

Exploitation des Données de Vie Réelle Issues d'un Registre en Oncologie: Comment Identifier les Lignes de Chimiothérapie d'une Cohorte de Patientes Atteintes d'un Cancer Ovarien?

J. Skrzypski*, E. Yon*, V. Chapalain, S. Wiederkehr, R. Gauchoux
ICTA PM, Fontaine Lès Dijon; email: Jeremy.SKRZYPSKI@icta.fr

Introduction

Le cancer de l'ovaire est la 8ème cause de cancer chez la femme (5193 nouveaux cas), et la 4ème cause de mortalité par cancer (3479 décès) pour l'année 2018 en France (INCa, 2019). Le diagnostic du cancer de l'ovaire est souvent tardif, et s'accompagne d'un pronostic souvent défavorable. Les tumeurs ovariennes les plus fréquentes (90 %) sont les tumeurs épithéliales ou adénocarcinomes (Ledermann, 2013). La prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire comprend la chirurgie ± chimiothérapies (sel de platine + taxane ± anti-VEGF). En cas de rechute, le critère clef va être la sensibilité initiale au sel de platine définie comme une rechute plus de 6 mois après la dernière dose de platine. La seconde ligne va alors associer un sel de platine à une autre chimiothérapie ± anti-VEGF ou inhibiteur de PARP en cas de mutations BRCA. En cas de rechute ultérieure, la prise en charge doit favoriser la proposition d'inclusion dans un essai clinique.

De manière générale, la ligne de thérapie est ainsi utilisée pour décrire les régimes de chimiothérapie qu'un patient reçoit pour traiter son cancer. Un changement de ligne de thérapie est généralement initié lorsque le traitement ne parvient plus à contrôler la maladie, qu'il n'est plus toléré par le patient ou lorsque le patient est en rechute.

Toutefois ces changements de lignes de traitement ne sont pas collectés de façon uniforme (ex: nom de traitement, durées/dates, ...), facilement identifiables et extractibles dans les bases de données de vie réelle rétrospectives comme les registres. Par ailleurs, la gestion des patients atteints de cancer est souvent complexe, individualisée par patient, et un traitement peut être modifié pour améliorer la tolérance, même lorsque celui-ci est efficace, ce qui est le cas dans le cancer de l'ovaire.

Objectifs

L'étude princeps avait pour objectif principal de comparer les résultats obtenus lors d'essais cliniques sur un produit de 2^{ème} ligne de traitement visant à traiter le cancer de l'ovaire à ceux observés en vie réelle dans le but d'enrichir les connaissances sur la population atteinte.

Pour ce faire, une 1^{ère} étape consistait à identifier la population cible dans la base de données sur le cancer ovarien en France ; ainsi l'objectif de ce travail est de présenter la **méthode mise en œuvre et l'algorithme développé pour identifier les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithéliale séreux ou endométrioïde** (de haut grade avancé et de novo) et donc **les lignes de traitements successives**.

Méthodes

Source des données

Le registre utilisé a pour objectif de décrire au cours du temps l'évolution de la prise en charge des patients et des stratégies thérapeutiques, dans une approche médico-économique à grande échelle. Cette base de données sur le cancer de l'ovaire est alimentée depuis 2012 à partir de trois sources d'information :

- ✓ la base « patient »: données disponibles dans les dossiers patient informatisés (DPI), incluant des données sur l'histoire médicale antérieure à 2012
- ✓ la base « traitement »: données relatives aux dispensations réalisées par la pharmacie
- ✓ la base « séjour »: données sur les séjours hospitaliers.

Définition de la population cible

- ✓ Patiente adulte au moment du diagnostic primaire de cancer ovarien
- ✓ avec un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade séreux ou endométrioïde avancé de novo (FIGO III-IV)
- ✓ ayant reçu une chimiothérapie de première ligne à base de platine entre le 01/01/2011 et le 31/12/2016 sans aucune rechute ou progression dans les 8 semaines ayant suivi la fin de ce traitement
- ✓ et avec une mutation nocive de la BRCA (mutation pathogène constitutionnelle ou somatique).

