



Périodes de temps inobservables dans les bases de données médico-administratives :

Revue systématique de la littérature

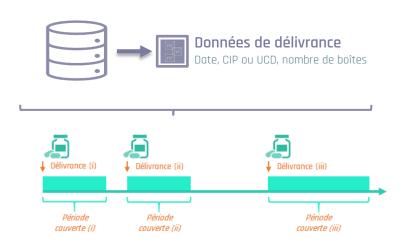
<u>Audrey Lajoinie</u>¹, Laetitia Pleynet¹, Cédric Portugues¹, Armel Soubeiga¹, Karine Mari¹, Christelle Berthod², Eric Chomette³, Sylvia Franc^{4,5}, Guillaume Charpentier^{5,6}, Frédéric Mistretta¹

¹RCTs, LYON, France ; ²UMR CNRS 5558 – LBBE, UCBL, France ; ³D.I.M Vivalto Santé, France ; ⁴Service d'endocrinodiabétologie, CHSF, France ; ⁵CERITD, France ; ⁵AFD, FRANCE



- Exposition au médicament en vie réelle et de ses effets
- Indicateurs de l'exposition :

Données de délivrance + Hypothèses



18 septembre 2020 #DSVR AFCROS 01 - Contexte et Objectif

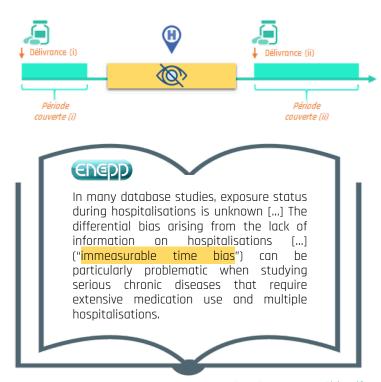


- Exposition au médicament en vie réelle et de ses effets
- 🖣 Indicateurs de l'exposition :

Données de délivrance + Hypothèses

Biais dans les études pharmaco-épi. sur BDMA

- Conséquences majeures pour l'évaluation du médicament (**maladies chroniques sévères avec nombreuses (H))



01 – Contexte et Objectif



- Exposition au médicament en vie réelle et de ses effets
- 💄 Indicateurs de l'exposition :

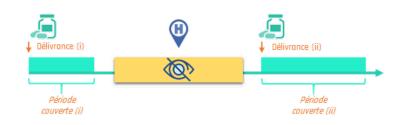
Données de délivrance + Hypothèses

Biais dans les études pharmaco-épi. sur BDMA

- **Périodes de Temps Inobservable (PT.inobs)** dues aux hospitalisations **H** ⇔ biais de classification de l'exposition
- Conséquences majeures pour l'évaluation du médicament (++maladies chroniques sévères avec nombreuses (H))

Problème

- - ⇒ **exceptionnellement pris en compte** (analyses ou limites)
 - rarement discuté / étudié dans la littérature scientifique





18 septembre 2020 #DSVR AFCROS 01 - Contexte et Objectif



- Exposition au médicament en vie réelle et de ses effets
- 💄 Indicateurs de l'exposition :

Données de délivrance + Hypothèses

Biais dans les études pharmaco-épi, sur BDMA

- **Périodes de Temps Inobservable (PT.inobs)** dues aux hospitalisations **H** ⇔ biais de classification de l'exposition
- Conséquences majeures pour l'évaluation du médicament (++maladies chroniques sévères avec nombreuses (H))

Problème

- Malgré la part Ø études pharmaco-épi, sur BDMA, risque de biais associé aux PT.inobs.:
 - ⇒ exceptionnellement pris en compte (analyses ou limites)
 - ⇒ rarement discuté / étudié dans la littérature scientifique

Objectif

Etat des lieux de la littérature sur les PT.inobs. dans les BDMA

⇒Revue systématique de la littérature



18 septembre 2020 #DSVR AFCROS 01 - Contexte et Objectif



Selon les recommandations du groupe Cochrane*



Critères de sélection des publications

Stratégie de recherche

publications, Extraction des données

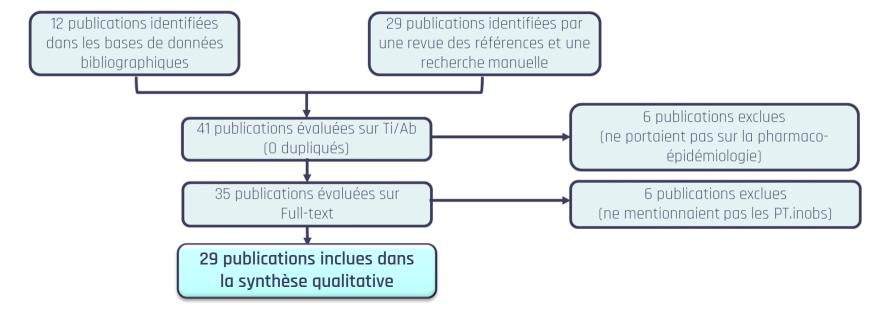
Évaluation du risque de biais

- (i) Pharmaco-épi. (ii) BDMA (iii) PT.inobs
- Tous types de publication
- MEDLINE + CENTRAL, sans restriction
- Recherche manuelle

