INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
Centre d'expertise et de référence

UNIVERSITÉ LAVAL
Faculté de pharmacie

Impact de la commercialisation de trois antihypertenseurs génériques sur des complications de santé : études de séries chronologiques

21e journée-conférence
Club des utilisateurs SAS de Québec
1er novembre 2016

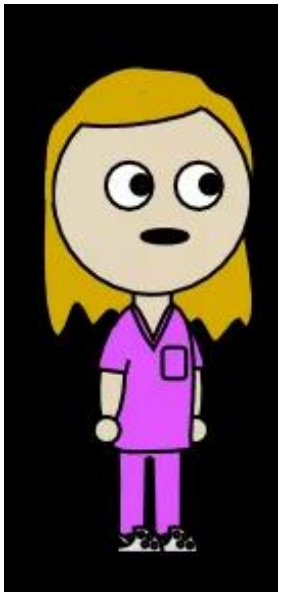
BiESP BUREAU D'INFORMATION ET D'ÉTUDES EN SANTÉ DES POPULATIONS

Jacinthe Leclerc, BSc Inf, MSc, PhD(c)

Doctorat en sciences pharmaceutiques – pharmaco-épidémiologie
Direction : Dr Paul Poirier
Co-direction: Dre Claudia Blais et Dre Line Guénette

Conflits d'intérêts potentiels / affiliations

Anciennement : Novartis Pharmaceuticals Canada (jusqu'en 2015)



Professeure en sciences infirmières

Université du Québec à Trois-Rivières

Bourse conjointe RQRM-AbbVie (2015-2016)

Institut national de santé publique Québec

RQRM: Réseau québécois de recherche sur les médicaments; Image : lepharmachien.com

Conflits d’intérêts potentiels / affiliations

« Vous n’avez pas à vous sentir "gênés/intimidés" à présenter car les membres du Club SAS sont très humains. »

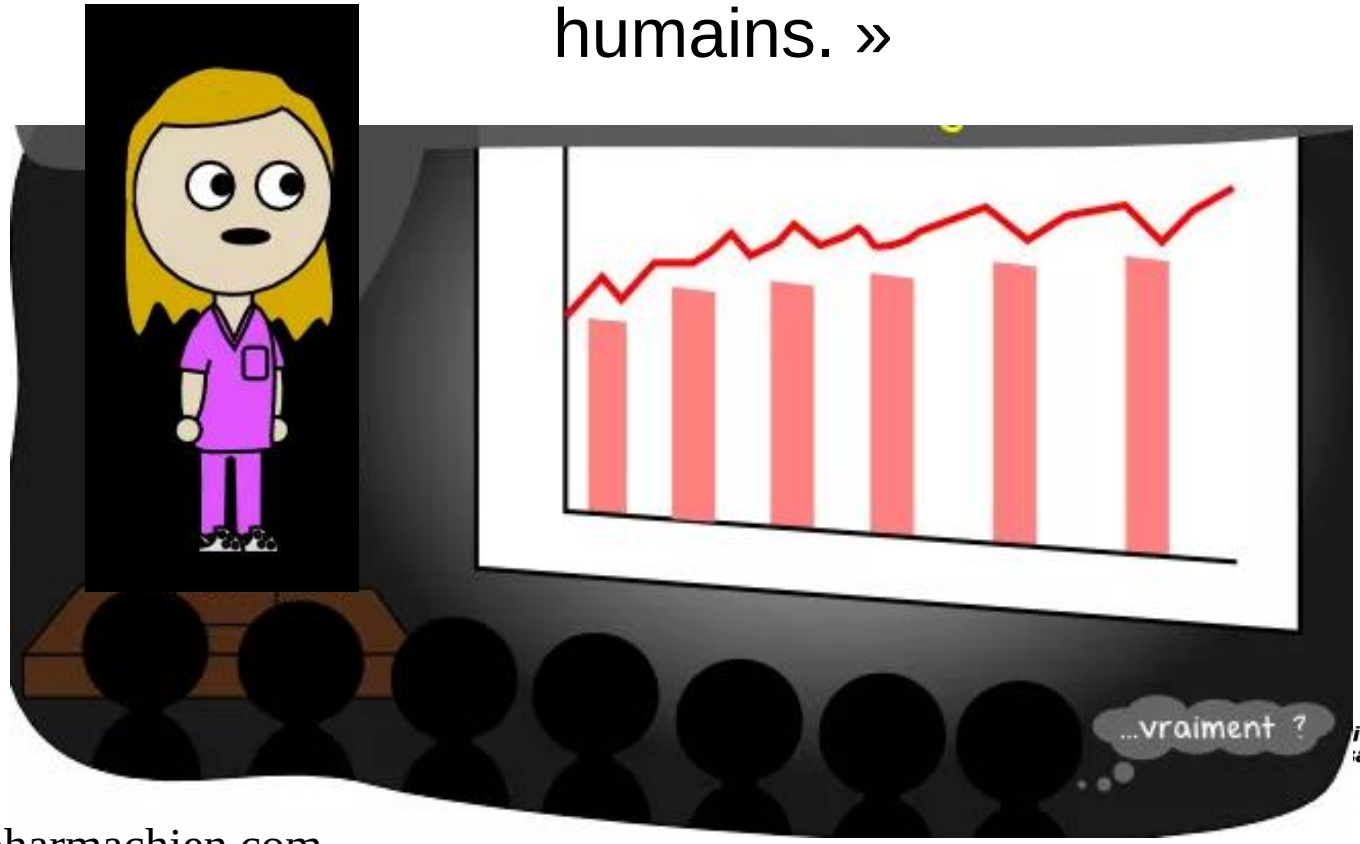


Image : lepharmachien.com

Conflits d'intérêts potentiels / affiliations

Institut national de santé publique du Québec

Bureau d'information et d'études en santé des populations

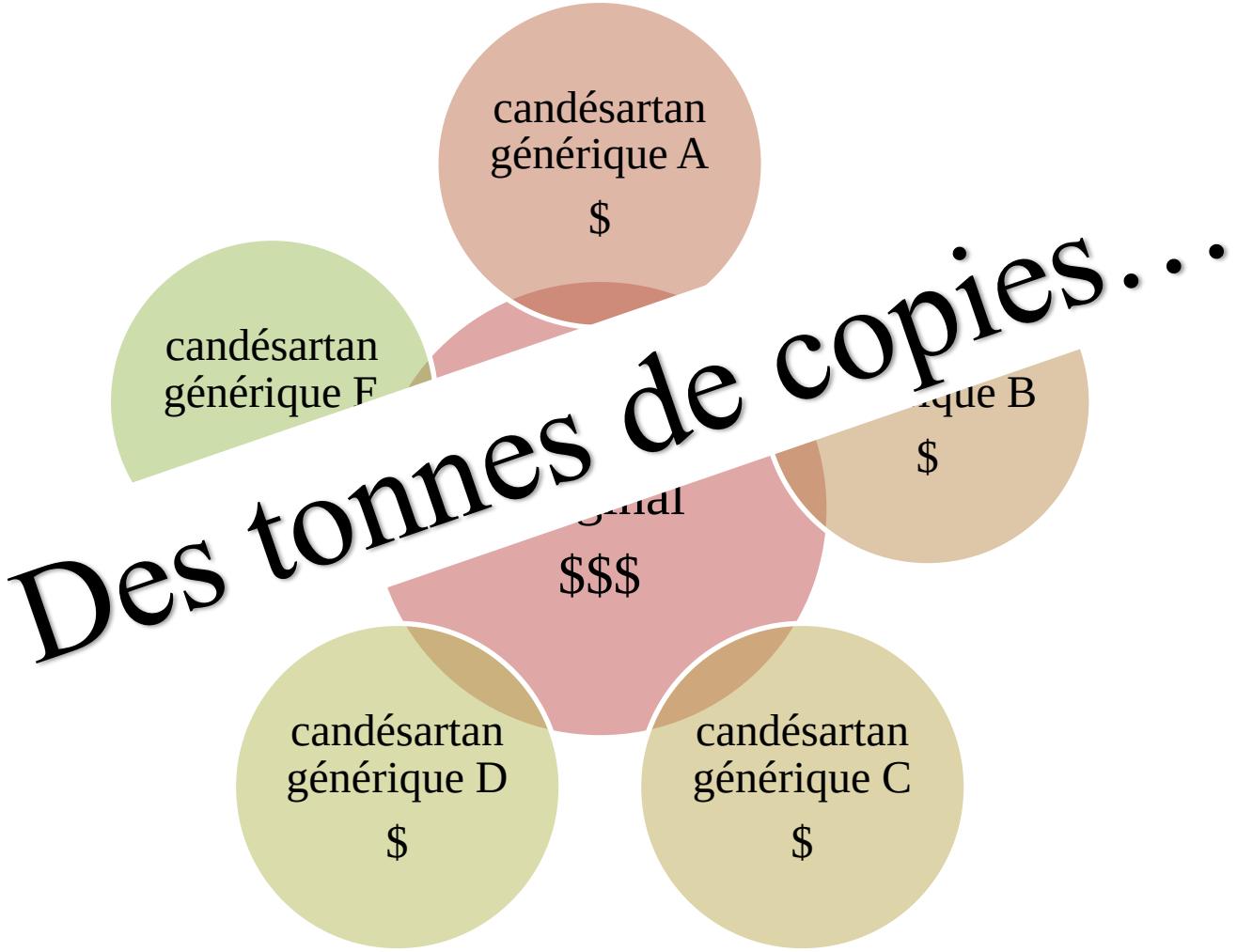
En collaboration avec :

M. Louis Rochette, Statisticien
M. Denis Hamel, Statisticien
Dre Claudia Blais, Chercheure
Dre Line Guénette, Pharmaco-épidémiologiste
Dr Paul Poirier, Cardiologue et chercheur

