



Base de données administratives clinique et biologique : quelles promesses ?

Julien Kirchgerner

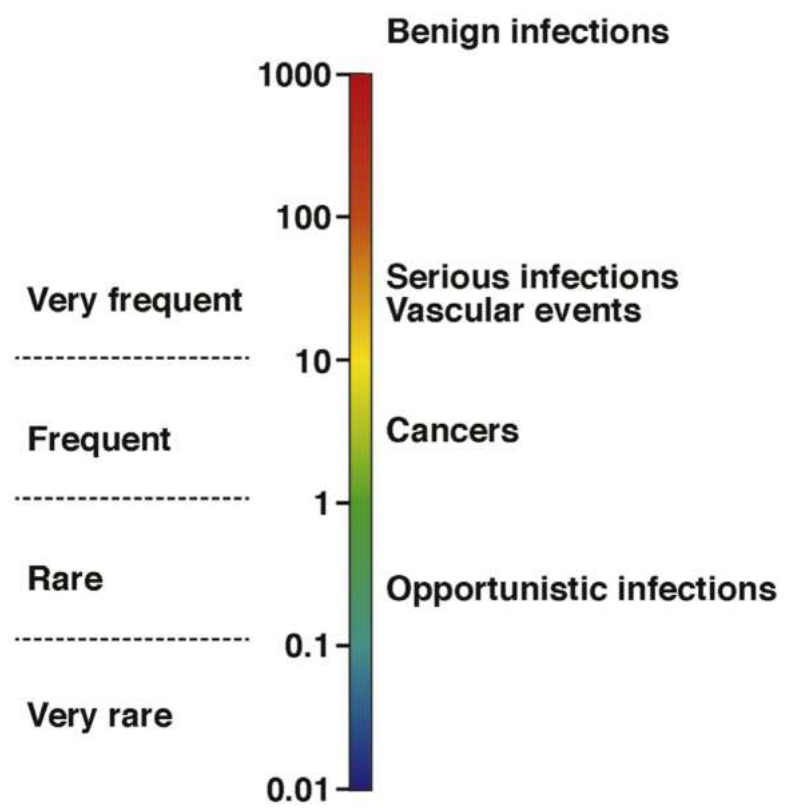
Service de gastroentérologie et nutrition, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris
Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Université





Les essais contrôlés randomisés ne peuvent pas évaluer de façon approprié le risque des principaux effets secondaires dans les MICI

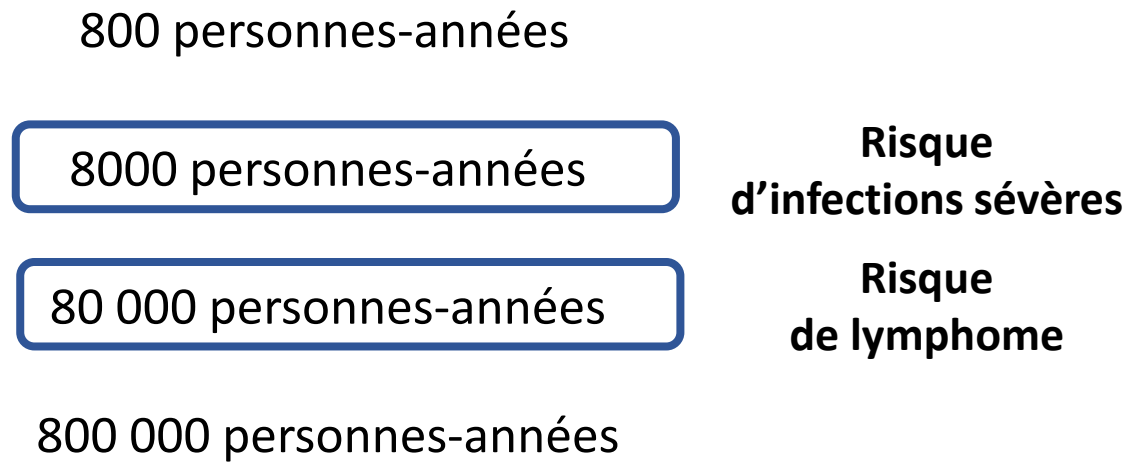
Ordre de grandeur du risque chez les patients atteints de MICI



Nombre d'événements pour 1000 personnes-années
Pourcentage du risque sur une période de 10 ans

Ordre de grandeur de la taille de l'échantillon nécessaire pour

- Atteindre une puissance statistique de **80%**
- Eliminer un surrisque théorique de **1,5 fois**
- Entre 2 groupes de traitements de **taille équivalente**





Certaines questions cliniques importantes ne seront jamais étudiées par une intervention expérimentale

