

Séminaire JGEM-SFES. Paris, le 31 janvier 2013

Effacité comparative en vie réelle : Comment choisir le bon plan d'étude ?
Essais randomisés vs Études observationnelles

Les Enjeux

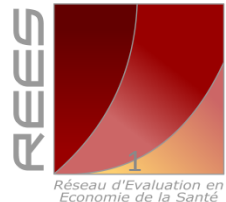
Robert Launois

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com



Force des Evaluations Expérimentales

- ✦ Dans les essais randomisés en double insu et avec groupe contrôle, trois conditions permettent d'établir une relation causale:
 - **L'affectation aléatoire garantit la comparabilité des populations** entre les deux groupes, le groupe verum et le groupe placebo, en neutralisant les caractéristiques personnelles observables et non observables des patients inclus dans chacun d'entre eux,
 - **Le placebo garantit la comparabilité des effets** des traitements puisque chacun d'entre eux est confronté à la même situation de référence .
 - **le double insu garantit la comparabilité des comportements** : les effets blouse blanche, les effets patient, les effets structure sont neutralisés.
- ✦ Dans ces conditions les différences qui apparaissent entre les deux groupes, « *ceteris paribus* », sont exclusivement dues au traitement. **Le rapport de cotes ne mesure pas une association mais exprime réellement une quantité d'effet**, le lien de cause à effet est démontré.

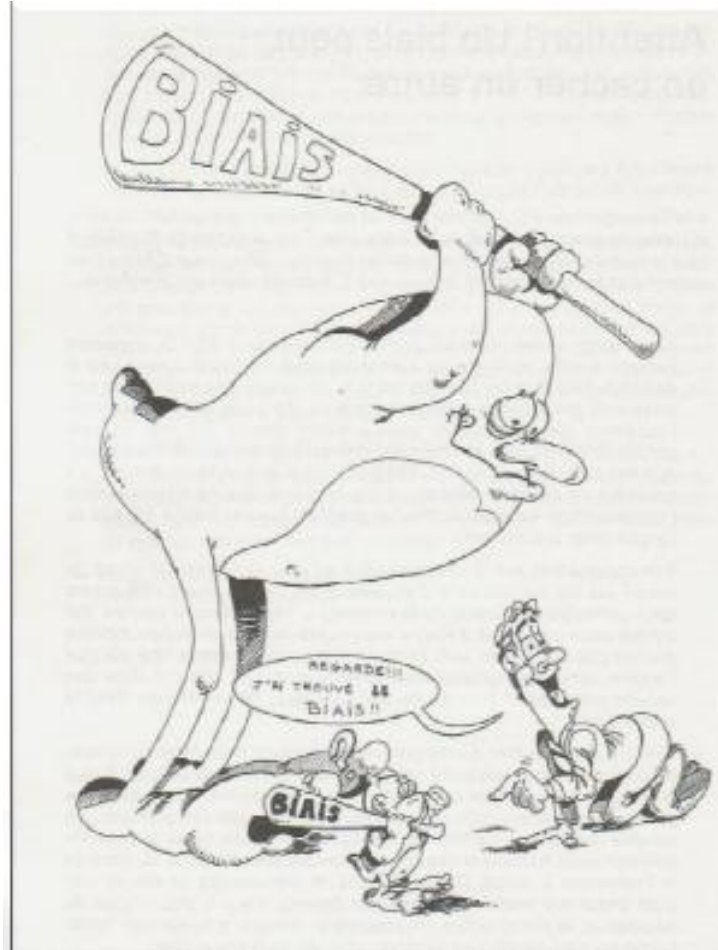
Evaluations Non expérimentales, Biais et Facteurs de confusion