Institut national de santé publique Québec

Blais C et al., Maladies chroniques et blessures au Canada, 2014

Introduction



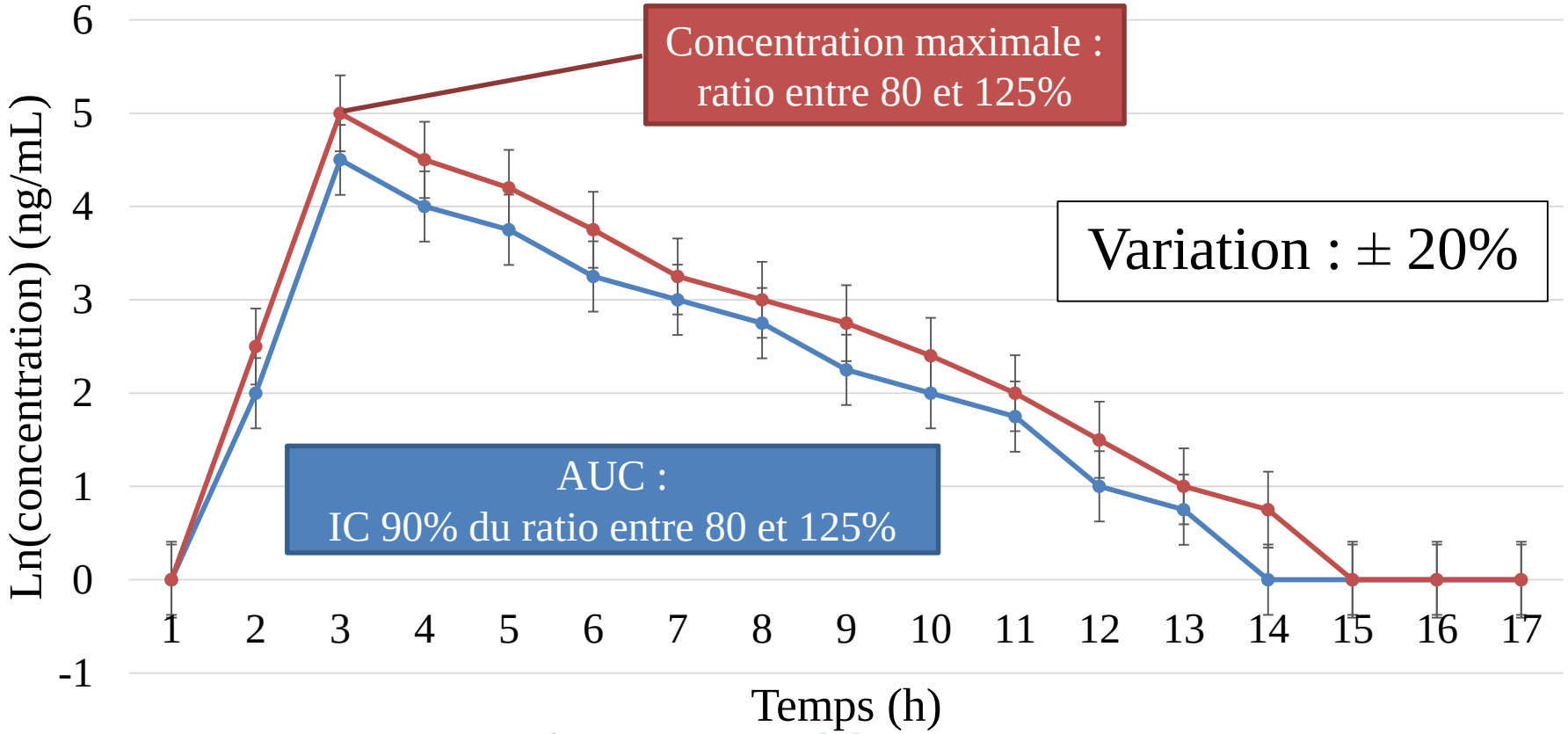
Institut national de santé publique Québec

Image : lepharmachien.com; Leclerc J et al., Perspect. Infirm., Nov/Dec 2016

Homologation des médicaments génériques

Études de biodisponibilités comparatives

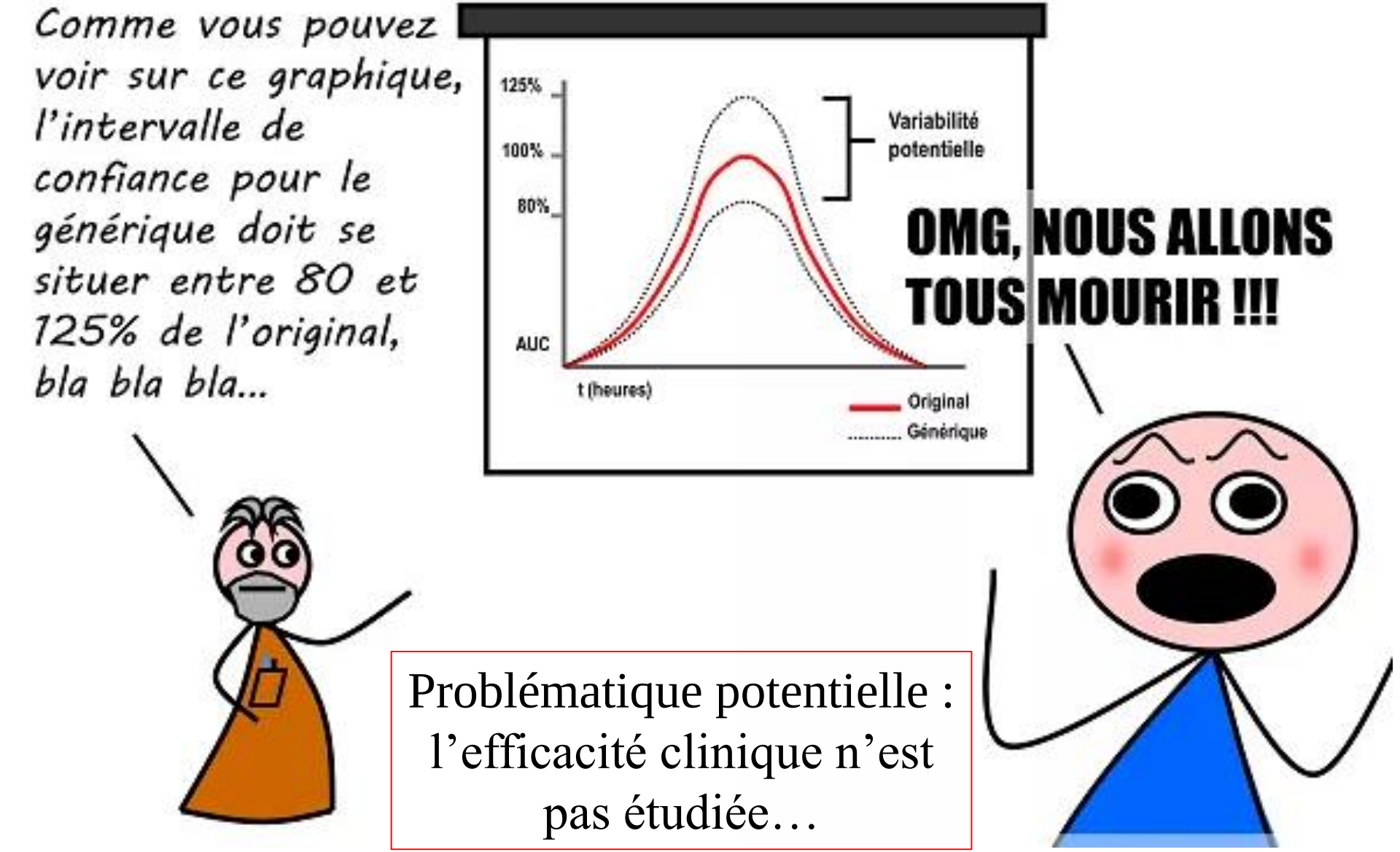
Courbes de la concentration sérique moyenne des médicaments originaux et génériques en fonction du temps



Aire sous la courbe : AUC; Intervalle de confiance : IC; **ratio : générique / original;**

Leclerc J et al., Perspect Infirm, Nov 2016

Homologation des médicaments génériques



Problématique potentielle : l'efficacité clinique n'est pas étudiée…

Image : lepharmachien.com

Problématique… et controverse

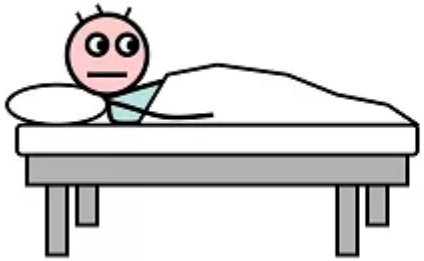
Bioéquivalence des génériques…

Équivalence clinique?

Kesselheim AS et al., JAMA, 2008;
Palylyk-Colwell E et al., J Pharm Pharm Sci, 1998;
Nardi R et al., Ital J Med, 2014; Furberg CD et al., Lancet, 1999
Image tirée du site : lepharmachien.com

Objectif

Caractériser l'impact de la commercialisation des médicaments génériques sur des événements indésirables : hospitalisations et consultations à l'urgence