- Absence d'incitation financière

**Golimumab dans
la maladie de Crohn**

- Difficultés de recrutement

**Sous-groupes d'intérêt pour
des essais stratégiques GETAID**

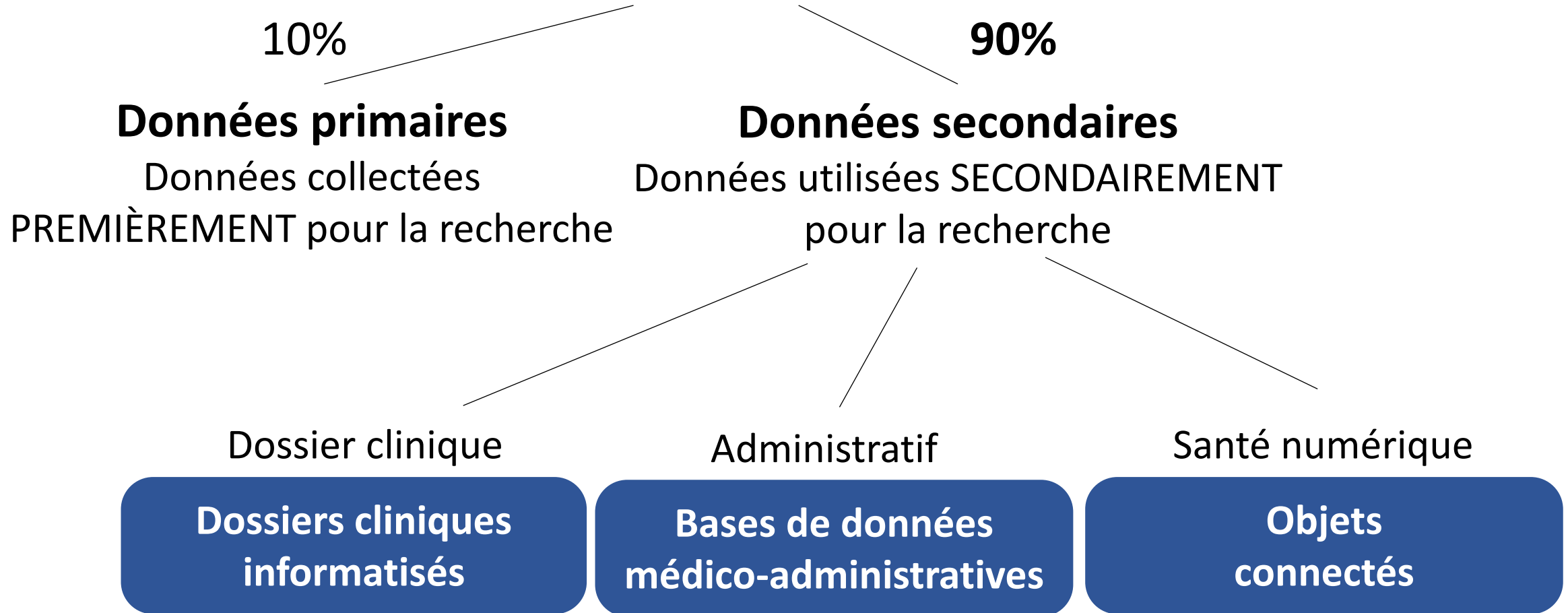
- Questions éthiques

**Antécédent de cancer
Grossesse**



multiples sources de données de vie réelle (*Real-World data*)

Données de vie réelle – Données collectées en dehors d'un essai clinique





**Base de données
médico-administratives**

**Electronic health records
Dossiers cliniques informatisés**

Remboursement d'une
consommation de soins

Recueil

Soins

Région - Pays

Echelle

Structures de soins

Suivi longitudinal
Perdu de vue en cas d'émigration

Suivi

Perdu de vue en cas de
changement de structure de soins

Dictionnaire de variables fermé

**Structure des
données**

Données non structurées
Texte libre

**Pas/peu de coût - Disponibilité immédiate/rapide
Absence de randomisation**



Principales bases de données médico-administratives



- Antériorité
- Nationwide
- Jointure état civil
- Biobanque

Scandinavie



- Taille de population





Est-ce qu'une étude à partir de bases de données médico-administratives peut remplacer un essai contrôlé randomisé?

Etude de risque

Bases de données
médico-administratives

Suivi de

Essai contrôlé
randomisé

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 21, 2008 VOL. 358 NO. 8

Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting
and Risk of Death

Sebastian Schneeweiss, M.D., Sc.D., John D. Seeger, Pharm.D., Dr.P.H., Joan Landon, M.P.H.,
and Alexander M. Walker, M.D., Dr.P.H.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 29, 2008 VOL. 358 NO. 22

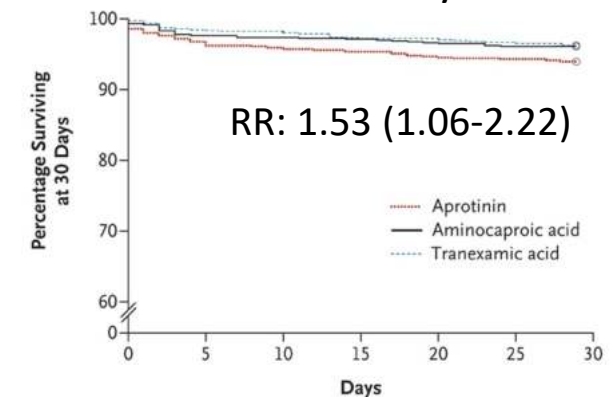
A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues
in High-Risk Cardiac Surgery

