



Evaluation de l'approche cas-population dans la base du SNDS en vue de la génération de signaux de pharmacovigilance

N. Thurin^{1,2}, R. Lassalle¹, P. Blin¹, M. Pénichon¹, M. Schuemie³, JJ. Gagne⁴, J. Rassen⁵, J. Benichou^{6,2}, A. Weill⁷, C. Droz-Perroteau¹, N. Moore^{1,2}

¹Bordeaux Pharmacovigilance Epidemiology, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²INSERM U1219, France – ³Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), New York, NY, USA – ⁴Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA – ⁵Aetion, Inc., New York, NY, USA – ⁶CHU de Rouen, Rouen, France – ⁷Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Paris, France



Vendredi 30 mars 2018

VI^{ème} Congrès National Conjoint ADELFF / EMOIS



Déclaration d'intérêts

- Projet faisant l'objet d'un financement public (PREPS, 2014, 14-0635)
- Supervisé par un comité d'experts indépendant
- Conduit et analysé en toute indépendance par la plateforme Bordeaux PharmacEpi
- EMA EUPAS registry n°13031



Introduction

- Besoin croissant de données sur la sécurité du médicament en vie réelle
- Notification spontanée : données limitées
- Utilisation des bases de données médico-administratives pour la surveillance du médicament : EU-ADR, OMOP, OHDSI
- En France, outils à fort potentiel
 - Système National des Données de Santé (SNDS)
 - Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB)

Objectifs

- Objectifs principaux
 - Évaluer et comparer les performances de l'approche cas-population au sein du SNDS au regard des approches cas-témoins et self-controlled case series
 - Identifier une méthode de référence pour la génération de signaux de pharmacovigilance pour une pathologie donnée

Phases du projet

- ① Evaluer la faisabilité du projet dans l'EGB
- ② Conduire l'analyse sur les données du SNDS

Méthodes : set de références

- 4 événements d'intérêt
 - Insuffisance hépatique aiguë (ALI)
 - Infarctus du myocarde (MI)
 - Insuffisance rénale aiguë (KI)
 - Ulcère gastrique (UGIB)

- Médicaments témoins

- Positifs

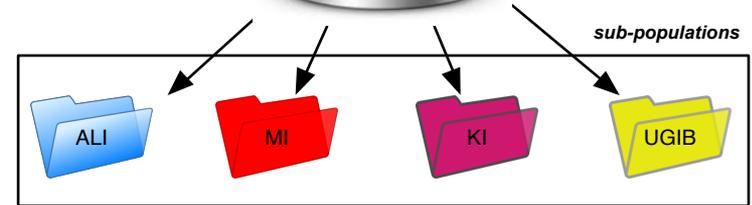
- Mesure d'association attendue entre événement et médicament > 1

- Négatifs

- Mesure d'association attendue entre événement et médicament ≈ 1

Catégorie	DCI
ALI_pos	Allopurinol
ALI_pos	Carbamazepine
ALI_pos	Celecoxib
ALI_pos	Ciclosporine
ALI_pos	Ciprofloxacine
ALI_neg	Fluticasone
ALI_neg	Griseofulvine
ALI_neg	Lactulose
ALI_neg	Miconazole
ALI_neg	Oxybutynine

