

Résumé de l'étude, recherche ou évaluation  
(obligatoirement en français – 5 pages maximum)



La clarté, la concision et la précision des informations apportées sont déterminantes pour l'expertise de votre dossier.

Titre (le titre de votre étude sera rendu public)		Analyse des <b>interactions entre comédications / comorbidités et le pronostic</b> sur la cohorte quasi-exhaustive des patientes traitées pour un cancer du sein en France, issue du Système National des Données de Santé (SNDS).
Titre court / acronyme (le titre de votre étude sera rendu public)		COMBICANCER-SEIN
Equipe(s) projet	Nombre d'équipes associées à l'étude, recherche ou évaluation* :	1 équipe : Institut Curie Équipe Fabien REYAL Laboratoire de recherche Résidu Tumoral et Résistance au Traitement (RT2Lab) 26 rue d'Ulm 75005 Paris
	Nom, titre et fonction du responsable de l'équipe coordinatrice :	<b>Pr Fabien REYAL</b> Service de Chirurgie Sénologique Gynécologique et Reconstructrice UMR932 Immunité et Cancer. Laboratoire de recherche Résidu Tumoral et Résistance au Traitement (RT2Lab) Institut Curie 26 rue d'Ulm 75005 Paris fabien.reyal@curie.fr
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation		<p>En 2018, 18,1 millions de nouveaux cas de cancers et 9,6 millions de décès par cancer ont été dénombrés dans le monde, mélanomes exclus [1]. Entre 40% [2] et 70% [3] des patients atteints de cancer ont de plus des pathologies associées au moment du diagnostic (comorbidités). Ces comorbidités peuvent être –ou non - associées à la prise de comédications chroniques pendant la prise en charge du cancer. Certains médicaments ont été associés à une diminution du risque de développer un cancer, du nombre de cas de récurrences et à une amélioration de la survie dans certains types de cancer. L'approche de chimioprévention est un sujet d'intérêt grandissant et le repositionnement des médicaments considéré comme une approche potentielle de prévention du cancer [4]. Le cancer du sein est le premier cancer chez les femmes, avec 2.1 millions de nouveaux cas estimés en 2018 [5]. Plusieurs études ont illustré l'influence des comorbidités/comédications sur 1) le risque de développer un cancer du sein [6], 2) sa présentation clinique et pathologique initiale [7], 3) les traitements reçus [8], 4) l'évolution à long terme [2], [9].</p> <p>=&gt; <b>Nous faisons l'hypothèse que de nombreux médicaments peuvent avoir un effet sur l'histoire naturelle du cancer du sein et peuvent modifier l'efficacité des traitements.</b></p> <p>Notre équipe a démontré que la prise quotidienne de celecoxib pendant la chimiothérapie néo-adjuvante pour un cancer du sein était associée à un sur-risque de rechute et de décès majeur dans certains sous-groupes (Hamy et al, fev 2019, Journal of Clinical Oncology) [10]. Une procédure est en cours, à l'initiative de l'ANSM, auprès de l'EMA (European Medicines Agency), visant à émettre des <b>recommandations contre-indiquant l'utilisation de ce médicament pendant les traitements de tous les cancers, quelle qu'en soit la localisation</b>. Nous avons parallèlement, à partir des données de la Plateforme de Données en Cancérologie de l'Institut National du Cancer (INCa), démontré qu'environ 5% des patients atteints de cancer traité par chimiothérapie sont concernés par la prise de celecoxib. Une différence significative de <b>mortalité</b> (16% contre 10% dans la population de contrôle) confirme l'effet délétère du celecoxib en population générale.</p>

Nous avons également étudié les relations entre les comédications et la réponse au traitement évaluée par la réponse histologique complète. Certaines comédications permettait de doubler le taux de réponse à la chimiothérapie. Des expérimentations animales ont permis de reproduire ces associations [9].

Un projet d'envergure (COMBIMMUNO) visant à valider la robustesse de ces associations sur des bases de données structurées d'essais cliniques nationaux, internationaux, ou des bases des données de vie réelle est actuellement en cours (EORTC 10994/BIG 1-00 n=1856, GeparSixto, GeparSepto n≈1794, PACS-08, PACS-09, n≈1000, données Institut Curie (n=15 000)).