Dean A. Fergusson, M.H.A., Ph.D., Paul C. Hébert, M.D., M.H.Sc., C. David Mazer, M.D., Stephen Fremes, M.D.,
Charles MacAdams, M.D., John M. Murkin, M.D., Kevin Teoh, M.D., M.Sc., Peter C. Duke, M.D.,
Ramiro Arellano, M.D., M.Sc., Morris A. Blajchman, M.D., Jean S. Bussières, M.D., Dany Côté, M.D., Jacek Karski, M.D.,
Raymond Martineau, M.D.,* James A. Robblee, M.D., M.B.A., Marc Rodger, M.D., M.Sc., George Wells, Ph.D.,
Jennifer Clinch, M.A., and Roanda Pretorius, M.Sc., for the BART Investigators†

Outcome	Any Amount of Study Drug	
	Unadjusted	Adjusted
In-hospital death from any cause	1.83 (1.70–1.98)	1.64 (1.50–1.78)

relative risk (95% CI)

Mortality





Est-ce qu'une étude à partir de bases de données médico-administratives peut remplacer un essai contrôlé randomisé?

Etude d'efficacité

**Bases de données
médico-administratives**

Suivi de

**Essai contrôlé
randomisé**

ORIGINAL ARTICLE

the **bmj**

Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study

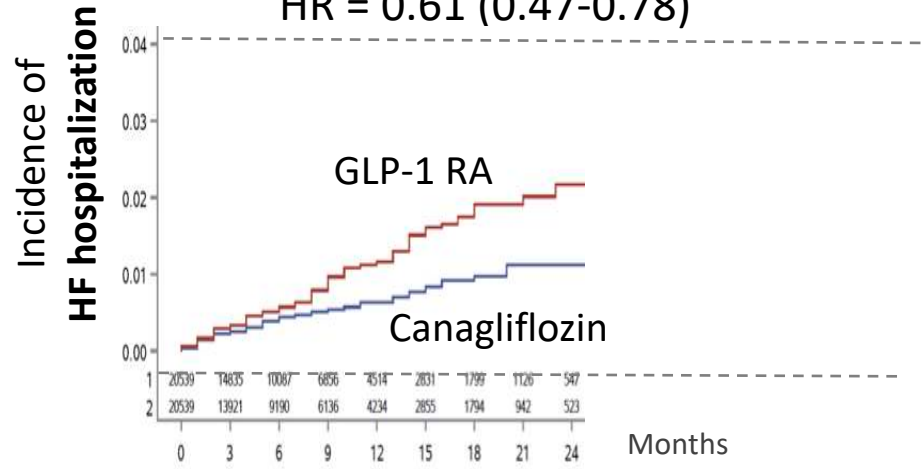
Elisabetta Patorno,¹ Allison B Goldfine,² Sebastian Schneeweiss,¹ Brendan M Everett,³ Robert J Glynn,¹ Jun Liu,¹ Seoyoung C Kim^{1,4}

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

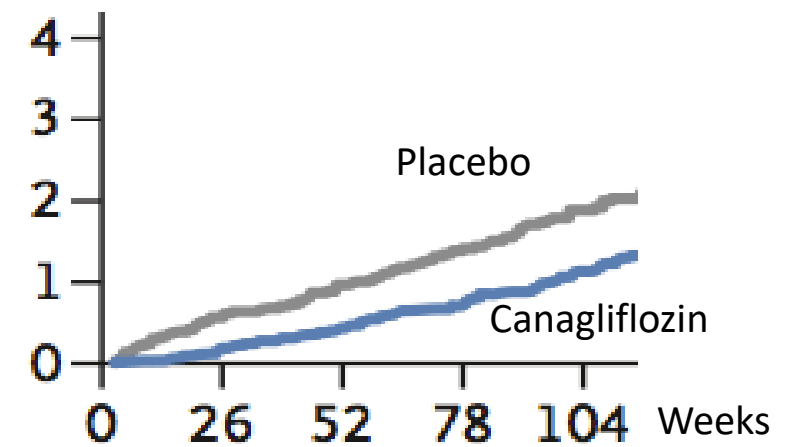
Prevention of heart failure hospitalization

HR = 0.61 (0.47-0.78)



Prevention of heart failure hospitalization

HR = 0.67 (0.52-0.87)





Données de vie réelle de plus en plus requises par les agences réglementaires pour étudier l'efficacité

Médicaments autorisés par la FDA 2019-2021

- 85% des demandes d'autorisation incluait des données de vie réelle quel que soit le motif.
- Mais ces données étaient considérées comme la principale source de données dans 10% des cas seulement.
- Les principales limites identifiées par la FDA étaient d'ordre méthodologique
 - Absence de protocole pré-spécifié
 - Risque de facteurs de confusion résiduel
 - Collecte des données non appropriée

