



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

www.sesstim-orspaca.org

Laetitia HUIART

Unité de Soutien Méthodologique,
CIC 1410 - CHU la Réunion
SESSTIM, Aix-Marseille Université

**Quelles approches pour améliorer la surveillance des événements indésirables
médicamenteux dans les bases de données de santé ?**

juin 2015



[Cliquez ici pour voir l'intégralité des ressources associées à ce document](#)

Quelles approches pour améliorer la surveillance des événements indésirables médicamenteux dans les grandes bases de données?

Laetitia Huiart

Unité de Soutien Méthodologique,
CIC 1410, CHU la Réunion
SESSTIM, Aix-Marseille Université

Post-commercialisation - Enjeux

2

PHARMACOVIGILANCE

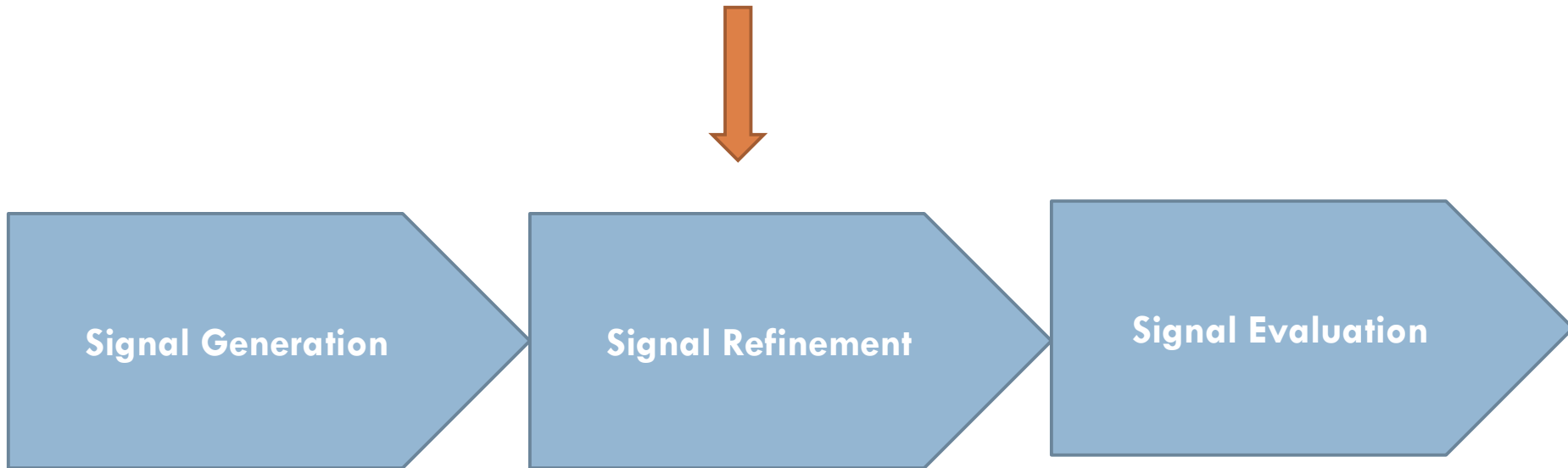
Déclarations spontanées

Etudes post-commercialisation

Transition entre système passif et système pro-actif

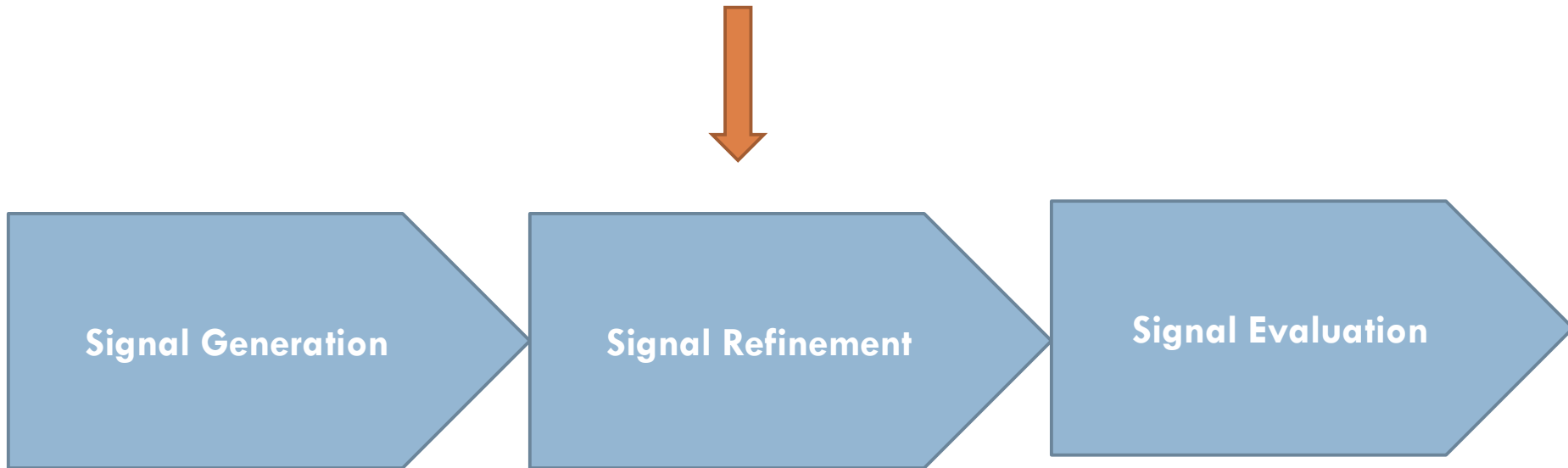
Pharmacoépidémiologie

3



Pharmacoépidémiologie

4



- Données pré-cliniques
- Phase III
- Déclarations spontanées

COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

CLAIRE BOMBARDIER, M.D., LOREN LAINE, M.D., ALISE REICIN, M.D., DEBORAH SHAPIRO, DR.P.H.,
RUBEN BURGOS-VARGAS, M.D., BARRY DAVIS, M.D., PH.D., RICHARD DAY, M.D., MARCOS BOSI FERRAZ, M.D., PH.D.,
CHRISTOPHER J. HAWKEY, M.D., MARC C. HOCHBERG, M.D., TORE K. KVIEN, M.D.,
AND THOMAS J. SCHNITZER, M.D., PH.D., FOR THE VIGOR STUDY GROUP

November 23, 2000

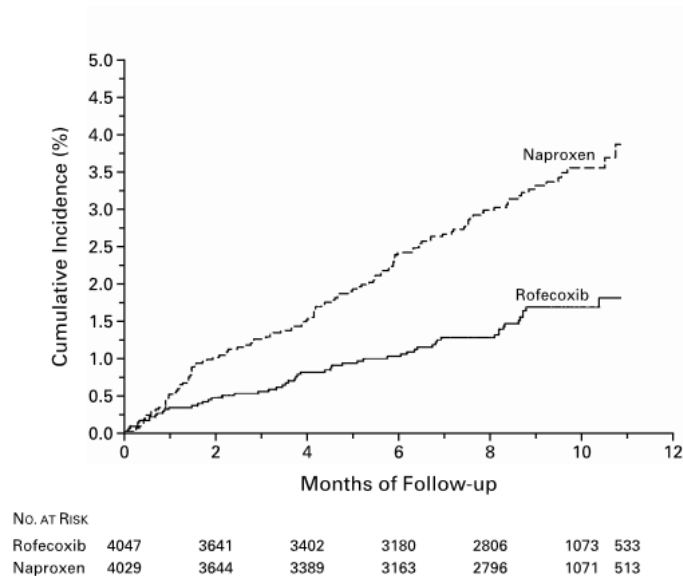


Figure 1. Cumulative Incidence of the Primary End Point of a Confirmed Upper Gastrointestinal Event among All Randomized Patients.

COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

CLAIRE BOMBARDIER, M.D., LOREN LAINE, M.D., ALISE REICIN, M.D., DEBORAH SHAPIRO, DR.P.H., RUBEN BURGOS-VARGAS, M.D., BARRY DAVIS, M.D., PH.D., RICHARD DAY, M.D., MARCOS BOSI FERRAZ, M.D., PH.D., CHRISTOPHER J. HAWKEY, M.D., MARC C. HOCHBERG, M.D., TORE K. KVIEN, M.D., AND THOMAS J. SCHNITZER, M.D., PH.D., FOR THE VIGOR STUDY GROUP

November 23, 2000

General Safety

The safety of both rofecoxib and naproxen was similar to that reported in previous studies.^{20,21} The mortality rate was 0.5 percent in the rofecoxib group and 0.4 percent in the naproxen group. The rate of death from cardiovascular causes was 0.2 percent in both groups. Ischemic cerebrovascular events occurred in 0.2 percent of the patients in each group. Myocardial infarctions were less common in the naproxen group than in the rofecoxib group (0.1 percent vs. 0.4 percent; 95 percent confidence interval for the difference, 0.1 to 0.6 percent; relative risk, 0.2; 95 percent confidence interval, 0.1 to 0.7). Four percent

Objectif général

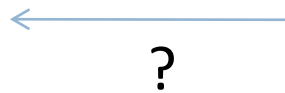
7

~~Datamining~~

Phase III
El identifié/suspecté



IDM



« vrai vie »

Taille de la population

Caractéristique de la population:

Comédications

Comorbidités

Amélioration des « outils »

