



HAL
open science

Pharmaco-épidémiologie du mélanome métastatique : analyse des données du Système National des Données de Santé

Florence Poizeau

► **To cite this version:**

Florence Poizeau. Pharmaco-épidémiologie du mélanome métastatique : analyse des données du Système National des Données de Santé. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2022. Français. NNT : 2022REN1B016 . tel-03879706

HAL Id: tel-03879706

<https://theses.hal.science/tel-03879706v1>

Submitted on 30 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Épidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

Florence POIZEAU

Pharmaco-épidémiologie du mélanome métastatique

Analyse des données du Système National des Données de Santé

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 25 avril 2022

Unité de recherche : Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – Inserm UMR_S 1085

Rapporteurs avant soutenance :

Antoine Pariente PUPH, Pharmacologie, Université de Bordeaux
Centre de recherche Inserm Bordeaux Population Health

Anne Thiébaud Chargée de recherche, HDR, Biostatistique et Épidémiologie
Inserm U1018 Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Villejuif

Présidente du Jury :

Florence Tubach PUPH, Santé Publique, Sorbonne Université
Inserm U1136 Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris

Composition du Jury :

Gaëlle Quéreux PUPH, Dermatologie, Université de Nantes
Inserm UMR 1302/EMR6001 INCIT

Julien Edeline MCUPH, HDR, Oncologie médicale, Université de Rennes 1

Directeur de thèse : Alain Dupuy PUPH, Dermatologie, Université de Rennes 1

Co-directeur de thèse : Emmanuel Oger PUPH, Pharmacologie, Université de Rennes 1

Remerciements

À la Ligue Contre le Cancer,

Merci d'avoir financé mon travail. J'espère humblement avoir participé à la construction des connaissances. Être utile aux patients est mon objectif, à l'hôpital comme en recherche.

Aux membres du jury,

**Monsieur Antoine Pariente
Madame Anne Thiébaud
Madame Gaëlle Quéreux
Madame Florence Tubach
Monsieur Julien Edeline**

Vous me faites l'honneur d'avoir pu vous réunir autour de mon travail. Veuillez recevoir ma profonde gratitude et mes remerciements sincères.

À mon directeur de thèse,

Monsieur Alain Dupuy

Merci pour votre patience avec moi, pour vos idées, votre rigueur, et votre générosité à me transmettre un peu de tout cela. J'ai passé des années passionnantes rythmées par nos échanges. Je me réjouis d'aborder les prochaines avec vous.

À mon co-directeur de thèse,

Monsieur Emmanuel Oger

Merci d'être toujours prêt à approfondir la réflexion avec moi, merci pour vos conseils et votre douceur. Merci enfin d'avoir donné vie à notre équipe de recherche, un défi stimulant pour le présent et l'avenir !

À mon Comité de Suivi Individuel de thèse,

**Monsieur Philippe Tuppin
Monsieur Jean-Jacques Grob
Monsieur Ronan Garlandezec**

Merci pour vos conseils et votre soutien.

À mes collègues de l'équipe REPERES et à l'Irset,

Merci pour le savant mélange de travail et de rire.

Un merci tout particulier à Frédéric Balusson et Sandrine Kerbrat sans qui les travaux sur le SNDS ne seraient pas possibles.

À mes proches,

Merci pour l'amour et la joie.

En calligraphie chinoise, la réflexion se construit par la réunion du cœur et du cerveau (Susan Griffin. *Woman and Nature*). Je remercie tous ceux qui ont contribué à ma réflexion.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES	6
ABRÉVIATIONS	7
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	8
PARTIE 1. LE MELANOME CUTANE	9
I. HISTOIRE NATURELLE DU MELANOME CUTANE	9
A. ONCOGENESE ET PROGRESSION DU MELANOME	9
1. <i>Genèse du mélanome cutané et facteurs de risque</i>	9
2. <i>Mutations acquises conduisant au mélanome</i>	9
3. <i>Classification histologique du mélanome</i>	10
4. <i>Phases de progression du mélanome et facteurs pronostiques</i>	11
5. <i>Stades du mélanome et impact sur la survie</i>	11
B. ÉPIDEMIOLOGIE	13
1. <i>Le mélanome dans le monde</i>	13
2. <i>Incidence et mortalité du mélanome cutané en France</i>	14
3. <i>Interprétation des évolutions observées</i>	15
II. LES TRAITEMENTS DU MELANOME CUTANE.....	16
A. RESUME DES TRAITEMENTS SELON LE STADE DU MELANOME	16
B. CHIRURGIE	17
C. RADIOTHERAPIE	17
D. CHIMIOOTHERAPIE CYTOTOXIQUE	17
E. L'IMMUNOTHERAPIE PAR « IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS »	17
1. <i>Anti-CTLA-4 : l'ipilimumab</i>	19
2. <i>Anti-PD-1 : le nivolumab et le pembrolizumab</i>	20
3. <i>L'association ipilimumab + nivolumab</i>	20
4. <i>L'association relatlimab + nivolumab</i>	21
5. <i>Mode d'administration des immunothérapies</i>	21
F. LES THERAPIES CIBLEES	21
1. <i>Les inhibiteurs de BRAF</i>	23
2. <i>La combinaison d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs de MEK</i>	23
3. <i>Encorafenib + binimetinib : une nouvelle combinaison</i>	24
4. <i>Mode d'administration des thérapies ciblées</i>	24
III. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DU MELANOME METASTATIQUE	24
PARTIE 2. LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE (SNDS).....	26
I. PRESENTATION DU SNDS	26
A. STRUCTURE DU SNDS	26
B. CONTENU DU SNDS	27
1. <i>Données sociodémographiques</i>	27
2. <i>Données de consommations de soins</i>	27
3. <i>Données de diagnostics médicaux</i>	28
II. L'ÉCHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES (EGB)	28
III. INTERETS ET LIMITES DU SNDS POUR LA RECHERCHE EN PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE	29
A. ATOUTS ET SPECIFICITES DE LA BASE MEDICO-ADMINISTRATIVE FRANÇAISE	29
B. INFORMATIONS NON DISPONIBLES	29
C. VALIDITE DES DONNEES	30
D. TECHNICITE DE L'UTILISATION DU SNDS	31

IV. ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	31
A. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	31
B. POLITIQUE DE L'ACCES AU SNDS	32
1. <i>Accès sur projet</i>	32
2. <i>Accès direct et permanent</i>	32
3. <i>La création de la Plateforme des Données de Santé ou Health Data Hub (HDH)</i>	33
PARTIE 3. PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE A PARTIR DU SNDS. ENJEUX METHODOLOGIQUES.....	34
I. MESURE DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE DANS LE SNDS.....	34
A. DEFINITION DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE	35
1. <i>Délivrances médicamenteuses</i>	35
2. <i>Séquence thérapeutique</i>	35
B. TEMPORALITE DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE : BIAIS METHODOLOGIQUES ET SOLUTIONS.....	36
1. <i>Le biais de temps immortel</i>	36
2. <i>Le biais de temps non mesurable</i>	39
3. <i>Le biais protopathique</i>	39
4. <i>Le biais par déplétion des susceptibles</i>	40
5. <i>Le biais par temps de latence</i>	40
C. PRISE EN COMPTE DE L'ADHESION AU TRAITEMENT AU COURS DU SUIVI.....	40
II. CHOIX DES CRITERES DE JUGEMENT.....	42
A. PRINCIPAUX CRITERES DE JUGEMENT EN CANCEROLOGIE.....	42
B. CRITERES DE JUGEMENT ADAPTES AUX ETUDES SUR BASE DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVE	43
1. <i>Critère de jugement intermédiaire : les conditions</i>	44
2. <i>Critères de jugement intermédiaires proposés</i>	44
3. <i>La survie globale</i>	45
III. IDENTIFICATION DES COMORBIDITES DANS LE SNDS	46
A. INDICES DE MORBIDITE	46
1. <i>Présentation des principaux indices de morbidité</i>	46
2. <i>Avantages et inconvénients des indices de morbidité</i>	49
B. ALGORITHMES D'IDENTIFICATION DES PATHOLOGIES	50
IV. PRISE EN COMPTE DU BIAIS D'INDICATION	55
A. CHOIX DU DESIGN	56
B. CHOIX DE LA METHODE D'ANALYSE	57
C. METHODES BASEES SUR LE SCORE DE PROPENSION	58
1. <i>Définition et hypothèses</i>	58
2. <i>Calcul du score de propension</i>	59
3. <i>Utilisation du score de propension</i>	60
4. <i>Équilibre des caractéristiques entre les groupes de traitement</i>	63
5. <i>Comparaison des méthodes utilisées</i>	65
6. <i>Limites du score de propension</i>	66
7. <i>Développement du score de propension en grande dimension</i>	66
CHAPITRE 2. OBJECTIFS	67
A. ÉTUDE 1.....	67
B. ÉTUDE 2.....	68
C. ÉTUDE 3.....	68
CHAPITRE 3. POPULATION ÉTUDIÉE	70
CHAPITRE 4. TRAVAUX DE LA THÈSE.....	71
ÉTUDE 1. TRANSFORMATION DE LA PRISE EN CHARGE ET GAIN DE SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME METASTATIQUE ENTRE 2010 ET 2017.....	71
A. PRESENTATION DE L'ÉTUDE.....	71

B.	CHOIX METHODOLOGIQUES	71
1.	<i>Mesure de l'exposition médicamenteuse</i>	71
2.	<i>Choix des critères de jugement</i>	72
3.	<i>Identification des comorbidités</i>	72
C.	PRINCIPAUX RESULTATS	72
1.	<i>Identification des patients atteints de mélanome métastatique</i>	72
2.	<i>Modifications séquentielles de la prise en charge thérapeutique</i>	73
3.	<i>Évolution du nombre de patients traités</i>	74
4.	<i>Évolution de la survie globale</i>	75
D.	DISCUSSION.....	75
E.	PUBLICATION	77
ÉTUDE 2. L'ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-PD-1 POUR UN MELANOME METASTATIQUE : IMPACT SUR LA DUREE DE TRAITEMENT PAR ANTI-PD-1 ET LA SURVIE		78
A.	PRESENTATION DE L'ÉTUDE.....	78
B.	CHOIX METHODOLOGIQUES	79
1.	<i>Mesure de l'exposition médicamenteuse</i>	79
2.	<i>Choix des critères de jugement</i>	80
3.	<i>Identification des comorbidités</i>	80
4.	<i>Prise en compte du biais d'indication</i>	89
C.	PRINCIPAUX RESULTATS	90
1.	<i>Populations initiales et pseudo-populations</i>	90
2.	<i>Effet de l'antibiothérapie chez les patients traités par anti-PD-1 ou thérapie ciblée</i>	92
D.	DISCUSSION.....	93
E.	PUBLICATIONS.....	94
ÉTUDE 3. UTILISATION CONCOMITANTE D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET DE THERAPIE CIBLEE : IMPACT SUR LA DUREE DE TRAITEMENT PAR THERAPIE CIBLEE ET LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME METASTATIQUE.....		95
A.	PRESENTATION DE L'ÉTUDE.....	95
B.	CHOIX METHODOLOGIQUES	96
1.	<i>Mesure de l'exposition médicamenteuse</i>	96
2.	<i>Choix des critères de jugement</i>	97
3.	<i>Identification des comorbidités</i>	97
4.	<i>Prise en compte du biais d'indication</i>	97
C.	PRINCIPAUX RESULTATS	98
1.	<i>Population initiale et population cible</i>	98
2.	<i>Effet de l'utilisation concomitante d'IPP et de thérapie ciblée sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie</i>	100
3.	<i>Effets des IPP en intention de traiter et en per protocole</i>	101
4.	<i>Analyses de sensibilité</i>	102
D.	DISCUSSION.....	102
E.	ARTICLE.....	103
CHAPITRE 5. DISCUSSION GÉNÉRALE – PERSPECTIVES.....		104
CHAPITRE 6. PARCOURS ET AUTRES TRAVAUX		108
REFERENCES		112

Liste des Tableaux

TABLEAU 1. CLASSIFICATION TNM SELON LA 8 ^{ÈME} CLASSIFICATION AJCC (GERSHENWALD ET AL., 2017)	12
TABLEAU 2. STADES DE LA MALADIE SELON LA 8 ^{ÈME} CLASSIFICATION AJCC (GERSHENWALD ET AL., 2017)	12
TABLEAU 3. COMPARAISON DES CODES CIM-10 RETENUS PAR LES DIFFERENTS INDICES IDENTIFIANT LES COMORBIDITES DANS LES ETUDES SUR BASES MEDICO-ADMINISTRATIVES	51
TABLEAU 4. PROPOSITION D'ALGORITHME DEVELOPPEE A PARTIR DES CODES CIM-10 RETENUS PAR LES DIFFERENTS INDICES DE MORBIDITE EXISTANTS	81
TABLEAU 5. MEDICAMENTS ET ACTES MEDICAUX UTILISES POUR IDENTIFIER LES PATHOLOGIES DANS LE SNDS	87
TABLEAU 6. MESURE DE L'ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES ET RISQUE D'EVENEMENT DES PATIENTS RECEVANT DES ANTI-PD-1 (COHORTE ANTI-PD-1) OU DES THERAPIES CIBLEES (COHORTE THERAPIE CIBLEE) EN PREMIERE LIGNE	93
TABLEAU 7. EFFET EN INTENTION DE TRAITER ET EFFET PER PROTOCOLE DE L'EXPOSITION AUX IPP CHEZ LES PATIENTS RECEVANT UNE THERAPIE CIBLEE.....	101
TABLEAU 8. RESULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITE POUR LA RECHERCHE D'UN RISQUE ASSOCIE A L'EXPOSITION AUX IPP	102

Liste des Figures

FIGURE 1. PREVALENCE DES MUTATIONS SOMATIQUES EN FONCTION DU TYPE DE CANCER (ECHELLE LOGARITHMIQUE) (ALEXANDROV ET AL., 2013).....	10
FIGURE 2. COURBES DE KAPLAN-MEIER POUR LA SURVIE EN FONCTION DU STADE AJCC 8 ^{EME} EDITION (GERSHENWALD ET AL., 2017)	13
FIGURE 3. TAUX D'INCIDENCE DU MELANOME CUTANE EN 2020, STANDARDISE SUR L'AGE (POPULATION MONDIALE DE REFERENCE) (THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2020)	14
FIGURE 4. ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DU MELANOME CUTANE ENTRE 1970 ET 2007 DANS CERTAINS PAYS (SCHADENDORF ET AL., 2018).....	14
FIGURE 5. TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE EN FRANCE SELON L'ANNEE (DEFOSSEZ ET AL., 2019)	15
FIGURE 6. PRINCIPAUX ANTICORPS MONOCLONAUX CIBLANT DES POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES, OU « IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS » (LONG ET AL., 2018).....	19
FIGURE 7. VOIES DE SIGNALISATION MAPK (MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE) ET PI3K (PHOSPHATIDYLINOSITOL 3' KINASE) (CURTIN ET AL., 2005)	22
FIGURE 8. STRUCTURE DU SNDS (DUBOST ET AL., 2020)	27
FIGURE 9. BIAIS DE TEMPS IMMORTEL	37
FIGURE 10. METHODE DU LANDMARK	38
FIGURE 11. COURBES DE KAPLAN-MEIER ILLUSTRANT L'INTERET DE LA METHODE DU LANDMARK (GIOBBIE-HURDER ET AL., 2013) .	38
FIGURE 12. DIAGRAMME CAUSAL (GRAPHE ACYCLIQUE DIRIGE) ILLUSTRANT L'EFFET D'UNE EXPOSITION X DEPENDANTE DU TEMPS, D'UN FACTEUR DE CONFUSION Z, ET D'UN FACTEUR DE CONFUSION L DEPENDANT DU TEMPS (VANDERWEELE, 2020).....	42
FIGURE 13. EFFET DES TRAITEMENTS SUR LES CRITERES INTERMEDIAIRES USUELS (REONSE TUMORALE, SURVIE SANS PROGRESSION) ET LA SURVIE GLOBALE (DEMETTS ET AL., 2020)	44
FIGURE 14. COURBES DE KAPLAN MEIER COMPARANT LA SURVIE SANS PROGRESSION ET LA DUREE DE TRAITEMENT POUR LES THERAPIES CIBLEES, L'IMMUNOTHERAPIE ET LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LE CANCER DU POUMON (BLUMENTHAL ET AL., 2019)	45
FIGURE 15. MESURES COMPAREES DE DISCRIMINATION DE 16 VERSIONS DE L'INDICE DE CHARLSON APPLIQUEES AUX DONNEES DU SNDS (BANNAY ET AL., 2016)	47
FIGURE 16. POIDS DES PATHOLOGIES RETENUES POUR LES SCORES MRMI (MORTALITY- RELATED MORBIDITY INDEX) ET ERMI (EXPENDITURE-RELATED MORBIDITY INDEX) (CONSTANTINOU ET AL., 2018).....	48
FIGURE 17. MESURE DE DISCRIMINATION (A) ET COURBE DE CALIBRATION (B) DU MRMI COMPARE AU SCORE DE CHARLSON AJUSTE SUR L'AGE (CONSTANTINOU ET AL., 2018)	49
FIGURE 18. ÉVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE PUBLICATIONS IDENTIFIEES PAR LE TERME « PROPENSITY SCORE » SUR PUBMED ENTRE 1980 ET 2021	59
FIGURE 19. CONTRIBUTION RELATIVE DE 50 PATIENTS SIMULES DANS LA POPULATION ORIGINALE (A) ET LA PSEUDO-POPULATION (B) D'UNE ETUDE COMPARANT LE TRAMADOL AU DICLOFENAC (THOMAS ET AL., 2020A).	62
FIGURE 20. DISTRIBUTION DU SCORE DE PROPENSION DANS LA POPULATION INITIALE (STÜRMEER ET AL., 2014)	63
FIGURE 21. HISTOGRAMME EN MIROIR COMPARANT LA DISTRIBUTION DES SCORES DE PROPENSION DANS LA POPULATION INITIALE ET LA POPULATION CIBLE	64
FIGURE 22. DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LA CONSTITUTION DE LA COHORTE DE PATIENTS RECEVANT UN TRAITEMENT SYSTEMIQUE POUR UN MELANOME METASTATIQUE	73
FIGURE 23. ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE UTILISES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MELANOME METASTATIQUE ENTRE 2010 ET 2017 EN FRANCE	74
FIGURE 24. COURBES DE KAPLAN-MEIER REPRESENTANT LA SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE L'ANNEE D'INITIATION DE TRAITEMENT DU MELANOME METASTATIQUE AUX PAYS-BAS (VAN ZEIJL ET AL., 2021)	77
FIGURE 25. ASSOCIATION ENTRE ANTIBIOTHERAPIE ET SURVIE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR (XU ET AL., 2020)	79
FIGURE 26. HISTOGRAMME EN MIROIR COMPARANT LA DISTRIBUTION DES SCORES DE PROPENSION DANS LA POPULATION INITIALE ET LA PSEUDO-POPULATION	91
FIGURE 27. DIFFERENCES MOYENNES STANDARDISEES POUR LES CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-PD-1 EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT D'UN MELANOME METASTATIQUE.....	92
FIGURE 28. HISTOGRAMME EN MIROIR COMPARANT LA DISTRIBUTION DES SCORES DE PROPENSION DANS LA POPULATION INITIALE ET LA POPULATION CIBLE	99
FIGURE 29. DIFFERENCES MOYENNES STANDARDISEES ENTRE LES PATIENTS EXPOSES OU NON AUX IPP DURANT LEUR PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT PAR THERAPIE CIBLEE POUR UN MELANOME METASTATIQUE.....	100
FIGURE 30. COURBES DE KAPLAN-MEIER POUR LA SURVIE (A) ET LA DUREE DE TRAITEMENT (B)	101

Abréviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer
ALD : Affection Longue Durée
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATE : Average Treatment Effect in the entire population
ATO : Average Treatment effect in the Overlap
ATP : adénosine tri-phosphate
ATT : Average Treatment effect on the Treated
ATU : Average Treatment effect on the Untreated
BRAF : B-rapid accelerated fibrosarcoma
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CCI : Charlson Comorbidity Index
CESREES : Comité Éthique et Scientifique pour la Recherche, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé
CIP : Code Identifiant de Présentation
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CYP3A4 : cytochrome P4503A4
DCIR : Données de Consommations Inter-Régimes

ERK : extracellular signal-regulated kinase
ESMO : European Society of Medical Oncology
FDA : Food and Drug Administration
GHM : Groupes Homogènes de Malades
HDH : Health Data Hub
HR : hazard ratio
INCa : Institut National du Cancer
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting
ITT : intention de traiter
LAG-3 : lymphocyte-activation gene 3
LDH : lactate déshydrogénase
MAPK : mitogen-activated protein kinase
MEK : MAPK/ERK Kinase
MRMI : Mortality-Related Morbidity Index
PD-1 : programmed cell death protein-1
PEPS : Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé
PMSI : Programme de médicalisation du système d'information
PP : per protocole
PS : propensity score
PUMa : protection universelle maladie
SMR : Standardized Mortality Ratio
SNDS : Système National des Données de Santé
TSM : taux standardisés monde
UV : ultraviolets

Chapitre 1. INTRODUCTION

Nous aborderons dans l'introduction les trois versants de ce travail de thèse. Dans une première partie, la genèse, l'épidémiologie et la prise en charge thérapeutique du mélanome cutané seront présentés afin d'introduire les enjeux relatifs aux nouveaux traitements disponibles au stade métastatique (immunothérapie, thérapies ciblées). Dans une deuxième partie, le Système National des Données de Santé, base de données qui a servi de support à la thèse et dans laquelle les patients atteints de mélanome métastatique ont été identifiés, sera décrite. Les informations disponibles et manquantes seront explicitées afin d'introduire les biais potentiels. Dans une troisième partie, les problématiques méthodologiques liées à la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie à partir du Système National des Données de Santé seront exposées. Des solutions seront proposées, afin d'aborder les choix méthodologiques qui ont été faits pour les travaux de la thèse.

Partie 1. Le mélanome cutané

I. Histoire naturelle du mélanome cutané

Le mélanome est la tumeur maligne dérivée des mélanocytes. Il peut siéger sur la peau, mais aussi sur les muqueuses ou la choroïde. Dans ce travail, nous aborderons uniquement le mélanome cutané.

A. Oncogénèse et progression du mélanome

1. Genèse du mélanome cutané et facteurs de risque

Les mélanocytes sont des cellules de l'épiderme spécialisées dans la production des mélanines, qui sont en partie responsables de la couleur de la peau. Il existe deux types de mélanines : les phéomélanines, de couleur rouge-orange, et les eumélanines, de couleur marron-noir. Parmi ces pigments, seules les eumélanines protègent les cellules de l'épiderme contre les rayonnements ultraviolets (UV). La transition du mélanocyte à la cellule cancéreuse est liée à l'accumulation de modifications génétiques (mutations) entraînant des anomalies moléculaires. Les rayonnements UV sont les principaux pourvoyeurs de mutations pour le mélanocyte. Ainsi, pour se protéger contre ces mutations induites par les UV, le mélanocyte augmente la synthèse d'eumélanine, entraînant le brunissement de la peau (bronzage) (Lin and Fisher, 2007). Ce mécanisme d'adaptation n'est pas équivalent pour tous les individus. On distingue ainsi 6 types de peaux, appelés phototypes, en fonction de leur réponse aux UV (Fitzpatrick, 1988). Plus la peau et les cheveux sont clairs/roux, moins l'individu sera protégé par les eumélanines et capable d'en fabriquer, et plus l'individu sera sujet aux coups de soleil et susceptible de développer un mélanome cutané.

Ainsi, le *principal facteur de risque exogène* du mélanome est l'exposition aux UV, et l'on observe une association entre les antécédents de coup de soleil, notamment pendant l'enfance, et le développement du mélanome (Chen et al., 2014; D'Orazio et al., 2013).

Les *principaux facteurs de risque endogènes* du mélanome sont de 2 types : d'abord le phototype clair, déterminé génétiquement, ensuite la présence de mutations constitutionnelles rares prédisposant aux mélanomes familiaux (Gandini et al., 2005).

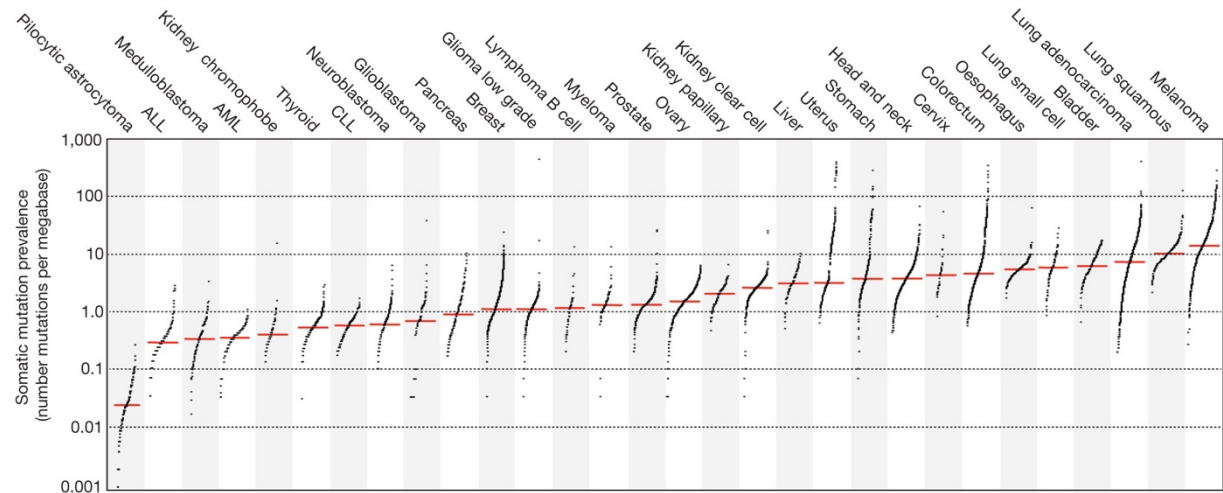
2. Mutations acquises conduisant au mélanome

Les mélanomes ont le taux le plus élevé de mutations parmi les cancers (Figure 1) (Alexandrov et al., 2013; Lawrence et al., 2013). On relie cette accumulation de mutations à l'exposition aux UV des mélanocytes. La signature UV (transitions C → T au niveau de sites bipyrimidiques et transitions en

tandem CC → TT) est en effet caractéristique des mutations UV-induites. La transition vers la cellule cancéreuse nécessite de plus la mutation de gènes suppresseurs de tumeurs (Leclerc et al., 2017; Schadendorf et al., 2018).

Figure 1. Prévalence des mutations somatiques en fonction du type de cancer (échelle logarithmique) (Alexandrov et al., 2013)

ALL : acute lymphoblastic leukaemia ; AML : acute myeloid leukaemia ; CLL : chronic lymphocytic leukaemia.



Bien que ne portant pas la signature UV, le gène le plus fréquemment muté code pour la protéine B-rapid accelerated fibrosarcoma (BRAF), impliquée dans la voie des mitogen-activated protein kinase (MAPK), qui régule la survie et la prolifération cellulaires.

Ainsi, deux caractéristiques essentielles du mélanome reposent sur sa génétique et expliquent l'efficacité des nouveaux traitements systémiques du mélanome qui seront présentés dans les paragraphes II.E et F p.17 :

- la charge mutationnelle du mélanome (quantifiée en muts/Mb) : associée à la réponse à l'immunothérapie du mélanome (Dousset et al., 2021; Hugo et al., 2016; Wu et al., 2019)
- la présence ou non de la mutation BRAF V600 : visée par les thérapies ciblées.

3. Classification histologique du mélanome

Les mélanomes cutanés sont classés en 4 types histologiques majoritaires en fonction de leur morphologie (Garbe et al., 2020; INCa, 2016; Weyers et al., 1999) :

- le mélanome superficiel extensif (40-70% des cas) : c'est le type le plus fréquent. Il se caractérise par une phase de croissance horizontale qui peut durer plusieurs années avant de commencer la phase de croissance verticale.
- le mélanome nodulaire (15-50% des cas) : la phase d'extension verticale apparaît d'emblée.

- le mélanome de Dubreuilh, ou lentigo malin (1-15% des cas) : associé à l'exposition chronique aux UV, il se manifeste le plus souvent sur le visage des sujets âgés. Il se développe très lentement, avec une croissance horizontale puis verticale.
- le mélanome acrolentigineux (2-10% des mélanomes sur peau claire, mais 60% des mélanomes sur peau foncée) : indépendant d'une surexposition aux UV, il se manifeste le plus souvent sur les paumes et les plantes. La croissance est horizontale pendant plusieurs mois ou années puis verticale.

4. Phases de progression du mélanome et facteurs pronostiques

L'évolution naturelle du mélanome va donc en grande partie dépendre de l'importance relative de ces 2 phases de développement : horizontale (ou radiale), puis verticale (en épaisseur).

La phase de croissance radiale correspond à la prolifération dans l'épiderme de la cellule cancéreuse résultant de la transformation du mélanocyte. Tant que les cellules tumorales restent dans l'épiderme, on parle de mélanome *in situ*. A ce stade, il peut être réséqué avec un risque minime d'évolution métastatique.

Lorsque le mélanome entre en phase de croissance verticale, il devient capable d'envahir le derme où il pourra rencontrer la circulation sanguine ou lymphatique, et peut être à l'origine de métastases viscérales ou ganglionnaires (Gaggioli and Sahai, 2007; Miller and Mihm, 2006). Ainsi, en excluant les mélanomes *in situ*, 13 à 19% des mélanomes localisés devraient métastaser : environ la moitié via la circulation lymphatique (métastases ganglionnaires ou cutanées loco-régionales), l'autre moitié via la circulation sanguine (métastases à distance) (Calomarde-Rees et al., 2019; Ipenburg et al., 2019; von Schuckmann et al., 2019). Au stade localisé, les principaux facteurs pronostiques d'évolution vers le stade métastatique sont l'indice de Breslow (épaisseur du mélanome), l'ulcération, et la localisation anatomique du mélanome (Verver et al., 2019). Au stade métastatique, le nombre et la localisation des métastases, le taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), l'état général du patient sont les facteurs pronostiques les plus importants (Saiag et al., 2021; Waninger et al., 2021).

5. Stades du mélanome et impact sur la survie

La classification TNM du mélanome fait intervenir des critères relatifs à la tumeur primitive (T), les métastases loco-régionales (N) et les métastases à distance (M). Ils sont ensuite compilés en fonction de leur impact pronostique sur la survie en 4 stades de la classification American Joint Committee on Cancer (AJCC) (I A à B, II A à C, III A à D, IV) (Tableaux 1 et 2) (Amin et al., 2017; Gershenwald et al., 2017). L'impact du stade sur la survie est illustré sur la Figure 2 pour les stades I à III. Les taux de survie des mélanomes stade IV seront rapportés en fonction du traitement initié dans le paragraphe II p.16. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, il apparaît que l'épaisseur du mélanome (indice de Breslow) et l'ulcération au stade localisé, la localisation des métastases au stade métastatique sont des facteurs pronostiques majeurs.

Dans le monde, 85,0 % des mélanomes sont diagnostiqués aux stades I ou II, 10,2 % le sont au stade III et 4,8 % au stade IV (SEER).

Tableau 1. Classification TNM selon la 8^{ème} classification AJCC (Gershenwald et al., 2017)

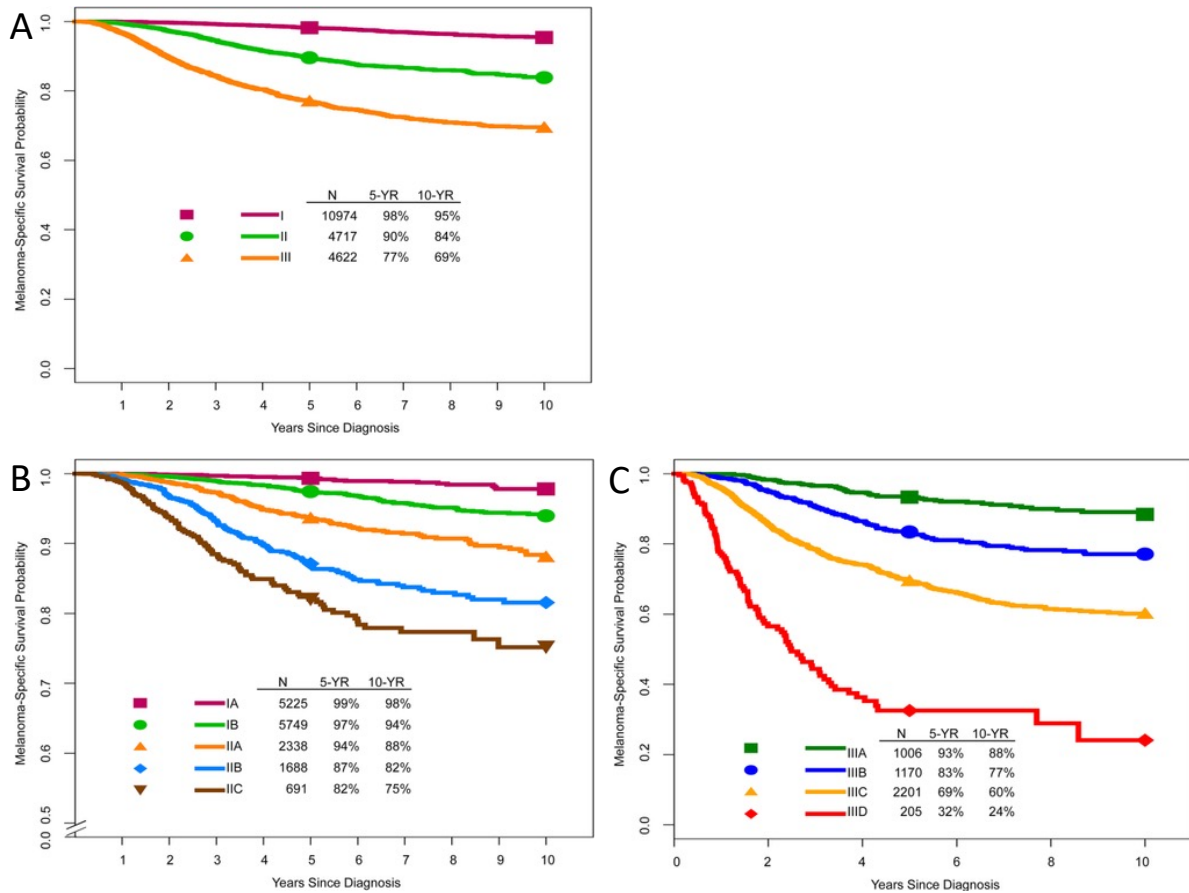
Tumeur T	Ganglions régionaux N	Métastases M
Tis : mélanome <i>in situ</i> T1 : Breslow < 1 mm a : < 0,8 mm sans ulcération b : < 0,8 mm ulcéré 0,8 à 1 mm T2 : Breslow 1 à 2 mm a : sans ulcération b : avec ulcération T3 : Breslow 2 à 4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération T4 : Breslow > 4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération	N0 pas de ganglion envahi N1 a : 1 ganglion (micrométastase) b : 1 ganglion (macrométastase) c : métastases en transit ou satellites sans métastase ganglionnaire N2 a : 2 ou 3 ganglions (micrométastases) b : 2 ou 3 ganglions (macrométastases) c : 1 ganglion avec métastases en transit ou satellites N3 a : ≥ 4 ganglions (micrométastases) b : ≥ 4 ganglions (macrométastases) c : ≥ 2 ganglions avec métastases en transit ou satellites ou conglomérat d'adénopathies	M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé M1b : métastase(s) pulmonaire(s) 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé M1c : autres localisations métastatiques hors système nerveux central 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé M1d : métastases du système nerveux central 0 : taux de LDH normal 1 : taux de LDH élevé

Tableau 2. Stades de la maladie selon la 8^{ème} classification AJCC (Gershenwald et al., 2017)

Mélanome localisé N0/M0	Métastases régionales M0	Métastases à distance M1
Stade 0 : <i>in situ</i> Stade IA : T1a ou T1b Stade IB : T2a Stade IIA : T2b ou T3a Stade IIB : T3b, T4a ou T4b	Stade IIC : T0, N1b et N1c Stade IIIA : T1a–b à T2a ; N1a ou N2a Stade IIIB T0 ; N2b, N2c, N3b, ou N3c T1a–b à T2a ; N1b–c ou N2b T2b–T3a ; N1a–N2b Stade IIIC T1a–T3a ; N2c ou N3a–c T3b–T4a ; tout N ≥ N1 T4b ; N1a–N2c Stade IIID : T4b ; N3a–c	Stade IV : tout T ; tout N

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie en fonction du stade AJCC 8^{ème} édition (Gershenwald et al., 2017)

La survie spécifique du mélanome des stades I à III est présentée dans la figure A. La survie spécifique des mélanomes stades IA à IIC est présentée en B, tandis que la survie des stades IIIA à D est présentée en C.



B. Épidémiologie

1. Le mélanome dans le monde

L'incidence du mélanome cutané diffère grandement selon les pays, car le mélanome touche préférentiellement les populations à peau claire, d'autant plus affectées qu'elles vivent dans des pays à fort ensoleillement. Ainsi, l'incidence standardisée sur l'âge (population mondiale de référence) est maximale en Australie et en Nouvelle-Zélande (respectivement 36,6 et 31,6 cas pour 100 000 personnes-années en 2020). Elle est de 15,2 cas pour 100 000 personnes-années en France (The Global Cancer Observatory, 2020). L'incidence en fonction de la situation géographique est représentée sur la Figure 3. Son évolution depuis les années 1970 est représentée sur la Figure 4. L'incidence est en augmentation en Amérique du Nord, en Europe comme en Océanie, continents habités majoritairement par des populations à peau claire.