Included NDAs and BLAs	Total <i>n</i> = 136 approvals
Incorporated RWE for any purpose	116 (85%)
Used RWE to provide therapeutic context	83 (61%)
Used RWE to support safety and/or effectiveness	88 (65%)
Safety only	43 (32%)
Effectiveness only	15 (11%)
Safety and effectiveness	30 (22%)



Essai contrôlé randomisé: mesure de calibration pour les études sur données de vie réelle

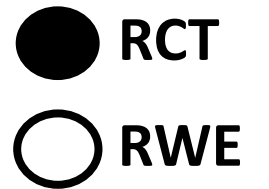
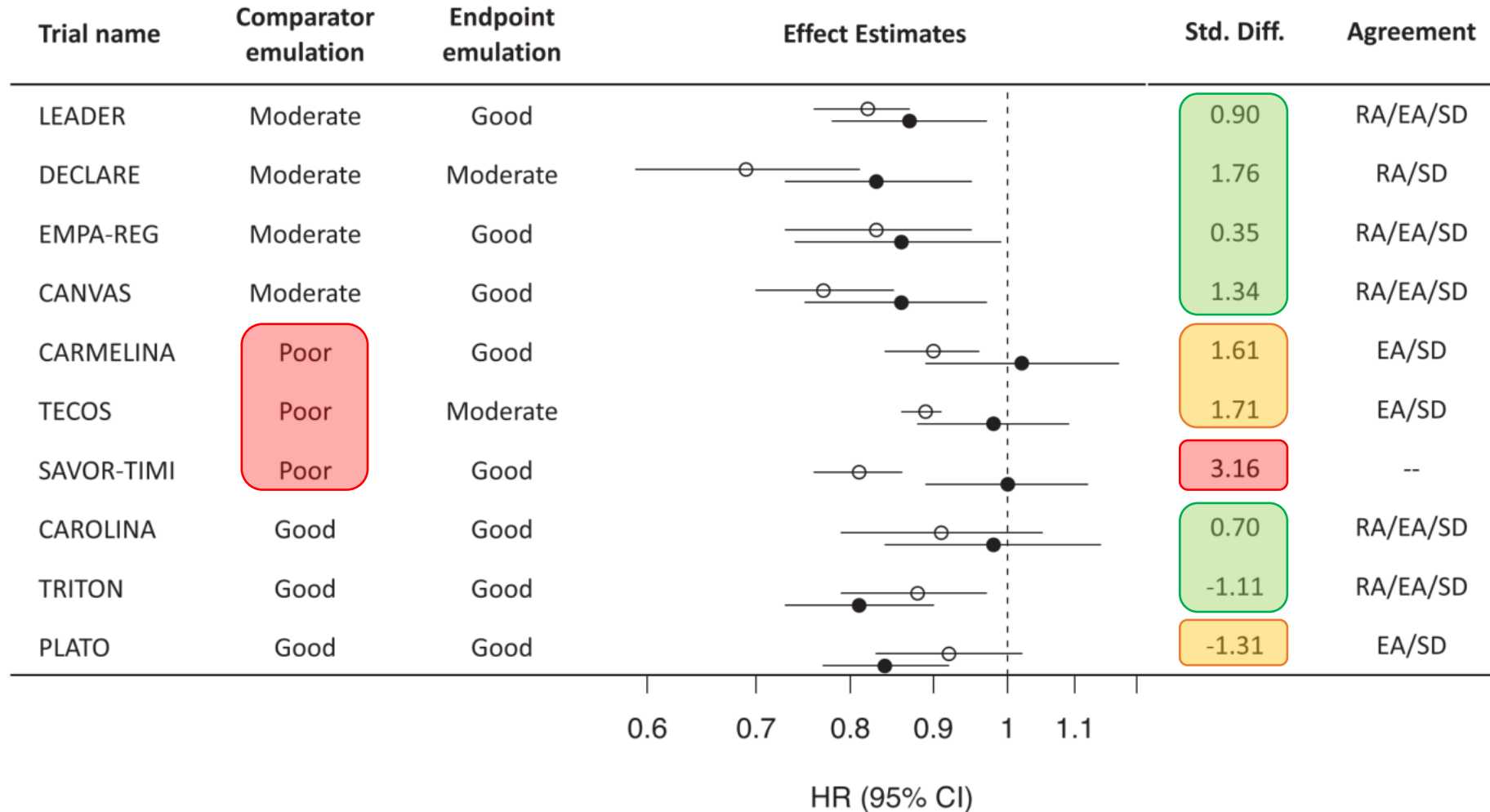
- Postulat
 - L'essai contrôlé randomisé est la meilleure méthode pour la prise en compte des facteurs de confusion et permet l'inférence causale
 - L'essai contrôlé randomisé doit être la méthode à privilégier, mais n'est pas toujours réalisable

- Essai émulé à partir de données de vie réelle
 - Se rapprocher le plus possible du design d'un essai clinique hypothétique répondant à la question de recherche