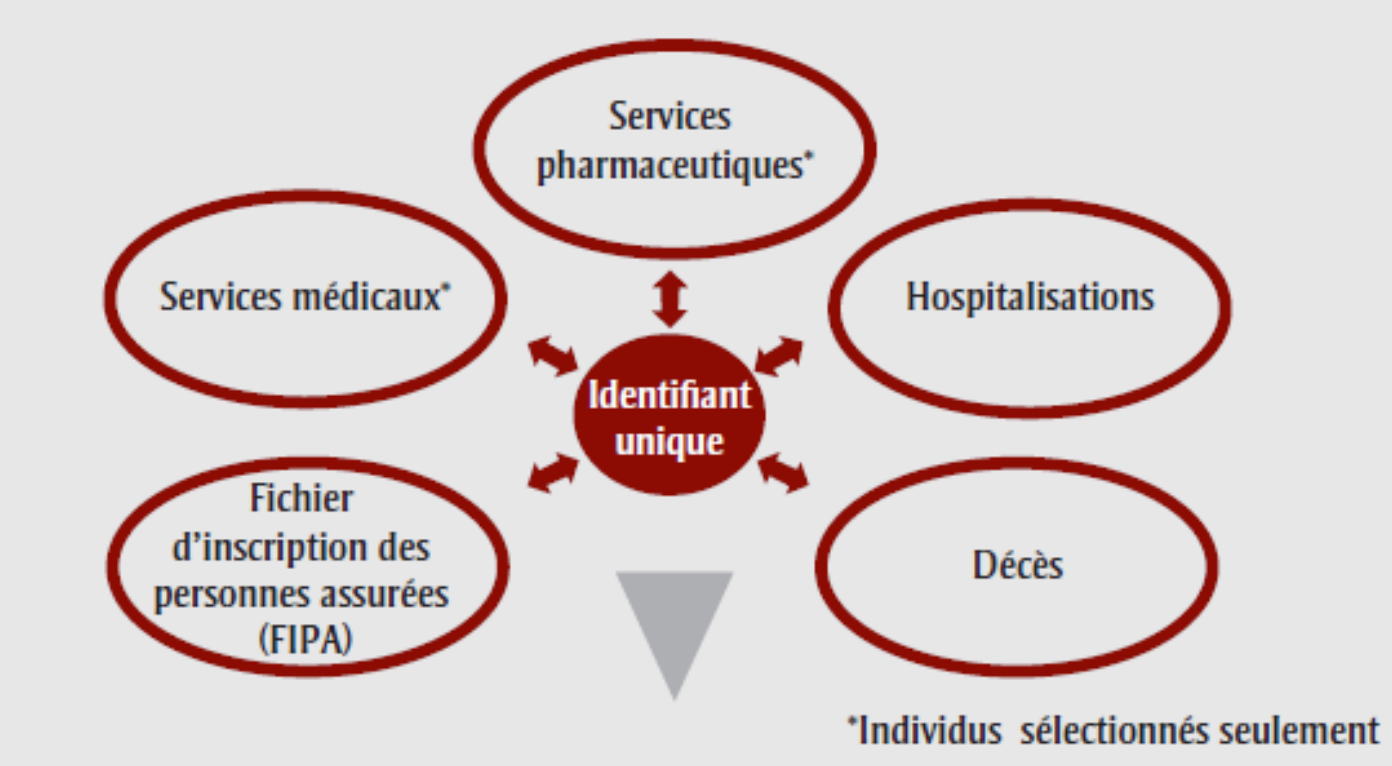


Institut national de santé publique Québec

Image : lepharmachien.com

Méthodes

Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ)

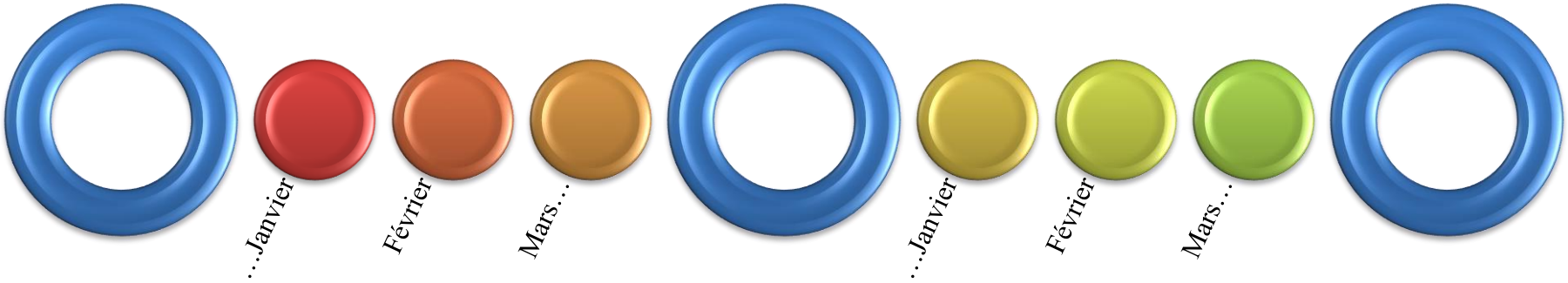


Institut national de santé publique Québec

Blais C et al., Maladies chroniques et blessures au Canada, 2014

Méthodes

Étude de séries chronologiques



Tous les mois, pendant 12 mois

Commercialisation des génériques

Tous les mois, pendant 12 mois

Images tirées de ici.radiocanada.ca

Méthodes

Étude de séries chronologiques

Critères d'inclusion : 66 ans et plus (N = 121 185 citoyens)

Exposition : Losartan, valsartan ou candésartan originaux ou génériques

Issues de santé : Consultations à l'urgence et hospitalisations

Analyses : Taux mensuel d'événements indésirables
Modèle de régression segmentée binomiale négative :
Période après vs. avant la commercialisation des génériques
Test de contraste des paramètres (original vs. génériques)
Vérification des postulats de validité
Logiciel : SAS Enterprise Guide 7.1, $p < 0{,}05$

Institut national de santé publique Québec

Wagner AK et al., J Clin Pharm Ther, 2002

Analyses et résultats : candésartan

www.inspq.qc.ca

Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Construction des séries/segments

Définir les différents intervalles de dates menant aux définitions du nombre de mois par segment 12 mois avant, 12 mois après et le mois de la commercialisation des génériques

```
*Definition des differentes intervalles de dates requises pour definir le nombre de mois
 dans un intervalle de 12 mois avant et 12 mois apres l'arrivee du generique;*/

data dateintervalle;
dategen=&date_deb;
array _date(-12:12) date_12 date_11 date_10 date_9 date_8 date_7 date_6 date_5 date_4 date_3 date_2 date_1
            date0 date1 date2 date3 date4 date5 date6 date7 date8 date9 date10 date11 date12;
do j=-12 to 12 by 1;
   _date(j)=intnx('month',dategen,j,'same');
end;
keep date_12 date_11 date_10 date_9 date_8 date_7 date_6 date_5 date_4 date_3 date_2 date_1
            date0 date1 date2 date3 date4 date5 date6 date7 date8 date9 date10 date11 date12;
format dategen  date_12 date_11 date_10 date_9 date_8 date_7 date_6 date_5 date_4 date_3 date_2 date_1
            date0 date1 date2 date3 date4 date5 date6 date7 date8 date9 date10 date11 date12 date9.;
run;
```

```
*NOTE: There were 1295088 observations read from the data set WORK.SEGMENT2.;
data segment3;
set segment2;
if _n_=1 then set dateintervalle;
array _date(-12:12) date_12 date_11 date_10 date_9 date_8 date_7 date_6 date_5 date_4 date_3 date_2 date_1
           date0 date1 date2 date3 date4 date5 date6 date7 date8 date9 date10 date11 date12;
array _nmois(-12:11) nmois_12 nmois_11 nmois_10 nmois_9 nmois_8 nmois_7 nmois_6 nmois_5 nmois_4 nmois_3 nmois_2 nmois_1
           nmois0 nmois1 nmois2 nmois3 nmois4 nmois5 nmois6 nmois7 nmois8 nmois9 nmois10 nmois11;

do k=-12 to 11 by 1;
   if date_debR<=_date(k) and date_finR>=_date(k) then _nmois(k)=min((date_finR-_date(k))+1,31);
   if _date(k)<=date_debR<_date(k+1) and date_finR<_date(k+1) then _nmois(k)=(date_finR-date_debR)+1;
   if _date(k)<=date_debR<_date(k+1) and date_finR>=_date(k+1) then _nmois(k)=_date(k+1)-date_debR;
end;
drop k date_12 date_11 date_10 date_9 date_8 date_7 date_6 date_5 date_4 date_3 date_2 date_1
           date0 date1 date2 date3 date4 date5 date6 date7 date8 date9 date10 date11 date12;
run;
```

Méthodes

Construction des séries/segments

Définition de l'exposition au médicament étudié :
Personne-jours avec une ordonnance active

```
/*Determination du nombre de jours mensuels par individu selon le type de medicament: origine ou generique
 ainsi que le nombre d'hospitalisations et de visites a l'urgence. Cette partie de programme n'est utile que
 pour faire des verification concernant le calcul du nombre de personnes-jours par individus;*/

proc summary data=segment3 nway;
class id generique;
var nmois_12 nmois_11 nmois_10 nmois_9 nmois_8 nmois_7 nmois_6 nmois_5  nmois_4 nmois_3 nmois_2 nmois_1 nmois0
    nmois1 nmois2 nmois3 nmois4 nmois5 nmois6 nmois7 nmois8 nmois9 nmois10 nmois11
    urg_12 urg_11 urg_10 urg_9 urg_8 urg_7 urg_6 urg_5 urg_4 urg_3 urg_2 urg_1 urg0-urg11
    hop_12 hop_11 hop_10 hop_9 hop_8 hop_7 hop_6 hop_5 hop_4 hop_3 hop_2 hop_1 hop0-hop11;
output out=segment4(drop=_type_ _freq_) sum=;
run;

/*Nombre de jours d'exposition et de complications par mois selon l'utilisation ou non du generique;*/
proc summary data=segment3 nway;
class generique;
var nmois_12 nmois_11 nmois_10 nmois_9 nmois_8 nmois_7 nmois_6 nmois_5  nmois_4 nmois_3 nmois_2 nmois_1 nmois0
    nmois1 nmois2 nmois3 nmois4 nmois5 nmois6 nmois7 nmois8 nmois9 nmois10 nmois11
    urg_12 urg_11 urg_10 urg_9 urg_8 urg_7 urg_6 urg_5 urg_4 urg_3 urg_2 urg_1 urg0-urg11
    hop_12 hop_11 hop_10 hop_9 hop_8 hop_7 hop_6 hop_5 hop_4 hop_3 hop_2 hop_1 hop0-hop11;
output out=segment5(drop=_type_ _freq_) sum=;
run;
```