**=> Ces travaux démontrent le potentiel impact (bénéfique ou délétère) des comédications sur la réponse au traitement et l'évolution à long terme dans le cancer du sein. Ils justifient le besoin d'études complémentaires à ce sujet (validation sur des cohortes indépendantes, test sur d'autres molécules...).**

**=>L'objectif du projet COMBICANCER-SEIN est d'étudier les associations comédications/comorbidités/ cancer à une très large échelle, sur l'ensemble de la population française des patients atteints de cancer du sein entre 2007 et 2017, à partir de données de vie réelle issues du Système National des Données de Santé (SNDS).**

En matière de santé, les données de vie réelle représentent une source d'information encore sous-exploitée à l'heure actuelle. En particulier, en France, le **Système National des Données de Santé (SNDS)** réunit des données individualisées **administratives** exhaustives et actualisées de 98% de la population française, les données de remboursement de **dépenses de santé en ville**, les données des **hôpitaux** et les **dates et causes de décès**.

**=> Le nombre de patients qu'elle contient, l'exhaustivité de la population représentée, sa mise à jour quasi en temps réel, l'exploitation du SNDS constitue une opportunité exceptionnelle d'élargir le champ de recherche sur les comédications/comorbidités.**

De nombreux algorithmes d'extraction et d'identification de variables d'intérêt ont été testés en comparaison à des bases de données structurées [11][12], permettant de valider l'utilisation de certaines variables de cette base administrative pour la recherche médicale et scientifique. Concernant le cancer du sein, les données du SNDS contiennent peu d'indicateurs pronostiques, notamment ceux **permettant d'identifier la survenue d'une rechute**.

Notre équipe a récemment analysé la **concordance de certains indicateurs de cancer du sein** sur la base institutionnelle de l'Institut Curie et les données SNDS correspondantes appariées (étude en cours de publication) :

- Un **algorithme permettant l'identification de la survenue de récurrences** a notamment été implémenté et testé sur n=4134 patientes de l'Institut Curie appariées au SNDS. Les excellents résultats obtenus sont présentés ci-dessous :

	Sensibilité	Spécificité
Toute rechute (décès inclus, hors second cancer)	0.88	0.99
Rechute métastatique (décès inclus)	0.94	1

