



COMMENT LES DONNÉES DE VIE RÉELLE SONT DEVENUES INDISPENSABLES?

EXEMPLE DE L'ÉTUDE EVIDEMS

Dr Pauline Bosco-Lévy et Dr Olivier Vandhuick

Sessions Actualité Biogen

ANLFF, Septembre 2020

université
de BORDEAUX



Inserm



Bordeaux
BPE
PharmacoeEpi

Bordeaux PharmacoeEpi
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

LIENS D'INTÉRÊT

- **Financement** Biogen France
- **Réalisation** Plateforme Bordeaux PharmacEpi
(Université de Bordeaux)
- **Comité Scientifique** B. Brochet (CHU Bordeaux)
M. Debouverie (CHRU Nancy)
F. Guillemin (CHRU Nancy)

RCTs vs. ETUDES EN VIE RÉELLE

RCTs

- **Etudes comparatives de référence** pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables d'un médicament
- Mais conclusions **limitées** par

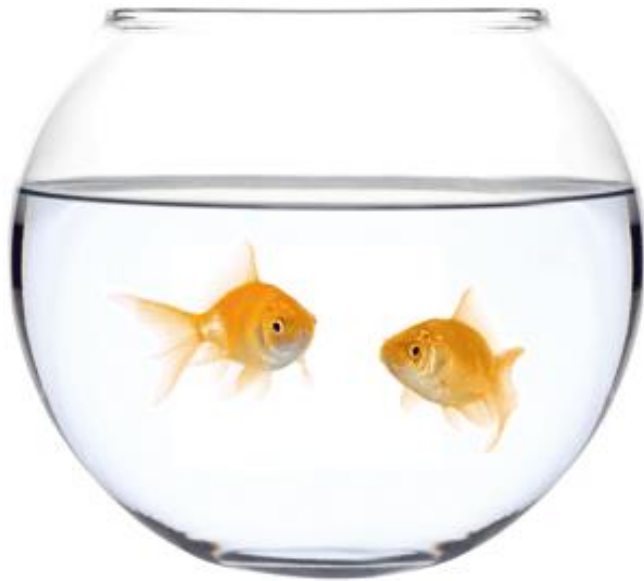
Population étudiée	Exclusion des patients polypathologiques, polymédiqués et populations particulières
Nombre de patients inclus	Limité
Traitement	Utilisation protocolisée
Suivi	Court et protocolisé
Effets indésirables	Les plus fréquents

ETUDES EN VIE RÉELLE

- Etudes évaluant **l'utilisation d'un médicament dans les conditions réelles de soin**
 - *Drug utilization studies*
 - *Comparative Effectiveness Research (CER)*

Population étudiée	Ciblée par AMM incluant populations particulières, polyopathologique, polymédiquée
Nombre de patients inclus	Important
Traitement	Utilisation variable
Suivi	Court/Moyen/Long terme et variable
Effets indésirables	Fréquents et rares

RCTs VS. ETUDES EN VIE RÉELLE



Validité interne

VS.