Méthodes

Estimation des taux mensuels d'événements indésirables

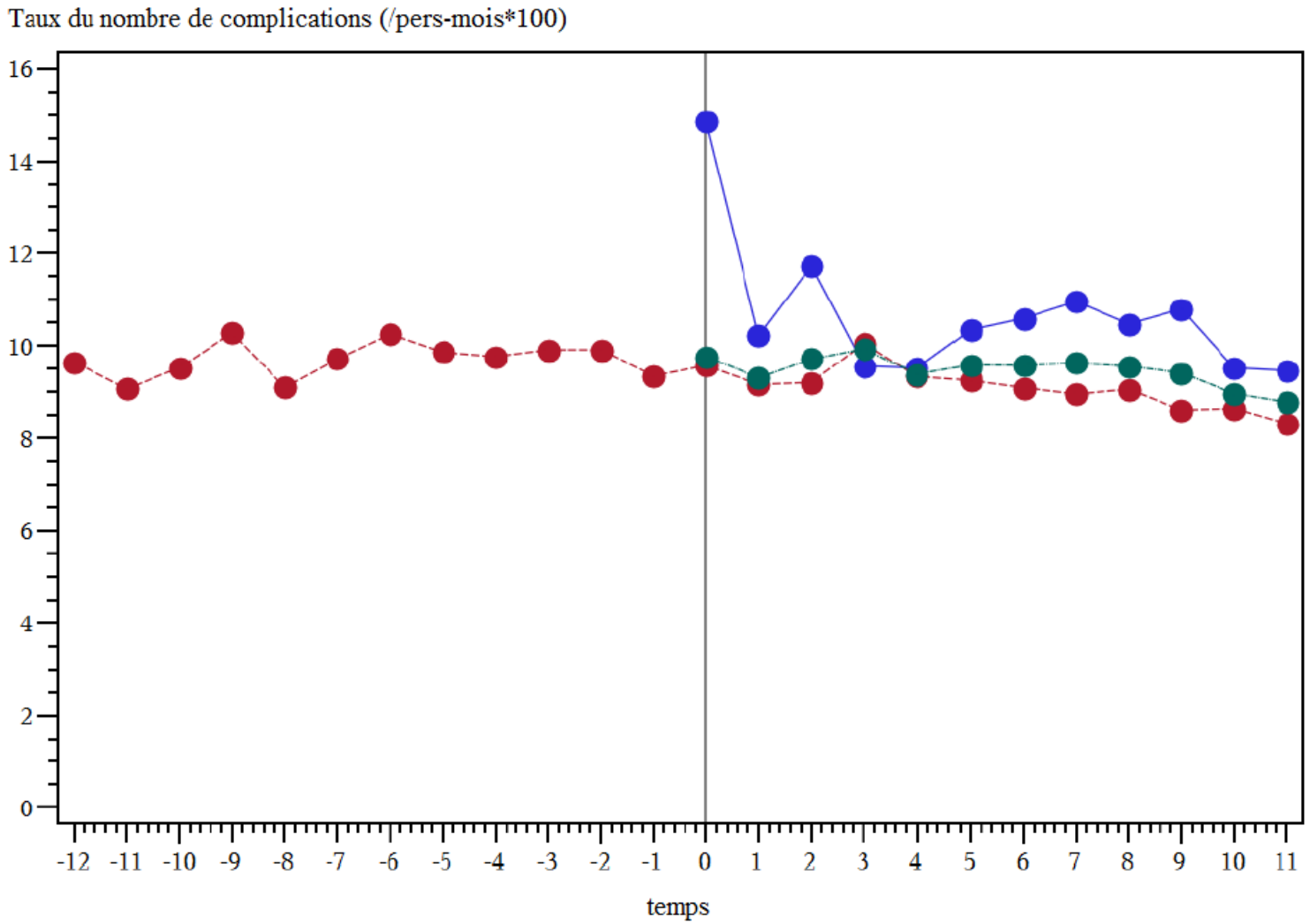
Consultations à l'urgence
Hospitalisations

Taux ensuite multipliés par 10 pour en arriver à un taux pour 1000 personnes-mois

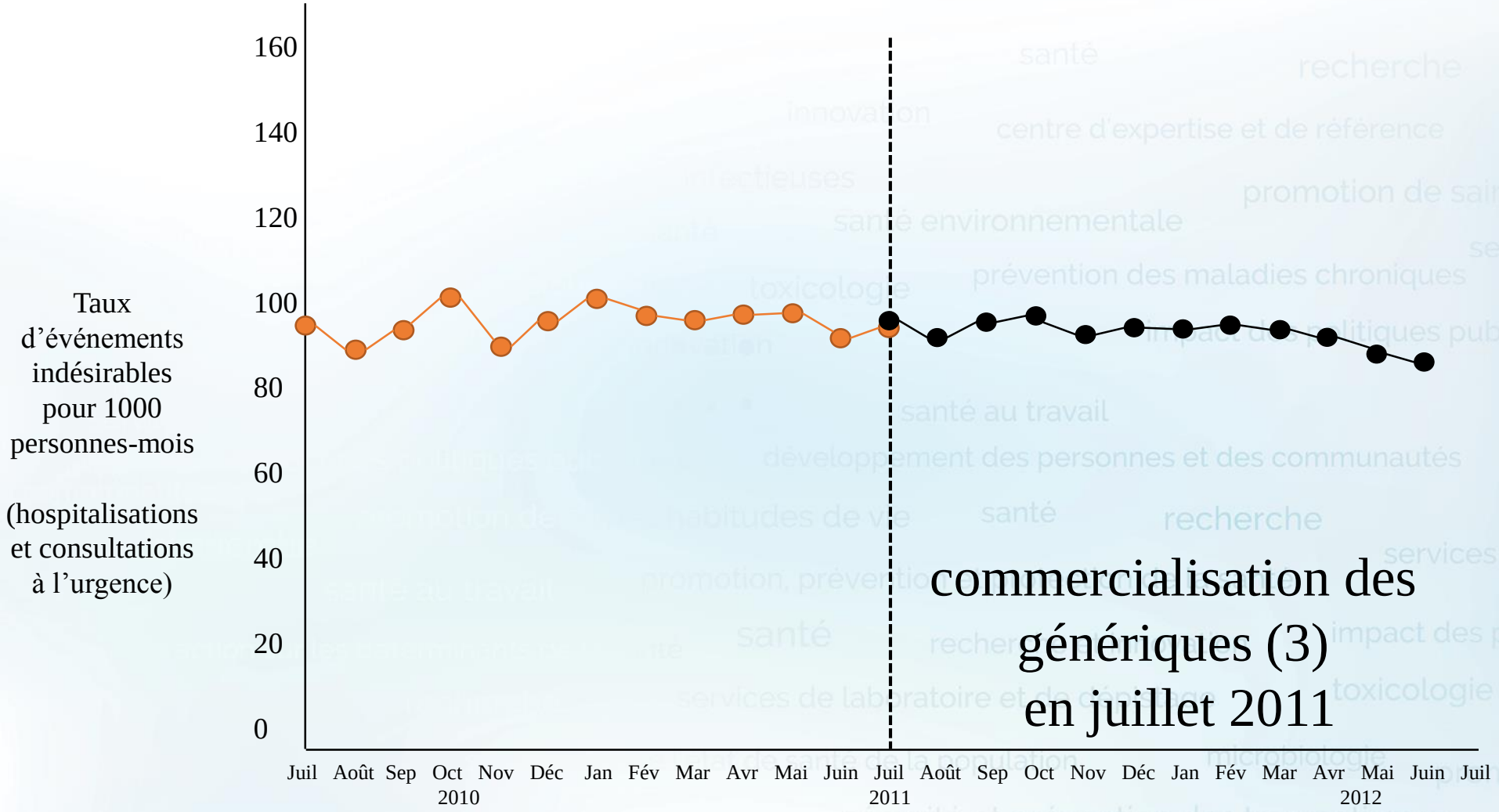
```
data Plavix.regsegment_generique;
set segment7;
personnesmois=round(personnesjours/30.4375);
taux_urg=(nburgence/personnesmois)*100;
taux_hosp=(nbhospit/personnesmois)*100;
taux_comp=(nbcomplic/personnesmois)*100;
temps=mois;
if mois>=0 then substitution=1;else substitution=0;
if substitution=0 then temps_apres_subs=0;
if substitution=1 then temps_apres_subs=mois+1;
logpop=log(personnesmois);
label generique="0:Origine 1:Generique"
      personnesjours="Personnes-jours" personnesmois="Personnes-mois"
      nburgence="Nb Visites a l'urgence au cours du mois"
      nbhospit="Nb hospitalisations au cours du mois"
      nbcomplic="Nb complications au cours du mois"
      taux_urg="Taux du nombre de consultations a l'urgence (/pers-mois*100)"
      taux_hosp="Taux du nombre d'hospitalisations (/pers-mois*100)"
      taux_comp="Taux du nombre de complications (/pers-mois*100)";

run;
```

