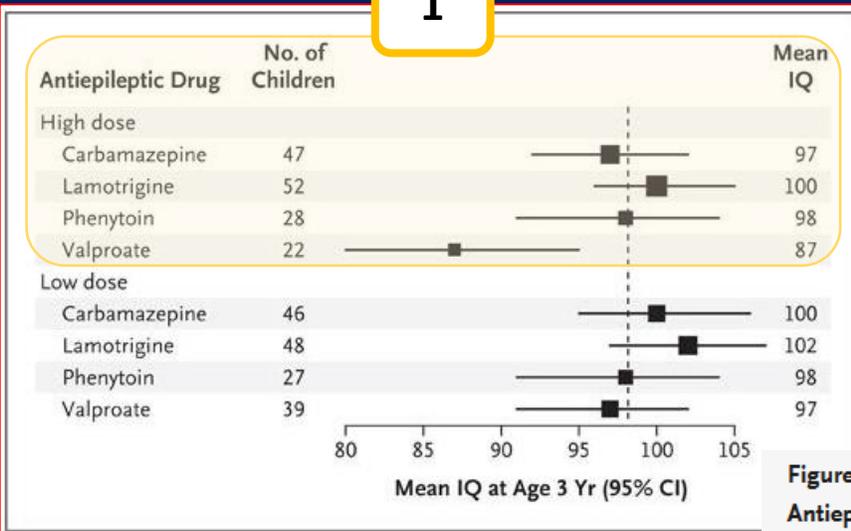


Figure 1. IQ Scores of Children Who Were Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero, According to Drug and Dose.

2

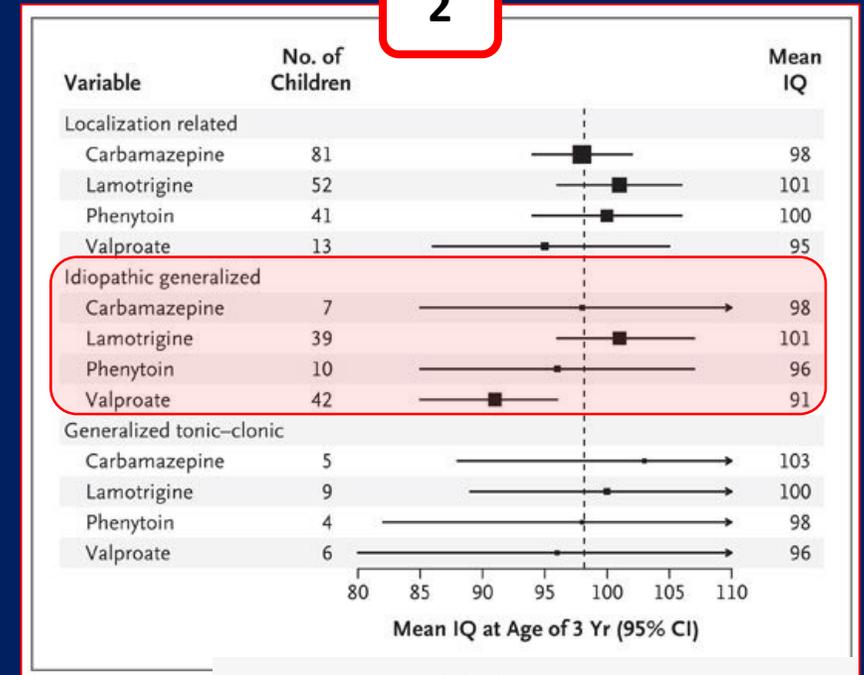


Figure 2. IQ Scores of Children Who Were Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero, According to Drug and Type of Maternal Epilepsy.

Sélection : patients avec indication identique

- Problème : information concernant l'indication
- Exemple : base de données de l'Assurance Maladie
 - Pas d'indication renseignée pour les médicaments
 - Information disponible
 - diagnostics hospitaliers
 - diagnostics des affections de longue durée
 - Médicaments « traceurs » (une seule indication : exp : antidiabétiques)
 - A l'inverse : médicaments à indication multiples (anticoagulants)

➤ Comment sélectionner ?

Sélection-1 : retrouver l'indication

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY 2017; 26: 535–543
 Published online 14 March 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.4192

Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases

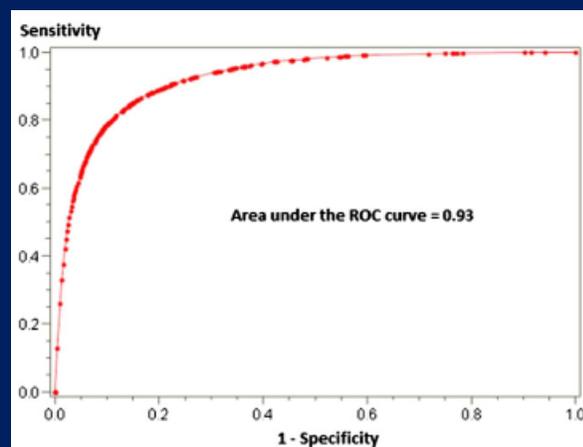
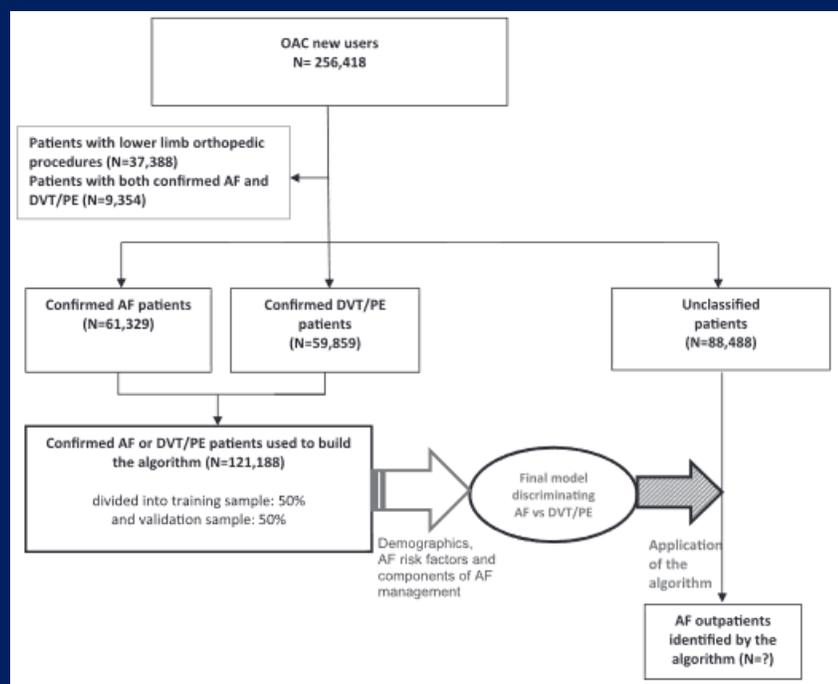


Table 2. Variables included in the final model and their associations with confirmed AF versus DVT/PE