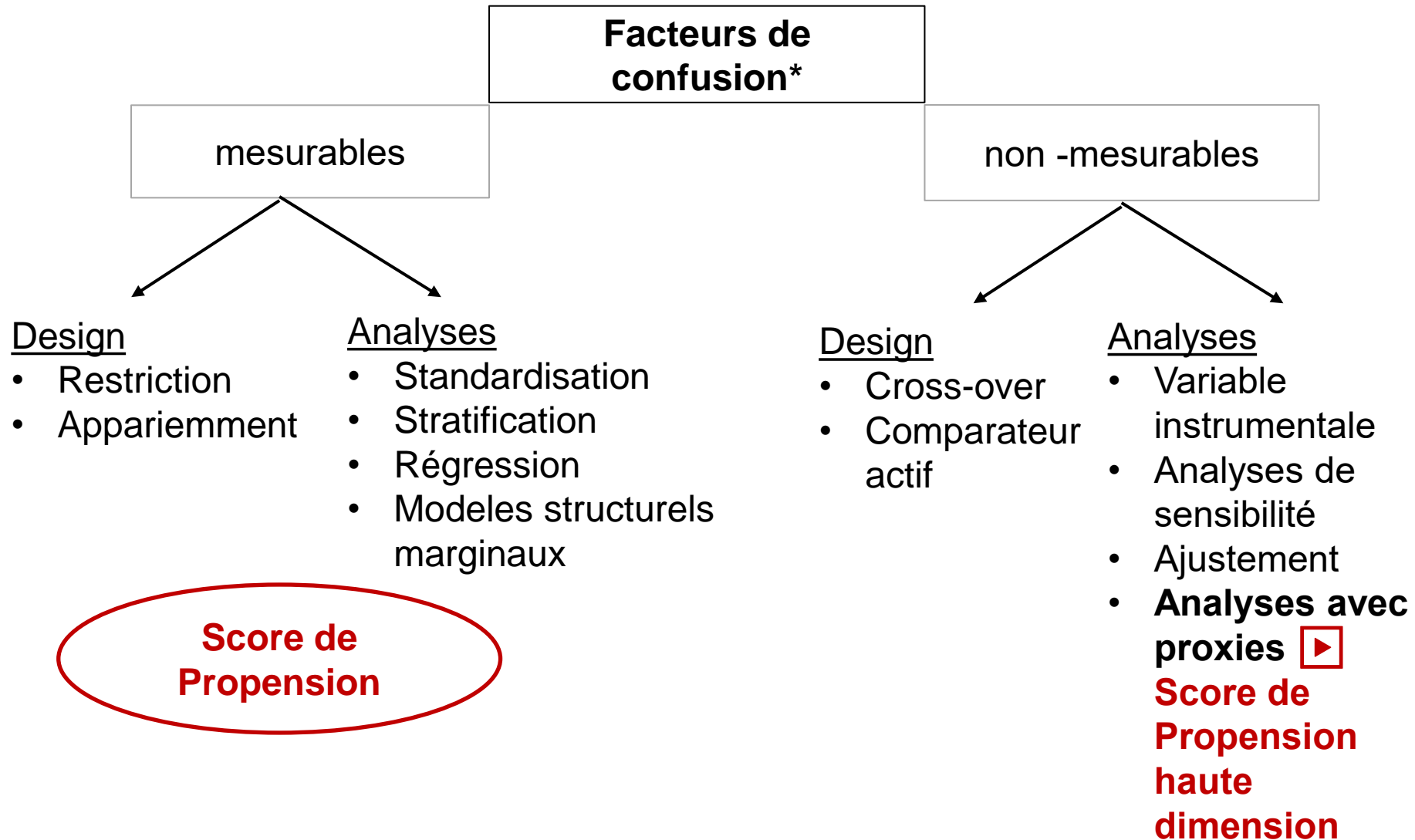


Validité externe

ETUDES EN VIE RÉELLE - CER

- *CER* à partir des **bases de données médico-administratives**
 - Réduction de certains biais (sélection, lié à l'enquêteur)
 - Mesure fiable de l'exposition
 - Analyses supportant des interprétations causales
 - Améliore la prise de décision
 - Analyses en quasi temps réel
 - Analyses représentatives de la pratique clinique
 - Analyses reproductibles
 - **MAIS** gestion **des biais de confusion +++**

ETUDES EN VIE RÉELLE - CONFUSION



ETUDES EN VIE RÉELLE

SCORE DE PROPENSION

- Score de propension
 - probabilité qu'un sujet reçoive l'un des deux traitements conditionnellement à l'ensemble de ses caractéristiques initiales
- Score de propension haute dimension (hdPS)
 - idem sur un très grand nombre de variables (souvent 500), qui plus est, sont collectivement des proxies de facteurs de confusion non disponibles dans les données

ETUDES EN VIE RÉELLE

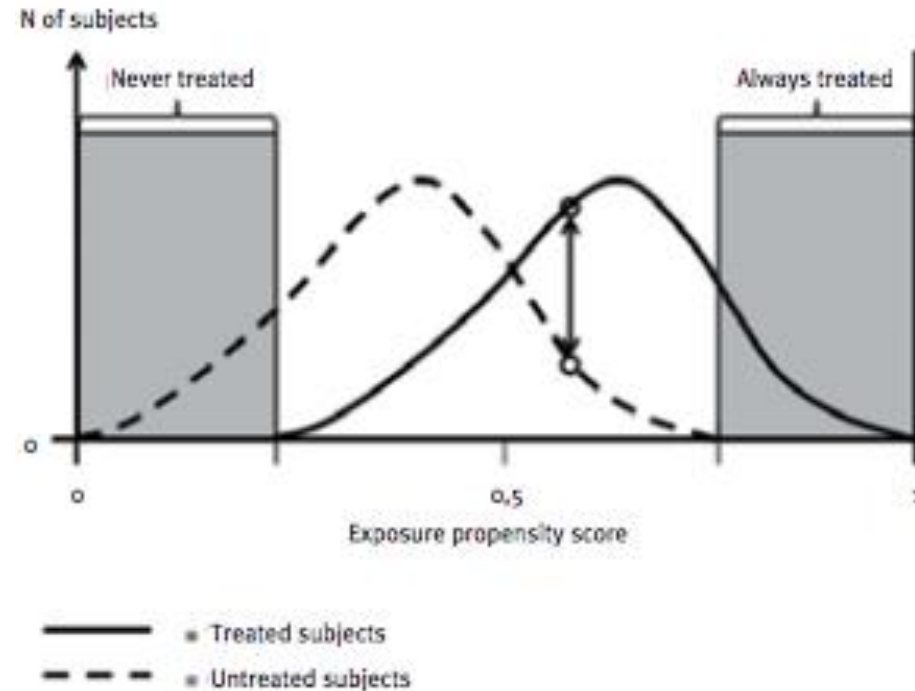
SCORE DE PROPENSION

- Utilisation
 - Sur l'**intégralité** de la population
 - Ajustement
 - ITPW (*inverse probability of treatment weighting* ou pondération inverse sur le PS)
 - Sur **une partie** de la population
 - Appariement
 - » *Nearest neighbor approach*
 - » Décile, quartile...

