

La pandémie de COVID-19 a été un catalyseur mettant en lumière la pertinence, l'utilité et le caractère indispensable des analyses fédérées pour la surveillance et l'évaluation du médicament en Europe.



ABSTRACT

INTRODUCTION

La globalisation de la surveillance et de l'évaluation des technologies de santé a conduit à la mise en place de réseaux de recherche nationaux et internationaux ainsi que de nouvelles méthodologies de recherche dites fédérées pour répondre aux problématiques de santé publique. Ce poster vise à présenter ces nouvelles approches, les acteurs en présence avec l'exemple illustratif de leurs apports lors de la pandémie de COVID-19.

MÉTHODE

- Sous l'impulsion d'acteurs politiques, réglementaires ou de collaboration public-privé, des **réseaux de recherche et consortia** se sont organisés en Europe pour promouvoir la recherche en vie réelle.
- Au vu de la réglementation Européenne de protection des données, ces réseaux s'appuient sur des **approches « distribuées »** pour conduire des analyses fédérées selon **3 principales stratégies** à partir d'un protocole et d'un plan d'analyse commun, les analyses sont conduites (cf Figure) :
 - ✓ A) au niveau local sur les données brutes
 - ✓ B) à partir d'un modèle commun de données (CDM) général
 - ✓ C) à partir d'un CDM spécifique à l'étude
- Les résultats générés localement sont ensuite agrégés par un centre coordinateur.

RESULTATS

- En mai 2020, le **projet ACCESS** (The vACCine covid-19 monitoring readinESS) financé par l'EMA s'est appuyé sur **VAC4EU** pour préparer la surveillance en vie réelle des vaccins contre la COVID-19 en estimant les **taux d'incidence de base de 37 événements indésirables d'intérêt** particulier dans **10 pays d'Europe avant l'arrivée des vaccins COVID-19** sur le marché, afin de contextualiser de potentiels futurs signaux de sécurité.
- A l'initiative de l'EMA, les partenaires VAC4EU ont également conduit une **étude de surveillance active pan-européenne** de vaccinés contre la COVID-19 (étude EVANESCO en France), une étude d'évaluation du risque de survenue de myocardites et de péricardites post-vaccination et de l'impact des médicaments utilisés pour traiter la COVID-19 pendant la grossesse.
- La communauté **OHDSI**, lors d'un Study-a-thon, a mené une étude sur le **profil de sécurité de l'hydroxychloroquine** seule et en combinaison avec l'azithromycine sur **14 bases de données**. De nombreuses études de **caractérisation des patients COVID-19** ont été conduites dont une incluant **> 4,5 millions de patients**.
- Suite à la mise sur le marché des vaccins COVID-19, les industriels du médicament ont également eu recours à des approches fédérées pour conduire des études de sécurité demandée par l'EMA, en particulier via VAC4EU.

CONCLUSION

Plusieurs consortia et réseaux de recherche existent en Europe, chacun contribuant de manière **complémentaire** et nécessaire à la génération de preuves pour une évaluation robuste des médicaments. La pandémie de COVID-19 a été un catalyseur mettant en lumière la pertinence, l'utilité et le caractère indispensable des analyses fédérées pour la surveillance et l'évaluation du médicament. **L'encouragement de ces stratégies facilitera une prise de décision la plus éclairée possible, au bénéfice des patients.**

*Thurin NH, Carcaillon-Bentata L, Droz-Perroteau C. Apport des analyses fédérées de pharmaco-épidémiologie pour la surveillance et l'évaluation du médicament en Europe. La Lettre du Pharmacologue, N°1 / mars 2023.

Déclaration d'intérêt
Les auteurs sont chercheurs au sein de l'équipe INSERM CIC-P1401 (Bordeaux PharmacoEpi), plateforme de recherche de l'Université de Bordeaux, qui réalise des études financées par des partenaires publics et privés, dans le respect du code de conduite de l'ENCePP.

Apport des analyses fédérées de pharmaco-épidémiologie pour la surveillance et l'évaluation du médicament en Europe

Nicolas Thurin^{1*}, Régis Lassalle¹, Laure Carcaillon-Bentata¹, Patrick Blin¹, Cécile Droz-Perroteau¹

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC-P 1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Consortia et réseaux de recherche



Consortium constitué de 11 universités et instituts experts, tous centres ENCePP, menant des projets de recherche multi-pays



Association Vaccine Monitoring Collaboration for Europe visant à faciliter la recherche autour des vaccins



Groupe Observational Health Data Sciences and Informatics soutenant la conduite d'analyses fédérées