- ✦ Un biais, c'est une *erreur systématique* qui introduit un écart entre la valeur estimée des variables d'intérêt et leur vraie valeur, ce qui entraîne une interprétation erronée du résultat.
- ✦ Un facteur de confusion est un *mélange d'effets* (facteur tiers et facteur d'exposition) qui biaise l'interprétation des résultats de l'étude parce que *l'association simultanée du facteur tiers*
 - avec l'exposition (i.e le programme, le traitement)
 - et avec la survenue de l'événementfait croire faussement que le facteur d'exposition est le fait générateur de la survenue de l'événement. Ex cheveux gris /infarctus /age

Un Impératif : Travailler sur des Populations Comparables

- ✦ On peut légitimement imaginer dans le cadre d'une étude observationnelle que ceux qui bénéficient d'une prise en charge spécifique
 - présentent des caractéristiques particulières, qui sont autant de facteurs de risque,
 - Ces caractéristiques auraient joué en leur défaveur, même s'ils n'avaient pas reçu le traitement.
- ✦ Si le traitement s'avère néfaste, on doit s'attendre à ce qu'ils subissent de son fait, un préjudice **encore plus grand** que celui qui eut été le leur si ce traitement ne leur avait pas été prescrit → Le **VRAI** préjudice **de santé est surestimé**.
- ✦ La tâche de l'évaluateur est donc de reconstituer un groupe contrôle à partir du groupe socialement constitué, en **sélectionnant des individus ressemblants autant que possible** à ceux du groupe auxquels le traitement a été administré.