Méthodes



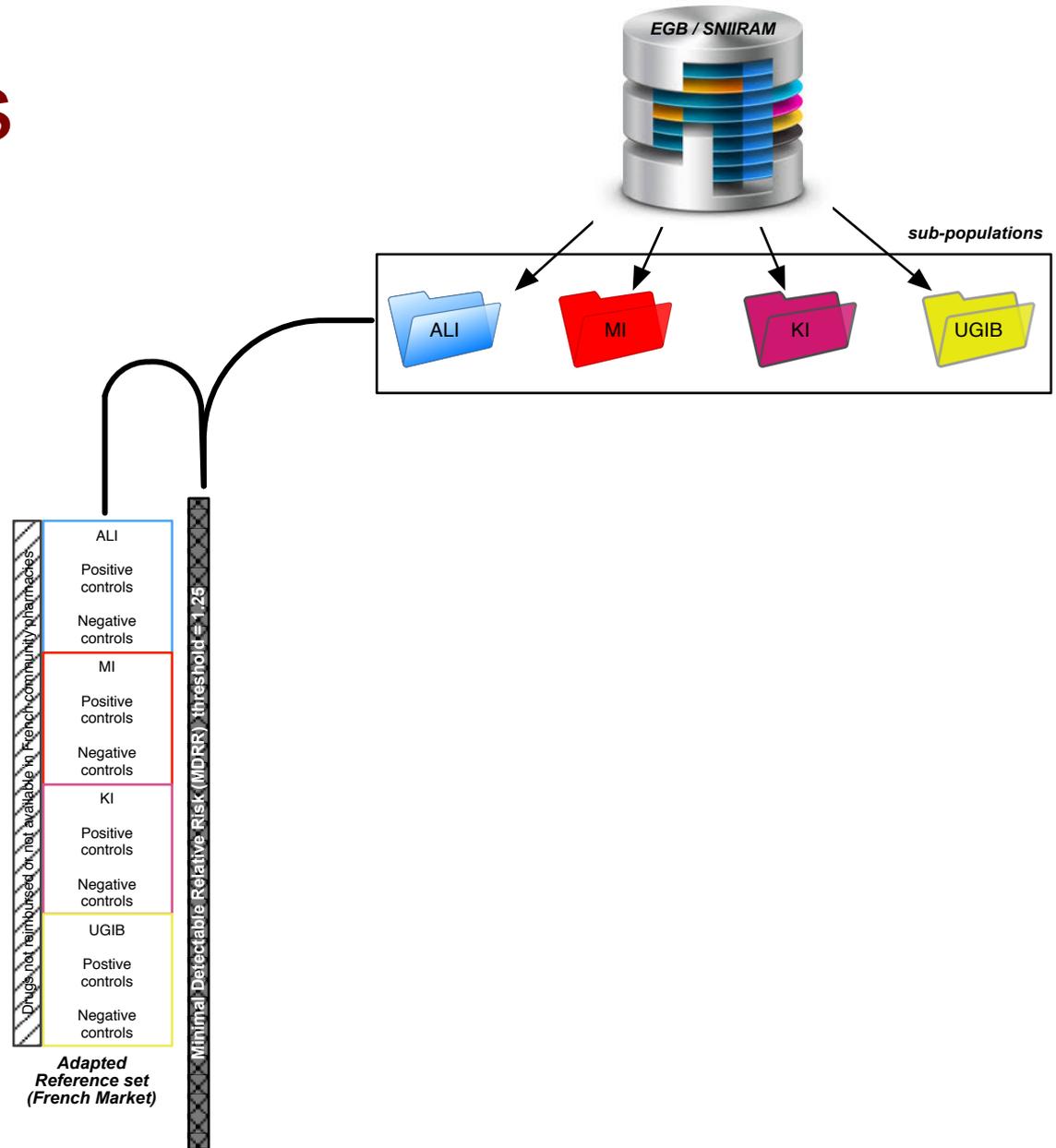
- **Etape 1 :**
Sélection des médicaments témoins théoriquement détectables
 - Cas extraits sur 2009-2014
 - Calculés à partir du nombre de cas exposés pour chaque événement
 - Paires avec un $MDRR \leq 1.25$ conservées

Drugs not reimbursed or not available in French community pharmacies	ALI
	Positive controls
	Negative controls
	MI
	Positive controls
	Negative controls
	KI
	Positive controls
	Negative controls
	UGIB
	Positive controls
	Negative controls

Adapted Reference set (French Market)