ETUDES EN VIE RÉELLE

SCORE DE PROPENSION (*MATCHING*)

- Etapes
 1. Description de la distribution du score et du recouvrement des courbes
 2. « *Trimming* » symétrique ou asymétrique des *outliers*



ETUDES EN VIE RÉELLE

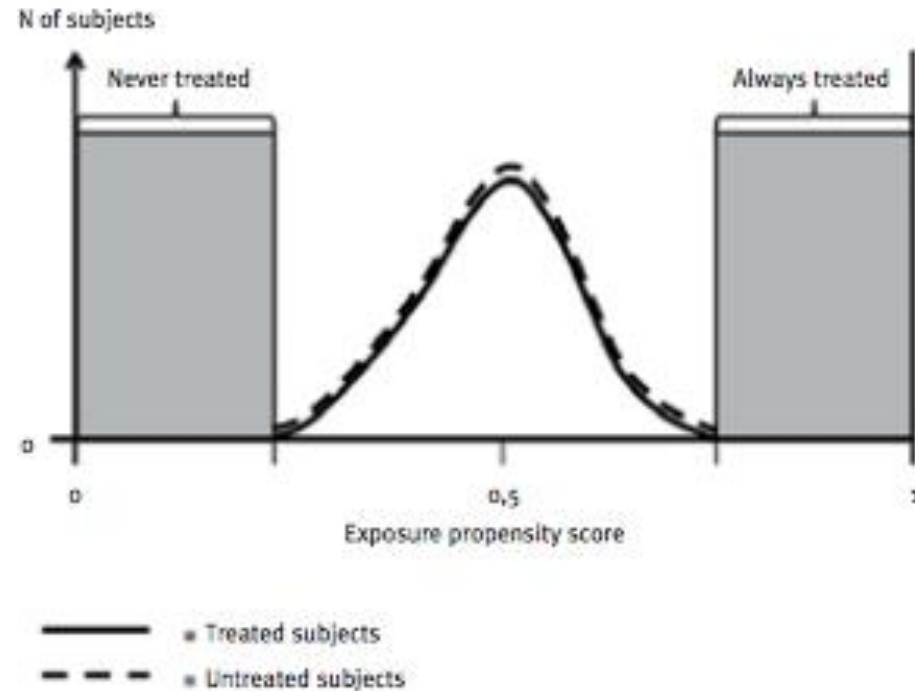
SCORE DE PROPENSION (*MATCHING*)