Nécessité d'avoir des données de vie réelle adaptées

RCT DUPLICATE Project

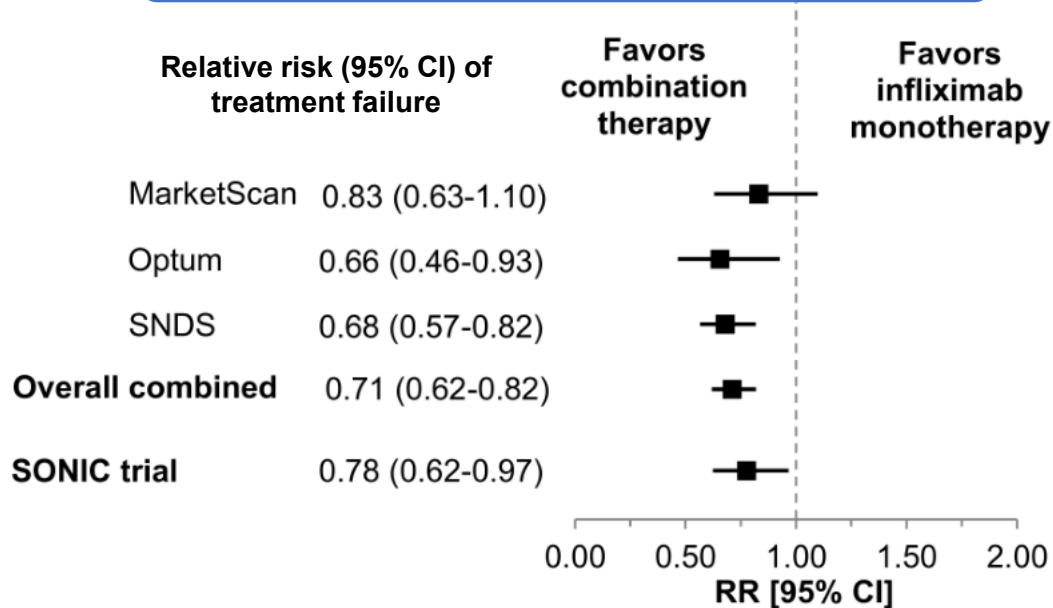


Essais émulés dans les MICI - Réplication de SONIC et SUCCESS à partir de bases de données administratives française et américaines

- Patients naïfs d'anti-TNF et thiopurines initiant la combothérapie ou l'IFX monothérapie
- Echec basé sur

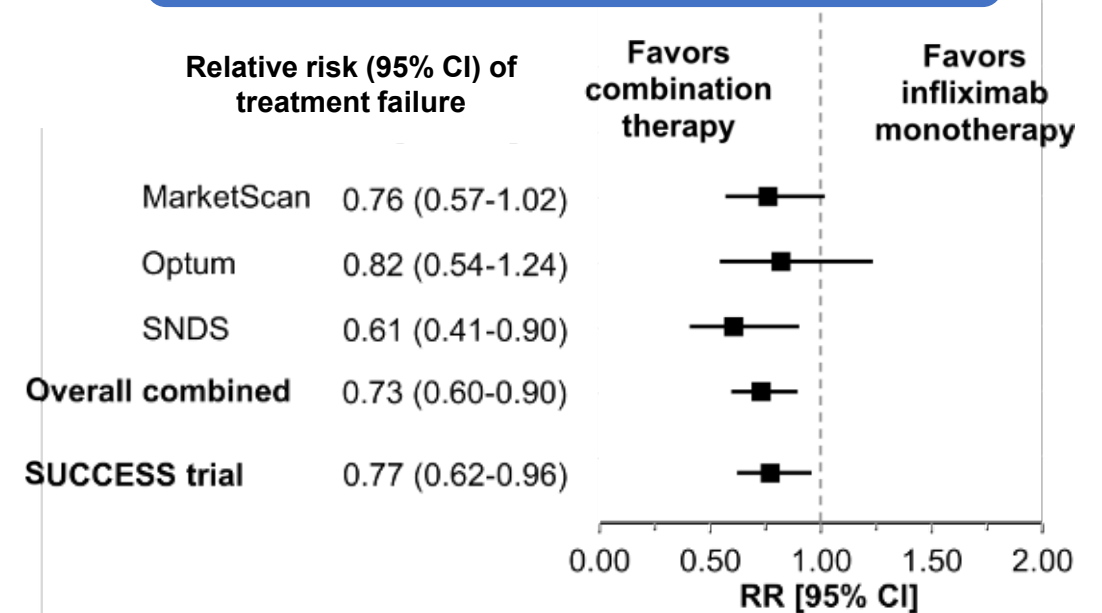
(1) hospitalisation/chirurgie liée à la MICI; (2) switch de traitement; (3) Corticoïdes à S26 (Crohn) / S16 (RCH)