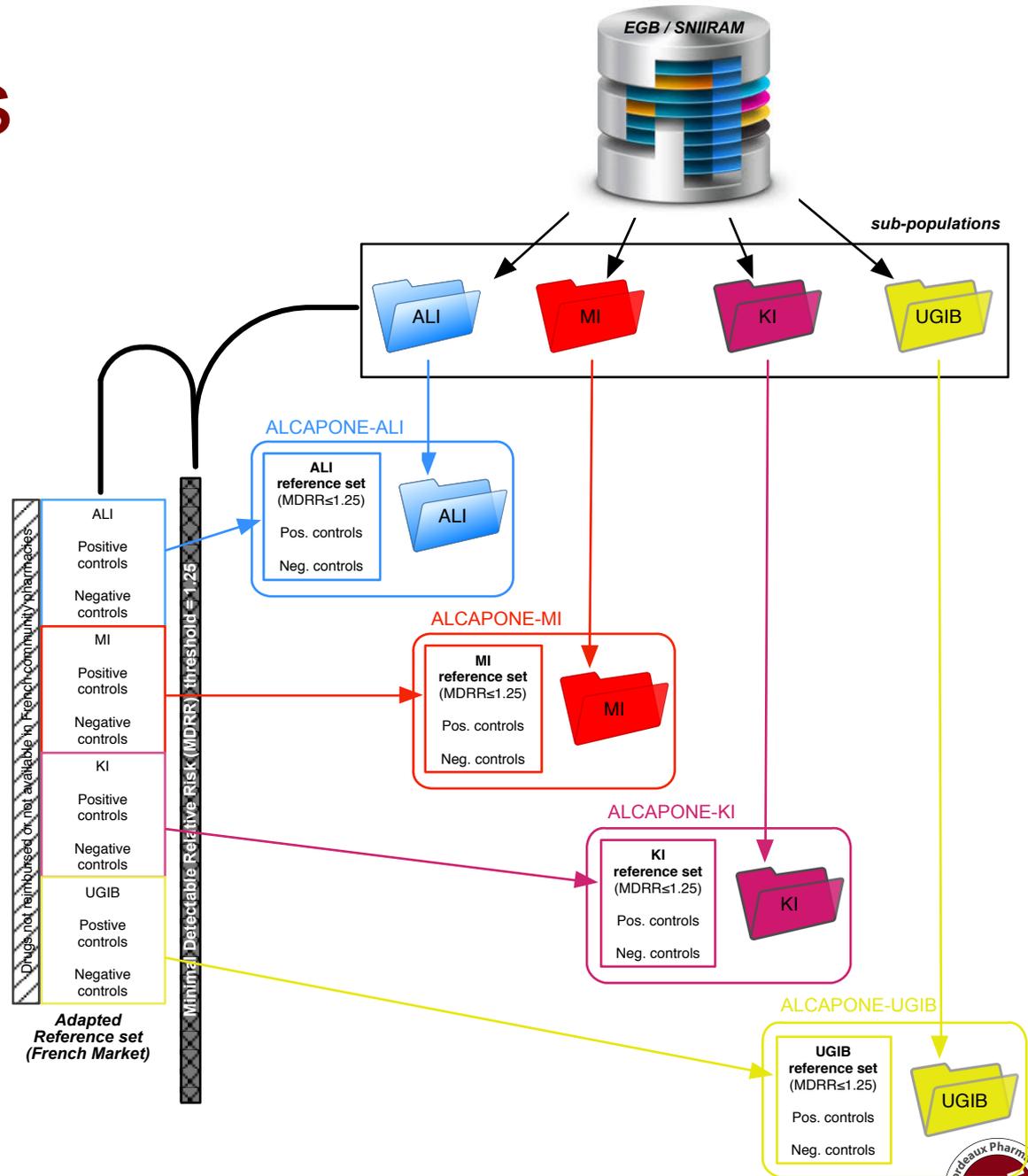
Méthodes

- **Etape 1 :**
Sélection des médicaments témoins théoriquement détectables
 - Cas extraits sur 2009-2014
 - Calculés à partir du nombre de cas exposés pour chaque événement
 - Paires avec un $MDRR \leq 1.25$ conservées



