



La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 48 - JUILLET 2022

LE CHIFFRE DU MOIS

32

C'est le nombre
d'actions recommandées
à l'issue des Rencontres
européennes 2022
de l'INCA.

Les cent cinquante experts internationaux mobilisés ont décliné ces actions autour de [cinq thématiques](#) :

- **prévention**
- **cancer et emploi**
- cancers **pédiatriques**
- **coopération internationale**
- cancers de **mauvais pronostic**.

S'agissant de ce dernier point, deux axes ont été priorités.

1. **favoriser la recherche et l'innovation**

Parmi les actions identifiées :

- proposer un appel à projet « High risk High gain » au niveau européen, notamment sur les mécanismes innés de résistance aux traitements
- mettre en place des essais cliniques et des essais comparatifs, et assurer le financement d'essais cliniques européens, y compris dans des sous-populations à signature génomique particulière.

2. **accélérer les parcours de soins**

Parmi les dispositions : définir un cadre d'échange européen et des objectifs communs pour un accès précoce aux thérapies innovantes.

Ceci fait écho à la publication du plan européen l'an dernier ([GaLIEN 40](#)). En février 2022, a été adopté le [texte](#) rapporté par le Pr Véronique Trillet-Lenoir sur **le renforcement de l'Europe dans la lutte contre le cancer** – vers une stratégie globale et coordonnée.

Rédacteur : Pr Jean-Louis Cazin

DONNES DE VIE REELLE

Données de vie réelle, de quoi parle-t-on ?

Le terme « **données de vie réelle** » ou « **données de vraie vie** » (real-world data en anglais, RWD) désigne des données observationnelles : elles sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient et non dans un cadre expérimental tel que celui des essais cliniques par exemple. Elles reflètent donc *a priori* la pratique courante. Elles représentent un enjeu majeur pour l'évaluation de la qualité des soins et la régulation du système de santé.

La question de l'utilisation des données de vie réelle à des fins de recherche s'est largement développée dans les dernières années de par l'accès possible à de nombreuses sources de données, certaines de très grande dimension (big data), et en raison du développement technologique de l'intelligence artificielle.

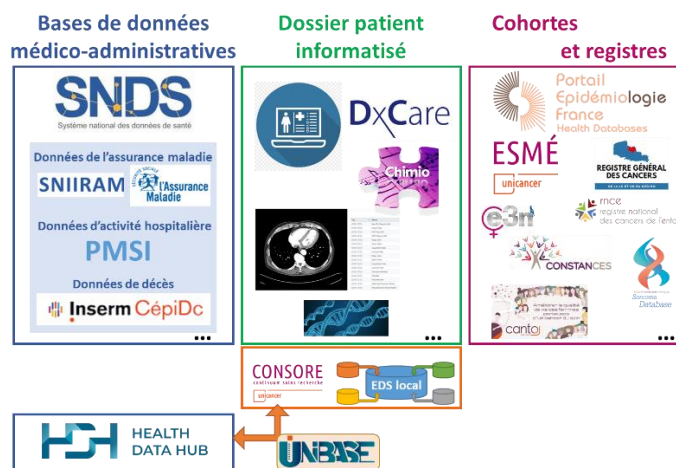
Quelles sont les sources de données ?

Les sources sont aujourd'hui multiples. Les systèmes de santé modernes produisent en effet d'énormes quantités de données de santé auxquelles s'ajoutent des données générées en dehors de ces systèmes, à l'occasion de multiples activités humaines (réseaux sociaux, objets connectés d'auto-mesure, applications en ligne...).

Une des premières sources est l'entrepôt de données du **Système National des Données de Santé** (SNDS, <https://www.snds.gouv.fr/SNDS>). Il s'agit d'un entrepôt de données médico-administratives pseudonymisées unique en Europe, couvrant l'ensemble de la population française et contenant l'ensemble des soins présentés au remboursement. Créé en 2016 dans la continuité d'un entrepôt précédent, il permet de chaîner les données de l'assurance maladie (base SNIIRAM), les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information des hôpitaux et autres établissements de santé (PMSI, outil visant à décrire de façon synthétique et standardisée l'activité médicale des établissements de santé et reposant sur l'enregistrement de données médico-administratives normalisées dans un recueil standard d'information), ainsi que les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'INSERM). Les données du SNDS sont de plus en plus exploitées à des fins de recherche.

Le SNDS est par ailleurs au cœur du **Health Data Hub** créé en 2019 (HDH, <https://www.health-data-hub.fr>).