- Tri sur titres Ti/Ab
- 2 auteurs indépendants
- Sélection Full-text
- Désaccord ⇔ discussion
- Aspects méthodologiques : NA**

02 – Méthodes

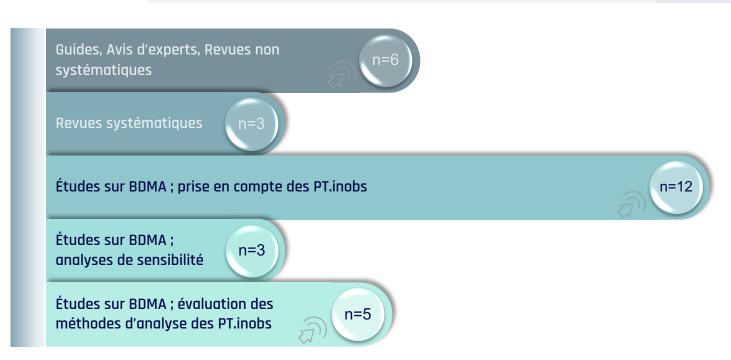






Synthèse qualitative par type d'article (n=29)













Réf. (expl)	Type de publi.	Pathologie	Éléments clés concernant les biais liés aux PT.inobs
Suissa, 2010	Revue non systématique	BPCO	 → mortalité par médicaments cardio-vasculaires : BDMA >>> études <i>ad hoc</i> → sous-estimation de l'exposition chez des patients avec un risque de décès supérieur = → la mortalité par rapport au groupe comparateur
Sarayani, 2019	Lettre à l'Éditeur	Mucovis.	 Effet de l'ivacaftor sur le nb





Modalité de prise en compte des PT.inobs (n)	Aire thérapeutique	Nationalité de la BDMA	Réf.
	Néphrologie	USA	Bird, 2013
_	Pneumologie	Canada	Cyr, 2010
Patients (H) exclus de l'analyse (n=5)	Cardiovasculaire 🛞 -	Finlande	Ruokoniemi, 2011
		Danemark	Christensen, 2011
	SNC	USA	Zint, 2010
	Ostéoporose 🤺	Canada	Caro, 2004
Exposition à 100% pendant les (H) (n=4)		USA	Huybrechts, 2006; Weycker, 2007
		Québec	Blouin, 2008
Censure des périodes d' (H) (n=1)	SNC	Italie	Corrao, 2013
Exposition = variable temps-dépendante , probabilité d'être exposé dépendante de la proportion de temps en H (n=1)	Pneumologie	Suède	Ekström, 2013
Imprécis (n=1)	SNC	UK	Dregan, 2015





Réf., Pathologie, Nation. BDMA	Contexte et modalité de prise en compte des PT.inobs	Résultats / Recommandations
Suissa, 2008, BPCO, Canada	CSI ⇔ mortalité ;3 types de méthodes testées	 KM semble préférable mais PT.inobs ne sont pas aléatoires
Cook, 2013, Cardiovasc., US	- Classification de l'exposition aux β - ;	Détermination des bornes de la PT.inobs.
Boucherie, 2017, SNC, France	 Exposition aux antipsychotiques H+: 100% exposés vs H-: non exposés 	• Prévalence de l'exposition à long-terme*2 entre H+ et H-;
Palmaro, 2017, SNC, France	 BZD ⇔ mortalité ; 3 types de méthodes testées 	 Lien exposition ⇔ survie impactée par la méthode Limite : pas de données sur les hospitalisations en psychiatrie dans la BDMA
Oh, 2019, Cardiovasc., Corée du Sud	 statines ⇔ mortalité 10 méthodes testées GOLD STANDAD 	Pondération et KM les plus proche du GOLD STANDARD



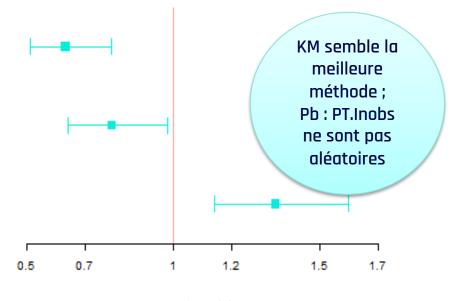




Patients avec un nombre min. de jours consécutifs sans (H)