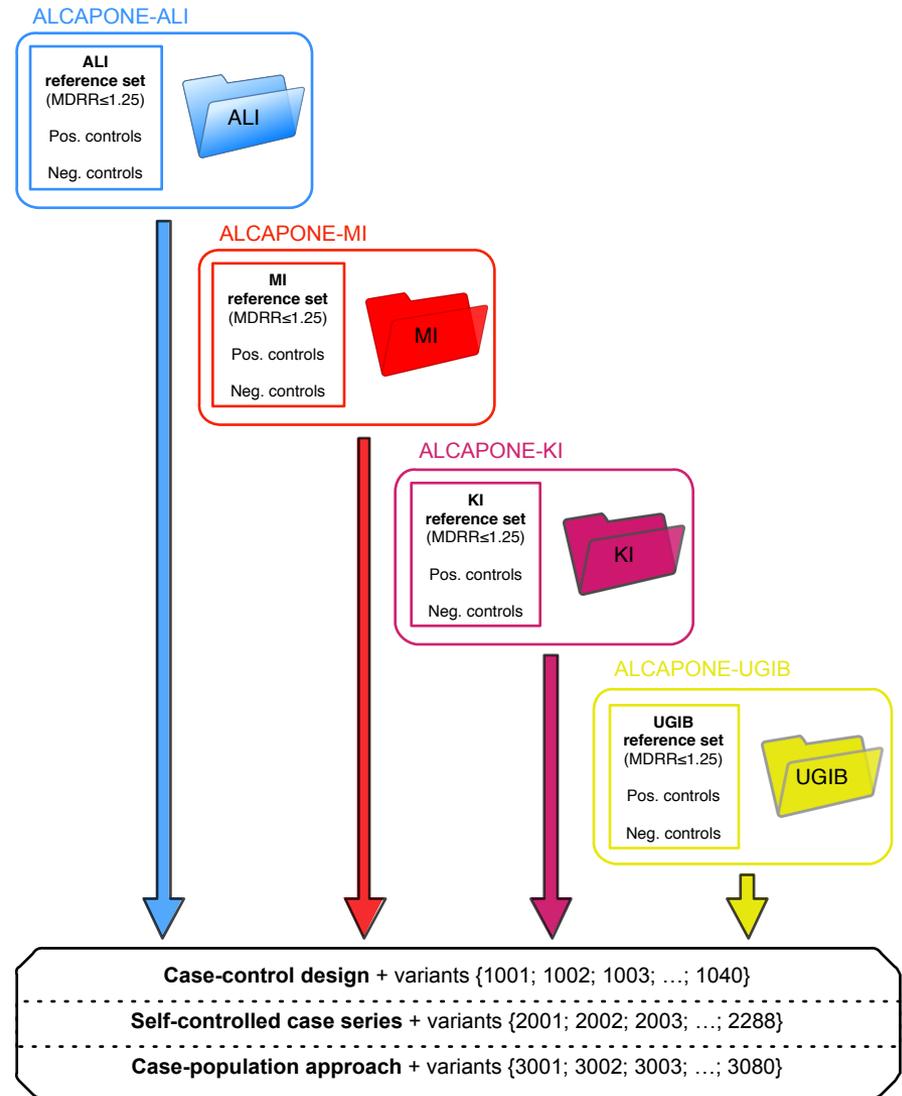
Méthodes

- **Etape 1 :**
Sélection des médicaments témoins théoriquement détectables
 - Cas extraits sur 2009-2014
 - Calculés à partir du nombre de cas exposés pour chaque événement
 - Paires avec un $MDRR \leq 1.25$ conservées

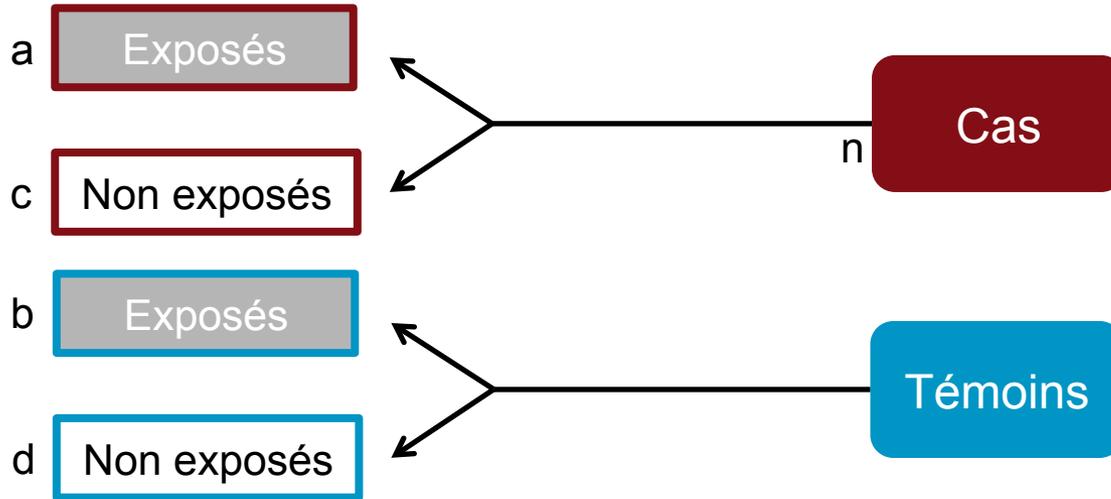


Méthodes

- **Etape 2 :**
Détection des médicaments témoins
 - **Cas-témoins**
Nb de témoins ; stratégie de matching ; fenêtre de risque...
 - **Self-controlled case series**
Ajusté sur âge, saisonnalité, différents médicaments...
 - **Cas-population**
Données témoins brutes ou adaptées à la population, approche par cas ou par personne-temps...