Figure 3. Taux d'incidence du mélanome cutané en 2020, standardisé sur l'âge (population mondiale de référence) (The Global Cancer Observatory, 2020)

L'incidence est exprimée en nombre de cas pour 100 000 personnes-années.

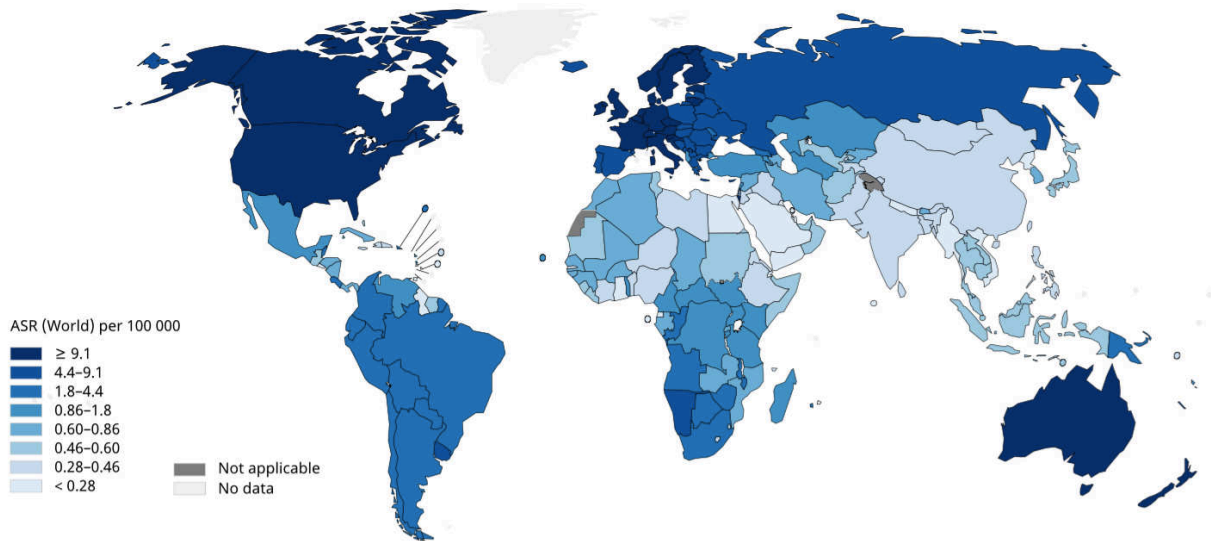
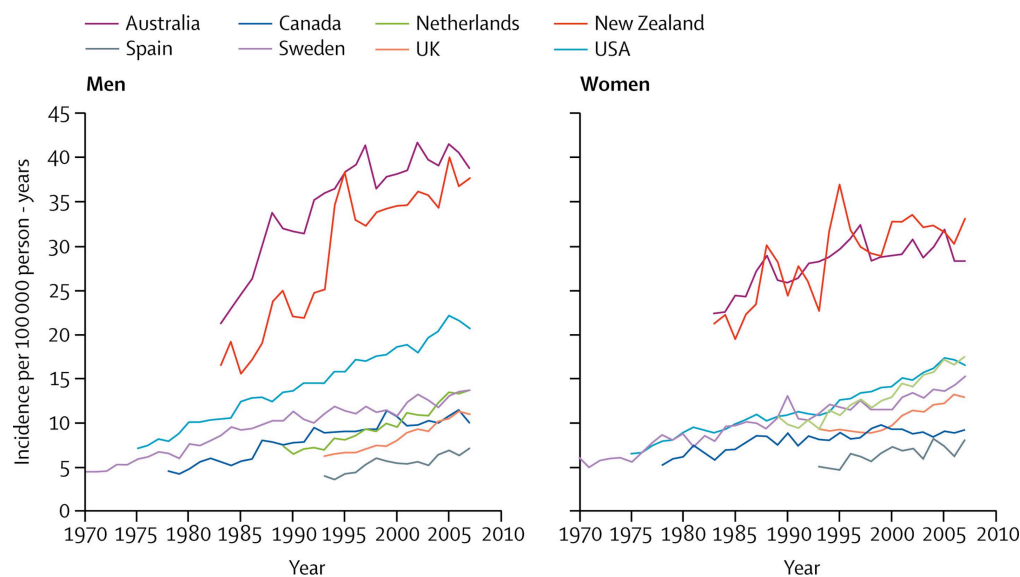


Figure 4. Évolution de l'incidence du mélanome cutané entre 1970 et 2007 dans certains pays (Schadendorf et al., 2018)

Les taux sont standardisés sur l'âge (population mondiale de référence). L'incidence est exprimée en nombre de cas pour 100 000 personnes-années.



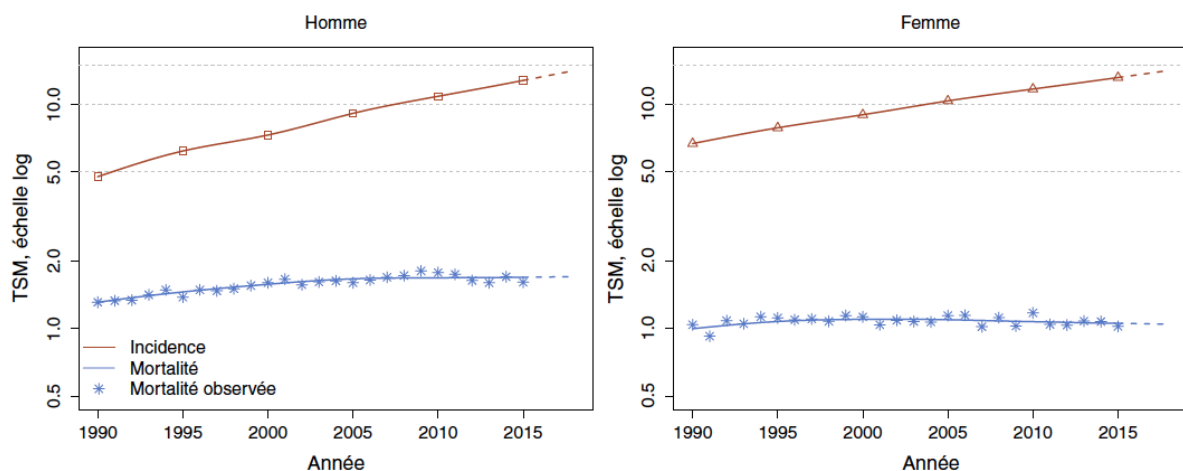
2. Incidence et mortalité du mélanome cutané en France

L'incidence est estimée à partir des registres généraux de cancer répartis sur 18 départements (Bas-Rhin, Calvados, Charente, Charente-Maritime, Deux-Sèvres, Doubs, Haut-Rhin, Haute-Vienne, Hérault, Isère, Lille-Métropole, Loire-Atlantique, Manche, Somme, Tarn, Territoire de Belfort, Vendée, Vienne). Ils appartiennent au réseau français des registres de cancer (Francim). Chaque registre doit recenser en continu les nouveaux diagnostics de cancer survenant dans la population de la zone couverte à partir de multiples sources d'information : laboratoires d'anatomie et de cytologie

pathologiques, fichiers médico-administratifs (PMSI et ALD), fichiers des réunions de concertations pluridisciplinaires. Les données de ces registres, disponibles jusqu'en 2015, ont été utilisées pour modéliser l'incidence annuelle du mélanome en France jusqu'en 2018 (Defossez et al., 2019). Cependant, aucune méthode n'a pu être validée au niveau départemental pour estimer l'incidence du mélanome, ce qui reflète les difficultés dans l'exhaustivité du recensement inhérentes à ce cancer, en raison de sa prise en charge ambulatoire exclusive au stade localisé (Chatignoux et al., 2019).

Avec 15 513 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2018, le mélanome cutané est placé respectivement aux 6^{ème} et 8^{ème} rangs des cancers les plus fréquents chez la femme et l'homme. Son incidence augmente continuellement depuis 30 ans. Ainsi, 40% de cas supplémentaires étaient estimés en 2018 par rapport à 2010. Le nombre de cas incidents de mélanome cutané a presque été multiplié par 5 (+371 %) chez l'homme et par 3 (+189 %) chez la femme entre 1990 et 2018. La mortalité augmente plus lentement (1975 décès estimés en 2018) (Defossez et al., 2019). Les taux d'incidence et de mortalité du mélanome cutané sont représentés sur la Figure 5.

Figure 5. Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (Defossez et al., 2019) Échelle logarithmique. TSM : taux standardisés monde.



3. Interprétation des évolutions observées

La première hypothèse avancée pour expliquer la hausse de l'incidence des mélanomes est l'augmentation de l'exposition aux UV naturels, très populaire dans les années 1930-1960, et artificiels, apparus dans les années 1960 avec les cabines de bronzage. L'évolution de l'incidence du mélanome suivrait l'évolution de l'exposition aux UV pendant l'enfance des générations successives (Autier et al., 2015). Une autre hypothèse est l'incitation au diagnostic précoce, préconisée depuis 1996, qui a pu aussi entraîner des diagnostics plus nombreux. Enfin, la hausse de l'incidence du mélanome pourrait s'expliquer par des critères diagnostiques histologiques moins restrictifs qu'autrefois, notamment par l'apport de l'immuno-histochimie. Des lésions auparavant classées parmi

les « naevus dysplasiques » seraient aujourd'hui considérées comme des mélanomes (Ferris, 2021; Frangos et al., 2012; Welch et al., 2021).

La stabilité relative de la mortalité dans le contexte d'augmentation de l'incidence pourrait en partie être attribuée au diagnostic précoce, mais pourrait s'expliquer aussi par un diagnostic de formes indolentes de mélanome, qui n'auraient jamais eu d'évolution métastatique. Ainsi, un débat existe autour du rapport bénéfice-risque du dépistage organisé, et du potentiel « surdiagnostic » engendré (Ferris, 2021; Halpern and Marchetti, 2021; Watts et al., 2021; Welch et al., 2021). Par ailleurs, l'arrivée sur le marché de traitements systémiques efficaces sur la survie depuis 2012 a pu diminuer la mortalité spécifique du mélanome au niveau individuel.

II. Les traitements du mélanome cutané

A. Résumé des traitements selon le stade du mélanome

Au stade localisé sans atteinte ganglionnaire (stades I et II), le traitement repose uniquement sur l'exérèse chirurgicale du mélanome primitif. Une biopsie du ganglion sentinelle, destinée à rechercher une micrométastase ganglionnaire, peut être proposée en cas de mélanome épais (> 1 mm voire > 0,8 mm ou en cas d'ulcération) (Guillot et al., 2019).

En cas d'extension loco-régionale (stade III) (métastases ganglionnaires ou cutanées en transit), le traitement chirurgical du mélanome primitif peut être complété d'une exérèse chirurgicale des localisations associées. À ce stade, un traitement adjuvant visant à diminuer le risque de rechute peut être proposé. Depuis 2019, les anti-PD-1 et l'association dabrafenib + trametinib sont remboursés dans cette indication. Auparavant, seul l'interféron- α était utilisé, mais son efficacité modeste et sa tolérance médiocre en limitaient la prescription.

En cas de métastases à distance ou non résecables (stades III non résecable et stade IV), les options thérapeutiques ont été grandement modifiées sur la dernière décennie. Avant 2011, seule la chimiothérapie cytotoxique était utilisée, avec une faible efficacité puisque la médiane de survie était de moins d'un an (Balch et al., 2009). Deux nouvelles voies thérapeutiques se sont développées depuis lors : l'immunothérapie (anti-CTLA-4 depuis 2011, anti-PD-1 depuis 2015), et les thérapies ciblées (anti-BRAF depuis 2012, combinés à des anti-MEK depuis 2015). L'immunothérapie peut être proposée à tous les patients atteints de mélanome métastatique, alors que les thérapies ciblées sont réservées aux patients atteints de mélanome porteur de la mutation *BRAF* (environ 40% des mélanomes selon l'INCa (INCa, 2014)).

B. Chirurgie

L'exérèse du mélanome primitif est le traitement initial des mélanomes résecables, quel que soit le stade (Garbe et al., 2020).

Au stade III, en cas de macrométastase (adénopathie palpable ou décelable à l'échographie), le curage ganglionnaire (exérèse de la métastase ganglionnaire) est indiqué. En cas de micrométastase (métastase décelée uniquement par la biopsie du ganglion sentinelle), le curage ganglionnaire n'est plus indiqué depuis la publication de deux essais randomisés concluant à l'absence de bénéfice sur la survie (Faries et al., 2017; Leiter et al., 2019).

Au stade IV, les métastases des sites distants peuvent être réséquées lorsque cela est techniquement possible et qu'elles sont limitées en nombre (maladie oligométastatique).

C. Radiothérapie

La radiothérapie externe est parfois utilisée au stade III en traitement adjuvant des atteintes ganglionnaires sévères, au prix d'une certaine toxicité (Guillot et al., 2019; Henderson et al., 2015).

Au stade IV, elle est utilisée à visée principalement symptomatique, en adjonction à un traitement systémique (réduction du risque de fracture ou de la douleur associée à des métastases osseuses...).

La radiothérapie stéréotaxique, qui permet de délivrer une dose précise de radiation localement en une seule fois, peut être proposée en alternative à la chirurgie pour induire une ablation partielle ou totale d'une métastase. Elle est particulièrement utile pour détruire les métastases cérébrales (Garbe et al., 2020).

D. Chimiothérapie cytotoxique

La chimiothérapie n'a pas démontré de gain de survie par rapport aux soins palliatifs, mais était la seule option thérapeutique au stade IV avant l'avènement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées (Garbe et al., 2020). Les principales molécules utilisées dans le mélanome étaient :

- en intraveineux : la dacarbazine (agent alkylant), la fotémustine (nitroso-urée)
- par voie orale : le témozolomide (prodrogue de la dacarbazine, utilisé en particulier en cas de métastases cérébrales)

E. L'immunothérapie par « immune checkpoint inhibitors »

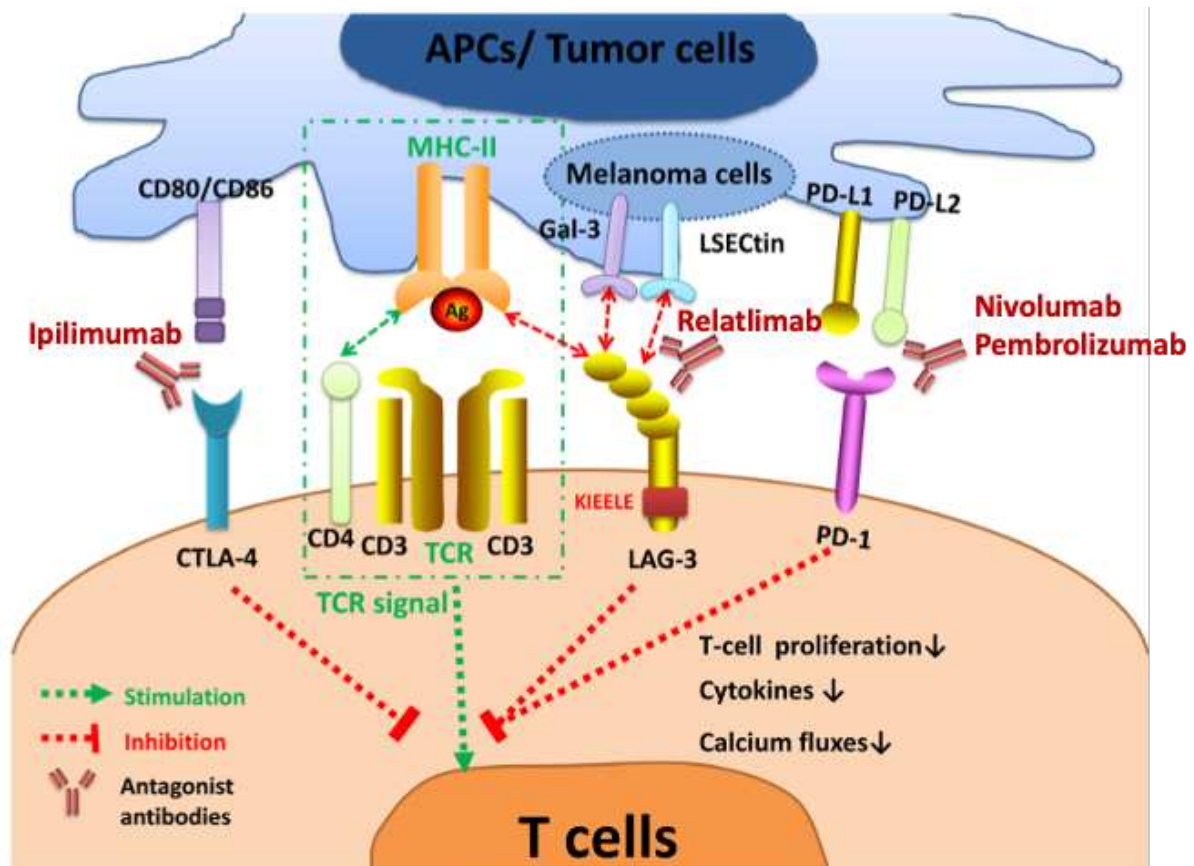
L'immunothérapie a pour but d'activer la reconnaissance et l'élimination par le système immunitaire des cellules tumorales. En effet, des mécanismes adaptatifs permettent aux cellules tumorales

d'échapper aux fonctions cytotoxiques du système immunitaire, notamment par l'inhibition directe des lymphocytes T CD8+ (Pardoll, 2012; Speiser et al., 2016; Zou, 2005). Les immunothérapies par anticorps monoclonaux ciblent des récepteurs présents sur les cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes T CD8+) appelés « points de contrôle immunitaires », car ils modulent l'activation de ces cellules. Ces anticorps ont donc été nommés « immune checkpoint inhibitors ». Les points de contrôles immunitaires CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) et PD-1 (programmed cell death protein-1) ont conduit au développement des premières immunothérapies ayant démontré leur efficacité dans le cancer métastatique (Figure 6). Leurs découvertes (James Allison pour CTLA-4 et Takusu Honjo pour PD-1), ont été récompensées par le prix Nobel de médecine en 2018. En se fixant à ces récepteurs, les anticorps monoclonaux permettent de restaurer les fonctions effectrices des lymphocytes T CD8+, dans l'objectif d'éliminer les cellules tumorales. LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3) a récemment été évalué comme une nouvelle cible thérapeutique (Figure 6). L'inhibition conjointe des points de contrôle PD-1 et LAG-3 aurait un effet synergique (Woo et al., 2012). L'immunothérapie comme stratégie thérapeutique a été évaluée dans de nombreux cancers (Brahmer et al., 2012). Il est suggéré que l'efficacité de l'immunothérapie est corrélée à la charge mutationnelle du cancer (Yarchoan et al., 2017), ce qui expliquerait que le mélanome, porteur d'un grand nombre de mutations UV-induites (Figure 1), ait été le premier cancer à bénéficier de l'immunothérapie. En effet, le mélanome était le seul cancer jusqu'en 2017 dans lequel l'immunothérapie était indiquée en première ligne de traitement. Le mélanome est aujourd'hui encore le seul cancer dans lequel l'immunothérapie est autorisée en adjuvant (stade III). Pour ces raisons, bien que moins prévalent que d'autres cancers traités par immunothérapie comme le cancer du poumon, le mélanome est au cœur des nombreuses questions relatives à l'immunothérapie des cancers (interactions médicamenteuses, toxicité, schéma posologique, interruption...).

Figure 6. Principaux anticorps monoclonaux ciblant des points de contrôle immunitaires, ou « immune checkpoint inhibitors » (Long et al., 2018).

L'anti-CTLA-4 (ipilimumab) bloque l'interaction entre CD80/86 (sur la cellule présentatrice d'antigène) et CTLA-4 (sur le lymphocyte T). L'anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) bloque l'interaction entre PD-L1 (sur la cellule tumorale ou la cellule présentatrice d'antigène) et PD-1 (sur le lymphocyte T). L'anti-LAG-3 (relatlimab) bloque l'interaction entre le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (sur la cellule tumorale ou la cellule présentatrice d'antigène) et LAG-3 (sur le lymphocyte T).

APCs : cellules présentatrices d'antigène ; MHC-II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; T cells : lymphocytes T.



1. Anti-CTLA-4 : l'ipilimumab

Le premier traitement systémique à avoir montré une efficacité sur la survie dans le mélanome métastatique est l'ipilimumab, un anticorps monoclonal bloquant le récepteur inhibiteur CTLA-4, et il fut à ce titre une avancée majeure et une preuve de concept de l'intérêt de l'immunothérapie par « immune checkpoint inhibitors ». Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2^{ème} ligne de traitement en juillet 2011, puis en 1^{ère} ligne en octobre 2013. Il a perdu l'AMM en 1^{ère} ligne en juin 2017 à la suite de la commercialisation d'immunothérapies plus performantes.

L'efficacité de l'ipilimumab sur la survie dans le mélanome métastatique a été démontrée dans 2 essais randomisés, mais les taux de réponse étaient de 11 à 15% seulement (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2011). Une toxicité nouvelle était observée, en lien avec le mécanisme d'action de l'immunothérapie,

avec la survenue très fréquente d'effets indésirables immuno-médiés (60 à 99% des patients recevant l'ipilimumab (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2011) : ils touchaient en particulier la peau (prurit), le système digestif (colite), le foie (hépatite), le système endocrinien (thyroïdite).

2. Anti-PD-1 : le nivolumab et le pembrolizumab

Quelques années plus tard, deux autres anticorps de type « immune checkpoint inhibitors » furent développés, à la fois plus efficaces que l'ipilimumab et associés à des effets secondaires moins sévères. Ces anticorps monoclonaux antagonistes agissaient en bloquant l'interaction de PD-1 avec ses ligands, notamment PD-L1, fortement exprimé dans la plupart des tumeurs dont le mélanome (Taube et al., 2014).

Aux stades III non résecable et IV (mélanome métastatique), le nivolumab et le pembrolizumab, ont reçu l'AMM en juin et juillet 2015 respectivement. Ils ont ensuite été remboursés dans d'autres cancers métastatiques (cancer bronchique non à petites cellules, lymphome de Hodgkin classique, carcinome urothélial, carcinome à cellules rénales, carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures, carcinome épidermoïde de la tête et du cou, d'autres indications étant encore en cours d'examen). Les essais cliniques ont montré que ces deux anticorps ciblant PD-1 étaient plus efficaces que l'ipilimumab. Les taux de réponses se situaient entre 35 et 42%. Les effets indésirables observés étaient semblables à ceux décrits avec l'ipilimumab, mais de fréquence et de sévérité moindres (Naidoo et al., 2015).

Le nivolumab et le pembrolizumab, bien qu'ayant un schéma d'administration différent, auraient une efficacité et une toxicité similaires, et sont donc prescrits dans les mêmes indications, sans qu'il existe de circonstance ou d'argument favorisant l'une ou l'autre des molécules (Moser et al., 2020; Toor et al., 2021).

Au stade III (traitement adjuvant du mélanome), le nivolumab et le pembrolizumab ont été remboursés à partir de juillet et novembre 2019 respectivement, après avoir montré une efficacité sur la survie sans rechute (Ascierto et al., 2020; Auger et al., 2022; Eggermont et al., 2020).

3. L'association ipilimumab + nivolumab

Le nivolumab a reçu en mai 2016 une AMM en association à l'ipilimumab, en 1^{ère} ligne de traitement du mélanome métastatique. L'association est plus efficace que chacune des molécules utilisée en monothérapie, avec environ 60% de réponses, mais aussi plus toxique (Larkin et al., 2019). Elle est remboursée en France uniquement chez les patients ayant une tumeur non *BRAF* mutée, en bon état général et en l'absence de métastase cérébrale active.

4. L'association relatlimab + nivolumab

Le premier essai randomisé de phase 3 comparant en première ligne l'association relatlimab + nivolumab au nivolumab seul dans le mélanome métastatique a montré une survie sans progression prolongée : hazard ratio (HR) = 0,75, intervalle de confiance (IC) à 95% (0,62-0,92) (Tawbi et al., 2022). L'association bénéficie d'une autorisation d'accès compassionnel nominative depuis juillet 2021.

5. Mode d'administration des immunothérapies

L'ipilimumab est administré sous forme d'un schéma fixe constitué de 4 injections intraveineuses à la dose de 3 mg/kg et espacées de 3 semaines.

Le nivolumab est administré à la dose de 240 mg ou 3mg/kg toutes les 2 semaines, tandis que le pembrolizumab est administré en intraveineux à la dose de 200 mg ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Sur la base de modélisations pharmacocinétiques, de nouveaux schémas posologiques permettant l'espacement des doses ont été autorisés ultérieurement, consistant en l'administration du nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines (avril 2018), et du pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines (mars 2019) (Seth et al., 2020). L'efficacité n'en serait pas modifiée, bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité de ces différentes stratégies de dosages.

Concernant l'association ipilimumab + nivolumab, les 4 premières injections comprennent l'administration d'ipilimumab 3 mg/kg et de nivolumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, puis le nivolumab 3mg/kg est administré seul toutes les 2 semaines.

En traitement du mélanome métastatique, la durée de traitement par anti-PD-1 est peu codifiée (Robert et al., 2020a). L'anti-PD-1 est en général poursuivi jusqu'à toxicité inacceptable ou progression du mélanome. En cas de réponse, l'ESMO (European Society of Medical Oncology) a recommandé en 2020 l'arrêt de l'anti-PD-1 après 6 mois.

En traitement adjuvant du mélanome (stade III ou IV réséqué), la durée est fixée à 1 an (avec un arrêt prématuré en cas de toxicité inacceptable ou rechute).

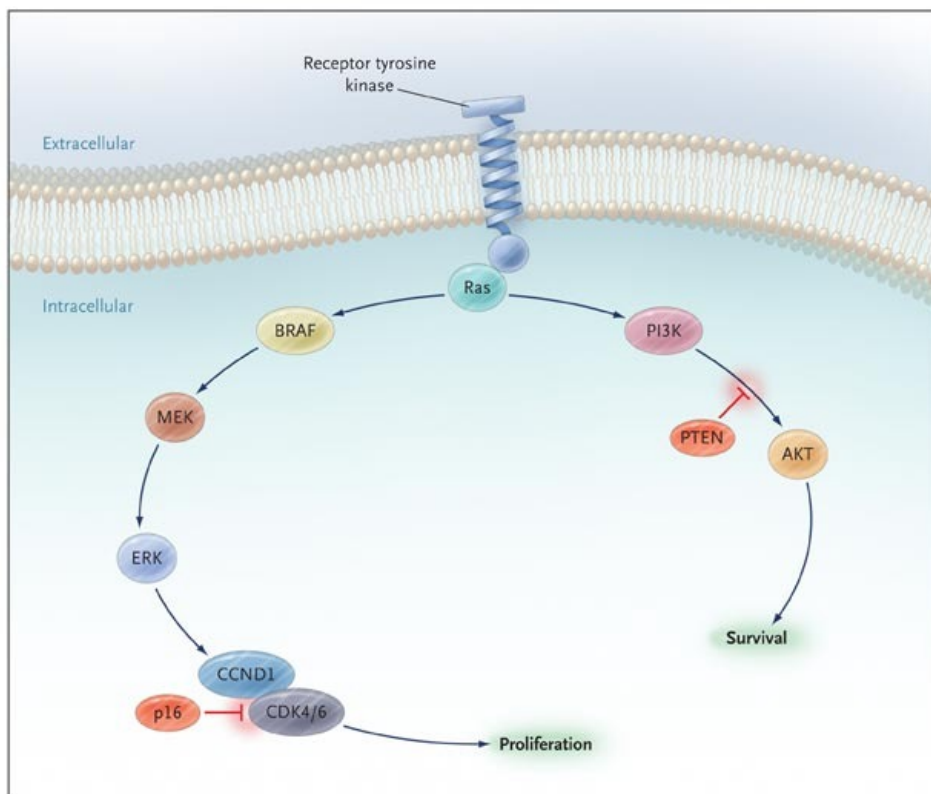
F. Les thérapies ciblées

Environ 40% des mélanomes sont mutés sur le proto-oncogène *BRAF*, qui code pour une sérine/thréonine kinase elle-même appelée BRAF (INCa, 2014). BRAF est le principal activateur de la kinase MEK (MAPK/ERK Kinase), qui active à son tour par phosphorylation la sérine/thréonine kinase ERK (extracellular signal-regulated kinase). Une fois activée, la kinase ERK phosphoryle de

nombreux substrats membranaires et cytoplasmiques avant de migrer dans le noyau pour y phosphoryler des facteurs de transcription, régulant ainsi l'expression de divers gènes (Figure 7). L'activité de ERK permet ainsi de contrôler différents processus cellulaires tels que la migration, la survie cellulaire et la prolifération.

Figure 7. Voies de signalisation MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et PI3K (Phosphatidylinositol 3' Kinase) (Curtin et al., 2005)

La stimulation par des facteurs de croissance du récepteur à tyrosine kinase peut induire la prolifération cellulaire via la voie des MAPK (branche de gauche), et la survie cellulaire via la voie PI3K (branche de droite).



Cette voie des MAPK (Ras/RAF/MEK/ERK) est activée lorsqu'un facteur de croissance se lie à un des récepteurs tyrosine kinase. Les mutations oncogènes de *BRAF* entraînent une augmentation de la fonction kinase de BRAF, rendant ainsi la voie des MAPK constitutivement active, et entraînant une prolifération excessive des cellules (Davies et al., 2002). La mutation V600E est de loin la plus fréquente (Lovly et al., 2012). Elle entraîne une activité sérine/thréonine kinase 500 fois supérieure à celle de la protéine normale. Les mutations *BRAF* sont aussi retrouvées dans le naevus mélanocytaire (environ 80% des naevus), laissant supposer qu'elles constituent un événement précoce mais non suffisant pour la transformation maligne des mélanocytes (Pollock et al., 2003).

1. Les inhibiteurs de BRAF

L'identification de la mutation du gène *BRAF* en position V600 en 2002, décrites initialement dans 60% des mélanomes, a fait naître l'espoir de pouvoir utiliser des thérapies ciblées, c'est-à-dire capables de bloquer la fonction de la protéine BRAF (Davies et al., 2002). Il a fallu attendre 2012 pour que le premier anti-BRAF, le vemurafenib, soit autorisé en France, suivi en 2013 du dabrafenib. Les inhibiteurs de BRAF agissent en compétition avec l'adénosine tri-phosphate (ATP) pour la liaison au domaine kinase de la protéine BRAF. En empêchant de lier l'ATP, ces traitements inhibent la phosphorylation de MEK et conduisent à l'inhibition de cette voie (Bollag et al., 2010). Les premiers résultats cliniques étaient impressionnants, la réponse tumorale évaluée par tomographie par émission de positons étant très marquée et très rapide (Flaherty et al., 2010). Dans deux essais randomisés contrôlés contre la dacarbazine, le vemurafenib a montré un HR pour la survie globale de 0,37 (IC 95% 0,26-0,55), tandis que le dabrafenib a montré un HR pour la survie sans récurrence de 0,30 (IC 95% 0,18-0,51) (Chapman et al., 2011; Hauschild et al., 2012). Les effets secondaires étaient fréquents mais sans mise en jeu du pronostic vital. Le principal effet indésirable était l'apparition de proliférations cutanées de type kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes, conséquences directes de l'action de l'inhibiteur de BRAF dans les cellules non mutées. Cependant, une acquisition de résistances survenait après 6 à 12 mois de traitement, souvent à l'origine d'une progression de la maladie (Wilmott et al., 2012).

2. La combinaison d'inhibiteurs de BRAF et d'inhibiteurs de MEK

Dans le but de contrer l'apparition des mécanismes de résistance, une stratégie efficace a été de combiner un inhibiteur de BRAF à un inhibiteur de MEK. Comme les deux médicaments ciblent la voie des MAPK, leur combinaison peut éviter, ou du moins retarder, la résistance acquise impliquant la réactivation de cette voie.

Le développement des inhibiteurs de MEK a commencé avant celui des inhibiteurs de BRAF, mais ils avaient montré un effet limité dans les premiers essais où le statut BRAF des patients atteints de mélanome était inconnu. Ils ont ensuite été évalués en monothérapie mais n'étaient pas aussi efficaces que le dabrafenib ou le vemurafenib (Flaherty et al., 2012). En combinaison avec le dabrafenib, le trametinib a montré un allongement de la survie globale médiane (25 mois versus 19 mois sous dabrafenib seul) (Long et al., 2015), tandis que le cobimetinib combiné au vemurafenib a montré un allongement de la survie sans récurrence médiane (10 mois versus 6 mois sous vemurafenib seul) (Larkin et al., 2014). Le trametinib a donc reçu l'AMM en 2014 en association au dabrafenib, suivi du cobimetinib associé au vemurafenib en 2015. La combinaison des deux thérapies ciblées permettait aussi de réduire la toxicité des anti-BRAF administrés individuellement. En effet, l'apparition de proliférations cutanées sous anti-BRAF est secondaire à l'activation paradoxale de la voie des MAPK

dans les cellules non mutées (Su et al., 2012). L'utilisation conjointe d'un inhibiteur de MEK, inhibant la voie MAPK en aval de BRAF, permet de contourner cet effet.

Au stade III (traitement adjuvant du mélanome), la combinaison dabrafenib + trametinib est remboursée depuis janvier 2020, après qu'elle ait fait la preuve d'une efficacité sur la survie sans rechute (Auger et al., 2022; Dummer et al., 2020).

3. Encorafenib + binimetinib : une nouvelle combinaison

Une combinaison additionnelle a obtenu l'AMM en 2018. Il s'agit de l'inhibiteur de BRAF encorafenib associé à l'inhibiteur de MEK binimetinib. Cette combinaison pourrait avoir un meilleur profil de tolérance, avec moins de photosensitivité et d'arthralgies que l'association vemurafenib + cobimetinib, et moins de fièvre que l'association dabrafenib + trametinib. Une meilleure tolérance pourrait permettre l'utilisation d'une dose plus élevée et des interruptions de traitement moins fréquentes (Dummer et al., 2018; Sullivan et al., 2020).

4. Mode d'administration des thérapies ciblées

Tandis que les immunothérapies du mélanome métastatique sont administrées par voie intraveineuse toutes les 2 à 6 semaines, les thérapies ciblées sont administrées quotidiennement et par voie orale. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter, en fonction du grade, une réduction de la dose quotidienne, une interruption temporaire ou un arrêt du traitement.

Par ailleurs, comme pour les immunothérapies, le traitement par thérapie ciblée est interrompu en cas de progression du mélanome. Il est recommandé de ne pas interrompre le traitement en cas de réponse prolongée (risque d'induction de résistances) (Keilholz et al., 2020).

III. Recommandations thérapeutiques du mélanome métastatique

Depuis la mise à disposition de traitements efficaces contre le mélanome métastatique à partir de 2011-2012, les recommandations thérapeutiques ont évolué graduellement (Dummer et al., 2010, 2012, 2015; Garbe et al., 2020; Keilholz et al., 2020; Michielin et al., 2019; Sullivan et al., 2018). Les options thérapeutiques dépendent donc avant tout de la période de prise en charge du stade métastatique.

Le choix du traitement dépend aussi du statut mutationnel du mélanome vis-à-vis de la mutation *BRAF* V600.

- En l'absence de mutation *BRAF*, le traitement recommandé est l'immunothérapie, qui est poursuivie jusqu'à l'échec (progression ou toxicité inacceptable), ou interrompue parfois en cas de réponse complète et prolongée. La classe thérapeutique utilisée en première ligne (anti-CTLA-4, anti-PD-1 voire combinaison des 2) sur la dernière décennie dépend de la période de prise en charge.

- La présence de la mutation *BRAF* V600E rend les patients éligibles aux thérapies ciblées (anti-BRAF seuls ou associés aux anti-MEK en fonction de la période). Il y a donc pour ces patients 2 stratégies thérapeutiques possibles :

- une première ligne de traitement par thérapie ciblée, suivie en cas d'échec (toxicité ou progression) d'une seconde ligne par immunothérapie
- une première ligne de traitement par immunothérapie, suivie en cas d'échec (toxicité ou progression) d'une seconde ligne par thérapie ciblée

Les premiers résultats de deux essais randomisés comparant ces stratégies ont été communiqués fin 2021 (Ascierto et al., 2021; Atkins et al., 2021). Une première ligne par ipilimumab + nivolumab semble être plus efficace sur la survie sans récurrence et la survie globale qu'une première ligne par anti-BRAF + anti-MEK ; la thérapie ciblée en première ligne est toutefois privilégiée en cas de métastases symptomatiques car elle entraîne une réponse tumorale plus rapide (Dummer et al., 2015; Keilholz et al., 2020; Michielin et al., 2019).

Partie 2. Le Système National des Données de Santé (SNDS)

Le Système National des Données de Santé (SNDS) a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, et est une évolution du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le SNIIRAM avait lui-même été créé par la loi de financement de la Sécurité Sociale du 23 décembre 1998 (article L161-28-2), afin de mieux connaître et maîtriser les dépenses de santé des assurés en France. Les buts du SNDS ont été élargis à sa création, pour inclure l'évaluation des politiques de santé, des pratiques et des parcours de soins (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017).

Le SNDS recueille prospectivement et de manière systématique l'ensemble des données individuelles de remboursement de soins des principaux régimes de sécurité sociale en France. Ces données sont d'ordre médical, mais aussi et principalement d'ordre économique, d'où l'emploi du terme de base médico-administrative.