8

- Les bases de données
- Le schéma d'études
- Analyses

Bases de données

9

- Les bases médico-administratives françaises
- Leurs avantages
- Leurs limites

Bases de données médico-administratives

10

- Utilisation développée depuis une 20aine d'années
- Constitution de plateformes de surveillance
 - ✓ Mini -Sentinelle
 - 17 bases – 99 millions de personnes
 - ✓ C-Nodes
 - Réseau Canadien pour l'Etude Observationnelle des Médicaments*
 - Canadian Network for Observational Drug Effect Studies*
 - 7 provinces canadiennes + CPRD
- Accessibilité récente des bases de données françaises

SNIIRAM

11

Base	Pop. (x 1000)	Période couverte	Données disponibles				Mise à jour	Délais d'accès
			age	Vacc.	Biol. ville	Registre cancer		
DCIR	66 000	n + 3 ans	Tous	Oui	Non	Non	Mensuelle (ville) Annuelle (Hospit.)	Mois
EGB	680	≥ 2003 (ville) ≥ 2005 (Hospit.)	Tous	Oui	Non	Non	Mensuelle (ville) Annuelle (Hospit)	Immédiat

Limites - SNIIRAM

112

Base	Pop. (x 1000)	Période couverte	Données disponibles				Mise à jour	Délais d'accès
			age	Vacc.	Biol. ville	Registre cancer		
DCIR	66 000	n + 3 ans	Tous	Oui	Non	Non	Mensuelle (ville) Annuelle (Hospit.)	Mois
EGB	680	≥ 2003 (ville) ≥ 2005 (Hospit.)	Tous	Oui	Non	Non	Mensuelle (ville) Annuelle (Hospit)	Immédiat

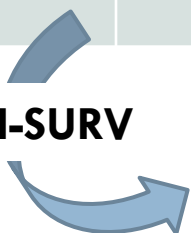
Limites - SNIIRAM

13

Base	Pop. (x 1000)	Période couverte	Données disponibles				Mise à jour	Délais d'accès
			age	Vacc.	Biol. ville	Registre cancer		
DCIR	66 000	n + 3 ans	Tous	Oui	Non	Non	Mensuelle (ville) Annuelle (Hospit.)	Mois
EGB	68							

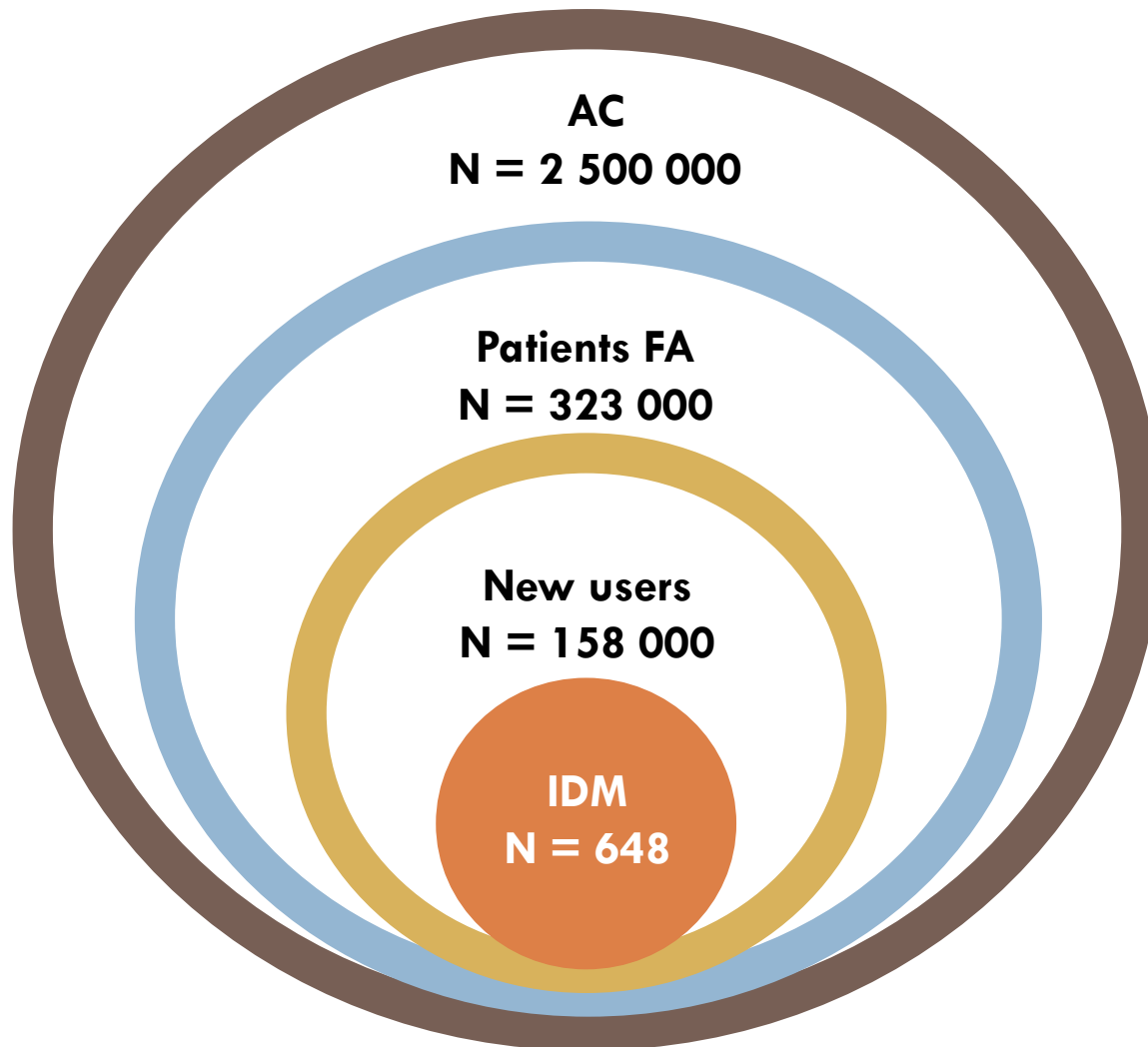
Source de Données	Nombre de nouveaux patients avec FA (2 ans d'incl.)	Nombre d'IDM	RR	Puissance Statistique
DCIR	80 000	259	1.6	60%
EGB (estimation)	800	3	1.6	10%

DABI-SURV



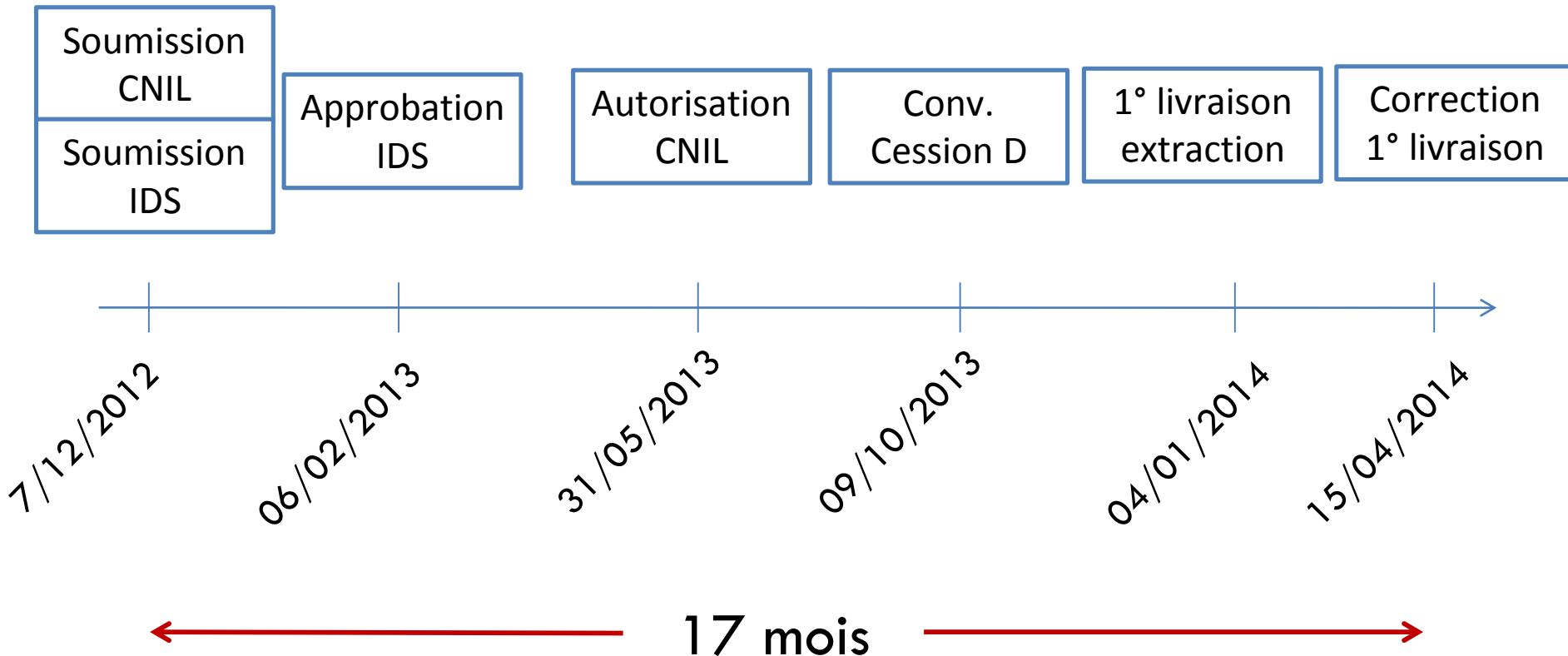
« Data Shrinkage »

14



Délais compatibles?