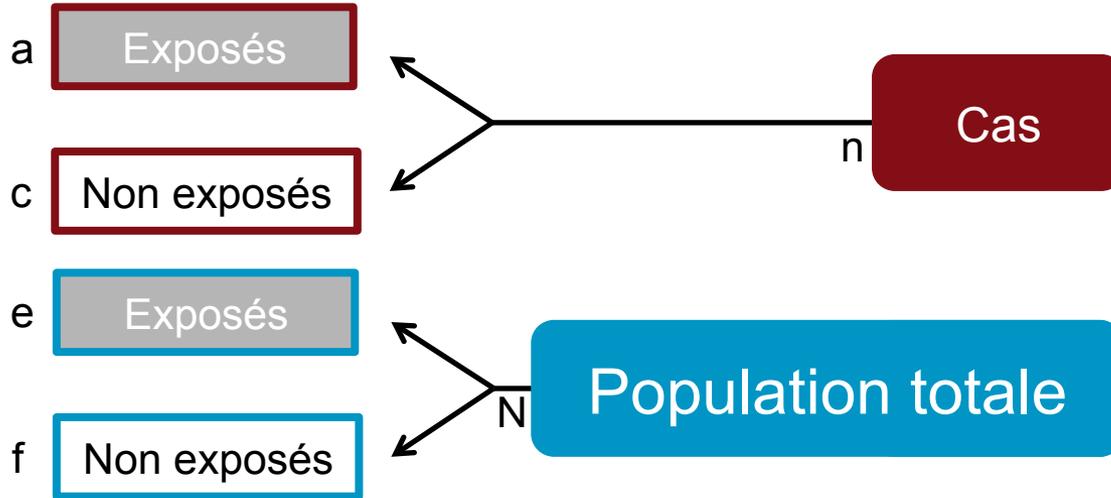


Méthodes : cas-témoins



	Cas	Témoins
Exposé	a	b
Non-exposés	c	d
Total	n	b+d

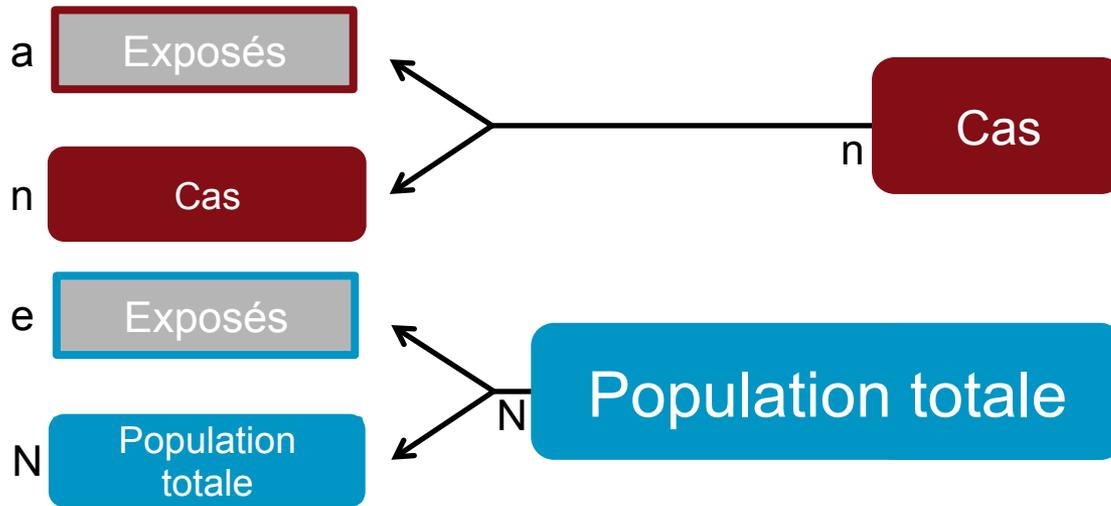
Méthodes : cas-population



	Cas	Population
Exposé	a	e
Non-exposés	c	f
Total	n	N

$$CPR = \frac{a}{c} * \frac{f}{e}$$

Méthodes : cas-population