Méthodes

Sortie SAS : Figures illustrant la série chronologique



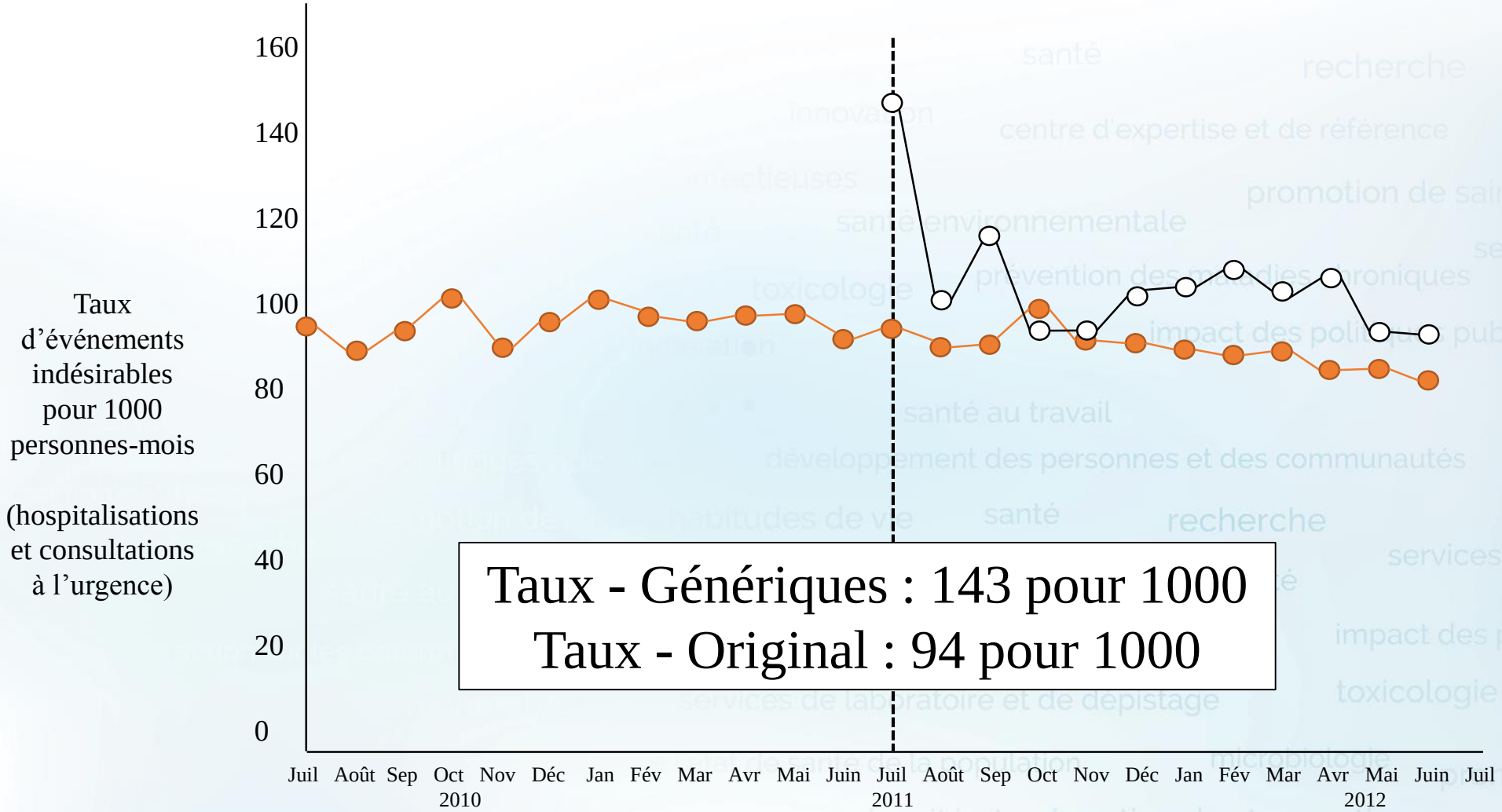
Résultats : candésartan



Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Résultats : candésartan



12 mois avant et 12 mois après la commercialisation du candésartan générique

Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Modélisation des taux par régressions segmentées

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2002) **27**, 299–309

RESEARCH NOTE

Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research

A. K. Wagner*† PharmD, MPH, S. B. Soumerai* ScD, F. Zhang* MS and D. Ross-Degnan* ScD

**Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care and †Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA*

Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Modélisation des taux par régressions segmentées

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1{}^*\text{time}_t + \beta_2{}^*\text{intervention}_t + \beta_3{}^*\text{time after intervention}_t + e_t$$

Adaptée à une régression binomiale négative dû à la variation des événements

$$\log E[Y_i] = \beta_0 + \beta_1 \text{RACE}_i + \beta_2 \text{TRT}_i + \beta_3 \text{ALCH}_i + \beta_4 \text{DRUG}_i,$$

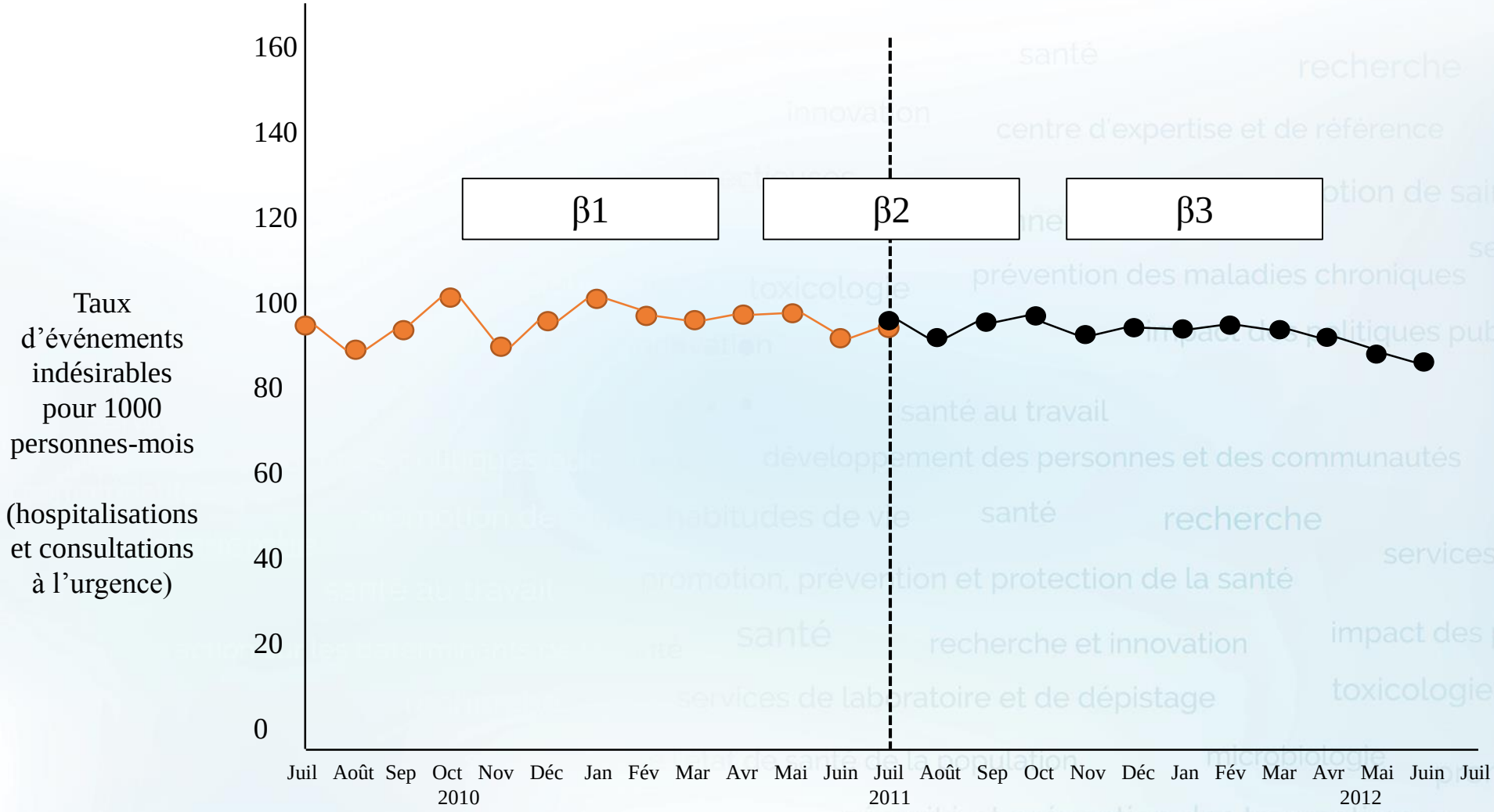
or equivalently (using an exponential, i.e., anti-log)

$$E[Y_i] = \exp\{\beta_0 + \beta_1 \text{RACE}_i + \beta_2 \text{TRT}_i + \beta_3 \text{ALCH}_i + \beta_4 \text{DRUG}_i\},$$

Institut national de santé publique Québec

Vittinghoff et al. Regression methods in biostatistics, 2005; exemple fictif de formules

Résultats : candésartan

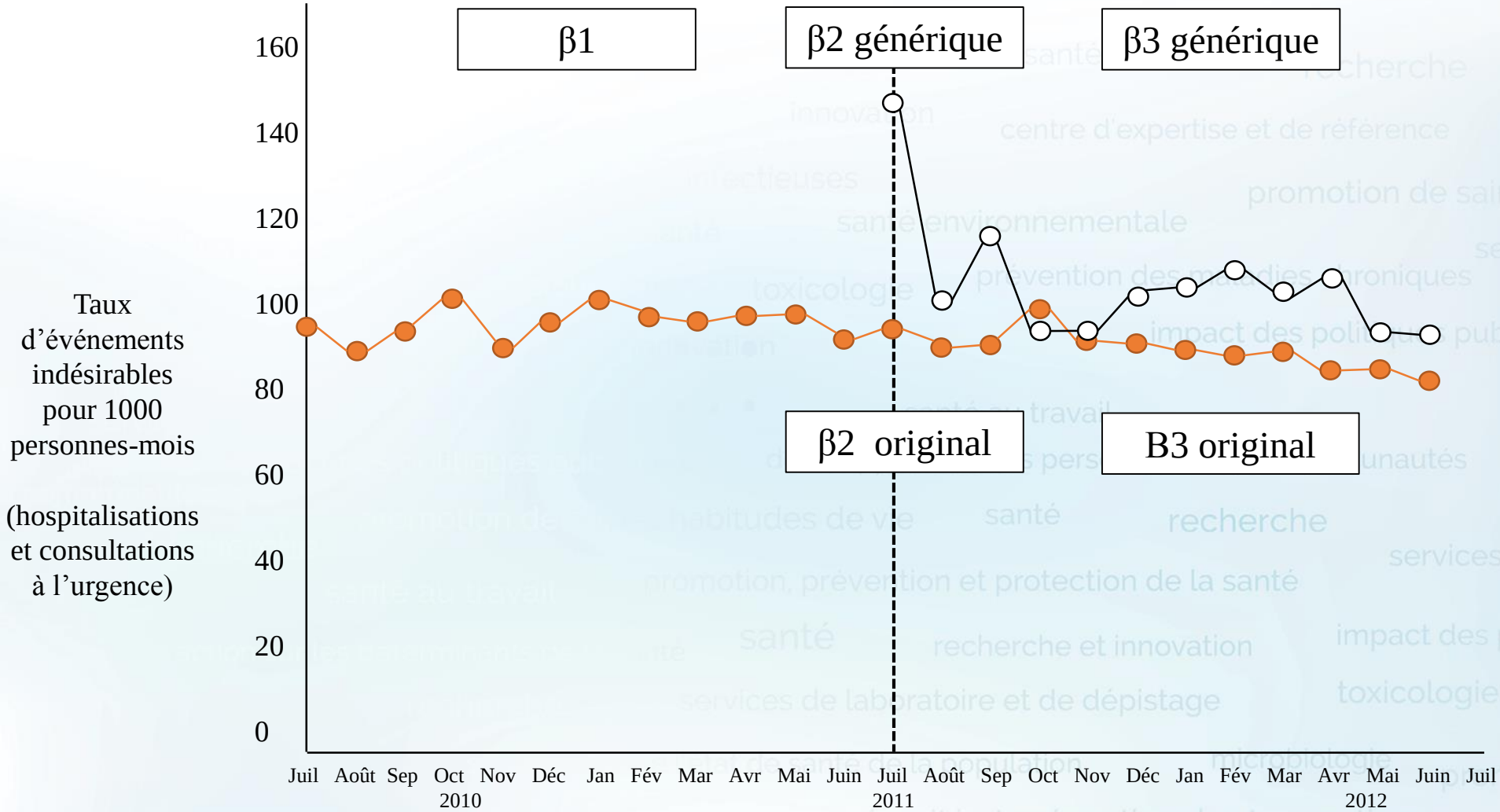


12 mois avant et 12 mois après la commercialisation du candésartan générique

Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Résultats : candésartan



12 mois avant et 12 mois après la commercialisation du candésartan générique

Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Modélisation des taux par régressions segmentées