I. Présentation du SNDS

A. Structure du SNDS

Le SNDS est une base de données de remboursement de soins, gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Cnam), et regroupant plusieurs sources d'informations : les données de consommations de soins en ville (DCIR : Données de Consommations Inter-Régimes), les données hospitalières (PMSI : Programme de médicalisation du système d'information) et les données des causes médicales de décès (CépiDC).

Les données sont pseudonymisées. Un identifiant permet de relier ces sources d'informations à un individu (Figure 8). Plusieurs identifiants peuvent correspondre au même patient du fait de l'évolution de ses droits à la sécurité sociale (les enfants peuvent changer d'identifiant en devenant leur propre assuré lorsqu'ils deviennent étudiants ou entrent dans le monde du travail ; changement de régime de rattachement à l'occasion d'un changement de profession). Par conséquent, un identifiant individuel unique (BEN_NIR_ANO) a été créé afin de pouvoir reconstruire le parcours de soins d'un individu.

- médicaments et dispositifs médicaux :

- l'ensemble des médicaments délivrés en officine (à l'exclusion des médicaments en vente libre) avec la date de délivrance, le nombre de boîtes, la dose et le conditionnement
- durant les hospitalisations, seuls les médicaments onéreux (appartenant à la liste en sus) sont identifiés.

- actes médicaux : actes techniques (chirurgie, radiothérapie...), actes d'imagerie, actes de biologie médicale. L'ensemble des actes réalisés en ambulatoire ou en hospitalisation sont connus.

- consultations avec un professionnel de santé (médecin, infirmier, kinésithérapeute...), avec la date et la spécialité en jeu.

- autres : transports pris en charge dans le cadre des soins, versement d'indemnités journalières, de pensions d'invalidité...

3. Données de diagnostics médicaux

Les diagnostics médicaux sont codés selon la classification internationale des maladies, 10^{ème} édition (CIM-10), et correspondent :

- aux diagnostics codés lors des hospitalisations et hiérarchisés (diagnostic principal, relié, ou associé), permettant de différencier le motif d'hospitalisation des comorbidités du patient
- aux diagnostics d'Affection Longue Durée (ALD) pour lesquels une prise en charge des soins à 100% est demandée
- aux causes médicales de décès.

Ces données sont datées (dates de début et fin d'hospitalisation, de début et fin de prise en charge au titre d'une ALD, date de décès).

II. L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

L'EGB a été implémenté dans le but de faciliter l'accès aux données pour la recherche médicale.

L'EGB est un échantillon permanent au 1/97^{ème} de la population protégée par l'Assurance Maladie en France, représentatif pour l'âge et le sexe (Bezin et al., 2017). Le modèle conceptuel est le même que celui du SNDS, avec quelques simplifications dans la structure, ce qui en fait une alternative avantageuse pour les études ne portant pas sur des pathologies ou événements rares. Il sera remplacé par un nouvel échantillon répondant à des critères de sécurité plus stricts au cours du 2^{ème} trimestre 2022, et la population de cet échantillon sera augmentée à 2 % de la population du SNDS.

III. Intérêts et limites du SNDS pour la recherche en pharmaco-épidémiologie

A. Atouts et spécificités de la base médico-administrative française

Sur la dernière décennie, l'importance croissante accordée aux études en vie réelle (« real-world evidence ») a stimulé l'intérêt des bases de données médico-administratives pour la recherche scientifique (Booth et al., 2019). Les bases de données médico-administratives reflètent l'organisation et l'accès aux soins sur un territoire national. La base française est considérée comme une des plus riches et exhaustives à l'échelle mondiale. En effet, elle dispose de plusieurs atouts qui dérivent directement de la spécificité du système de soins français : un seul système qui couvre l'ensemble des habitants en France, sans condition de ressource ou d'emploi, et permet donc de suivre les individus tout au long de leur vie, quels que soient leurs changements d'affiliation ou de conditions de vie. L'autre atout majeur vient de la taille de la population française, bien supérieure à d'autres pays ayant un système de soins comparable (Danemark, Pays-Bas, Taïwan).

Ainsi, on peut souligner les avantages du SNDS pour la recherche en vie réelle (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017) :

- Il comporte de l'information individuelle sur les soins hospitaliers et ambulatoires, permettant de travailler sur le parcours de soin complet des patients.
- Il comprend les établissements publics comme privés.
- Il inclut 98,8 % des individus habitant en France. Cette quasi-exhaustivité permet d'éviter les biais de sélection retrouvés sur les cohortes dont l'inclusion dépend des institutions. La taille de la population française (67 millions d'individus) permet l'étude de pathologies, expositions médicamenteuses ou événements rares.
- La profondeur historique des données : l'inclusion des différents régimes d'assurance-maladie permet un suivi longitudinal des individus depuis 2009 quels que soient leurs changements d'affiliation.
- L'absence de perdus de vue : l'inclusion des individus jusqu'à leur décès (sauf émigration) permet d'éviter un biais d'attrition.

B. Informations non disponibles

Certaines informations importantes pour reconstituer le profil médical du patient ne sont pas disponibles dans la base (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017) :

- les données de l'examen clinique, ou concernant le mode de vie ou les facteurs de risque (taille, poids, tabagisme...)
- les résultats d'examens médicaux (biologie, anatomo-pathologie sur prélèvements chirurgicaux, imagerie...)
- les diagnostics de médecine de ville ne donnant pas droit à une ALD. Ils ne sont donc identifiables que si le patient est hospitalisé au cours de son parcours de soins (même si l'hospitalisation n'a pas de lien avec la pathologie – intérêt des « diagnostics associés »), ou si la pathologie donne lieu à un remboursement de médicament spécifique.

C. Validité des données

Certaines variables sont déterminées avec certitude, alors que d'autres doivent être interprétées avec prudence (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017).

- *Concernant les données socio-démographiques :*

- l'âge, le sexe sont déterminés avec certitude
- la commune du bénéficiaire est celle déclarée à l'Assurance-maladie, qui peut ne pas avoir été modifiée en cas de déménagement récent.

- *Concernant les données de consommation de soins :*

- les médicaments remboursés délivrés en officine sont connus précisément (molécule, dosage, nombre de boîtes), avec la date de délivrance ; en revanche, leur consommation réelle n'est pas connue
- les médicaments délivrés sans ordonnance et donc non remboursés ne sont pas connus
- les médicaments de soins courants (hors médicaments onéreux) reçus pendant les hospitalisations ne peuvent pas être identifiés
- les médicaments reçus dans le cadre d'un essai clinique sont remboursés par le laboratoire promoteur de l'essai clinique donc ne sont pas intégrés à la base ; les médicaments en accès précoce (avant l'AMM) sont identifiables depuis janvier 2012
- la spécialité du médecin prescripteur est renseignée pour la médecine de ville, mais ne l'est pas systématiquement à l'hôpital

- *Concernant les données de diagnostics médicaux :*

- les diagnostics ayant conduit à l'hospitalisation sont codés en diagnostic principal (du Résumé d'Unité Médicale et/ou du Résumé de Séjour Standardisé), donc leur survenue peut être datée avec précision
- les diagnostics hospitaliers codés en diagnostics associés (qui permettent d'identifier les comorbidités, localisations métastatiques...) peuvent être incomplets. Leur première occurrence dans le SNDS ne correspond pas forcément à la date du diagnostic.

D. Technicité de l'utilisation du SNDS

Actuellement, le SNDS est constitué de plus de 3 000 variables, avec un flux annuel de 1,2 milliard de feuilles de soins, 11 millions de séjours hospitaliers, 500 millions d'actes, soient 450 To de données par an (Cnam et al.). La volumétrie des données et leur structure complexe sont associées à de multiples difficultés techniques : modèle en étoile de plus de 800 tables, jointes au moyen de 9 clés de jointure techniques, pour permettre l'identification unique d'une prestation ; chaque prestation étant ensuite rattachée à un unique patient au moyen d'une autre jointure (Figure 8).

L'appartenance à une équipe de recherche expérimentée et multidisciplinaire ayant une connaissance fine de la constitution des bases, et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable des données brutes sont donc indispensables.

IV. Aspects réglementaires

A. Confidentialité des données

Les données sont pseudonymisées : les données identifiant directement le bénéficiaire (par exemple : nom, prénom, numéro de sécurité sociale) sont remplacées par un pseudonyme, obtenu par un procédé cryptographique irréversible appelé FOIN (Fonction d'Occultation des Identifiants Nominatifs). Le pseudonyme est un code alphanumérique ne permettant pas le rattachement à l'identité du bénéficiaire. L'identification indirecte, par le croisement de données, reste toutefois possible.

Cependant, en mai 2016, un rapport de la Cour des Comptes a jugé la sécurisation du SNDS insuffisante, l'algorithme d'occultation étant considéré comme « obsolète » (Cour des Comptes, 2016). La CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) a alors diligenté une série de contrôles, et en février 2018, a mis en demeure la Cnam de renforcer la sécurisation du SNDS (Légifrance, 2018). Une opération de grande ampleur de refonte de la pseudonymisation a été engagée, et arrive à son terme au premier trimestre 2022. Une solution de changement régulier des pseudonymes de l'ensemble du système sera mise en œuvre.

Pour protéger l'identité des patients et garantir la confidentialité des données, l'accès aux données du SNDS et leur analyse ne peut se faire que dans un cadre d'hébergement très restrictif respectant le référentiel de sécurité du SNDS, afin de garantir notamment la traçabilité des accès, des traitements et la protection des données.

B. Politique de l'accès au SNDS

Depuis la création du SNIIRAM, les données sont rendues accessibles, sous certaines conditions, aux régimes d'assurance maladie, ministères, agences sanitaires et organismes publics de recherche. En 2016, la loi de modernisation du système de santé a préconisé d'élargir l'accès aux structures publiques et privées.

L'enjeu est alors de faciliter l'utilisation et l'accès au SNDS, tout en garantissant le respect de la vie privée. L'objectif stratégique est de favoriser les études présentant un caractère d'intérêt public, opérées par des institutions publiques ou des entreprises privées, en veillant à l'interdiction d'exploiter le SNDS pour la promotion des produits de santé ou la modification des contrats d'assurance.

1. Accès sur projet

Deux modalités d'accès aux données du SNDS sont possibles (Cnam et al.) :

- un accès à distance via un portail sécurisé en ligne
- un accès physique sécurisé via une extraction d'un « système-fils » du SNDS.

Un processus réglementaire doit être entrepris, qui a évolué graduellement avec la création du SNDS et de nouvelles instances.

La première instance amenée à examiner le projet est le CESREES (Comité Éthique et Scientifique pour la Recherche, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé). Le CESREES est un comité indépendant qui a pour mission d'examiner la méthodologie et le caractère scientifique des demandes d'accès aux données de santé. Il doit également juger de l'intérêt public des demandes. Une fois l'accord du CESREES obtenu, la CNIL, en tant qu'autorité de protection des données, va être sollicitée. Une fois la demande d'accès approuvée par la CNIL, une convention entre le responsable de traitement et la Cnam est rédigée.

2. Accès direct et permanent

Dans le but de faciliter l'accès au SNDS, le décret publié le 30 juin 2021 accorde désormais à certains organismes (notamment les équipes de recherche de l'Inserm, les centres hospitalo-universitaires, les centres de lutte contre le cancer) un accès direct et permanent à l'ensemble des données individuelles du SNDS. Cette modalité d'accès, via un portail sécurisé, permet de ne plus recourir au processus réglementaire auprès du CESREES, de la CNIL et de la Cnam, qui peut durer plusieurs années. Cet accès direct existait déjà pour l'EGB. Il est effectif depuis décembre 2021 pour le SNDS.

3. La création de la Plateforme des Données de Santé ou Health Data Hub (HDH)

Dans le but de poursuivre l'ouverture de l'accès aux données de santé, le HDH a été créé par la loi du 24 juillet 2019 (HDH). Le HDH est notamment chargé par la loi de « réunir, organiser et mettre à disposition les données du système national des données de santé (...) et de promouvoir l'innovation dans l'utilisation des données de santé ». Deux enjeux stratégiques coexistent :

- Renforcer l'usage des données en développant une offre de service pouvant être diffusée à l'ensemble des acteurs (organismes de recherche, industriels, partenariats publics privés, etc.)
- Faciliter l'appariement du SNDS à des bases de données externes, ce qui permettrait d'enrichir le SNDS des informations qui lui font défaut, cliniques notamment.

Ainsi, le HDH a pour finalité d'héberger les données du SNDS, mais également des données de registres, de cohortes de recherche, d'entrepôts de données hospitalières, etc. Il serait responsable du traitement de ces données, c'est à dire de leur stockage, leur organisation et leur mise à disposition via sa plateforme technologique.

Cette solution est fonctionnelle depuis début 2022 pour l'hébergement de systèmes-fils du SNDS concernant des projets pilotes. Toutefois, la base-mère du SNDS n'a pas pour l'instant été dupliquée sur le HDH. En accord avec le ministère des solidarités et de la santé, le HDH a temporairement retiré en janvier 2022 sa demande d'autorisation auprès de la CNIL pour héberger les données du SNDS (DSIH, 2022). La solution actuellement retenue de Microsoft Azure pour héberger les données est critiquée par des associations et des parlementaires (L'usine digitale, 2022).

Partie 3. Pharmaco-épidémiologie à partir du SNDS. Enjeux méthodologiques

Les questions soulevées en pharmaco-épidémiologie traitent de l'efficacité ou du risque associé à l'utilisation d'un médicament. Pour des raisons de faisabilité, d'éthique, ou pour tenir compte des conditions réelles d'utilisation du médicament qui diffèrent de celles d'un essai clinique, la réponse ne peut pas toujours être amenée par un essai contrôlé randomisé. Les données observationnelles sont alors les seules données disponibles. L'inférence causale à partir d'études observationnelles nécessite qu'elles respectent un certain nombre de critères. Une stratégie performante pour conduire une étude robuste à partir de données rétrospectives collectées en vie réelle est d'émuler un essai clinique (Hernán and Robins, 2016). De l'affectation des individus dans les groupes comparés, au choix du design et à la méthode d'analyse, de nombreux enjeux méthodologiques doivent ainsi être maîtrisés. Des difficultés supplémentaires peuvent provenir de la structure du SNDS. Certaines questions essentielles seront approfondies dans cette 3^{ème} partie :

1. les expositions médicamenteuses étant déduites des délivrances de médicaments, un défaut d'observance peut avoir un impact sur les résultats. Les stratégies pour éviter cet écueil, les biais auxquels elles exposent et leurs solutions seront présentées.
2. l'efficacité des traitements en cancérologie est habituellement mesurée par la réponse tumorale, la survie sans progression et la survie globale. En l'absence de données cliniques, utiliser un autre critère de jugement intermédiaire est nécessaire.
3. les informations de diagnostics médicaux étant parcellaires, des algorithmes combinant diagnostics d'hospitalisation, ALD, délivrances médicamenteuses et actes médicaux sont développés pour identifier les comorbidités des patients, qui sont de potentiels facteurs de confusion. Les algorithmes disponibles seront présentés.
4. l'analyse de données médico-administratives est particulièrement soumise au biais d'indication, puisque les critères cliniques ayant mené à la prescription d'un médicament ne sont en général pas connus. Nous définirons ce biais et présenterons les moyens pour le contrôler.

1. Mesure de l'exposition médicamenteuse dans le SNDS

La mesure de l'exposition médicamenteuse est centrale en pharmaco-épidémiologie. Dans le SNDS, elle est estimée à partir des seules délivrances médicamenteuses, qui n'informent pas de l'observance au traitement. La méthode pour définir une exposition médicamenteuse peut différer selon les

modalités d'administration (prise unique ou répétée, orale ou intraveineuse), la pharmacocinétique (temps d'action de la molécule, demi-vie d'élimination, effet rémanent) et l'objectif de l'étude (sécurité ou efficacité du médicament).

Nous aborderons dans cette partie les difficultés rencontrées dans les études de cohorte pour définir l'exposition médicamenteuse, les biais encourus et les méthodes pour y remédier, et présenterons une méthode de prise en compte de l'adhésion au traitement au cours du suivi.

A. Définition de l'exposition médicamenteuse

1. Délivrances médicamenteuses

L'exposition médicamenteuse est estimée à partir des délivrances de traitement. La délivrance d'un traitement n'entraîne pas nécessairement sa consommation. Toutefois, la délivrance assure de la démarche du patient d'avoir demandé le traitement en pharmacie, et est donc sujette à un niveau d'incertitude inférieur à celui de la prescription médicamenteuse quant à l'observance.

L'exposition médicamenteuse peut être ponctuelle (ex : antibiotique) ou continue (ex : antihypertenseur). Les traitements de pathologies chroniques correspondent en général à une exposition médicamenteuse continue ; une stratégie commune est alors de ne considérer comme exposés que les patients ayant au moins 2 (voire 3) délivrances du médicament. On considère que si le patient a renouvelé le traitement, c'est qu'il a consommé la boîte délivrée précédemment.

2. Séquence thérapeutique

Définir une séquence thérapeutique nécessite d'en estimer le début et la fin. Le début de la séquence thérapeutique est supposé correspondre à la date de première délivrance (le degré d'incertitude varie alors en fonction de l'indication du traitement et de son mode d'administration, mais n'excède pas en général quelques jours). Estimer la fin de la séquence nécessite de prendre en compte d'autres facteurs : le dosage, le nombre de comprimés par boîte, le nombre de boîtes délivrées, mais aussi la durée admise entre 2 délivrances (le « gap »). En effet, une définition stricte du temps de traitement, qui reviendrait à considérer l'arrêt du traitement 28 jours après la délivrance de 28 comprimés, n'est en général pas adaptée. Les sauts de prise médicamenteuse (par oubli, toxicité du traitement, intermittence des symptômes) sont fréquents. De plus, dans le SNDS, comme dans de nombreuses bases de données médico-administratives, les délivrances de traitements ne sont pas renseignées au cours des hospitalisations (hors médicaments onéreux). Ces situations doivent faire l'objet d'hypothèses pour établir une durée maximum autorisée entre 2 délivrances avant de considérer la fin de la séquence médicamenteuse (appelée aussi « grace period »).

Par ailleurs, le risque d'événement associé à l'exposition médicamenteuse peut dépendre de la durée de traitement, de la dose cumulée, nécessiter un temps d'induction ou persister après l'arrêt (rémanence de l'effet). La fonction de risque doit donc être modélisée pour tenir compte de chaque situation.

De mauvais choix méthodologiques dans la définition de l'exposition médicamenteuse, de sa temporalité ou de la fonction de risque peuvent être à l'origine de résultats biaisés (Nielsen et al., 2008; Pazzagli et al., 2018; Suissa and Azoulay, 2012; Suissa and Dell'Aniello, 2020).

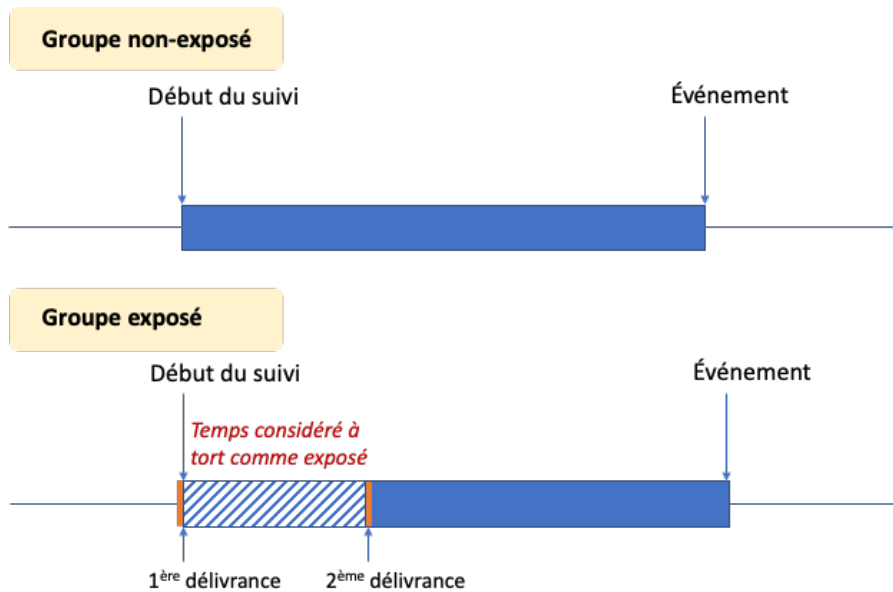
B. Temporalité de l'exposition médicamenteuse : biais méthodologiques et solutions

1. Le biais de temps immortel

Comme évoqué précédemment, la délivrance médicamenteuse n'étant pas nécessairement associée à la consommation du médicament, un nombre n de délivrances (ou une durée) minimal peut être utilisé pour définir l'exposition médicamenteuse. Cela peut engendrer un biais, puisqu'on compare des groupes de patients selon un facteur (l'exposition médicamenteuse) nécessitant un temps de suivi différentiel entre les groupes. En effet, remplir la condition de n délivrances nécessite un temps de suivi minimal dans le groupe « exposé ». Dans les études de cohortes, on peut alors observer un temps immortel chez les exposés, qui correspond au délai qui sépare le début du suivi du moment où le patient a rempli la condition nécessaire à la définition de l'exposition médicamenteuse. Pendant ce temps de suivi sans événement, les sujets ne sont pas (encore) exposés et devraient donc participer au groupe non-exposé (Figure 9). Le biais de temps immortel survient lorsque cette période est attribuée à tort au groupe exposé (biais de classement différentiel). A noter, l'alternative consistant à exclure de l'analyse ce temps immortel ne convient pas non plus car sous-estime le temps non-exposé (biais de sélection). Le biais procure un avantage au groupe exposé se traduisant par une tendance à montrer un effet protecteur pour le médicament étudié. Ce biais a d'abord été identifié en 1972 dans le contexte de la transplantation cardiaque (Gail, 1972), mais c'est en cancérologie que des résultats faussement significatifs ou exagérés car sujets au biais d'immortalité se sont multipliés. C'est donc dans le *Journal of Clinical Oncology* en 1983 que sa description a été approfondie et que des solutions ont été proposées (Anderson et al., 1983). Anderson *et al.* remettaient en cause les nombreuses publications associant la réponse à la chimiothérapie et la survie chez les patients ayant un cancer métastatique, puisque les patients répondeurs devaient nécessairement avoir survécu jusqu'à l'évaluation de la réponse.

Figure 9. Biais de temps immortel

La période entre le début du suivi et le début de l'exposition est considérée comme exposée, ce qui procure un avantage de survie au groupe exposé.



Trois solutions sont proposées (Faillie and Suissa, 2015; Giobbie-Hurder et al., 2013; Zhou et al., 2005) :

a) la méthode du landmark

La première méthode consiste à décaler le début du suivi des patients exposés et non-exposés à la fin de la période immortelle (Dafni, 2011). Ce temps fixe est alors appelé « temps de landmark ». Par exemple, si l'exposition médicamenteuse est définie par 2 délivrances du médicament dans un intervalle de 3 mois, un temps de landmark de 3 mois dans les 2 groupes consistera à débiter le suivi à 3 mois (Figure 10). Les patients des 2 groupes ayant fait l'événement ou censurés en amont du temps de landmark sont alors exclus de l'analyse. Cette méthode a l'avantage de la simplicité. Une représentation graphique non biaisée de la survie en fonction du temps (courbe de Kaplan-Meier) est possible (Figure 11). Trois inconvénients sont toutefois évoqués :

- les patients ayant fait l'événement en amont du temps de landmark ne contribuent plus à l'analyse, ce qui peut représenter un biais de sélection si l'événement précoce appartenait à la question de recherche
- l'omission des événements précoces peut générer un manque de puissance
- le résultat de l'analyse est conditionnel au temps de landmark. Il doit donc être choisi en amont de l'analyse, en prenant en compte sa pertinence clinique, car le résultat ne sera généralisable qu'aux survivants au temps choisi.

Pour ces raisons, des analyses de sensibilité utilisant plusieurs temps de landmark ou une méthode statistique alternative incluant les événements précoces peuvent être utilisés.

Figure 10. Méthode du landmark

Le suivi est décalé de 3 mois dans les 2 groupes, pour une exposition médicamenteuse définie par 2 délivrances dans les 3 premiers mois.

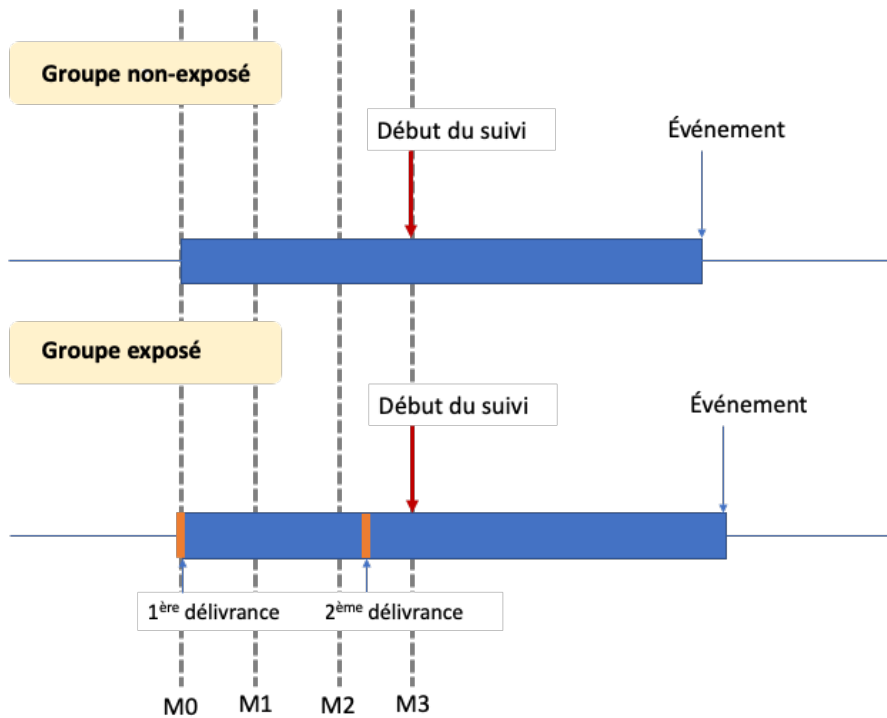
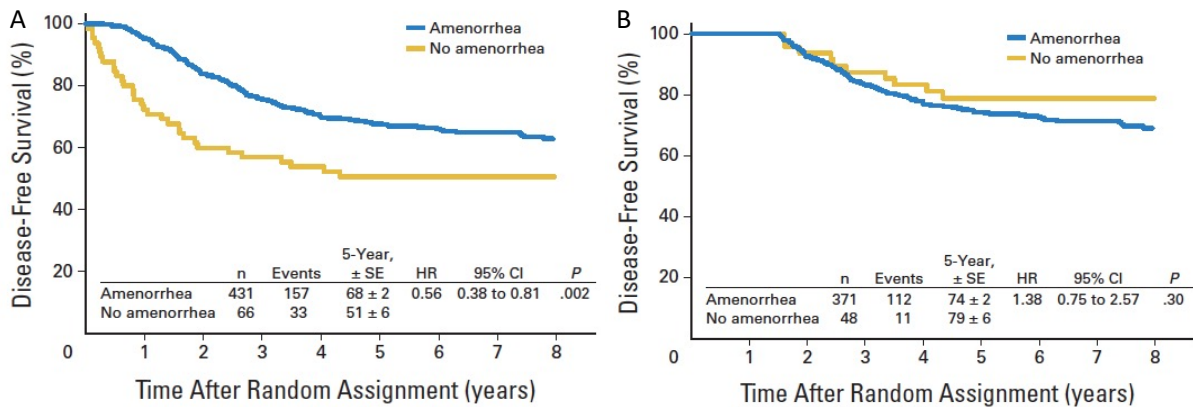


Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier illustrant l'intérêt de la méthode du landmark (Giobbie-Hurder et al., 2013)

La survie sans rechute des patientes ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein non hormono-dépendant était analysée sans (A) et avec (B) un temps de landmark. En A, l'aménorrhée, définie comme un semestre sans menstruations au cours des 2 premières années de suivi, paraît être un facteur protecteur. Un temps de landmark de 18 mois élimine cette association (B).



b) le modèle de Cox avec exposition dépendante du temps

Cette méthode permet d'attribuer le temps immortel au groupe non-exposé. Ainsi, les patients sont considérés non-exposés depuis le début du suivi jusqu'à la date où ils remplissent les critères définissant l'exposition, puis ils sont considérés exposés après cette date. Le modèle utilise une variable dépendante du temps pour l'exposition. La variable peut rester à 1 (statut exposé) jusqu'à la

fin du suivi si l'exposition étudiée est irréversible ou si l'événement étudié peut survenir après l'exposition médicamenteuse (effet indirect ou retardé), mais le choix du codage dépend de la question (variable à changements multiples pour l'étude du risque instantané d'une exposition réversible) (Desquilbet and Meyer, 2005). Cette méthode permet d'inclure l'ensemble des patients et des événements. Cependant, elle repose sur l'hypothèse que le moment des délivrances n'est pas associé au risque d'événement ; par exemple, si le médicament étudié traite les symptômes d'une aggravation de la maladie sous-jacente, ou si la prescription est motivée par une consultation intervenant en raison d'une évolution défavorable de la maladie, il y aura un biais d'indication (Zhou et al., 2005). Ces facteurs dépendants du temps doivent le cas échéant être mesurés et pris en compte dans l'analyse.

c) un schéma cas-témoin avec appariement sur le temps de suivi

Cette méthode utilise un design cas-témoin niché dans la cohorte. Les patients ayant fait l'événement (cas) sont appariés à des patients n'ayant pas fait l'événement et suivis pendant la même durée (témoins). L'exposition médicamenteuse est recherchée dans les 2 groupes. Ce changement de design entraîne une interprétation très différente : le résultat devient une mesure d'association entre l'exposition médicamenteuse et la survie, et le risque instantané de faire l'événement n'est plus étudié. Cette solution n'est donc pas adaptée à la recherche en oncologie qui s'intéresse en général à des temps de survie.

2. Le biais de temps non mesurable

Dans le SNDS, les délivrances de traitements hors médicaments onéreux ne sont pas renseignées au cours des hospitalisations. Puisque les événements sont souvent précédés d'hospitalisations, et que l'hospitalisation est généralement associée à un pronostic défavorable (état général moins bon, maladie plus sévère ou complication de la maladie), un biais peut survenir. En effet, les patients hospitalisés pendant la fenêtre de mesure de l'exposition seront considérés comme non-exposés, ce qui surestimera la probabilité d'événement dans le groupe non-exposé et fera apparaître le traitement comme protecteur (Suissa, 2008).

3. Le biais protopathique

La temporalité de l'exposition médicamenteuse par rapport à l'événement ou la maladie doit aussi être examinée. Le biais protopathique survient lorsque le médicament étudié est reçu pour des symptômes précoces de la maladie (Suissa and Dell'Aniello, 2020). Par exemple, un antibiotique pourrait apparaître comme associé à la survenue d'un cancer ou de métastases pulmonaires, en raison des infections répétées qui pourraient être un symptôme précoce de la localisation tumorale. Le médicament apparaît cette fois à tort comme un facteur de risque de la maladie. Dans une étude cas-

témoin, ce biais peut être contrôlé en ajoutant une période en amont de l'événement au cours de laquelle les expositions médicamenteuses ne seront pas prises en compte (Faillie, 2015).

4. Le biais par déplétion des susceptibles

Il faut aussi tenir compte de la fonction de risque de l'exposition médicamenteuse. Si l'incidence de l'événement augmente précocement après l'initiation du traitement puis diminue (rapport de risques non proportionnel), et que le suivi débute après l'initiation du médicament étudié (les exposés sont alors des utilisateurs prévalents), le risque d'événement dans ce groupe peut être sous-estimé. Le traitement apparaîtra comme protecteur. En effet, les utilisateurs prévalents auront un risque dilué par rapport aux utilisateurs incidents (Moride et al., 1994; Renoux et al., 2017). Pour l'éviter, il est possible de restreindre les exposés aux utilisateurs incidents (design « new users »), mais au prix d'une perte de puissance importante liée à l'exclusion des utilisateurs prévalents (Ray, 2003).

5. Le biais par temps de latence

A l'inverse, la fonction de risque peut n'augmenter qu'après un certain temps d'exposition. Si le temps de latence pour l'événement est long, les événements peuvent même survenir systématiquement après la fin de l'exposition, et ne pas apparaître comme associés à l'exposition médicamenteuse (Suissa and Dell'Aniello, 2020). Si le schéma d'étude ne tient pas compte d'une période ou d'une dose cumulée minimum pour que le risque médicamenteux apparaisse, le risque estimé sera dilué, ce qui correspondra à un biais de classement (Rothman, 1981).

En conclusion, ces éléments doivent être appréhendés en amont de l'analyse car ils auront un impact fort sur le choix des critères d'exposition médicamenteuse et du « temps 0 » du suivi (Hernán et al., 2016).

C. Prise en compte de l'adhésion au traitement au cours du suivi

Nous avons vu dans les paragraphes précédents comment définir l'exposition médicamenteuse en essayant de garantir qu'il y ait eu consommation de médicament, à partir des délivrances. Toutefois, l'exposition médicamenteuse n'est pas nécessairement maintenue au cours du suivi.

Dans les essais cliniques, les déviations au protocole sont prises en compte en conduisant l'analyse de 2 façons :

- analyse en intention de traiter (ITT), comparant les groupes selon la randomisation initiale
- analyse per protocole (PP), n'incluant que les personnes-temps conformes à la randomisation initiale.

En pharmaco-épidémiologie, la question de l'adhésion au traitement peut être abordée de manière similaire (Schneeweiss and Huybrechts, 2020). Deux effets peuvent être mesurés :

- l'effet « as-started », équivalent de l'ITT, qui considère les patients exposés à partir du moment où les critères d'exposition médicamenteuse (nombre de délivrances, fenêtre d'exposition) sont remplis au début du suivi

- l'effet « on-treatment », équivalent du PP, qui censure le suivi à la fin de l'exposition médicamenteuse dans le groupe exposé, et à l'initiation du traitement dans le groupe non-exposé. Cela nécessite de définir des critères de fin d'exposition médicamenteuse (cf I.A.2. p.35).

Le paramètre ciblé dépend de l'objectif de l'étude. Si on veut évaluer une stratégie thérapeutique dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, ou si on s'intéresse au risque à long terme d'un traitement, en particulier d'un effet indésirable pouvant survenir après son arrêt, l'estimateur à privilégier est l'effet « as-started ». Si on veut connaître l'efficacité potentielle d'un traitement s'il est pris, ou bien son risque potentiel, l'estimateur à privilégier est l'effet « on-treatment ». Toutefois, les biais propres à chacune de ces approches, et le sens dans lequel ils peuvent influencer sur l'estimateur, doivent être connus et si possible pris en compte (Hernán and Robins, 2017; Pazzagli et al., 2018; Tripepi et al., 2020).

a) l'effet « as-started », ou analyse en ITT

Il mesure l'effet du choix initial de traiter ou non le patient. L'effet dépendra de l'ampleur des déviations au choix initial, donc des erreurs de classement concernant les personnes-temps considérées comme exposées après avoir arrêté le médicament étudié, ou non-exposées alors qu'elles l'ont débuté. Plus les écarts au choix initial sera grand, plus l'effet sera dilué (*i.e.*, la taille de l'effet sera diminuée).

b) l'effet « on-treatment », ou analyse PP

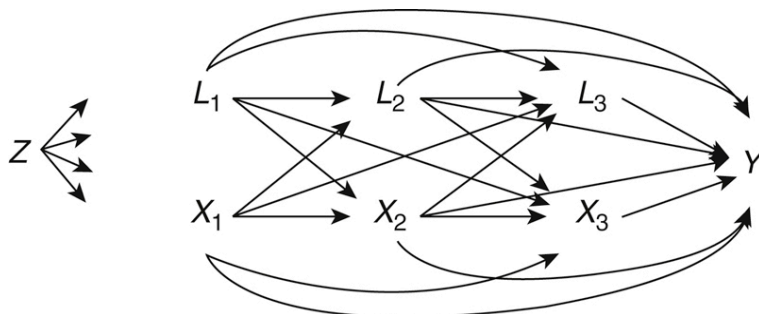
Il mesure l'effet attendu du traitement s'il est pris. Pour ne pas induire un biais de temps immortel, l'affectation des individus dans les groupes exposés ou non-exposés ne doit pas utiliser de données postérieures au début de suivi. Le respect de la stratégie initiale repose donc sur la censure des individus à partir du moment où ils ne suivent plus le choix initial d'exposition médicamenteuse (Hernán et al., 2016). Pour être valide, cette approche doit prendre en compte les causes d'écart à la stratégie initiale (censure informative). Ainsi, un patient qui arrête le médicament étudié en raison d'une aggravation clinique ne devra pas être censuré, car les signes précoces d'événement auront débuté sous traitement. Cette approche nécessite un ajustement supplémentaire sur les facteurs de confusion potentiels qui peuvent survenir après le début du suivi, et prédire la censure.

Ces facteurs de confusion dépendants du temps peuvent être affectés par l'exposition médicamenteuse préalable, et seront dans ce cas à la fois des facteurs de confusion et des facteurs intermédiaires. Par exemple, dans une étude estimant l'effet des antirétroviraux sur la survie dans une population atteinte par le VIH, le taux de lymphocytes CD4 est à la fois associé à l'exposition aux antirétroviraux et à la survie (donc facteur de confusion), et sur le chemin causal entre les antirétroviraux et la survie (donc facteur intermédiaire) (Figure 12). Les modèles structurés marginaux ont été développés pour prendre

en compte ces situations (Hernán et al., 2000; Robins et al., 2000). Chaque individu a un poids qui varie à chaque temps t . Le poids correspond à l'inverse de la probabilité d'être exposé au temps t en fonction des variables mesurées en amont. Le poids global de l'individu est calculé en faisant le produit des poids estimés à chaque temps t . D'autres méthodes peuvent être utilisées pour calculer de façon non-biaisée ces estimateurs (g-computation, g-estimation) (Hernán et al., 2000).