- Etapes

3. Comparer les différences standardisées entre les groupes avant/après *matching*

4. Estimer les paires concordantes après *matching*

- c-statistique, parfait=50%



ETUDE EVIDEMS

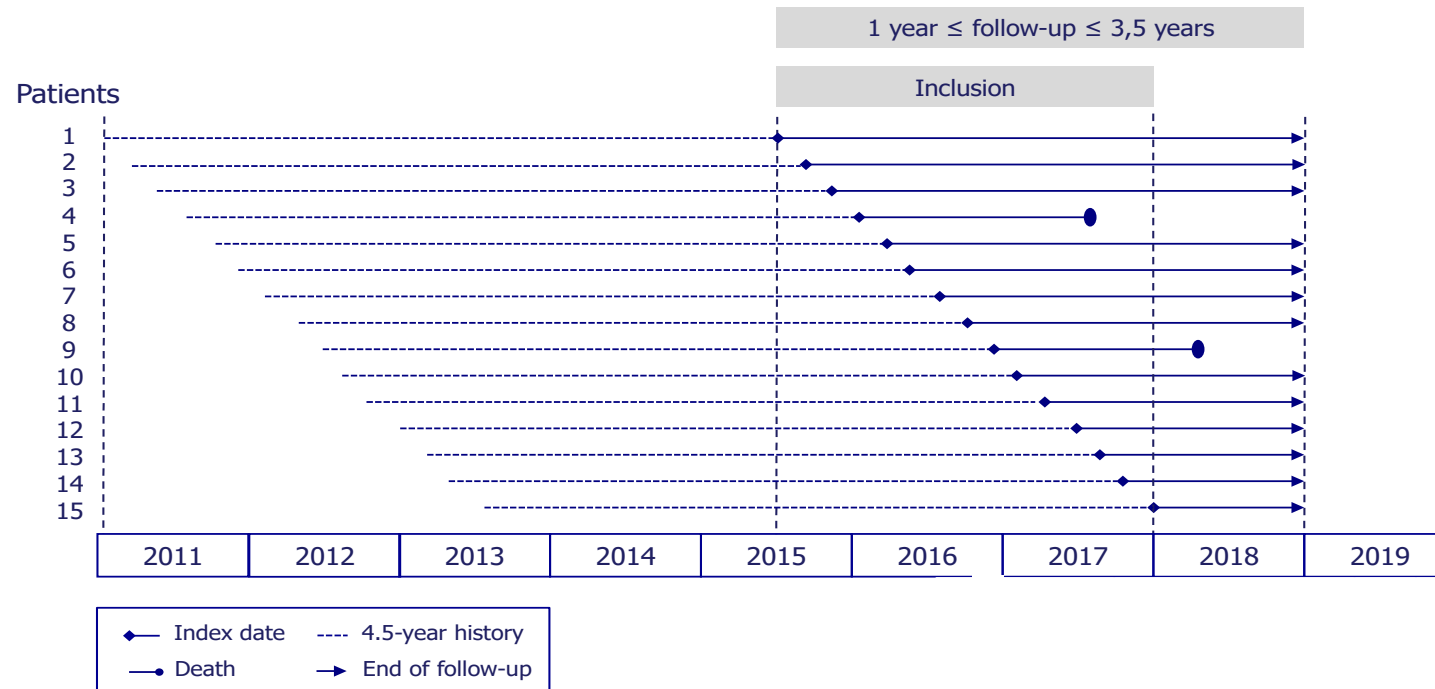
OBJECTIFS

- **Évaluer l'efficacité en vie réelle** du diméthylfumarate comparativement aux autres traitements de la SEP-RR
 - Immunomodulateur injectable (IID)
 - tériflunomide
 - fingolimod
- **En terme de**
 - **Fréquence de poussées (objectif principal)**
 - Evolution du handicap en lien avec la SEP
 - Utilisation des ressources du système de soins et leur coût direct

1. Validation d'un algorithme complexe d'identification de poussées dans la sclérose en plaque (SEP) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) Pauline Bosco-Lévy et al. P W13 JNLF 2020.

DESIGN

- Cohorte dans le SNDS de tous les patients
- **initiant un traitement SEP-RR**



2. Efficacité en vie réelle de diméthylfumarate dans la sclérose en plaques (SEP) : cohorte à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Pauline Bosco-Lévy et al. P W01. JNLF 2020

SNDS

- **Système National de Données de Santé**
 - Sexe, année de naissance, CMUc, département de résidence, régime d'affiliation (RG, MSA, RSI...)
 - SNIIRAM (Remboursements des soins de ville)
 - ALD (Affection de Longue Durée)
 - PMSI national (Résumés de sortie hôpital, public & privé)
 - CepiDC (Registre national des décès et causes de décès)
 - Chaînée avec un identifiant unique pseudonymisé
- **≈ 99 % de la population française**, soit plus de 66 millions de personnes de la naissance (ou immigration) au décès (ou émigration)
- **Régime général 86%** de la population française

1. Validation d'un algorithme complexe d'identification de poussées dans la sclérose en plaque (SEP) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) Pauline Bosco-Lévy et al. P W13 JNLF 2020.

CRITÈRE DE JUGEMENT

- **Taux annualisé de poussées**
 - identifié *via* un algorithme préalablement validé associant
 - Hospitalisation avec un code diagnostic de SEP ou névrite optique (G35, G049, G048, H46, H481) et un code autres formes de chimiothérapie (Z512)
 - Délivrances en ville de corticothérapie à forte doses (injectable ou orale)
 - Plus règles d'exclusion pour nombreux cas particuliers