Est-ce qu'il y a un changement de taux suite à l'arrivée des génériques ?

```
proc genmod data=&medic..regsegment_tous;
title6 "Modele de regression Binomiale negative segmentee: tous";
ods output parameterestimates=coef1 covb=covar1;
model &var.= temps substitution temps*substitution/dist=negbin link=log offset=logpop covb;
run;
quit;
```

Est-ce que ce changement est différent pour les utilisateurs de génériques ou d'original ?

```
proc genmod data=&medic..regsegment_generique;
title6 "Modele de regression Binomiale negative segmentee: : medicaments generique et origine";
ods output parameterestimates=coefC1 covb=covarC1;
class generique substitution;
model &var.= temps*generique substitution*generique temps*substitution/dist=negbin link=log offset=logpop covb;
run;
```

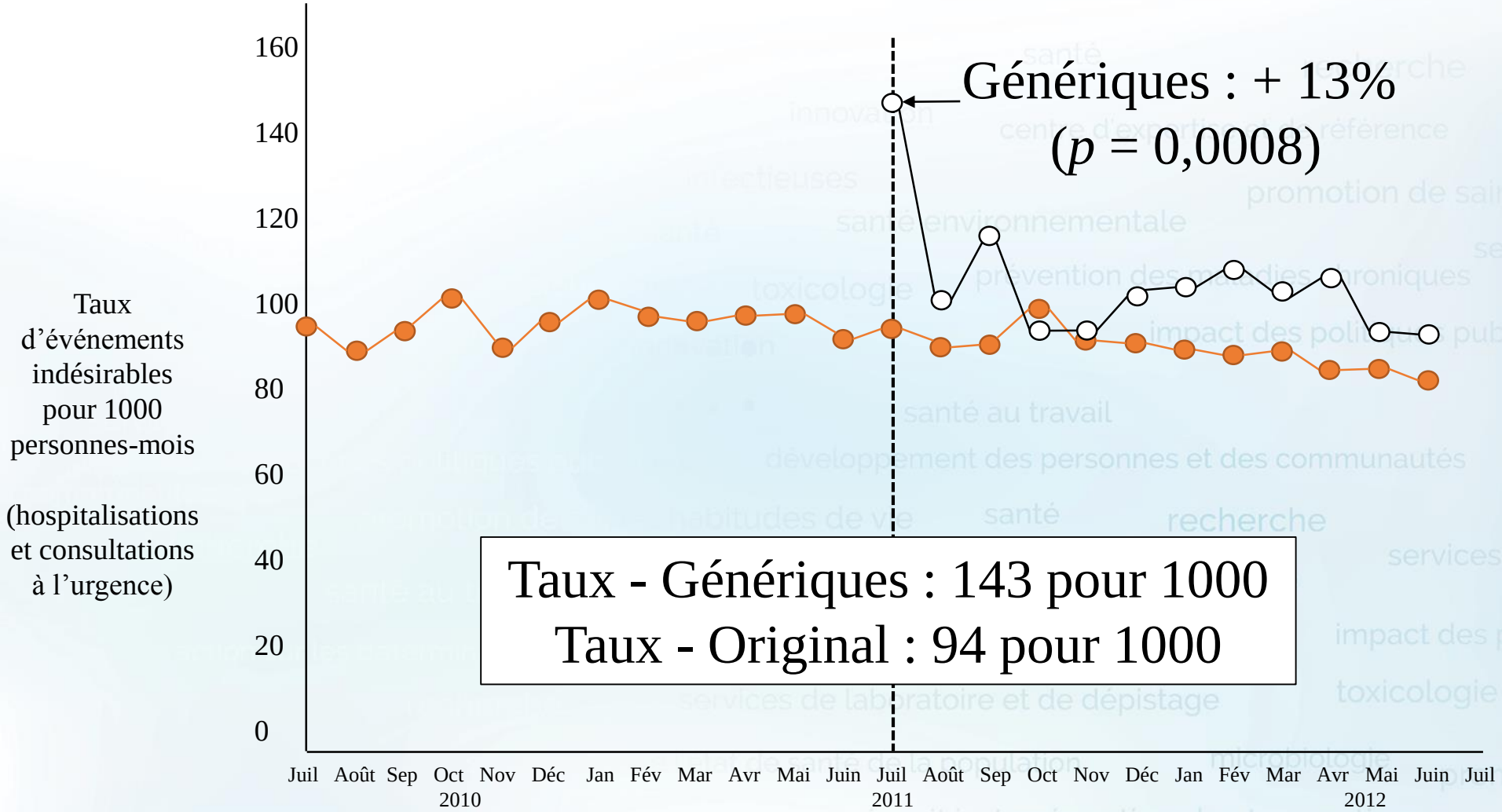
Méthodes

Sortie SAS de la modélisation des taux par régression segmentée

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates									
Parameter			DF	Estimate	Standard Error	Wald 95% Confidence Limits		Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept			1	-2.2057	0.0300	-2.2646	-2.1469	5402.48	<.0001
temps*generique	0		1	-0.0115	0.0031	-0.0176	-0.0053	13.25	0.0003
temps*generique	1		1	-0.0104	0.0042	-0.0187	-0.0021	6.05	0.0139
generique*substituti	0	0	1	-0.1242	0.0371	-0.1968	-0.0515	11.23	0.0008
generique*substituti	0	1	1	-0.1557	0.0360	-0.2263	-0.0851	18.70	<.0001
generique*substituti	1	1	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
temps*substitution	0		1	0.0147	0.0043	0.0063	0.0232	11.63	0.0006
temps*substitution	1		0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	.	.
Dispersion			1	0.0008	0.0004	0.0004	0.0020		

Note: The negative binomial dispersion parameter was estimated by maximum likelihood.

Résultats : candésartan



Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Tests de contraste

Est-ce que les changements chez les utilisateurs de génériques sont statistiquement différents de ceux chez les utilisateurs d'original ?

```
z_C2=b4c/sqrt(varb4c);
valp_C2=2*(1-probnorm(abs(z_C2)));
z_C3=(b1c-b2c)/sqrt(varb1c+varb2c-2*covb1b2c);
valp_C3=2*(1-probnorm(abs(z_C3)));

z_tempsC=(b5c+b1c)/sqrt(varb1c+varb5c+2*covb1b5c);
valp_tempsC=2*(1-probnorm(abs(z_tempsC)));
z_substitutionC1=(b4c-b3c)/sqrt(varb3c+varb4c-2*covb3b4c);
valp_substitutionC1=2*(1-probnorm(abs(z_substitutionC1)));
z_substitutionC2=(b3c)/sqrt(varb3c);
valp_substitutionC2=2*(1-probnorm(abs(z_substitutionC2)));
z_temps_apres_subsC1=(b1c)/sqrt(varb1c);
valp_temps_apres_subsC1=2*(1-probnorm(abs(z_temps_apres_subsC1)));
z_temps_apres_subsC2=(b2c)/sqrt(varb2c);
valp_temps_apres_subsC2=2*(1-probnorm(abs(z_temps_apres_subsC2)));
```