	Coefficients	Odds ratio	95%CI
Gender			
Male	0.7	2.0	1.9–2.1
Age (years)			
<65	0.0	1.0	
65–74	0.8	2.3	2.1–2.5
75–79	1.2	3.2	2.9–3.4
≥ 80	1.6	5.0	4.7–5.3
Type of prescriber at index date			
Private cardiologist	1.0	2.9	2.6–3.1
Medications*†			
Antiarrhythmics (initiation)	4.0	53.0	47.8–58.8
Antiarrhythmics (other users)	2.6	13.7	12.6–14.9
Beta-blockers (initiation)	2.7	14.6	13.4–16.0
Beta-blockers (other users)	1.1	3.1	3.0–3.3
Antihypertensive drugs (initiation)	0.9	2.4	2.2–2.6
Antihypertensive drugs (other users)	0.5	1.7	1.6–1.8
Procedures†			
Holter	0.7	2.1	1.9–2.3
Echocardiography	0.5	1.7	1.6–1.8
Blood tests†			
Thyroid function	0.5	1.6	1.5–1.8
Absence of D-dimer assay	2.1	7.9	7.2–8.7
Hospitalizations†			
Arterial thromboembolic events	1.4	4.2	3.7–4.7

Sélection-2 : comparateur de même indication

Risk of Serious Trauma with Glucose-Lowering Drugs in Older Persons: A Nested Case-Control Study

Mickael Arnaud, PhD,* Antoine Pariente, MD, PhD,*† Julien Bezin, PharmD, PhD,*†
Bernard Bégaud, MD, PhD,*† and Francesco Salvo, MD, PhD*† JAGS 66:2086–2091, 2018

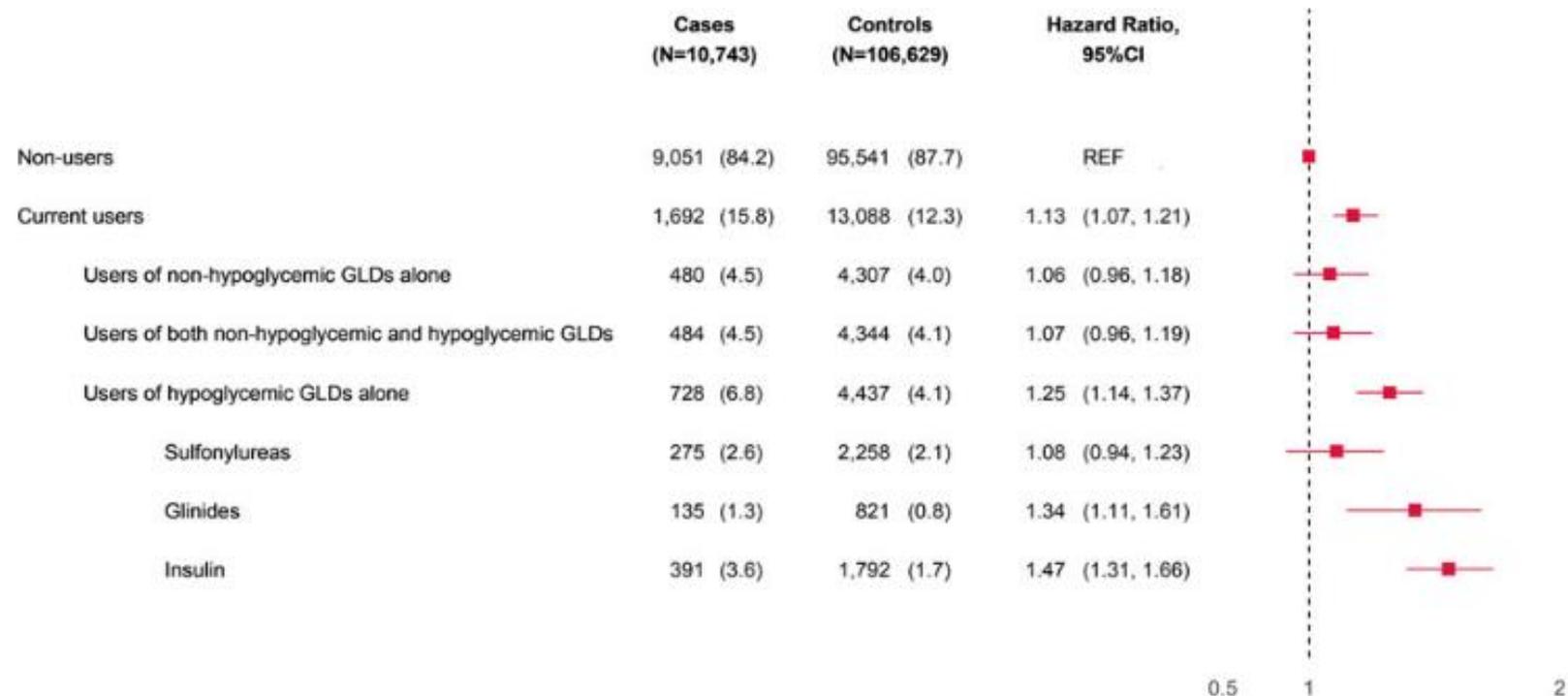


Figure 1. Risk of hospitalization for trauma associated with use of glucose-lowering drugs (GLDs).

Sélection-3 : solution traditionnelle, dégradée

Le matching classique, et pourquoi c'est insuffisant

Fibrates and Risk of Cancer in Tissues with High PPAR- α Concentration: A Nested Case-Control Study

Drug Saf (2014) 37:361–368

We matched controls to cases on age (± 1 year), sex, and on each of the following medical conditions: type 1 diabetes, type 2 diabetes and its first diagnosis date (± 1 year), alcoholic liver disease, toxic liver disease, hepatic failure, chronic hepatitis, fibrosis and cirrhosis of liver, HIV and its complications, schistosomiasis, heart failure, cardiac ischaemic disorders, atherosclerosis, arterial embolism and thrombosis, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma. The ICD-10 codes used to identify the medical

	Cases (%) [n = 3,331]	Controls (%) [n = 31,460]	OR (95 % CI) Crude	p-value	OR (95 % CI) Adjusted ^a
Fibrates				$<10^{-3}$	
Non-exposed	2,736 (82.1)	26,522 (84.3)	1		1
<550 DDD	224 (6.7)	2,073 (6.6)	1.04 (0.90–1.20)		1.02 (0.88–1.18)
≥ 550 DDD	371 (11.1)	2,865 (9.1)	1.25 (1.11–1.41)		1.26 (1.12–1.42)
Statins				0.10	
Non-exposed	1,838 (55.2)	18,218 (57.9)	1		1
<365 DDD	355 (10.7)	3,296 (10.5)	1.05 (0.93–1.19)		1.00 (0.88–1.13)
≥ 365 and <913 DDD	270 (8.1)	2,507 (8.0)	1.05 (0.92–1.21)		1.01 (0.89–1.16)
≥ 913 and <1,460 DDD	252 (7.6)	2,314 (7.4)	1.05 (0.91–1.21)		1.03 (0.89–1.19)
$\geq 1,460$ DDD	616 (18.5)	5,125 (16.3)	1.17 (1.05–1.30)		1.15 (1.03–1.28)]

Sélection-4 : solutions plus récentes

(rejoint les outils statistiques)

Le matching sur Score de Propension (*Propensity Score, PS*)

- matching sur la probabilité théorique d'être exposé
- probabilité calculée à l'aide d'un score prédictif
- score établi par régression logistique
- variables explicatives : caractéristiques du sujet à l'origine
- pour une même probabilité théorique d'être exposée
 - certains sujets ont le médicament
 - d'autres non
 - on les matche

Sélection-4 : solutions plus récentes

(rejoint les outils statistiques)

Le matching sur Score de Maladie (*Disease Risk Score, DRS*)

- matching sur la probabilité théorique de développer la maladie
- probabilité calculée à l'aide d'un score prédictif
- score établi par régression logistique chez les non exposés
- variables explicatives : caractéristiques du sujet à l'origine
- pour une même probabilité théorique de développer la maladie
 - certains sujets vont la développer
 - d'autres non
 - on les matche

Schéma d'étude

Comment le schéma peut-il aider à garantir que les groupes comparés présentent la même indication ?