Une autre source de données de vie réelle est représentée par les **registres** et les **cohortes** qui sont très nombreux en France, répertoriées par le portail Épidémiologie-France (<https://epidemiologie-france.aviesan.fr>). Pour la cancérologie, citons les cohortes du programme **ESMÉ** (Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique), initiative lancée par Unicancer en 2014, reposant sur la volonté de mettre en commun les données de vie réelle récoltées par les centres de lutte contre le cancer et d'autres établissements hospitaliers (CHU et CHG) (<https://recherche.unicancer.fr/fr/programmes/esme/>). A ce jour, trois plateformes ESMÉ ont déjà été constituées portant sur les cancers du sein métastatiques, les cancers avancés du poumon et les cancers avancés de l'ovaire. Elles comptabilisent actuellement plus de 78 000 patients au total. Si certaines données sont récupérées automatiquement (bases « séjour » et « traitement », alimentées respectivement par le PMSI et les données de dispensation par la pharmacie), les données d'ESMÉ reposent en grande partie sur un recueil « manuel » de données spécifiques par des attachés de recherche clinique (base « patient »), qui fait l'objet de divers contrôles qualité.



Enfin, le **Dossier Patient Informatisé** (DPI) représente une source fondamentale de données de santé. La structuration des dossiers médicaux pour alimenter automatiquement, au moins partiellement, des bases de données de recherche apparaît comme une voie prometteuse à court terme. En complément, se développent des outils d'analyse et de fouille textuelle. Des projets de création d'**entrepôts de données de santé** (EDS) se développent, consistant à rassembler dans une même base les données issues de systèmes d'information différents (médicament, biologie, imagerie...) et intégrant généralement un outil de fouille textuelle. Citons, au niveau des centres de lutte contre le cancer, l'outil **ConSoRe** (Continuum Soins Recherche) co-développé par Unicancer et un groupe privé (initialement Sword, devenu Coexya), visant à structurer l'information de façon automatique dans les différents centres associés au projet (<https://recherche.unicancer.fr/fr/programmes/consore/>). Présenté initialement comme un moteur de recherche puissant, capable de retrouver des informations disséminées dans le texte de centaines de milliers de dossiers des patients des centres de lutte contre le cancer pour reconstruire l'histoire tumorale de chaque patient, ConSoRe apparaît aujourd'hui comme un élément structurant possible pour le développement d'entrepôts de données de santé plus larges. Il est une pierre angulaire du programme **Unibase** lancé en 2021, en partenariat entre Unicancer et le HDH.

Données de vie réelle et données d'essais cliniques : des données complémentaires

Les données de vie réelle sont complémentaires des données des essais cliniques.

L'**essai clinique randomisé** est le socle de l'evidence-based medicine. Par le contrôle des principaux biais, il reste le gold standard pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement, en établissant de façon directe le lien causal entre l'effet du traitement et l'amélioration de la santé des patients. Cependant, on peut souvent lui reprocher le manque de représentativité de l'échantillon étudié et les conditions artificielles liées à l'expérimentation. De plus, la taille de l'échantillon et l'horizon temporel souvent restreints limitent l'analyse des effets indésirables rares et/ou tardifs. Enfin, dans un certain nombre de situations, l'essai clinique randomisé apparaît infaisable ou contraire à l'éthique.

L'**analyse des données de vie réelle** joue un rôle essentiel dans la surveillance de la sécurité des produits de santé (pharmaco-épidémiologie), comme l'a illustré l'affaire du Mediator® en 2009. Par ailleurs, elles permettent une surveillance de l'usage des traitements en situation de routine, avec évaluation des risques en fonction des conditions d'utilisation. L'évaluation ou la ré-évaluation de l'efficacité et de l'efficacité d'un traitement sur une large population tout-venant est une finalité également importante, même si la démonstration d'efficacité est plus complexe en situation observationnelle. Une attente importante des professionnels de santé concerne les échanges et comparaisons de pratiques pour améliorer la qualité des soins et optimiser les traitements. Ceci rejoint la demande de transparence sur la qualité des soins de la part des patients. Enfin, les données de vie réelle permettent de produire des connaissances pour identifier des facteurs de risque de maladie ou des facteurs pronostiques. La disponibilité et le faible coût des données de vie réelle, ou du moins d'une partie de ces données (bases médico-administratives), représentent un avantage indéniable.

Données de vie réelle : de multiples défis !

L'**intelligence artificielle** permet aujourd'hui d'exploiter mieux les données médicales complexes, y compris les données non structurées. Cependant, l'incertitude demeure sur la puissance de ces nouveaux outils pour produire des données fiables. Beaucoup de travaux sont en cours pour évaluer la **qualité des données** générées. Ce nécessaire travail d'évaluation et d'amélioration de la qualité des données, qu'elles soient cliniques, biologiques ou radiologiques, vient altérer le faible coût et la disponibilité de ces données de vraie vie.

