

# Validation et calibration de l'approche cas-population dans le SNIIRAM en vue de la génération de signaux de pharmacovigilance : projet **ALCAPONE**

N. Thurin<sup>1,2,3</sup>, R. Lassalle<sup>1</sup>, P. Blin<sup>1</sup>, M. Pénichon<sup>1</sup>, M. Schuemie<sup>4</sup>, J.J. Gagne<sup>5</sup>, J. Rassen<sup>6</sup>, J. Benichou<sup>7,2</sup>, A. Weill<sup>8</sup>, C. Droz-Perroteau<sup>1</sup>, N. Moore<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – <sup>2</sup>INSERM U1219, Bordeaux, France – <sup>3</sup>CHU de Bordeaux, Bordeaux, France – <sup>4</sup>Janssen Research & Development, Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), New York, NY, USA – <sup>5</sup>Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA – <sup>6</sup>Aetion, Inc., New York, NY, USA – <sup>7</sup>CHU de Rouen, INSERM U1219, Rouen, France – <sup>8</sup>Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France

## Contexte

- **ALCAPONE** (Alert generation using the case-population approach in the French claims databases) vise à :
  - ✓ développer et calibrer dans le SNIIRAM l'approche cas-population en vue de la **génération de signaux de pharmacovigilance**
  - ✓ **comparer les performances** obtenues à celles des schémas cas-témoins et cas-autocontrôlés selon la méthodologie développée par the *Observational Medical Outcome Partnership* (OMOP) aux USA
- **Finalité** : Identifier la méthode et les paramètres optimaux pour mesurer l'association entre un événement d'intérêt et une exposition médicamenteuse.

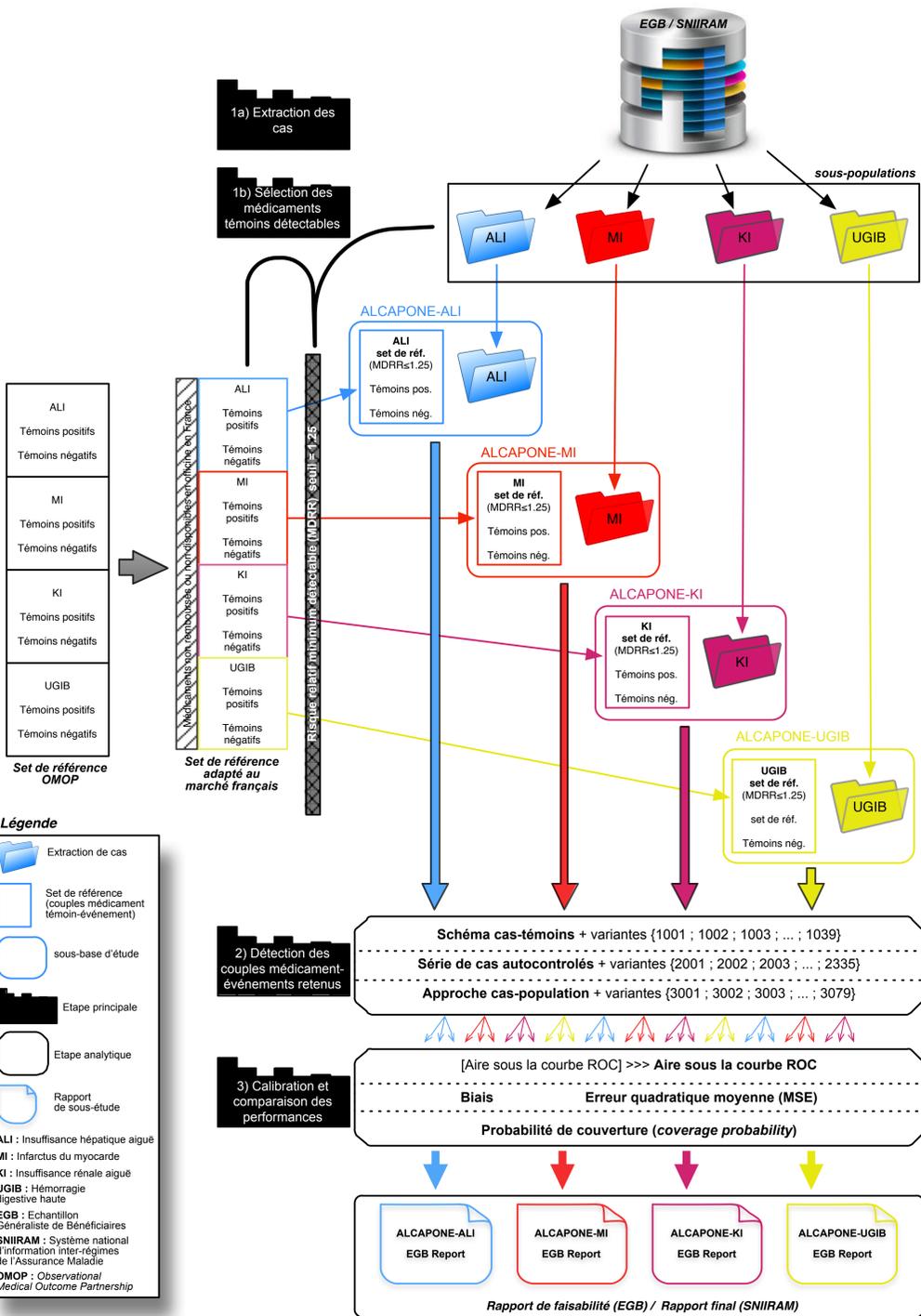
## Objectifs

- **Présenter la méthodologie** du projet ALCAPONE.
- **Evaluer la faisabilité** du projet à partir de résultats préliminaires issus de l'EGB.