Schéma d'étude

Comment le schéma peut-il aider à garantir que les groupes comparés présentent la même indication ?

- En utilisant le patient comme sa propre référence
 - le patient est à la fois exposé et non exposé
 - le patients est à la fois cas et témoin(s)

Schéma-1 : le patient est exposé ET non exposé

Série de cas auto-contrôlée (*Self-controlled case serie*)

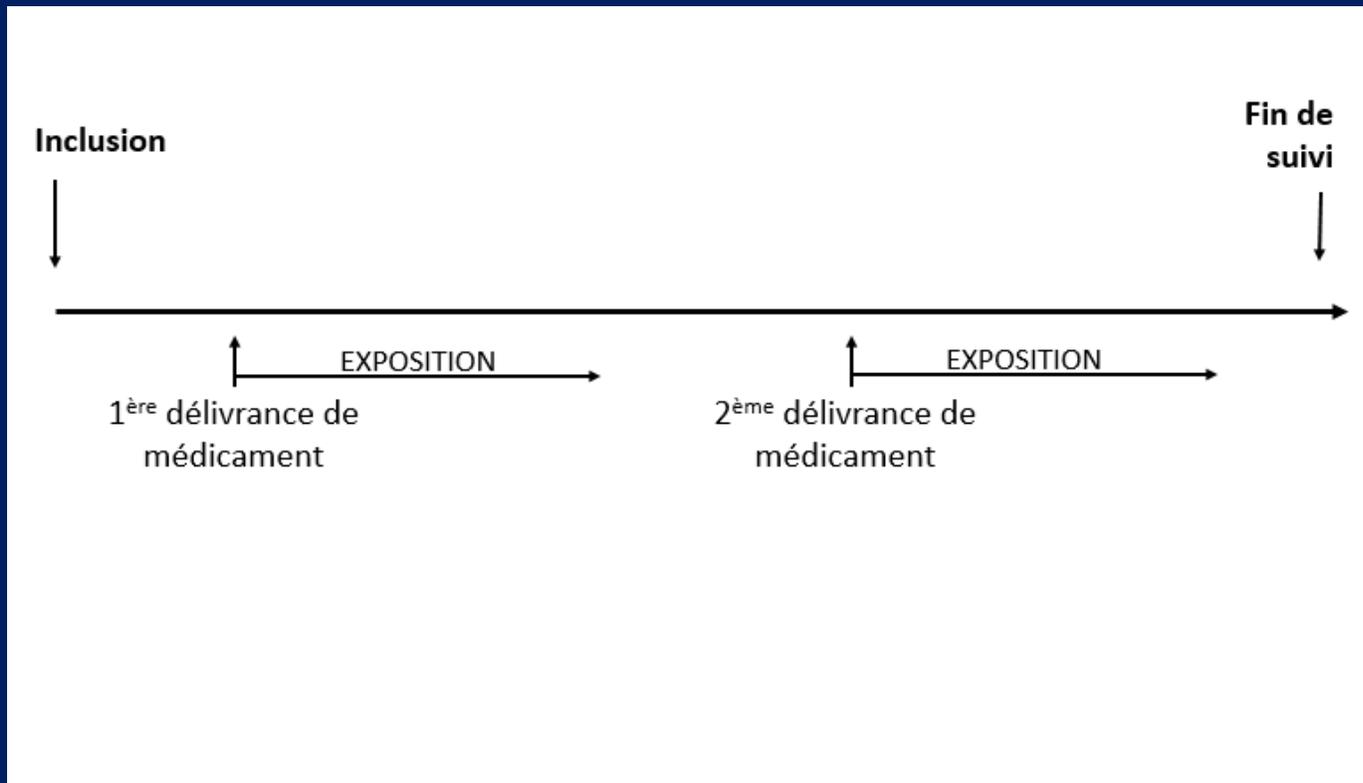


Schéma-1 : le patient est exposé ET non exposé

Série de cas auto-contrôlée (*Self-controlled case serie*)

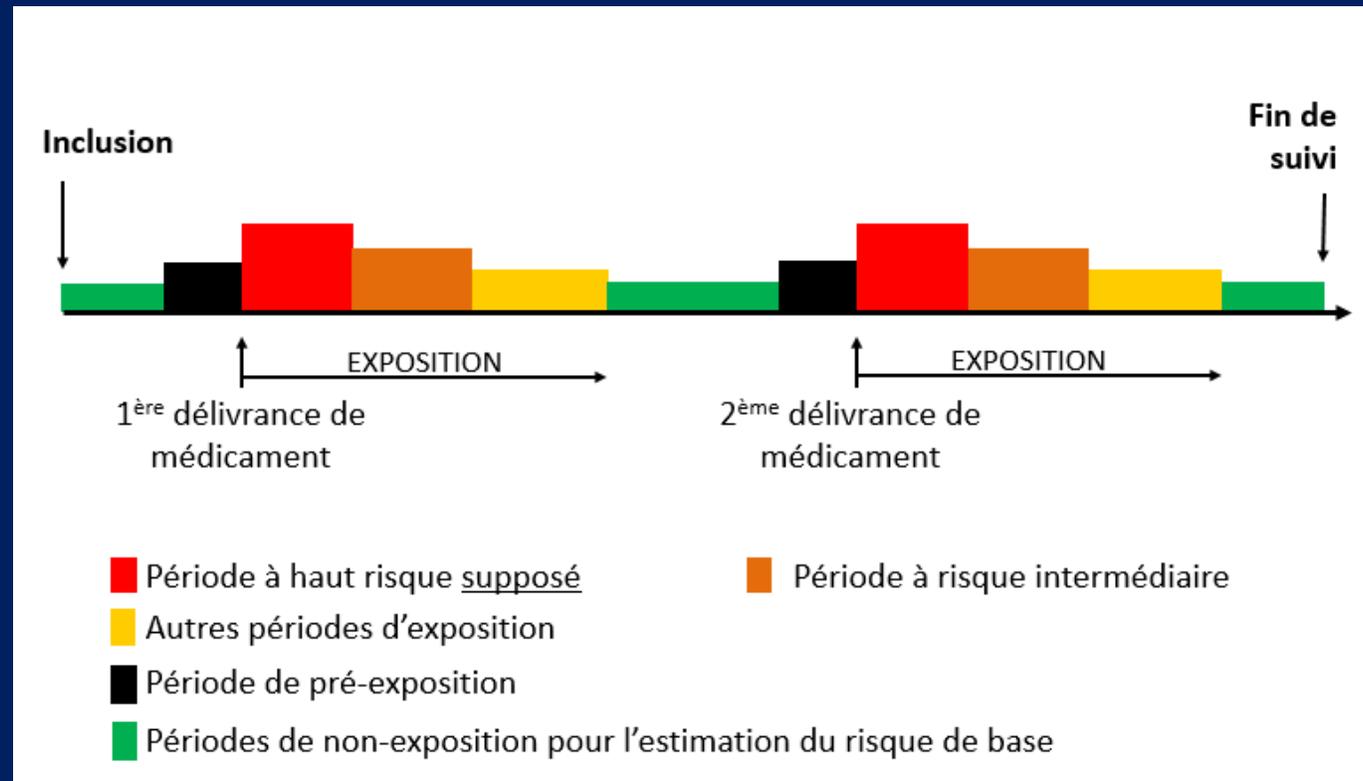


Schéma-1 : le patient est exposé ET non exposé

Série de cas auto-contrôlée (*Self-controlled case serie*)