Pondération*nombre de jours observables

Kaplan-Meier ⇔ incidence cumulée d'exposition

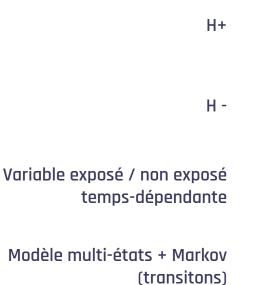


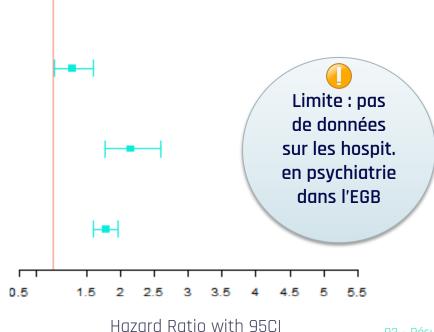
Rate Ratio with 95Cl







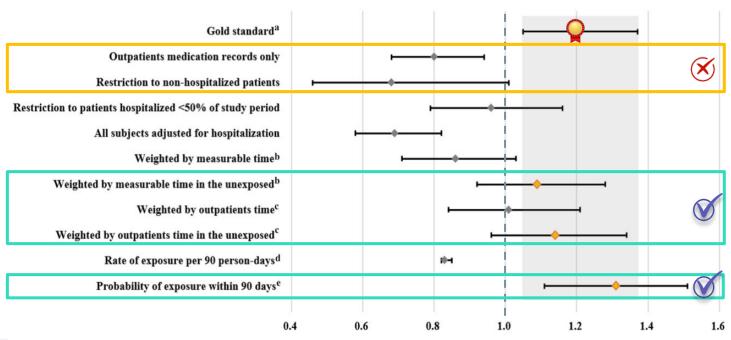




















ENCEPP, Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology,5.1. Definition and validation of drug exposure, outcomes and covariates, (available at https://www.encepp.eu/standards_and_quidances/methodologicalGuide5_1.shtml, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, (available at https://handbook-5-1.cochrane.org/);

- H. L. Colguhoun et al., J Clin Epidemiol. 67, 1291–1294 (2014).;
- E. Cox et al., Value in Health, 12, 1053–1061 (2009).
- S. Suissa, Respiration. 80, 3–7 (2010).;
- S. M. Cadarette, A. et al., Curr Opin Rheumatol. 22, 397–403 (2010).;
- A. Palmaro et al., Fundamental & Clinical Pharmacology, 30, 616–624 (2016).;
- A. Sarayani, et al., Health Aff (Millwood), 38, 328 (2019), ;
- M. Nikitovic, et al., Ther Adv Chronic Dis. 1, 149–162 (2010).;
- S. Suissa et al., Chest. 154, 257-265 (2018).
- G. Prada-Ramallal, et al., BMC Medical Research Methodology. 19, 53 (2019). ;
- S. T. Bird et al., J. A. C. Delaney, CMAJ. 185, E475–E482 (2013).;
- M.-C. Cyr et al., Ann Pharmacother. 44, 613–622 (2010).;
- P. Ruokoniemi et al., Br J Clin Pharmacol. 71, 766–776 (2011).;
- 3. Christensen et al., Osteoporos Int. 22, 1773–1779 (2011).
- K. Zint et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 19, 1248–1255 (2010).;
- J. J. Caro et al., Osteoporosis International, 15, 1003–1008 (2004).
- K. F. Huybrechts et al., Bone. 38, 922–928 (2006).;
- D. Weycker et al., , Osteoporos Int. 18, 271–277 (2007). ;
- J. Blouin et al., Br J Clin Pharmacol. 66, 117–127 (2008). ;
- G. Corrao et al., Atherosclerosis. 230, 171–176 (2013).;
- M. P. Ekström et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 187, 715–720 (2013).;
- A. Dregan et al., Eur. J. Neurol. 22, 1421–1428 (2015).;
- C. Macie et al., Chest. 130, 640–646 (2006).;
- A. L. Lamberg et al., Osteoporos Int. 21, 1911–1917 (2010).;
- D. R. Morales et al., BMC Med. 15, 18 (2017).;
- S. Suissa, Am. J. Epidemiol. 168, 329-335 (2008).;
- E. A. Cook et al., Medicare Medicaid Res Rev. 3 (2013), doi:10.5600/mmrr.003.04.a01.;
- Q. Boucherie et al., Int Clin Psychopharmacol. 32, 13–19 (2017).
- A. Palmaro et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 26, 544–553 (2017).;
- I.-S. Oh et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf (2019), doi:10.1002/pds.4888.