15



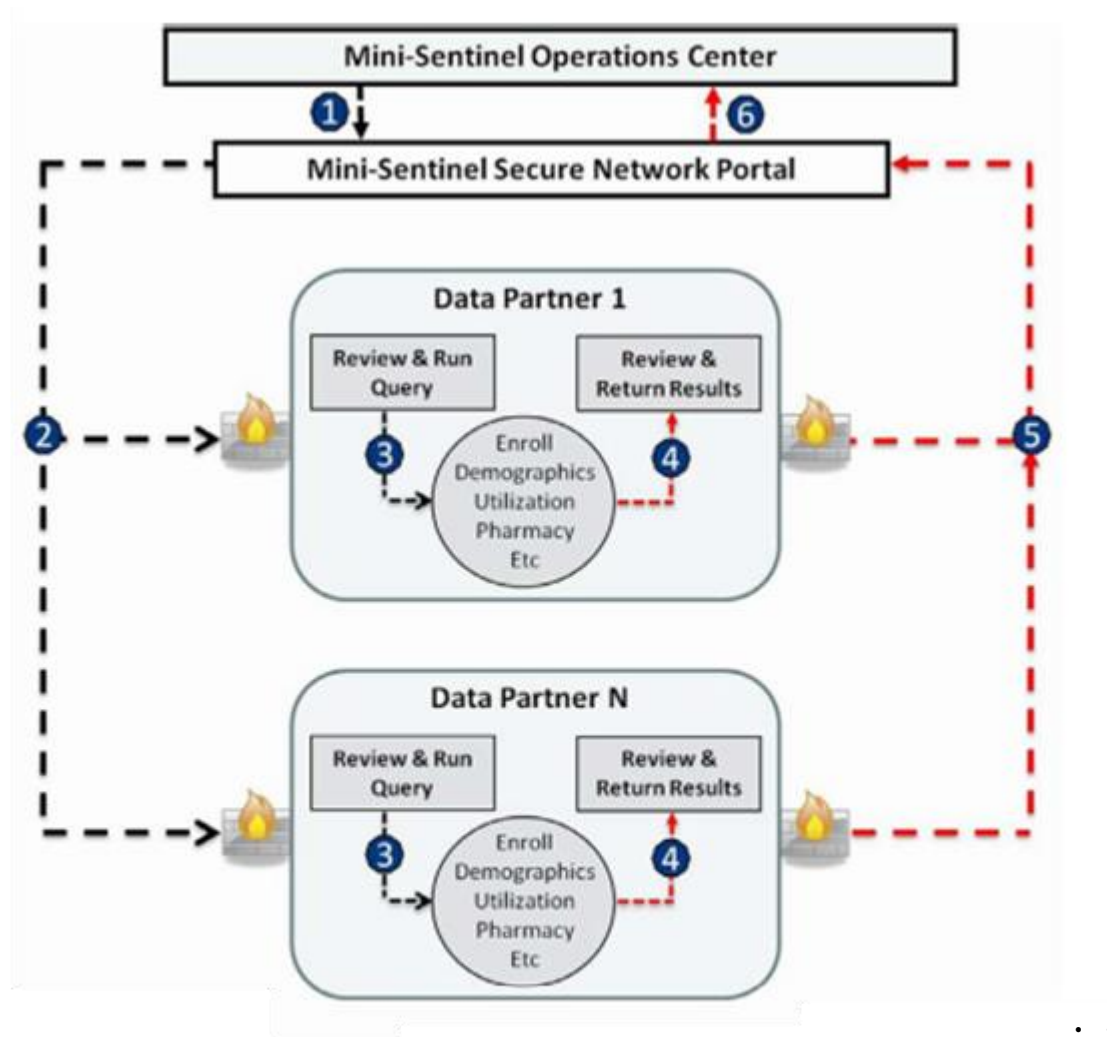
Réseaux de bases

16

- Puissance
- Délais de réponse

Réseau « centralisé »

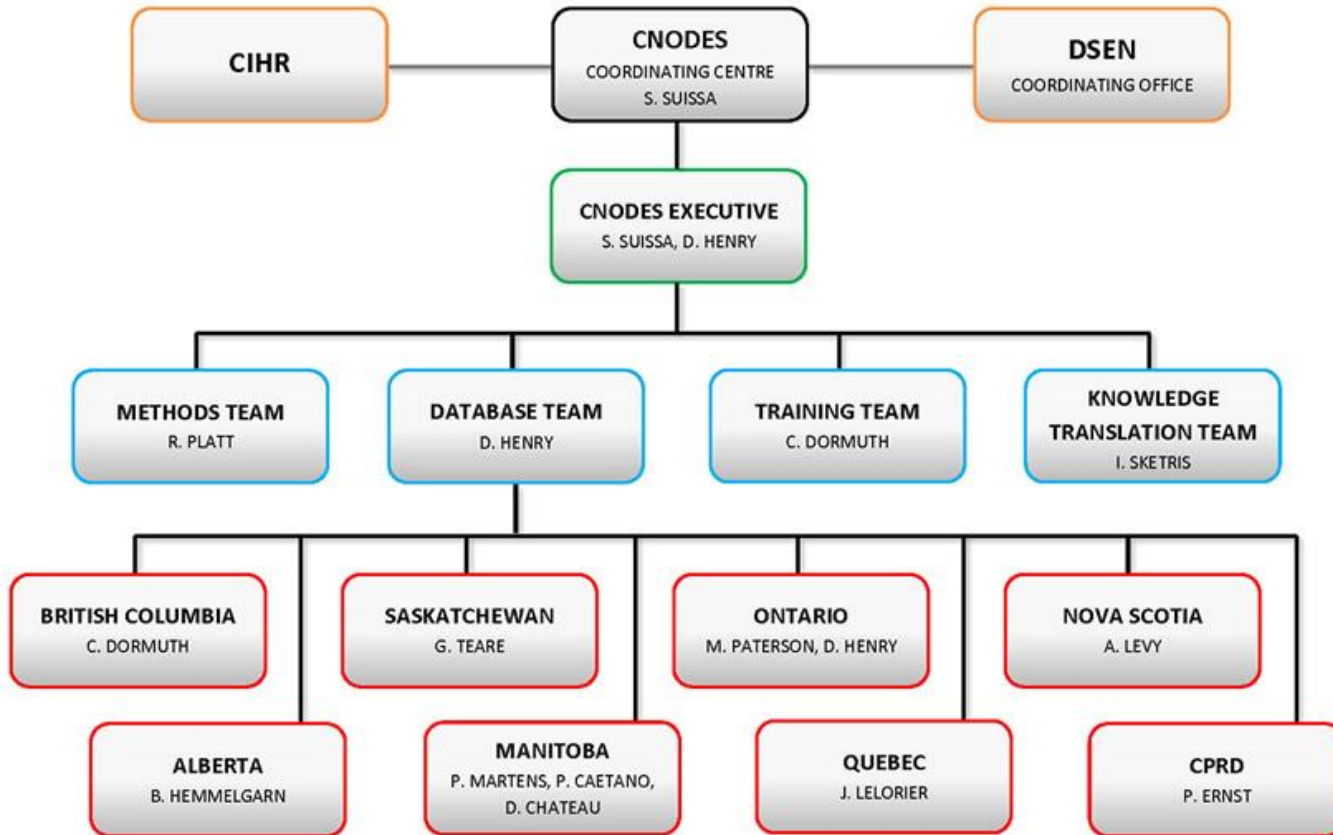
17



source : www.mini-sentinelle.org

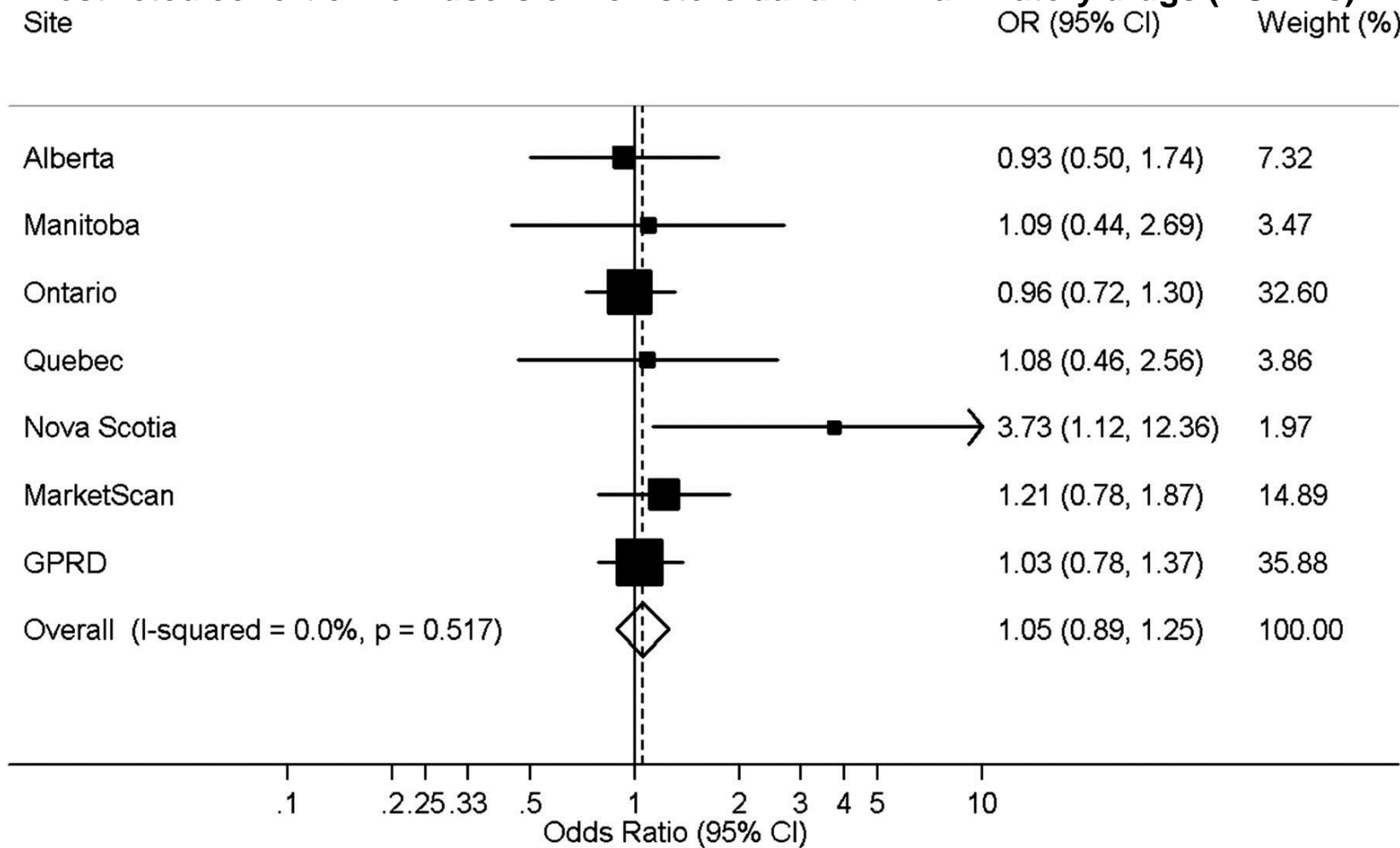
Réseau « décentralisé »