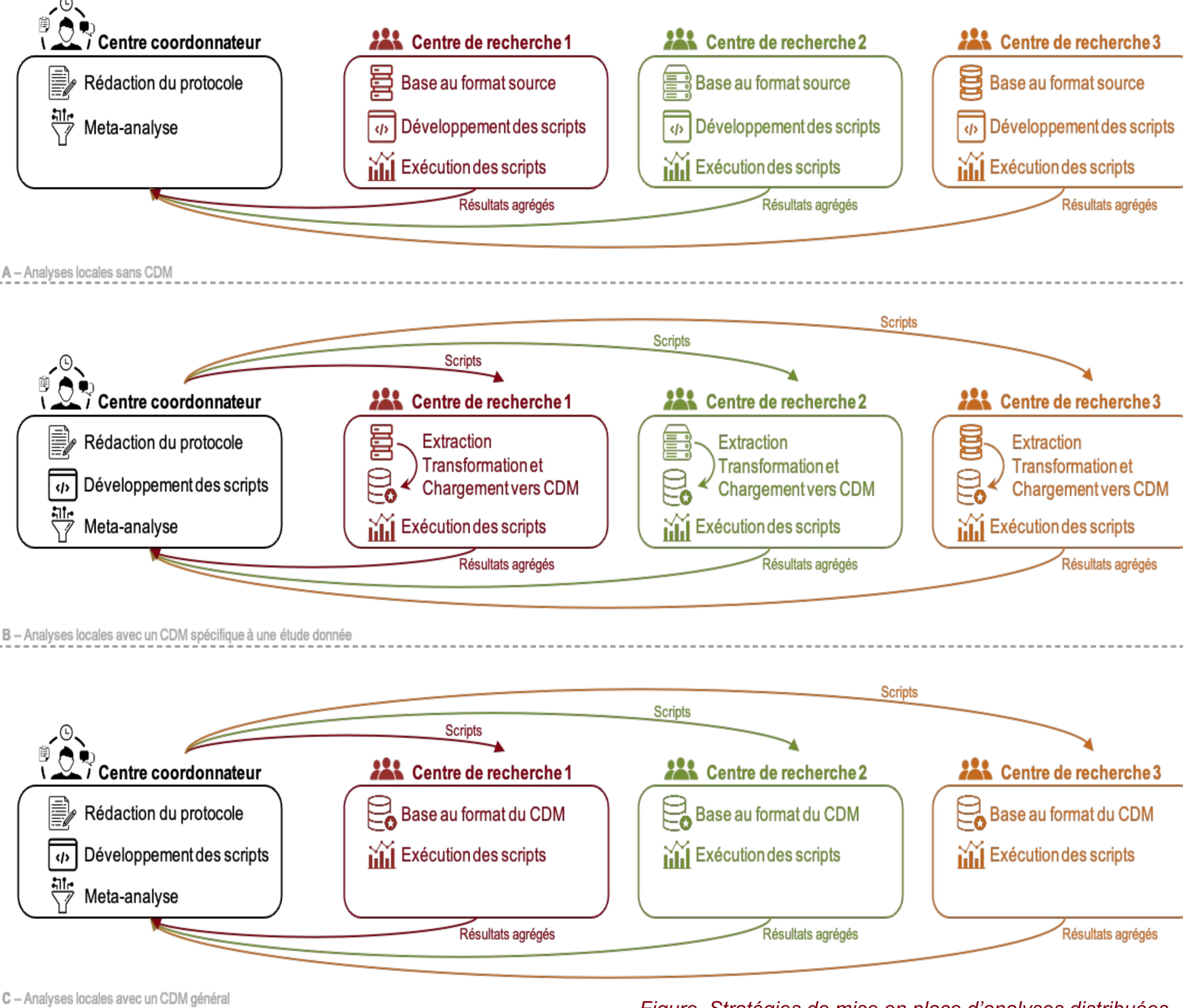


Réseau fédéré promu par l'EMA Data Analysis and RealWorld Interrogation Network visant à améliorer la prise de décision éclairée tout au long du cycle de vie des médicaments

Stratégie de conduite d'études fédérées

- En Europe, la réglementation autour de la protection des données est stricte et limite la mise en place d'analyses "centrales" où des données individuelles seraient extraites de bases locales, puis transférées à un centre unique pour analyse. Les approches dites "distribuées" sont généralement préférées avec plusieurs stratégies pouvant être implémentées
- La mise en place d'études fédérées s'appuyant sur plusieurs bases de données pour constituer un faisceau de preuves comporte **plusieurs défis** tels que
 - ✓ l'interopérabilité
 - ✓ la transparence
 - ✓ la réglementation en matière de protection des données
 - ✓ la facilité et la rapidité d'exécution des analyses

