

Numéro unique de document : GT272014033

Date document : 06.11.2014

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge : Dr Mahmoud Zureik

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du jeudi 11 septembre 2014 de 13h30 à 17h30 approuvé le 10 décembre 2014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Guillaume AVENIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BRANGER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès FOURNIER	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine HILL	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Florence MENEGAUX	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine PARIENTE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine QUANTIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virginie RINGA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès SOMMET	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre Olivier BLOTIERE	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Géric MAURA	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe RICORDEAU	CNAMTS - Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	CRPV Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assia ALLAOU	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DOUSSIN	INVS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie ESCOLANO	INSERM - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurent FLEURY	Chef de pôle - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Javier NICOLAU	INVS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe ZAMIA	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marion BERTRAND	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Cécile FRANCOIS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé LE-COSSEC	Interne pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène SEM	Assistante pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption des CR du Groupe de travail 'Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé' en date du 13 mai 2014 (13h30)	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation de l'étude : - Efficacité et sécurité des NACO chez les initiateurs de NACO (étude NACORA-BR) : présentation des résultats (13h45) - Efficacité et sécurité des NACO chez les switchers AVK-NACO (étude NACORA-Switch) : présentation des résultats	Pour discussion
2.2	Présentation de l'étude : Variables instrumentales en pharmacoépidémiologie pour la prise en compte de la confusion non mesurée (15h00)	Pour discussion
2.3	Etudes pharmaco-épidémiologiques à soutenir par l'agence hors du cadre « appels à projets de recherche » (15h30)	Pour discussion
2.4	Présentation de l'étude : Déterminants de la survie prothétique des Prothèses de Hanche (16h00)	Pour discussion
3.	Tour de Table (17h00)	

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	13 :30 à 13 :45
Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du a été adopté. L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.	
2. Dossiers thématiques	
2.1	Présentation des études : Etude 1 : Efficacité et sécurité des NACO chez les initiateurs de NACO (étude NACORA-BR) : présentation des résultats (Géric Maura, CNAMTS) Etude 2 : Efficacité et sécurité des NACO chez les switchers AVK-NACO (étude NACORA-Switch) : présentation des résultats (Kim Bouillon)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Kim BOUILLON
Horaire de passage	13H45
Résumé de l'étude 1 : « Efficacité et sécurité des NACO chez les initiateurs de NACO (étude NACORA-BR) : présentation des résultats » (Géric Maura, CNAMTS)	
Rationnel : La balance bénéfique/risque 'en vie réelle' des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dabigatran et rivaroxaban, est encore mal connue. En particulier, les questions d'un sur-risque hémorragique <i>versus</i> antivitamines K (AVK) et d'infarctus du myocarde (IDM), dans le cas du dabigatran, font l'objet d'une surveillance renforcée.	
Objectifs : L'objectif principal de cette étude était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs de NACO et les nouveaux utilisateurs d'AVK, tous deux naïfs d'anticoagulant oral (AVK et NACO), dans les 90 premiers jours de traitement, et quelle que soit l'indication visée (fibrillation auriculaire non valvulaire, FA ou après thrombose veineuse profonde, TVP). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité des NACO <i>versus</i> AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou embolies systémiques (ES) et IDM, chez les patients traités dans le cadre d'une FA.	
Méthodes : A partir des données des bases médico-administratives françaises (SNIIRAM, régime général <i>stricto sensu</i> - PMSI MCO), la cohorte des patients naïfs d'AVK débutant un traitement par NACO en période de montée en charge de ces nouveaux médicaments en France (deuxième semestre 2012) a été comparée aux patients débutant un traitement par AVK au deuxième semestre 2011. L'analyse a été menée en intention de traiter pour chacun des deux NACO séparément <i>versus</i> AVK et les Hazard Ratios ont été calculés à l'aide d'un modèle de Cox. L'ajustement a porté sur les facteurs sociodémographiques, la nature du primo-prescripteur, l'indication supposée des traitements, les comorbidités et comédications à l'initiation.	