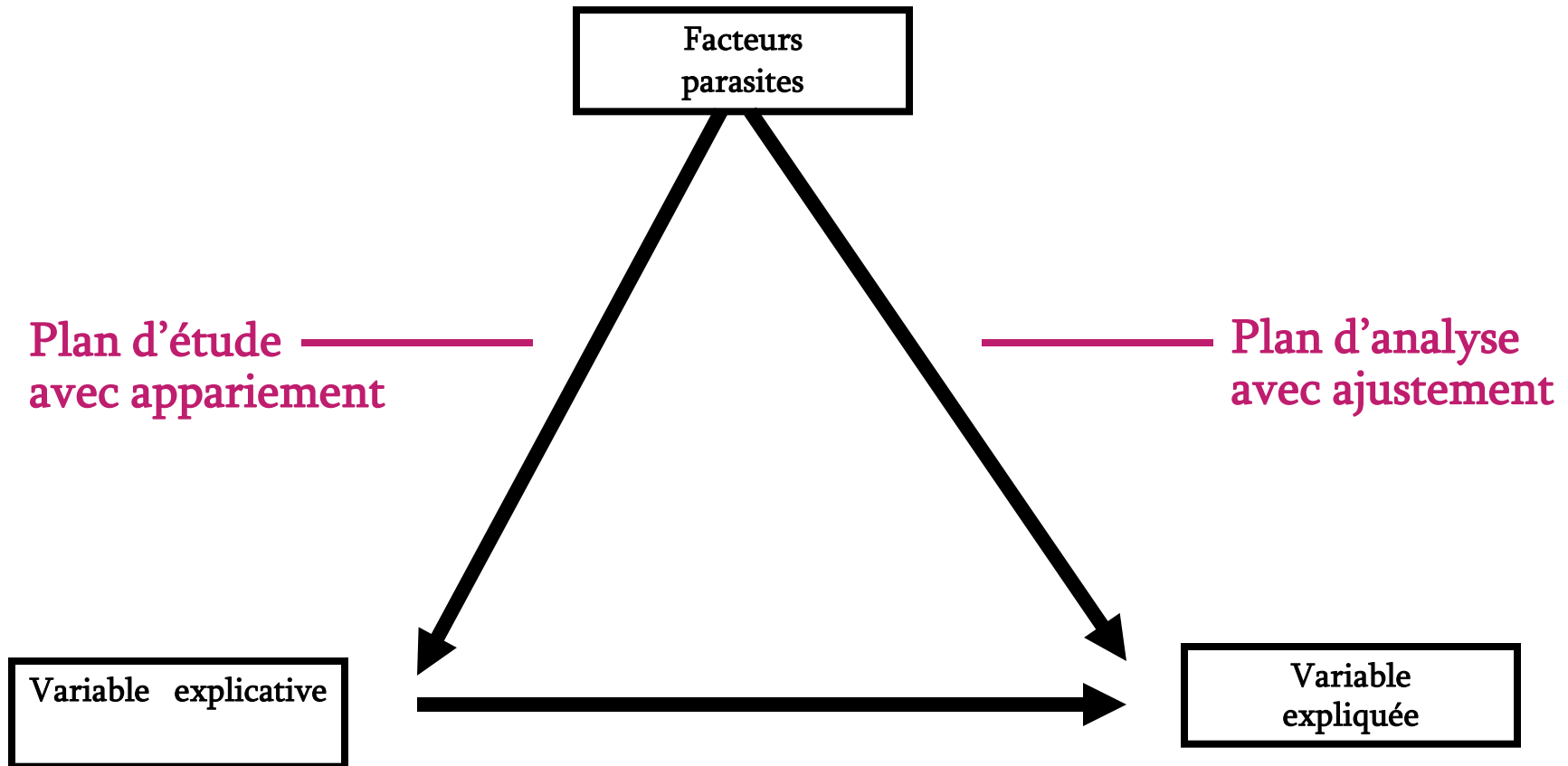
La Chasse aux Biais



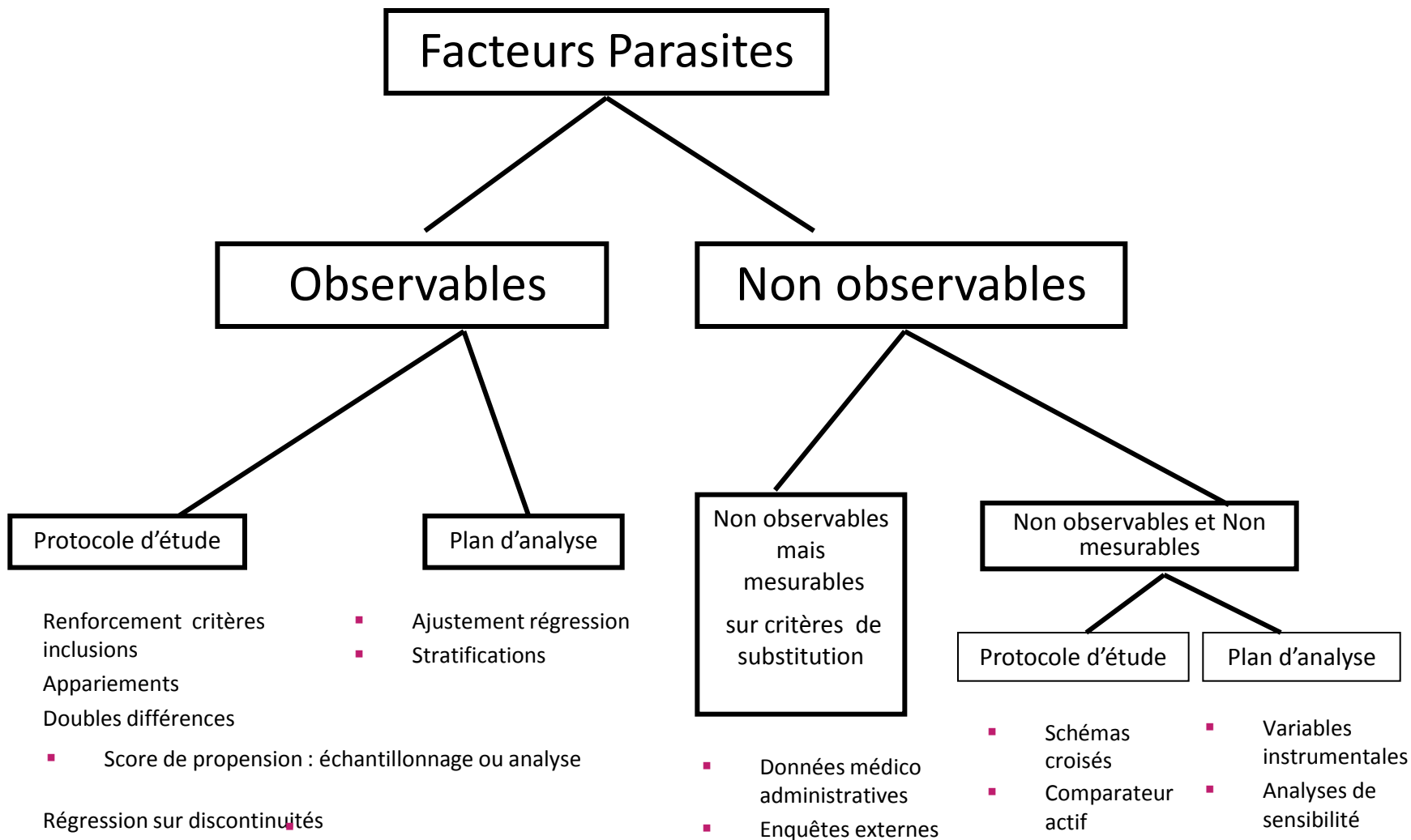
Deux Approches Pour Circonscrire et Exclure « les Autres Causes Possibles du Dommage »(les Biais)