Algorithme d'identification des patientes

1. Par **manque d'homogénéité**, prise en compte des **avis d'experts** pour définir les noms de traitements et procédures médicales, les différentes bornes à considérer (ex. dates de traitements, chirurgies) afin de bien qualifier la population d'étude.
2. **Modélisation** par les data managers et statisticiens des lignes types attendues en prenant en compte
 - ✓ les informations relatives aux progressions, aux chirurgies et aux dates de début et fin des différents traitements (chimiothérapie et thérapie ciblées) et
 - ✓ les informations issues des différentes recommandations de prise en charges du cancer de l'ovaire applicables à la date de traitement des patientes incluses (prise en compte d'un **effet de temporalité** lié à l'évolution des pratiques sur la période définie).
3. **Programmation de l'algorithme**, revue des incohérences et ajustements selon les avis des experts médicaux
4. **Analyse d'impact** suite aux modifications apportées notamment sur les tailles des populations d'analyses.
5. **Implémentation des modifications** dans la programmation puis **revalidation** des cas pouvant poser problème.

Résultats

Sur la base d'un échantillon initial de 8 021 patientes présentant un cancer ovarien; un échantillon de 267 patientes correspondant à la population cible a été identifié (Figure 1). Huit itérations entre experts et statisticiens ont été nécessaires afin de valider l'échantillon final d'analyse et donc l'algorithme d'identification des patientes. Il a pu également être mis en évidence que sur ces 267 femmes, 36% avaient eu une seule ligne de traitement, 27% avaient eu 2 lignes de traitement, 16% 3 lignes de traitement et 21% 4 lignes de traitement ou plus (Figure 2).

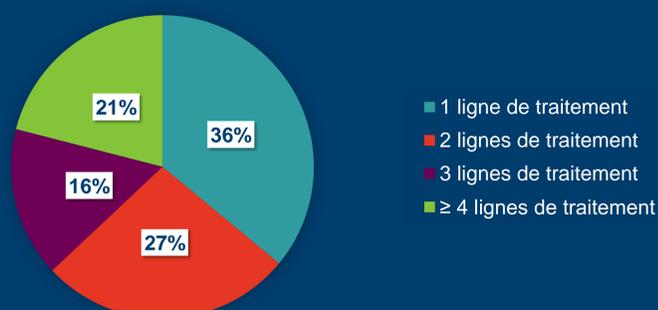


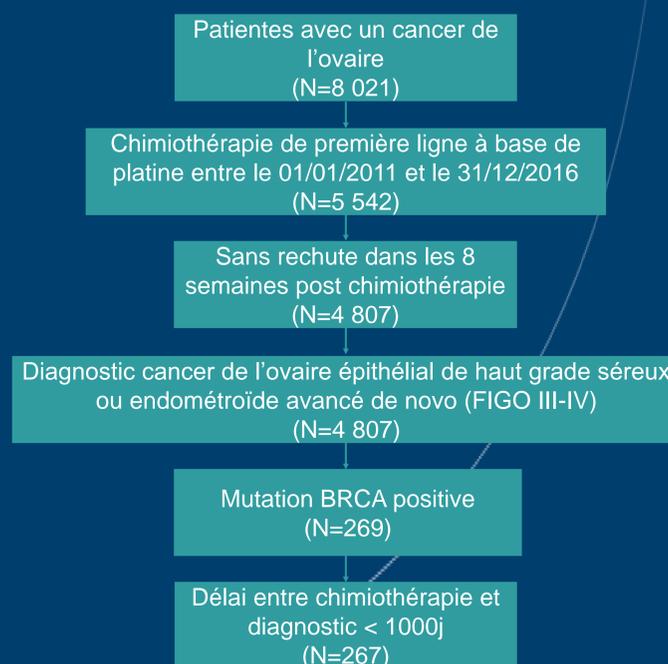
Figure 2: Proportion de patientes par ligne de traitement (N = 267)

Conclusions

L'intérêt de la méthodologie développée repose sur la définition d'une approche systématique prenant en compte la temporalité des recommandations de traitement issues des guidelines et l'enrichissement de l'algorithme par les avis d'experts et statisticiens pour réduire le nombre d'incohérences à chaque analyse.

Le développement de cet algorithme d'identification et de tri des lignes de traitement a ainsi permis la production d'une population homogène consolidée sur un large échantillon de données qu'il aurait été impossible de produire facilement par une méthode non automatisée. Cette algorithme pourra figurer dans l'arsenal d'outils mis à disposition des chercheurs pour de futures études sur ce registre.

Figure 1: Diagramme simplifié de sélection des patientes



Références:
Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 INCA 2019. Ledermann JA, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:v124-v132. [correction in 2018].