Figure 12. Diagramme causal (graphe acyclique dirigé) illustrant l'effet d'une exposition X dépendante du temps, d'un facteur de confusion Z , et d'un facteur de confusion L dépendant du temps (VanderWeele, 2020)

L'exposition X est mesurée aux temps 1, 2 et 3, tandis que le facteur de confusion Z est mesuré au début du suivi. $L(t)$ est à la fois facteur de confusion et facteur intermédiaire pour la mesure de l'association entre $X(t)$ et Y .



Puisque ces deux effets causaux considèrent de manière opposée les écarts à l'adhésion au traitement initial, la mesure de l'effet « on-treatment » peut être vue comme complémentaire à l'estimation de l'effet « as-started ». Un plan d'analyse incluant les 2 approches et aboutissant aux mêmes conclusions renforcera la validité de la conclusion (Lewis and Machin, 1993).

II. Choix des critères de jugement

A. Principaux critères de jugement en cancérologie

Les traitements du cancer métastatique ont pour objectif principal d'allonger la survie, et pour objectif secondaire d'améliorer la qualité de vie (sans raccourcir la survie, hormis en soins palliatifs). C'est pourquoi le critère de jugement dit « dur » est la survie globale. Les critères de jugement dits « intermédiaires » ou « de substitution » ont pour objectif de prédire une efficacité sur la survie, en un temps plus court, et si possible à partir d'une population plus restreinte. Ce sont donc les critères de jugement intermédiaires qui sont davantage utilisés avant l'approbation des traitements par les instances réglementaires, et en particulier la réponse tumorale et la survie sans progression (Pazdur, 2008).

L'utilisation de la réponse tumorale est contestée. Elle évalue la proportion de patients ayant une réponse partielle ou complète au traitement selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria

in Solid Tumours), c'est-à-dire une diminution de la somme de la taille des lésions cibles d'au moins 30% à l'imagerie. Ce taux est arbitraire et n'est pas forcément corrélé à une meilleure survie (Chen et al., 2019; Ritchie et al., 2018). De plus, ces critères ont été développés à une époque où les traitements étaient dominés par la chimiothérapie cytotoxique, mais les nouvelles classes thérapeutiques comme l'immunothérapie ou les thérapies ciblées pourraient être davantage cytostatiques, et leur efficacité mal corrélée à une réduction en taille de la tumeur (en particulier durant les premiers mois de traitement) (Wilson et al., 2015).

La survie sans progression a plusieurs avantages : elle tient compte à la fois de la réponse tumorale et de la stabilité de la maladie, et elle introduit de plus la notion de durée. Ainsi, la survie sans progression reflète la durée de contrôle de la maladie. Cependant, un bénéfice en survie sans progression peut ne pas être associé à un bénéfice en survie globale. Ainsi, un traitement du cancer très toxique peut diminuer la progression du cancer et même la mortalité par le cancer, mais augmenter d'autant la mortalité par sa toxicité (Mailankody and Prasad, 2018). Ce cas de figure est d'autant plus tangible que la population des essais a moins de comorbidités, et est donc moins sujette à la toxicité, que la population en vie réelle. De plus, une combinaison de traitements peut être associée à un gain en survie sans progression (autrement dit, $A+B$ associé à une meilleure survie sans progression que A ou B), mais elle ne sera bénéfique au patient que s'il y a gain en survie globale (autrement dit, en comparant $A+B$ à A puis B ou B puis A). L'évaluation de la stratégie globale est dans ce cas primordiale, car la toxicité des traitements, s'ils sont combinés, est plus forte que s'ils sont reçus consécutivement (Gyawali and Prasad, 2017). De plus, la réponse tumorale comme la survie sans progression sont soumises au biais de censure par intervalle : le moment de la réponse ou de la progression dépend du moment où est réalisé l'examen radiologique, qui est lui-même prédéfini en général.

D'autres critères peuvent être utilisés pour refléter la diminution des symptômes ou le bénéfice sur la qualité de vie. Il n'y a pas pour l'instant d'instrument de mesure validé dans ce domaine.

Enfin, d'autres critères comme la survie sans rechute sont utilisés pour les traitements adjuvants ; cela ne correspond pas au périmètre de la thèse.

B. Critères de jugement adaptés aux études sur base de données médico-administrative

Les bases de données médico-administratives sont dépourvues en général de données cliniques relatives à la réponse au traitement ou la progression. D'autres critères de jugement ont donc été proposés.

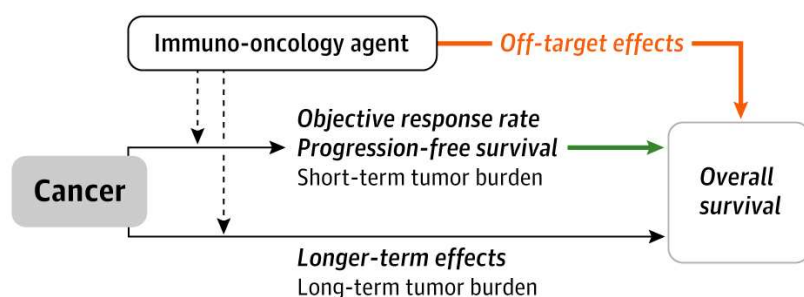
1. Critère de jugement intermédiaire : les conditions

Le critère de jugement intermédiaire doit remplir deux conditions pour être valide :

- corrélation forte entre le critère intermédiaire et la survie
- l'effet significatif d'une intervention sur le critère de jugement intermédiaire prédit un effet significatif sur la survie. Pour cela, le critère de jugement intermédiaire doit être sur le chemin causal entre l'effet du traitement et la survie (Figure 13).

Les traitements du cancer pourraient avoir d'autres effets qu'une diminution directe de la masse tumorale (effets à plus long terme sur la masse tumorale, et effets d'autre nature sur la survie) (DeMets et al., 2020) (Figure 13). Les critères de jugement intermédiaires recherchés doivent donc refléter l'effet global du médicament étudié, et tenir compte de la temporalité.

Figure 13. Effet des traitements sur les critères intermédiaires usuels (réponse tumorale, survie sans progression) et la survie globale (DeMets et al., 2020)



2. Critères de jugement intermédiaires proposés

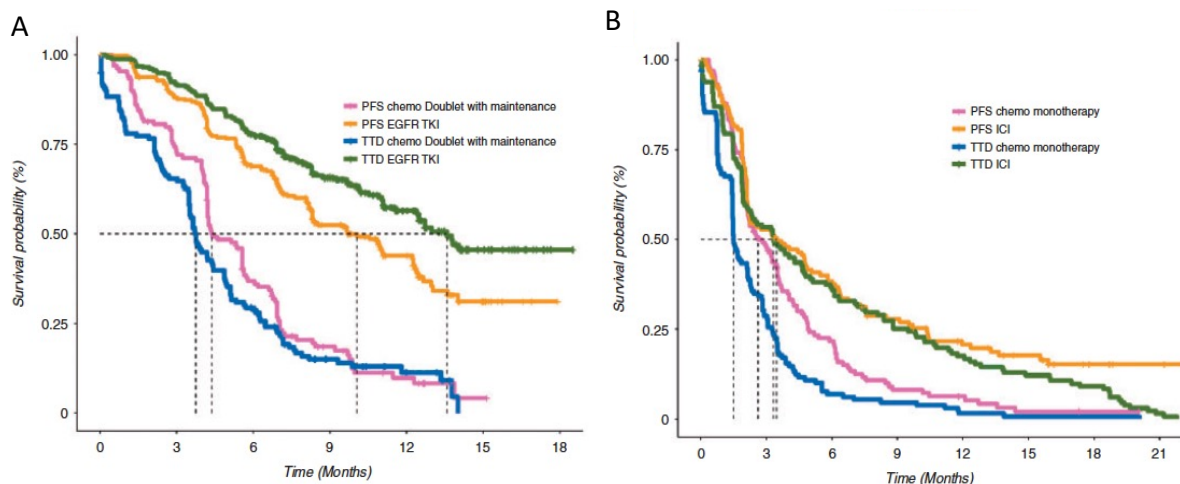
Pour mesurer l'effet d'un traitement sur le cancer métastatique en l'absence de données cliniques relatives à la progression du cancer, deux indicateurs semblent particulièrement appropriés : la durée de traitement (ou « time-to-treatment discontinuation »), et la durée jusqu'au traitement suivant (« time to subsequent systemic therapy initiation ») (Blumenthal et al., 2019; Regan et al., 2019). La signification clinique de ces critères de jugement dépend du traitement étudié et de la maladie. Un traitement peut être arrêté en cas de progression, de toxicité inacceptable, à la fin d'un schéma fixe d'administration ou au contraire en cas de réponse prolongée. L'interprétation de ces critères nécessite une bonne connaissance des pratiques cliniques, et reflète à la fois la progression tumorale et la toxicité. La corrélation entre durée de traitement et survie globale d'une part, durée de traitement et survie sans progression d'autre part, a été mesurée pour l'immunothérapie et les thérapies ciblées dans le cancer du poumon : elle était convenable (Figure 14) (Blumenthal et al., 2019). Quant à la durée jusqu'au traitement suivant, elle est un indicateur pertinent du contrôle de la maladie, qui peut se maintenir après l'arrêt du traitement ; cependant, elle nécessite que d'autres traitements soient disponibles.

Par ailleurs, dans les essais cliniques comme les études en vie réelle, les perdus de vue représentent une cause fréquente de censure informative et de biais potentiel pour les mesures d'événement (Prasad

and Bilal, 2015). Les bases de données médico-administratives ont l'avantage majeur de reposer sur une collecte systématique des données, ce qui minimise le risque de censure informative.

Figure 14. Courbes de Kaplan Meier comparant la survie sans progression et la durée de traitement pour les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la chimiothérapie dans le cancer du poumon (Blumenthal et al., 2019)

Les thérapies ciblées sont représentées en A (orange et vert), l'immunothérapie en B (orange et vert), la chimiothérapie en A et B (rose et bleu). Concernant les thérapies ciblées et l'immunothérapie, la survie sans progression est représentée en orange, tandis que la durée de traitement est représentée en vert. Concernant la chimiothérapie, la survie sans progression est représentée en rose, tandis que la durée de traitement est représentée en bleu.



3. La survie globale

Une approche combinant critère de jugement intermédiaire et survie globale est justifiée. En effet, la mesure de la survie globale reflète l'efficacité de la stratégie thérapeutique globale. L'avantage est de tenir compte du bénéfice net pour le patient (prise en compte de la toxicité du traitement, des effets à long terme et de la possibilité d'une ligne de traitement ultérieure). Cependant, le fait de ne plus dissocier l'effet du médicament étudié sur la tumeur de l'effet des lignes de traitement suivantes, et de la toxicité du médicament, représente aussi un inconvénient lorsqu'on souhaite répondre à une question de recherche spécifique.

Ainsi, l'effet d'une exposition médicamenteuse chez les patients atteints de cancer métastatique sera jugé plus robuste s'il se traduit à la fois par un effet significatif sur le critère intermédiaire (effet direct du médicament sur la tumeur) et sur la survie globale (bénéfice ou risque net pour le patient).

III. Identification des comorbidités dans le SNDS

A. Indices de morbidité

1. Présentation des principaux indices de morbidité

Plusieurs indices (ou scores) de morbidité ont été développés pour ajuster sur le risque de décès dans les études populationnelles sur base de données médico-administrative (Bannay et al., 2016; Constantinou et al., 2018; Quan et al., 2011; Simard et al., 2018; Stanley and Sarfati, 2017). En particulier, Constantinou *et al.* et Bannay *et al.* ont développé des indices adaptés à l'utilisation des données françaises du SNDS, qui présentent 2 avantages importants : l'adjonction de données de délivrances de médicaments à des données de diagnostics d'hospitalisation et d'ALD ; le recul important sur les données permettant d'estimer le recours au soin depuis 2009.

Les indices sont une manière de synthétiser l'information pronostique liée à l'état de santé d'un individu. Cette synthèse fait appel à des méthodes de modélisation prédictive, où la probabilité de réalisation d'un événement d'intérêt, en général le décès, est estimée à partir de l'information disponible avant sa survenue, en général utilisée pour identifier des comorbidités. Le coefficient β de la régression logistique multivariée associé à chaque comorbidité est ensuite utilisé pour retenir ou non la comorbidité comme prédicteur d'intérêt, et lui attribuer le cas échéant un poids. La méthode la plus simple pour définir le poids est de choisir directement le coefficient β de la variable (Stanley and Sarfati, 2017). Une alternative pour convertir le coefficient en poids est de définir le poids comme l'entier le plus proche du $HR = \exp(\beta)$ pour la variable (Quan et al., 2011). Selon la méthode de Framingham, il est aussi possible de diviser le coefficient β de chaque variable par le coefficient estimé pour l'âge, puis de définir le poids comme l'entier le plus proche du ratio obtenu (Constantinou et al., 2018). Les poids sont ensuite sommés pour obtenir le score de morbidité du patient. Des étapes supplémentaires concernant la méthode de sélection des variables à inclure dans la régression logistique, prenant en compte la colinéarité potentielle, peuvent être utilisées pour améliorer le modèle statistique, et donc rendre le score plus performant.

Les 2 principaux indices de morbidité qui seront détaillés dans cette partie sont :

- l'indice de Charlson, le plus ancien, le plus populaire et le plus utilisé
- le MRMI (Mortality-Related Morbidity Index), développé par Constantinou *et al.* en 2018 à partir des données du SNDS.

Défini en 1987 et basé initialement sur des données cliniques, l'indice de Charlson repose sur l'identification de 17 comorbidités et a été développé pour prédire la mortalité à 1 an de patients hospitalisés (Charlson et al., 1987). Quan *et al.* ont ensuite adapté cet indice au contexte des années

2004-2008 et aux bases médico-administratives (Quan et al., 2011) : certaines comorbidités ont disparu du score (ulcère peptique, syndrome coronarien aigu, diabète non compliqué, maladie cérébrovasculaire, artériopathie périphérique), d'autres ont vu leur poids diminuer (infection VIH, diabète compliqué, insuffisance rénale) ou augmenter (insuffisance cardiaque, démence, hépatopathie), ce qui peut s'expliquer par la meilleure prise en charge de certaines pathologies et la population vieillissante. Bannay *et al.* l'ont ultérieurement adapté aux données disponibles dans le SNDS (Bannay et al., 2016). Seize versions dérivées de l'indice de Charlson ont ensuite été comparées pour prédire la mortalité à 1 an de l'ensemble des adultes qui ont été hospitalisés en France en 2010 : l'indice de Charlson originel, l'indice de Charlson ajusté sur l'âge, la version de Quan *et al.*, et la version de Bannay *et al.*, chaque indice étant introduit dans 4 modèles statistiques : modèle brut avec l'indice en variable continue ou catégorielle (0, 1-2, 3-4, ≥ 5), modèle ajusté sur l'âge et le sexe avec l'indice en variable continue ou catégorielle (0, 1-2, 3-4, ≥ 5). La meilleure discrimination et calibration étaient obtenues avec l'indice de Charlson ajusté sur l'âge, en variable catégorielle (Figure 15).

Figure 15. Mesures comparées de discrimination de 16 versions de l'indice de Charlson appliquées aux données du SNDS (Bannay et al., 2016)

L'ensemble des adultes hospitalisés en France en 2010 était divisé arbitrairement en 2 populations, notées A et B. Le modèle ayant le *c*-index le plus haut, donc la meilleure discrimination, est l'indice de Charlson ajusté sur l'âge, en 4 niveaux.

	Population A		Population B	
	<i>c</i> -Statistic	95% CI	<i>c</i> -Statistic	95% CI
Charlson index				
Crude model				
Continuous score	0.84147	0.84094–0.84201	0.84191	0.84137–0.84246
Categorical score	0.86011	0.85955–0.86067	0.86026	0.85968–0.86083
Model adjusted for age and sex				
Continuous score	0.86623	0.86578–0.86669	0.86535	0.86489–0.86582
Categorical score	0.86870	0.86825–0.86915	0.86788	0.86742–0.86834
Age-adjusted Charlson index				
Crude model				
Continuous score	0.88307	0.88264–0.88349	0.88266	0.88223–0.88310
Categorical score	0.91439	0.91393–0.91486	0.91405	0.91357–0.91453
Model adjusted for age and sex				
Continuous score	0.86819	0.86774–0.86864	0.86771	0.86724–0.86817
Categorical score	0.86942	0.86898–0.86986	0.86891	0.86845–0.86937
Charlson index modified by Quan				
Crude models				
Model including continuous score	0.85163	0.85107–0.85220	0.84636	0.84590–0.84682
Model including categorical score	0.86083	0.86034–0.86152	0.86122	0.86063–0.86161
Models adjusted for age and sex				
Model including continuous score	0.87074	0.87028–0.87120	0.87023	0.86976–0.87069
Model including categorical score	0.87255	0.87209–0.87300	0.87269	0.87224–0.87315
Charlson index updated version				
Crude models				
Model including continuous score	0.84046	0.83990–0.84102	0.84082	0.84027–0.84138
Model including categorical score	0.85913	0.85855–0.85972	0.85912	0.85854–0.85970
Models adjusted for age and sex				
Model including continuous score	0.86430	0.86384–0.86477	0.86410	0.86363–0.86458
Model including categorical score	0.86717	0.86672–0.86762	0.86684	0.86638–0.86730

CI indicates confidence interval.

Le MRMI a été développé en 2018 par Constantinou *et al.* pour prendre en compte la notion de polyopathie en population générale, distincte de la mesure des comorbidités chez des patients hospitalisés proposée par les différentes versions de l'indice de Charlson. Développé à partir de l'outil de « cartographie des pathologies et des dépenses » élaboré par l'Assurance Maladie, le modèle est

utilisé pour prédire la mortalité à 2 ans de l'ensemble des individus âgés de plus de 65 ans en France (Constantinou et al., 2018). Le score final retient 16 pathologies pondérées en fonction de leur impact sur la mortalité (Figure 16). La discrimination et la calibration du MRMI étaient meilleures que celles du Charlson ajusté sur l'âge (Figure 17).

Figure 16. Poids des pathologies retenues pour les scores MRMI (Mortality- Related Morbidity Index) et ERMI (Expenditure-Related Morbidity Index) (Constantinou et al., 2018)

L'intérêt de l'ERMI tient davantage aux études médico-économiques, il ne sera donc pas abordé davantage dans cette thèse.

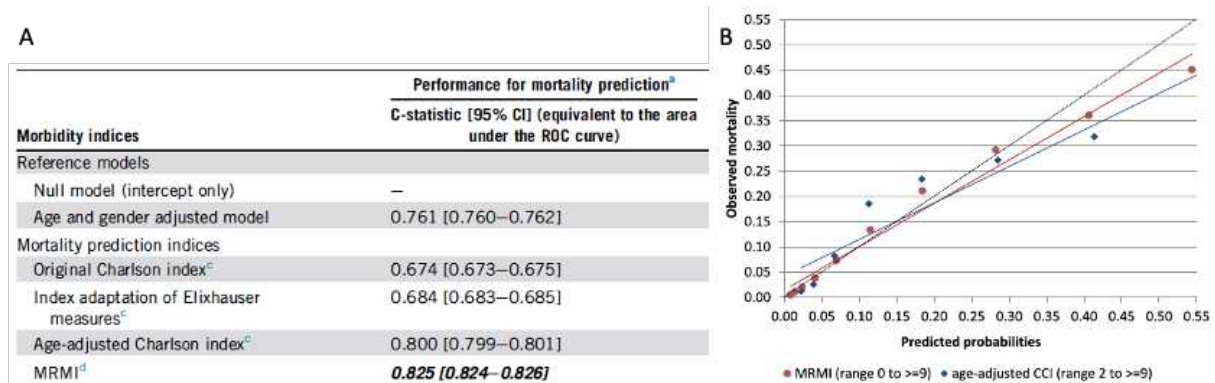
Predictors	MRMI weights ^a	ERMI weights ^a
Gender		
male	1	–
Age		
	A 5-yr age increase is weighted "1"	
65–69	0	0
70–74	1	1
75–79	2	2
80–84	3	3
85–89	4	4
90–94	5	5
95–99	6	6
≥100	7	7
Conditions ^b		
Ischemic heart disease	0	2
Cerebrovascular disease	1	3
Heart failure or arrhythmias or valve diseases	1	3
Peripheral vascular disease	1	3
Diabetes	1	4
Cancer	3	7
History of cancer	0	2
Schizophrenia and delusional diseases	1	6
Depression and mood disorders	1	5
Substance abuse disorders	2	5
Dementia (including Alzheimer's disease)	2	2
Parkinson disease	1	5
Multiple sclerosis or paraplegia or tetraplegia	2	9
Epilepsy	1	3
Chronic respiratory diseases (including asthma and COPD)	1	3
Inflammatory bowel diseases ^c	0	–
Rheumatoid arthritis or systemic and connective tissue diseases	1	4
HIV infection or AIDS ^c	–	10
End-stage renal disease	2	16
Liver and pancreas diseases (including failures)	2	5

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ERMI, Expenditure-Related Morbidity index; MRMI, Mortality-Related Morbidity Index.

^a Derivation of weights from adjusted regression coefficients is presented in Tables 2 and 4.

Figure 17. Mesure de discrimination (A) et courbe de calibration (B) du MRMI comparé au score de Charlson ajusté sur l'âge (Constantinou et al., 2018)

En B, la courbe grise représente la calibration parfaite (concordance parfaite entre mortalité observée et prédite). La courbe violette représente la calibration du MRMI, la courbe bleue la calibration de l'indice de Charlson ajusté sur l'âge.



2. Avantages et inconvénients des indices de morbidité

L'intérêt de synthétiser les comorbidités ou la polypathologie d'un patient sous la forme d'un score est de limiter le nombre de variables d'ajustement. En effet, il faut respecter un nombre d'événements par variable d'au moins 10 à 20 pour une régression logistique ou un modèle de Cox (par exemple, dans un échantillon de patients dont 60 feraient l'événement d'intérêt, 3 à 6 variables maximum peuvent être incluses dans le modèle), sous peine de voir les performances prédictives du modèle diminuer (Austin and Steyerberg, 2017; Peduzzi et al., 1995, 1996). De plus, l'utilisation d'un score peut limiter le risque de surajustement. En effet, en ajustant sur une pathologie qui serait associée à l'exposition étudiée, mais pas à l'événement (décès), la variance de l'exposition diminuerait, ainsi que la puissance statistique.

En revanche, en résumant les comorbidités d'un patient sous la forme d'un indice, l'impact plus ou moins fort de ces pathologies est ignoré ou simplifié, et des patients ayant des pathologies très différentes peuvent être considérés de la même façon. De plus, la performance d'un score pour contrôler la confusion dépend de l'événement étudié et de la population ciblée. Ainsi, l'indice de Charlson prédit la mortalité des adultes ayant eu un séjour hospitalier, tandis que le MRMI prédit la mortalité de la population générale âgée de plus de 65 ans. Cependant, les patients atteints de mélanome métastatique constituent une population distincte, ayant un risque de décès spécifique et recevant des traitements spécifiques. En particulier, l'identification d'un cancer métastatique est une des pathologies recevant le poids le plus fort dans les indices cités précédemment. Dans une cohorte de patients métastatiques, les capacités de discrimination de ces scores s'en trouveraient donc fortement amoindries. En conclusion, l'utilisation d'un score dans une population ayant des caractéristiques très différentes de celles dans lequel il a été validé remet en cause sa performance prédictive et sa capacité à contrôler la confusion.

B. Algorithmes d'identification des pathologies

Puisque les scores de morbidité ne semblent pas adaptés à une population de patients atteints de mélanome métastatique, les comorbidités potentiellement sources de confusion ont été recherchées et évaluées individuellement. Ainsi, notre objectif était d'identifier dans le SNDS les principales pathologies des patients, en prenant en compte leur impact sur la survie.

La définition d'algorithmes d'identification des pathologies a été l'approche adoptée par la Direction de la Stratégie, des Études et des Statistiques de l'Assurance Maladie pour élaborer un outil de « cartographie des pathologies et des dépenses ». Cet outil permet de suivre les dépenses annuelles de soins en interprétant à quelles pathologies ces dépenses sont allouées. Les algorithmes développés à partir du SNDS recherchent les diagnostics codés au cours de séjours hospitaliers, les diagnostics des ALD, le remboursement de médicaments quasi-spécifiques de pathologies, et certains actes médicaux, sur une durée allant de 1 à 5 ans, pour repérer la présence de 56 pathologies ou groupes de pathologies. Tous les diagnostics sont codés selon la 10^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). Parfois, des actes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), des délivrances de médicaments (classification ATC – Anatomique, Thérapeutique et Chimique, ou codes CIP – Code Identifiant de Présentation) ou des Groupes Homogènes de Malades (GHM) sont également pris en compte.

Ainsi, chaque algorithme donne lieu à une variable binaire identifiant une pathologie. Des modifications sont apportées tous les ans pour mettre à jour les listes des médicaments spécifiques des pathologies. La première version couvrait les années 2011 à 2013 et la version actuelle (G8) couvre les années 2015 à 2019 (Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2021).

L'indice de morbidité MRMI présenté précédemment était issu de l'identification des 56 pathologies de la cartographie. L'application de règles de sélection de variables avait abouti à ne conserver que 16 pathologies (Figure 16). Les autres scores de morbidité ont cherché à identifier approximativement les mêmes pathologies, mais n'ont pas utilisé les mêmes algorithmes. En effet, les scores de morbidité sont en général développés et appliqués à des bases de données ne contenant pas d'informations relatives aux actes médicaux et aux délivrances de médicaments spécifiques, ce qui ne leur permet pas d'intégrer ces informations aux algorithmes. Toutefois, les différences concernent aussi le choix des codes CIM-10 de diagnostics médicaux, alors que cette codification est homogène selon les pays et que les règles de codage ne justifient pas de tels écarts. Nous avons donc comparé les diagnostics médicaux retenus dans les principaux algorithmes d'identification des pathologies.

Le Tableau 3 présente les diagnostics médicaux issus de la « cartographie des pathologies et des dépenses » de l'Assurance maladie et utilisés pour construire le MRMI (Constantinou et al., 2018), l'indice de Charlson adapté au SNDS (Bannay et al., 2016), le Combined Comorbidity Index (qui combine les 2 indices de morbidité historiques que sont l'indice de Charlson et l'indice de Elixhauser

(Simard et al., 2018), et le M3 index (Stanley and Sarfati, 2017), le plus complet puisque reposant sur l'identification de 61 pathologies.

A noter, même si la valeur prédictive globale de ces indices a été évaluée, la pertinence des algorithmes identifiant chaque pathologie et l'impact pronostique propre à chaque diagnostic n'a jamais été estimé.

Tableau 3. Comparaison des codes CIM-10 retenus par les différents indices identifiant les comorbidités dans les études sur bases médico-administratives

La « cartographie des pathologies et des dépenses » élaborée par la Cnam et utilisée par le MRMI sert de référence. Les codes ajoutés ou retirés dans les autres indices de morbidité (l'indice de Charlson, le Combined Comorbidity Index et le M3 index) sont indiqués par des + et des -.

Les cases vides correspondent à une pathologie non prise en compte dans l'indice correspondant.

La « cartographie des pathologies et des dépenses » inclut les diagnostics identifiés sur les 4 années qui précèdent, sauf si spécifié autrement (« année n »). Des actes médicaux, délivrances de traitements spécifiques sont utilisés pour enrichir les définitions. Les forfaits et GHM (Groupes Homogènes de Malades) pour la dialyse et la transplantation d'organe sont utilisés pour les comorbidités correspondantes.

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index
Pathologies cardiovasculaires				
Syndrome coronarien aigu	Année n : I21-I24	- I22-I24	- I23-I24	- I24 sauf I241
Cardiopathie ischémique chronique ¹	I20-I25		- I20-I25 sauf I252	- I25 sauf I252
Accident vasculaire cérébral récent	Année n : I60-I64	+ G45-G46 H34 I65-I66	+ G45-G46 I65-I66 - G81	+ G45-G46 I65-I66 - G81
Séquelle de pathologie neurovasculaire ¹	I60-I64 I67-I69 G81	- G81		
Insuffisance cardiaque aiguë	Année n : I50 I110 I130 I132 I139 K761 J81	- I139 K761 J81	+ I099 I255 I420 I425-429 I43 P290 - I139 K761 J81	+ I099 I255 I425-9 I43 - I139 K761 J81
Insuffisance cardiaque chronique ¹	I50 I11 I13 I110 I130 I132 I139 K761 J81			
Trouble du rythme et de la conduction cardiaque	I44 I45 I47-I49		+ R000-R001 R008 T821 Z450 950 - I440 I444-I447 I450-I455 I457-I458	+ Z450 Z950 - I440 I444-7 I450-I455 I458
Cardiopathie valvulaire	I05-I08 I34-I39		+ I091 I098 Q230-233 Q238 Q239 Z952-4	+ I091 098 T820 Q230-3 Q238-9 Z952-4 - I39
Embolie pulmonaire	Année n : I26			
Artériopathie périphérique	I70 I73-74	+ I71 I771 I790 I792 K551 K558-559 Z958-959 - I730	+ A520 I71 I72 I771 I790 K551 K558 - K559 Z958-Z959 - I74	+ I771 K551-552 K558-559 - I730

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index
Autres pathologies cardiovasculaires, dont anévrismes	I01 I09 I27 I28 I30-I33 I40-I43 I51 I52 I65 I66 I71 I72 I77-I83 I87 I95 I99 P29 Q20-Q28 K55 R00 T82 Z95			- I01 I09 I27 I28 I30-I33 I40-I43 I51 I52 I65 I66 I77-I83 I87 I95 I99 P29 Q20-Q28 K55 R00 T82 Z95
Diabète	E10-E14 G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083 OU traitement	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N084	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N085
Cancer				
Cancer du sein	Année n : C50 D05	Métastases C77-C80 - C44 D00-D09	Métastases C77-C80 - C44 C901-999 C91-95 C97 D00-D09	- D05
Antécédent de cancer du sein ¹	C50 D05			- D010-012 ajout C21
Cancer colorectal	Année n : C18-C20 D010 D011 D012			- D021-22
Antécédent de cancer colorectal ¹	C18-C20 D010 D011 D012			- C15-17 C22-25 C44-45 C80 C97 D00-09
Cancer broncho-pulmonaire	Année n : C33 C34 D021 D022			
Antécédent de cancer broncho-pulmonaire ¹	C33 C34 D021 D022			
Cancer de la prostate	Année n : C61 D075			
Antécédent de cancer de la prostate ¹	C61 D075			
Autre cancer	Année n : autres codes en Cxx D00-D09			
Antécédent d'autre cancer ¹	autres codes en Cxx D00-D09			
Maladies psychiatriques				
Troubles psychotiques	F20-F25 F28-F29 OU traitement			- F21 F23-24 F300-301 F308-309 F320 F34 F38 F40-45 F48
Troubles de l'humeur	F30-F34 F38-F48 OU traitement			
Intoxication alcoolique chronique	F10-F19		+ E52 K700 K703 K709 Z715 Z722	- F100 + Z502 Z714
Toxicomanie			+ G621 I426 K292 T51 Z502 Z714 Z721 - F17	+ Z503 Z715 Z722
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	F80-F84 F88-F95 F98			
Autres troubles psychiatriques	F04-F09 F50-F69 F99			+ F40-F42 F44-F48 - F05 F51-F54 F62 F99

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index
Maladies neurologiques				
Retard mental	F70-F73 F78 F79			+ F842 F843 F844 E000 E001 E002 E009 Q90
Démence	F00-F03 F051 G30	+ G311	+ G311	+ G310 G311 - F024 F028
Paraplégie	G82			+ G041 G114 G800- G802 G81 G830- G834 G839
Epilepsie	G40 G41 OU traitement			- G405
Myopathie ou myasthénie	G70-G73			Pathologie neuromusculaire périphérique + G60-G62 G64 - G73 hormis G731
Maladie de Parkinson	F023 G20 OU traitement		+ G10-G13 G21 G22 G254 G255 G312 G318 G319 G32 G36 G37 G931 G934 R470 R56 - F023 B91 Q04-Q07	+ G10 G110-G113 G118- G119 G12 G13 G21 G23 G25 G312 G318 G319 G36 G37 G90 G934 R470 - F023 B91 Q04-Q07
Sclérose en plaques	G35 OU traitement			
Autres affections neurologiques ¹	ALD n° 9, 20, 25 B91 Q04-Q07			
Maladies respiratoires chroniques	J40-J47 J96 J98 OU traitement	+ I278 I279 J60-J67 J684 J701 J703	+ E849 I26 I27 I280 I288 I289 - J40-J47 J96 J98	+ E840 J60-J67 J684 J701 J703 J84
Maladies inflammatoires ou rare ou VIH				
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)	K50 K51 M074 M075			+ K522 K528-529 - M074-M075
Polyarthrite rhumatoïde ou maladies apparentées	M05 M06 M08 M09	- M07-M09 M30 M310-314 M316-319 M350 M352 M354- 359 M361-368 M45- 46 L93-94	+ L900 M120 M123 - L93 L942 L944-949 M07 M09 M36 M462-465	
Spondylarthropathies	M07 M081 M45 M46			Arthropathies et dorsopathies + M13 M150-M152 M154-M159 M400 M402-M405 M41- M43 M47 M480- M482 M485-M489 G950 G951 - M081 M463-M469
Autres maladies inflammatoires chroniques	L93-L94 M30-M36			
Maladies métaboliques	D510-D512 D552 D740 E071 E250			

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index
héréditaires ou amylose	E700-E703 E710 E711 E713 E720- E725 E728 E730 E740-E744 E748 E750-E752 E754 E755 E760-E762 E770 E771 E778 E786 E800 E801 E803 E805 E806 E830-E832 E85 G601 Q773 Q871 ALD n° 17 hormis G71			
Mucoviscidose	E84		Inclus dans <i>Maladies respiratoires chroniques</i>	Inclus dans <i>Maladies respiratoires chroniques</i>
Hémophilie ou troubles de l'hémostase graves	D66-D69		+ D65 - D690 D692 D698 D699	+ D55-D58 D590- D594 D598 D599 D60 D61 D64 D70- D72 D74 D750 D752 D758 D759 - D683 D684 D690 D695
VIH	B20-B24 F024 Z206 Z21 OU traitement	- B23 F024 Z206	- Z206 Z21	<i>idem</i>
Maladies néphrologiques				
Insuffisance rénale chronique		+ I120 I131 N032- 037 N052-057 N18 N19 N250 Z49 Z992 Z940	+ I120 I131 N18 N19 N250 Z49 Z992 Z940	+ I120 I129 I131 I139 N032-N039 N042-049 N052-059 N11 N18 N19 N250 N258-259 Q60 Q611- 612 Z49 Z992 Z940
Dialyse chronique	<i>Année n :</i> Forfaits dialyse OU actes OU GHM			
Transplantation rénale	Z940 OU GHM OU actes			
Maladies du foie et du pancréas				
Hépatopathie chronique légère à modérée	B18 I85 K70-K76 K85 K86 Z944 OU traitement	- K701 K702 K710 K712 K714 K716 K718 K719 K75 K761	- K710 K712 K718 K719 K750-K753 K758 K759	+ B942 Z225 - K710 K712 K716 K718 K719 K75 K761
Hépatopathie chronique sévère (insuffisance hépatocellulaire)		+ I864 I982 - K720	+ I864 I982 - K704 K720 K762 K767	+ I864 I982 - K720

¹ algorithme sujet aux règles hiérarchiques : aigu > chronique ou séquelle ; cancer > antécédent de cancer.

La validation de ces algorithmes et l'établissement des qualités métrologiques (sensibilité, spécificité) nécessiteraient de les appliquer à des cohortes de patients au sein desquelles l'existence de ces pathologies est connue (cohorte E3N, cohorte Constances). Cette évaluation est en cours au sein de la

cohorte Constances pour certaines pathologies fréquentes et chroniques et/ou graves (cardiopathies ischémiques, troubles du rythme, valvulopathies, insuffisance cardiaque chronique, cancers, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, démences) (Cohorte Constances, 2022), et a été conduite pour l'identification du diabète (Fuentes et al., 2019). ReDSiam (le Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé) est par ailleurs engagé dans un travail de recensement des algorithmes publiés d'identification des pathologies à partir des bases de données médico-administratives.

IV. Prise en compte du biais d'indication

Un facteur de confusion est défini comme un facteur associé à la fois à l'exposition et à l'événement (sans être sur le chemin causal entre exposition et événement). Le phénomène de confusion vient du fait qu'on ne peut plus distinguer si c'est l'exposition ou le facteur qui est à l'origine de l'événement. Dans le cas du biais d'indication, le médicament (ou l'intervention) étudié est prescrit sélectivement à une population ayant un risque plus élevé (ou plus faible) de présenter l'événement d'intérêt ; autrement dit, l'indication du médicament est elle-même associée à l'événement. Il devient alors difficile d'interpréter si la population exposée est plus à risque ou si c'est l'exposition médicamenteuse qui présente un risque. La décision de traiter ou non un patient provient d'une combinaison complexe de facteurs liés au patient (état général, âge, comorbidités) et à la maladie (sévérité, forme clinique). Certains sont des facteurs pronostiques d'un événement (rechute, décès), d'autres des facteurs prédictifs de la réponse au traitement, d'autres enfin sont relatifs à l'habitude du médecin ou à la préférence du patient.