L'**harmonisation** et l'**interopérabilité** des différentes bases de données sont également un enjeu majeur pour pouvoir assurer le chaînage de données provenant de sources multiples, garantir la compréhension des données disponibles et faciliter l'exploitation de ces données par les utilisateurs. Dans cette thématique, le projet **OSIRIS** (GrOupe inter-SIRIC sur le paRtage et l'Intégration des donnéeS clinico-biologiques en cancérologie) se poursuit [Guerin et al., JCO Clin Cancer Inform, 2021] ; initialement destiné aux données cliniques et de génomiques, il est en cours de finalisation pour la radiothérapie et la radiomique en collaboration avec UNITRAD.

Les questions **réglementaires** ne peuvent être ignorées, en particulier dans le contexte du RGPD.

Enfin, de nombreuses questions **méthodologiques** sont à prendre en compte pour contrôler les risques de biais inhérents à la nature observationnelle des données collectées (biais de sélection et de confusion, biais



de temps immortel, biais de mesure et de classification, biais d'attrition et données manquantes,...). Les développements méthodologiques parfois complexes visent à gommer les biais des analyses de données en vie réelle. Ainsi, on peut proposer des méthodes d'inférence causale avec scores de propension, voire émuler un essai clinique à partir des données observationnelles disponibles.

Données de vie réelle au Centre Oscar Lambret

De nombreux professionnels du Centre sont impliqués dans des études de vie réelle, qu'il s'agisse de cliniciens, de membres du service informatique ou de la DRCI.

Ainsi, nous avons réalisé une analyse nationale des variations de pratiques de **reconstruction mammaire** en utilisant le chaînage de données extraites du PMSI, une cartographie nationale de l'indice de désavantage social, et les données de couverture médicale sur le territoire [Regis et al. Breast, 2018, PMID= 30193185].

En collaboration avec l'équipe du CHU de Lille, le Dr Pierre-Yves Cren a réalisé une étude nationale évaluant l'association entre l'administration d'antibiotiques et la survie globale chez les patients traités par **ipilimumab** pour un mélanome, à partir des données du PMSI [Cren et al., Oncoimmunology, 2020, PMID= 33299658].

Plusieurs cliniciens du Centre (Drs Audrey Mailliez, David Pasquier, Laurence Vanlemmens, Eric Leblanc, Raphaëlle Mouttet-Audouard) sont associés aux publications de l'équipe **ESME**, en particulier pour la cohorte ESME-Sein (plus de 20 à ce jour).

L'Unité de Méthodologie et Biostatistique est désormais en charge d'un projet évaluant l'incidence et les facteurs associés au risque de survenue de métastases du système nerveux central chez les patients porteurs d'un **cancer du poumon non à petites cellules** dans un certain nombre de situations cliniques et thérapeutiques (dont l'immunothérapie).

Le Centre Oscar Lambret est promoteur de la base de données observationnelles clinico-biologique nationale **ALTITUDES** dans les tumeurs desmoïdes, qui est en cours d'analyses [Penel et al., CCR, 2022, PMID= 35294527].

La base de données **ImmuCco** visant à collecter de façon prospective les données de patients recevant une immunothérapie vient d'être lancée, intégrant des données structurées directement extraites de DXCare.

Le Centre est impliqué dans le projet **ConSoRe** et participe aux trois projets **Unibase** retenus à l'AMI 2022.

Par ailleurs, l'exploitation des données des parcours de soins et le développement d'une **base clinico-biologique en gynécologie** sont identifiés comme prioritaires pour les mois et années à venir.

Enfin, la réflexion est en cours quant au développement d'un **entrepôt de données de santé**.

Principales références :

Bégaud, B., Polton, D., & von Lennep, F. (2017). Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. Rapp Ministériel, 4.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284524/fr/etudes-en-vie-reelle-pour-l-evaluation-des-medicaments-et-dispositifs-medicaux

<https://professionnels. Roche.fr/pharminlink0/thematiques/pratiques-innovantes/essais-cliniques-innovants-et-donnees-de-vie-reelle-la-revolution-de-intelligence-artificielle.html>

Rédacteurs : Drs Marie-Cécile Le Deley, Claudia Regis

Relecteurs : Drs Maël Barthoulot, David Pasquier, Pierre-Yves Cren

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

Pr D. Allorge (Lille), Pr P. Arnaud (Ajaccio), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille), Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux)