- Toutes s'appuient sur la **rédaction d'un protocole et d'un plan d'analyses commun**, ainsi que sur la **centralisation des résultats** agrégés générés localement par un centre coordinateur qui en conduit la méta-analyse.
- Différentes approches existent pour ces analyses "distribuées"** selon le recours ou non à un CDM (cf Figure)
 - ✓ **CDM = modèle standardisé** de base de données permettant d'organiser les données provenant de bases hétérogènes selon une même structure, voire selon de mêmes terminologies.
 - ✓ Processus d'extraction, de transformation et de chargement de ces données = **Extract Transform Load (ETL)** des bases sources vers le CDM encadré par un certain nombre de conventions à suivre afin de permettre l'exécution de potentiels scripts d'analyse communs au sein de ces différentes bases.



A. Analyses locales sans CDM

- Données : extraites et gérées localement selon les habitudes des différents centres de recherche
- Aucun CDM n'est utilisé
- Programmes d'analyses : développés localement par chaque centre
- Résultats : remontés au centre coordinateur qui les compile
- Ce modèle demande un investissement mineur des centres participants au regard de leurs activités habituelles. Cependant, il peut y avoir des disparités dans la manière dont les analyses sont programmées

B. Analyses locales avec un CDM spécifique à une étude donnée

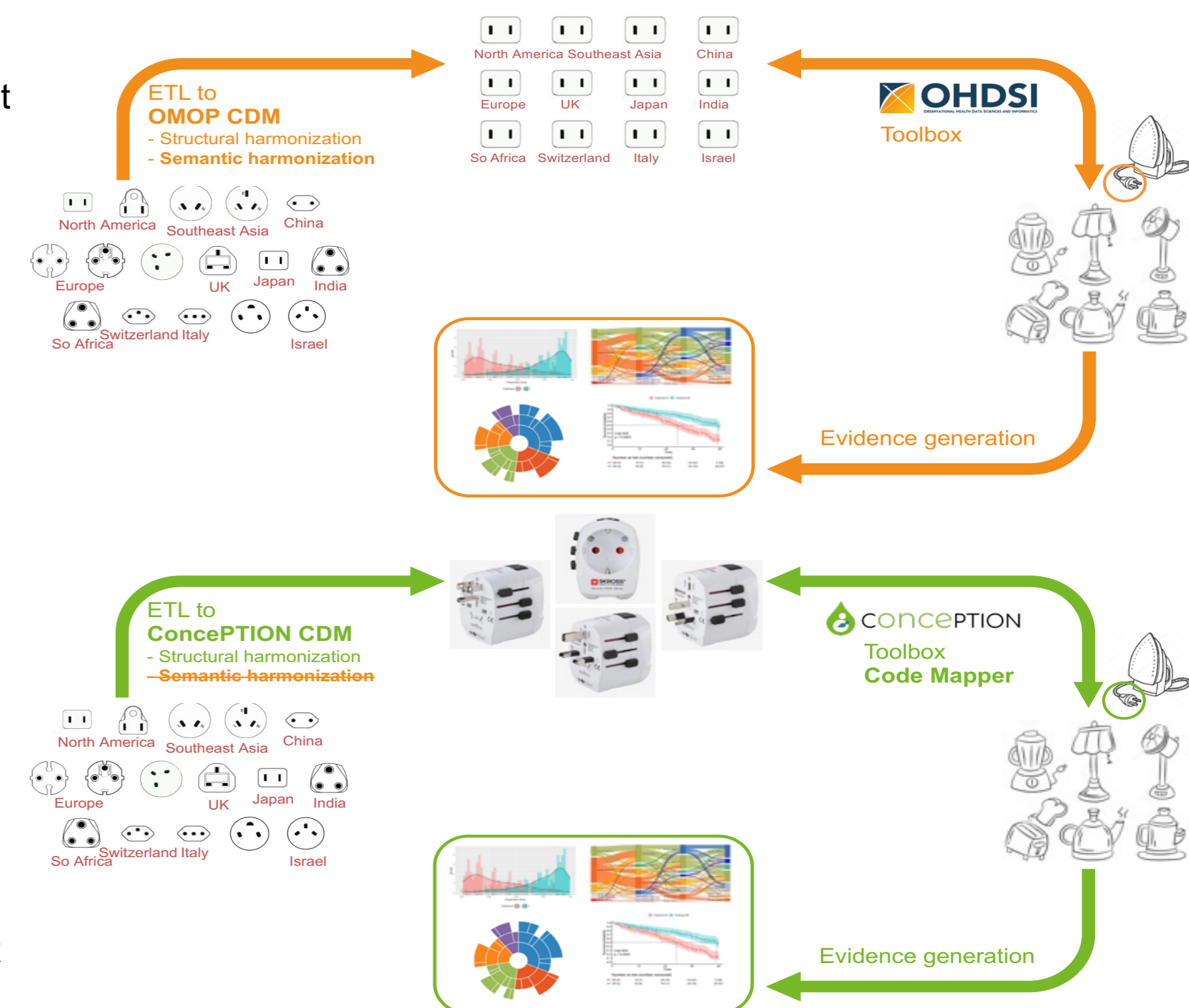
- Données : pour chaque étude, elles sont extraites localement
- CDM : le processus d'ETL est appliqué pour les charger dans le CDM convenu
- Scripts d'analyse : développés centralement, exécutés localement
- Résultats : remontés au centre coordinateur qui les compile
- Cette approche permet de mutualiser le développement des scripts d'analyse. En revanche, elle requiert que chaque centre participant mette en œuvre les étapes nécessaires à la conversion de ces données vers le CDM convenu, pour chaque nouvelle étude