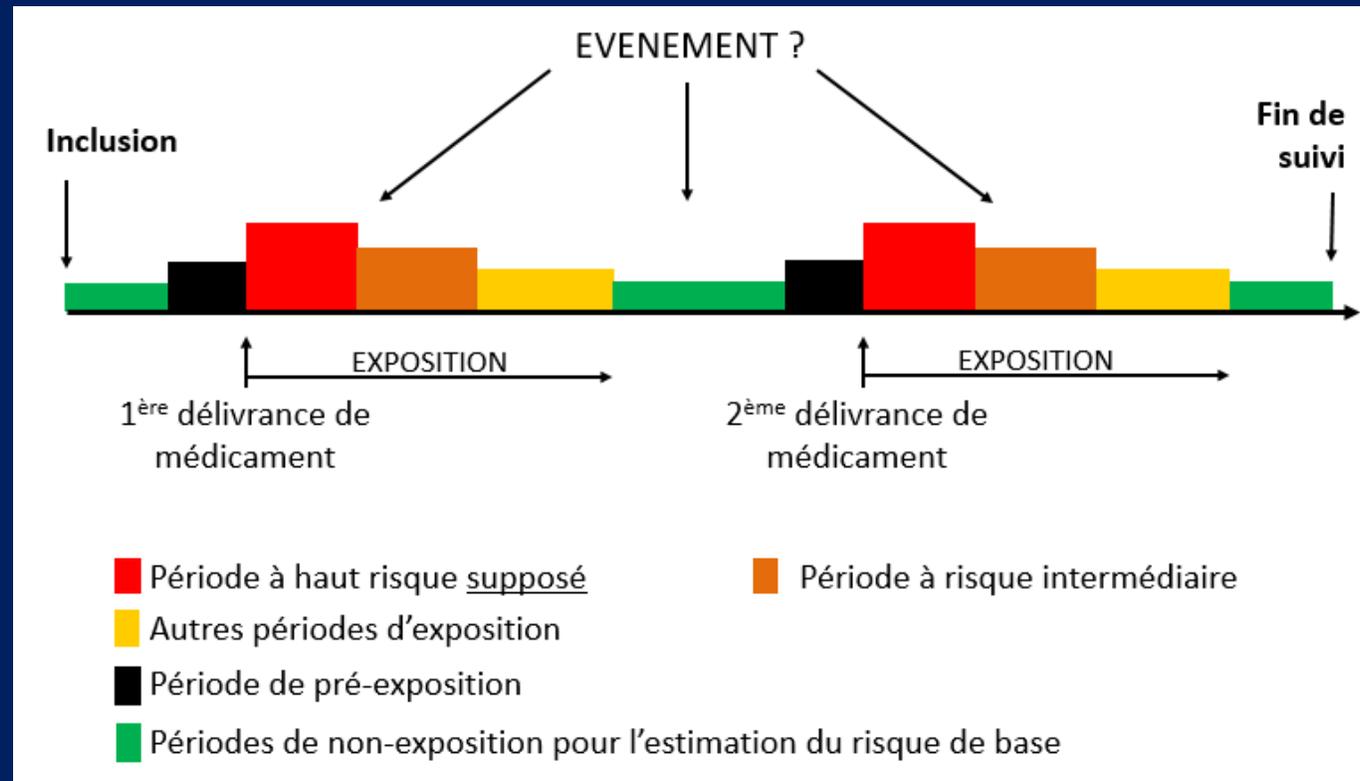
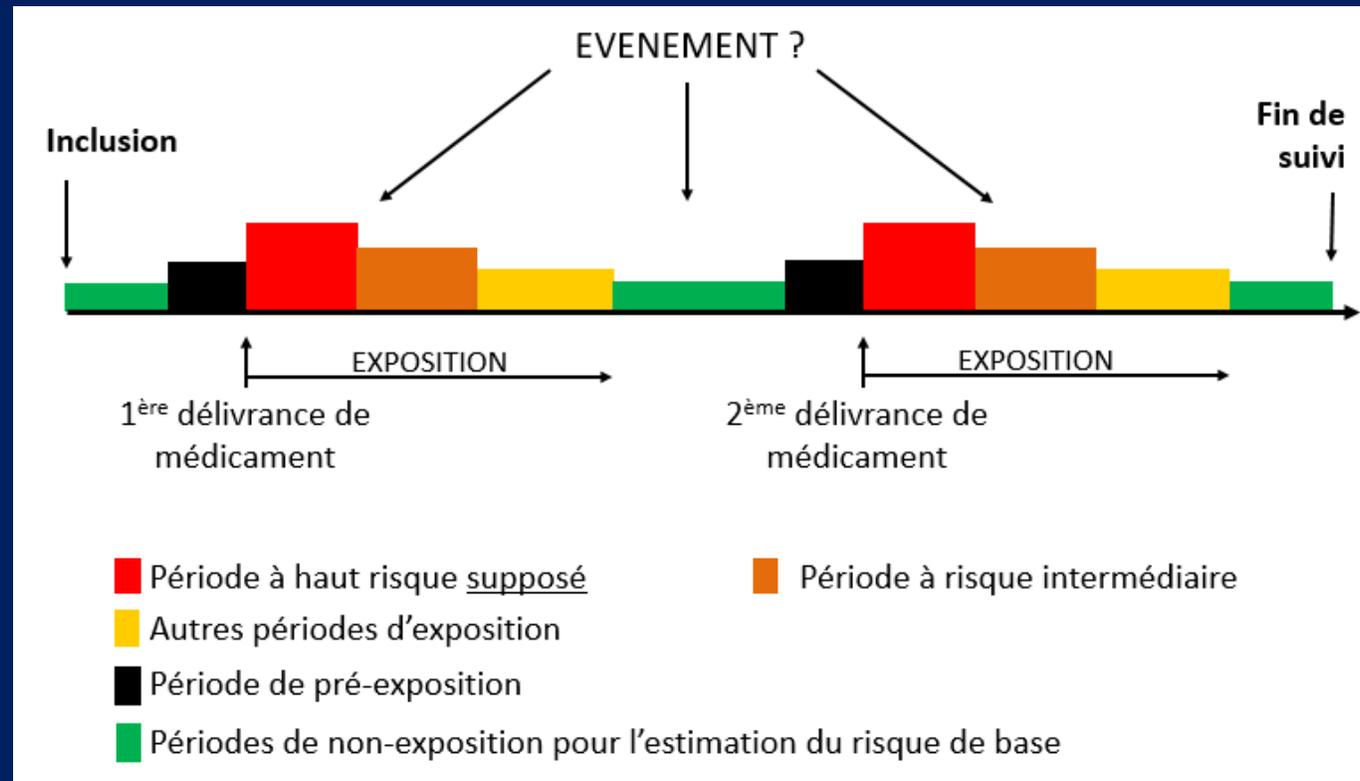


Schéma-1 : le patient est exposé ET non exposé

Série de cas auto-contrôlée (*Self-controlled case serie*)



- \approx cohortes appariées
- fenêtres exposées vs. fenêtres non exposées
- événement aigu, récurrent
- exposition intermittente
- analyse : modèle de Poisson

Schéma-1 : le patient est exposé ET non exposé

Série de cas auto-contrôlée (*Self-controlled case serie*)

Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods

C.P. Farrington*

Vaccine 22 (2004) 2064–2070

Table 1

Relative risk (95% confidence intervals) of asthma exacerbations within 2 weeks of receipt of influenza vaccine: cohort and case series analyses

	Influenza season		
	1993–1994	1994–1995	1995–1996
Cohort analyses			
Number of children	22,231	38,669	70,753
RR (raw)	2.51 (1.51–3.88)	2.22 (1.38–3.35)	3.29 (2.55–4.15)
RR (adjusted)	1.00 (0.60–1.56)	1.09 (0.67–1.67)	1.39 (1.08–1.77)
Case series analysis			
Number of cases	577	969	2,075
RR	0.58 (0.36–0.95)	0.74 (0.47–1.17)	0.98 (0.76–1.27)

Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin (*Case cross-over*)

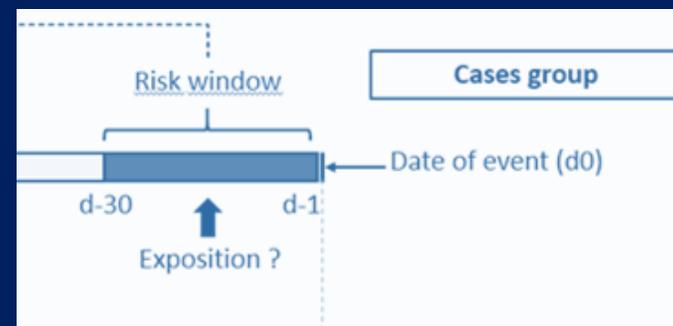


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin (*Case cross-over*)

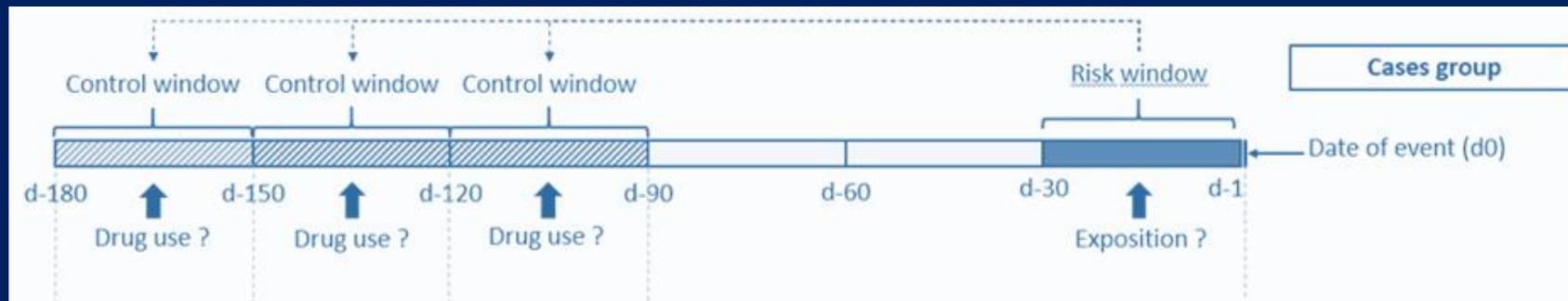


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin (*Case cross-over*)

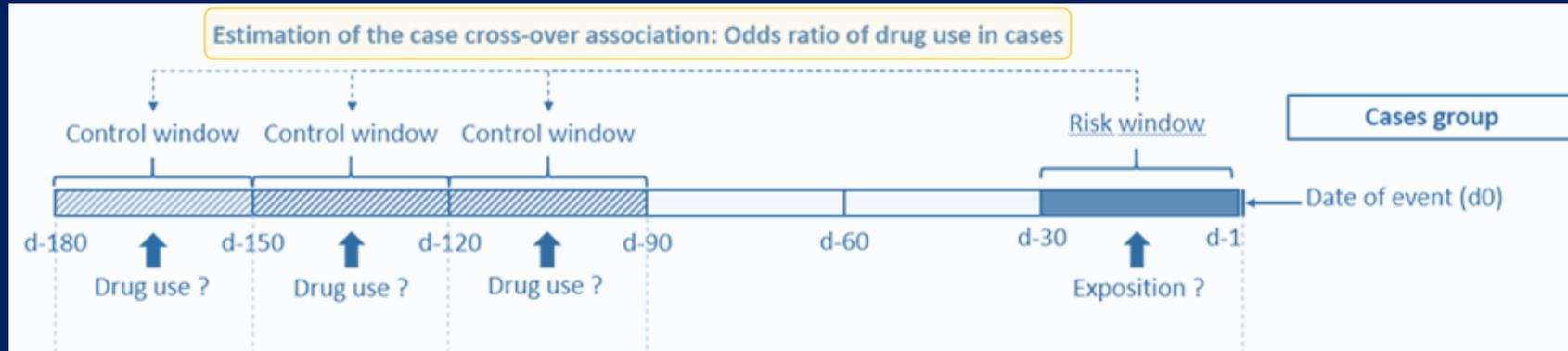
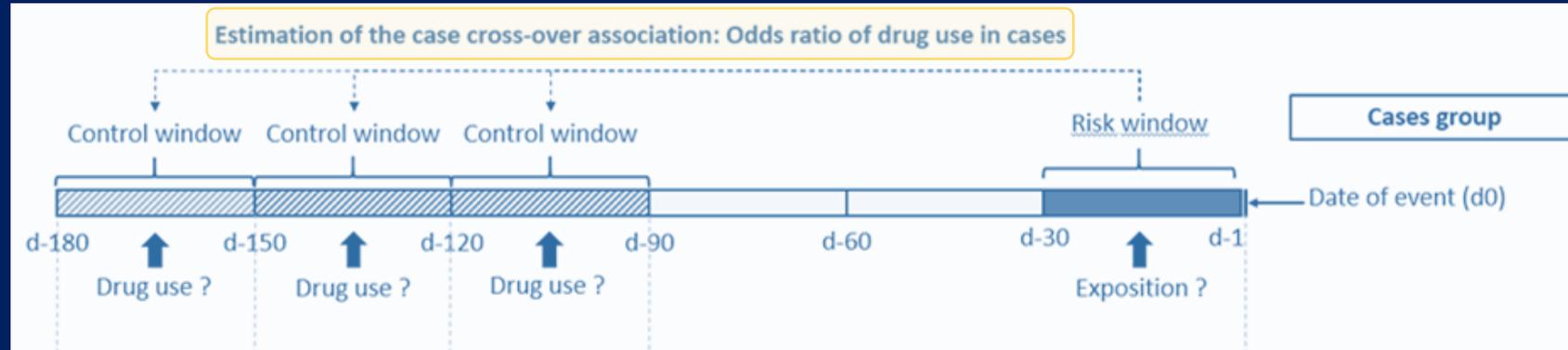


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin (*Case cross-over*)



- \approx cas-témoins appariées
- fenêtre cas vs. fenêtres témoins appariées
- analyse : régression logistique conditionnelle
- exposition intermittente, risque à court terme

Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin (*Case cross-over*)

Association Between Antipsychotic Agents and Risk of Acute Respiratory Failure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Meng-Ting Wang, PhD¹; Chen-Liang Tsai, MD²; Chen Wei Lin, BS¹; [et al](#)

[Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Psychiatry. 2017;74(3):252-260. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3793

Exposure to Antipsychotics

Use of antipsychotics was measured by examining records from outpatient, inpatient, and emergency care settings of prescriptions filled during the case and control periods, defined as 1 to 14 days and 75 to 88 days before the ARF events, respectively. The use of a 14-day period and a 60-day buffer period were set according to the previously mentioned case reports^{8,16,17} and the half-lives of depot antipsychotics, respectively.