La question qui sera abordée dans l'étude 2 de la thèse illustre le problème du biais d'indication. Les antibiotiques pourraient entraîner un décès plus précoce chez les patients traités par immunothérapie pour un cancer ; selon l'explication avancée, les antibiotiques entraveraient l'action de l'immunothérapie contre le cancer. Cependant, il y a une explication alternative : les patients ayant un cancer plus sévère pourraient recevoir plus d'antibiotiques (métastases surinfectées, moins bon état général...), et c'est la sévérité du cancer qui serait à l'origine du décès plus rapide. Cette alternative serait un cas de biais d'indication.

Se débarrasser du biais d'indication revient à rendre les groupes exposé et non-exposé comparables sur les facteurs influençant la prescription, comme c'est le cas dans un essai contrôlé randomisé. En effet, dans un essai randomisé, chaque individu reçoit l'une ou l'autre des alternatives thérapeutiques (par exemple, l'exposition médicamenteuse ou un placebo) par tirage au sort. Pour tous les individus, la probabilité d'être inclus dans l'un ou l'autre des groupes est donc identique et égal à 0,5 (dans le cas

d'une randomisation 1 : 1). La distribution des caractéristiques initiales des individus devrait être la même entre les deux groupes (les différences seront sinon le fruit du hasard), excepté pour l'exposition médicamenteuse. Si le suivi des 2 groupes est lui aussi comparable, et si on observe un risque d'événement significativement plus élevé dans le groupe exposé que dans le groupe non-exposé, alors on pourra attribuer le risque d'événement à l'exposition médicamenteuse.

Dans les études observationnelles, reproduire *a posteriori* cette situation, c'est-à-dire garantir une « échangeabilité » entre les groupes (Greenland and Robins, 2009), revient à identifier, mesurer et prendre en compte dans l'analyse l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Nous allons exposer les principales méthodes utilisées pour sélectionner et contrôler ces facteurs, afin d'éviter le biais d'indication.

Différents outils peuvent être utilisés pour contrôler les facteurs de confusion potentiels :

- choix du design : à l'étape de la conception de l'étude
- choix du comparateur : groupe exposé à un autre médicament ayant la même indication, plutôt que non-exposé ; cela suppose qu'il existe un autre médicament prescrit à une population et dans des circonstances similaires.
- choix de la méthode d'analyse : prise en compte *a posteriori* des facteurs de confusion potentiels.

Les différents designs possibles et méthodes d'analyse utilisées pour contrôler les facteurs de confusion seront présentés dans cette partie. Le score de propension est un outil développé pour synthétiser l'ensemble des facteurs de confusion potentiels en un facteur unique. Nous verrons qu'il peut être utilisé lors de la conception de l'étude (choix du design), ou dans l'analyse.

A. Choix du design

a) stratification

Il s'agit d'équilibrer la distribution des facteurs de confusion au moment de la constitution des groupes exposés et non-exposés. La population est divisée en autant de strates que la combinaison de facteurs de confusion a de catégories : pour n facteurs de confusion binaires, il y aura 2^n catégories. Ensuite, la comparaison des individus exposés et non-exposés sera effectuée au sein de chaque strate.

b) appariement

Des paires d'individus exposés/non-exposés ayant un ensemble de caractéristiques initiales en commun sont constituées. L'ensemble de caractéristiques doit correspondre à la combinaison des catégories des facteurs de confusion : pour n facteurs de confusion binaires, il y aura 2^n ensembles de caractéristiques déterminés.

c) *design « case-only »*

Ils comparent un même patient à différentes périodes. Autrement dit, le patient est son propre témoin, ce qui permet d'assurer un grand nombre de caractéristiques communes, y compris des caractéristiques qui n'auraient pas été identifiées ou qui ne sont pas mesurables. Toutefois, ces designs ne sont adaptés qu'à certaines questions d'étude, en particulier la recherche d'un effet déclencheur (Consiglio et al., 2013; Maclure and Mittleman, 2000; Suissa, 1995).

Les deux premières méthodes sont considérablement limitées par le nombre restreint de facteurs pouvant être pris en compte dans l'analyse, puisqu'il faut un ou des événement(s) dans chaque groupe exposé ou non-exposé au sein de chaque strate. A l'inverse, les designs case-only prennent en compte l'ensemble des facteurs de confusion invariants dans le temps, mais sont limités à certains objectifs d'étude.

B. Choix de la méthode d'analyse

Les méthodes présentées dans ce paragraphe sont les méthodes utilisées *a posteriori*, pour contrôler dans l'analyse les facteurs de confusion potentiels.

a) *analyse stratifiée*

Elle utilise la méthode d'ajustement de Mantel-Haenszel. L'association entre l'exposition et l'événement ou la maladie est analysée au sein des strates correspondant à la combinaison de facteurs de confusion. L'estimateur global (risque relatif ou odds-ratio) ajusté tient compte du poids de chaque strate, lui-même dépendant de l'effectif au sein de chaque strate. Cette technique aura donc la même limite liée au petit nombre de facteurs de confusion retenus que la stratification présentée au paragraphe précédent.

b) *analyse multivariée*

Dans l'analyse multivariée, les facteurs de confusion X_i sont pris en compte dans la modélisation de l'association entre Y (l'événement ou la maladie) et E (l'exposition). L'équation $Y = f(E, X_1, X_2)$ correspond par exemple à l'ajustement sur 2 facteurs de confusion. Le choix de la fonction f repose sur la nature quantitative ou qualitative de Y , et sur l'adéquation des données aux valeurs obtenues à l'aide du modèle. Quand on suit les individus au cours du temps, que l'on s'intéresse au risque instantané d'événement, et que le rapport des risques instantanés entre les groupes exposé et non-exposé est constant dans le temps (risques proportionnels), l'analyse suit un modèle de Cox. Ce sera le modèle utilisé dans les travaux de la thèse.

Comme discuté précédemment (*cf* paragraphe III.A.2 p.49), il faut respecter un nombre d'événements par variable d'au moins 10 à 20 dans un modèle de Cox, sous peine de produire un estimateur biaisé

(Austin and Steyerberg, 2017; Peduzzi et al., 1995). Bien qu'un nombre plus important de facteurs de confusion potentiels puisse être contrôlé en analyse multivariée par rapport aux méthodes précédentes, cela impose tout de même de les sélectionner. Il existe de nombreuses méthodes de sélection des variables d'intérêt : les plus couramment utilisées sont la sélection des facteurs pronostiques de l'événement par les connaissances scientifiques, la mesure de l'association brute entre chaque variable et l'événement, et les procédures pas à pas (« stepwise ») ascendante ou descendante, qui sélectionnent une à une les variables d'intérêt en fonction de la mesure de l'association entre chaque variable et l'événement ajustée sur les autres variables (Walter and Tiemeier, 2009). Cependant, l'intérêt de la sélection des variables d'intérêt peut être questionnée, car les techniques modernes de contraction des coefficients de régression (pénalisation), ou de modélisation de l'exposition (via un score de propension notamment) pourraient permettre de s'affranchir d'une sélection des potentiels facteurs de confusion, qui risque d'être incomplète (Greenland, 2008).

C. Méthodes basées sur le score de propension

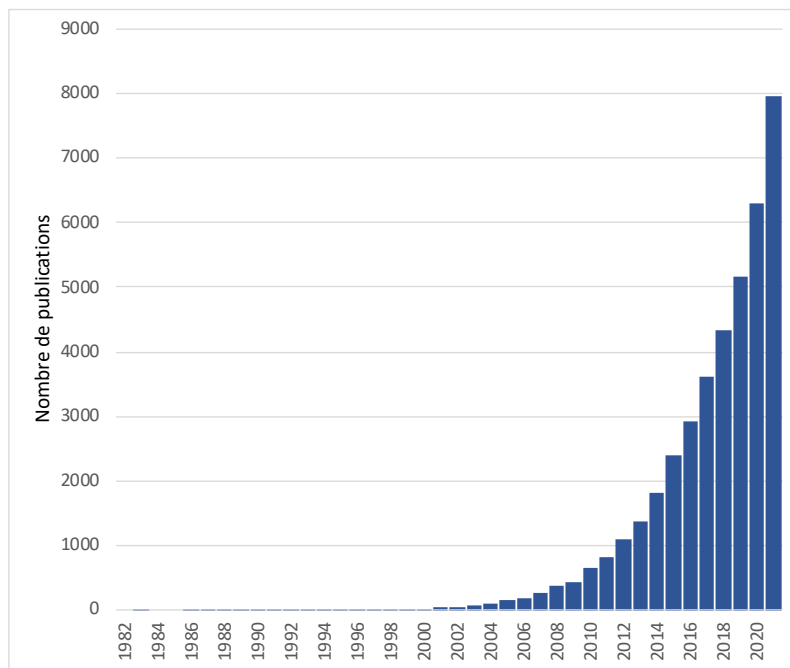
1. Définition et hypothèses

Le score de propension a été défini par Rosenbaum et Rubin en 1983 (Rosenbaum and Rubin, 1983), mais n'a été utilisé qu'à partir des années 2000 et est devenu depuis lors de plus en plus populaire (Figure 18). Le score de propension est défini comme la probabilité prédite (il est donc compris entre 0 et 1) d'être exposé au médicament, conditionnellement à un ensemble de caractéristiques (relatives au patient, au prescripteur, à la maladie) mesurées avant l'attribution du médicament. Puisque les individus soumis aux mêmes caractéristiques devraient avoir la même probabilité de recevoir le médicament, ils devraient avoir le même score de propension.

Le score de propension (PS : propensity score) peut s'exprimer en fonction de l'exposition au traitement ($E=0$ pour les non-exposés et $E=1$ pour les exposés) et des caractéristiques mesurées pour chaque individu $X_i = (X_{i1}, \dots, X_{ik})$:

$$PS(x_i) = \Pr(E_i = 1 \mid X_i = x_i)$$

Figure 18. Évolution du nombre annuel de publications identifiées par le terme « propensity score » sur PubMed entre 1980 et 2021



A condition qu’elles respectent 3 hypothèses, les méthodes basées sur le score de propension permettent de contrôler le biais d’indication (Cole and Hernán, 2008) :

- *cohérence* : le devenir d’un sujet déterminé par ses caractéristiques initiales, s’il est exposé au médicament, correspond au devenir observé. Elle repose sur la correcte spécification du modèle sur lequel est basé le calcul du score de propension.
- *échangeabilité* : puisque les caractéristiques mesurées seront prises en compte par l’utilisation du score de propension, l’hypothèse d’échangeabilité requiert qu’il n’y ait pas de facteur de confusion non mesuré (confusion résiduelle).
- *positivité* : les méthodes basées sur le score de propension estiment des effets marginaux indiquant que tous les individus auraient pu être exposés ou non-exposés. Chaque sujet doit donc avoir une probabilité non nulle d’être exposé ou non-exposé.

2. Calcul du score de propension

Le score de propension est calculé à partir d’une analyse multivariée (régression logistique pour une exposition médicamenteuse binaire). Le modèle permet d’estimer la probabilité de recevoir le médicament en fonction d’un certain nombre de caractéristiques X_i des individus. L’exposition au traitement d’intérêt est donc la variable dépendante, tandis que les caractéristiques du patient, du prescripteur et de la maladie sont les variables explicatives (ou prédicteurs) :

$$\text{Logit}(PS) = \alpha_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_i x_i$$

Les méthodes basées sur le score de propension permettent de prendre en compte beaucoup plus de variables que les méthodes précédentes. Certains auteurs ont conclu en faveur de l'inclusion des seules variables associées à l'événement (Austin et al., 2007; Brookhart et al., 2006). En effet, les variables associées à l'exposition mais indépendantes de l'événement (appelées variables instrumentales) n'entraîneraient pas de biais de confusion, et leur inclusion pourrait augmenter la variance de l'estimation de l'effet de l'exposition. En revanche, les variables associées à l'événement, même si elles sont indépendantes de l'exposition dans la population d'étude, pourraient se retrouver déséquilibrées dans la population après utilisation du score de propension, donc sources de biais, et c'est pourquoi elles doivent être incluses.

Cependant, il est difficile d'exclure formellement une potentielle association entre la variable et l'événement, et il peut donc être plus prudent en pratique d'inclure toutes les caractéristiques, tant qu'elles sont mesurées en amont de la décision de traiter, c'est-à-dire de la détermination des groupes exposé et non-exposé (Austin, 2011a). Ainsi, la seule règle essentielle est de n'inclure que les caractéristiques initiales, qui n'ont pas pu être modifiées par le traitement. Il existe une controverse sur l'inclusion ou non des variables avec une faible prévalence (Patrick et al., 2011; Schuster et al., 2015) : elle peut entraîner des difficultés de respect de l'hypothèse de positivité (profils de sujets pour lesquels le traitement n'a jamais été prescrit), mais des caractéristiques rares peuvent tout de même être des facteurs de confusion.

3. Utilisation du score de propension

Quatre méthodes sont couramment utilisées (Austin, 2011a) :

a) la stratification

La stratification (*cf* IV.B.a p.57) consiste à définir des strates à l'intérieur desquelles la distribution des facteurs de confusion est équilibrée, puis de comparer les individus exposés et non-exposés au sein de chaque strate. Avec la stratification sur le score de propension, la population est en général divisée en cinq strates de taille équivalente basée sur les quintiles du score de propension. Cette pratique réduirait de 90% le biais généré par les facteurs de confusion mesurés (Rosenbaum and Rubin, 1983). Cependant, au sein d'une strate, des différences pourront persister entre les scores de propension des groupes exposé et non-exposé, donc un déséquilibre résiduel entre les caractéristiques des patients comparés.

b) l'ajustement

L'analyse multivariée (*cf* IV.B.b p.57) intègre directement le score de propension en tant que variable explicative dans le modèle de régression entre événement et exposition. Cette méthode nécessite que la relation entre l'événement et le score de propension soit correctement modélisée.

c) l'appariement

Comme dans l'appariement présenté en IV.A.b p.56, des paires d'individus exposés/non-exposés ayant un profil de caractéristiques en commun sont constituées. Avec l'appariement sur le score de propension, les individus exposés et non-exposés qui sont appariés doivent avoir un score de propension le plus proche possible. Il est possible de définir une différence maximale autorisée entre les scores de propension d'une même paire, appelée « caliper ». Austin recommande l'utilisation d'un caliper égal à 0,2 fois l'écart-type du logit du score de propension. Cette pratique réduirait d'au moins 98% le biais généré par les variables mesurées (Austin, 2011b). Cependant, cette méthode implique d'exclure les sujets non appariés, c'est-à-dire qui n'auraient pas trouvé d'individu du groupe opposé avec un score de propension suffisamment proche. De plus, la durée de suivi pour chaque paire est déterminée par le sujet ayant le plus court suivi au sein de la paire. La population de l'étude est donc réduite, ce qui limite à la fois la puissance statistique et la généralisabilité des résultats.

L'analyse de la population appariée (appelée population cible) mime celle d'un essai randomisé. Dans la population cible, comme dans le cas d'une randomisation, les caractéristiques initiales auront une distribution similaire en moyenne entre les groupes exposé et non-exposé (comme dans toute méthode basée sur le score de propension, les groupes exposé et non-exposé ne seront cependant rendus comparables que sur les caractéristiques correctement identifiées et mesurées). Dans une étude randomisée, seuls les patients satisfaisant la situation d'équilibre sont inclus (il y a incertitude sur la meilleure approche à proposer au patient : être exposé ou non au médicament étudié) ; de même, si un caliper est utilisé, seuls les patients avec des scores de propension médians seront inclus (les autres risquent de ne pas trouver de sujet du groupe opposé avec un score suffisamment proche) (Thomas et al., 2020a).

d) la pondération

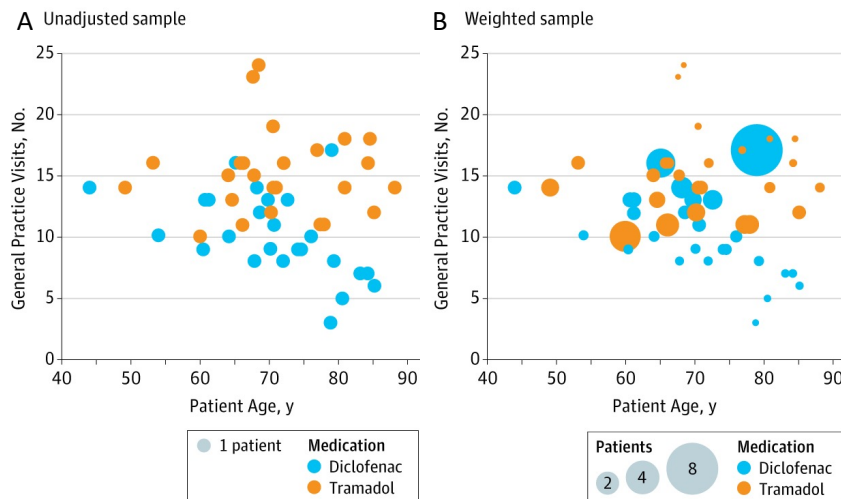
La pondération basée sur le score de propension consiste à créer une pseudo-population, ou population cible, à partir de l'ensemble des sujets de l'étude, ayant chacun une contribution (*i.e.*, un poids) dépendant de leur score de propension. Dans cette population virtuelle, la distribution des caractéristiques mesurées sera similaire entre les groupes exposé et non-exposé (ou exposés au traitement A vs traitement B).

La pondération la plus utilisée est la pondération inverse sur la probabilité de recevoir le traitement (IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting). Un poids égal à $1/PS$ est attribué aux patients exposés au médicament ; un poids égal à $1/(1 - PS)$ aux patients non-exposés. Certains patients vont avoir un poids plus important dans l'analyse : les patients exposés qui avaient une probabilité faible de recevoir le médicament, et les patients non-exposés alors qu'ils avaient une probabilité forte de le recevoir (Figure 19).

Si on veut que la pseudo-population ait la même distribution de caractéristiques que le groupe exposé, on peut utiliser la pondération par le ratio de mortalité standardisé (SMR : Standardized Mortality

Ratio), où les patients exposés reçoivent un poids égal à 1 et les non-exposés un poids égal à $PS/(1 - PS)$.

Figure 19. Contribution relative de 50 patients simulés dans la population originale (A) et la pseudo-population (B) d’une étude comparant le tramadol au diclofénac (Thomas et al., 2020a). La pseudo-population est obtenue par la méthode IPTW. La contribution de chaque patient est représentée par la taille du cercle.



Plusieurs solutions ont été proposées pour limiter l’impact des situations extrêmes :

- le « trimming » : les individus situés aux extrêmes de la distribution du score de propension (valeur la plus faible pour les exposés, la plus élevée pour les non-exposés, autrement dit les « outliers ») sont tronqués : selon la méthode, ils peuvent être exclus (Li et al., 2019; Stürmer et al., 2010), ou bien leur poids peut être réaffecté (par exemple, les poids $< 0,1$ sont fixés à $0,1$, les poids > 10 sont fixés à 10) (Harder et al., 2010). En effet, ces individus ont pu présenter des caractéristiques non mesurées qui expliquent le choix thérapeutique ; leur attribuer un poids disproportionné reviendrait à maximiser le biais d’indication par confusion résiduelle.
- les poids stabilisés : les poids obtenus par la méthode IPTW sont multipliés par une constante, qui correspond à la probabilité marginale qu’a l’individu i d’appartenir à son groupe d’exposition, indépendamment de ses caractéristiques. Cette constante est égale à la moyenne du PS des exposés pour les exposés, à la moyenne de $1 - PS$ des non-exposés pour les non-exposés (Harder et al., 2010). Cela permet d’obtenir une pseudo-population de même taille que la population originale, tout en diminuant la variance de l’effet du traitement.
- l’« overlap weighting ». Un poids égal à $1 - PS$ est attribué aux patients exposés au médicament, un poids égal au PS aux patients non-exposés. Ces poids sont plus faibles pour les valeurs extrêmes du score de propension, ce qui permet aux « outliers » de ne pas dominer dans l’estimation de l’effet du traitement (Li et al., 2018; Mlcoch et al., 2019; Thomas et al., 2020b). Les autres avantages statistiques sont des poids bornés entre 0 et 1, et des différences moyennes standardisées

structurellement égales à 0 entre les groupes exposé et non-exposé de la population cible, pour les caractéristiques incluses dans la pondération (équilibre exact entre les groupes).

4. Équilibre des caractéristiques entre les groupes de traitement

Les profils des patients exposés et non-exposés doivent être comparés dans la population initiale (avant utilisation du score de propension) et dans la population cible (après utilisation du score de propension).

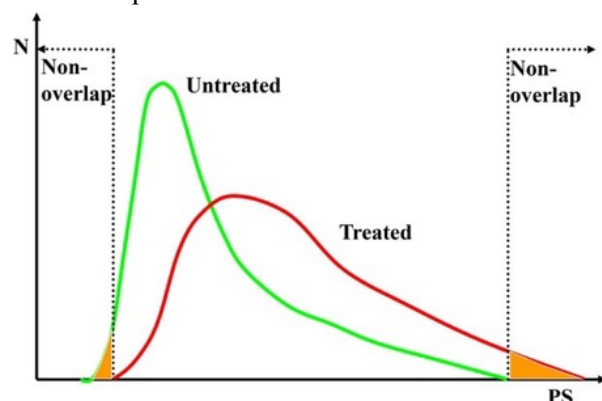
Deux indicateurs sont communément utilisés :

a) l'évaluation de l'étendue du chevauchement des scores de propension

Dans la population initiale, la mesure du score de propension permet d'évaluer le degré de chevauchement entre les patients exposés et non-exposés, et d'identifier les zones de non-chevauchement, c'est-à-dire les scores associés systématiquement à la non-exposition (scores les plus faibles) ou à l'exposition (scores les plus élevés) au médicament (Figure 20). Ces patients peuvent avoir des caractéristiques rendant indispensable ou au contraire impossible la prescription du médicament, et il peut être hasardeux d'extrapoler la mesure de l'effet du traitement chez eux. De plus, ces patients peuvent diminuer la performance statistique de la méthode utilisée (appariement : pas de proche voisin dans le groupe opposé ; ajustement : difficulté à modéliser la relation entre événement et score de propension ; stratification : déséquilibre résiduel au sein des strates).

Figure 20. Distribution du score de propension dans la population initiale (Stürmer et al., 2014)

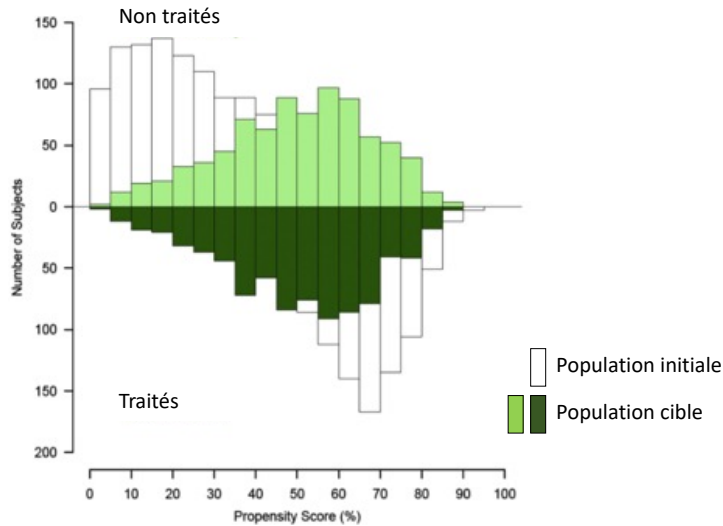
La distribution des scores de propension (PS) est représentée en rouge pour les exposés, en vert pour les non-exposés.



Dans la population cible, cette comparaison illustre l'intérêt de l'utilisation du score de propension. Les groupes de traitement diffèrent en général sur le score de propension dans la population initiale, et sont rendus comparables dans la population cible (Figure 21).

Figure 21. Histogramme en miroir comparant la distribution des scores de propension dans la population initiale et la population cible

Dans la population initiale (en blanc), les patients traités ont en moyenne un score plus élevé que les patients non traités. Dans la population cible (en vert), la distribution du score est similaire entre les patients traités et non traités.



b) les différences standardisées

La bonne spécification du score de propension doit être évaluée en comparant la distribution des caractéristiques initiales des patients entre les groupes exposé et non-exposé des deux populations (population initiale d'une part, population cible d'autre part).

L'approche la plus fréquemment employée est l'examen des différences standardisées : elles correspondent à la différence moyenne entre les patients exposés et non-exposés, divisée par l'écart-type dans la population considérée.

- pour les variables binaires : $d = \frac{(\widehat{p}_1 - \widehat{p}_0)}{\sqrt{\frac{[\widehat{p}_1(1-\widehat{p}_1) + \widehat{p}_0(1-\widehat{p}_0)]}{2}}}$ avec \widehat{p}_1 et \widehat{p}_0 les proportions de sujets présentant

la caractéristique d'intérêt, dans les groupes exposé et non-exposé respectivement.

- pour les variables continues : $d = \frac{(\overline{X}_1 - \overline{X}_0)}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_0^2}{2}}}$ avec \overline{X}_1 et \overline{X}_0 les moyennes de la caractéristique d'intérêt

dans les groupes exposé et non-exposé respectivement.

Le déséquilibre des facteurs de confusion est considéré comme négligeable en-dessous de 10% (Normand et al., 2001).

Quand on utilise un ajustement sur le score de propension, il n'y a pas de population cible et ces indicateurs ne peuvent donc pas être utilisés. D'autres outils ont été proposés pour vérifier l'équilibre de la distribution des variables dans cette situation (Austin, 2008).

5. Comparaison des méthodes utilisées

Différents effets marginaux (c'est-à-dire estimés au niveau de la population) peuvent être mesurés par l'utilisation du score de propension (Greifer and Stuart, 2021; Resche-Rigon et al., 2012) :

- l'ATE ou « Average Treatment Effect in the entire population », qui estime l'effet moyen de l'exposition dans l'ensemble de la population
- l'ATT ou « Average Treatment effect on the Treated », qui estime l'effet moyen de l'exposition dans la population des exposés.
- l'ATU ou « Average Treatment effect on the Untreated », qui estime l'effet moyen de l'exposition dans la population des non-exposés.
- l'ATO ou « Average Treatment effect in the Overlap », qui estime l'effet moyen de l'exposition dans la population en équipose (pour laquelle il y a incertitude sur la stratégie thérapeutique à adopter)

Le choix de l'effet à mesurer dépend de la question. Par exemple, si l'objectif est d'évaluer le bénéfice ou le risque d'un traitement pris uniquement par certains patients, ou contre-indiqué dans certains cas, alors seul l'ATT est adapté. Ce sera l'ATU si on questionne la mise en place d'une stratégie de traitement dans une population non traitée actuellement. Si l'objectif est d'évaluer l'effet d'un traitement utilisé en soin courant dans la population globale, l'ATE est le plus adapté. Quand il y a ambiguïté sur la décision thérapeutique, l'ATO peut être privilégié.

Le choix de la méthode d'utilisation du score de propension conditionne l'effet mesuré. Par exemple, l'appariement 1 : 1 sans caliper mesure l'ATT (exclusion des non-exposés non appariés) ou l'ATU (s'il y a davantage d'exposés et que ce sont les exposés non-appariés qui sont exclus). L'ATO pourra aussi être mesuré si on utilise un caliper (exclusion des patients qui n'ont pas de voisin du groupe opposé avec un score de propension suffisamment proche). L'ATE ne sera en revanche mesurée qu'en situation de « full matching » (tout le monde est apparié). Concernant la pondération, le choix des poids déterminera si l'estimateur mesuré correspond à l'ATE (ex : IPTW), l'ATT (ex : pondération par le SMR), ou l'ATO (ex : overlap weighting, trimming)

En revanche, l'ajustement sur le score de propension ne permet pas d'estimer un effet marginal, mais seulement un effet conditionnel (c'est-à-dire individuel).

D'autres arguments peuvent être utilisés pour choisir entre les différentes méthodes :

- la stratification occasionne un moins bon équilibre des variables entre les groupes de traitement, et davantage de biais que l'appariement (Austin et al., 2007)
- l'appariement et la pondération IPTW sont plus performantes que l'ajustement et la stratification (Austin, 2013; Austin and Schuster, 2016)
- dans le contexte d'exposition rare, la mesure d'ATT par pondération est plus performante que la mesure d'ATE par pondération ou la mesure d'ATT par appariement (Hajage et al., 2016).

6. Limites du score de propension

La principale limite des méthodes basées sur le score de propension est la confusion résiduelle, provenant des facteurs de confusion non mesurés. Le biais de confusion demeure donc possible dans la population cible.

De plus, l'analyse perd en performance lorsque l'effectif diminue, car l'équilibre des variables entre les groupes comparés devient alors nécessairement moins bon.

7. Développement du score de propension en grande dimension

Dans les bases de données médico-administratives, l'absence de certaines informations cliniques peut être une source importante de confusion résiduelle. Pour tenter de dépasser cette limite, et parce que ces bases de données comprennent par ailleurs un très grand nombre de variables, le score de propension en grande dimension (hdPS : high-dimensional Propensity Score) a été conçu (Schneeweiss et al., 2009). L'hypothèse est que le grand nombre de données disponibles pourrait permettre de recouvrir l'information manquante. L'algorithme de sélection empirique des variables à inclure dans le hdPS fait intervenir leur prévalence et leur capacité de contrôle de la confusion (Tazare et al., 2022). Cependant, des variables instrumentales et des variables intermédiaires peuvent aussi être incluses au cours du processus de sélection, ce qui peut augmenter la variance de l'estimateur. Le bénéfice apporté par une telle approche automatisée des variables par rapport à des algorithmes d'identification de caractéristiques reposant sur des avis d'experts pourrait dépendre de la question d'étude et de la population (Austin et al., 2020).

Chapitre 2. OBJECTIFS

L'objectif général de la thèse est de répondre à des questions de pharmaco-épidémiologie relatives au mélanome métastatique à partir des données du SNDS. La pharmaco-épidémiologie étudie l'efficacité et le risque des médicaments dans les conditions d'utilisation réelles de soins (encore appelées « vie réelle »). Les deux volets sont abordés dans les travaux de la thèse : une estimation de l'*efficacité* des nouveaux traitements apparus depuis 2012 fait l'objet de la première étude, tandis que le *risque* de voir cette efficacité diminuée par la prise de médicaments utilisés en soins courants fait l'objet de la deuxième et de la troisième étude.

Plus spécifiquement, l'étude 1 vise à décrire l'évolution de la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique sur la dernière décennie, et à estimer l'impact des nouvelles prises en charge thérapeutiques sur la survie. Les études 2 et 3 visent à rechercher des interactions médicamenteuses entre les traitements du mélanome et certains médicaments prescrits couramment. Les hypothèses étudiées sont, d'une part, une moindre efficacité de l'immunothérapie quand elle est précédée d'une antibiothérapie, et d'autre part, une moindre efficacité des thérapies ciblées en cas de prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

A. Étude 1

Les recommandations thérapeutiques pour les patients atteints de mélanome métastatique ont été graduellement modifiées sur la dernière décennie, à mesure que de nouveaux traitements arrivaient sur le marché (thérapies ciblées, immunothérapie). Les recommandations sont basées sur les résultats des essais randomisés, qui incluent une population sélectionnée (exclusion le plus souvent des patients avec métastases cérébrales, avec certaines comorbidités). La généralisation des résultats des essais randomisés à l'ensemble de la population atteinte de mélanome métastatique est donc problématique.

La première étude est intitulée : « Transformation de la prise en charge et gain de survie des patients atteints de mélanome métastatique entre 2010 et 2017 ».

Les questions abordées dans cette étude sont :

- Les modifications séquentielles des recommandations thérapeutiques depuis 2010, suivant les AMM des nouveaux traitements du mélanome métastatique, ont-elles été adoptées dans la pratique médicale en vie réelle en France ? Quels traitements ont été utilisés (première ligne, lignes suivantes) en fonction de la période chez les patients atteints de mélanome métastatique ?
- Combien de patients ont reçu ces traitements ? la population traitée augmente-t-elle à mesure que de nouveaux traitements sont mis à disposition ?
- Quel profil ces patients ont-ils (âge, sexe, comorbidités) en vie réelle ?

- Et enfin, la survie globale des patients a-t-elle évolué conjointement à ces changements de pratique ?

B. Étude 2

Le développement de l'immunothérapie par « immune checkpoint inhibitors » a été un grand progrès pour les patients atteints de mélanome métastatique. Cependant, un grand nombre de patients ne répond pas à l'immunothérapie, sans qu'il y ait pour l'instant de rationnel ou de biomarqueur expliquant cette hétérogénéité d'effet. La responsabilité du microbiote intestinal dans l'efficacité de l'immunothérapie a été abondamment évoquée. Les médicaments entraînant une dysbiose (déséquilibre du microbiote intestinal), au premier rang desquels les antibiotiques, pourraient, s'ils sont administrés en amont de l'initiation des anti-PD-1, être associés à une moins bonne réponse aux anti-PD-1. C'est en tout cas la conclusion retenue par bon nombre d'études observationnelles depuis 2018. Cependant, un moins bon pronostic chez les patients recevant des antibiotiques, indépendant de l'effet des antibiotiques, est une alternative plausible.

La deuxième étude est intitulée « L'antibiothérapie chez les patients traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique : impact sur la durée de traitement par anti-PD-1 et la survie ».

Les questions abordées dans cette étude sont :

- Comment contrôler le biais d'indication chez les patients exposés aux antibiotiques ? Est-ce que la prise en compte des comorbidités dans le SNDS peut être améliorée ?
- En contrôlant le biais d'indication, quel effet ont les antibiotiques sur le devenir des patients recevant un anti-PD-1 pour un mélanome métastatique ?
- Est-ce que la fenêtre d'exposition aux antibiotiques ou la classe d'antibiotique peut être mise en cause dans cette association ?

C. Étude 3

Le développement des thérapies ciblées (anti-BRAF vemurafenib et dabrafenib, utilisés seuls puis combinés aux anti-MEK), destinées aux patients ayant un mélanome métastatique porteur de mutation *BRAF*, représente l'autre grand progrès thérapeutique de la décennie. Cependant, comme beaucoup d'autres thérapies ciblées utilisées en oncologie, elles sont administrées par voie orale et leur absorption pourrait être réduite par la prise d'IPP. De plus, les IPP sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Utilisés conjointement aux thérapies ciblées, ils pourraient augmenter la concentration donc la toxicité des thérapies ciblées.

Très peu de données sont disponibles concernant les IPP dans cette situation. L'ESMO recommande donc d'éviter la prise d'IPP en cas de traitement par dabrafenib, ce qui est courant pourtant en pratique. Identifier un risque lié à cette co-médication est donc indispensable.

La troisième étude est intitulée « Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons et de thérapie ciblée : impact sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie des patients atteints de mélanome métastatique ».

Les questions abordées dans cette étude sont :

- Quelle proportion de patients traités par thérapie ciblée pour un mélanome métastatique reçoit des IPP ? Quel est leur profil, notamment leurs comorbidités ?
- En contrôlant le biais d'indication, quel effet a la prise concomitante d'IPP et de thérapie ciblée sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie ?
- Y-a-t-il un risque spécifique au dabrafenib ?
- Y-a-t-il un risque d'arrêt précoce de traitement par thérapie ciblée avec les IPP ayant une plus forte affinité pour le CYP3A4 ?

Chapitre 3. POPULATION ÉTUDIÉE

La population étudiée au cours de la thèse est composée de l'ensemble des patients traités pour un mélanome métastatique en France. Sur la période d'étude (2010-2017), seuls les patients atteints de mélanome métastatique (stades III non résecable et IV) avaient une indication à un traitement systémique (le traitement du stade III résecable, ou traitement adjuvant, ayant été remboursé à partir de 2019). Puisque les nouveaux traitements apparus au cours de la décennie sont classés parmi les médicaments onéreux, dont sont repérables dans le SNDS, les patients ayant reçu ces traitements sont identifiables et peuvent être suivis longitudinalement dans le SNDS. Le SNDS couvre l'ensemble de la population nationale (pas de biais de sélection), sans perdu de vue (pas de biais d'attrition), sur la dernière décennie, et est donc particulièrement adapté pour répondre à des questions de pharmaco-épidémiologie en vie réelle.

Ce travail de thèse a été réalisé à partir d'une extraction d'un système-fils du SNDS, reçu en octobre 2018 dans le cadre du consortium PEPS (Pharmaco-Épidémiologie des Produits de Santé), financé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) entre 2015 et 2020.

Les critères d'extraction étaient relatifs aux codes diagnostics de cancer cutané (C43, C44, D03) en ALD ou diagnostic d'hospitalisation (diagnostic principal, relié ou associé), ou à l'utilisation d'un médicament « traceur » du mélanome (immunothérapie ou thérapie ciblée *cf* Chapitre 1 – Partie 1 – II. E-F p.17) Le système-fils correspondait au SNDS 2009-2017 pour les patients identifiés sur ces critères. L'extraction a été utilisée pour construire une cohorte incluant l'ensemble des patients ayant un début de prise en charge pour un mélanome métastatique en France entre 2010 et 2017. Les étapes ayant permis de sélectionner cette population au sein de l'extraction seront détaillées dans l'étude 1 de la thèse. À noter, un travail en collaboration avec le réseau ReDSiam a été amorcé pour recenser les algorithmes d'identification des cancers cutanés dans les bases médico-administratives, mais aucune autre étude n'avait identifié les patients atteints de mélanome métastatique à partir des seules données d'hospitalisation, de délivrances médicamenteuses et d'ALD (les diagnostics posés en ambulatoire n'étant pas repérables dans le SNDS).