Résultats : Après exclusion des patients présentant une contre-indication ou non-indication au traitement anticoagulant, 12 403, 10 436 et 48 750 patients ont été respectivement inclus dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK. Cette étude : (1) montre une prescription préférentielle des dosages de NACO, faibles ou fort, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base ; les patients débutant un traitement par faibles dosages de NACO (dabigatran 75/110mg notamment et rivaroxaban 10/15mg) étant plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou des forts dosages (dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg) ; (2) ne retrouve pas, dans une analyse en intention de traiter, d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) dans l'indication de traitement chronique de la FA, chez les patients initiant un NACO, dabigatran ou rivaroxaban, *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Conclusions : Les résultats de cette étude observationnelle à partir des bases de données médico-administratives française sont rassurants quant au bénéfice/risque des NACO à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements. Une étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est nécessaire.

Discussion :

Antoine Pariente demande si dans cette étude le biais d'indication est plus important pour dabigatran 150 mg que pour dabigatran 110 mg et si dans les autres études observationnelles ce biais est aussi retrouvé. Géric Maura répond que dans la littérature ce biais est également observé. Cependant les différences des caractéristiques des patients dabigatran 150 mg versus 75/110 mg sont très nettes dans l'étude CNAMTS et que le biais ne concerne pas tel ou tel dosage mais correspond de manière générale à la prescription préférentielle des dosages les plus faibles aux patients les plus à risque, comme attendu.

Le même expert demande si les différences observées entre l'étude de la CNAMTS et celles de la littérature proviennent de la longueur du suivi. Géric Maura répond que le suivi de l'étude CNAMTS est de 90 jours - le risque d'hémorragie des AVK étant décrit dans la littérature comme plus élevé à l'initiation du traitement - alors que dans les quelques études observationnelles publiées, le suivi était plus long, donc moins défavorable pour les AVK.

Mahmoud Zureik commente qu'il est probable que le biais d'indication soit plus important au moment de lancement des AOD (anticoagulants oraux directs ou NACO) car les individus qui reçoivent ce traitement ont dû être sélectionnés (« biais de démocratie sanitaire »). Malgré ce biais, il est raisonnable de conclure qu'en termes de santé publique, qu'il n'y a pas eu plus de risque observé avec les AOD par rapport aux AVK.

Géric Maura souligne que la différence (moins de risque avec dabigatran qu'avec AVK) disparaît lorsque les analyses sont réalisées uniquement chez les individus ayant une fibrillation auriculaire (FA). Il se demande s'il était correct d'avoir regroupé plusieurs indications d'anticoagulation orale en analyse principale. Antoine Pariente répond qu'il était pertinent d'avoir fait une analyse stratifiée en fonction de l'indication. Chez les individus ayant une FA, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, ceci probablement dû au manque de puissance, les HR ne varient pas beaucoup.

Une interaction statistique âge x dabigatran a été observée pour le risque hémorragique avec un seuil de 75 ans (chez les patients de moins de 75 ans initiant une spécialité à base de dabigatran, la survenue d'hémorragies majeures est significativement réduite comparativement aux AVK ; cette réduction n'étant pas significative chez les patients de 75 ans et plus). Pierre Ducimetière remarque que le seuil de 75 ans semble « trop net ». Mahmoud Zureik ajoute qu'il serait intéressant d'explorer cette interaction en découpant l'âge en 3 catégories par exemple. Géric Maura argumente que ce seuil correspondait bien à un seuil statistique observé lors de l'analyse de l'interaction âge/effet du traitement.

Emmanuel Oger demande si les analyses ont été faites en fonction de la nature des hémorragies (par exemple cérébrales versus non-cérébrales). Géric Maura répond que dans cette étude, ils n'ont pas pu faire ce type d'analyse car le nombre d'événements n'était pas suffisant.