## Liens d'intérêts

Projet faisant l'objet d'un financement public (PREPS, 2014, 14-0635), réalisé par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi, et supervisé par un comité scientifique constitué d'experts indépendants. Les auteurs ne déclarent avoir aucun conflit d'intérêt.

## Méthode



### Eléments du projet

- ✓ **Set de référence OMOP (Observational Medical Outcome Partnership)**
  - 4 événements d'intérêt
    - Insuffisance hépatique aiguë (ALI)
    - Insuffisance rénale aiguë (KI)
    - Infarctus du myocarde (MI)
    - Hémorragie digestive haute (UGIB)
  - Médicaments témoins
    - positifs (T+) = supposés associés à l'événement d'intérêt (RR>1)
    - négatifs (T-) = supposés non associés à l'événement d'intérêt (RR≈1)
- ✓ **Données rétrospectives**
  - de l'EGB (étude de faisabilité) et du SNIIRAM (étude finale)
  - extractions basées sur le statut cas / non-cas du 01/01/2009 au 31/12/2014

### Déroulé du projet

- Extraction des cas et sélection des médicaments témoins détectables**
  - Extraction (EGB, SNIIRAM) de 4 sous-populations de cas : ALI, MI, KI, UGIB
    - Selon une définition spécifique
    - Selon une définition sensible
  - Sélection parmi le set de référence OMOP des médicaments disponibles et remboursés en pharmacie d'officine en France.
  - Estimation du Risque Relatif Minimum Détectable pour  $\alpha = 0,05$  et  $1-\beta = 0,80$  (MDRR) pour chaque couple médicament témoin-événement en fonction de la base de données utilisée (1) EGB puis (2) SNIIRAM
  - Elimination des témoins avec  $MDRR > 1,25$
- ➔ Obtention de 4 sous-bases d'étude composées de l'extraction des cas pour un événement d'intérêt et d'un set de référence spécifique et détectable
- Détection des couples médicament témoin-événement retenus**
  - Génération de mesures d'association pour chaque couple
    - Via 3 schémas d'études : (1) cas-témoins, (2) série de cas autocontrôlés (self-controlled case series) et (3) cas-population
    - Chaque schéma étant décliné en plusieurs variantes suivant les paramètres utilisés, ex :
      - Cas-témoins : nombre de témoins par cas, stratégie d'appariement...
      - Cas autocontrôlés : stratégie d'ajustement, fenêtre de pré-exposition...
      - Cas-population : fenêtre d'exposition, période d'exclusion...
- ➔ Obtention de plusieurs mesures d'associations : une par couple médicament témoin-événement et par variante de schéma
- Comparaison des performances des schémas et leurs variantes**
  - Pouvoir discriminant
    - T+ et T- détectés ➔ spécificité & sensibilité ➔ Aire sous la courbe ROC
  - Précision de la mesure d'association (uniquement pour T-)
    - $MSE = mean[\log(RR_{est}) - \log(RR_{true})]^2$
    - $Bias = mean[\log(RR_{est}) - \log(RR_{true})]$
    - Nombre de fois où les intervalles de confiance générés pour une variante contiennent 1, par rapport au nombre total de T- investigués
- ➔ Sélection du meilleur schéma et de ses paramètres pour un événement d'intérêt
- ➔ Calibration des méthodes via les mesures d'association des T-

Figure 1 : Schéma du processus général du projet ALCAPONE

## Résultats

Tableau 1 : Nombre d'événements d'intérêt (n) et nombre de médicaments témoins positifs (T+) et négatifs (T-) présents dans l'expérience OMOP, présents sur le marché français, identifiables dans l'EGB et attendus dans le SNIIRAM selon l'événement d'intérêt

	Set de référence OMOP	OMOP Experiment (MarketScan Commercial Claims and Encounters)				Set de référence adapté au marché Français		Effectifs calculés dans l'EGB		Effectifs attendus dans le SNIIRAM	
		T+ et T- avec $MDRR \leq 1,25$		Def. Spécifique	Def. Sensible	T+ et T- avec $MDRR \leq 1,25$	Def. Spécifique	Def. Sensible	T+ et T- avec $MDRR \leq 1,25$	Def. Spécifique	Def. Sensible
		Spécifique	Sensible								
<b>n</b>							<b>33</b>	<b>40</b>	<b>3960</b>	<b>4800</b>	
<b>ALI</b>											
T+	81	57	63	56	0	0	0	0	13	13	
T-	37	32	32	19	0	0	0	0	1	2	
<b>n</b>					<b>3202</b>	<b>6334</b>	<b>384240</b>	<b>760080</b>			
<b>MI</b>											
T+	36	26	33	26	3	6	23	24			
T-	66	37	46	37	2	6	32	32			
<b>n</b>					<b>94</b>	<b>758</b>	<b>11280</b>	<b>90960</b>			
<b>KI</b>											
T+	24	19	19	19	0	2	14	18			
T-	64	34	32	32	0	0	6	20			
<b>n</b>					<b>1390</b>	<b>1771</b>	<b>166800</b>	<b>212520</b>			
<b>UGIB</b>											
T+	24	24	22	19	6	7	19	19			
T-	66	53	49	38	1	1	31	31			

Le Tableau 1 correspond aux résultats de l'étape 1b de la Figure 1.

## Conclusion

- Les résultats de l'étude de faisabilité montrent que l'EGB manque de puissance, notamment lorsqu'un événement et/ou une exposition est rare. Le SNIIRAM, en revanche, semble de taille suffisante pour l'évaluation et la comparaison des méthodes envisagées.
- L'ajout de médicaments témoins négatifs au set de référence adapté au marché français semble néanmoins nécessaire pour réaliser l'étape de calibration.
- A terme, les designs optimaux identifiés permettront la génération et la validation de signaux de pharmacovigilance