- La **concordance entre les comédications déclarées dans le dossier médical et les médicaments délivrés en pharmacie** a été analysée. Une **sous-déclaration significative de certaines comédications dans les dossiers médicaux des patients** a été observée (omeprazole, esomeprazole...). Les données du SNDS permettent par ailleurs de **détecter des situations supposées d'adhérence infra-optimale au traitement** (quantité délivrée inférieure à la quantité théorique prescrite).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nous avons enfin étudié la concordance entre le <b>sous type histologique</b> de cancer du sein et son approximation par les traitements reçus par les patientes, à partir des données du SNDS. La concordance entre les sous types "approximés" par les traitements dans le SNDS et les sous types "vrais" définis dans la base de l'institut Curie (<math>n=1412</math>) a été avérée dans 86% des cas rencontrés.</li> </ul> <p>⇒ <b>Le SNDS constitue donc la ressource idéale agrégeant l'ensemble des données d'un patient pour évaluer son devenir oncologique en temps réel. Le SNDS offre donc des perspectives majeures dans le champ de l'étude des comédications-comorbidités et leur influence sur le pronostic du cancer du sein.</b></p> <p>[1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," <i>CA. Cancer J. Clin.</i>, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.</p> <p>[2] J. L. Patnaik, T. Byers, C. Diguseppi, T. D. Denberg, and D. Dabelea, "The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer," <i>J. Natl. Cancer Inst.</i>, vol. 103, no. 14, pp. 1101–1111, Jul. 2011.</p> <p>[3] D. G. Powe <i>et al.</i>, "Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival," <i>Oncotarget</i>, vol. 1, no. 7, pp. 628–638, Nov. 2010.</p> <p>[4] "AACR Cancer Prevention Summit." [Online]. Available: <a href="https://www.aacr.org/Research/Research/PAGES/AACR-CANCER-PREVENTION-SUMMIT.ASPX">https://www.aacr.org/Research/Research/PAGES/AACR-CANCER-PREVENTION-SUMMIT.ASPX</a>. [Accessed: 21-Nov-2019].</p> <p>[5] "Cancer today." [Online]. Available: <a href="http://gco.iarc.fr/today/home">http://gco.iarc.fr/today/home</a>. [Accessed: 21-Nov-2019].</p> <p>[6] A. Bergström, P. Pisani, V. Tenet, A. Wolk, and H. O. Adami, "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe," <i>Int. J. Cancer</i>, vol. 91, no. 3, pp. 421–430, Feb. 2001.</p> <p>[7] Y. Cui, M. K. Whiteman, J. A. Flaws, P. Langenberg, K. H. Tkaczuk, and T. L. Bush, "Body mass and stage of breast cancer at diagnosis," <i>Int. J. Cancer</i>, vol. 98, no. 2, pp. 279–283, Mar. 2002.</p> <p>[8] W. J. Louwman <i>et al.</i>, "Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study," <i>Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990</i>, vol. 41, no. 5, pp. 779–785, Mar. 2005.</p> <p>[9] A.-S. H.-P. Fabien Rey, "Comedications influence immune infiltration and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer."</p> <p>[10] A.-S. Hamy <i>et al.</i>, "Celecoxib With Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Might Worsen Outcomes Differentially by COX-2 Expression and ER Status: Exploratory Analysis of the REMAGUS02 Trial," <i>J. Clin. Oncol.</i>, vol. 37, no. 8, pp. 624–635, Jan. 2019.</p> <p>[11] P.-J. Bousquet <i>et al.</i>, "[Using cancer case identification algorithms in medico-administrative databases: Literature review and first results from the REDSIAM Tumors group based on breast, colon, and lung cancer]," <i>Rev. Epidemiol. Sante Publique</i>, vol. 65 Suppl 4, pp. S236–S242, Oct. 2017.</p> <p>[12] "Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM, Méthode générale de la cartographie des pathologies, version G5 (années 2012 à 2016) Mise à jour : 8 mars 2018." .</p>
Objectifs principal et secondaires	<p>L'étude COMBICANCER-SEIN vise à sélectionner des médicaments « candidats » <b>non anti-cancéreux</b> identifiés à partir de l'analyse du Système Nationale de Données de Santé (SNDS) pour leur potentiel <b>thérapeutique</b> anti-tumoral ou leur interaction <b>délétère</b> en combinaison avec les traitements de cancer du sein. L'objectif principal est donc d'analyser les interactions entre comédications / comorbidités et pronostic sur la cohorte quasi-exhaustive de patientes traitées pour un cancer du sein en France.</p> <p>Dans un deuxième temps, et en dehors du paramètre de l'étude COMBICANCER-SEIN, les interactions suggérées pourront être testées expérimentalement par criblage in vitro sur modèles murins xénogreffés avec des tumeurs primaires issues de patients.</p> <p>Les interactions délétères validées expérimentalement feront l'objet <b>d'alertes de pharmacovigilance</b>. Les molécules ou combinaisons de molécules identifiées par l'analyse</p>