Merci pour votre attention.





Réf.	Type de publi.	Pathologie	Éléments clés concernant les biais liés aux PT.inobs	
ISPOR, 2009	- Guide	NA	• Source majeure de biais des études pharmaco-épi. à partir des BDMA ⇔ doivent être prises en	
EnCePP, 2018	- Dulue	NA .	compte dans les analyses.	
Suissa, 2010	Revue non systématique	BPCO	 → mortalité par médicaments cardio-vasculaires : BDMA >>> études <i>ad hoc</i> → sous-estimation de l'exposition chez des patients avec un risque de décès supérieur = → la mortalité par rapport au groupe comparateur 	
Cadarette, 2010	Revue non systématique	Ostéoporose	 Observance sous-estimée dans les BDMA Proposition de méthodes pour modéliser l'exposition en considérant les PT.inobs 	
Palmaro, 2016	Avis d'experts	NA	• Etat des lieux des données renseignées dans les bases de l'Assurance Maladie en France	
Sarayani, 2019	Lettre à l'Éditeur	Mucovis.	 Effet de l'ivacaftor sur le nb	





Réf.	Pathologie	Contexte et éléments clés concernant les biais liés aux PT.inobs	
Nikitovic, 2010	Ostéoporose	 Association entre observance aux traitements ⇔ risque de fracture (NIS) 4 études / 29 mentionnaient le risque de biais liés aux PT.inobs : ⇒ exposition = totale pendant les	
Prada-Ramallal, 2019	NA	 Revue des biais spécifiques aux études cliniques sur données secondaires ; 4 études / 117 mentionnaient les biais liés aux PT.inobs ⇒ exposition considérée comme une variable temps-dépendante 	
Suissa, 2018	BPCO	 Efficacité des CSI (NIS) 5 études / 21 affectées par les biais de PT.Inobs selon les auteurs ⇒ conclusion à tord à une ☆ de la mortalité 	





Modalité de prise en compte des PT.inobs (n)	Aire thérapeutique	Nationalité de la BDMA	Réf.
	Néphrologie	USA	Bird, 2013
	Pneumologie	Canada	Cyr, 2010
Patients (H) exclus de l'analyse (n=5)	Cardiovasculaire	Finlande	Ruokoniemi, 2011
		Danemark	Christensen, 2011
	SNC	USA	Zint, 2010
	Ostéoporose	Canada	Caro, 2004
Exposition à 100% pendant les (H) (n=4)		USA	Huybrechts, 2006; Weycker, 2007
		Québec	Blouin, 2008
Censure des périodes d' (H) (n=1)	SNC	Italie	Corrao, 2013
Exposition = variable temps-dépendante , probabilité d'être exposé dépendante de la proportion de temps en H (n=1)	Pneumologie	Suède	Ekström, 2013
Imprécis (n=1)	SNC	UK	Dregan, 2015





Principe de l'analyse de sensibilité	Aire thérapeutique	Nationalité de la BDMA	Réf.	Conclusions
	Pneumologie	Canada	Macie, 2006	Résultats inchangés (sans donnée)
Patients H exclus de l'analyse (n=5)	Cardiovasculaire	Danemark	Lamberg, 2010	Résultats inchangés (sans donnée)
(5)	Cardiovasculaire	UK	Morales, 2017	Résultats non discutés, non présentés





Réf., Pathologie, Nation. BDMA	Contexte et modalité de prise en compte des PT.inobs	Résultats / Recommandations
Suissa, 2008, BPCO, Canada	 Étude cas-témoins; CSI ⇔ mortalité; 3 types de méthodes testées 	 KM semble préférable Les auteurs ne recommandent pas de méthode
Cook, 2013, Cardiovasc., US	 Différences de classification de l'exposition aux β-; Détermination des bornes de la PT.inobs. 	• Les auteurs ne recommandent pas de méthode.
Boucherie, 2017, SNC, France	 Prévalence de l'exposition aux antipsychotiques 2 hypothèses : H+ : 100% exposés vs H- : non exposés 	 Prévalence de l'exposition à long-terme*2 entre H+ et H-; Les auteurs ne recommandent pas de méthode
Palmaro, 2017, SNC, France	 Exposition aux BZD ⇔ mortalité; 3 types de méthodes testées; H+ et H- variable exposé / non exp. temps-dépendante, modèle multi-états + Markov (transitons) 	 Lien exposition ⇔ survie impactée par la méthode Limite①: pas de données sur les Hen psychiatrie dans la BDMA Les auteurs ne recommandent pas de méthode