18



Base	Population (x 1000)	Période couverte	Couverture	Délais d'accès
DCIR	66 000	n+ 3 ans	Tous avec SS	Mois
EGB	680	≥ 2003 (ville) ≥ 2005 (Hosp.)	Tous avec SS	Immédiat
BC	4 573	≥ 1996	Tous	Semaines
AB	3 779	≥ 1994	≥ 65 ans	Jours
SK	1 058	≥ 1996	Tous	Jours
MB	1 251	≥ 1995	Tous	Jours
ON	13 373	≥ 1997	≥ 65 ans avec SS	Jours
QC	7 980	≥ 1983	≥ 65 ans ou avec SS	Mois
NS	945	≥ 1989	≥ 65 ans avec SS/ ass. méd.	Jours
CPRD	11 829	≥ 1998	Tous	Immédiat

Forest plot of the association between the use of proton pump inhibitors (PPIs) and the 6-month cumulative incidence of hospitalisation for community-acquired pneumonia in a restricted cohort of new users of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).



Filion K B et al. Gut 2014;63:552-558



Schéma d'études

21

- Biais liés au temps
- Biais d'indication

Schéma d'études

22

```
graph LR; A[Identification d'une cohorte] --> B[Gestion du temps]; A --> C[Facteurs de confusion (non mesuré)];
```

