

TR2 - Attentes méthodologiques pour la démonstration de l'efficacité des produits de santé par les études observationnelles

Journée nationale de restitution, 26 mars 2025

Michel Cucherat, Matthieu Roustit, Olivier Demarcq, Isabelle Borget, Olivier Chassany, Cécile Collignon, Vincent Diebolt, Marion Feuilly, Béatrice Fiquet, Vincent Gazin, Claire Le Jeune, Clémence Leyrat, Florian Naudet, Raphaël Porcher, Nathalie Schmidely, Tabassome Simon, Camille Thomassin

Les agences se sont déclarées prêtes à prendre en considération les études observationnelles (RWE) pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité

En particulier à travers des études non randomisées, non interventionnelles.

Jusqu'à présent ces études étaient considérées comme insuffisamment fiables pour servir à la décision

Association et non causalité

Les exigences n'ont pas été abaissées (exigence de « preuves au-delà de tout doute raisonnable »)

Mais plusieurs progrès théoriques laissent envisager que ces études peuvent donner, sous certaines conditions, des résultats d'un même niveau de fiabilité suffisante

inférence causale, émulation essai cible, etc.

Ainsi que des études de validation empirique (DUPLICATE RCT)



ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE
MÉTHODOLOGIQUE

Études en vie réelle
pour l'évaluation
des médicaments et
dispositifs médicaux

Considerations for the Use
of Real-World Data and
Real-World Evidence to
Support Regulatory
Decision-Making for Drug
and Biological Products
Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Oncology Center of Excellence (OCE)

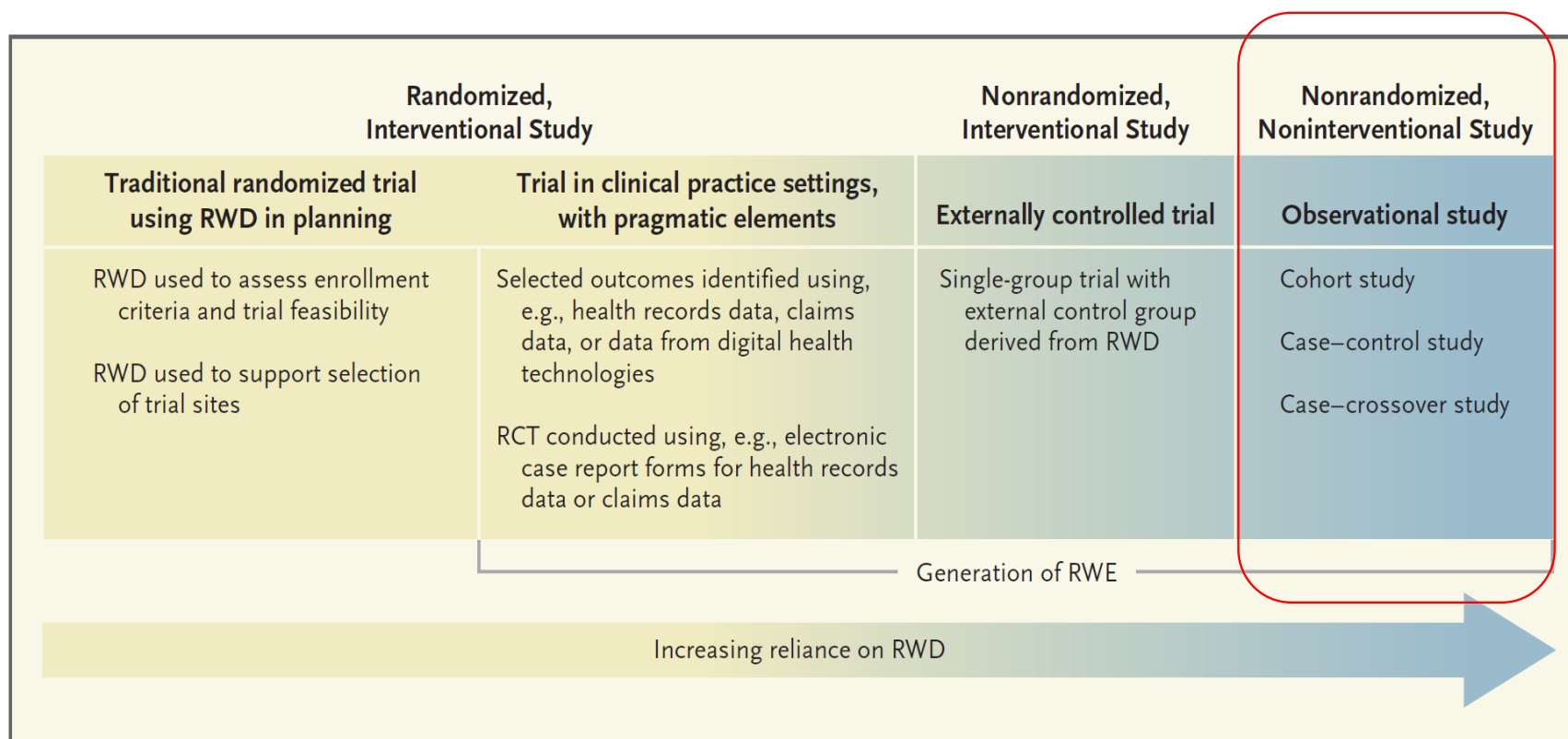
August 2023
Real-World Data/Real-World Evidence (RWD/RWE)