Catherine Quantin fait un commentaire lié au problème de codages : la distinction entre un accident vasculaire cérébral et une hémorragie intracrânienne ne doit pas être trop claire dans le PMSI, surtout entre ce qui est « intracérébrale » et « sous-durale ». Géric Maura répond que ce biais est souligné dans le rapport dans la partie discussion en termes de biais d'information. Il est conscient que les événements mesurés dans le PMSI n'ont pas fait l'objet d'une validation externe concernant les hémorragies. Pour les AVC, une analyse de sensibilité a été conduite en incluant le code « I64 : Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus » alors que l'analyse principale ne l'incluait pas. Dans les 2 cas, les résultats obtenus étaient semblables. Catherine Quantin informe qu'il y a un article en cours de soumission sur la validation des codages des AVC par les neurologues de 30 établissements français.

Alain Weil souligne l'existence d'un biais de « notoriété ». Le codage peut être imprécis mais est-ce que ce biais est différentiel selon le groupe thérapeutique durant la période étudiée ? Géric Maura répond que, d'une part, les patients sous AVK avec un INR élevé, par exemple à 7, peuvent être hospitalisés même s'ils n'ont pas de signes d'hémorragie donc il peut y avoir un biais de diagnostic et de suivi. Pour les patients sous AOD, d'autre part, il indique que comme la sécurité de ces produits était suivie de près, il est possible que l'on ait plus facilement hospitalisé les patients sous AOD même pour une petite hémorragie. Un biais de sélection existe donc dans les 2 groupes et leur sens contraire rend l'interprétation de leur impact difficile.

Pour finir, Mahmoud Zureik souligne l'importance de la création des algorithmes de pathologies à partir des données de SNIIRAM-PMSI ainsi que leur validation.

Résumé de l'étude 2 : « Efficacité et sécurité des NACO chez les switchers AVK-NACO (étude NACORA-Switch) : présentation des résultats » (Kim Bouillon)

Contexte : Les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le dabigatran et le rivaroxaban, disponibles sur le marché depuis le second semestre 2012 en France, présentent une alternative aux AVK dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique/embolie systémique (ES)) et veineux. Les patients sous AVK peuvent donc passer d'un traitement par AVK à un traitement par AOD au cours de suivi. Le risque lié à ce changement est peu connu.

Objectifs : L'objectif principal est de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire (TVP/EP), le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Le risque d'AVC ischémique/ES, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'événements « composites » (hémorragie, AVC ischémique/ES, IDM et décès) est également étudié.

Méthodes : Une étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » est réalisée à partir des données médico-administratives du SNIIR-AM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI. Les individus du groupe « switch » ont été appariés aux individus « non-switch » (ratio 1:2) sur les 8 critères suivants : sexe, âge, antécédent d'AVC ischémique/ES, antécédent de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date index (date de switch chez les individus du groupe « switch ») et nombre d'INR. Les comparaisons de risque sont effectuées en utilisant le modèle de Cox conditionnel. Les résultats sont présentés sous la forme d'un hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les variables d'appariement, de comorbidités et de comédications ont été créées à partir des données d'hospitalisation, d'affection de longue durée (ALD), de remboursement des médicaments, des actes diagnostiques et thérapeutiques, et des consultations médicales. Le risque de saignement et d'IDM est étudié dans toute la population d'étude et le risque d'AVC ischémique/ES seulement chez les individus qui ont une FANV.

Résultats : La population d'étude est constituée de 24 820 personnes (9 520 individus « switch » et 15 300 individus « non-switch »). Les individus ont été classés selon l'indication de traitement par AVK : FANV (70,2%), TVP/EP (9,2%) et indéterminée (20,5%).

A quatre mois de suivi après la date index et après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » n'est pas significativement différent de celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66). Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD, on n'observe ni de différence significative entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Il ne ressort, non plus, aucune différence significative dans la survenue d'AVC ischémique/embolie systémique (HR=0,91 [0,50-1,66] ; p=0,76) ni dans la survenue d'IDM initial/récidive (HR=1,21 [0,79-1,85] ; p=0,38).