Maladie de Crohn



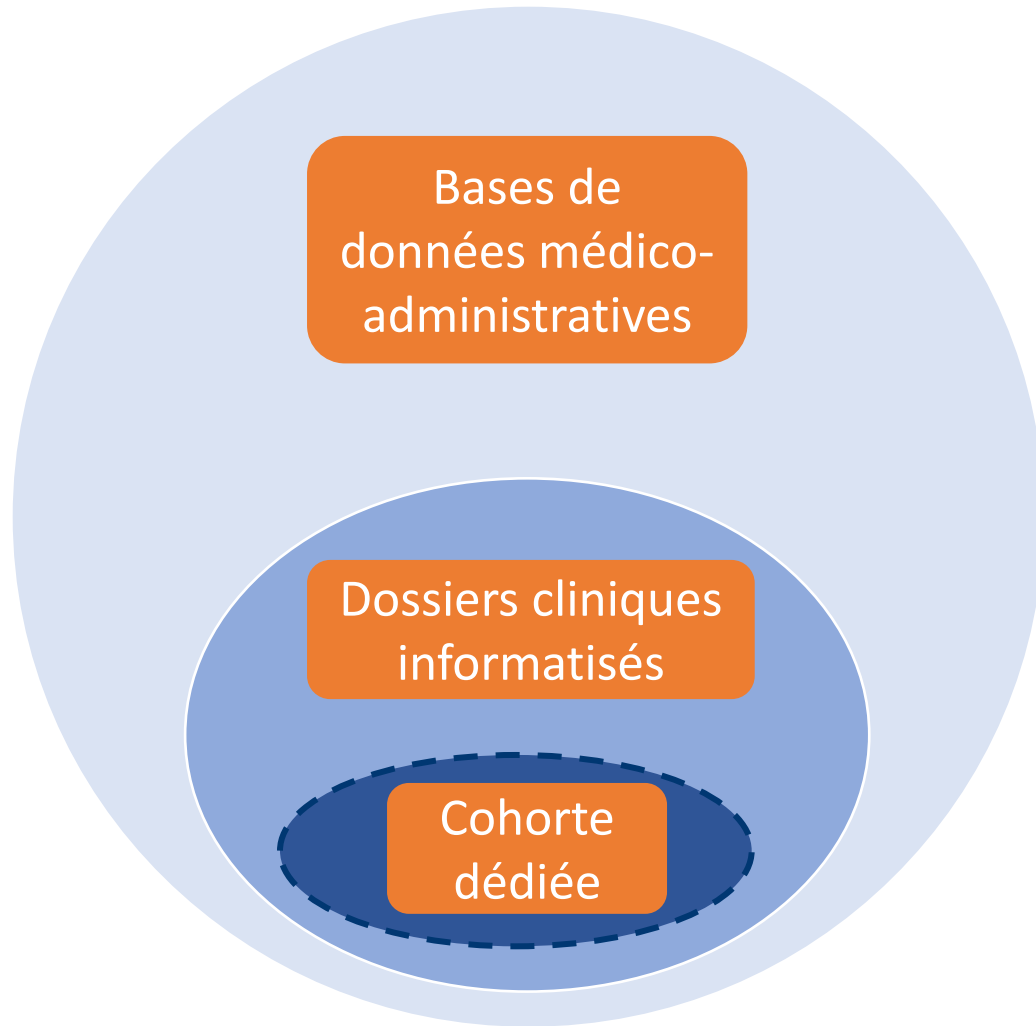
Kirchgesner et al. Clin Pharmacol Ther 2022

Rectocolite hémorragique



Kirchgesner et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2022

Les promesses: répondre aux limites inhérentes aux bases de données médico-administratives



- Suivi plus long pour les patients inclus dans les dossiers cliniques informatisés et cohortes dédiées
- Mesure appropriée des données cliniques et biologiques dans les dossiers cliniques informatisés et cohortes dédiées



Intérêt d'intégrer des données biologiques pour un sous-groupe de sujets

Baseline patient characteristics	Cohort 1 (n=17 667 pairs)	
	Canagliflozin	DPP-4i
Measures of healthcare utilization		
Any hospital stay within previous 30 days	197 (1.1)	181 (1.0)
Any hospital stay during previous 31 to 183 days	696 (3.9)	715 (4.1)
Mean (SD) number of any physician visit	4.4 (3.4)	4.4 (3.4)
Visit to endocrinologist	1968 (11.1)	2065 (11.7)
Visit to cardiologist	1355 (7.7)	1392 (7.9)
Mean (SD) number of distinct prescriptions	9.6 (5.2)	9.6 (5.2)
Laboratory tests		
Patients with HbA1c levels available	6591 (37.3)	6806 (38.5)
Mean (SD) HbA1c (%)	8.8 (1.9)	8.8 (1.9)
Patients with creatinine levels available	7023 (39.8)	7198 (40.7)
Mean (SD) creatinine (mg/dL)	0.9 (0.2)	1.0 (0.3)
Mean (SD) eGFR (mL/min/1.73m ²)	100.4 (18.3)	97.8 (22.2)



Création d'algorithme d'identification pour les variables non recueillies dans les bases de données administratives



- Variables d'intérêt non recueillies dans le champ des MICI
 - Critères cliniques d'efficacité
 - Etendue et phénotype de la maladie
- Création et validation d'algorithmes d'identification de ces paramètres
 - Données de cohorte chaînées comme gold standard
 - Algorithmes
 - Avis d'expert
 - Apprentissage supervisé (machine learning)