	statistique et la validation expérimentale comme apportant un <b>bénéfice</b> sur le pronostic pourraient être testées dans le cadre du <b>repositionnement de médicaments</b> . Des essais cliniques de repositionnement de ces molécules non anti-cancéreuses pourraient être envisagés en monothérapie ou en combinaison avec des traitements anti-cancéreux correspondants aux standards de traitement.
Préciser en quelques lignes la justification d'intérêt public de l'étude, la recherche ou l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avec 400 000 nouveaux cas par an en France, le cancer est un réel enjeu de <b>santé publique</b>. Il est la première cause de mortalité (163 602 décès par an / 567 078). Le <b>coût des traitements</b> s'alourdit de manière très rapide (14.7 milliards remboursement CNAM en 2016), et il représente la pathologie la plus coûteuse par patient (coût patient avec cancer : 11 500 euros /an <i>versus</i> patient avec diabète : 2 500 euros / an).</li> <li>○ Alors que le nombre de patients atteints de cancer, souffrant de <b>comorbidités</b> et ayant recours à des <b>comédications</b> augmente, ces populations sont <b>largement sous-représentées dans les essais cliniques</b>. L'utilisation de données de vie réelle pour effectuer des recherches sur cette population paraît une alternative pertinente.</li> <li>○ Certains médicaments non anticancéreux peuvent <b>potentialiser les traitements oncologiques</b>. Ces molécules seraient des compléments idéaux, <b>peu onéreuses</b>, peu pourvoyeuses d'effets secondaires. Le repositionnement de ces médicaments déjà développés constitue une voie de recherche potentiellement efficace en comparaison au développement de nouvelles molécules.</li> <li>○ A l'inverse, l'identification de molécules ou combinaisons de molécules aux effets <b>délétères</b> permettrait d'émettre des alertes de pharmacovigilance.</li> </ul>
Type d'étude (cohorte rétrospective, cas témoin...)	Étude rétrospective
Population concernée (critères d'inclusion et de non inclusion)	<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientes de sexe féminin âgées de plus de 18 ans au moment du diagnostic bénéficiaires du Régime Générale (RG) ou Section Locale Mutualiste (SLM)</li> <li>- Patientes diagnostiquées et traitées pour un cancer du sein incident (in situ ou invasif) entre 2007 et 2017.</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientes âgées de moins de 18 ans au moment du diagnostic.</li> <li>- Hommes</li> <li>- Patientes atteintes d'un cancer du sein non incident, métastatique d'emblée ou avec un cancer concomitant. Le cancer du sein est dit métastatique d'emblée si des métastases sont identifiées dans les 6 premiers mois après le diagnostic.</li> </ul>
Taille de la population d'étude	On estime la cohorte à environ 45,000 patientes par an, soit <b>450,000 patientes</b> au total.
Information individuelle des patients prévue	<input type="checkbox"/> Oui (la fournir) <input type="checkbox"/> Non demande de dérogation (à justifier dans le protocole) <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné car données du SNDS exclusivement
Si demande de dérogation à l'information des patients, expliquer ci-contre en quelques mots et détailler la justification dans le protocole	S'agissant d'une étude mobilisant uniquement les données du SNDS, aucune information individuelle ne sera possible. Les personnes concernées sont informées de l'existence du SNDS et de la réutilisation possible de leurs données dans les conditions prévues à l'article 111 du décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi Informatique & Libertés. Le Health Data Hub assurera une information collective sur le projet et ses résultats.
Origine des données de santé à caractère personnel (source(s) utilisées)	<p>Système National des Données de Santé (SNDS) : La CNAM consolide et pseudonymise (avec les fonctions FOIN1 et FOIN2) les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Données de l'Assurance Maladie (consommations de soins en ville et en établissement remontées dans le SNIIRAM depuis 2006)</li> <li>- Données hospitalières du PMSI issues de l'ATIH et depuis 2006</li> <li>- Données sur les causes médicales de décès du CépiDC-Inserm, de la période 2013-2015 à la date d'aujourd'hui.</li> </ul>