Lorsque l'on considère les événements « composites », on n'observe pas non plus d'augmentation de risque entre les groupes « switch » et « non-switch », ni entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Conclusion : Cette étude montre, qu'à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites. Nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature. Cependant, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation d'AOD. En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD ; il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une étroite surveillance à l'ANSM.

Discussion :

Un expert demande comment la variable « consommation d'alcool ou de tabac » a été créée. Kim Bouillon répond que la « consommation d'alcool » a été définie à partir des données d'hospitalisations dues aux pathologies liées à la consommation d'alcool. La « consommation de tabac » est également construite à partir des données d'hospitalisation et celles de consultations pour la prise en charge du tabac. Elle reconnaît que la terminologie du mot « consommation » n'est pas adaptée et que ces définitions sous-estiment la consommation réelle d'alcool et de tabac.

Le même expert critique également les définitions de démences et de cirrhose qui sont des critères d'exclusion définies à partir des données du PMSI et d'ALD car elles ne doivent pas capter tous les patients atteints de ces affections. Il se peut donc que, dans l'étude NACORA-Switch, les patients atteints par ces pathologies n'aient pas tous été éliminés et que l'un des groupes ait plus de démences ou de cirrhose que l'autre. Kim Bouillon répond qu'à partir des données d'ALD, du PMSI, et de médicaments (surtout ceux donnés dans la maladie d'Alzheimer) on doit pouvoir capter en grande partie les informations nécessaires. Comme les groupes thérapeutiques « AVK » et « AVK-NACO » proviennent de la même population source, individus étant déjà exposés à un AVK, il ne doit pas y avoir de biais de sélection différentielle entre les 2 groupes. Mahmoud Zureik s'accorde à dire qu'il y a probablement une perte d'information et qu'il est possible que les individus ayant une démence ou cirrhose restent sous AVK. Un autre expert fait remarquer qu'avec les données de PMSI, d'ALD et de médicaments, les données sur la démence doivent être exhaustives mais que les bases de données de SNIIRAM ne permettent pas de bien capter les informations sur la consommation de tabac.

Un expert rappelle que la consommation d'alcool dans la population est un important facteur de FA et qu'il y a un écheveau de facteurs (consommation d'alcool, cirrhose, risque de FA et risque hémorragique) qui font que l'on peut se poser des questions : on aura tendance à switcher plus une personne consommant beaucoup d'alcool. Mahmoud Zureik répond que la population de l'étude est composée d'individus ayant une FA. Il ajoute que l'on peut penser que les individus qui consomment beaucoup d'alcool restent sous AVK ; les biais de prescription peuvent donc aller dans les 2 sens.

Un expert remarque que la moyenne du score CHA2DS2-VASc est statistiquement plus élevée chez les « non-switch » (3,29 versus 3,25 chez les « switch ») et celle du score HAS-BLED est inférieure dans le même groupe (2,21 versus 2,24) et demande s'il existe une explication à cette différence. Mahmoud Zureik répond que les valeurs entre les 2 groupes sont très proches et que la différence significative est probablement due au grand nombre d'individus dans les 2 groupes.

Un expert demande de quelle manière la comédication a été définie, si l'on connaît l'indication de ces traitements, et enfin si les traitements tels que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont donnés à court ou long-terme. Kim Bouillon répond que la comédication est définie sur la période de 4 mois avant la date index, car pour un traitement chronique, les médicaments peuvent être délivrés pour 3 mois. Les données de SNIIRAM ne permettent pas d'avoir l'indication des comédications.

En revanche, la durée totale de traitement avant la date index peut être estimée. On pourrait par conséquent estimer le risque hémorragique en tenant compte de ce paramètre.

Un expert pose une question sur les antiagrégants plaquettaires et le risque coronarien. L'hypothèse est que lorsque l'on est sous AVK, les antiagrégants devraient être arrêtés, mais s'ils ne sont pas repris au moment du switch vers un AOD, alors le risque d'infarctus du myocarde serait plus élevé que chez les switchers ayant repris un antiagrégant plaquettaire. Mahmoud Zureik répond que ce type d'analyse n'a pas été fait. Avec le faible nombre d'événements d'infarctus du myocarde, les données actuelles ne permettront pas de répondre à cette question.