**Real-world evidence
framework to support
EU regulatory
decision-making**

Report on the experience gained
with regulator-led studies from
September 2021 to February 2023

Études observationnelles « CONFIRMATOIRES »



Concato J et al. Real-World Evidence — Where Are We Now?
New England Journal of Medicine 2022;386(18):1680–82

UTILISATION ACTUELLE



Effectiveness of remdesivir in hospitalized nonsevere patients with COVID-19 in Japan: A large observational study using the COVID-19 Registry Japan

Shinya Tsuzuki^{a,b,*}, Kayoko Hayakawa^{a,c}, Yukari Uemura^d, Tomohiro Shinozaki^e



JAMA Cardiology | Original Investigation

Comparative Effectiveness of Percutaneous Microaxial Left Ventricular Assist Device vs Intra-Aortic Balloon Pump or No Mechanical Circulatory Support in Patients With Cardiogenic Shock

Zaid I. Almarzooq, MBBCh, MPH, Yang Song, MSc, Issa J. Dahabreh, MD, ScD, Ajar Kochar, MD, Enrico G. Ferro, MD, Eric A. Secemsky, MD, MSc, Jacqueline M. Major, PhD, MSc, Andrew Farb, MD, Changfu Wu, PhD, Bram Zuckerman, MD, Robert W. Yeh, MD, MSc

JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS
© 2019 PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

VOL. 12, NO. 5, 2019

Transcatheter Aortic Valve Replacement With Next-Generation Self-Expanding Devices

A Multicenter, Retrospective, Propensity-Matched Comparison of Evolut PRO Versus Acurate neo Transcatheter Heart Valves



OPEN

A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma

Emmanuel Bachy^{1,2,3,4}, Steven Le Gouill¹, Roberta Di Biasi¹, Pierre Sesques¹



ARTICLE OPEN

The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: the TRUCKEE study – 6 month results

Arshad M. Khanani^{1,2,3,4}, Aamir A. Aziz², Hannah Khan², Ashwin Gupta², Ohidul Mojumder², Algerim Saulebayeva¹, Ashkan M. Abbey¹, David R. P. Almeida², Robert L. Avery², Himanshu K. Bhandari², Mark R. Barakat², Ramanath Bhandari², Emmanuel Y. Chang^{1,5}, Sara J. Haug^{1,6}, Nikolas J. S. London^{1,7}, Luke Mein^{1,8}, Veeral S. Sheth^{1,9}, Jeremy D. Wolfe^{1,10}, Michael A. Singer^{1,11} and Carl J. Danzig^{1,12}

www.nature.com/eye

Check for updates

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

Ori Magen, M.D., Jacob G. Waxman, M.D., Maya Makov-Assif, M.D., Roni Vered, M.D., Dror Dicker, M.D., Miguel A. Hernán, M.D., Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Y. Reis, Ph.D., Ran D. Balicer, M.D., and Noa Dagan, M.D.