Table 2. Risk of Acute Respiratory Failure Associated With Any Use of Antipsychotics, Positive Control and Negative Control

Characteristic	No. (%)		Crude Odds Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Odds Ratio ^a (95% CI)
	Case Period (n = 5032)	Control Period (n = 5032)			
No use of antipsychotics	4442 (88.3)	4589 (91.2)	1 [Reference]		1 [Reference]
Any use of antipsychotics	590 (11.7)	443 (8.8)	2.05 (1.67-2.51)	<.001	1.66 (1.34-2.05)
Opioid ^b	85 (1.7)	45 (0.9)	2.43 (1.56-3.77)	<.001	2.00 (1.26-3.20)
Senoside	1568 (31.2)	1448 (28.8)	1.29 (1.14-1.47)	<.001	1.05 (0.91-1.21)

Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

1. Cas propre-témoin *avec contrôle actif*

Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events

JJ Gagne¹, J Avorn¹, WH Shrank¹ and S Schneeweiss¹

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 88 NUMBER 3 | SEPTEMBER 2010

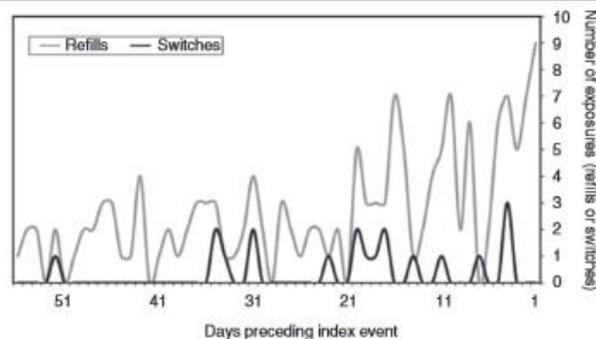
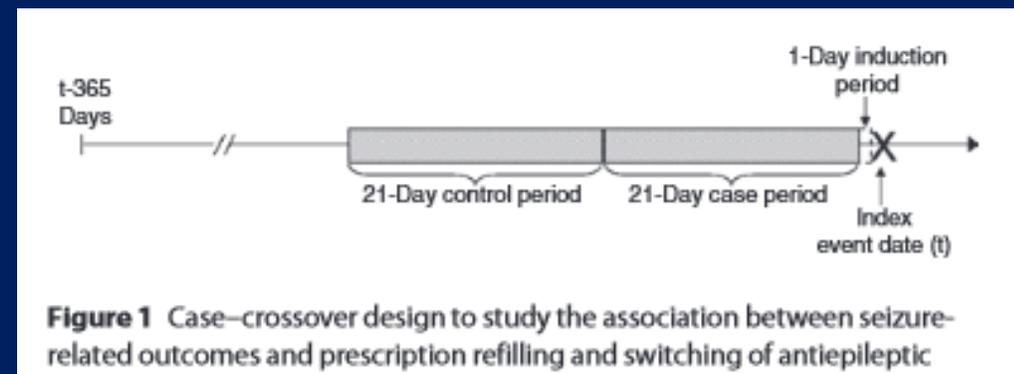


Figure 2 Distributions of exposures (refills and switches) in the 8 weeks preceding the index event dates.

Table 2 Odds ratios (95% CIs) for the association between antiepileptic prescription refilling and switching and incidence of seizure-related outcomes for primary analyses

No. of days in case/ control periods	Refill of prescription for the same drug, strength, and dosage form from the same manufacturer ^a		Switch to a different manufacturer of the same drug, of the same strength and dosage form ^b		Refill-adjusted odds ratio for switching
	<i>n</i> ^c	Odds ratio (95% CI)	<i>n</i> ^c	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
21	116	2.31 (1.56–3.44)	15	2.75 (0.88–8.64)	1.19 (0.35–3.99)
28	151	2.08 (1.48–2.93)	19	2.17 (0.82–5.70)	1.04 (0.37–2.90)

Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

2. Cas avec contrôle calendaire (*Case time control*)

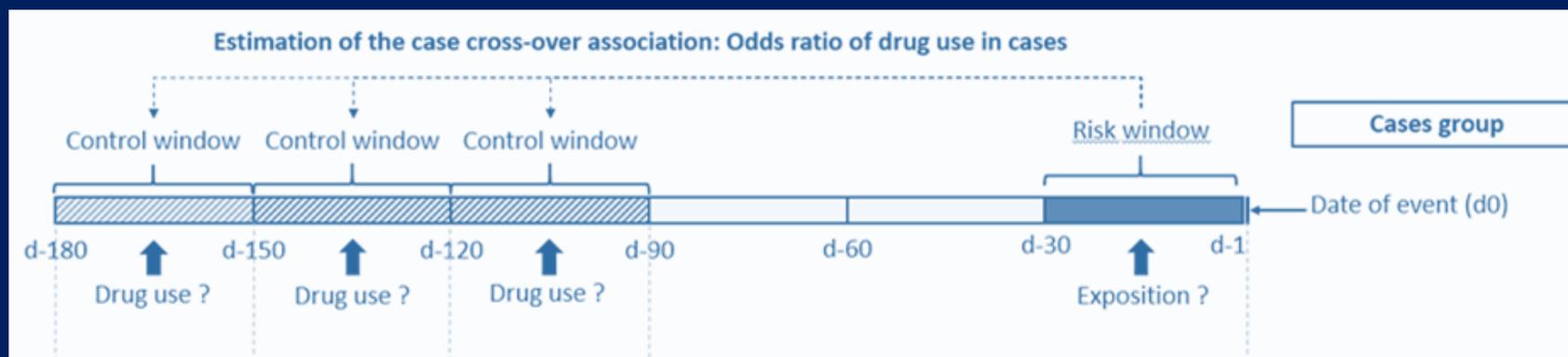


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

2. Cas avec contrôle calendaire (*Case time control*)

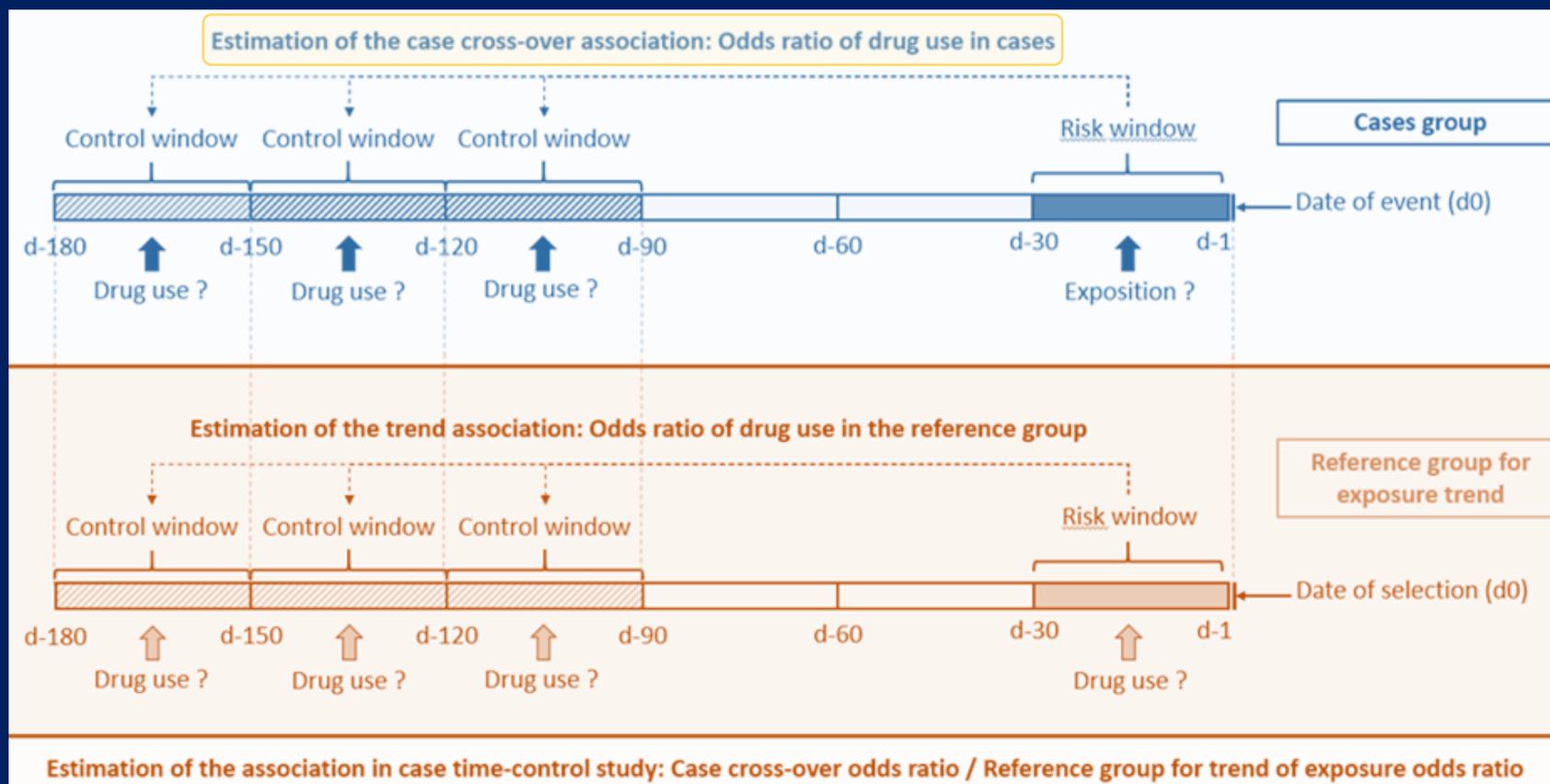


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

2. Cas avec contrôle calendaire (*Case time control*)

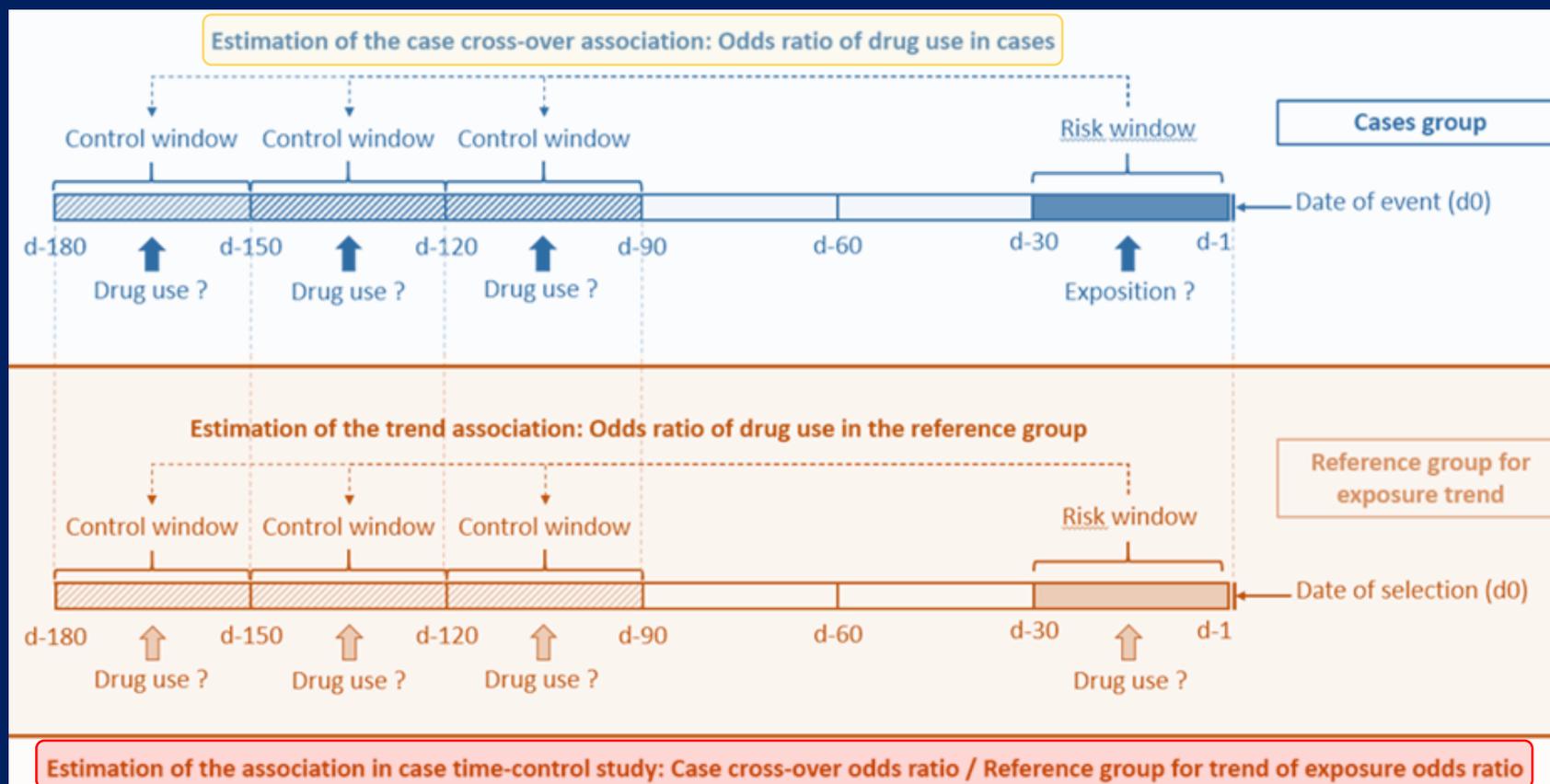


Schéma-2: Le patient est cas ET témoin(s)

2. Cas avec contrôle calendaire (*Case time control*)

Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection

Chien-Chang Lee, MD, ScD,^a Meng-tse Gabriel Lee, PhD,^a Ronan Hsieh, MD,^b Lorenzo Porta, MD,^c Wan-Chien Lee, MS,^a Si-Huei Lee, MD,^{d,e} Shy-Shin Chang, MD, PhD^f