Plusieurs questions concernant la méthode d'appariement. Un expert propose une autre méthode développée récemment qui consiste à faire un appariement évoluant au cours du temps : à un moment t, un individu qui a switché peut être apparié à un autre individu qui n'a pas switché même s'il peut switcher par la suite. Ainsi on élargit l'éligibilité de l'appariement (Wolkewitz M et al. Methods Inf Med. 2009 ; Savignoni A et al. BMC Med Res Methodol. 2014). Un autre expert expose la possibilité de « relaxer » certains critères d'appariement pour les individus que l'on n'arrive pas à appairer notamment en faisant varier l'âge, la date index, le nombre d'INR. Mahmoud Zureik répond que des analyses ont été réalisées en faisant varier le ratio d'appariement (1 switch pour 1 à 5 non-switchs, 1 switch pour 1 à 4 non-switchs, 1 switch pour 1 à 3 non-switchs, et 1 switch pour 1 non-switch), les résultats étaient semblables à ceux avec 1 switch pour 1 à 2 non-switchs. On peut faire les analyses en utilisant différentes stratégies d'appariement (l'âge, la date index, le nombre d'INR) mais en tant qu'analyses de sensibilité.

2.2	Présentation de l'étude : Variables instrumentales en pharmacoépidémiologie pour la prise en compte de la confusion non mesurée
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Aurore TRICOTEL
Horaire de passage	15h00

Résumé du projet (réalisé sous la direction de Pascale Tubert-Bitter et Sylvie Escolano)

Les études pharmacoépidémiologiques réalisées à partir des bases médico-administratives sont en plein essor. De par leur quasi-exhaustivité, ces larges bases de données constituent un outil puissant. Certaines variables ne sont cependant pas recueillies, notamment les facteurs de confusion. Leur absence de prise en compte dans les modèles de régression linéaire classique conduit à une situation d'endogénéité, à l'origine d'un biais des estimateurs conventionnels. L'endogénéité est définie par une corrélation non nulle entre une ou plusieurs variables explicatives et le terme d'erreur dans l'équation de régression. L'approche par variable instrumentale est une méthode adaptée à son traitement.

Les objectifs du travail présenté étaient doubles. Dans un premier temps, une revue attentive de la littérature a permis de poser le cadre statistique d'utilisation des variables instrumentales, d'en exposer la méthodologie et de recenser les différentes méthodes d'estimation et les principaux résultats méthodologiques publiés. Dans un second temps, il s'agissait d'étudier, via une étude de simulation, le comportement de l'instrument "Préférence de prescription du médecin" dans le cadre d'un modèle couramment utilisé en pharmacoépidémiologie, le modèle de régression logistique. Pour ce faire, deux méthodes d'estimation par variable instrumentale proposées dans le cadre non linéaire (méthode des pseudo-doubles moindres carrés (2SPS) et méthode avec inclusion du résidu à la 2^{nde} étape (2SRI) ont été utilisées, et comparées à la méthode d'analyse conventionnelle.

Les résultats ont montré qu'en dépit d'une littérature plutôt foisonnante, les contours de l'approche par variables instrumentales restent flous. L'étude de simulation a montré que l'estimateur 2SRI pouvait s'avérer performant en termes de réduction de biais et de convergence par rapport à l'estimateur conventionnel, mais au détriment d'une inflation de la variance, qui mène à des intervalles de confiance larges et rend leurs interprétations délicates.

En conclusion, l'approche par variable instrumentale peut être envisagée comme une approche complémentaire aux analyses classiques. Ses propriétés de convergence en font un outil décisif dans la compréhension des phénomènes étudiés, avec la possibilité de détecter le sens du biais des estimateurs conventionnels.