OBJECTIFS

Déterminer les conditions méthodologiques pour qu'une étude observationnelle inférentielle de l'effet traitement puisse prétendre fournir des démonstrations suffisamment crédibles, à même de baser des changements de pratique

Obligation de résultat et non pas de moyen

➡ Check-list pour la décision (recommandations concernant la décision)

Réflexion purement technique, méthodologique

Ne préjuge pas de l'appropriation par les agences de cette ouverture vers les études observationnelles

N'a pas été dans le périmètre de la réflexion

- les études de vraie vie d'effectiveness
- La pharmaco-épidémiologie
- Les études exploratoires

Recommandation 1

Il est recommandé de ne prendre en considération pour la décision que des études qui s'inscrivent dans la démarche hypothéticodéductive de confirmation et pour lesquelles HARKing et p hacking peuvent être écartés en raison, par exemple, de la garantie que l'objectif, le protocole et le plan d'analyse statistique ont été établis avant toute analyse inférentielle et que cette analyse a été réalisée conformément à ce plan ; garantie apportée par l'attestation des auteurs, l'enregistrement ou la publication du protocole et du SAP, etc.

CONDITIONS DE VALIDITÉ (ATTENTES MÉTHODOLOGIQUES) - 1

1. Une démarche scientifique identique à celle de l'approche classique s'appuyant sur l'essai randomisé

- Etude de confirmation pour respecter la démarche hypothético-déductive : objectif (hypothèse) clairement défini
- Des garanties fortes d'absence de HARKing et p-hacking : protocole et SAP préétablis, enregistrés, et une attestation des auteurs

2. Pouvoir conclure à la causalité

- Un raisonnement contrefactuel direct obtenu par un design comparatif : groupe contrôle
- Approche d'inférence causale : définition d'estimand causal correspondant à celui de l'essai cible émulé (suivant la logique de l'ITT pour les revendications de supériorité)
- Vérification des hypothèses fondamentales de l'inférence causale par les données et l'estimand statistique envisagé (positivité, échangeabilité conditionnelle, consistance, non-interférence) = identifiabilité

3. Analyse « ajustée » à même de supprimer le biais de confusion afin de pallier l'absence de randomisation, ce qui nécessite

- une détermination formalisée de la liste des facteurs de confusion potentiels, a priori, à partir des connaissances: DAG (ou autres méthodes) déterminant l'ensemble des variables à prendre en compte en évitant « d'ajuster » sur les intermédiaires et les collisionneurs
- La mesure de tous des facteurs de confusion
- Une méthode d'analyse adaptée et bien conduite : pondération IPW, régression multivariées, G-computation...
- Vérification que l'analyse ajustée a bien ajusté sur les facteurs de confusion
- La justification des hypothèses de modélisation
- La démonstration de l'absence de biais de confusion résiduelle : analyse quantitative de biais, contrôles négatifs (et positifs)

Objectif

Pouvoir supprimer la phrase traditionnelle de la discussion des études observationnelles

