Utilisation des données de vie réelle pour estimer l’effet traitement en cancérologie : émulation du protocole de l’essai randomisé E2100 à partir de la base nationale ESME.

Mots clés : Cancer du sein métastatique ; Efficacité; Données de vie réelle; Émulation d’essai clinique; Biais de confusion.

**A. Antoine1,2,3, D. Pérol\*1, M. Robain4, C. Lasset3,5, Y. Drouet3,5**

1 Département de Biostatistiques, DRCI, Centre Léon Bérard, Lyon.2 Centre de données médicales, Roche Pharma, Boulogne-Billancourt.3 UMR CNRS 5558 LBBE, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne. 4 Direction des data, UNICANCER, Paris. 5 Département Prévention et Santé Publique, Centre Léon Bérard, Lyon.

\*Auteur correspondant [david.perol@lyon.unicancer.fr](mailto:david.perol@lyon.unicancer.fr) (David Pérol)

*Introduction*

L’essai contrôlé randomisé (ECR) constitue le gold standard pour estimer l’effet causal d’un traitement, en garantissant par l’allocation aléatoire et le strict respect du protocole d’étude un contrôle élevé des différents biais. En complémentarité des ECR, les données de vie réelle (DVR) peuvent être intéressantes dans certaines situations, telle que les tumeurs rares ou lorsque la survie globale (OS) n’est pas évaluable en critère principal dans l’ECR. La mise en œuvre d’étude à partir de DVR nécessite cependant un cadre et des méthodes spécifiques afin de contrôler du mieux possible les biais. Parmi ces méthodes, l’émulation d’essai a récemment été proposée par Hernàn et Robins. L’objectif est d’évaluer la faisabilité de l’approche par émulation à partir de DVR, via l’évaluation de l’effet de l’addition du bevacizumab (BVZ) au paclitaxel (P) sur la survie de patientes atteintes de cancer du sein métastatique (CSM) HER2-négatif.

*Méthodes*

L’approche par émulation consiste à appliquer les concepts de design des ECR aux données observationnelles, en définissant sept éléments-clés d’un protocole : (1) les critères d’éligibilité (2) les stratégies thérapeutiques (3) la procédure d’attribution (4) la période de suivi (5) le critère de jugement (6) l’effet causal d’intérêt (intention de traiter/per-protocole) et (7) le plan d’analyse. Ce travail a été basé sur l’étude de phase III E2100 (P+BVZ vs. P), qui démontrait l'amélioration de la survie sans progression lors de l’addition du BVZ au P en première ligne de traitement (L1) dans le CSM HER2-négatif, mais sans bénéfice statistiquement significatif en OS. Nous avons tout d’abord émulé le protocole d’E2100 à partir de la base nationale en vie réelle ESME afin d’estimer l’effet en vie réelle sur l’OS de cette combinaison (P+BVZ) ; les patients présentant les critères d’éligibilité et ayant initié le P ou le BVZ en L1 dans le mois précédent ou les quatre mois suivant le diagnostic ont été inclus. Puis une analyse utilisant des méthodes de contrôle des biais basées sur le score de propension, telles que la pondération inverse aux probabilités d’être traité (IPTW), ou faisant appel à la G-computation, a été réalisée. L’OS était définie comme le temps depuis le t0 (i.e. date minimale où tous les critères d’éligibilité sont respectés pour un patient) jusqu’à la date de décès, la fin du suivi, ou la date des dernières nouvelles.

Par ailleurs, en raison notamment de l’indisponibilité de certains facteurs, le niveau de preuve des études observationnelles peut également être limité par la potentialité d’une confusion résiduelle non mesurée. L’absence de biais résiduel a été appréciée dans le cadre d’analyse de sensibilité telle que l’analyse quantitative de biais (tipping point analysis) ; elle permet de mesurer l’ampleur d’une confusion hypothétique non mesurée requise pour modifier la signification statistique et rendre le résultat de l’étude (effet du PBVZ) non concluant.

*Déclaration d’intérêt*

AA rapporte une bourse doctorale dans le cadre d'un contrat CIFRE (Centre Léon Bérard, UNICANCER, UMR CNRS 5558, Roche).

DP rapporte des honoraires (Laboratoire Roche) en dehors du contexte de ce travail et de la communication qui lui est reliée.

Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.