Discussion

Le groupe de travail s'est interrogé sur la place actuelle de la méthode par variables instrumentales en pharmacoépidémiologie, du fait notamment d'un possible manque de performance des estimateurs proposés à ce jour. L'intérêt de compléter le travail réalisé sur l'instrument « Préférence de prescription du médecin » par une étude en vie réelle a été souligné afin d'évaluer l'apport de la méthodologie. Pour ce faire, deux pistes d'études ont été proposées : comparaison de deux classes d'anticoagulants vis-à-vis du risque hémorragique et comparaison du bénéfice de deux classes d'hypolipémiants chez le sujet diabétique à haut risque cardiovasculaire. La faisabilité de ces études nécessite d'être explorée. En particulier, il convient de s'assurer que la variable instrumentale est suffisamment corrélée à l'exposition pour parvenir à une bonne qualité d'estimation via la méthodologie. Par ailleurs, quel que soit le sujet retenu, il a été jugé que les données exhaustives du SNIIRAM étaient l'outil de choix pour réunir assez d'information sur la « Préférence de prescription » du médecin (comparativement à l'EGB).

2.3	Etudes pharmaco-épidémiologiques à soutenir par l'agence hors du cadre « appels à projets de recherche »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du dossier	Mahmoud ZUREIK
Horaire de passage	15h30

Contexte :

2 rapports remis à Mme la ministre des affaires sociales et de la santé : le rapport de B. Bégaud, D. Costagliola et celui de P.L. Bras, qui recommandaient respectivement de « créer une **dynamique de recherche autour de la pharmaco-épidémiologie** et susciter le **développement de projets visant à documenter l'usage des produits de santé** » et de « dégager au sein de l'ANSM et de la HAS des moyens pour **réaliser des études de vigilance et de pharmaco-épidémiologie, et prévoir que les institutions concernées (ANSM, HAS, InVS) puissent s'adjoindre des équipes externes qui bénéficieraient, pour la réalisation d'études urgentes de sécurité sanitaire, de leurs autorisations d'accès** »

Pour répondre à cette nécessité de développement d'une approche populationnelle de la surveillance des médicaments, l'ANSM a créé le pôle d'épidémiologie des produits de santé, qui conduit ses propres travaux, ainsi que des travaux en collaboration vers la CNAMts. Mais pour avoir une vision plus globale et mener l'ensemble des études sur la sécurité des produits de santé les moyens nécessaires étant supérieurs aux moyens disponibles actuellement, un appel à candidature de plateformes en pharmaco-épidémiologie a été ouvert en mars 2014 pour financer des plateformes sur 4 ans qui s'appuieront sur les **bases de données françaises en santé** et les différentes cohortes nationales.

La mise en place de ces plateformes devra permettre de disposer d'une vision globale de l'utilisation et/ou du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle en complément des systèmes de vigilance, de participer activement au développement et à la structuration de la recherche académique en pharmacoépidémiologie et également de contribuer au renforcement de l'enseignement et de la formation en pharmacoépidémiologie.

Ces plateformes seront des « **plateaux techniques** » avec regroupement des compétences techniques et scientifiques (pharmacoépidémiologie, biostatistiques, clinique...) reconnues et des capacités logistiques et informatiques suffisantes pour mener des études sur des grandes bases de données, en particulier des données du SNIIRAM.

Les plateformes seront un **réseau multidisciplinaire d'unités de recherche** académiques, pour mener des études à partir de très grandes bases de données en santé et des grandes cohortes

Procédure de Sélection

7 candidatures reçues : Rennes, Bordeaux, Paris (2), Toulouse, Lyon, La Réunion

Audition des candidats le 05/09/2014 devant un jury international (FR, CH, ES) présidé par la Présidente du Conseil scientifique de l'ANSM

Critères d'évaluation

- stratégie scientifique : Adéquation du programme scientifique avec les priorités de l'ANSM
- organisation et gouvernance : Capacité à répondre aux demandes d'études spécifiques de l'ANSM