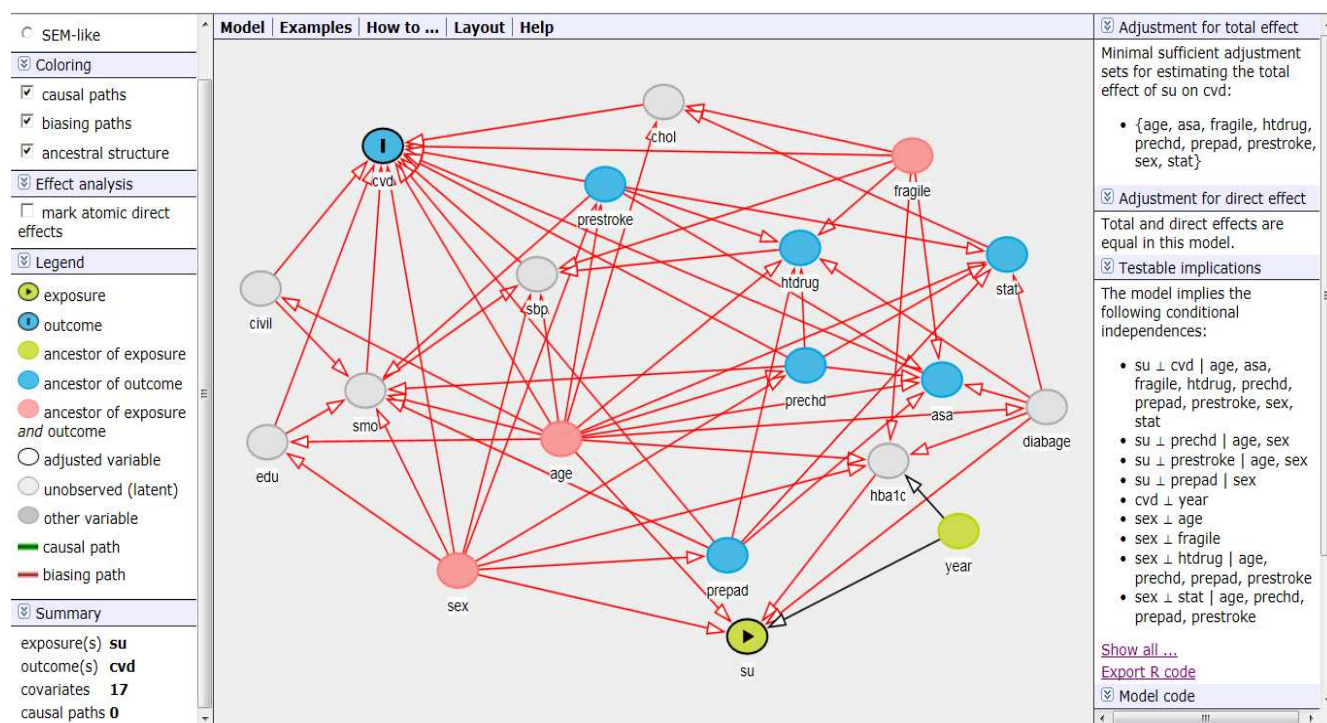
« **results are likely to be affected by confounding bias and should be interpreted with caution** »

GRAPHES DE CAUSALITÉ - DAG (DIRECTED ACYCLIC GRAPH)

Plus qu'un simple graphique

Véritable démarche formalisée d'identification des facteurs de confusion

permet de justifier de la complétude des « ajustements » effectués



Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality

Jan W. Eriksson^a, Johan Bodegard^{b,c}, David Nathanson^c, Marcus Thuresson^d, Thomas Nyström^c, Anna Norhammar^e

4. L'absence de biais de sélection

- Inclusion / exclusion des patients ou des périodes de temps d'observation dépendant à la fois du traitement et du critère de jugement
 - Biais par temps d'immortalité, biais par ajustement sur un collisionneur, etc.
- Prévention par design : synchronisation des t0 (diagnostic, traitement, suivi)
 - Intérêt du design d'émulation d'un essai cible
- Correction par l'analyse : cloning, censoring, weighting

5. Un risque des autres biais faible

- Classification, Mesure, Déviation au traitement, Données manquantes
- Un risque de biais évalué : ROBINS-I faible (éventuellement modéré)
- Avec une validation de la qualité des données : PRINCIPLED ; contrôle positif (reproduction des résultats d'un ou de plusieurs essais randomisés précédents)

6. Un contrôle strict du risque alpha global

- Gestion de la multiplicité : identique à elle de l'essai randomisé

7. Des résultats cliniquement pertinents

- en termes de critères de jugement, traitement de comparaisons, documentation de la safety, etc

L'APPROCHE D'ÉMULATION D'UN ESSAI CIBLE

Protocol components	Target trial (ideal RCT)	Emulation using observational data
Eligibility criteria	► Persons aged 40–74 years.* ► No type 2 diabetes and hypertension. ► No history of SHC receipt and other types of health check-ups.	Similar to the target trial ► Data lookback period ≥ 12 months. ► ≥ 1 medical visit during the lookback period.
Treatment strategy	Receipt of SHC versus non-receipt	Same as the target trial
Assignment procedure	Randomisation	Randomisation is emulated by nested trial design
Follow-up period	10 years since randomisation	► Disenrolment from JMDC database (including death). ► The administrative end of the study. ► 10 years after the enrolment in each emulated trial. ► (The outcome occurrence).
Outcome	New diagnosis of type 2 diabetes	Same as the target trial ► ICD-10 code: E11 and E14. ► ATC code: A10.
Causal contrast of interest	ITT principle Expected estimand: the effect of being assigned to each intervention, irrespective of any post-randomisation deviations (that can occur in both groups)	ITT principle* Expected estimand: the effect of being assigned to each intervention, irrespective of any post-randomisation deviations (that can occur in the non-SHC group only)
Analysis	Cox proportional hazard model	Pooled logistic regression

1: Modified in the sensitivity analyses.