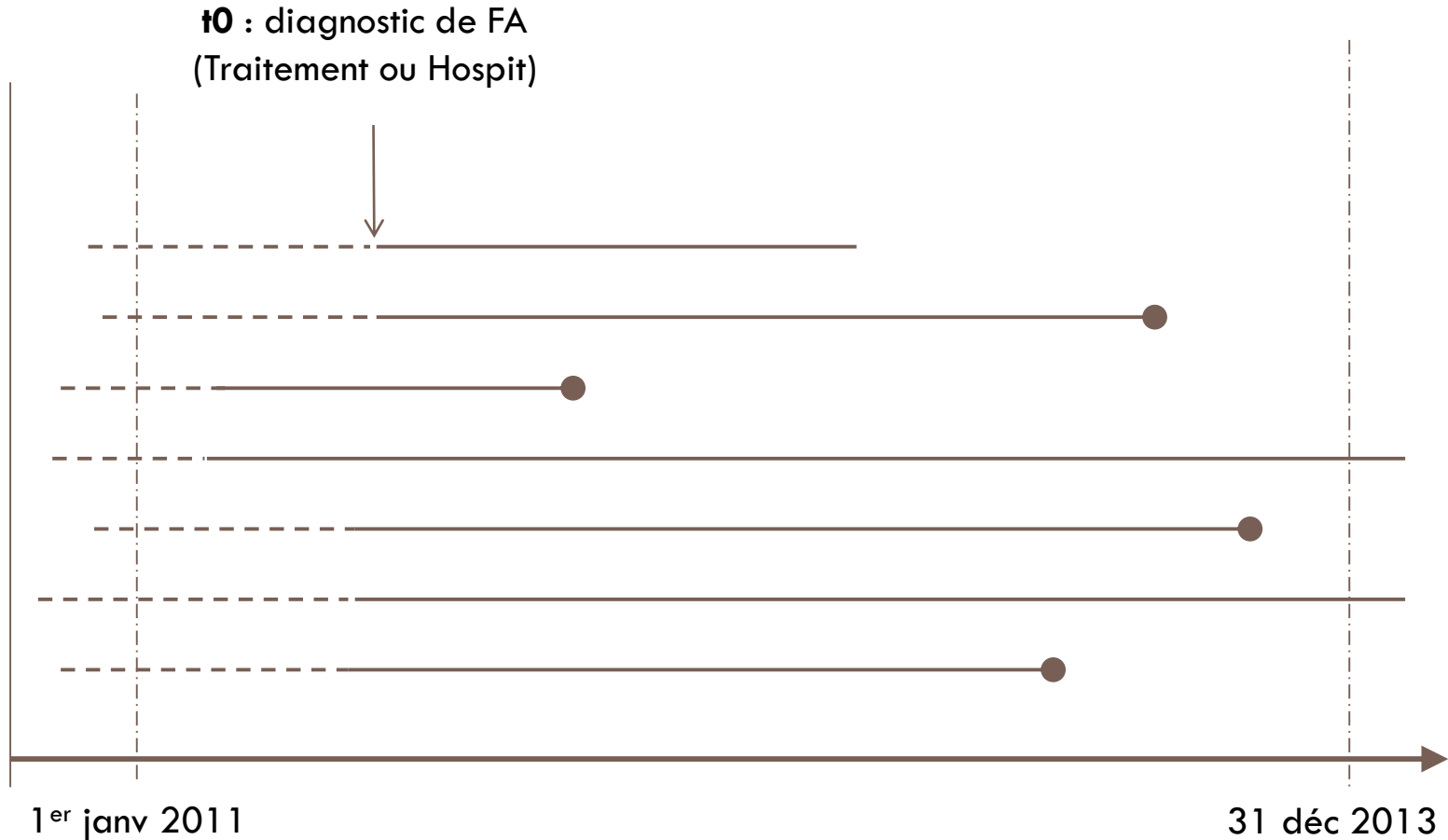
**Identification
d'une cohorte**

Gestion du temps

**Facteurs de
confusion
(non mesuré)**

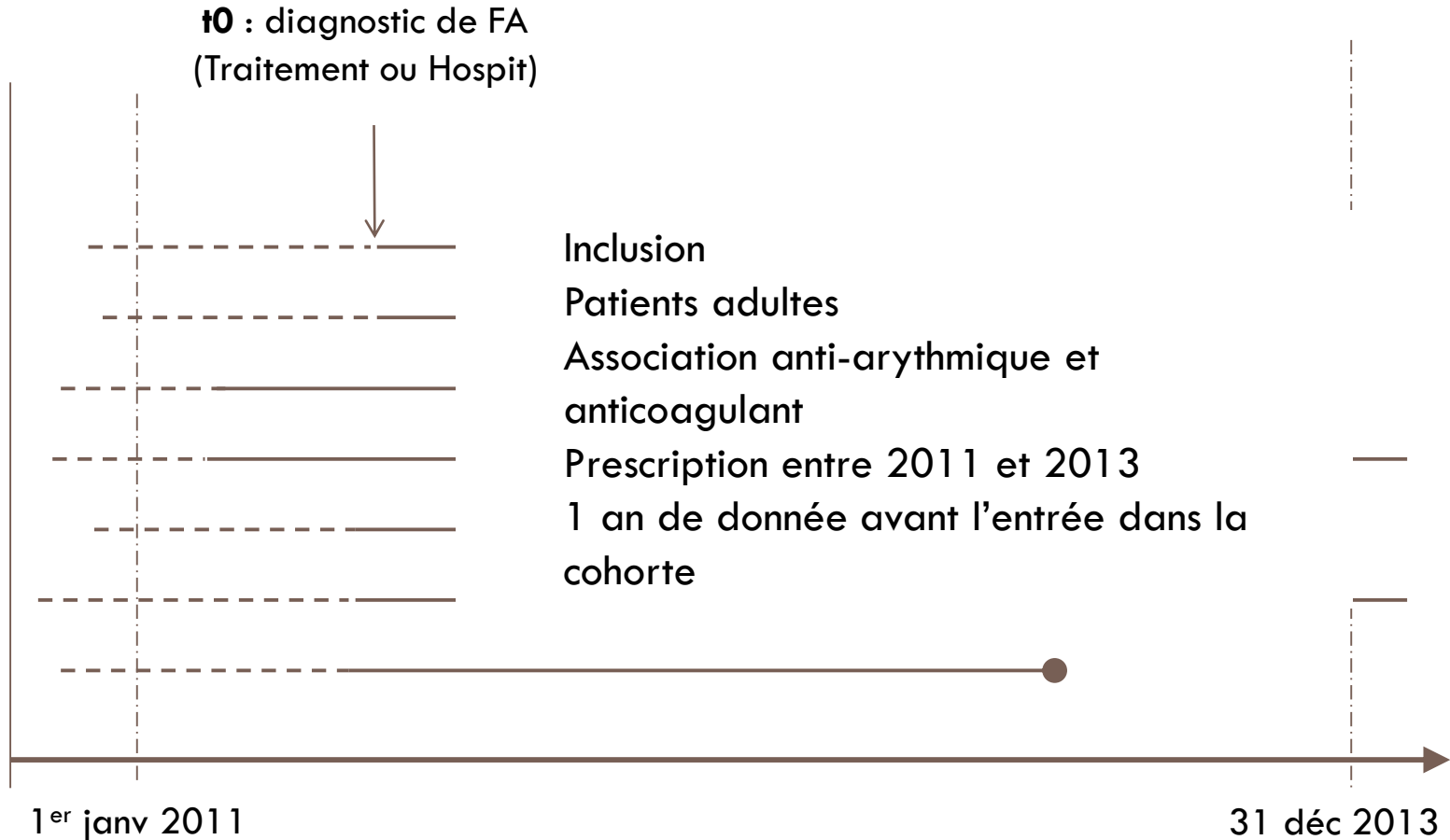
Identification de la cohorte initiale

23



Identification de la cohorte initiale

24



Identification de la cohorte initiale

25

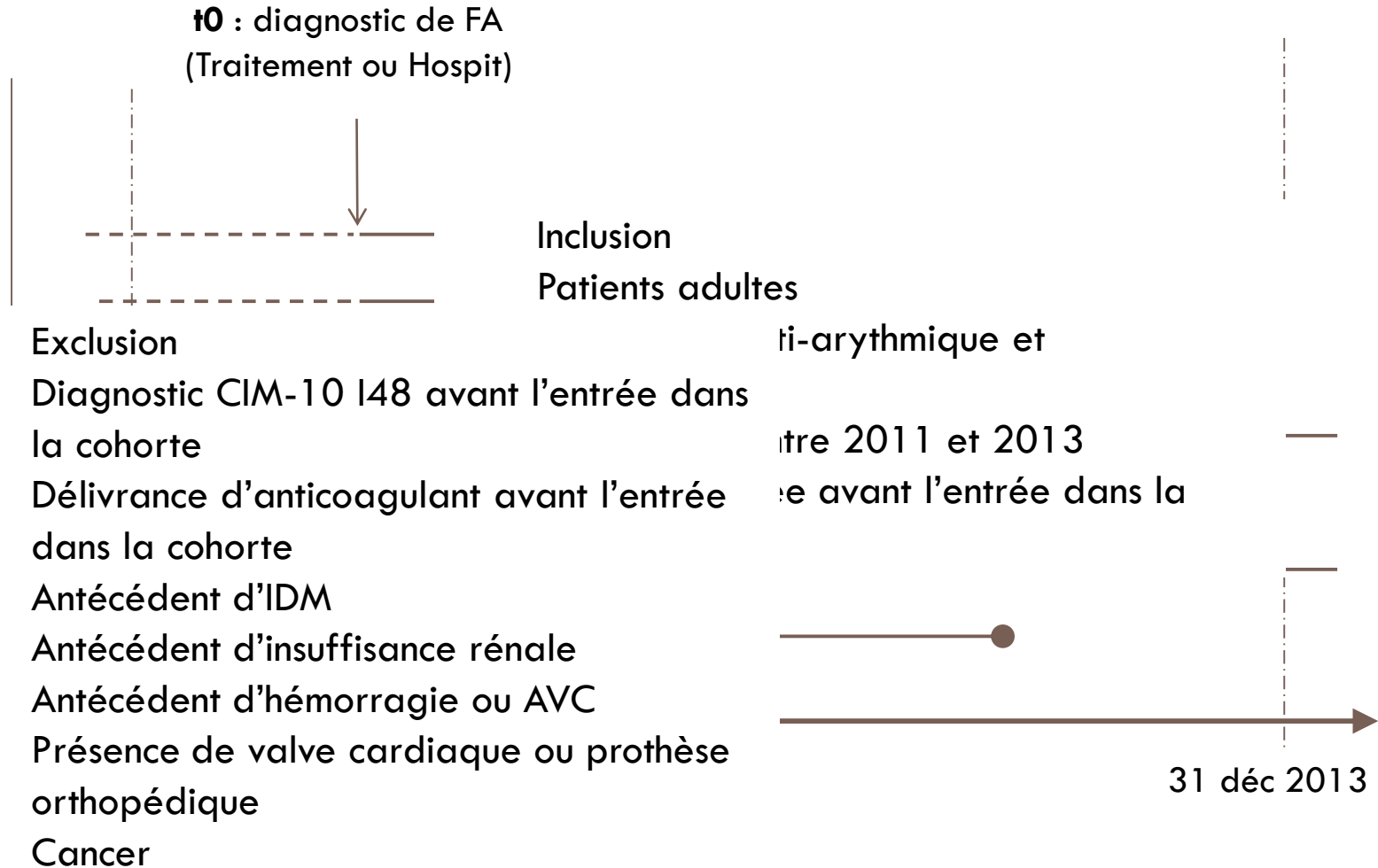


Schéma d'études

26

The diagram consists of three main components. On the left is a large blue arrow pointing to the right, containing the text 'Identification d'une cohorte'. To the right of this arrow are two trapezoidal shapes. The top one is orange and contains the text 'Gestion du temps'. The bottom one is blue and contains the text 'Facteurs de confusion (non mesuré)'. The overall layout suggests a flow from cohort identification to the management of time and the identification of unmeasured confounding factors.