b4c	varb4c	z_C2	valp_C2
-0.15569	.001296356	-4.32402	.000015321

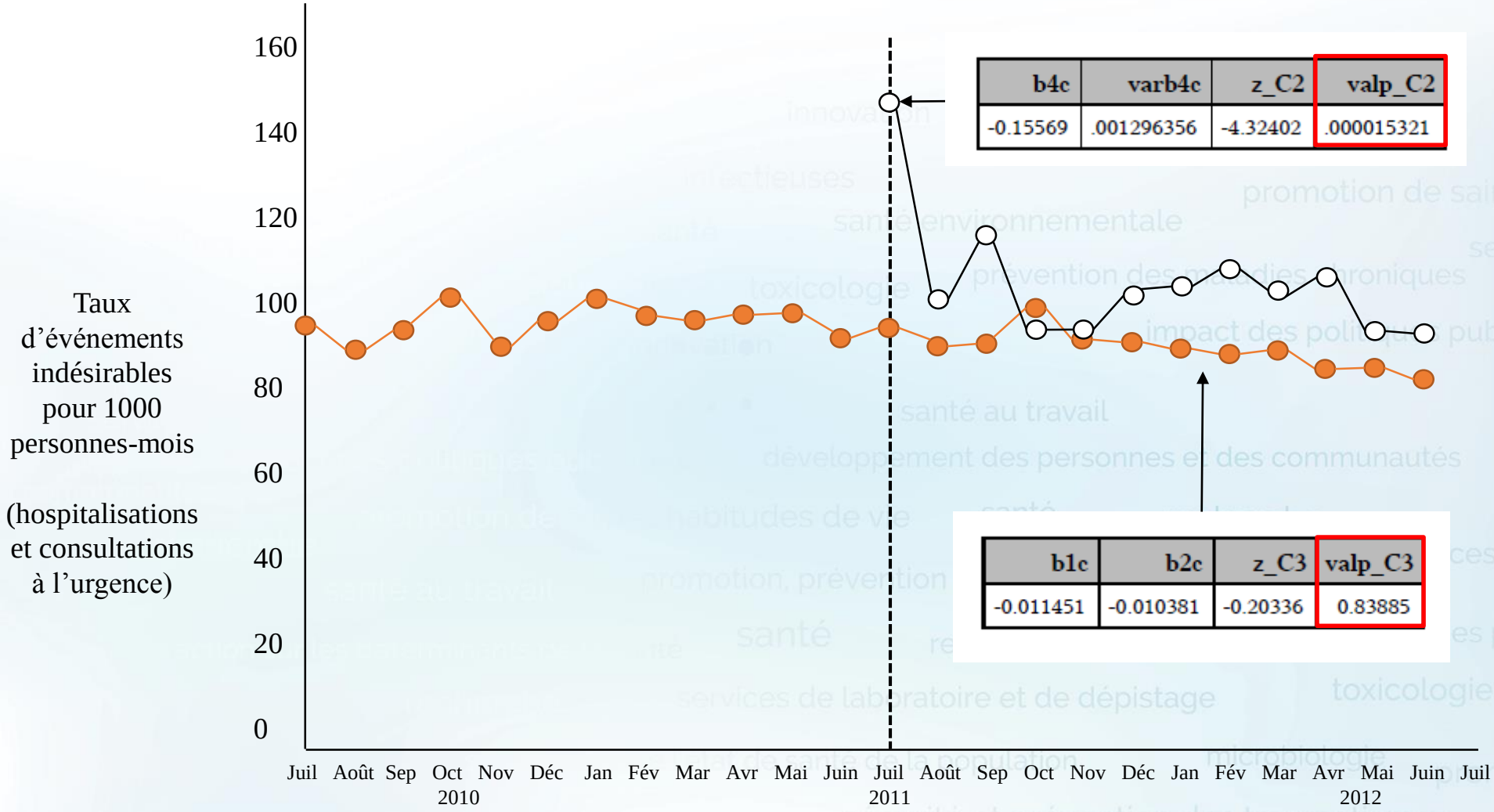
β2 générique vs. original

b1c	b2c	z_C3	valp_C3
-0.011451	-0.010381	-0.20336	0.83885

β3 générique vs. original

Institut national de santé publique Québec

Résultats : candésartan (test de contraste)



b4c	varb4c	z_C2	valp_C2
-0.15569	.001296356	-4.32402	.000015321

b1c	b2c	z_C3	valp_C3
-0.011451	-0.010381	-0.20336	0.83885

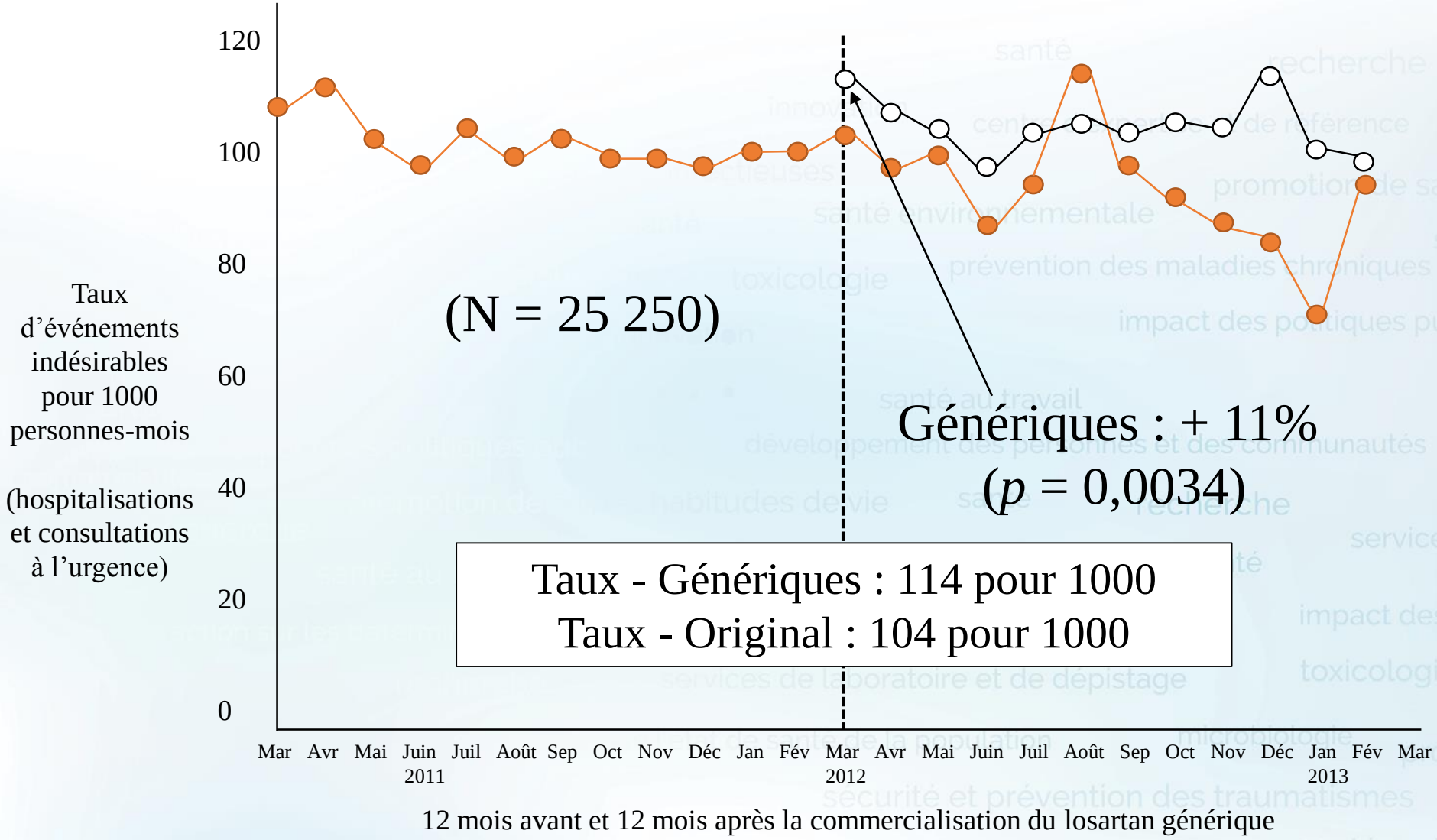
Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Résultats : losartan

Institut national
de santé publique
Québec

Résultats : losartan



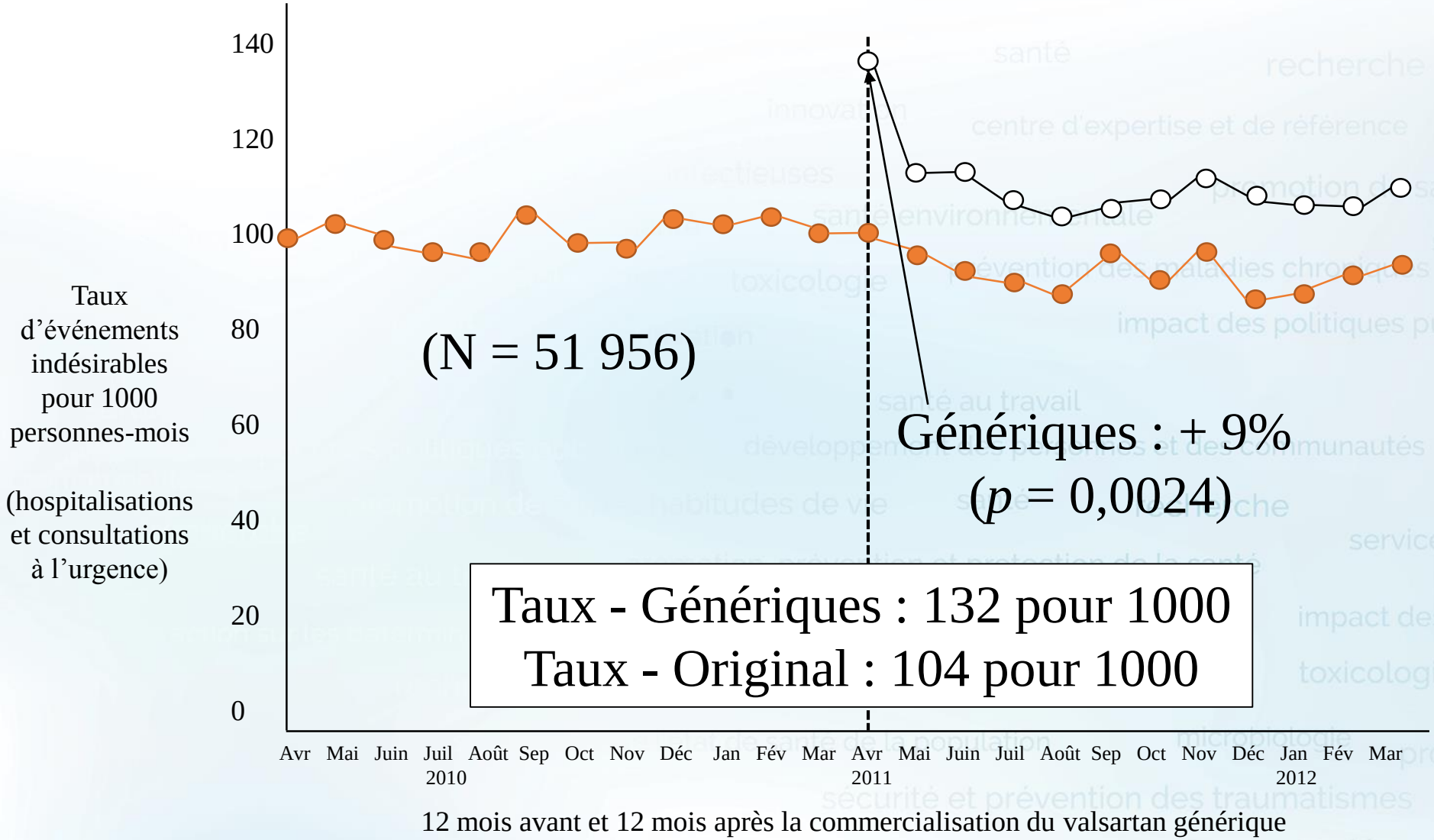
Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Résultats : valsartan