*Modified in the sensitivity analyses.

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision; ITT, intention-to-treat; RCT, randomised controlled trial; SHC, Specific Health Check-ups.

Circulation
Volume 143, Issue 10, 9 March 2021; Pages 1002-1013
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051718>



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Emulating Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Real-World Evidence Studies

First Results From the RCT DUPLICATE Initiative

Jessica M. Franklin, PhD, Elisabetta Patorno, MD, DrPH, Rishi J. Desai, MS, PhD, Robert J. Glynn, PhD, ScD, David Martin, MD, MPH, Kenneth Quinto, MD, MPH, Ajinkya Pawar, PhD, Lily G. Bessette, BS, Hemin Lee, MD, MPH, Elizabeth M. Garry, PhD, Nileesa Gautam, BS, and Sebastian Schneeweiss, MD, ScD

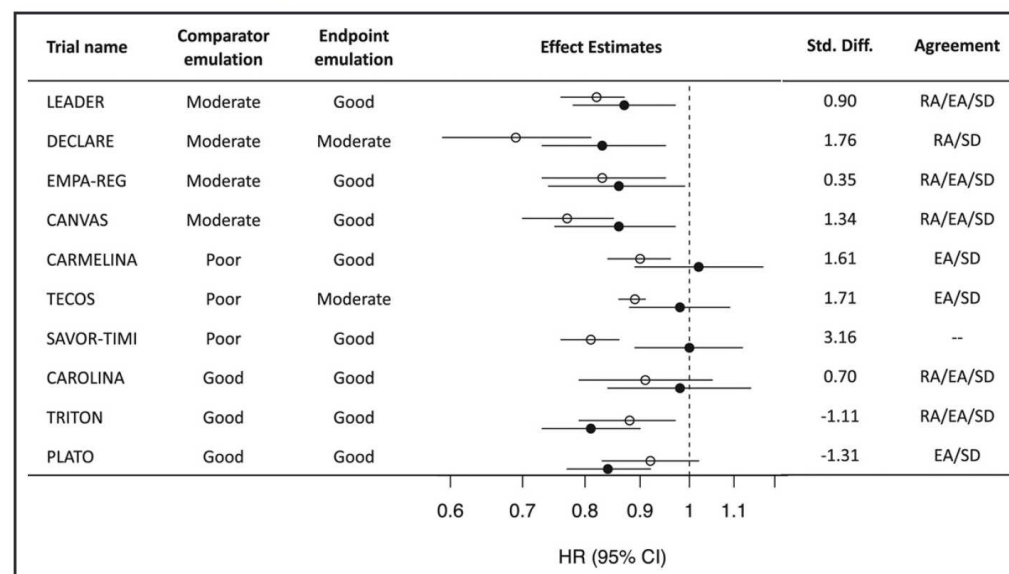


Figure 2. Agreement between randomized, controlled trial (RCT) findings and their prespecified real-world evidence (RWE) emulations. Open circles represent the estimated hazard ratio (HR) from RWE, and filled circles

DIFFICULTÉS PRESENTIES

Absence des critères de jugement dans les données disponibles

Critères spécifiques de l'évaluation des traitements (non mesurés en pratique)

Exemples: Alzheimer et ADAS-cog; Tumeurs solides et Critère RECIST, PFS

Rend impossible l'émulation d'un essai cible

Absence des facteurs de confusion dans les données

Par exemple facteurs de risque cardiovasculaires dans des registres d'oncologie

Indispensable pour corriger de la confusion sur la mortalité totale

→ identification des facteurs de confusion potentiels avant la constitution du registre ?

Absence de variables pouvant servir de contrôles négatifs ou positifs

- **Etudes observationnelles confirmatoires** faites à l'avenir selon ces exigences (recos FDA, etc)
- **Sensibiliser les acteurs du domaine aux différences d'enjeux**, d'objectifs et de méthodologie de ces études par rapport aux études observationnelles « habituelles »
- **Former aux concepts de l'inférence causale** et d'épidémiologie moderne
- Créer des **sources de données** qui permettent de répondre aux attentes
- **Actualiser ces attentes** en continu compte tenu de l'intensité de la recherche fondamentale sur ces sujets