Une extraction complémentaire pour les années 2018 à 2020 a été demandée. L'autorisation par le CESREES a été obtenue en novembre 2019. La CNIL a délivré son accord en juillet 2021.

L'établissement d'une convention avec la Cnam en vue de l'extraction est toujours en attente au moment de la rédaction de la thèse (mars 2022).

Chapitre 4. TRAVAUX DE LA THÈSE

Étude 1. Transformation de la prise en charge et gain de survie des patients atteints de mélanome métastatique entre 2010 et 2017

A. Présentation de l'étude

Ce travail a d'abord consisté à construire une cohorte incluant tous les nouveaux patients traités pour un mélanome métastatique en France à partir du SNDS entre 2010 et 2017.

Une analyse descriptive a ensuite permis de caractériser l'évolution de la prise en charge thérapeutique en fonction de la période. L'impact des progrès thérapeutiques sur la survie a enfin été estimé, en comparant la survie des patients selon la période à laquelle avait été initiée la première ligne de traitement du mélanome métastatique.

Les questions de recherche sont rappelées :

- Les modifications séquentielles des recommandations thérapeutiques depuis 2010, suivant les AMM des nouveaux traitements du mélanome métastatique, ont-elles été adoptées dans la pratique médicale en vie réelle en France ? Quels traitements ont été utilisés (première ligne, lignes suivantes) en fonction de la période, chez les patients atteints de mélanome métastatique ?
- Combien de patients ont reçu ces traitements ? La population traitée augmente-t-elle à mesure que de nouveaux traitements sont mis à disposition ?
- Quel profil ces patients ont-ils (âge, sexe, comorbidités) en vie réelle ?
- Et enfin, la survie globale des patients a-t-elle évolué conjointement à ces changements de pratique ?

B. Choix méthodologiques

1. Mesure de l'exposition médicamenteuse

Pour reconstruire le parcours thérapeutique des patients atteints de mélanome métastatique, les séquences thérapeutiques (appelées lignes de traitement en cancérologie) ont été déterminées. En raison de l'observance en général très forte à ces traitements (pronostic vital en jeu), une seule délivrance était requise pour définir le début de la ligne de traitement. Les critères définissant la fin de

l'exposition différaient en fonction du mode d'administration et du mécanisme d'action de la molécule : schéma fixe de 4 injections pour l'ipilimumab, alors que les autres traitements étaient administrés jusqu'à échec ou toxicité inacceptable ; administration parentérale hospitalière pour l'immunothérapie et certaines chimiothérapies, alors que les thérapies ciblées et d'autres chimiothérapies étaient délivrées en officine et administrées par voie orale. La définition de la fin de la ligne de traitement dépendait aussi du début de la ligne suivante, afin que les séquences médicamenteuses ne se chevauchent pas.

2. Choix des critères de jugement

Puisque l'étude évaluait la stratégie thérapeutique globale du mélanome métastatique, la survie globale était le seul indicateur retenu.

3. Identification des comorbidités

Les comorbidités identifiées étaient les pathologies du Charlson. Nous avons appliqué les algorithmes adaptés au SNDS (Bannay et al., 2016). Elles étaient ensuite analysées à la fois individuellement et sous la forme de l'indice de Charlson.

C. Principaux résultats

1. Identification des patients atteints de mélanome métastatique

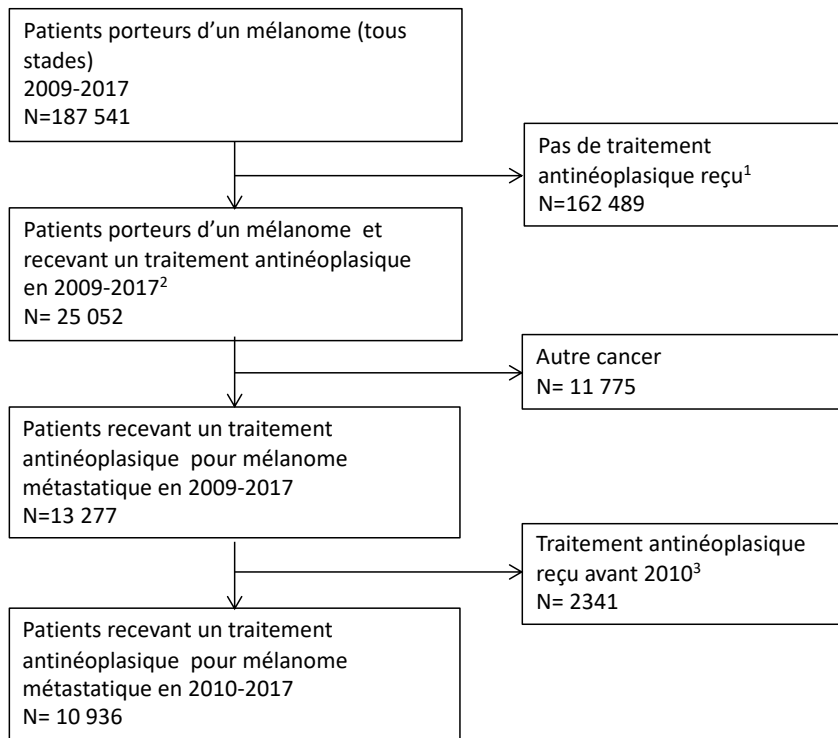
Tous les patients avec au moins un code mélanome entre 2009 et 2017 étaient d'abord sélectionnés (n=187 541). Ils correspondent aux patients ayant un antécédent de mélanome, tous stades confondus, hospitalisés ou en ALD entre 2009 et 2017.

Parmi eux, les patients ayant eu au moins un remboursement de traitement du mélanome métastatique (chimiothérapies cytotoxiques onéreuses, immunothérapie ou thérapie ciblée du mélanome) ou un code Z511 mentionnant une séance de chimiothérapie sans médicament identifié étaient sélectionnés (la dacarbazine, chimiothérapie cytotoxique utilisée majoritairement avant la commercialisation des nouveaux traitements du mélanome, n'est pas un médicament onéreux et n'est donc pas identifiable en tant que tel dans le SNDS). Ensuite, les patients recevant ces traitements pour un autre cancer étaient exclus. Certains codes de chimiothérapie étaient utilisés abusivement : si la séquence temporelle des codes ne correspondait pas au traitement d'un cancer, ou bien correspondait à du traitement adjuvant (début dans les 3 mois suivant une biopsie de ganglion sentinelle, ou suivi d'une délivrance d'interféron), les patients étaient exclus.

Enfin, les patients recevant ces traitements systémiques en 2009 étaient exclus, pour n'inclure que les patients débutant une prise en charge de mélanome métastatique (mélanomes métastatiques incidents) à

partir de 2010. La cohorte 2010-2017 était constituée de 10936 patients traités pour un mélanome métastatique. Les étapes sont résumées dans un diagramme de flux (Figure 22).

Figure 22. Diagramme de flux représentant la constitution de la cohorte de patients recevant un traitement systémique pour un mélanome métastatique



¹ mélanome au stade précoce ou loco-régional, ou au stade métastatique avec prise en charge palliative, ou antécédent de mélanome survenu avant 2009.

² une forte proportion des patients ayant un antécédent de mélanome a reçu un traitement antinéoplasique pour un autre cancer.

³ traitement antinéoplasique reçu en 2009.

Le détail des combinaisons de codes considérés à chaque étape sont détaillés dans la *Supplementary Table 4* de l'article.

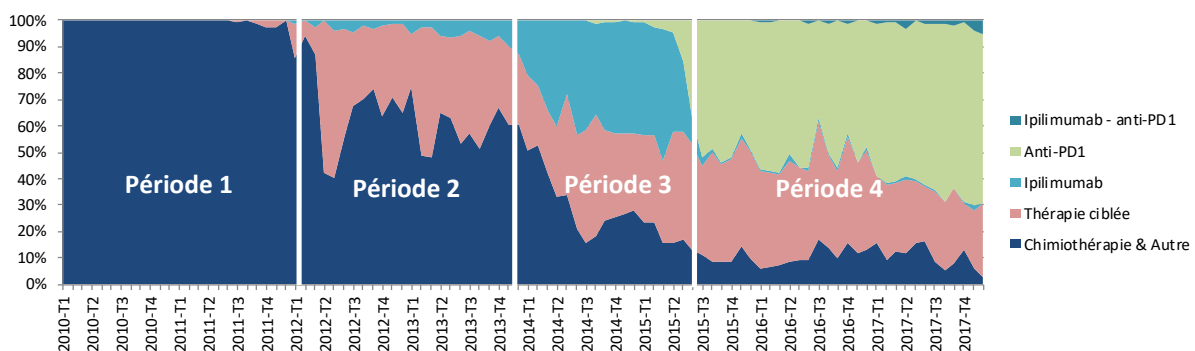
2. Modifications séquentielles de la prise en charge thérapeutique

Les lignes de traitement successives ont été reconstruites pour les 10936 patients. A noter, les traitements en essai clinique ne sont pas identifiables en tant que tel dans le SNDS : soit il n'y a pas de facturation, donc pas de traitement apparent dans le SNDS, soit les séances Z511 sont codées sans traitement associé, ce qui devrait officiellement être réservé à la chimiothérapie cytotoxique hors médicament onéreux. Pour cette raison, la catégorie correspondant à la chimiothérapie cytotoxique a été nommée « chemotherapy & other » dans l'article.

Il a été constaté que la mise à disposition de nouveaux traitements a été très rapidement suivie d'un changement des pratiques. Quatre périodes ont été distinguées en fonction des options thérapeutiques disponibles au moment de débiter la première ligne de traitement (Figure 23) :

- période 1 (janv 2010-déc 2011) : seul un traitement de première ligne par chimiothérapie cytotoxique était possible
- période 2 (janv 2012-oct 2013) : thérapie ciblée par anti-BRAF disponible pour les patients ayant un mélanome muté *BRAF*
- période 3 (nov 2013-mai 2015) : ipilimumab disponible en 1^{ère} ligne pour tous ; la chimiothérapie cytotoxique commence alors à disparaître au profit des anti-BRAF ou de l'ipilimumab
- période 4 (juin 2015- déc 2017) : anti-PD-1 disponibles en 1^{ère} ligne pour tous (ils remplacent complètement l'ipilimumab dès leur autorisation) ; les anti-MEK sont progressivement combinés aux anti-BRAF (thérapies ciblées).

Figure 23. Évolution des traitements de première ligne utilisés chez les patients atteints de mélanome métastatique entre 2010 et 2017 en France



L'évolution des traitements utilisés en première ligne et la chronologie des AMM sont représentées sur la *Figure 1* de l'article. Le parcours des patients à 6 mois et 1 an du début de leur première ligne a été illustré par des diagrammes de Sankey en *Figure 2* de l'article.

3. Évolution du nombre de patients traités

Le nombre trimestriel de nouveaux patients traités pour un mélanome métastatique a été multiplié par 2 sur la période 2010-2017, alors que l'incidence du mélanome n'augmentait dans le même temps que de 2,4 % et 3,4 % par an chez les hommes et les femmes respectivement (Defossez et al., 2019). Il semblerait donc que les patients atteints de mélanome métastatique recourent davantage aux traitements systémiques depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Quand la chimiothérapie cytotoxique, qui n'avait pas montré d'efficacité sur la survie par rapport aux soins palliatifs, était le seul traitement systémique disponible, on peut imaginer que certains patients métastatiques pas ou peu symptomatiques n'étaient pas traités, ou bien recevaient uniquement de la chirurgie ou de la

radiothérapie. De plus, le nombre de sites métastatiques à l'initiation de la première ligne de traitement diminuait continuellement sur les 4 périodes, tandis que la proportion de patients ayant eu un curage ganglionnaire (traitement du stade III) au cours des 12 derniers mois augmentait. Ces deux arguments semblent traduire une prise en charge plus précoce des patients métastatiques.

L'évolution du nombre de patients traités était représentée sur la *Figure 1* de l'article.

Le profil (âge, sexe, comorbidités de l'indice de Charlson, sites métastatiques, traitements antérieurs par chirurgie et radiothérapie) des patients traités était décrit dans la *Table 1* de l'article.

4. Évolution de la survie globale

La survie globale des patients initiant une première ligne de traitement au cours des périodes 2, 3 et 4 était comparée à la survie des patients initiant une première ligne en période 1. Après ajustement sur les caractéristiques citées précédemment, sélectionnées par une procédure pas à pas descendante, les HR (IC 95%) pour la survie étaient estimés à 0,92 (0,85-0,98), 0,72 (0,67-0,77), et 0,56 (0,52-0,60) pour les périodes 2, 3 et 4 respectivement. On observe que le gain en survie a été graduel, et que les patients traités à partir de juin 2015 ont eu un gain de survie globale de 44% par rapport aux patients dont le traitement a débuté dans les années 2010-2011.

La survie des patients traités au cours des 4 périodes était représentée sur des courbes de Kaplan-Meier (*Figure 3* de l'article) ; les survies médianes, à 12 mois et à 24 mois étaient indiquées en *Table 2* de l'article.

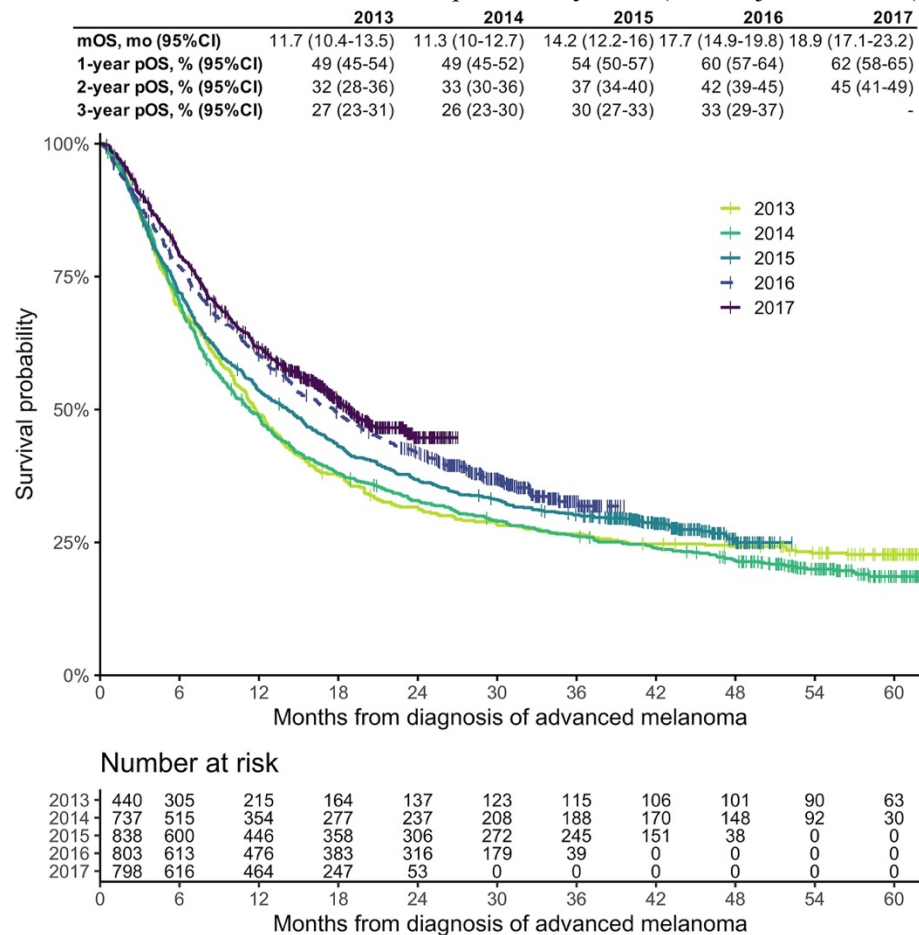
Les courbes de Kaplan-Meier et les estimations de survie étaient aussi fournies par classe thérapeutique au sein des 4 périodes (*Figure 4, Supplementary Table 2* de l'article) ; cependant, une comparaison de la survie en fonction du traitement de première ligne (thérapie ciblée versus chimiothérapie, ipilimumab et anti-PD-1 en périodes 2, 3 et 4 respectivement) n'a pas été fournie. Une telle analyse aurait été biaisée car les thérapies ciblées sont reçues uniquement en cas de mélanome muté *BRAF*, tandis que les autres traitements sont reçus quel que soit le profil mutationnel ; or la mutation *BRAF* pourrait être un facteur pronostique défavorable (Bucheit et al., 2013; Long et al., 2011).

D. Discussion

En vie réelle, la mise sur le marché des nouveaux traitements du mélanome métastatique (immunothérapie, thérapies ciblées) s'est traduite par un changement radical de la prise en charge thérapeutique, et un gain de survie.

Un très grand nombre d'études observationnelles en vie réelle a été publié concernant la survie des patients atteints de mélanome métastatique, mais seules les données provenant du Danemark (Danish Metastatic Melanoma Database) et des Pays-Bas (Dutch Melanoma Treatment Registry) étaient comparables en termes d'exhaustivité (Ellebaek et al., 2021; van Zeijl et al., 2021). Ces registres doivent leur inclusion exhaustive sur le territoire national à une prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique restreinte à un nombre limité de centres (4 au Danemark et 14 aux Pays-Bas), ce qui permet d'assurer l'enregistrement de tous les cas. La même approche de comparaison de la survie en fonction de la période a été utilisée à partir de la base hollandaise en 2021 (Figure 24) (van Zeijl et al., 2021). Les résultats étaient semblables aux nôtres. La principale limite de ce type de comparaison est que les populations traitées ne sont pas strictement superposables en fonction de la période. En effet, le recours aux traitements systémiques du mélanome semble être devenu plus important avec l'arrivée de traitements efficaces sur la survie. L'exclusion de patients de bon pronostic au début de la décennie, qui ont pu être traités par chimiothérapie ou radiothérapie seules, a pu surestimer le gain de survie. À l'inverse, l'exclusion de patients de mauvais pronostic au début de la décennie, qui ont pu être traités par soins palliatifs seuls, a pu sous-estimer le gain de survie. De plus, le développement de nouveaux traitements a été accompagné d'essais cliniques. Les médicaments reçus dans le cadre d'essais cliniques n'étant pas identifiables, certains patients atteints de mélanome métastatique ont pu ne pas être identifiés, ou bien être inclus à l'occasion du traitement reçu après l'essai clinique, considéré à tort comme une première ligne de traitement. Ainsi, les études sur base médico-administrative apportent des informations indispensables pour démontrer la généralisabilité des résultats des essais cliniques, mais sont à interpréter avec précaution quand elles comparent des périodes ou des traitements, car elles peuvent manquer d'informations fines sur le contexte de prescription.

Figure 24. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale en fonction de l'année d'initiation de traitement du mélanome métastatique aux Pays-Bas (van Zeijl et al., 2021)



Sur le plan national, disposer d'informations complètes relatives au nombre de patients atteints, aux traitements utilisés et à la survie attendue est très instructif. Constituer cette cohorte a par ailleurs permis de mener les autres travaux de la thèse. La cohorte est amenée à être actualisée (réception des données 2018-2020 en attente de la Cnam).

E. Publication

Cette étude a été publiée dans le *Journal of Investigative Dermatology* le 10 octobre 2020.

Des données préliminaires avaient été présentées sous forme de poster aux *Journées Dermatologiques de Paris 2018* et au congrès « *Le SNDS pour la recherche en santé* » en 2019.

Patients with Metastatic Melanoma Receiving Anticancer Drugs: Changes in Overall Survival, 2010–2017

Florence Poizeau^{1,2,3}, Sandrine Kerbrat^{1,2}, André Happe^{1,2}, Caroline Rault^{1,2}, Erwan Drezen^{1,2}, Frédéric Balusson¹, Philippe Tuppin⁴, Bernard Guillot⁵, Anne Thuret⁶, Lise Boussemart^{3,7}, Monica Dinulescu³, Marc Pracht⁸, Thierry Lesimple⁸, Catherine Droitcourt^{1,2,3}, Emmanuel Oger^{1,2} and Alain Dupuy^{1,2,3}

Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies have profoundly altered the management of several cancers over the past decade. Metastatic melanoma has been at the forefront of these changes. We provide here a nationwide overview and an assessment of changes in survival in France. We included 10,936 patients receiving a systemic treatment for metastatic cutaneous melanoma between 2010 and 2017 using the French National Health Insurance database (Système National des Données de Santé). Over the study period, there was a doubling of the number of new patients receiving a systemic treatment. Cytotoxic chemotherapy was progressively replaced by targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. Patients having initiated a first-line treatment since June 2015 gained 46% overall survival compared with those initiating treatment before 2012. Overall survival at 24 months rose from 21% to 44%. We provide real-world evidence for the improvement of overall survival in the past decade among patients with metastatic melanoma. Although the characteristics of the patients treated can vary across periods, this type of exhaustive real-world data provides evidence from broader populations than those included in clinical trials.

Journal of Investigative Dermatology (2020) ■, ■–■; doi:10.1016/j.jid.2020.07.038

INTRODUCTION

Metastatic melanoma has been at the forefront of the recent changes in oncology. For almost 40 years, cytotoxic chemotherapy used in metastatic melanoma had been associated with a median survival of less than 12 months (Balch et al., 2009). The emergence of new anticancer drugs over the last 10 years has profoundly changed treatment strategies, because each new treatment has demonstrated gains in survival over reference therapy in randomized controlled trials (RCTs) (Eggermont and Robert, 2011; Ugurel et al., 2017). Novel therapeutic approaches have included immune checkpoint inhibitors (ICIs) and targeted therapies. A first wave of new anticancer drugs started in 2011 with the

anti-CTLA-4 drug ipilimumab and BRAF inhibitors. Since 2015, agents targeting PD-1 and BRAF combined with MAPK/extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors have become the new standards.

The extent to which these changes have translated into an improvement in survival in the real world remains to be further investigated. We used the French insurance database to identify all patients who received a systemic treatment for metastatic cutaneous melanoma between 2010 and 2017 in France. Our objectives were to describe changes in anti-cancer drug use and to analyze the impact on overall survival (OS) over the study period.

RESULTS

Anticancer drugs used for metastatic melanoma: 2010–2017

Every patient beginning a first-line treatment in France for metastatic cutaneous melanoma was included. The numbers of new patients per trimester between January 2010 and December 2017 are presented in Figure 1. The number of patients initiating an anticancer drug for melanoma more than doubled over the study period, from 910 patients in 2010 to 1,890 patients in 2017.

Drastic changes in therapeutic modalities were observed whenever a novel drug became available (Figure 1), leading to very distinct profiles for our four cohorts. Cytotoxic chemotherapy was the only therapeutic option in cohort 1, and this was almost entirely replaced by novel therapies in the subsequent cohorts. Vemurafenib, a BRAF inhibitor, became available from the starting date of cohort 2. Cohort 3 had access to ipilimumab as a first-line additional option. The

¹EA 7449 (Pharmacoepidemiology and Health Services Research) REPERES, Univ Rennes, CHU Rennes, Rennes, France; ²PEPS Research Consortium (Pharmacoepidemiology for Health Product Safety), Rennes, France; ³Department of Dermatology, CHU Rennes, Rennes, France; ⁴Department of Public Health Research, CNAM, Paris, France; ⁵Department of Dermatology, CHU Montpellier, France; ⁶Noncommunicable Diseases and Trauma Division, Santé Publique France, the French Public Health Agency, Saint Maurice, France; ⁷University of Rennes 1, CNRS, IGDR, UMR 6290, Rennes, France; and ⁸Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes, France

Correspondence: Alain Dupuy, Department of Dermatology, CHU Rennes, 2 rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France. E-mail: alain.dupuy@chu-rennes.fr

Abbreviations: CI, confidence interval; ICI, immune checkpoint inhibitor; MEK, MAPK/extracellular signal-regulated kinase; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial; SNDS, Système National des Données de Santé. Received 20 March 2020; revised 30 June 2020; accepted 13 July 2020; accepted manuscript published online XXX; corrected proof published online XXX

hallmarks of cohort 4 were the availability of anti-PD-1 antibodies as first-line treatment and the combination of MEK and BRAF inhibitors for targeted therapies. Therefore, the four cohorts reflected time periods with very distinct categories of first-line treatment options (Figure 1c). Age, sex, and comorbidities among the patients with advanced melanoma were fairly stable across the cohorts (Table 1).

Changes over time in patient care trajectories

For each cohort, a visual representation of vital status and treatment lines at 6 and 12 months after a first anticancer drug had been initiated is presented in Figure 2. These descriptive data show how the variety of available drugs impacts care trajectories, not only for first-line treatments but also for subsequent treatment lines.

Changes over time in OS for patients with metastatic melanoma

OS in cohorts 2, 3, and 4 was compared with cohort 1. Crude hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) were 0.93 (0.87–1.00), 0.69 (0.64–0.74), and 0.54 (0.50–0.57), respectively. After adjustment for age, sex, comorbidities (congestive heart failure, cerebrovascular disease, chronic pulmonary disease, renal disease), number and location of metastatic sites (lymph node, lung, liver, brain, bone), surgical resection of distant metastases, and radiotherapy in the 12 months before initiation of the first-line treatment, hazard ratios (95% CI) were 0.92 (0.85–0.98), 0.72 (0.67–0.77), and 0.56 (0.52–0.60). Median, 1-year, and 2-year OS results in each cohort are provided in Table 2, and survival curves are presented in Figure 3. The estimated effects of patient characteristics, number and location of metastatic sites, prior surgical resection, and radiotherapy on OS are shown in Supplementary Table S1.

OS according to the first-line treatment received

OS was estimated for the two most widely prescribed first-line treatment categories within each cohort (Figure 4 and Supplementary Table S2). The best survival was obtained for patients from cohort 4 treated with anti-PD-1 antibodies as first-line treatment ($n = 2,605$; median OS = 22.5 months, 95% CI = 19.2–25.7; 24-month OS = 48.4% 95% CI = 45.7–51.1%). Patients from cohort 3 receiving ipilimumab as a first-line treatment ($n = 832$) had a median OS of 16.3 months (95% CI = 13.6–18.8) and a 24-month OS of 42.2% (95% CI = 38.8–45.5%). Targeted therapies (which shifted over time from BRAF inhibitor monotherapy to a combination of BRAF and MEK inhibitors) provided increasingly better results according to the time period (median OS from 10.6 months [9.5–11.8] in cohort 2 to 15.9 months [14.9–17.7] in cohort 4; 24-month OS from 24.4% [21.2–27.5%] to 39.6% [36.4–42.8%]).

DISCUSSION

From a large overview at the French nationwide level, we report an improvement in OS among patients with metastatic cutaneous melanoma treated with anticancer drugs over the 2010–2017 period. The 2-year OS rose from 21% to 44%.

The use of routinely collected data has the potential to provide important information in a public health perspective (Booth et al., 2019). The French National Health Insurance

system covers 98.8% of the population living in France and registers all deaths (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017). It enabled us to identify and follow all French patients with metastatic melanoma without attrition bias. Because of the characteristics of the French health insurance system and the homogeneous public and private hospital coding rules, we can confidently say that every patient treated with systemic anticancer drugs for metastatic melanoma was identified. Patients for whom the metastatic disease was left untreated or was treated exclusively with surgery or radiotherapy were outside the scope of this study (Supplementary Table S3).

Other real-world approaches in melanoma have been developed in France: MelBase is a multicenter bioclinical cohort following more than 1,300 patients with advanced melanoma since 2013 (Kandel et al., 2018; Tétu et al., 2019); the RIC-Mel registry includes all-stage melanomas, with a minority of metastatic patients (Bocquet-Tremoureaux et al., 2019). A vast amount of real-world data from other countries provided information about the effectiveness and safety of novel therapies in different populations (Cowe et al., 2019; Forschner et al., 2017; Luke et al., 2019; Mangana et al., 2017; Moser et al., 2020; Polkowska et al., 2017; Tarhini et al., 2019; Whitman et al., 2019). However, these studies explore selected populations and therefore have limited generalizability. Little exhaustive data from nationwide population-based registries or databases are available (Donia et al., 2019; Jochems et al., 2017). Registries in the Netherlands and Denmark have addressed several questions on metastatic melanoma management and provided survival results close to ours (Donia et al., 2019; Jochems et al., 2017). Studies of the Dutch registry focused on a limited time frame, from 2012 to 2015, and on two novel therapies of that period, vemurafenib and ipilimumab (Jochems et al., 2018; Schouwenburg et al., 2018). The Danish database enabled patients, treatments, and outcomes to be described in 2012 ($n = 83$), 2014 ($n = 129$), and 2016 ($n = 115$) (Donia et al., 2019). Data from a larger population, and over the whole 2010–2017 period, were thus required to study all available immunotherapies and targeted therapies. We here provide this large overview of therapeutic changes and their impact on OS, according to the period and the first-line treatment received.

The number of patients starting a first-line anticancer drug for metastatic melanoma over the study period increased two-fold between 2010 and 2017. The incidence of melanoma has been steadily increasing by 2.4% and 3.4% a year in men and women, respectively, over the past decade (Defosse et al., 2019). Under the hypothesis that this increase fuels the metastatic stage in the same proportion, this increase in incidence explains 22% of the observed increase in newly treated patients with metastatic melanoma. Our data on comorbidities and metastasis profiles do not argue for a reservoir of patients who today would be treated with systemic anticancer drugs, whereas they would have been left untreated in the years 2010–2011. Over the study period, we observed an increase in the proportion of patients starting a systemic anticancer drug within one year after a lymphadenectomy. This suggests that patients are now treated earlier in the metastatic course. Roughly, the availability of efficacious

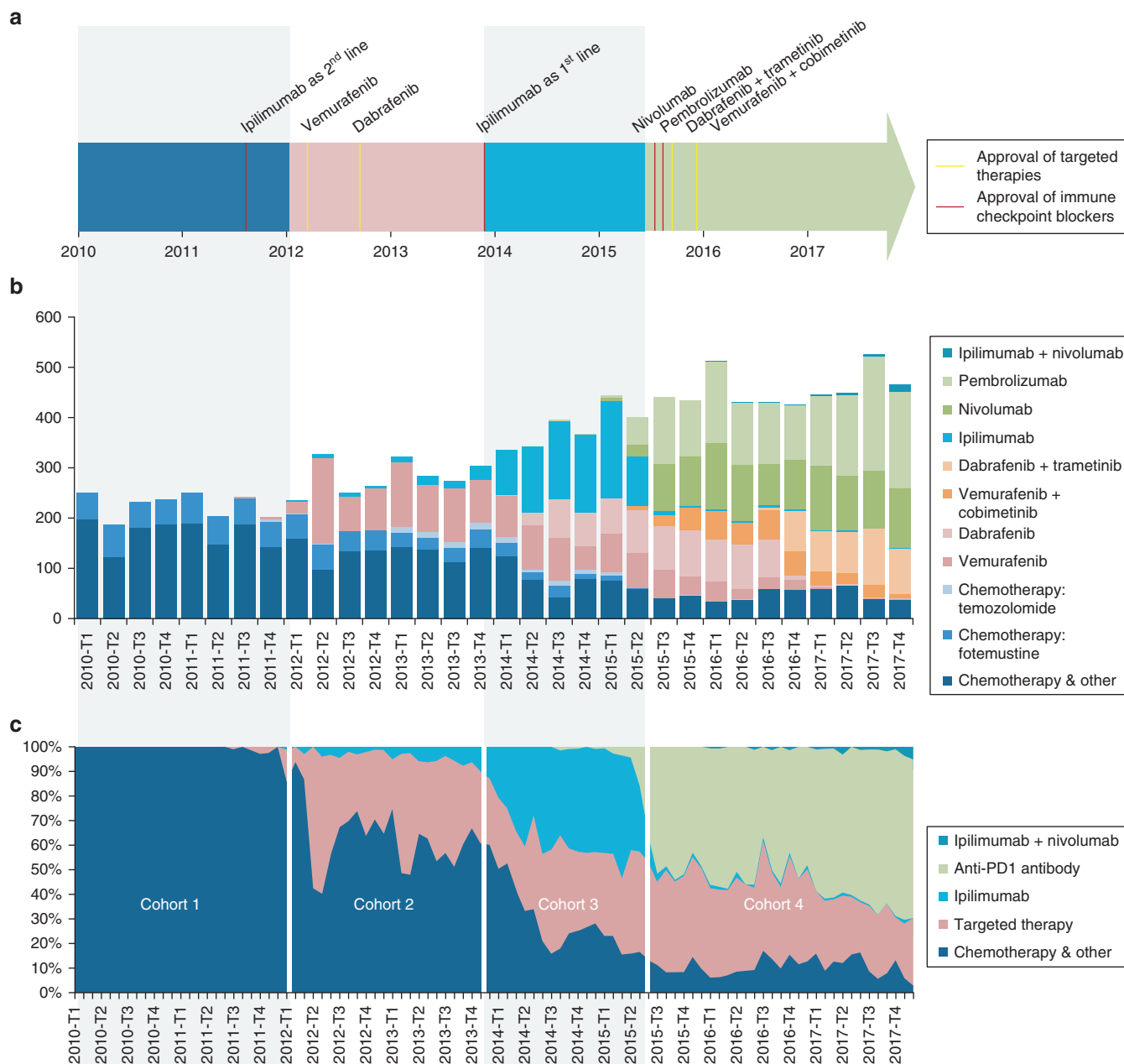


Figure 1. First-line treatment for metastatic melanoma in France. Evolution over the 2010–2017 period. (a) Timeline of novel therapy approvals for metastatic melanoma in France. (b) Number of patients beginning a first-line treatment for metastatic melanoma, per trimester and per drug, in France. (c) Distribution of first-line treatment for metastatic melanoma, per trimester, in France. Segmentation of four successive cohorts according to major changes in first-line treatment used. Anti-PD-1 antibodies include pembrolizumab and nivolumab. Targeted therapies include dabrafenib and vemurafenib, used alone or in combination with trametinib and cobimetinib, respectively. “Chemotherapy and other” includes temozolomide, fotemustine, cytotoxic chemotherapies that are not individually identifiable including dacarbazine, and some nonvisible drug dispensations during clinical trials. T, trimester.

treatments could lead to their use for asymptomatic patients presenting radiological evidence of metastasis, whereas in earlier periods, when only underperforming chemotherapy was available, the treatment was not initiated until the metastases had become symptomatic (Supplementary Table S3).

A comparison of OS across our four cohorts evidenced a striking improvement over the study period. This improvement runs parallel to the availability of more and more efficacious anticancer drugs, for which clinical benefits have been demonstrated in many published RCTs (Ugurel et al., 2017). Our data on drug use and therapeutic sequences

evidence the dramatic changes that any clinician treating patients with metastatic melanoma has experienced over recent years. It is important to recall, however, that observational studies are prone to biases, most importantly selection and indication bias (D’Agostino and D’Agostino, 2007). Most of the changes in therapeutic management are direct consequences of better therapeutic efficacy (and often better tolerance) of new drugs. But, because the decision to treat or not to treat a patient could differ according to the therapies available, and because we compared survival across treated patients, the improved survival across the cohorts is not only

Table 1. Demographic Characteristics of Patients with Metastatic Melanoma

Characteristic	Cohort 1 January 2010–December 2011 n = 1,808	Cohort 2 January 2012–October 2013 n = 2,069	Cohort 3 November 2013–May 2015 n = 2,334	Cohort 4 June 2015–December 2017 n = 4,725
Sex, n (%)				
Men	1,015 (56)	1,187 (57)	1,369 (59)	2,733 (58)
Women	793 (44)	882 (43)	965 (41)	1,992 (42)
Age, y				
Median (IQR)	66 (54–77)	65 (53–76)	67 (54–76)	68 (54–78)
Mean (SD)	65 (15)	64 (15)	65 (15)	65 (15)
Comorbidities, ¹ n (%)				
Myocardial infarction	9 (0.5)	17 (0.8)	22 (0.9)	49 (1.0)
Congestive heart failure	43 (2)	73 (4)	66 (3)	161 (3)
Peripheral vascular disease	56 (3)	71 (3)	66 (3)	169 (4)
Cerebrovascular disease	75 (4)	92 (5)	100 (4)	237 (5)
Dementia	11 (1)	17 (1)	15 (1)	43 (1)
Chronic pulmonary disease	137 (8)	175 (9)	189 (8)	432 (9)
Connective tissue disease	24 (1.3)	25 (1.2)	20 (0.9)	62 (1.3)
Ulcer disease	14 (0.8)	11 (0.5)	12 (0.5)	21 (0.4)
Mild liver disease	35 (2)	34 (2)	31 (1)	71 (2)
Diabetes	148 (8)	222 (11)	259 (11)	556 (12)
Diabetes with end-organ damage	32 (2)	36 (2)	37 (2)	85 (2)
Moderate or severe renal disease	50 (3)	61 (3)	71 (3)	171 (4)
Hemiplegia	58 (3)	86 (4)	92 (4)	193 (4)
Moderate or severe liver disease	6 (0.3)	3 (0.1)	5 (0.2)	19 (0.4)
HIV infection	2 (0.1)	6 (0.3)	6 (0.3)	7 (0.2)
Charlson comorbidity index ^{2,3}				
Median (IQR)	8 (8–9)	8 (8–9)	8 (8–9)	8 (8–9)
Mean (SD)	8 (1)	9 (1)	9 (1)	9 (1)
Metastatic sites, ⁴ n (%)				
Lymph node	994 (55)	1,156 (56)	1,275 (55)	2,452 (52)
Lung	881 (49)	957 (46)	982 (42)	1,761 (37)
Liver	549 (30)	628 (30)	553 (24)	1,063 (23)
Brain	564 (31)	674 (33)	622 (27)	1,081 (23)
Bone	380 (21)	427 (21)	409 (18)	837 (18)
Number of metastatic sites ⁴				
Mean (SD)	2.9 (1.6)	2.8 (1.6)	2.6 (1.5)	2.5 (1.5)
Surgical resection, ⁵ n (%)				
Lymphadenectomy	412 (23)	594 (29)	713 (31)	1,536 (33)
Subcutaneous metastases	342 (19)	403 (20)	169 (20)	962 (20)
Distant metastases ⁶	224 (12)	224 (11)	254 (11)	514 (11)
Radiotherapy, ⁵ n (%)	132 (7)	295 (14)	271 (12)	507 (11)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

Patients beginning a systemic treatment for metastatic melanoma in France between 2010 and 2017 broken down into four successive cohorts, according to the time period in which they began the first-line treatment.