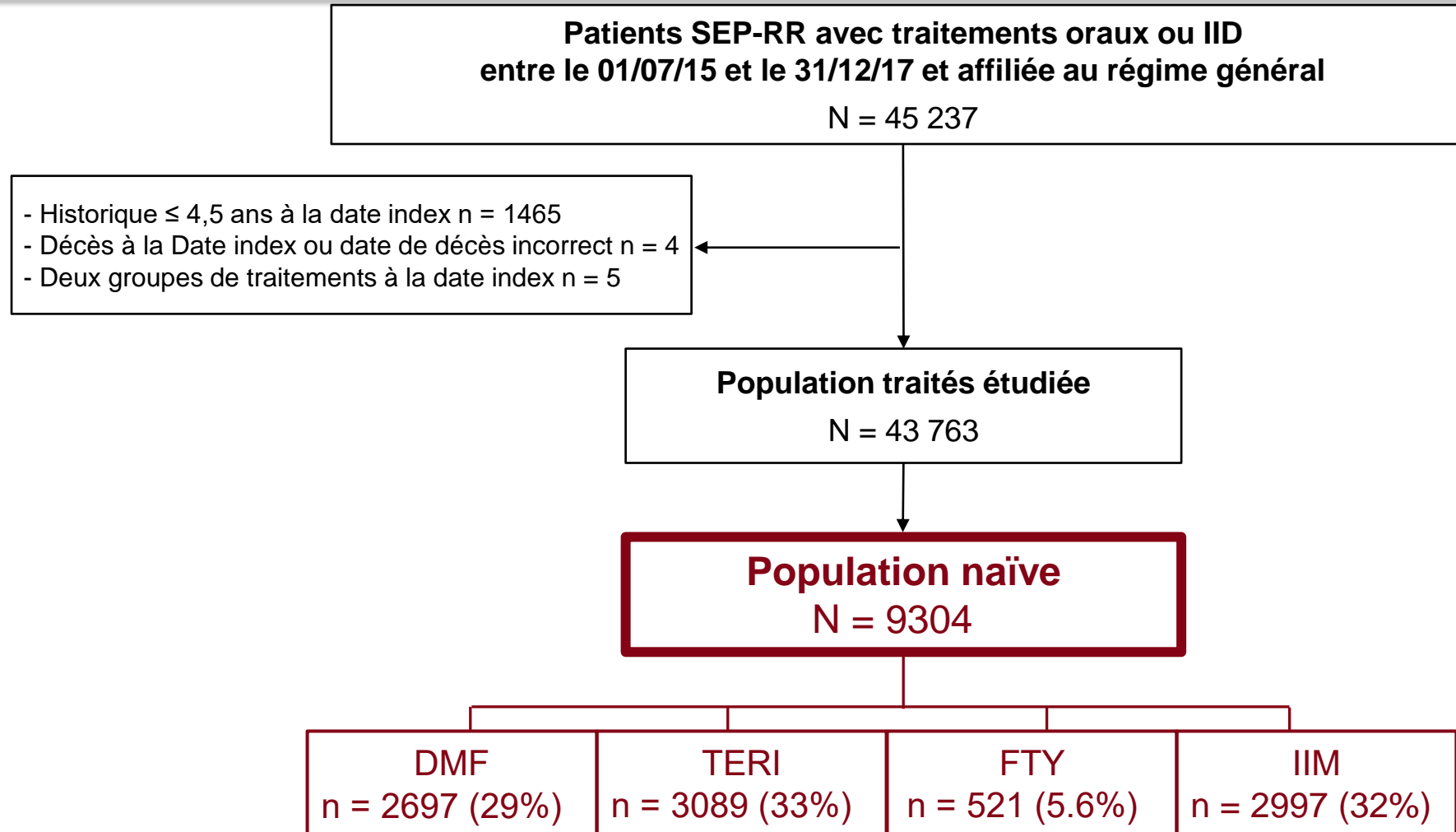
1. Validation d'un algorithme complexe d'identification de poussées dans la sclérose en plaque (SEP) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) Pauline Bosco-Lévy et al. P W13 JNLF 2020.

ANALYSE STATISTIQUE

- **Score de propension haute dimension (hdPS)**
- **Comparaison**
 - Diméthylfumarate vs tériflunomide
 - Diméthylfumarate vs fingolimod
 - Diméthyl fumarate vs IID
- **Analyse comparative**
 - Appariement sur hdPS (analyse principale)
 - Ajustement sur hdPS (analyse de sensibilité)
 - IPTW sur hdPS (analyse de sensibilité)

1. Validation d'un algorithme complexe d'identification de poussées dans la sclérose en plaque (SEP) à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) Pauline Bosco-Lévy et al. P W13 JNLF 2020.

POPULATION ÉTUDIÉE



CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION

	DMF n = 2697	TERI n = 3089	FTY n = 521	IDD n = 2997	Total N = 9304
Female, n (%)	1983 (73.5)	2111 (68.3)	342 (65.6)	2333 (77.8)	6769 (72.8)
Age (years), mean (SD)	39.4 (11.7)	43.1 (11.7)	38.2 (12.7)	37.5 (11.9)	39.9 (12.1)
CCI score, mean (SD)	0.52 (0.95)	0.65 (1.04)	0.61 (1.10)	0.54 (1.13)	0.58 (1.05)
Disability, n (%)	941 (34.9)	1088 (35.2)	201 (38.6)	1061 (35.4)	3291 (35.4)
Pre-index annual rate of relapse, mean (SD)	0.13 (0.27)	0.13 (0.26)	0.17 (0.31)	0.13 (0.26)	0.13 (0.26)
Pre-index MS-related hospitalizations (excluding relapse), n (%)	1120 (41.5)	1188 (38.5)	373 (71.6)	1239 (41.3)	3920 (42.1)
Pre-index medical visits to neurologist, n (%)	1570 (58.2)	1696 (54.9)	237 (45.5)	1529 (51.0)	5032 (54.1)
Pre-index cerebral or spinal cord MRI, n (%)	2536 (94.0)	2918 (94.5)	444 (85.2)	2775 (92.6)	8673 (93.2)

DMF: Diméthylfumarate, TERI: Tériflunomide, FTY: Fingolimod, IDD: Injectable Immunomodulators, MS: Multiple Sclerosis, CCI: Charlson Comorbidity Index, MRI: Magnetic Resonance Imaging, ATC: Anatomical Therapeutic Classification SD: Standard Deviation

Effectiveness of Dimethylfumarate in multiple sclerosis, a French cohort within SNDS nationwide claims database.