Décision du Directeur général de l'ANSM : 2 plateformes retenues =

Emmanuel OGER – CHU de Rennes

Antoine PARIENTE – Université de Bordeaux

2.4	Présentation de l'étude : Déterminants de la survie prothétique des Prothèses de Hanche
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Sandrine BRINDEJONC-COLAS
Horaire de passage	16h00

Résumé du projet

Contexte : En France, en 4 ans, le nombre de prothèses totales de la hanche (PTH) implantées a augmenté d'environ 10%. Lorsqu'une ré-intervention est nécessaire sur une PTH, on parle de révision prothétique, consistant à retirer puis à remplacer l'ensemble ou une partie des composants prothétiques en place. Le taux de révision de PTH est de 1% par an chez les patients âgés de plus de 75 ans à l'implantation et de 1,5% par an chez les moins de 55 ans. Les études de survie et les registres disponibles dans différents pays ont identifié certains facteurs de risque de révision prothétique. Cependant, le rôle du mode d'ancrage (avec ou sans ciment, contenant ou non un antibiotique) et le couple de frottement de la PTH restent à déterminer.

Objectif : Etudier, à partir d'une large population de sujets porteurs de PTH de cause ni traumatique, ni cancéreuse, les relations entre les caractéristiques de la PTH (couple de frottement et mode d'ancrage) et la survie prothétique à court terme, en prenant en compte les facteurs de risques de révision de PTH (âge, sexe, comorbidités, co-médications, caractéristiques de l'établissement de pose, ...).

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude de survie prothétique sur cohorte constituée rétrospectivement à partir des données du SNIIRAM chaînées aux données du PMSI (étude observationnelle, non contrôlée, multicentrique). Ont été inclus dans la cohorte, les sujets âgés de 40 ans ou plus à la date d'inclusion, non jumeaux, résidant en France métropolitaine (hors DOM), ayant bénéficié d'une pose de PTH entre le 01/04/2010 et le 31/12/2011, pour cause non traumatique ni cancéreuse et affiliés au régime général, et suivis jusqu'au 31/12/2013.

Résultats : La cohorte étudiée comprenait 100 191 sujets (âge moyen de 69.5+/-10.8 ans, 57% de femmes), dont 3142 ont eu une révision prothétique durant le suivi (médiane de 33 mois). Concernant le couple de frottement, les PTH à couple métal sur métal sont de moins bon pronostic. Les PTH cimentées avec présence d'antibiotique dans le ciment sont de meilleur pronostic de survie prothétique, après ajustement sur les autres facteurs de risque de révision prothétique, par rapport aux PTH non cimentées : risque relatif ajusté de 0.77 [0.70-0.85]. Cette relation est particulièrement marquée chez les femmes. La survie des PTH cimentées sans présence d'antibiotique n'est pas statistiquement différente de celle des PTH non cimentées.

Conclusion : Le ciment avec antibiotique est de meilleur pronostic à court terme que l'ancrage sans ciment. Les mécanismes restent à explorer. Le suivi de cette cohorte dans les années à venir apportera des éléments quant à la survie prothétique et les facteurs associés, à plus long terme.

Travail complémentaire (présenté par Chloé Le Cossec) :

Etude plus approfondie de la relation entre l'activité du centre de pose et la survie prothétique, et pour les centres privés entre l'activité du chirurgien et la survie prothétique, en prenant en compte l'activité d'arthroplastie de hanche (traumatique et non traumatique) l'année de la pose.

Seront explorées : les différences public/privé, les différences selon la classe d'âge des patients.

Des analyses de sensibilité en prenant en compte l'activité année N & année N-1, puis en prenant en compte uniquement l'activité non traumatique seront également conduites.