- ✦ Modéliser *a priori* la relation entre les caractéristiques observables du patient et l'exposition à un traitement (score de propension)
- ✦ Modéliser *a posteriori* la relation entre les caractéristiques observables du patient et la survenue observée des événements (analyse multivariée)

Appariement *a priori* ou Ajustement *a posteriori*



Une Grande Diversité d'Outils



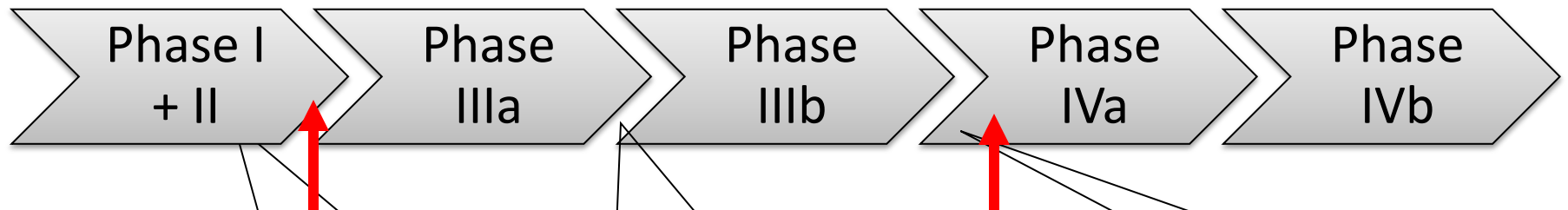
Le Choix Du Bon Schéma d'étude, Un Processus Continu

Modèles, Simulations

Comparaisons Indirectes, MTC

Essais Pragmatiques, Registres

BDMA, SNIIR-AM



Recherches

- Identification des risques
- Surveillance des comparateurs
 - Profil d'efficacité et de tolérance en pratique quotidienne
 - Arrêt de TrT, Switch, Association
- 1^{ère} études efficacité/Tolérance comparatives

Evaluation clinique

- Modélisation épidémiologique
- Surveillance des comparateurs
- Design des protocoles de phase III et choix des bons comparateurs for AEC
- Début dialogue avec les payeurs

Négociation prix et remboursement

- Ⓢ Modélisation P/R aux comparateurs
- Ⓢ Comparaisons indirectes, MTC
- Ⓢ Création de registres
- Ⓢ Exploitation séquentielle des BDMA