Mode de recueil des données à caractère personnel (papier, électronique...) et lieu d'hébergement de la base de données**	Non Applicable
Méthode et critères d'appariement le cas échéant	Non Applicable
Circuit des données à caractère personnel et modalité de protection de leur confidentialité***	<p>L'extraction de la <b>cohorte SNDS-SEIN</b> (étape 1), à savoir les données du SNDS relatives aux femmes de plus de 18 ans ayant eu un cancer du sein incident non métastatique d'emblée entre 2007 et 2017 et sans cancer concomitant, est effectué par la CNAM pour répondre au besoin de l'étude.</p> <p>L'extraction du SNDS est ensuite transmise au Health Data Hub via un réseau dédié, permettant un transfert privé (hors Internet) et sécurisé des données. Les données sont stockées et traitées dans un espace projet sécurisé du Health Data Hub, accessibles aux personnes habilitées seulement. Elles seront conservées pendant 5 ans : 2 ans pour la réalisation de l'étude, 3 ans pour la publication des résultats, puis elles seront supprimées définitivement.</p>
Principales variables et méthode d'analyse des données	<p><u>Principales variables :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Démographiques</b> : Âge, département de résidence.</li> <li>○ <b>Anatomopathologiques</b> : sous-type inféré (voir la définition ci-dessous).</li> <li>○ <b>Thérapeutiques</b> : Chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie (date, type et centre de traitement).</li> <li>○ <b>Comédications</b> : codes ATC et date du retrait en pharmacie. Ne sont conservés que les traitements pris au cours de 6 mois précédant la date de diagnostic, dans le souci d'isoler les comédications chroniques.</li> <li>○ <b>Comorbidités</b> : score de Charlson si précisé<sup>18</sup> et codes diagnostic CIM-10. Les comorbidités sont regroupées selon la cartographie établie par la CNAMTS<sup>16</sup> : 13 grandes catégories non exclusives de pathologies correspondant à 56 groupes non exclusifs).</li> <li>○ <b>Effets secondaires des traitements</b> : date et type de toxicités au cours de la chimiothérapie</li> <li>○ <b>Evolution cancérologique</b> : date des récurrences loco-régionales, récurrences métastatiques, décès liés au cancer, décès liés à d'autres causes.</li> </ul> <p>Les associations entre le pronostic et les caractéristiques patientes/tumeurs/traitements seront analysées par un <b>modèle de cox</b>. Les comédications seront testées molécules par molécules puis par grande classe anatomique ATC. Des estimateurs doublement robustes (TMLE) seront employés afin de pallier une éventuelle mauvaise spécification du modèle de pondération (IPW) ou du modèle d'analyse.</p> <p>L'usage de méthodes <b>d'apprentissage non supervisé</b> (clustering, réductions de dimension) permettra d'extraire des motifs caractéristiques des profils et parcours patients, créant ainsi des groupes de patients distincts (ou « <i>clusters</i>»). Les différences dans le nombre et le type de comorbidités, la prise de comédications et le pronostic du cancer du sein pour chaque <i>cluster</i> sera étudié. Cela permettra notamment d'identifier des groupes de comédications et d'approfondir l'étude de survie multivariée en prenant en compte les interactions probables entre les molécules.</p>
Calendrier et organisation de l'étude, recherche ou évaluation****	<p><b>Durée totale : 5 ans</b></p> <p>Obtention des autorisations d'accès et de traitement : 4 mois</p> <p>Création de la cohorte SNDS-Sein : 3 mois</p> <p>Annotations clinico-biologiques : 6 mois</p> <p>Analyses statistiques : 9 mois</p> <p>Documentation de la base : 2 mois</p> <p>Valorisation des résultats et publication : 36 mois</p>
Transparence des résultats (Indiquer si une communication des résultats est prévue et, si oui, par quels moyens et dans quel délai)*****	Les résultats de ces travaux feront l'objet de publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture et de communications dans les congrès appropriés.

*\* Détailler dans le protocole, pour chaque équipe, le nom et fonction des personnes participant à l'étude*

*\*\* Joindre le cas échéant en fin de protocole le(s) supports utilisé(s) pour le recueil des données à caractère personnel*

*\*\*\* Attribution d'un code individuel : préciser la structure alphanumérique du code (par exemple : nom du centre numéro d'ordre), utilisation d'une ou plusieurs tables de correspondance (conservation dans les centres investigateurs ou centralisation), localisation de ces tables et durée de conservation..., sécurisation des échanges.*

*\*\*\*\* Si plusieurs équipes sont associées à l'étude, recherche ou évaluation, précisez le rôle de chacune.*

*\*\*\*\*\* S'agissant du SNDS, la publication des résultats est une obligation légale. Indiquer alors si un délai de publication est demandé dans le cas d'un besoin de confidentialité justifié.*