Institut national
de santé publique
Québec

Résultats : valsartan



Groupes :
Génériques
Original
Total

Institut national de santé publique Québec

Discussion

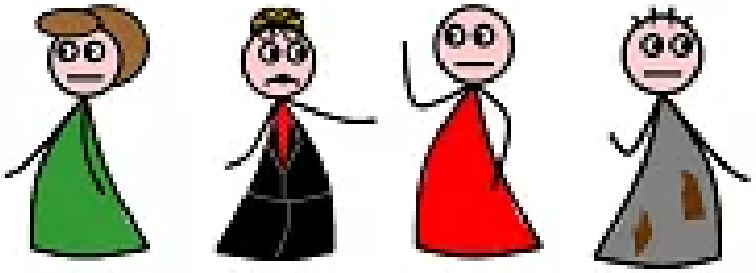
<u>Différences entre les médicaments</u>

candésartan : biodisponibilité des génériques supérieure vs. l'original

<u>Différences entre les utilisateurs</u>

Les sujets peuvent différer entre les groupes :

- Sexe
- Âge
- Milieu rural vs. urbain
- Statut socio-économique
- Médicaments concomitants
- Comorbidités
- Médecin prescripteur
- Etc…



Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Vérification des postulats de validité

1. Autocorrélation
2. Homoscédasticité des variances
3. Évaluation de la saisonnalité

Méthodes

Vérification des postulats de validité

1. Autocorrélation
   - Test de Durbin-Watson

```
proc reg data=diovan.regsegment_ELi outest=coef covout;
title6 "Modele de regression segmentee";
model &var.= temps substitution temps_apres_subs/dwprob;
```

Autocorrélation de 1er ordre

Durbin-Watson D	2.372
Pr < DW	0.6057
Pr > DW	0.3943
Number of Observations	24
1st Order Autocorrelation	-0.186

Note: Pr<DW is the p-value for testing positive autocorrelation, and Pr>DW is the p-value for testing negative autocorrelation.

Méthodes

Vérification des postulats de validité

1. Autocorrélation
   - Test de Durbin-Watson

Analyse de sensibilité pour évaluer l'autocorrélation ≥ 2e ordre
Procédure ARIMA dans SAS ETS

Autocorrélation de 1er ordre

Durbin-Watson D	2.372
Pr < DW	0.6057
Pr > DW	0.3943
Number of Observations	24
1st Order Autocorrelation	-0.186

Note: Pr<DW is the p-value for testing positive autocorrelation, and Pr>DW is the p-value for testing negative autocorrelation.

Méthodes

Vérification des postulats de validité

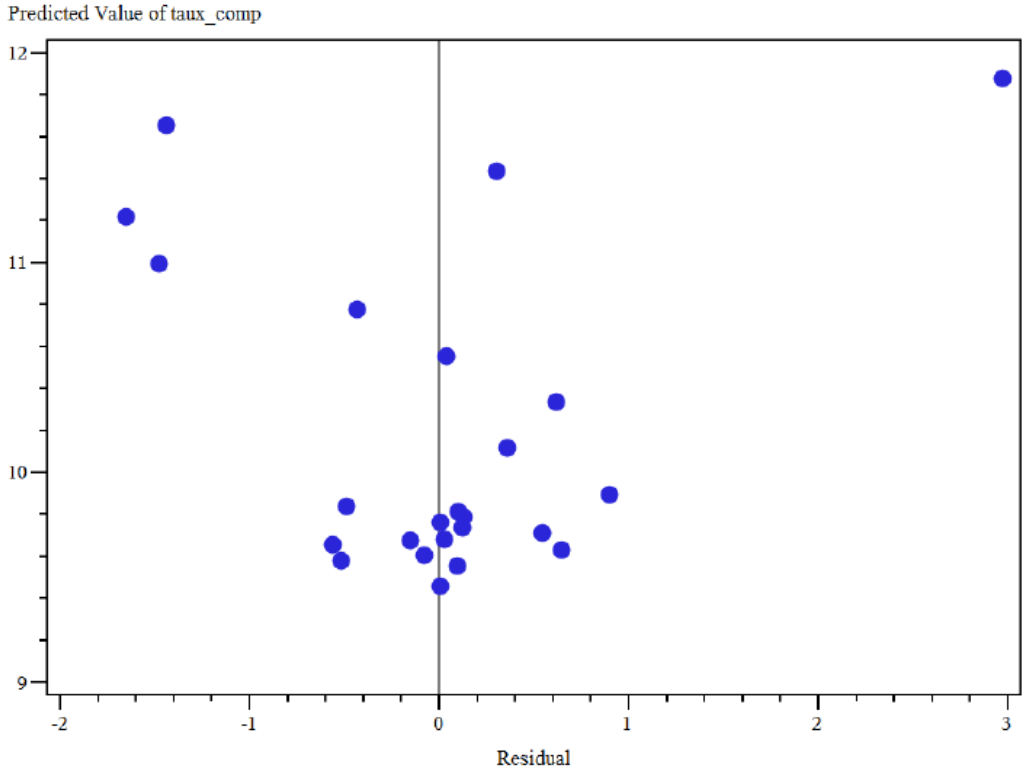
1. Autocorrélation
   - Test de Durbin-Watson
2. Homoscédasticité des variances
   - Évaluation visuelle : résidus vs. valeurs prédites

```
/*plot rstudent.*obs.;
plot predicted.*residual.;*/
output out=postulats predicted=predites residual=residus;
run;
```

Méthodes

Vérification des postulats de validité

1. Autocorrélation
   - Test de Durbin-Watson
2. Homoscédasticité des variances
   - Évaluation visuelle : résidus vs. valeurs prédites

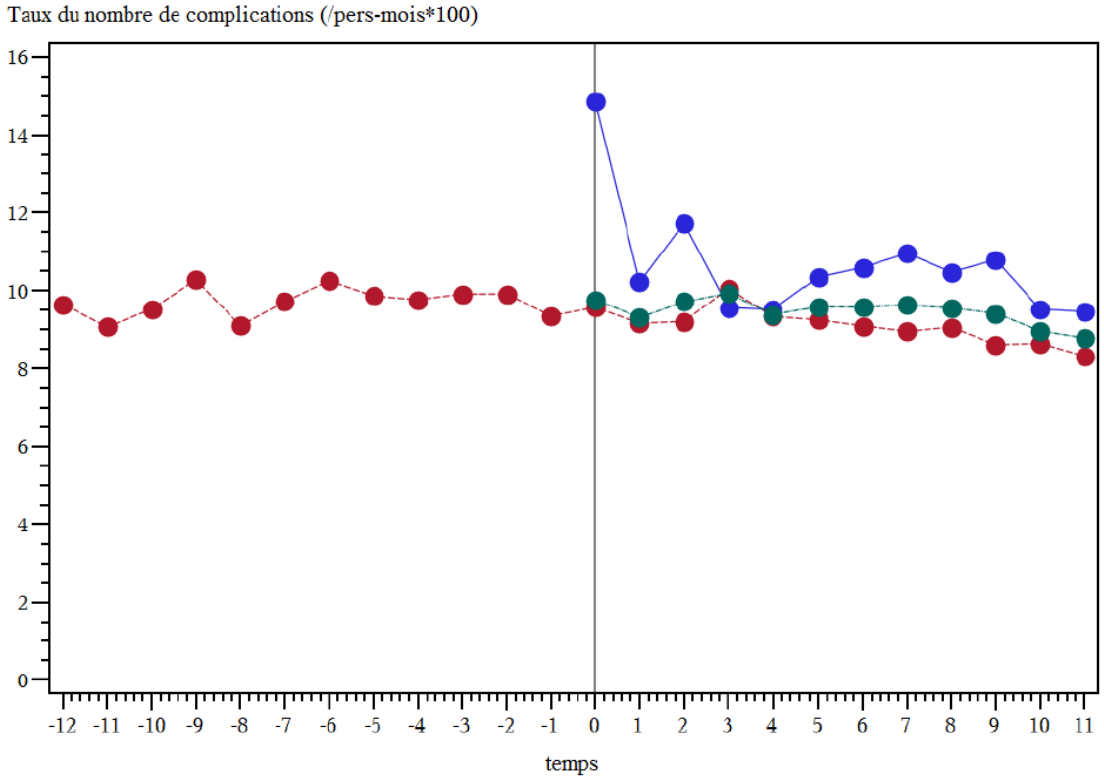


Institut national de santé publique Québec

Méthodes

Vérification des postulats de validité

1. Autocorrélation
   - Test de Durbin-Watson
2. Homoscédasticité des variances
   - Évaluation visuelle : résidus vs. valeurs prédites
3. Saisonnalité
   - Évaluation visuelle



Discussion

Limites :

- Manque de données cliniques
- Pas de suivi longitudinal individuel
- Contrôlé par rapport à la tendance précédant l'arrivée des génériques mais pas pour les caractéristiques des sujets

Forces :

- Fiabilité des fichiers médico-administratifs
- Minimisation du biais de sélection
- Séries chronologiques reconnues pour mesurer l'impact d'une mesure au niveau national

Wilchesky M et al., J Clin Epidemiol., 2004
Tamblyn R et al., J Clin Epidemiol., 1995
Lambert L et al., Can J Cardiol., 2012

Conclusion

Chez les utilisateurs des génériques,
une **augmentation des hospitalisations et des consultations à l'urgence** a été observée immédiatement suite à la commercialisation de **trois antihypertenseurs génériques**.

!

Institut national de santé publique Québec

INSPQ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

Centre d'expertise et de référence

MERCI!

BiESP BUREAU D'INFORMATION ET D'ÉTUDES EN SANTÉ DES POPULATIONS

Institut national de santé publique Québec