Discussion :

Concernant la bilatéralité, il a été mentionné que la différence d'antériorité et la différence de qualité des données, jusqu'à 2010, entre établissements du privé et du public a probablement conduit à « rater des patients bilatéraux » et à sous-estimer la bilatéralité résiduelle dans la cohorte d'étude. Mais il a été considéré que l'impact de cette bilatéralité résiduelle reste probablement très marginal sur les résultats de cette étude. L'absence d'information quant au côté implanté a un impact faible pour cette étude. Mais sur d'autres chirurgies (par exemple la cataracte), il pourrait être majeur et rendre l'étude des complications impossible. Il a été précisé qu'il serait pourtant techniquement facile d'ajouter cette information dans les bases du PMSI (en ajoutant un digit sur le code de l'acte par exemple) ; il a été proposé de faire une demande officielle inter-organisme à l'ATIH pour ajouter cette information.

Il a été demandé des précisions :

- quant au choix de n'inclure dans la cohorte que les patients affiliés au régime général : ce dernier s'explique par le fait que les critères d'exclusion liés au cancer notamment ont été identifiés en partie grâce aux ALD, qui ne sont pas disponibles dans les autres régimes.

- quant à la différence de survie en terme de durée de survie gagnée, en complément des HR. Cette estimation n'a pas été faite, mais les courbes de survie dans le Kaplan Meier permettront de la faire.

- quant au type d'antibiotique intégré dans le ciment, mais cette information n'est pas accessible à partir du SNIIRAM car il n'y a qu'un code LPP unique générique pour désigner le ciment avec antibiotique. Ils contiennent en général vancomycine et/ou gentamycine et/ou tobramycine. D'autres antibiotiques peuvent de plus être ajoutés par le chirurgien au moment de la préparation.

- quant à l'absence des antibiotiques dans les comédications d'intérêt. Ce choix s'expliquait par le fait que la prise d'antibiotiques à baseline concerne la très grande majorité des patients (antibiothérapie prophylactique) et n'est donc pas très discriminante. Il serait en revanche en effet intéressant de rechercher les cures d'antibiotiques à plus long terme (à 3 mois ou plus), car ceci pourrait apporter des informations sur la cause de révision (les révisions pour cause infectieuses sont en général précédées de cure d'antibiotiques)

Concernant l'étude plus approfondie de la relation entre volume d'activité des chirurgiens et survie prothétique, il a été mentionné que la population des chirurgiens pratiquant moins est probablement hétérogène. Elle peut être constituée de chirurgiens expérimentés proches de la retraite (qui ont commencé à réduire leur activité) et de jeunes chirurgiens (en période d'apprentissage et de montée en charge) ; il a par conséquent été suggéré de chaîner le numéro du professionnel de santé (PS) avec la table contenant les informations administratives et démographiques de PS (âge, année de thèse). Mais, ce chaînage n'est pas possible, car l'ANSM n'a pas accès à cette table de détail des informations administratives des professionnels de santé.

Il a été souligné que pour ces dispositifs médicaux, le coût individuel de chaque acte est important, et la question d'aller au-delà de la vision purement épidémiologique pour pousser la démarche jusqu'à l'aspect médico-économique a été posée. Mais il se trouve qu'une telle démarche échappe aux missions de l'Agence, néanmoins, cette étude confirme l'intérêt de travailler avec la HAS, au moins en ce qui concerne le remboursement.

Concernant l'orientation que prendra l'ANSM au vu de ces résultats, aucune réponse ne peut être apportée aujourd'hui. D'une part, l'outcome chirurgical étudié ici ne prend pas en compte l'aspect fonctionnel (on n'a pas cette information dans le SNIIRAM). D'autre part, les causes de révisions ne sont pas connues dans notre étude ; ce travail sera réalisé dans les prochains mois, pour compléter les résultats et valider les hypothèses discutées, à partir des données de la littérature (il est rappelé que les révisions observées ici sont

les révisions à court terme, dont les causes ne sont pas les mêmes que les révisions à plus long terme : d'après la littérature, le taux de reprise pour cause infectieuse est assez élevé à court terme, puis devient beaucoup plus faible à plus long terme où la cause majoritaire devient le descellement). La position de l'Agence devra donc également prendre en compte les résultats à plus long terme.

4. Tour de Table (17h00)