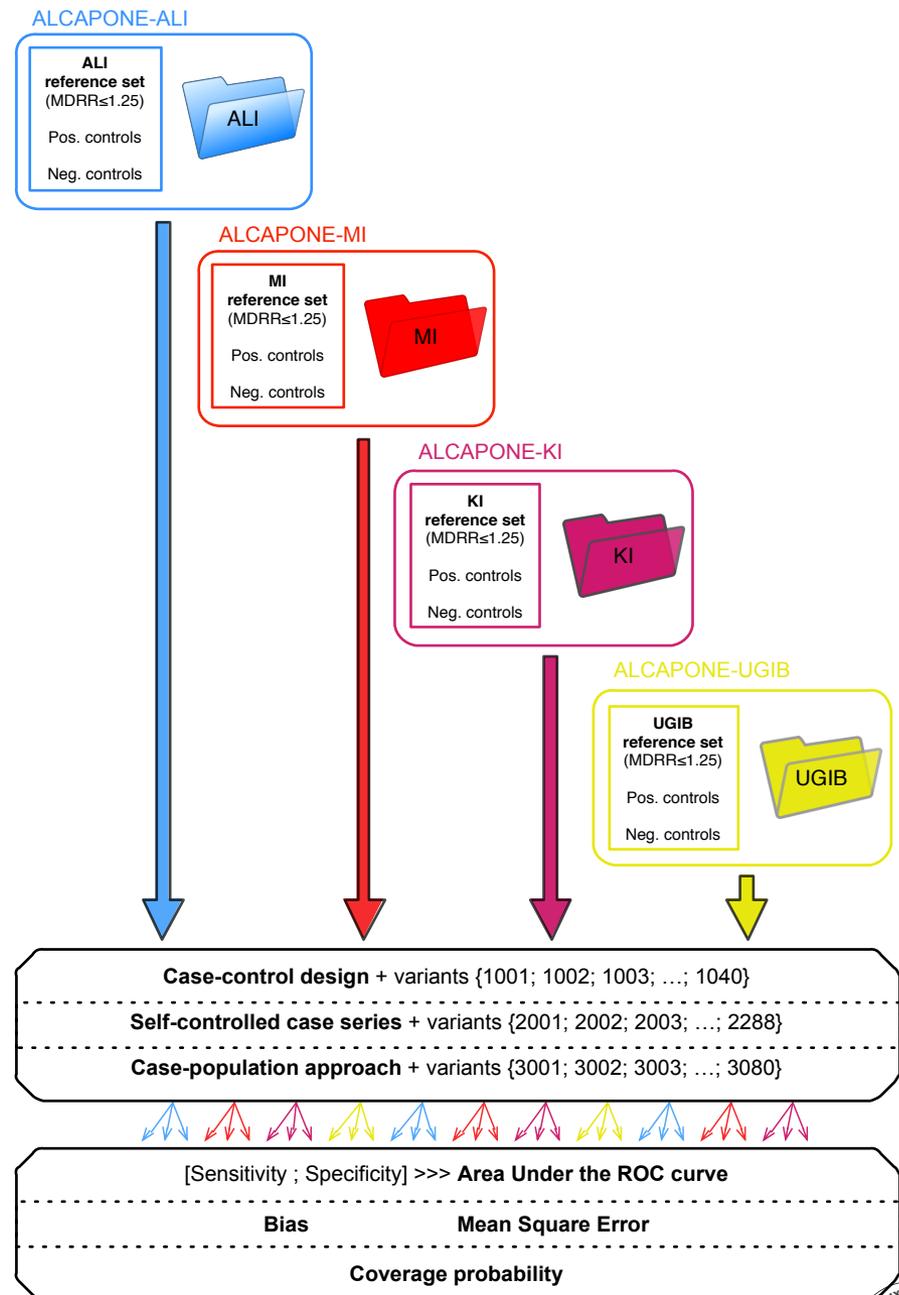
	Cas	Population
Exposé	a	e
Non-exposés	c	f
Total	n	N

$$CPR = \frac{a}{c} * \frac{f}{e} \approx \frac{a}{n} * \frac{N}{e}$$

- Données témoins
 - Extrapolées pour la population à partir de l'EGB (2009-2014)
 - Brutes ou adaptées à la population (âge, sexe)
- Ratio calculé
 - En personne
 - En personne-temps