C. Analyses locales avec un CDM général

- Données / CDM : chaque centre participant maintient dans le temps une copie de toute sa base de données convertie au format du CDM. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à l'ETL des données préalablement à chaque étude
- Scripts d'analyse : développés centralement, exécutés localement
- Résultats : remontés au centre coordinateur qui les compile
- Cette approche ne peut être mise en œuvre que si l'on détient le jeu de données complet. Elle nécessite en outre la maintenance de 2 bases de données (celle d'origine et celle convertie), mais permet la mise en œuvre rapide des scripts d'analyse communs.

Exemples de CDM

- L'harmonisation des bases en vue de leur chargement dans un CDM s'appuie sur 2 étapes
 - ✓ **harmonisation syntaxique** (ou structurale) = alignement de la structure de la base source vers celle du CDM (structuration tables, noms variables, clés de jointure...)
 - ✓ **l'harmonisation sémantique** : souvent + complexe, consiste à "traduire" vocabulaires / ontologies utilisés dans la base source vers les vocabulaires identifiés comme standards au sein du CDM
- Pour chaque transformation d'une base source vers un CDM, la conception et la mise en place de l'ETL = travail complexe faisant appel à différentes expertises
 - ✓ compétences techniques
 - ✓ connaissances poussées des bases sources et du CDM de destination indispensables
 - ✓ expertise médicale spécialisée nécessaire pour les alignements sémantiques si ceux-ci n'ont pas été conduits auparavant
- La qualité de la conversion au CDM doit être évaluée et la base convertie maintenue
- OMOP CDM**
 - En Europe, depuis 2017, le Consortium European Health Data & Evidence Network (EHDEN), projet IMI, a accompagné **> 140 bases de données dans 26 pays** dans la conversion de plus de **500 millions d'enregistrements au format OMOP**.
 - richesse du CDM d'OMOP mais outil complexe à mettre en œuvre et à maintenir, limitant la portée de son utilisation dans le cadre d'une stratégie d'analyses locales avec un CDM spécifique à une étude donnée, stratégie privilégiée par de nombreux chercheurs travaillant sur des extractions de bases de données médico-administratives nationales.
- ConcePTION CDM**
 - En 2019, le projet ConcePTION (*Building an ecosystem for better monitoring and communicating safety of medicines use in pregnancy and breast feeding: validated and regulatory endorsed workflows for fast, optimised evidence generation*) a été financé par l'IMI afin de réduire l'incertitude autour de la sécurité de l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Un réseau fédéré de **21 sources de données** a été mis en place en Europe : l'impossibilité financière de supporter leur conversion en un CDM impliquant une harmonisation syntaxique et sémantique, tel que OMOP, a conduit au développement du CDM ConcePTION ne nécessitant pas la traduction et l'alignement de l'ensemble des vocabulaires locaux vers des vocabulaires standards.
 - l'absence d'harmonisation sémantique préalable permet de conserver la granularité de l'information contenue dans le codage original ; cependant, elle implique que les requêtes à exécuter dans les analyses distribuées soient adaptées à l'ensemble des systèmes de codage utilisés dans les sources de données participantes. Cette flexibilité a permis de convertir 13 sources entre mai 2020 et juin 2021 et de contribuer avec succès à des études internationales répondant aux besoins de la pandémie de Covid-19, tels que certains projets coordonnés par VAC4EU.



Colloque des Données de Santé en Vie Réelle, Rive Montparnasse - Paris, 20 juin 2023