Utilisation des bases de données médico-administratives

Etude non-randomisée, non-interventionnelle

- Cohorte
- Cas-témoins
- Cas-croisé

90%

Etude interventionnelle, non-randomisée

- Essai mono-bras avec groupe contrôle externe issu de données de vie réelle

Etude interventionnelle, randomisée

- Essai réalisé à partir de dossiers cliniques informatisés ou données médico-administratives

Recours à des données de vie réelle

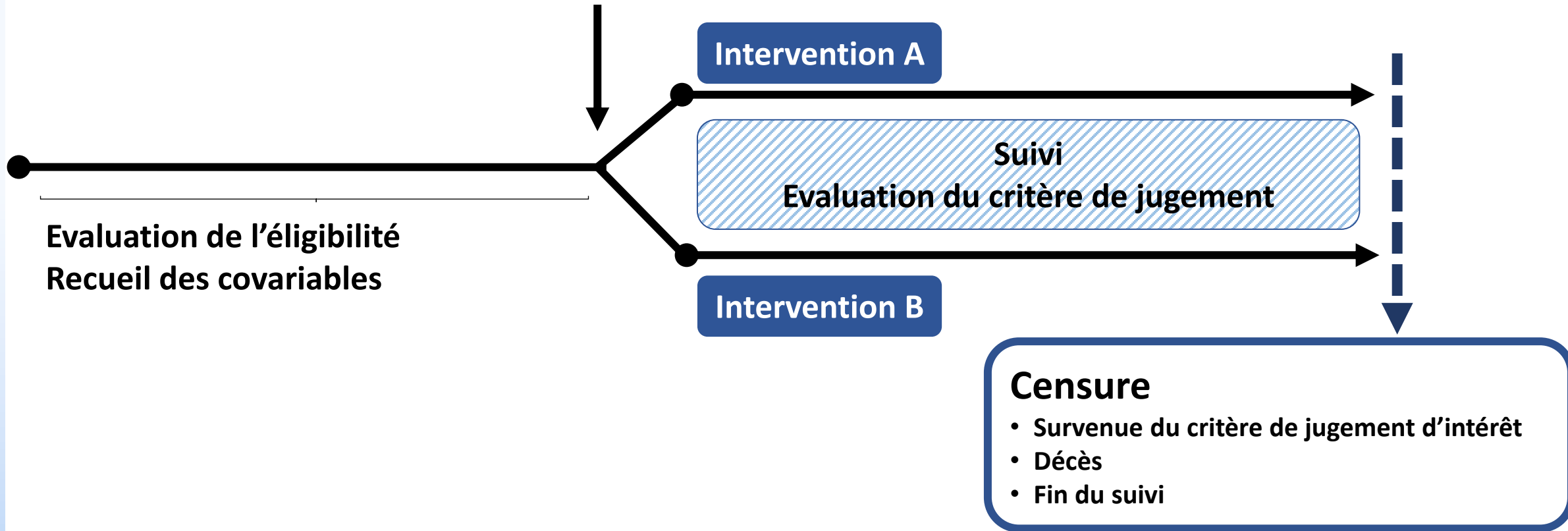


Essais nichés dans les bases de données médico-administratives



SAINT-ANTOINE
IRH Network

Randomisation

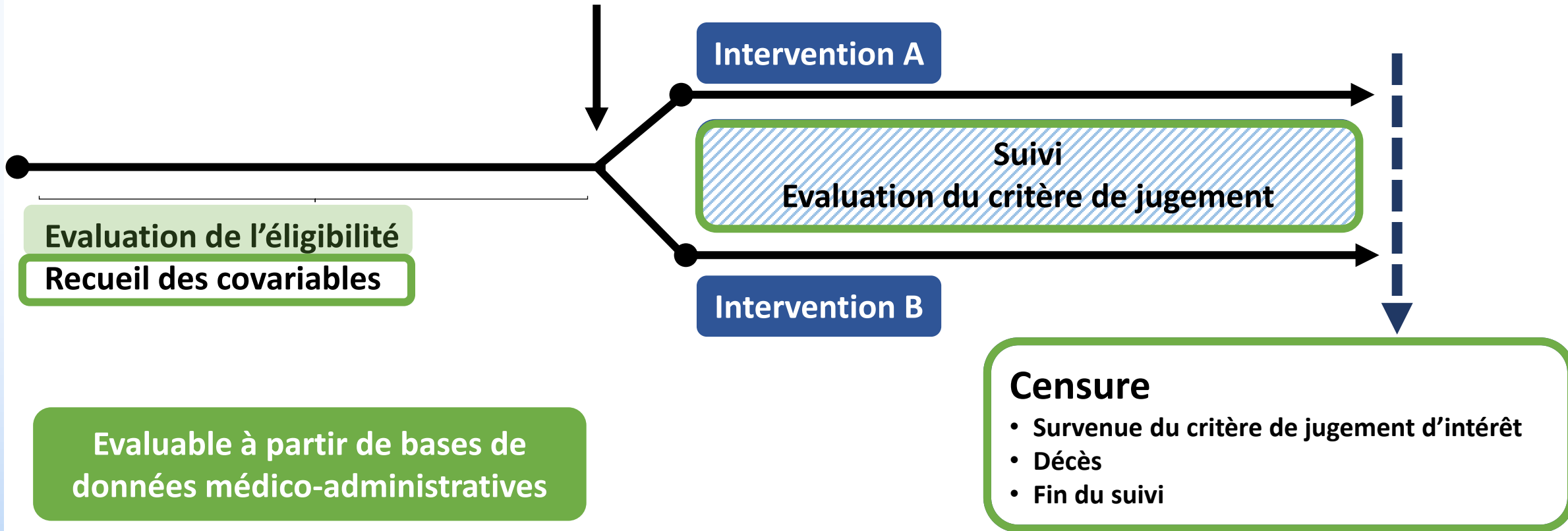




Essais nichés dans les bases de données médico-administratives



Randomisation

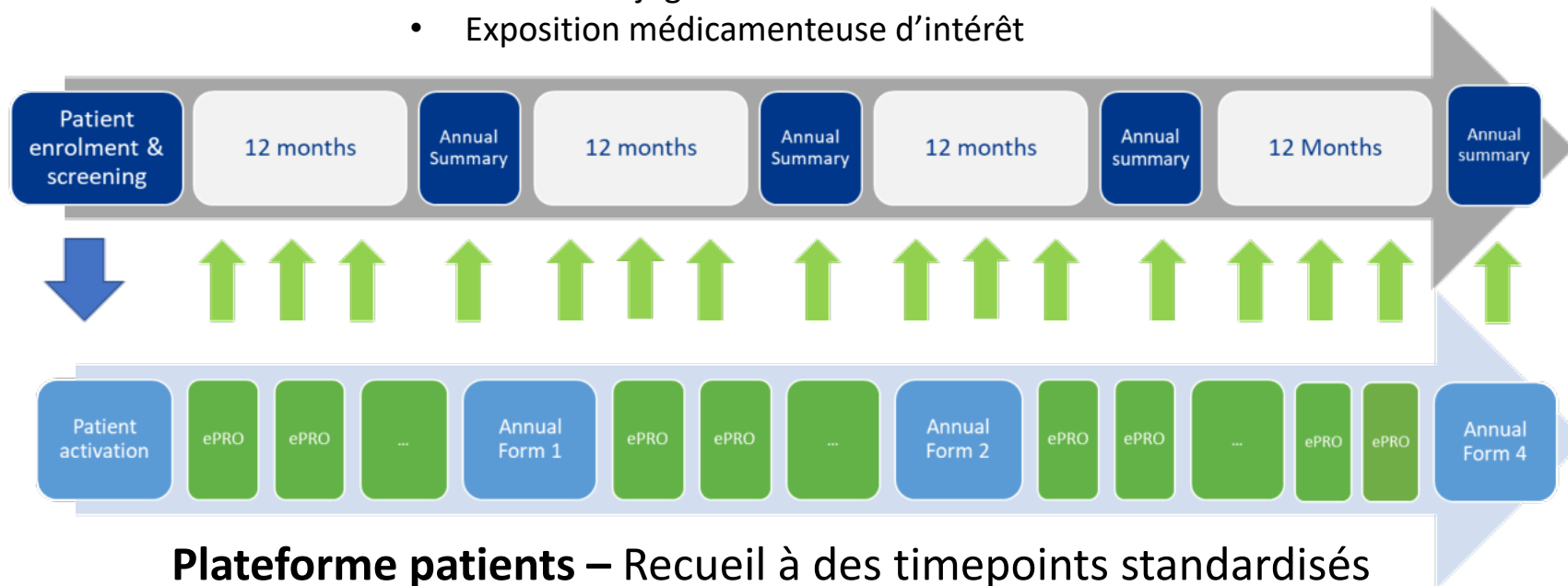




I-CARE 2: une cohorte chaînée au SNDS

Plateforme investigateurs – Validation

- Critères de jugement
- Exposition médicamenteuse d'intérêt



Plateforme patients – Recueil à des timepoints standardisés selon la date d'initiation d'un traitement d'intérêt (M0-M3-Mx)

- PROs/PROMs
- Marqueurs biologiques d'inflammation (CRP, calprotectine fécale)
- Données morphologiques





Conclusions

- Les bases de données médico-administratives sont une source de valeur pour évaluer la balance bénéfice-risque des traitements dans les MICI
- Une méthodologie robuste se calibrant à celle des essais cliniques randomisés et appliquée à des données adaptées permet d'augmenter la confiance dans la validité des résultats
- Le chaînage à d'autres sources de données est une opportunité pour répondre aux limites inhérentes à ces bases de données

I-CARE 2

Démarrage 1^{er} trimestre 2023

250 gastroentérologues incluant sur 3 ans un minimum de 25 patients
initiant une biothérapie ou petite molécule

Faites partie de l'aventure !