¹Recorded over the 12 months before initiation of the first-line treatment, using the algorithm developed by Bannay et al. (2016) for the use of the Charlson comorbidity index with Electronic Health Care database.

²Age-adjusted Charlson index (Bannay et al., 2016; Charlson et al., 1994).

³Minimum score of 8 because of the cancer (two points) and the metastatic stage (six points).

⁴Identified from the hospitalization discharge codes in the 3 months before and after initiation of the first-line treatment.

⁵Within the 12 months before initiation of the first-line treatment.

⁶Mainly including brain, digestive, liver, and pulmonary sites.

attributable to the improved effectiveness of novel therapies. Concrete examples of clinical situations are presented in [Supplementary Table S3](#). In a situation of such rapid and drastic changes in treatment strategies, propensity score would be of little help (Stukel et al., 2007). We can rather consider that the period is the best global proxy for known and unknown confounders, and we used the period as a relevant and meaningful factor to compare the strategies. In

another study involving 837 Danish patients, the same approach of comparing periods demonstrated a similar improvement in survival (Donia et al., 2019).

We report survival according to treatment category within each cohort. As expected, for most treatments, real-world survival in our study was lower than its counterparts reported in RCTs (Ugurel et al., 2017). Excluding patients with brain metastases or severe comorbidities from most RCTs

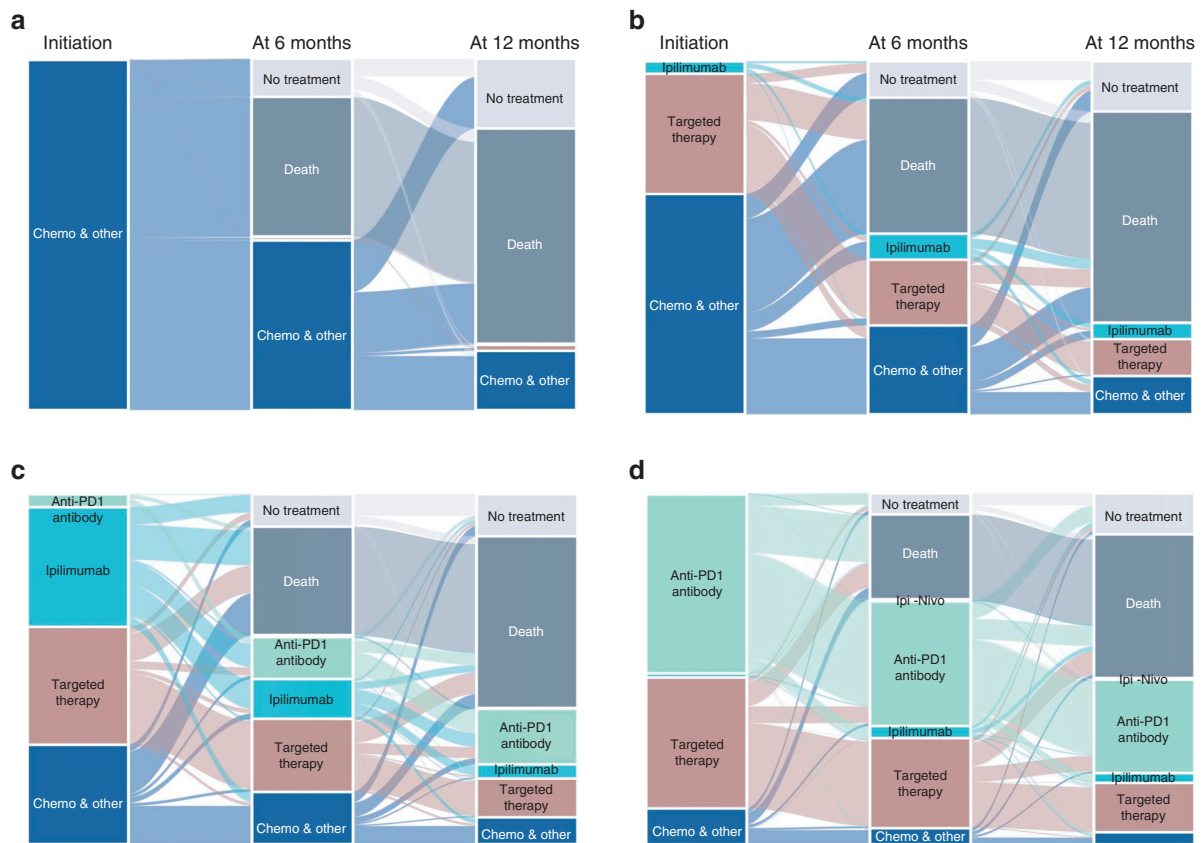


Figure 2. Changes over time in the healthcare trajectory (2010–2017). Patient status was provided 6 and 12 months after the beginning of the first-line treatment. Each Sankey diagram shows the healthcare trajectory of patients belonging to a cohort (a–d, cohorts 1–4, respectively). Cohort 4 was limited to patients beginning their first-line treatment between June 2015 and December 2016, so that they have a minimum follow-up of 12 months. “Chemo & other” corresponds to Z511 codes (used for chemotherapy). Some patients participating to clinical trials may belong to this category. Ipi-Nivo corresponds to the association of ipilimumab and nivolumab.

leads to a lack of comparability between trial participants and nonparticipants (Donia et al., 2019; Elting et al., 2006; Sanoff et al., 2016). In addition, the higher toxicity of treatments in a real-world setting alters drug regimens and could lead to reduced effectiveness (Fraser et al., 2011; Prasad et al., 2014). Only patients treated with first-line ipilimumab in our study exhibited better survival than those reported in RCTs (Ugurel et al., 2017). Anti-PD-1 antibodies as a second-line therapy (34.7% of patients receiving ipilimumab in our study), which were not available for earlier ipilimumab users, could explain these differences. Among patients treated with targeted therapy as the first line, improved survival across cohorts 2 to 4 was observed, probably because of the availability of different second-line treatments and the arrival of MEK inhibitors combined with BRAF inhibitors, this combination being more efficacious and better tolerated than monotherapy with BRAF inhibitors (Flaherty et al., 2012; Larkin et al., 2014; Long et al., 2014; Robert et al., 2015). We did not directly compare survival rates of patients receiving ICIs versus targeted therapy, because the latter is only offered to patients with *BRAF*-mutated melanoma, which could in itself entail a poorer prognosis (Bucheit et al., 2013; Long et al., 2011; Thomas et al., 2015). Distinct shapes of survival curves were observed between patients receiving a targeted therapy (*BRAF*-mutated melanoma) or an ICI (mostly wild-

type melanoma) as first-line treatment. The survival curves crossed at 8 and 9 months for cohorts 3 and 4, respectively. This crossing point had already been identified in RCTs (Ugurel et al., 2017). This suggests a more rapid effect of targeted therapy and then longer remissions obtained with ICIs and/or an intrinsically poorer prognosis for *BRAF*-mutated melanoma (Luke et al., 2019; Moser et al., 2019; Schilling et al., 2019).

Exhaustiveness at the nationwide level and the absence of attrition bias are among the strengths of our study, as is the quality of the information enabling the reconstruction of individual care trajectories. Beyond the limitations inherent in observational studies mentioned previously, some potential weaknesses should be discussed. First, the identification of chemotherapy is based on International Classification of Diseases 10th Revision Z51.1 coding, and we cannot exclude the possibility that a small minority of miscoded Z51.1 hospitalizations were contemporaneous to participation in a clinical trial. Some first-line treatments referred to as chemotherapy in cohort 4 were dispensed by investigative centers where cytotoxic chemotherapy as the first-line approach had been abandoned. This is why the Z51.1-based category has been labeled “chemotherapy and other”. Although we have no means to estimate the magnitude of this potential misclassification, the coding

Table 2. Comparative OS across the Four Cohorts of Patients with Metastatic Melanoma in France

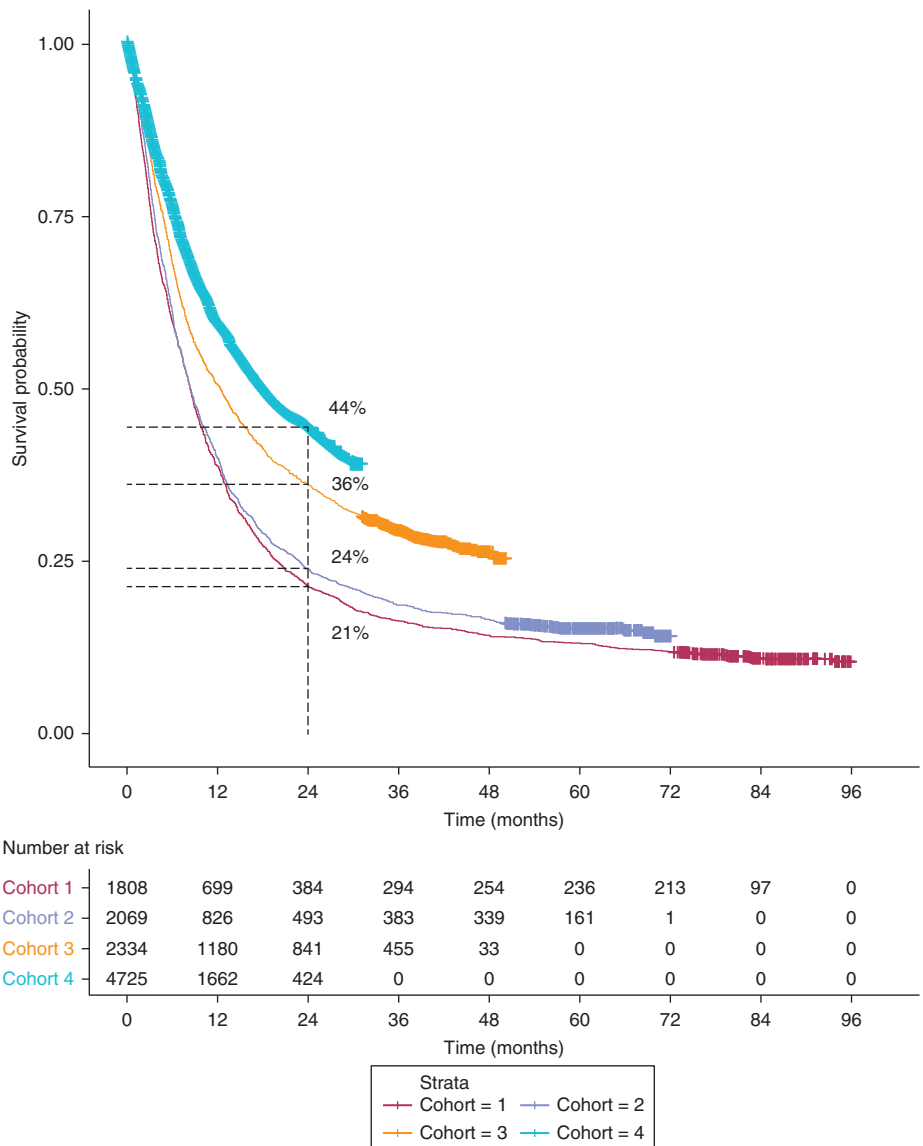
OS	Cohort 1 January 2010–December 2011 n = 1,808	Cohort 2 January 2012–October 2013 n = 2,069	Cohort 3 November 2013–May 2015 n = 2,334	Cohort 4 June 2015–December 2017 n = 4,725
Median OS, mo (95% CI)	8.5 (7.9–9.0)	8.6 (7.9–9.1)	12.5 (11.4–13.5)	18.0 (16.8–19.6)
12-mo OS, % (95% CI)	38.7 (36.4–40.9)	39.8 (37.7–41.9)	50.5 (48.5–52.5)	59.4 (57.8–60.9)
24-mo OS, % (95% CI)	21.2 (19.4–23.1)	23.8 (21.9–25.6)	36.0 (34.1–38.0)	44.4 (42.4–46.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; OS, overall survival.

rules and the evolution of the category over the study period argue for a very large majority of true cytotoxic chemotherapies. Second, with the exception of the aforementioned situation, participation in a clinical trial implies no billing to the National Health Insurance, this time period being invisible in our study. Therefore, some so-called first-line treatments may have actually been

second-line treatments following participation in a clinical trial. Third, we had no individual clinical data outside the discharge codes, and important information such as the *BRAF* genotype was not available. According to a report from the French genotyping platforms (INCa, 2014), a *BRAF* mutation is presently identified in 37.5% of melanomas, a proportion close to the 33.0% of patients

Figure 3. Comparative OS across the four cohorts of patients with advanced melanoma in France (2010–2017). Kaplan-Meier curves for OS are shown per cohort. Cohorts 1–4 correspond to patients receiving a first-line systemic treatment for metastatic melanoma from January 2010 to December 2011, January 2012 to October 2013, November 2013 to May 2015, and June 2015 to December 2017, respectively. As there was no loss to follow-up, all censored patients were individuals who were still alive on 31 December 2017. The 2-year OS was computed for each cohort. OS, overall survival.



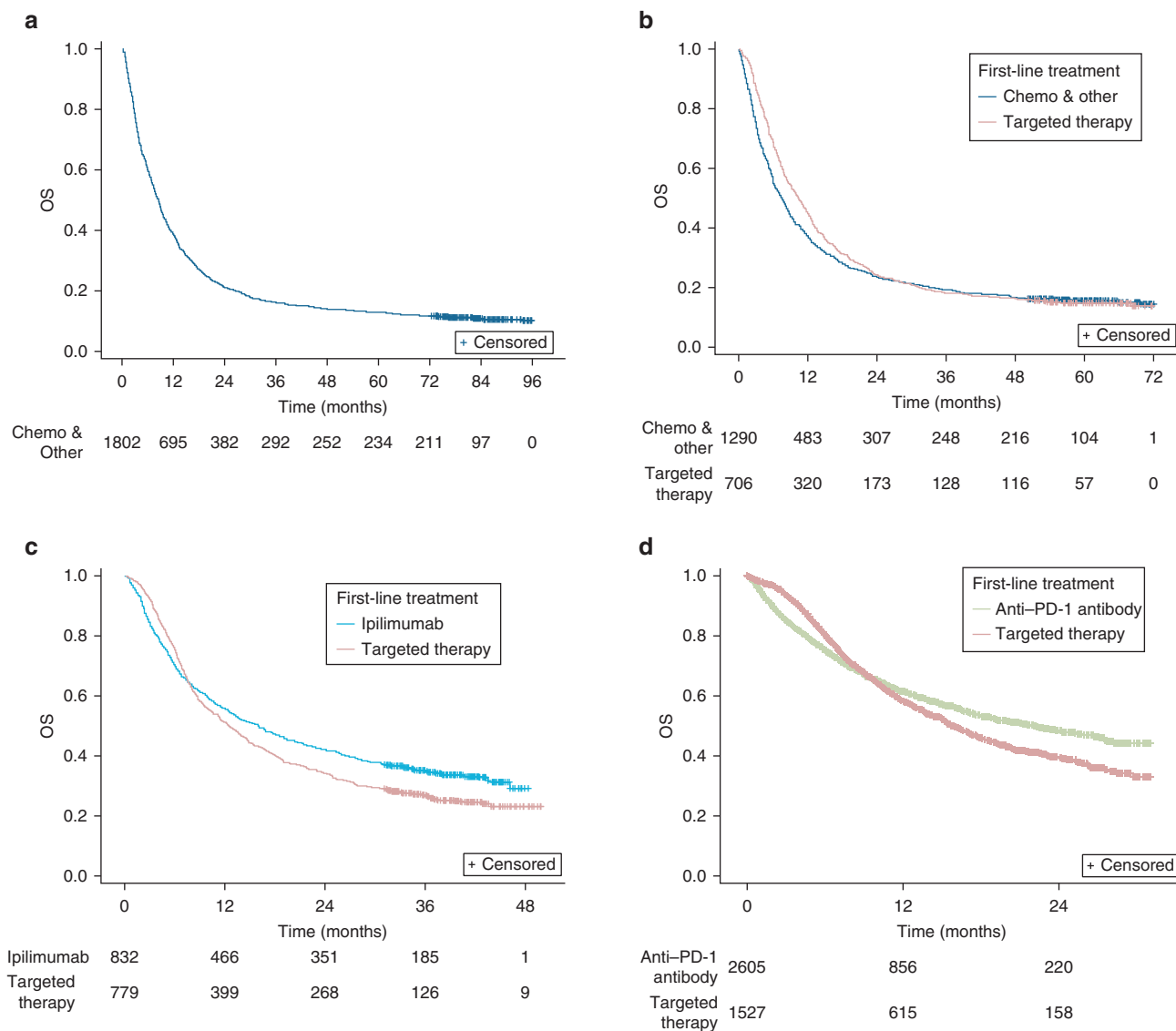


Figure 4. Comparative OS for patients with metastatic melanoma within cohorts, according to the treatment received as first-line therapy. Kaplan-Meier curves for OS are shown per cohort for the two most commonly received treatments in each cohort. (a) Cohort 1 (January 2010–December 2011). (b) Cohort 2 (January 2012–October 2013). (c) Cohort 3 (November 2013–May 2015). (d) Cohort 4 (June 2015–December 2017). Chemo, chemotherapy; OS, overall survival.

receiving a targeted therapy as the first-line treatment in cohorts 2–4.

We here provide an overview of the treatment of metastatic melanoma within a key time frame that covered major changes in the therapeutic landscape. Real-world studies are complementary to RCTs for medical evidence. We believe that real-world overviews are helpful for clinicians and patients when considering long-term prognoses and treatment decisions, especially for patients who are under-represented in clinical trials. They are also useful for clinicians to evaluate their practice at the population level and for health authorities in an economic perspective. Despite the achievements in improving survival for patients with metastatic melanoma, a majority of patients still die in the short term. In our study, even for cohort 4, a total of 56% of patients died within 24 months after the initiation of an anti-cancer drug for metastatic melanoma. Further progress

toward curing melanoma is clearly needed. Current hope lies in adjuvant therapy for resected stage III melanoma. Both ICIs and the combination of BRAF and MEK inhibitors have proven efficacy for recurrence-free survival in large RCTs (Eggermont et al., 2018, 2016; Hauschild et al., 2018; Long et al., 2017; Weber et al., 2017). Large-scale real-world data will be especially insightful in an adjuvant setting. Future research should also implement RCTs in real-world settings, using linkage of electronic health records to administrative databases (Booth et al., 2019).

MATERIALS AND METHODS

Data source

The French National Health Insurance database, *Système National des Données de Santé* (SNDS), formerly *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*, covers 98.8% of the entire population living in France (around 66 million inhabitants)

and contains exhaustive data on all reimbursements for health-related expenditures, including dispensed drugs with date of dispensation, and individual anonymous data on sociodemographic characteristics (e.g., age, sex, area of residence, date of death). Information about all hospitalizations in a public or private hospital is also provided: dates of hospital admission and hospital discharge, diagnoses (using International Classification of Diseases 10th Revision codes), and expensive drugs prescribed during hospital stays. Long-term disease status entitling the patient to full health expenditure coverage, including cancers, is also recorded, with diagnoses encoded according to the International Classification of Diseases 10th Revision. No biological information is available, notably *BRAF* mutational status (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2017).

Access authorizations

The study protocol was approved and authorized in March 2017 by the French Drug Regulatory Agency. Direct access to the SNDS database was granted by the French Drug Regulatory Agency to our research consortium.

Population selection

We reconstructed a national cohort including every new patient receiving a systemic treatment in France for metastatic melanoma between January 2010 and December 2017. All patients had at least one mention of a cutaneous melanoma (International Classification of Diseases, 10th revision codes: D03, C43) and either a mention of chemotherapy (Z51.1) or reimbursement for one of the following anticancer drugs: vemurafenib, cobimetinib, dabrafenib, trametinib, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, temozolomide, and fote-mustine (because of different billing rules, among the classic chemotherapy drugs, the last two could be specifically mentioned, whereas dacarbazine and other less commonly used drugs came under the Z51.1 code with no specific tracking details). We excluded patients with evidence of another contemporaneous cancer. We excluded patients who had received a systemic treatment for melanoma during the year 2009, so as to retain only newly treated patients with metastatic melanoma between 2010 and 2017 (N = 10,936). The detailed selection process is presented in [Supplementary Table S4](#).

Cohort constitution

The 10,936 patients were divided into four successive cohorts, according to when their first treatment line was initiated. Dates for availability (including early access programs) of new drug categories were used to define the cut-offs between cohorts (Figure 1). Thus, cohort 1 included patients for whom a first-line treatment was initiated for metastatic melanoma from 1 January 2010 to 31 December 2011. Cohort 2 included patients starting their first systemic treatment after BRAF inhibitors had been available for *BRAF*-mutated melanomas (i.e., between 1 January 2012 and 31 October 2013). Cohort 3 included patients beginning their first line of treatment just after the approval of ipilimumab as a first-line treatment (i.e., between 1 November 2013 and 31 May 2015). Cohort 4 started with the combination of MEK and BRAF inhibitors for *BRAF*-mutated melanomas, and anti-PD-1 antibodies irrespective of *BRAF* mutational status (i.e., from 1 June 2015 to 31 December 2017).

Treatment lines and care trajectories

A treatment line was defined as a series of consecutive dispensations of the same drug category. The date of initiation of the treatment line was the date of the first dispensation. The treatment line was considered as discontinued when another treatment line was

initiated. If no subsequent treatment was initiated within 3 months after the last recorded dispensation for a given drug category, the treatment line was modeled to end 3 months after the last recorded dispensation. Because ipilimumab is delivered as a fixed series of four infusions, patients were considered as receiving it until initiation of subsequent therapy, if any. Otherwise, ipilimumab was modeled to end 3 months after the last infusion. Treatments were defined according to the following drug categories: targeted therapy, ipilimumab, anti-PD-1 antibodies, combination of ipilimumab and anti-PD-1 antibodies, and chemotherapy. Targeted therapies included BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) and combinations of BRAF and MEK inhibitors (vemurafenib and cobimetinib, dabrafenib and trametinib). Chemotherapy lines included all cytotoxic chemotherapies under the Z51.1 code. Two drugs, temozolomide and fote-mustine, were also identified by way of a specific tracking system. A small proportion of Z51.1-coded treatment lines could have related to the participation in a clinical trial rather than a sequence of chemotherapy infusions. This is the reason why we labeled the corresponding treatment category as “chemotherapy and other”.

Care trajectories from the first treatment dispensation for metastatic melanoma were analyzed using Sankey diagrams. The status of the patient (which treatment does the patient receive? Is he/she still being treated? Is he/she dead?) 6 and 12 months after the beginning of the first treatment line was determined. The Sankey diagrams show each cohort separately, with cohort 4 restricted to patients beginning their first-line treatment before 31 December 2016, so that every patient had a minimum of 12 months follow-up.

Survival analysis

Survival was estimated from the initiation of the first treatment line to the date of death or until censoring on 31 December 2017. The 12-month, 24-month, and median OS were estimated using the Kaplan-Meier method for each of the four cohorts. OS was also estimated for the two most commonly prescribed first-line drugs in each cohort. As there were none lost to follow-up, each patient from cohorts 1 to 3 had, respectively, at least 72, 50, and 31 months of follow-up, except in case of death. OS across the four cohorts was first compared using a univariate Cox proportional hazards model. To further take into account potential confounders, age, sex, number and location of metastatic sites, prior surgical resection or radiotherapy, and comorbidities were tested for independence using a multivariate backward stepwise Cox regression analysis. Proportional hazards were assessed by plotting $\log(-\log[\text{survival}])$ versus log of survival time for categorical covariates and scaled Schönfeld residuals versus survival time for continuous covariates. Hazard ratios resulting from a follow-up time limited to 31 months for each cohort provided similar results.

Statistical analyses were performed using SAS Enterprise Guide Software (SAS Institute, Inc, Cary, NC, version 9.4).

This study followed the Reporting of Studies Conducted using Observational Routinely Collected Health Data guidelines.

Data access and cleaning methods

The authors (FP, SK, AH, EO, and AD) had full access to all the data (extracted from the SNDS database) that were used to generate the study population. The database extracted was stored locally in a dedicated and secure data center. Extraction was performed by CNAM; csv data files were imported into the MySQL database with a physical data model consistent with the original SNDS database design. The investigators had no direct access to SNDS. Different

metrics and visual tools were used to check data completeness and fit to expected data extraction; the metrics included the number of patients extracted (compared with the expected number) and the stability of reimbursement frequencies over time to validate data completeness at the population level.

Data availability statement

The protocol and the statistical code are available on justified request. Under French law and regulations, databases extracted from the SNDS cannot be made available.

ORCIDiDs

Florence Poizeau: <http://orcid.org/0000-0002-0754-361X>
 Sandrine Kerbrat: <http://orcid.org/0000-0003-4119-203X>
 André Happe: <http://orcid.org/0000-0001-9487-1533>
 Caroline Rault: <http://orcid.org/0000-0001-9719-0653>
 Erwan Drezen: <http://orcid.org/0000-0002-4054-5668>
 Frédéric Balusson: <http://orcid.org/0000-0001-6684-1361>
 Philippe Tuppin: <http://orcid.org/0000-0001-5698-9215>
 Bernard Guillot: <http://orcid.org/0000-0001-6139-4136>
 Anne Thuret: <http://orcid.org/0000-0002-9637-3084>
 Lise Boussemar: <http://orcid.org/0000-0002-6895-0139>
 Monica Dinulescu: <http://orcid.org/0000-0002-3950-4340>
 Marc Pracht: <http://orcid.org/0000-0001-8110-0780>
 Thierry Lesimple: <http://orcid.org/0000-0002-1360-5135>
 Catherine Droitcourt: <http://orcid.org/0000-0001-6714-6643>
 Emmanuel Oger: <http://orcid.org/0000-0001-9837-2977>
 Alain Dupuy: <http://orcid.org/0000-0003-3212-7455>

CONFLICT OF INTEREST

LB reports personal fees from Bristol-Myers Squibb and Pierre Fabre; grants and personal fees from Roche Holdings AG and Novartis; and grants from Merck Sharp & Dohme, outside of the submitted work. TL reports grants from Roche Holdings AG and personal fees from Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre, and Novartis, outside of the submitted work. EO reports grants from the French Drug Regulatory Agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) during the conduct of the study. The remaining authors state no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Céleste Lebbé and Jean-Jacques Grob for their critical review of an earlier version of the manuscript. We thank Angela Verdier and Sarah Leyshon for the English language revision. This work was supported by a grant from the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), France. The funding source revised the protocol and critically appraised the internal study report. The funding source had no role in drafting the manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: FP, CR, EO, AD; Data Curation: FP, SK, AH, ED, FB; Formal Analysis: FP, SK, EO, AD; Methodology: FP, CR, PT, BG, AT, EO, AD; Writing - Original Draft Preparation: FP, AD; Writing - Review and Editing: FP, SK, AH, CR, ED, FB, PT, BG, AT, LB, MD, MP, TL, CD, EO, AD

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is linked to the online version of the paper at www.jidonline.org, and at <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.038>.

REFERENCES

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.
- Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The best use of the Charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality. *Med Care* 2016;54:188–94.
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62.
- Bocquet-Tremoureux S, Scharbarg E, Nguyen JM, Varey E, Quereux G, Saint-Jean M, et al. Efficacy and safety of nivolumab in metastatic melanoma: real-world practice. *Eur J Dermatol* 2019;29:315–21.
- Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:312–25.
- Buchheit AD, Syklawer E, Jakob JA, Bassett RL Jr, Curry JL, Gershenwald JE, et al. Clinical characteristics and outcomes with specific *BRAF* and *NRAS* mutations in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2013;119:3821–9.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245–51.
- Cowey CL, Liu FX, Boyd M, Aguilar KM, Krepler C. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced melanoma: a retrospective, community oncology-based cohort study (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16328.
- D'Agostino RB Jr, D'Agostino RB Sr. Estimating treatment effects using observational data. *JAMA* 2007;297:314–6.
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 -volume 1 : tumeurs solides : étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>; 2019. (accessed January 28, 2019).
- Donia M, Ellebaek E, Øllegaard TH, Duval L, Aaby JB, Hojberg L, et al. The real-world impact of modern treatments on the survival of patients with metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2019;108:25–32.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in Stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
- Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150–7.
- Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, Frumovitz M, Avritscher EBC, Sun C, et al. Generalizability of cancer clinical trial results: prognostic differences between participants and nonparticipants. *Cancer* 2006;106:2452–8.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined *BRAF* and *MEK* inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
- Forschner A, Eichner F, Amaral T, Keim U, Garbe C, Eigentler TK. Improvement of overall survival in stage IV melanoma patients during 2011–2014: analysis of real-world data in 441 patients of the German Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:533–40.
- Fraser J, Steele N, Al Zaman A, Yule A. Are patients in clinical trials representative of the general population? Dose intensity and toxicities associated with FE100C-D chemotherapy in a non-trial population of node positive breast cancer patients compared with PACS-01 trial group. *Eur J Cancer* 2011;47:215–20.
- Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected *BRAF* V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441–9.
- INCa. Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers: faits marquants et synthèse d'activité 2013. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013>; 2014. (accessed January 28, 2020).
- Jochems A, Leeneman B, Franken MG, Schouwenburg MG, Aarts MJB, van Akkooi ACJ, et al. Real-world use, safety, and survival of ipilimumab in metastatic cutaneous melanoma in the Netherlands. *Anticancer Drugs* 2018;29:572–8.
- Jochems A, Schouwenburg MG, Leeneman B, Franken MG, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, et al. Dutch Melanoma Treatment Registry: quality assurance in the care of patients with metastatic melanoma in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2017;72:156–65.
- Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer* 2018;105:33–40.

- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239–46.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877–88.
- Luke JJ, Ghate SR, Kish J, Lee CH, McAllister L, Mehta S, et al. Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study. *Future Oncol* 2019;15:2933–42.
- Mangana J, Cheng PF, Kaufmann C, Amann VC, Frauchiger AL, Stögner V, et al. Multicenter, real-life experience with checkpoint inhibitors and targeted therapy agents in advanced melanoma patients in Switzerland. *Melanoma Res* 2017;27:358–68.
- Moser JC, Chen D, Hu-Lieskovan S, Grossmann KF, Patel S, Colonna SV, et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab. *Cancer Med* 2019;8:7637–43.
- Moser JC, Wei G, Colonna SV, Grossmann KF, Patel S, Hynstrom JR. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncol* 2020;59:434–7.
- Polkowska M, Ekk-Cierniakowski P, Czepielewska E, Wysoczański W, Matusiewicz W, Kozłowska-Wojciechowska M. Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2087–94.
- Prasad V, Massey PR, Fojo T. Oral anticancer drugs: how limited dosing options and dose reductions may affect outcomes in comparative trials and efficacy in patients. *J Clin Oncol* 2014;32:1620–9.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–9.
- Sanoff HK, Chang Y, Lund JL, O'Neil BH, Dusetzina SB. Sorafenib effectiveness in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2016;21:1113–20.
- Schilling B, Martens A, Geukes Foppen MH, Gebhardt C, Hassel JC, Rozeman EA, et al. First-line therapy-stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68:765–72.
- Schouwenburg MG, Jochems A, Leeneman B, Franken MG, van den Eertwegh AJM, Haanen JBAG, et al. Vemurafenib in BRAF-mutant metastatic melanoma patients in real-world clinical practice: prognostic factors associated with clinical outcomes. *Melanoma Res* 2018;28:326–32.
- Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA* 2007;297:278–85.
- Tarhini A, Atzinger C, Gupte-Singh K, Johnson C, Macahilig C, Rao S. Treatment patterns and outcomes for patients with unresectable stage III and metastatic melanoma in the USA. *J Comp Eff Res* 2019;8:461–73.
- Tétu P, Allayous C, Oriano B, Dalle S, Mortier L, Leccia MT, et al. Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer* 2019;112:38–46.
- Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Krickler A, et al. Association between *NRAS* and *BRAF* mutational status and melanoma-specific survival among patients with higher-risk primary melanoma. *JAMA Oncol* 2015;1:359–68.
- Tuppini P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(Suppl. 4):S149–67.
- Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* 2017;83:247–57.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
- Whitman ED, Liu FX, Cao X, Diede SJ, Haiderali A, Abernethy AP. Treatment patterns and outcomes for patients with advanced melanoma in US oncology clinical practices. *Future Oncol* 2019;15:459–71.

Supplementary Table S1. OS According to the Characteristics of the Patient, the Metastatic Melanoma, or Prior Therapies

Characteristics	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ¹
Sex, for women	0.93 (0.88–0.97)	0.95 (0.90–0.99)
Age, for 1 y	1.003 (1.002–1.005)	1.007 (1.005–1.009)
Comorbidities ²		
Congestive heart failure	1.41 (1.24–1.61)	1.37 (1.20–1.56)
Peripheral vascular disease	1.19 (1.05–1.35)	—
Cerebrovascular disease	1.51 (1.36–1.67)	1.22 (1.09–1.35)
Chronic pulmonary disease	1.11 (1.02–1.20)	1.12 (1.06–1.19)
Liver disease	1.24 (1.05–1.47)	—
Diabetes	1.01 (0.94–1.09)	—
Renal disease	1.33 (1.17–1.51)	1.25 (1.10–1.42)
Metastatic sites ³		
Lymph node	1.15 (1.09–1.20)	—
Lung	1.68 (1.61–1.77)	1.12 (1.06–1.19)
Liver	2.24 (2.13–2.36)	1.58 (1.48–1.67)
Brain	2.31 (2.20–2.43)	1.80 (1.69–1.91)
Bone	2.07 (1.96–2.19)	1.36 (1.28–1.46)
Number of metastatic sites ³	1.32 (1.31–1.34)	1.09 (1.07–1.12)
Surgical resection ⁴		
Lymphadenectomy	0.94 (0.89–0.99)	—
Subcutaneous metastases	0.86 (0.81–0.91)	—
Distant metastases ⁵	1.03 (0.96–1.11)	0.83 (0.76–0.89)
Radiotherapy ⁴	1.45 (1.35–1.55)	1.13 (1.05–1.21)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

Adjusted HRs were provided for characteristics retained in the backward stepwise model for OS.

¹Adjusted for cohort; age; sex; history of congestive heart failure, cerebrovascular disease, chronic pulmonary disease, and renal disease; metastases of the lung, liver, brain, and bone; number of metastatic sites; surgical resection of distant metastases; and radiotherapy in the year preceding the initiation of the first-line therapy.

²Recorded over the 12 months before initiation of the first-line treatment, using the algorithm developed by [Bannay et al. \(2016\)](#) for use of the Charlson comorbidity index with Electronic Health Care database.

³Identified from the hospitalization discharge codes in the 3 months before and after initiation of the first-line treatment.

⁴Within the 12 months before initiation of the first-line treatment.

⁵Including mainly brain, digestive, liver, and pulmonary sites.

Supplementary Table S2. Comparative OS for Patients with Metastatic Melanoma within Cohorts, According to the Treatment Received as First-Line Therapy

OS	Cohort 2 January 2012–October 2013		Cohort 3 November 2013–June 2015		Cohort 4 July 2015–December 2017	
	Targeted Therapy n = 706	Chemotherapy n = 1,290	Targeted Therapy n = 779	Ipilimumab n = 832	Targeted Therapy n = 1,527	Anti-PD-1 Antibody n = 2,605
Median OS, mo (95% CI)	10.6 (9.5–11.8)	7.7 (6.9–8.3)	12.7 (11.4–14.5)	16.3 (13.6–18.8)	15.9 (14.9–17.7)	22.5 (19.2–25.7)
12-mo OS, % (95% CI)	45.3 (41.7–49.0)	37.3 (34.6–39.9)	51.2 (47.7–54.7)	55.9 (52.5–59.3)	58.3 (55.5–61.0)	61.6 (59.4–63.7)
24-mo OS, % (95% CI)	24.4 (21.2–27.5)	23.8 (21.5–26.1)	34.4 (31.1–37.7)	42.2 (38.8–45.5)	39.6 (36.4–42.8)	48.4 (45.7–51.1)

Abbreviations: CI, confidence interval; OS, overall survival.

Supplementary Table S3. Impact of the Evolution in the Profiles of Patients Receiving a Systemic Therapy for Metastatic Melanoma on the Comparison of Survival across the Cohorts

Patient Severity Profile	Earlier Years		Later Years		Type of Bias	Direction of Potential Bias on HR
	Therapeutic Decision	Inclusion in Cohort	Therapeutic Decision	Inclusion in Cohort		
Patients with a good prognosis						
Asymptomatic metastatic disease	Cytotoxic chemotherapy delayed until symptomatic	No or delayed	Novel therapies	Yes	Selection bias if not included in earlier years; immortal-time bias if the inclusion was delayed in earlier years	Toward the null
Oligometastatic disease	Surgery and radiotherapy alone	No or delayed	Surgery and radiotherapy associated with novel therapies	Yes	Selection bias if not included in earlier years; immortal-time bias if the inclusion was delayed in earlier years	Toward the null
Patients with a poor prognosis						
Aggressive multimetastatic disease	Palliative care	No	Novel therapies	Yes	Selection bias	Away from the null
Patients with an intermediate prognosis						
Symptomatic metastatic disease	Cytotoxic chemotherapy	Yes	Novel therapies	Yes	Absence of bias	Measure of the efficacy of novel therapies

Abbreviation: HR, hazard ratio.