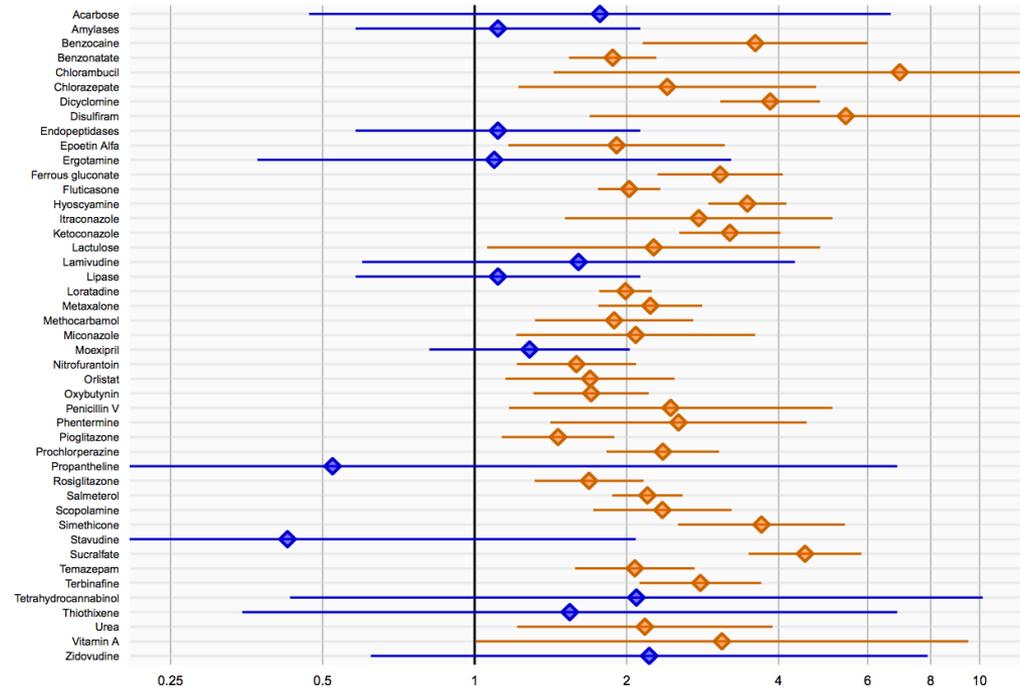
Méthodes

- Etape 3 :
Comparaison des performances
 - Pouvoir discriminant
Aire sous la courbe ROC
 - Précision de l'estimation
 - Témoins négatifs uniquement ($MA_{\text{true}} = 1$)
 - Biais
 - Erreur quadratique moyenne (MSE)
 - Probabilité de couverture (coverage probability)



Méthodes

- Etape 3 :
Comparaison des performances
 - Pouvoir discriminant
Aire sous la courbe ROC
 - Précision de l'estimation
 - Témoins négatifs uniquement ($MA_{\text{true}} = 1$)
 - Biais
 - Erreur quadratique moyenne (MSE)
 - Probabilité de couverture (coverage probability)



Résultats

Tableau 1 : Evénements inclus dans ALCAPONE, nombre de patients observés dans l'EGB et attendus dans le SNDS

		ALI		MI		KI		UGIB	
		Narrow Def.	Broad Def.						
EGB (observed)	n (outcomes)	33	40	3202	6334	94	758	1390	1771
	n (patients)	32	40	2757	4962	93	712	1213	1522
SNIIRAM (expected)	n (outcomes)	3960	4800	384240	760080	11280	90960	166800	212520
	n (patients)	3840	4800	330840	595440	11160	85440	145560	182640

Résultats

Tableau 1 : Evénements inclus dans ALCAPONE, nombre de patients observés dans l'EGB et attendus dans le SNDS