**Identification
d'une cohorte**

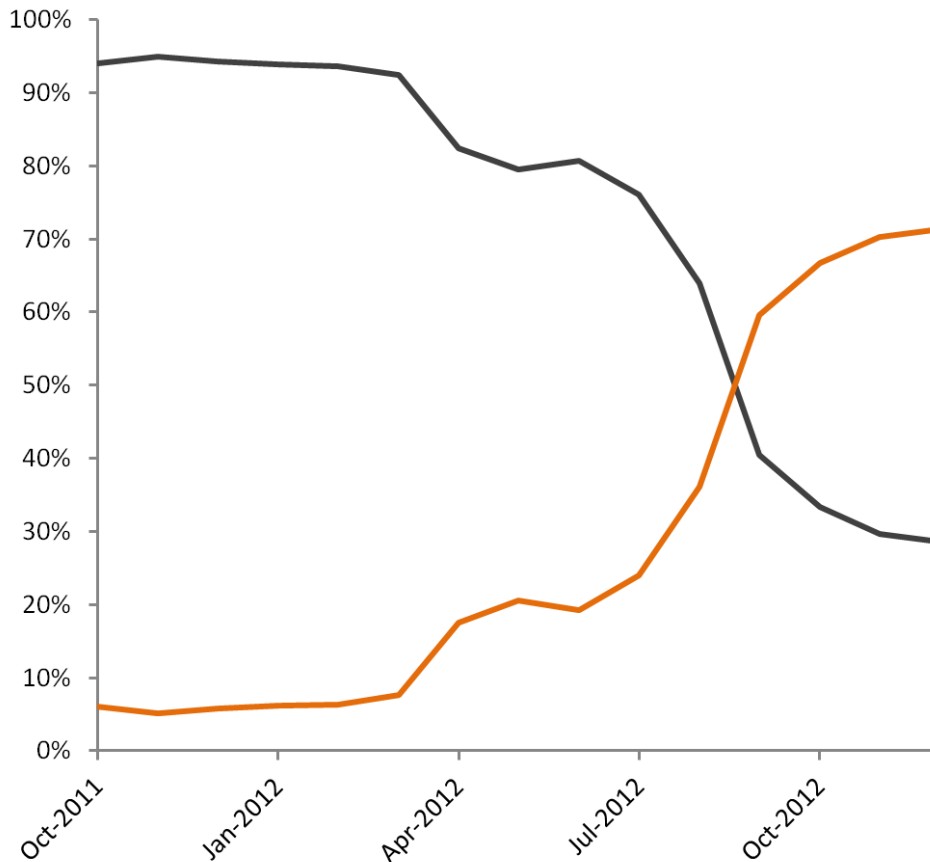
Gestion du temps

**Facteurs de
confusion
(non mesuré)**

Comportements des médecins

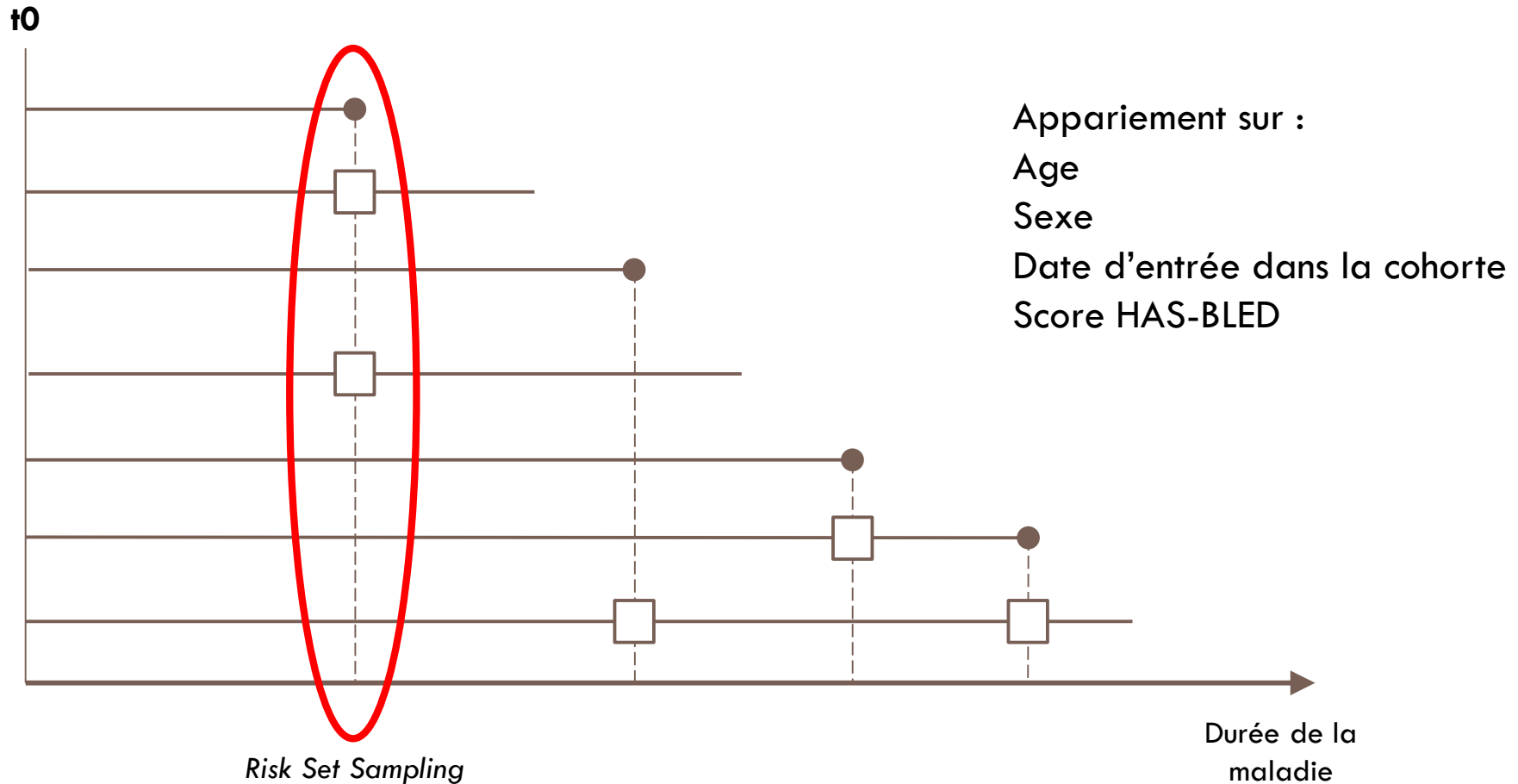
27

Anticoagulant de première intention dans le traitement de la FA



Cas-témoins emboîté dans la cohorte

28



Analyse principale NCC

29

Utilisation du dabigatran	Cas (n=232)	Témoins (n=2 293)	RR brut (IC 95%)	RR ajusté* (IC 95%)
Exposition dans les 30 jours avant la date index				
Pas d'exposition	209 (90,1%)	2136 (93,2%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	23 (9,9%)	157 (6,8%)	(Résultats non disponibles)	(Résultats non disponibles)
Exposition dans les 3 mois avant la date index				
Pas d'exposition	208 (89,7%)	2123 (92,7%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	24 (10,3%)	170 (7,3%)	(Résultats non disponibles)	(Résultats non disponibles)

* Ajustement sur angor/cardiopathie ischémique, diabète, prise concomitante d'aspirine, prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires

Schéma d'études

30

**Identification
d'une cohorte**

Gestion du temps

**Facteurs de
confusion
(non mesuré)**

Caractéristiques entrée cohorte

31

Caractéristiques	AVK (n=61 020)	DABIGATRAN (n=10 098)	p-value
Age moyen (ET)	73,6 (11,3)	73,8 (11,3)	0,02
Homme	52,3%	51,5%	0,14
Comorbidités			
Insuffisance cardiaque	24,5%	20,5%	< 0,0001
Hypertension artérielle	80,3%	79,1%	0,003
Angor / Cardiopathie ischémique	13,2%	11,7%	< 0,0001
Diabète	18,0%	16,4%	< 0,0001
Score HAS-BLED	2,2 (0,9)	2,2 (0,9)	0,07
Score CHADS			
0 ou 1	16,4%	17,1%	
2	20,0%	19,7%	0,15
3 – 6	63,6%	63,2%	

Self-controlled designs

32

- Case cross-over (Maclure 1991)
- Case-time-control (Suissa 1995)
- Case-case time (Wang 2011)
- Self-controlled case series (Farrington 1995)
- Symetry design (Hallas 1996)

Self-controlled designs

33

- Case cross-over (Maclure 1991)
- Case-time-control (Suissa 1995)
- Case-case time (Wang 2011)
- Self-controlled case series (Farrington 1995)
- Symetry design (Hallas 1996)



FORCE

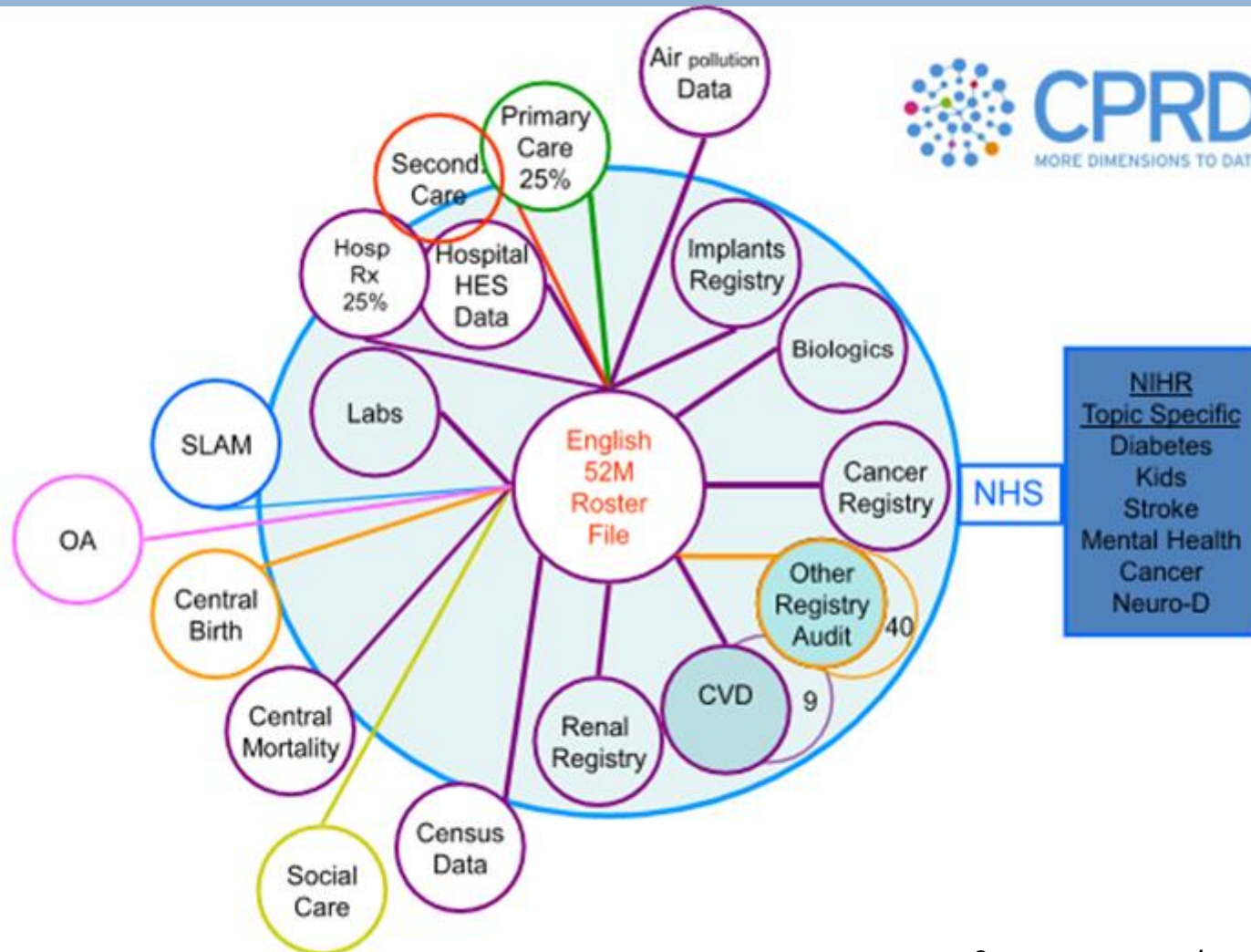
- Contrôle pour tous les facteurs de confusion fixes dans le temps

LIMITES

- Effet transitoire de l'exposition
- Variabilité importante de l'exposition
- Pas d'exposition chronique

Données...