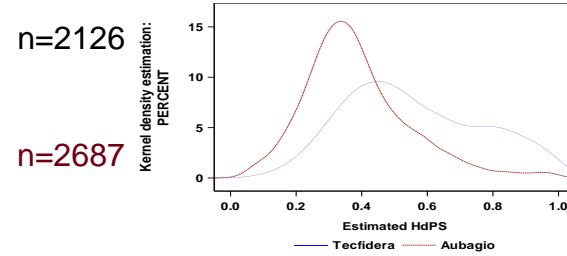
Pauline Bosco-Lévy^{1,2}, Séverine Lignot-Maleyran¹, Abdelilah Abouelfath¹, Marc Debouverie³, Bruno Brochet⁴, Francis Guillemin⁵, Patrick Blin¹
MS Virtual 2020 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, September 11-13

Symposium Biogen - ANLFF 2020

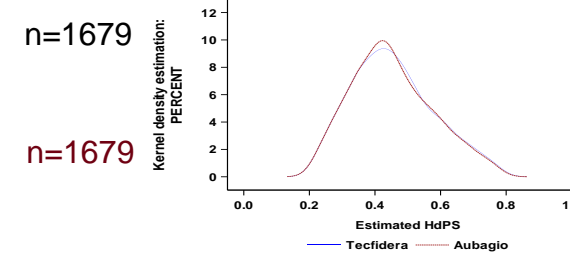
DISTRIBUTION hdPS

**Diméthylfumarate
VS
Tériflunomide**

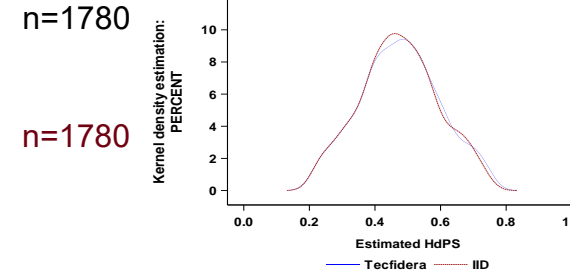
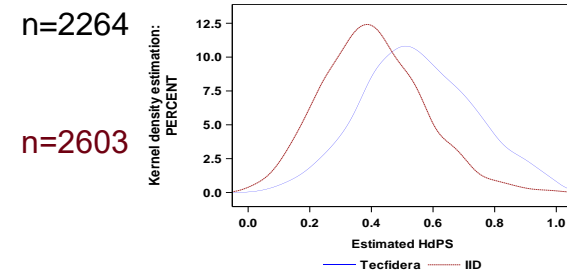
Population trimée



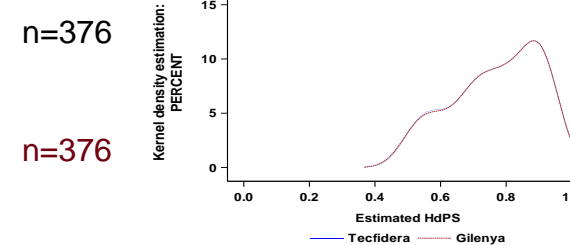
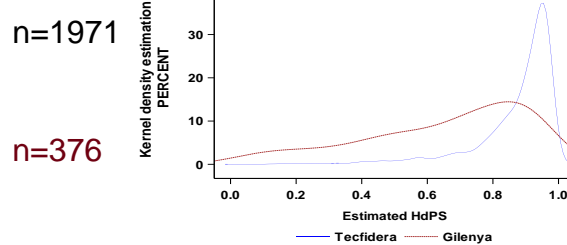
Patients appariée