		ALI		MI		KI		UGIB	
		Narrow Def.	Broad Def.						
EGB	n (outcomes)	33	40	3202	6334	94	758	1390	1771
	(observed) n (patients)	32	40	2757	4962	93	712	1213	1522
SNIIRAM	n (outcomes)	3960	4800	384240	760080	11280	90960	166800	212520
	(expected) n (patients)	3840	4800	330840	595440	11160	85440	145560	182640

Tableau 2 : Nombre de témoins positifs et négatifs (CTR+ and CTR-) par événement d'intérêt détectables dans l'EGB et attendus dans le SNDS

		French market Reference set	EGB		SNDS	
			Number of detectable controls ²		Expected number of detectable controls ²	
			Narrow definition	Broad definition	Narrow definition	Broad definition
ALI	CTR+	56	0	0	15	18
	CTR-	19	0	0	1	2
MI	CTR+	26	3	5	23	23
	CTR-	37	1	5	29	31
KI	CTR+	19	0	3	11	18
	CTR-	32	0	0	5	16
UGIB	CTR+	19	5	7	18	19
	CTR-	38	1	1	30	31

² Drug controls with MDRR≤1.25

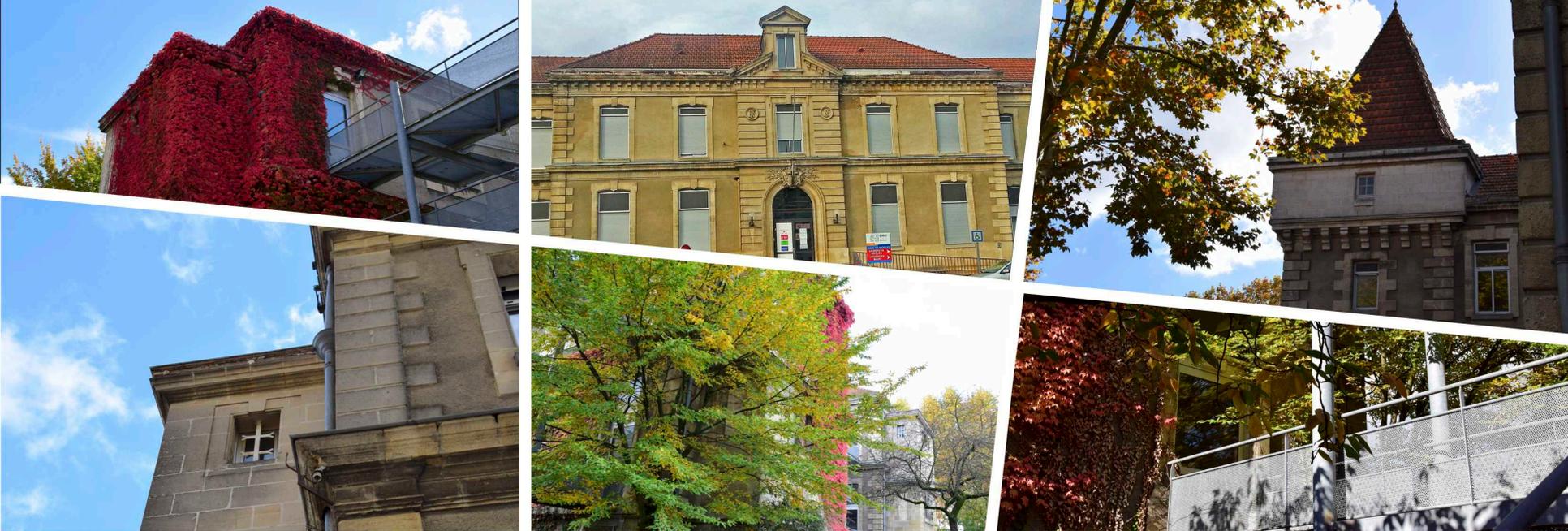
Conclusion

- Nécessité de plus de puissance (EGB → SNDS)
- Connaissance du « bruit de fond » du SNDS
- Outils potentiels pour
 - Générer des signaux



- Valider un signal





nicolas.thurin@u-bordeaux.fr

Bordeaux

BPE

PharmacoEpi

Bordeaux PharmacoEpi - <http://www.pharmacoepi.eu>

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 – Fax +33 (0)5 57 57 47 40