JACC VOL. 72, NO. 12, 2018

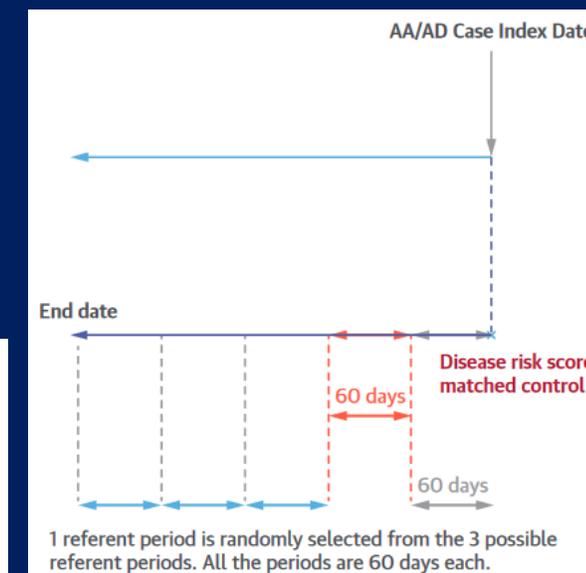
SEPTEMBER 18, 2018:1369-78

TABLE 2 Main Analysis on the Estimates of the Relationship Between Exposure of Fluoroquinolone and AD or AAs

	Exposed Only in Hazard Period	Exposed Only in Referent Period	Exposed in Both Periods	Nonexposed in Both Periods	Odds Ratio (95% CI)*
Case-crossover	19	7	2	1,185	2.71 (1.14-6.46)
Control-crossover	9	12	2	1,190	0.75 (0.32-1.78)
Case-time-control	NA	NA	NA	NA	3.61 (3.56-3.63)

Values are n, unless otherwise indicated. *Calculated by McNemar's test: the ratio of subjects exposed only in the hazard period to subjects exposed in referent period.

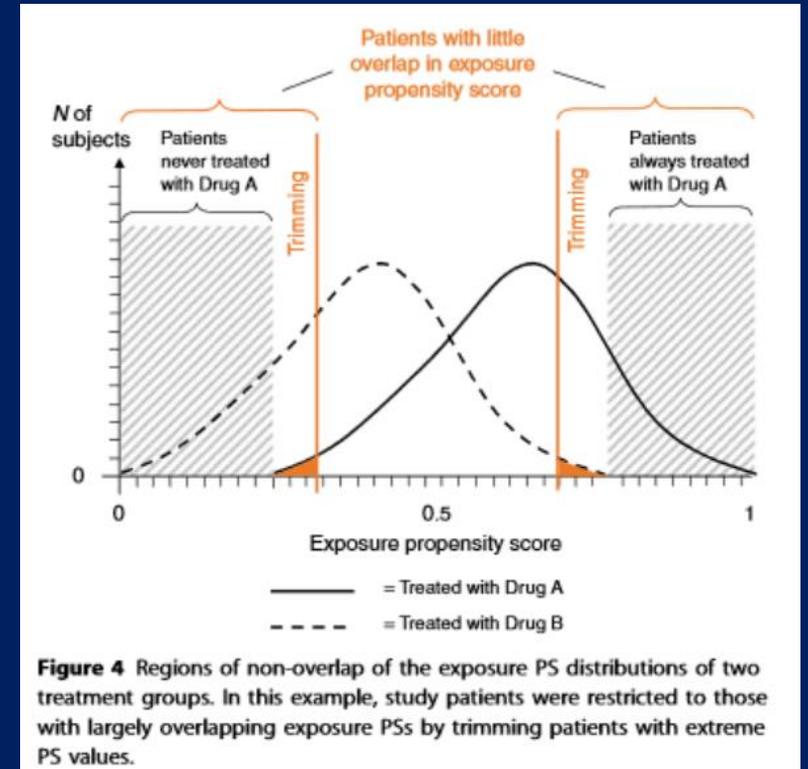
AA = aortic dissection; AD = aortic aneurysm; CI = confidence interval; NA = not applicable.



Méthodes statistiques

Le Score de Propension (*PS*)

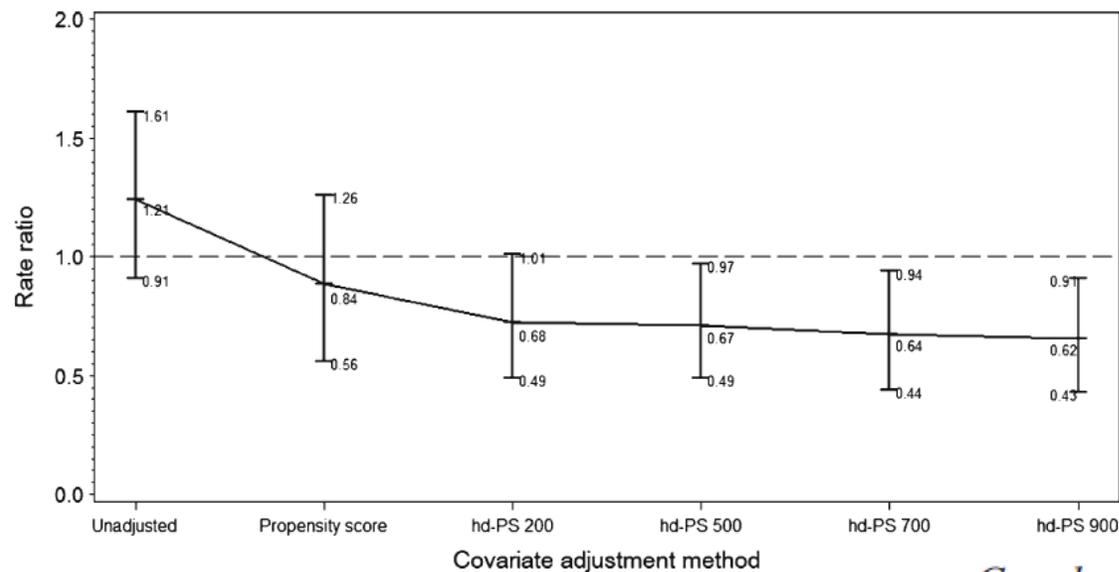
- v. principe avant
- utilisation
 - *ajustement*
 - *inverse propensity score weighting*
 - *matching*
- technique de matching
 - nearest neighbour vs. par déciles
- différentes version
 - score simple à partir de variables identifiées vs. High Dimensional PS



Méthodes statistiques

High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications

Fig. 2 Rate ratio of UGIC as a function of increasing covariate adjustment with predefined propensity scores and high-dimensional propensity scores (*hd-PS*)



Conclusions A comparison of hd-PS matching versus conventional PS matching resulted in improved point estimates for studying an intended treatment effect of coxibs versus tNSAIDs when benchmarked against results from randomized controlled trials.

Méthodes statistiques

Le Score de Maladie (*DRS*)

- v. principe avant
- modalités d'utilisation identiques
 - *ajustement vs. inverse propensity score weighting vs. matching*
 - matching par *nearest neighbour* vs. par déciles
 - score simple à partir de variables identifiées vs. High-Dimensional
- En principe
 - plutôt PS dans une étude de cohorte et DRS dans une étude cas-témoin
 - en pratique les deux sont utilisables dans les deux types de schémas
 - voir s'il est plus facile de prédire l'exposition ou la maladie
(*performances du score*)

Conclusion

- Biais d'indication
 - biais de confusion particulier à la pharmaco-épidémiologie
 - Pouvant être responsable d'associations fortes
- Méthodes pour le contrôler
 - nombreuses
 - identiques aux méthodes utilisables pour la confusion en général
 - inégalement efficaces
 - complexité de ce biais et difficulté de son contrôle
- Le plus efficace
 - comparateur actif et matching sur score (propension ou maladie)
 - comparateur actif et schémas autocontrôlés/propre témoins

Bibliographie supplémentaire

- Sjoding MW et al. When do confounding by indication and inadequate risk adjustment bias critical care studies? A simulation study. *Critical Care*. 2015;19:195
- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82: 143-56.