**Diméthylfumarate
VS
IID**



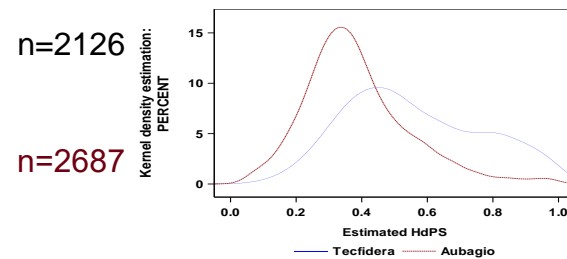
**Diméthylfumarate
VS
Fingolimod**



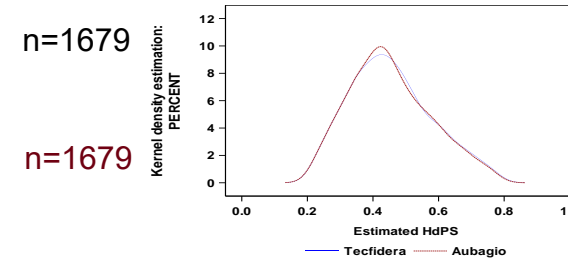
DISTRIBUTION hdPS

**Diméthylfumarate
VS
Tériflunomide**

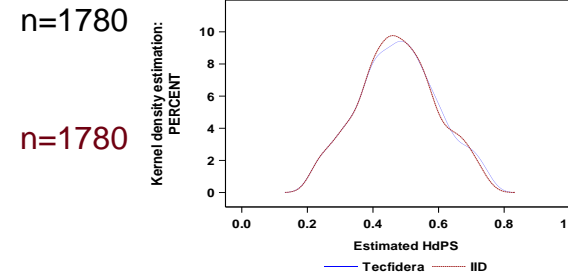
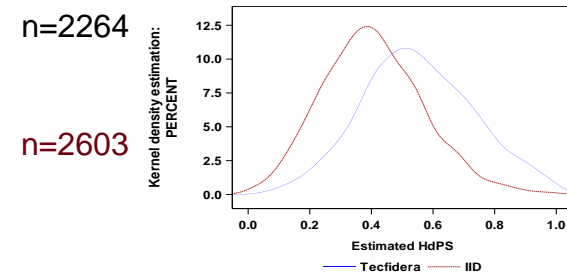
Population trimée



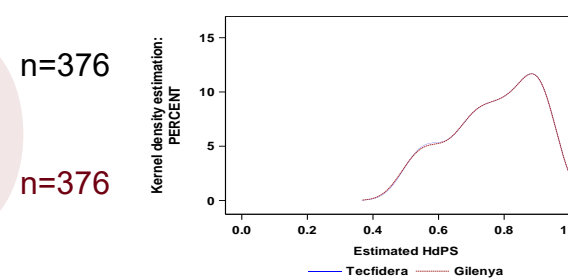
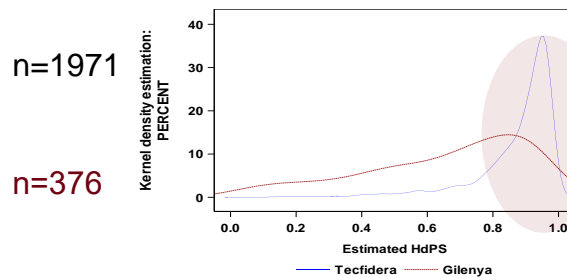
Patients appariée