34



Source: www.cprd.com

Analyse

35

- Biais de confusion non mesuré

- Analyse « prospective »

Biais de confusion non mesuré

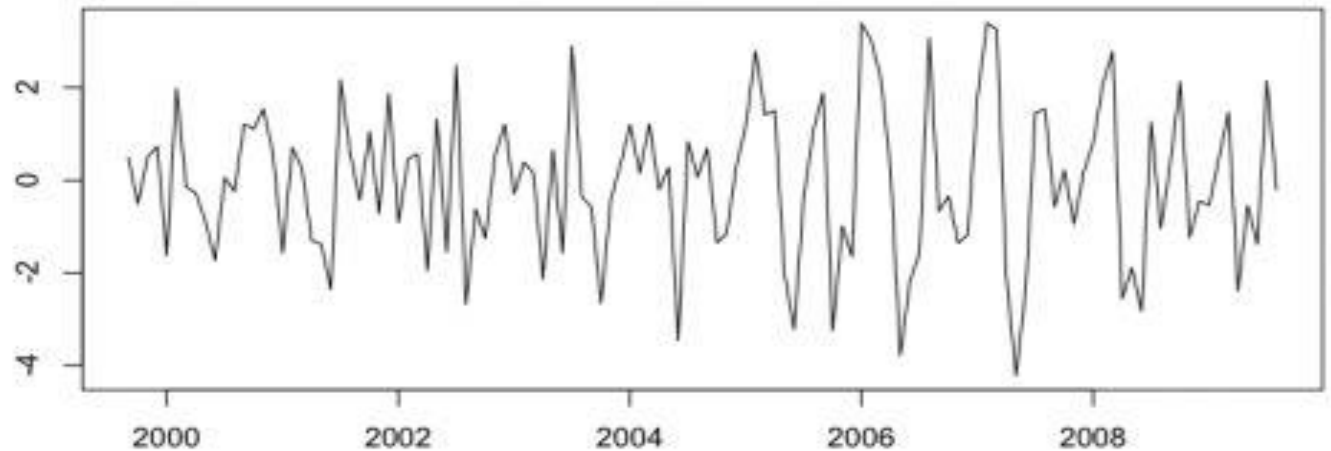
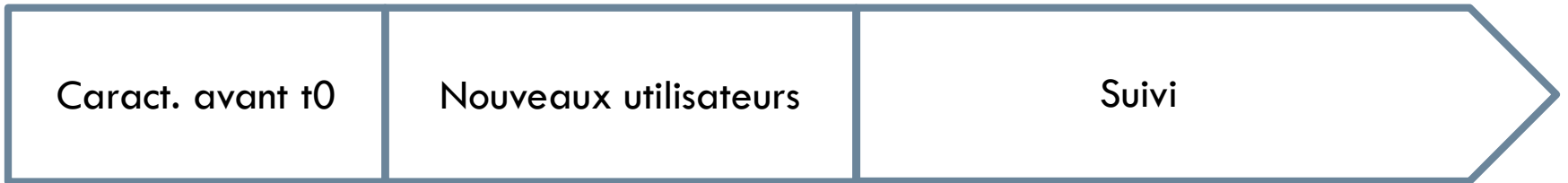
36

- ▣ Ajustement
- ▣ Restriction
- ▣ Propensity Score
- ▣ high-dimensional Propensity Score
- ▣ Disease Risk Score
- ▣ high-dimensional Disease Risk Score

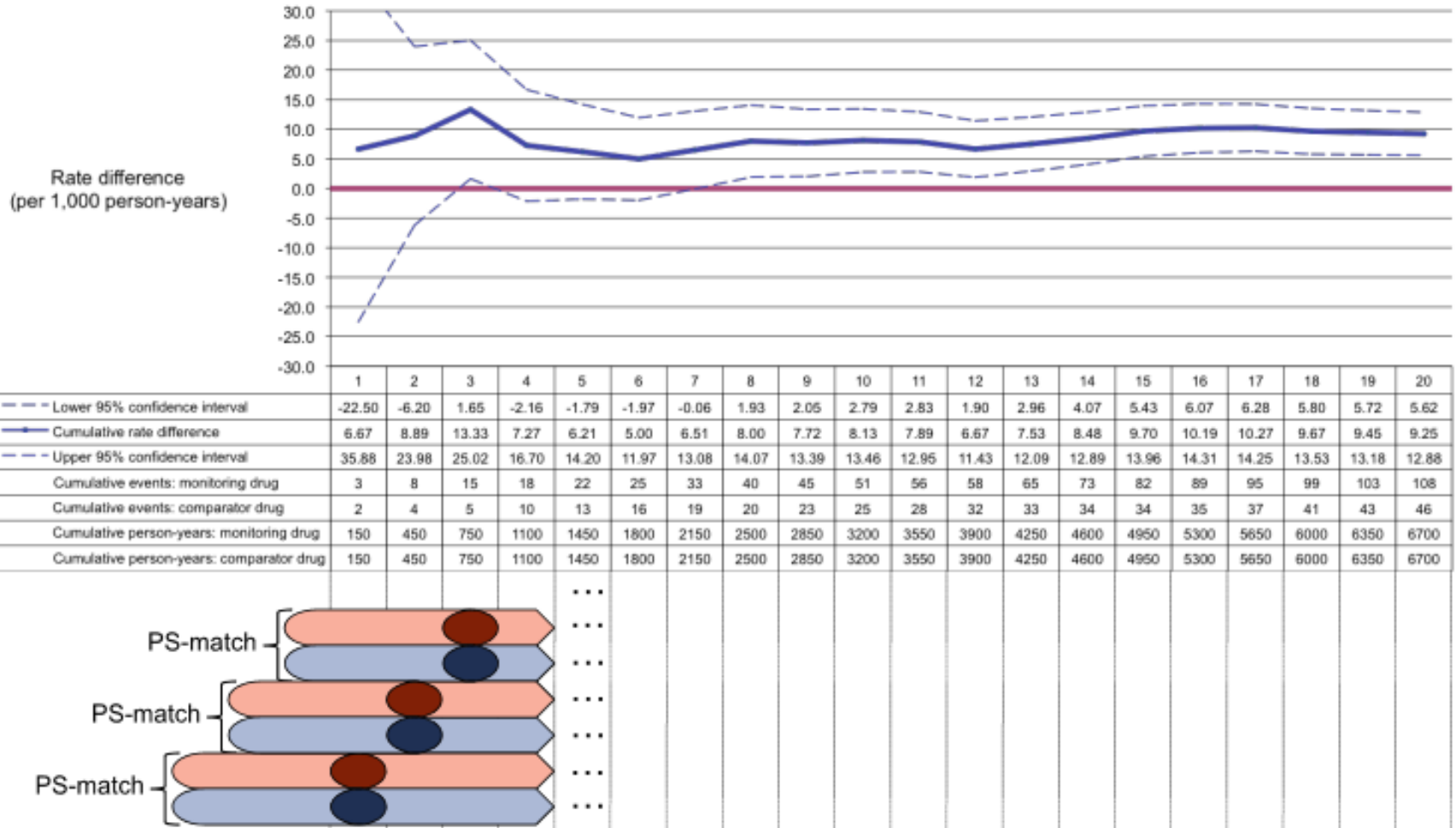
....

Analyses « prospectives »

37



PROMPT - Mini-sentinelle

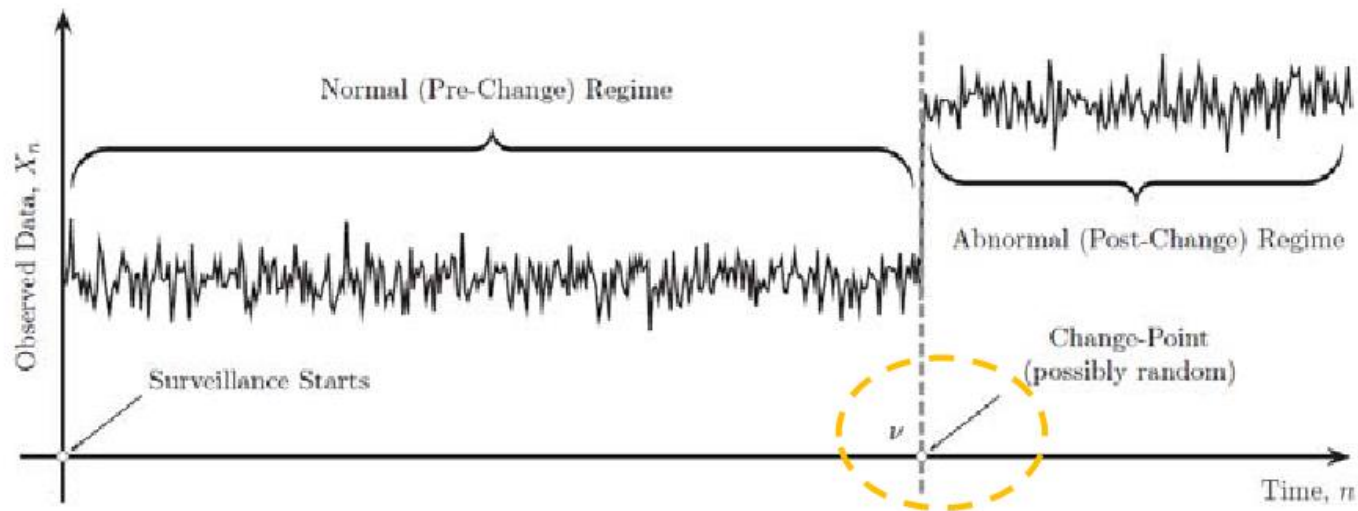


source : www.mini-sentinelle.org

Détection de points de changement

39

- Détection de changements possibles dans les caractéristiques d'un processus en cours