Sélection Bibliographique

- Austin P. An introduction to propensity-score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research*. 2011;46(3):399-424.
- Behaghel L. « Lire l'économétrie » Collection repères. La découverte. Paris 2012
- Brodaty T, Crépon B, Fougère D. Les méthodes micro-économétriques d'évaluation et leurs applications aux politiques actives de l'emploi. *Economie et prévision*. 2007;177(1):93-118.
- Cling J, Razafindrakoto M, Roubaud F. L'évaluation d'impact des politiques publiques : enjeux, méthodes, résultats. Paper presented at: Les Journées de Tam Dao 2008.
- Crépon B, « L'apport des expérimentations dans l'évaluation de l'impact des dispositifs publics », *Informations sociales*, 2008/6 (150) : 56-67.
- Duflo E. L'approche expérimentale en économie du développement. *Revue d'économie politique*. 2009:691-726.
- Fougère D; Expérimenter pour évaluer les politiques d'aide à l'emploi : les exemples anglo-saxons et nord-européens *Revue Française des affaires sociales*;2000 :(1) : 111-144
- Fougère D. Les méthodes économétriques d'évaluation. *Revue Française des affaires sociales*. 2010;1-2:105-128,
- Givord P. Méthodes économétriques pour l'évaluation de politiques publiques. Paris: INSEE;2010.
- Heckman J. Building bridges between structural and program evaluation approaches to evaluating policy. Cambridge: National Bureau of economic research;2010.
- Kurth T, Sonis J. Assessment and control of confounding in trauma research. *J Trauma Stress*. Oct 2007;20(5):807-820.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect. *Am J Epidemiol*. Feb 1 2006;163(3):262-270.
- Little RJ, Rubin DB. Causal effect in clinical and epidemiological studies via potential outcomes : concepts and analytical approaches. *Annu. Rev. Public Health*. 2000;21:121-145.
- Mamdani M., Sykora K, Ping Li, T Normand SL., & al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding *BMJ* 2005;330:960-2
- Payet S, Riou França L, Launois R, Le Lay K, Vallet B, Dhainaut JF, et le groupe PREMISS « Evaluation coût-efficacité de la drotrecogine alfa comparée à la prise en charge conventionnelle dans le traitement du sepsis sévère en pratique réelle » *Journal d'Economie Médicale* 2007, Vol. 25, n° 2 : 75-91
- Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables I: instrumental variables exploit natural variation in nonexperimental data to estimate causal relationships. *J Clin Epidemiol*. Dec 2009;62(12):1226-1232.
- Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. Dec 8 2009;120(23):2322-2329.
- Rosebaum P. et Rubin D.,. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods. *American Statistician*. 1985 :, 39: 35-39.
- Riou-França L., Payet S., Le Lay K., Launois R. « Use of the propensity score method for recruitment bias reduction in observational studies/ application to the estimation of Drotrecogin Alfa's impact on intensive care units workload » 2006. *ISPOR Connections Vol.12(1)* : 8-10
- Rubin, DB. 1974. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology* 66: 688-701.
- Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol*. Nov 1 2001;154(9):854-864.
- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. Apr 2005;58(4):323-337.
- Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. May 2006;15(5):291-303.
- Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS, Rassen J, Brookhart MA. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum*. Nov 2006;54(11):3390-3398.
- Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 2007;82(2):143-156.
- Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. Jul 2009;20(4):512-522.
- Schneeweiss S, Gagne JJ, Glynn RJ, Ruhl M, Rassen JA. Assessing the comparative effectiveness of newly marketed medications: methodological challenges and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. Dec 2011;90(6):777-790.
- Seeger JD, Kurth T, Walker AM. Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson. *Med Care*. Oct 2007;45(10 Supl 2):S143-148.
- Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. Feb 1 2010;25(1):1-21.
- Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, Gibbons RD, Normand SL. Using Non-experimental Data to Estimate Treatment Effects. *Psychiatr Ann*. Jul 1 2009;39(7):41451.*