**Diméthylfumarate
VS
IID**



**Diméthylfumarate
VS
Fingolimod**



CARACTÉRISTIQUES APRÈS MATCHING

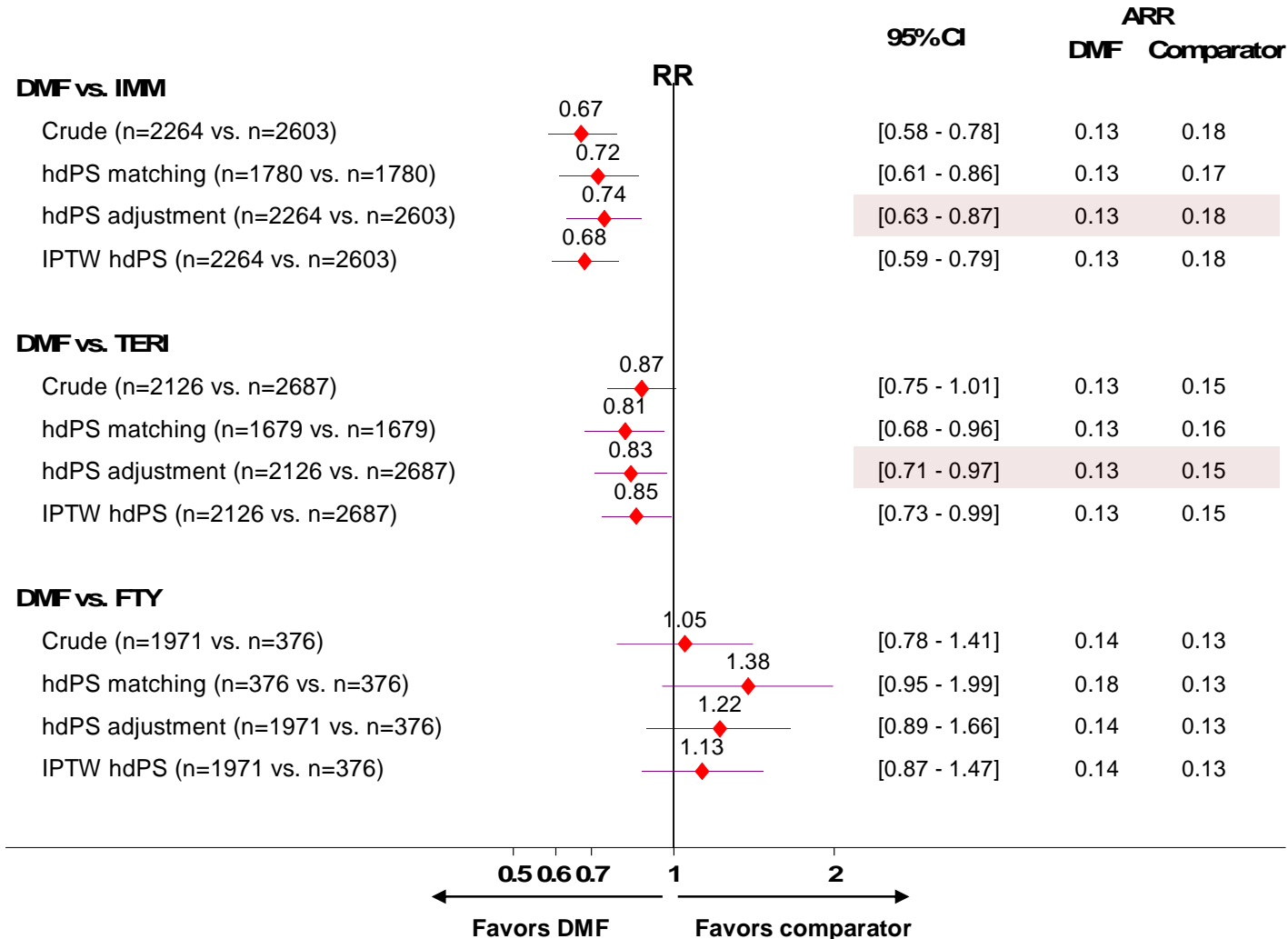
	1:1 Matched DMF n=1780			1:1 Matched TERI n=1679			1:1 Matched FTY n=376		
	IDD n=1780	StD (%)	DMF n=1679	TERI n=1679	StD (%)	DMF n=376	FTY n=376	StD (%)	
Female, n (%)	1343 (75.4)	1.6	1193 (71.1)	1218 (72.5)	-3.3	234 (62.2)	248 (66.0)	-7.8	
Age (years), mean (SD)	38.9 (10.8)	-2.7	41.1 (10.7)	40.9 (12.2)	2.3	38.4 (12.2)	38.8 (12.8)	-3.4	
CCI score, mean (SD)	0.47 (0.90)	-8.0	0.53 (0.93)	0.58 (0.98)	-5.4	0.63 (1.05)	0.56 (1.07)	6.0	
Disability, n (%)	595 (33.4)	-1.2	561 (33.4)	561 (33.4)	0.0	122 (32.4)	138 (36.7)	-9.0	
Pre-index annual rate of relapse, mean (SD)	0.13 (0.26)	3.4	0.12 (0.27)	0.11 (0.24)	3.3	0.13 (0.26)	0.16 (0.27)	-10.4	
Pre-index MS-related hospitalizations (excluding relapse), n (%)	737 (41.4)	3.5	664 (39.5)	677 (40.3)	-1.6	199 (52.9)	251 (66.8)	-28.5	
Pre-index medical visits to neurologist, n (%)	1004 (56.4)	8.8	937 (55.8)	913 (54.4)	2.9	195 (51.9)	159 (42.3)	19.3	
Pre-index cerebral or spinal cord MRI, n (%)	1687 (94.8)	9.6	1581 (94.2)	1585 (94.4)	-1.0	338 (89.9)	308 (81.9)	23.1	

DMF: Diméthylfumarate, TERI: Tériflunomide, FTY: Fingolimod, IMM: Injectable Immunomodulators, MS: Multiple Sclerosis, CCI: Charlson Comorbidity Index, MRI: Magnetic Resonance Imaging, ATC: Anatomical Therapeutic Classification, SD: Standard Deviation, StD: Standardized Difference

Effectiveness of Dimethylfumarate in multiple sclerosis, a French cohort within SNDS nationwide claims database.

Pauline Bosco-Lévy^{1,2}, Séverine Lignot-Maleyrans¹, Abdelilah Abouelfath¹, Marc Debouverie³, Bruno Brochet⁴, Francis Guillemin⁵, Patrick Blin¹
MS Virtual 2020 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. September 11-13

TAUX ANNUEL DE POUSSÉES



DISCUSSION - CONCLUSION

- **Risque de poussées significativement plus faible avec le dimethyl fumarate que le teriflunomide et les IID**
 - manque données d'imagerie
- Résultats en accord avec certaines études publiées sur le sujet
 - dimethyl fumarate vs. teriflunomide : RR = 0.6*
 - dimethyl fumarate vs. IID : RR = 0.7**
- **Comparaison dimethyl fumarate vs fingolimod**
 - Profil de patients très différent (sévérité) avec peu de zone de recouvrement
 - Différence non significative avec un faible effectif après appariement et persistance de différences standardisées > 10%

* Buron et al., Braune et al., Ontaneda et al. ; ** Braune et al.

MERCI DE VOTRE ATTENTION