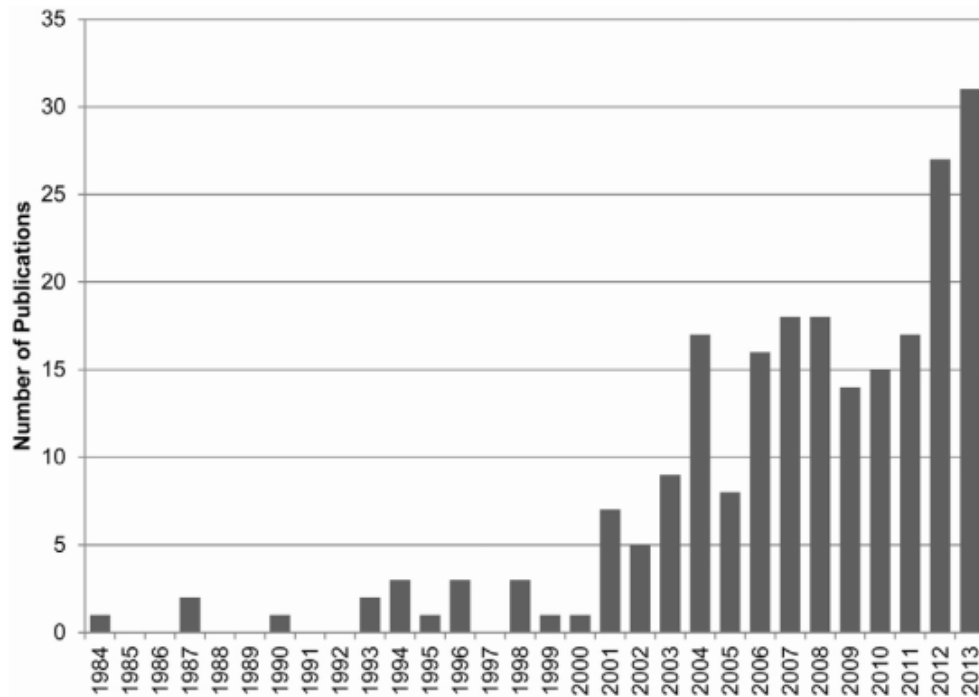


REVIEW ARTICLE

Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations

40

Racquel Jandoc^a, Andrea M. Burden^a, Muhammad Mamdani^{a,b,c}, Linda E. Lévesque^d,
Suzanne M. Cadarette^{a,*}



- Régression segmentée (67%)
- ARIMA (16%)

Fig. 3. Number of interrupted time series empirical applications in drug utilization research, by publication year, $n = 220$.

Safety - Spécificités liées aux médicaments

41

- Exposition : Augmente avec la pénétrance du médicament sur le marché.
- Evènements : le nombre de cas augmente en l'absence de sur-risque
- Population : Peut augmenter en raison d'un élargissement des indications liées au nouveau traitement
- Pas d'épidémie: le nb de cas à $t+1$ est indépendant du nombre de cas à t
- Pas de pic épidémique donc pas de retour à la normale

Données simulées

42

□ Cohortes

- Caractéristiques des patients (extraction du DCIR)
- Exposition : variation sur la rapidité de pénétration du marché de la nouvelle molécule
- Biais d'indication

□ Evènements

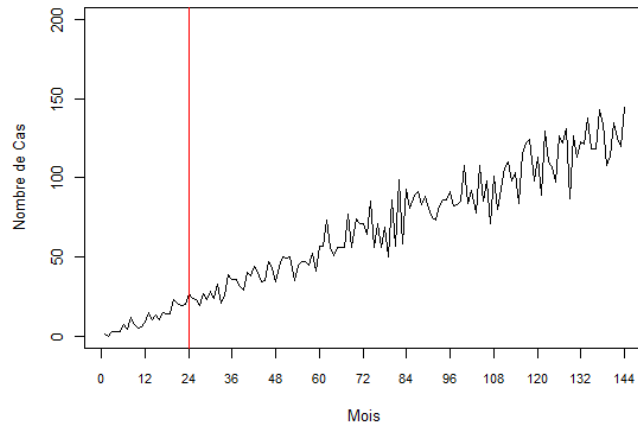
- Hazard Ratio
- Variation des lois de probabilités exponentielles, weibull)

Changements ?

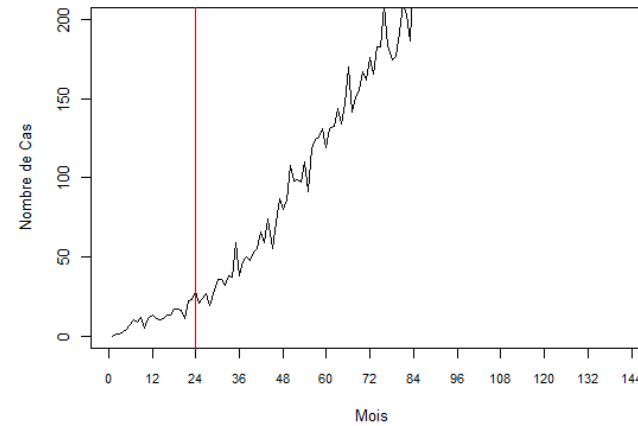
43

Simulations à 10 ans Post Commercialisation

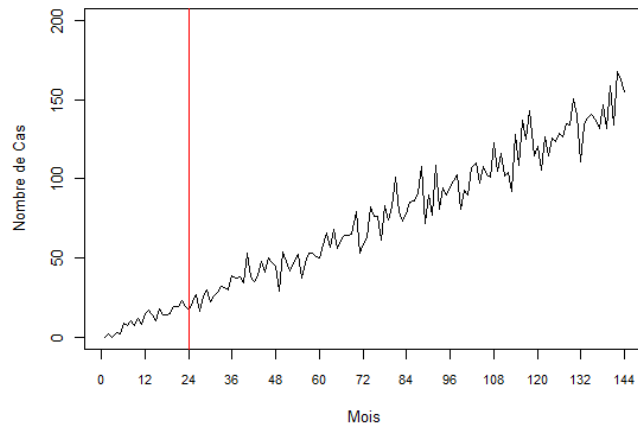
Hazard Ratio = 1.0



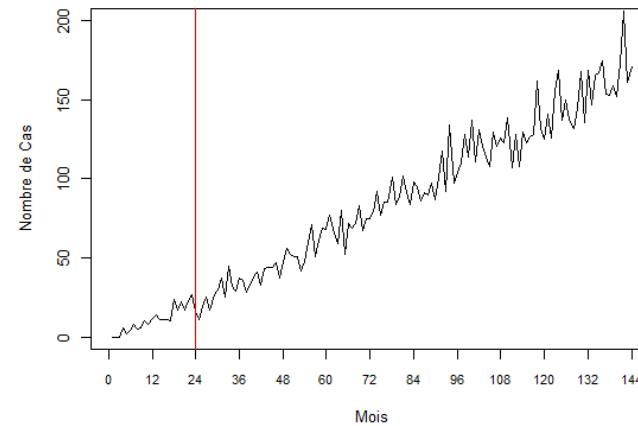
Hazard Ratio = 10.0



Hazard Ratio = 1.5



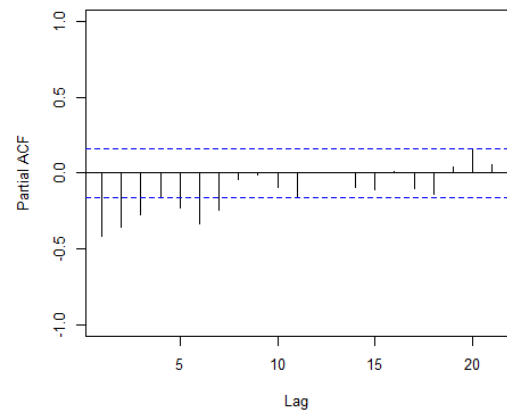
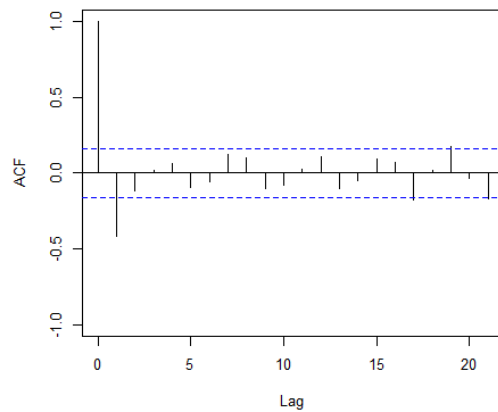
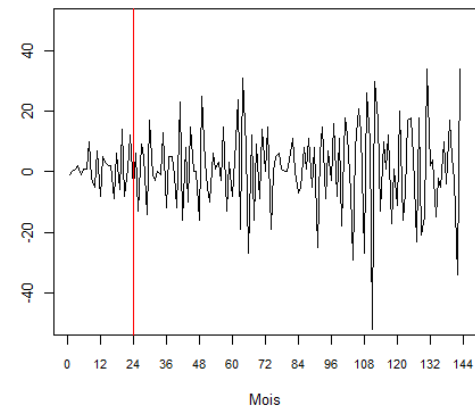
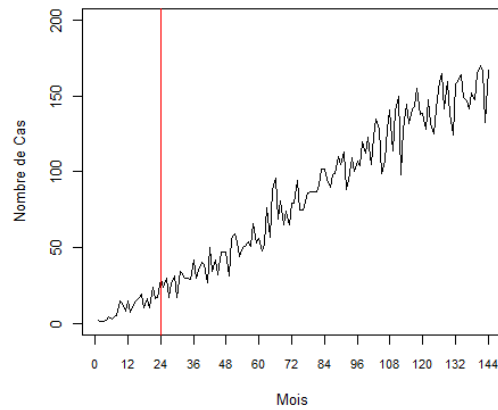
Hazard Ratio = 2.0



ARIMA ?

44

Simulations à 10 ans Post Commercialisation (Hazard Ratio = 2.0)



En conclusion

45

- Evolutions majeures
 - ▣ Réseaux de bases de données +++++
 - ▣ Liens entres bases de données +++++
 - ▣ Schéma d'étude ++
 - ▣ Analyses ++

Laetitia Huiart

Unité de Soutien Méthodologique,
CIC 1410, CHU la Réunion
SESSTIM, Aix-Marseille Université

Webinar QuanTIM – 12 juin 2015