In this Table, we explore how the decision for patients with prototypic melanoma may have been different in a period when few efficacious treatments were available (earlier years) and in a period when several efficacious treatments had been released (later years). For different disease and prognostic profiles, we show how a typical therapeutic decision in the earlier years could have been different in the later years; in each situation, we state whether the patient would have been included in our cohorts 1–4, because patients with metastatic melanoma were included from the initiation of the first-line anticancer drug. By changing the time of inclusion in the cohort, the prognosis at inclusion also changes, and consequently so does the length of survival; in each situation, we mention the type of bias involved and which direction it might take.

Supplementary Table S4. Constitution of the Study Cohort

Step	Target	I and/or E	Condition	Codes	Patients (n)
1	Melanoma, 2009–2017	I	All-stage melanoma	ICD-10 melanoma: C43 D03	187,541
2	Systemic treatment, 2009–2017	I	At least one issue of recorded drugs	CIP and/or UCD codes for ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib, trametinib, temozolomide, and fotemustine	12,217
		I	At least one hospitalization for “chemo and other”	ICD-10 “chemo and other”: Z511 without the issue of a recorded drug (list above)	13,220
3	Another contemporaneous cancer or mucous melanoma, 2009–2017	E	MD therapy session, RD other cancer	ICD-10 therapy session: Z511 Z512 with an issue of a recorded drug (list above)	1,620
	Among patients with at least one issue of recorded drugs	E	MD therapy session, RD metastasis, AD other cancer	ICD-10 other cancer: D46, Cxx except C43, C44, C76, C77, C78, C79, C80	220
		E	No MD therapy session and MD and/or RD and/or AD other cancer ¹	ICD-10 metastasis: C77, C78, C79	533
	Among patients receiving only “chemo and other”	E	MD “chemo and other”, RD other cancer		8,422
		I	MD “chemo and other”, RD melanoma		2,903
		E	MD “chemo and other”, RD metastasis, AD other cancer		107
		I	MD “chemo and other”, RD metastasis, AD melanoma, and no hospitalization with other cancer code		151
		E	MD “chemo and other”, AD other cancer		53
		I	MD “chemo and other”, AD melanoma		39
		I	MD “chemo and other”, RD, or AD metastasis, and no hospitalization with other cancer code		394
		I	MD “chemo and other”, no RD, and no hospitalization with other cancer code		13
		E	No AD “chemo and other”		772
		I	AD “chemo and other”, MD melanoma		5
		I	AD “chemo and other”, RD melanoma		2
		E	AD and/or RD “chemo and other” not included previously		359
4	Previous systemic treatment for melanoma	E	First-line treatment started in 2009		2,341
5	“Chemo and other” code used for other treatments ²	E	Fewer than three times in 4 months (except if interrupted by death)		1,004
		E	Sentinel lymph node or lymphadenectomy within 3 months; “chemo and other” followed by an issue of IFN		1,411

Abbreviation: AD, associated diagnosis; chemo, chemotherapy; CIP, Code Identifiant de Presentation; E, exclusion; I, inclusion; ICD-10, International Classification of Disease 10th Revision; IFN, interferon; MD, main diagnosis; RD, related diagnosis; UCD, Unité Commune de Dispensation.

The study cohort was selected through successive steps of I or E of patients.

¹No therapy session for oral treatments.

²Exclusion of Z511 code used wrongly for treatment other than chemo (blood transfusion, adjuvant treatment, etc.).

Étude 2. L'antibiothérapie chez les patients traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique : impact sur la durée de traitement par anti-PD-1 et la survie

A. Présentation de l'étude

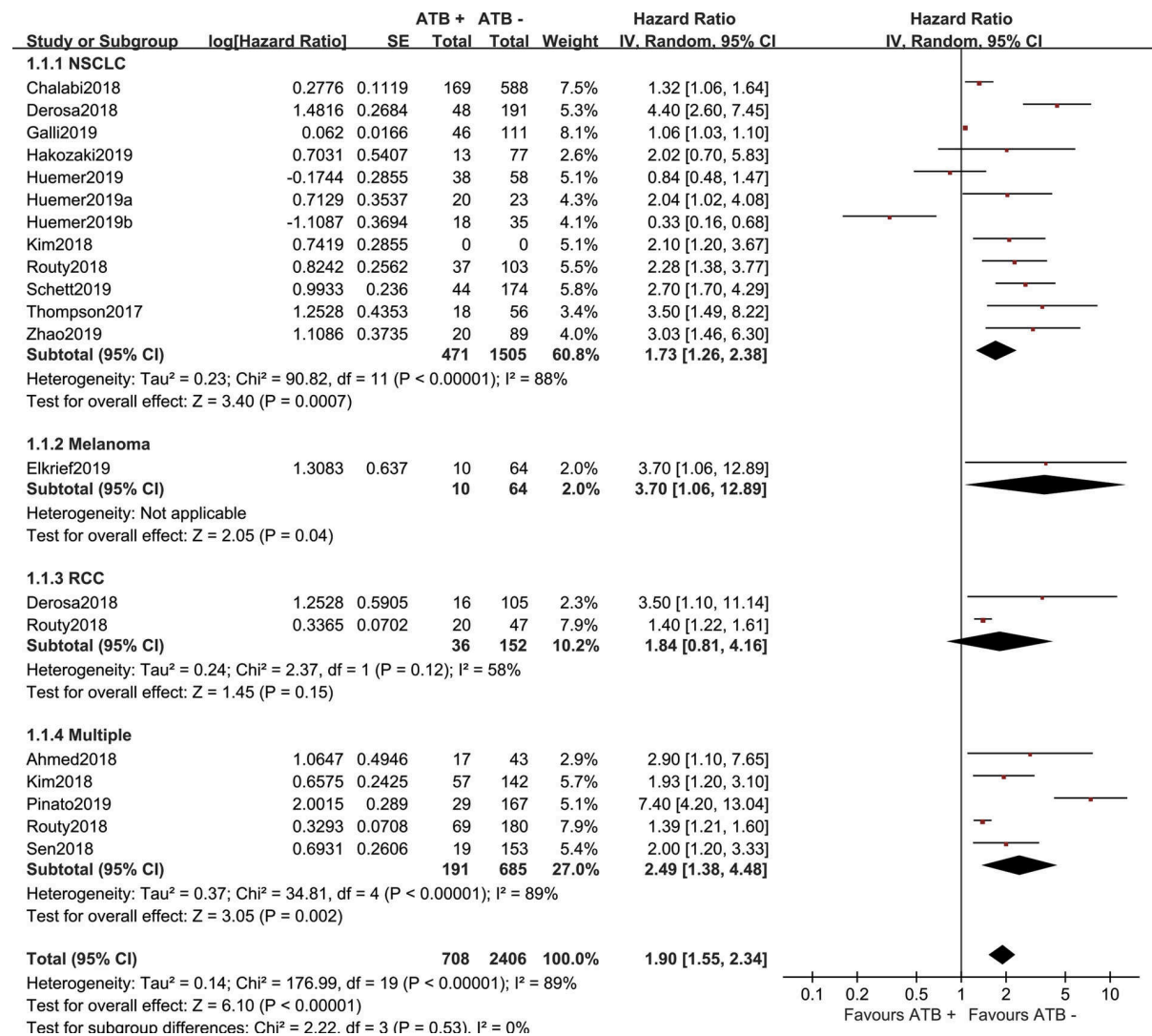
Les antibiotiques sont la deuxième classe médicamenteuse la plus prescrite en France (après la classe incluant le paracétamol, données Open Médic). Leur utilisation est très contestée actuellement dans le contexte de cancer traité par « immune checkpoint inhibitors », car ils pourraient limiter l'efficacité de l'immunothérapie en altérant le microbiote intestinal. En effet, un intérêt considérable a été accordé ces dernières années au rôle du microbiote. Des études sur modèle murin ont d'abord suggéré un lien entre la réponse à l'ipilimumab et aux anti-PD-1 et la présence de certaines bactéries intestinales. Or certains médicaments, au premier rang desquels les antibiotiques, induisent une dysbiose intestinale durant plusieurs semaines à mois. Depuis 2018, un très grand nombre d'études observationnelles a conclu à une perte d'efficacité des anti-PD-1 quand ils étaient précédés d'une antibiothérapie (Mohiuddin et al., 2021; Pinato et al., 2019; Rossi et al., 2019; Wilson et al., 2020; Xu et al., 2020; Yu et al., 2021). Les résultats étaient convergents quel que soit le type de cancer traité par immunothérapie (Figure 25). Cependant, l'hypothèse d'un biais d'indication, rencontré si les patients recevant des antibiotiques ont davantage de risque de progression ou de décès, indépendamment de l'effet des antibiotiques, est plausible et a pourtant été très peu abordée. De plus, la prudence s'impose dans l'interprétation des résultats chez la souris, car une minorité des taxa du microbiote intestinal de la souris est commune à l'homme. C'est dans ce contexte que nous avons recherché un impact néfaste de l'antibiothérapie sur l'efficacité des anti-PD-1, en contrôlant autant que possible le biais d'indication.

Les questions de recherche sont rappelées :

- Comment contrôler le biais d'indication chez les patients exposés aux antibiotiques ? Est-ce que la prise en compte des comorbidités dans le SNDS peut être améliorée ?
- En contrôlant le biais d'indication, quel effet ont les antibiotiques sur le devenir des patients recevant un anti-PD-1 pour un mélanome métastatique ?
- Est-ce que la fenêtre d'exposition aux antibiotiques ou la classe d'antibiotique peut être mise en cause dans cette association ?

Figure 25. Association entre antibiothérapie et survie chez les patients traités par immune checkpoint inhibitor (Xu et al., 2020)

Analyse en fonction du cancer : cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), mélanome (Melanoma), carcinome à cellules rénales (RCC), tous cancers (Multiple)



B. Choix méthodologiques

1. Mesure de l'exposition médicamenteuse

L'exposition médicamenteuse étudiée était l'antibiothérapie en amont du traitement par anti-PD-1.

Puisque la durée de l'antibiothérapie est généralement courte, une seule délivrance d'antibiotique était utilisée pour définir l'exposition médicamenteuse, malgré le risque d'inobservance. L'hypothèse testée était l'efficacité amoindrie de l'anti-PD-1 quand le microbiote intestinal du patient est altéré au moment de la première injection d'anti-PD-1. Parce qu'une cure d'antibiotique est supposée avoir un effet perturbateur prolongé sur le microbiote intestinal (1 à 3 mois), la fenêtre d'exposition était de 3 mois (1 mois en analyse de sensibilité) en amont de l'initiation de l'anti-PD-1.

Les patients étaient suivis à partir de l'initiation de l'anti-PD-1, ce qui coïncidait avec l'affectation dans le groupe exposé ou non-exposé (*i.e.*, la fin de la fenêtre d'exposition), donc il n'y avait pas de biais de temps immortel. Il n'y avait pas non plus de problématique liée à la prise ultérieure d'antibiotiques au cours du suivi, puisque les études précédentes mettaient en cause uniquement l'antibiothérapie en amont de l'immunothérapie, sans effet supposé de l'antibiothérapie poursuivie durant l'immunothérapie (Pinato et al., 2019).

Un biais de temps non mesurable était en revanche possible, puisque les délivrances d'antibiotiques ne sont pas identifiables en cours d'hospitalisation, et que les hospitalisations en amont du début du traitement du mélanome métastatique sont potentiellement associées à un moins bon pronostic. Les patients hospitalisés sur cette période avec un diagnostic d'infection ont donc été exclus en analyse de sensibilité.

2. Choix des critères de jugement

L'objectif était de mesurer l'effet de l'exposition aux antibiotiques sur l'efficacité des anti-PD-1. Afin de mesurer à la fois le risque net pour le patient et l'effet direct des antibiotiques sur l'immunothérapie, 2 critères de jugement étaient utilisés : la survie globale et la durée de traitement par anti-PD-1. Pour cette étude, utiliser un critère intermédiaire était indispensable, car la recherche d'une interaction médicamenteuse entre les antibiotiques et les anti-PD-1 implique une mesure directe de l'efficacité de l'anti-PD-1 ne prenant pas en compte les lignes de traitement suivantes.

L'autre critère intermédiaire qui avait été proposé dans l'introduction (Partie 3 – II.B.2 p.44) est la durée jusqu'au traitement suivant. Toutefois, les patients ayant une tumeur sans mutation *BRAF* ont peu d'alternative thérapeutique en cas d'échec des anti-PD-1 (3 possibilités : l'ipilimumab, dont le recours n'est pas systématique en raison de la toxicité et du faible taux de réponse ; la chimiothérapie, qui n'a pas montré d'avantage sur la survie par rapport aux soins palliatifs ; les essais cliniques, qui ne sont pas enregistrés dans le SNDS) ; la durée jusqu'au traitement suivant n'a donc pas été utilisée comme critère de jugement. La limite principale de la durée de traitement comme critère de jugement est que la progression du cancer n'est pas la seule cause de l'arrêt des anti-PD-1. Cependant, à 5 ans de l'initiation du nivolumab, une majorité (68%) des arrêts de traitement était justifiée par la progression, alors que la toxicité, le souhait du patient et la réponse complète prolongée représentaient respectivement 11%, 13% et 9% des causes d'arrêt (Robert et al., 2020b).

Dans le SNDS, toutes les administrations d'anti-PD-1 et les décès sont renseignés avec la date précise, ce qui permet une mesure fiable des critères de jugement choisis.

3. Identification des comorbidités

De nouveaux algorithmes ont été élaborés afin de mieux identifier les comorbidités des patients, dans le but de mieux contrôler le biais d'indication.

Nous avons comparé les diagnostics médicaux issus de la « cartographie des pathologies et des dépenses » de l'Assurance maladie (Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2019; Constantinou et al., 2018), l'indice de Charlson adapté au SNDS (Bannay et al., 2016), le Combined Comorbidity Index (Simard et al., 2018), et le M3 index (Stanley and Sarfati, 2017). Les différences observées relevaient principalement de 2 ordres :

- des erreurs de classement, un diagnostic pouvant être oublié ou considéré à tort comme identifiant une pathologie
- une hétérogénéité importante du pronostic des entités intégrées au sein d'une même pathologie.

Pour ces raisons, chaque algorithme a été réévalué, et une définition des pathologies prenant davantage en compte leur impact pronostique a été proposée (Tableau 4).

Les délivrances de médicaments spécifiques et les actes médicaux ont été ajoutés aux algorithmes pour améliorer l'identification des pathologies dans le SNDS (Tableau 5).

Tableau 4. Proposition d'algorithme développée à partir des codes CIM-10 retenus par les différents indices de morbidité existants

La « cartographie des pathologies et des dépenses » élaborée par la Cnam et utilisée par le MRMI sert de référence. Les codes ajoutés ou retirés dans les autres indices de morbidité (l'indice de Charlson, le Combined Comorbidity Index et le M3 index) sont indiqués par des + et des -. Une proposition d'algorithme a été élaborée à partir de cette comparaison.

Les cases vides correspondent à une pathologie non prise en compte dans l'indice correspondant.

La proposition d'algorithme inclut, tout comme la « cartographie des pathologies et des dépenses », les diagnostics identifiés sur les 4 années qui précèdent, sauf si spécifié autrement (« année n » ou « depuis 2009 »). Des actes médicaux, délivrances de traitements spécifiques sont utilisés pour enrichir les définitions. Les forfaits et GHM (Groupes Homogènes de Malades) pour la dialyse et la transplantation d'organe sont utilisés pour les comorbidités correspondantes.

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
Pathologies cardiovasculaires					
Syndrome coronarien aigu	Année n : I21-I24	- I22-I24	- I23-I24	- I24 sauf I241	Année n : I200 I200+0 I201 I21-I24
Cardiopathie ischémique chronique ¹	I20-I25		- I20-I25 sauf I252	- I25 sauf I252	I200+0 I20-I25
Accident vasculaire cérébral récent	Année n : I60-I64	+ G45-G46 H34 I65-I66 - G81	+ G45-G46 I65-I66 - G81	+ G45-G46 I65-I66 - G81	Ischémique Année n : I63-I64
Séquelle de pathologie neurovasculaire ¹	I60-I64 I67-I69 G81				Hémorragique Année n : I61-I62 I61-I64 I67 I69
Insuffisance cardiaque aiguë	Année n : I50 I110 I130 I132 I139 K761 J81	- I139 K761 J81	+ I099 I255 I420 I425-429 I43 P290	+ I099 I255 I425-9 I43	Année n : I50 I110 I130 I132 I139 K761 J81

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
Insuffisance cardiaque chronique ¹	I50 I11 I13 I110 I130 I132 I139 K761 J81		- I139 K761 J81	- I139 K761 J81	I50 I110 I130 I131 I42 I43 Q20-Q24
Trouble du rythme et de la conduction cardiaque	I44 I45 I47-I49		+ R000-R001 R008 T821 Z450 950 - I440 I444- I447 I450-I455 I457-I458	+ Z450 Z950 - I440 I444-7 I450-I455 I458	Fibrillation auriculaire / flutter I471 I48
Cardiopathie valvulaire	I05-I08 I34-I39		+ I091 I098 Q230-233 Q238 Q239 Z952-4	+ I091 098 T820 Q230-3 Q238-9 Z952-4 - I39	I05-I08 I34-I39 T820 T826 Z952-54
Embolie pulmonaire	<i>Année n :</i> I26				
Artériopathie périphérique	I70 I73-74	+ I71 I771 I790 I792 K551 K558- 559 Z958-959 - I730	+ A520 I71 I72 I771 I790 K551 K558 - K559 Z958- Z959 - I74	+ I771 K551- 552 K558-559 - I730	Rupture d'anévrisme / dissection artérielle <i>Année n :</i> I710 I711 I713 I715 I718 I74 K550 OU acte
					Artériopathie chronique¹ I70 I71 I72 I731 I739 I74 I771-772 I775-779 I79 K550 K551 K558-559 Z958-959 I65 OU acte
Autres pathologies cardiovasculaires, dont anévrismes	I01 I09 I27 I28 I30-I33 I40-I43 I51 I52 I65 I66 I71 I72 I77-183 I87 I95 I99 P29 Q20-Q28 K55 R00 T82 Z95			- I01 I09 I27 I28 I30-I33 I40-I43 I51 I52 I65 I66 I77-183 I87 I95 I99 P29 Q20-Q28 K55 R00 T82 Z95	
Diabète	E10-E14 G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083 OU traitement	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N084	2 variables : Diabète compliqué ou non - G590 G632 G730 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N085	E10-E14 G590 G730 G990 H280 H360 I792 M142 M146 N083 OU traitement
Cancer					
Cancer du sein	<i>Année n :</i> C50 D05	Métastases C77-C80 - C44 D00- D09	Métastases C77-C80 - C44 C901- 999 C91-95 C97 D00-D09	- D05 - D010-012 ajout C21	Cxx hors C44 B21, C43 C77-C79
Antécédent de cancer du sein ¹	C50 D05				
Cancer colorectal	<i>Année n :</i> C18-C20 D010 D011 D012				

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
Antécédent de cancer colorectal ¹	C18-C20 D010 D011 D012				
Cancer broncho-pulmonaire	Année n : C33 C34 D021 D022			- D021-22	
Antécédent de cancer broncho-pulmonaire ¹	C33 C34 D021 D022				
Cancer de la prostate	Année n : C61 D075			- C15-17 C22-25 C44-45 C80 C97 D00-09	
Antécédent de cancer de la prostate ¹	C61 D075				
Autre cancer	Année n : autres codes en Cxx D00-D09				
Antécédent d'autre cancer ¹	autres codes en Cxx D00-D09				
Maladies psychiatriques					
					Hospitalisation en hôpital psychiatrique
Troubles psychotiques	F20-F25 F28-F29 OU traitement			- F21 F23-24 F300-301 F308-309 F320 F34 F38 F40-45 F48	F20-F25 F28-F29 OU traitement
Troubles de l'humeur	F30-F34 F38-F48 OU traitement				F30-F34 F38-F48 OU traitement
Intoxication alcoolique chronique	F10-F19		+ E52 K700 K703 K709 Z715 Z722	- F100 + Z502 Z714	E24 E512 F10 K70 T510 T519 G312 G621 G721 I426 K292 K860 Z502 Z714 Z721 OU traitement
Toxicomanie			+ G621 I426 K292 T51 Z502 Z714 Z721 - F17	+ Z503 Z715 Z722	F11-F16 F18-F19 Z503 Z715 Z722
Troubles psychiatriques débutant dans l'enfance	F80-F84 F88-F95 F98				
Autres troubles psychiatriques	F04-F09 F50-F69 F99			+ F40-F42 F44-F48 - F05 F51-F54 F62 F99	
Maladies neurologiques					
Retard mental	F70-F73 F78 F79			+ F842 F843 F844 E000 E001 E002 E009 Q90	F70-F73 F78 F79 F840-844 F848-849
Démence	F00-F03 F051 G30	+ G311	+ G311	+ G310 G311 - F024 F028	F00-F01 F020-F022 F028 F03 F051 G30 G310 G311
Paraplégie	G82			+ G041 G114 G800-G802 G81 G830-G834 G839	Syndromes paralytiques G041 G114 G80-G83

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
Epilepsie	G40 G41 OU traitement			- G405	G40 G41 OU traitement
Myopathie ou myasthénie	G70-G73			Pathologie neuromusculaire périphérique + G60-G62 G64 - G73 hormis G731	Pathologie neuromusculaire périphérique G60 G62 G631-638 G70-G72 G730-733 G735-737
Maladie de Parkinson	F023 G20 OU traitement		+ G10-G13 G21 G22 G254 G255 G312 G318 G319 G32 G36 G37 G931 G934 R470 R56 - F023 B91 Q04-Q07	+ G10 G110- G113 G118- G119 G12 G13 G21 G23 G25 G312 G318 G319 G36 G37 G90 G934 R470 - F023 B91 Q04-Q07	Maladie de Parkinson et autres syndromes extra-pyramidaux F023 G20 G213- 219 G22 G23 G258-259 G26 OU traitement
Sclérose en plaques	G35 OU traitement				Sclérose en plaques et autres affections démyélinisantes G35 G360 G368- 369 G370-371 G373-379 OU traitement
Autres affections neurologiques ¹	ALD n° 9, 20, 25 B91 Q04-Q07				
<i>Maladies respiratoires chroniques</i>	J40-J47 J96 J98 OU traitement	+ I278 I279 J60-J67 J684 J701 J703	+ E849 I26 I27 I280 I288 I289 - J40-J47 J96 J98	+ E840 J60- J67 J684 J701 J703 J84	E84 I270 I27.9X.001 I28 G473 J41-47 J60-67 J684 J700 J701 J703 J841 J848 J982-983 OU traitement
<i>Maladies inflammatoires ou rare ou VIH</i>					
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)	K50 K51 M074 M075			+ K522 K528- 529 - M074-M075	MICI traitée par immunosuppresseur ou biothérapie K50 K51 M074 M075 ET traitement
Polyarthrite rhumatoïde ou maladies apparentées	M05 M06 M08 M09	- M07-M09 M30 M310- 314 M316-319 M350 M352 M354-359 M361-368 M45-46 L93- 94	+ L900 M120 M123 - L93 L942 L944-949 M07 M09 M36 M462-465		Rhumatismes inflammatoires ou psoriasis traité par immunosuppresseur ou biothérapie L40 M05-09 M120 M123 M45 M460- 461 M468-469 M797 ET traitement
Spondylarthropathies	M07 M081 M45 M46			Arthropathies et dorsopathies + M13 M150- M152 M154- M159 M400 M402-M405 M41-M43 M47 M480-M482 M485-M489 G950 G951	

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
				- M081 M463-M469	
Autres maladies inflammatoires chroniques	L93-L94 M30-M36				Vasculite ou connectivite traitée par immunosuppresseur ou biothérapie L942-944 M300-302 M308 M313-319 M32-34 M350-353 M359 M360 ET traitement
Maladies métaboliques héréditaires ou amylose	D510-D512 D552 D740 E071 E250 E700-E703 E710 E711 E713 E720- E725 E728 E730 E740- E744 E748 E750-E752 E754 E755 E760-E762 E770 E771 E778 E786 E800 E801 E803 E805 E806 E830- E832 E85 G601 Q773 Q871 ALD n° 17 hormis G71				
Mucoviscidose	E84		Inclus dans <i>Maladies respiratoires chroniques</i>	Inclus dans <i>Maladies respiratoires chroniques</i>	Inclus dans <i>Maladies respiratoires chroniques</i>
Hémophilie ou troubles de l'hémostase graves	D66-D69		+ D65 - D690 D692 D698 D699	+ D55-D58 D590-D594 D598 D599 D60 D61 D64 D70-D72 D74 D750 D752 D758 D759 - D683 D684 D690 D695	
VIH	B20-B24 F024 Z206 Z21 OU traitement	- B23 F024 Z206	- Z206 Z21	<i>idem</i>	B20-B24 B24+0 B24+1 B24+9 F024 Z21 OU traitement
Maladies néphrologiques					
Insuffisance rénale chronique		+ I120 I131 N032-037 N052-057 N18 N19 N250 Z49 Z992 Z940	+ I120 I131 N18 N19 N250 Z49 Z992 Z940	+ I120 I129 I131 I139 N032-N039 N042-049 N052-059 N11 N18 N19 N250 N258-259 Q60	I12-I13 N01 N03-05 N07 N081-085 N11 N161-168 N17 N183-189 N19 N250 N26 Q611-613 Q618-619

	Cartographie des pathologies et des dépenses (Cnam)	Indice de Charlson SNDS	Combined Comorbidity Index	M3 index	Proposition d'algorithme
				Q611-612 Z49 Z992 Z940	
Dialyse chronique	<i>Année n :</i> Forfaits dialyse OU actes OU GHM				<i>Année n :</i> Z49 Z992 OU forfaits dialyse OU actes
Transplantation rénale	Z940 OU GHM OU actes				<i>Tout l'historique disponible (depuis 2009) :</i> Z940 T861 OU GHM OU actes
Maladies du foie et du pancréas					
Hépatopathie chronique légère à modérée	B18 I85 K70- K76 K85 K86 Z944 OU traitement	- K701 K702 K710 K712 K714 K716 K718 K719 K75 K761	- K710 K712 K718 K719 K750-K753 K758 K759	+ B942 Z225 - K710 K712 K716 K718 K719 K75 K761	B18 B942 K700- 703 K709 K713- 715 K717 K73 K74 OU traitement
Hépatopathie chronique sévère (insuffisance hépato-cellulaire)		+ I864 I982 - K720	+ I864 I982 - K704 K720 K762 K767	+ I864 I982 - K720	I85 I864 I982 K704 K711 K721 K729 K762 K766-767
Maladie chronique du pancréas					K860 K861 K861+0 K861+8 K863 T86.8.1
					Transplantation d'organe solide hors rein <i>Tout l'historique disponible (depuis 2009) :</i> Z941-944 Z9481- 9482 T862-864 OU GHM OU actes

¹ algorithme sujet aux règles hiérarchiques : aigu > chronique ou séquelle ; cancer > antécédent de cancer.

Des exemples de modifications apportées aux algorithmes existants sont listés ci-dessous :

- « angor instable » (I200) ajouté à la définition du « syndrome coronarien aigu » (et *a fortiori* « angor instable avec troponines augmentées » I200+0) ; l'angor instable correspond en effet à un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST, et a le même pronostic à 6 mois que le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

- accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique distingués en raison de leur mécanisme différent

- « troubles du rythme et de la conduction cardiaque » supprimé au profit de « fibrillation auriculaire ou flutter », car les troubles de la conduction, troubles du rythme supra-ventriculaires et troubles du rythme ventriculaires sont des pathologies très différentes en termes de prise en charge et pronostic ; la fibrillation auriculaire et le flutter entraînent en général la mise en place d'un traitement anticoagulant ; la majorité des troubles de conduction sont découverts fortuitement et n'entraînent que

le traitement de la cause (arrêt d'un médicament, correction d'un trouble hydro-électrolytique), plus rarement la pose d'un pace-maker ; au contraire, les troubles du rythme ventriculaires sont en général à l'origine d'une mort subite et donc ne sont pas identifiables en tant que comorbidité (ce qui nécessiterait d'y avoir survécu).

- « infection de prothèse valvulaire cardiaque » (T826) ajouté aux « cardiopathies valvulaires » car l'infection de prothèse implique que le patient soit porteur d'une prothèse valvulaire.
- parmi les cancers, dans notre population atteinte de mélanome métastatique, les codes identifiant le mélanome et les métastases sont exclus ; les carcinomes cutanés (C44) sont aussi exclus en raison de leur faible capacité à métastaser et de l'absence d'impact sur la survie après traitement chirurgical.
- « bronchite non précisée comme aiguë ou chronique » (J40) retirée des maladies respiratoires chroniques devant la fréquence bien plus importante des bronchites aiguës
- les maladies inflammatoires chroniques intestinales, rhumatologiques, le psoriasis, les connectivites et vascularites n'ont été conservées que lorsqu'elles étaient associées à la prise d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, ce qui traduit à la fois leur sévérité et un risque commun lié à ces traitements
- « sujets en contact avec et exposés au VIH » (Z206) retiré de l'algorithme d'identification du VIH car n'implique pas une infection
- l'insuffisance rénale chronique hors dialyse et transplantation identifiée en raison de son potentiel impact sur la toxicité des médicaments et la prise en charge.

Tableau 5. Médicaments et actes médicaux utilisés pour identifier les pathologies dans le SNDS
Au moins 3 délivrances de médicament dans l'année qui précède étaient requises pour considérer le patient atteint de la pathologie (sauf pour les immunosuppresseurs hors corticoïdes et biothérapies : 1 délivrance dans les 4 ans suffisait).

Pathologies	Actes médicaux (codes CCAM) Médicaments (classification ATC, codes CIP ou UCD) Groupes homogènes de maladies (GHM), forfaits dialyse
Rupture d'anévrisme / dissection artérielle / artériopathie chronique	CCAM : DBAF001 DGAF001 DGAF003 DGAF004 DGAF005 DGAF006 DGAF007 DGAF008 DGCA003 DGCA004 DGCA005 DGCA007 DGCA008 DGCA009 DGCA010 DGCA011 DGCA012 DGCA013 DGCA014 DGCA015 DGCA016 DGCA018 DGCA019 DGCA020 DGCA021 DGCA022 DGCA023 DGCA024 DGCA026 DGCA027 DGCA028 DGCA029 DGCA030 DGCA031 DGCA032 DGFA001 DGFA002 DGFA003 DGFA004 DGFA005 DGFA007 DGFA008 DGFA009 DGFA010 DGFA011 DGFA012 DGFA013 DGFA014 DGFA015 DGFA017 DGFA018 DGFA019 DGKA004 DGLF001 DGLF002 DGLF005 DGLF012 DGPF001 EFA001 EANF002 EBAA002 EBCA001 EBCA002 EBCA004 EBCA008 EBCA010 EBCA011 EBCA013 EBCA015 EBCA017 EBFA002 EBFA003 EBFA004 EBFA005 EBFA006 EBFA008 EBFA009 EBFA010 EBFA012 EBFA013 EBFA014 EBFA015 EBFA016 EBFA017 EBFA018 EBFA019 EBFA020 EBFA021 EBNF001 ECCA007 ECCA009 ECFA001 ECFA002 ECFA003 ECFA004 ECFA005 ECFA006 ECJF001 ECKA002 ECMA001 ECNF002 ECPF001 ECPF002 ECPF003 ECPF004 ECPF005 EDAF001 EDAF002 EDAF003 EDAF004 EDAF005 EDAF006 EDAF007 EDAF008 EDAF009 EDAF010 EDCA003 EDCA004 EDCA005 EDEA001 EDEA002 EDEA003 EDEA004 EDEA005 EDFFA001 EDFFA002 EDFFA003 EDFA004 EDFFA005 EDFFA006 EDFFA007 EDFFA008 EDFFA009 EDFFA010 EDJF001 EDJF002 EDKA002 EDKA003 EDLF004 EDLF005 EDLF006 EDLF007 EDLF008 EDLF013 EDNF001 EDNF002 EDNF003 EDPF001 EDPF002 EDPF003 EDPF004 EDPF005 EDPF006 EDPF007 EDPF008 EDPF009 EEAA002 EEAF001 EEAF002 EEAF003 EEAF004 EEAF005 EEAF006 EECA001 EECA002 EECA003 EECA006 EECA007 EECA008 EECA010 EECA012 EEFA001 EEFA002 EEFA003 EEFA004

	EEFA006 EEJF001 EENF001 EENF002 EEPF001 EEPF002 ENAF001 ENAF002 ENFA001 ENFA003 ENFA004 ENFA005 ENFA006 ENFF001 ENNF001
Maladies respiratoires chroniques	<i>ATC</i> : R03AC12 R03AC13 R03AC18 R03AC19 R03AK06 R03AK07 R03AK08 R03AK09 R03AK10 R03AK11 R03AK12 R03AL R03BB
Diabète	<i>ATC</i> : A10 sauf A10BX06
Hépatopathie chronique légère à modérée	<i>ATC</i> : J05AB04 J05AE11 J05AE12 J05AE14 J05AF05 J05AF07 J05AF08 J05AF09 J05AF10 J05AF11 J05AX14 J05AX15 J05AX16 J05AX65 J05AX67 L03AB09 L03AB10 L03AB11 <i>UCD</i> : 9212525 9212531 <i>CIP</i> : 3519671 3519694
Dialyse chronique	<i>Forfait dialyse</i> : 2129 2131 2132 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2334 <i>CCAM</i> : JVJF004 JVJF008 JVRP004 JVRP007 JVRP008 YYYYY007
Transplantation rénale	<i>GHM</i> : 27C06 et 11M17 <i>CCAM</i> : JAEA003 HNEA002
VIH	<i>ATC</i> : J05AF01 J05AF02 J05AF03 J05AF04 J05AF06 J05AF13 J05AG01 J05AG03 J05AG04 J05AG05 J05AR01 J05AR02 J05AR04 J05AE01 J05AE02 J05AE03 J05AE04 J05AE05 J05AE07 J05AE08 J05AE09 J05AE10 J05AR10 J05AR06 J05AR08 J05AR09 J05AR13 J05AR18 J05AX07 J05AX08 J05AX09 J05AX12
Transplantation d'organe solide hors rein	<i>GHM</i> : 27C02 27C03 27C04 27C05 <i>CCAM</i> : DZEA001 DZEA002 DZEA003 DZEA004 GFEA001 GFEA002 GFEA003 GFEA004 GFEA005 GFEA006 HNEA002 HNEA900 HGEA002 HGEA004 HGEA005 HLEA001 HLEA002
MICI, rhumatisme inflammatoire, psoriasis, vasculite ou connectivite traité par immunosuppresseur ou biothérapie	<i>ATC</i> : L04AA06 L04AA13 L04AA24 L04AA23 L04AA26 L04AA29 L04AA32 L04AA33 L04AA37 L04AC05 L04AC07 L04AC10 L04AC12 L04AC13 L04AC16 L04AD01 L04AX01 L04AX02 L04AX03 L01AA01 A07EC01 (au moins 1 délivrance dans les 4 ans qui précèdent) <i>CIP</i> : 3400936665385 3400936520806 3400936522527 3400936523128 3400936523418 3400932820399 3400939103464 3400939106595 3400939107486 3400939108667 3400939109619 3400930259054 3400936087880 3400936521407 3400939109329 3400939108957 3400933283858 3400939106885 3400939108209 3400935740328 3400936519916 3400934641251 3400938558609 3400936196452 3400936487307 3400936087422 3400934641022 3400936518384 3400936519275 3400936519794 3400936757738 3400936806795 3400936665217 3400932014668 3400930050354 3400930655955 3400930258972 3400936522817 3400936087712 3400936087590 3400935740496 3400934936708 3400934936876 3400937232425 3400936196513 3400938559378 3400936518506 3400934641190 3400936665675 3400930975206 3400939107196 3400935740557 3400936519565 3400936521117 3400936523708 3400936136830 3400933189846 3400936481732 3400938558838 3400936747913 3400936117389 3400936137080 3400936087651 3400938559200 3400938559729 3400938560039 3400939102405 3400936137141 3400936665095 3400936518735 3400938559897 3400938559958 3400938559439 3400936136779 3400936521865 3400938947076 3400938877885 3400938946994 3400938875416 3400938947137 3400938878196 3400938947366 3400938877595 3400930109731 3400930195086 3400934124471 3400930285367 3400928099990 3400928099983
Maladie de Parkinson et autres syndromes extra-pyramidaux	<i>ATC</i> : N04BA02 N04BA03 N04BC02 N04BD01 N04BD02 N04BX01 N04BX02 <i>CIP</i> : 3400933473884 3400933473716 3400932481088 3400934742309 3400934742828 3400933284398 3400949740642 3400935562296 3400933462598 3400933870638 3400933870577 3400930169384 3400930169346 3400930071922 3400927818752 3400931890676 3400931086086 3400931891109 3400934138669 3400938799903 3400934138379 3400938801774 3400934138898 3400938801835 3400934139031 3400938802146 3400934139321 3400938802375 3400934139550 3400937921480 3400937921541 3400937922142 3400937922371 3400928019516 3400928020116 3400928020635 3400927458569 3400927459160 3400927459689 3400922137285 3400922357829 3400922358598 3400941638398 3400941639579 3400941640520 3400938724103 3400941637797 3400941637858 3400941639111 3400941640001 3400941660511 3400941660979 3400941661341 3400922137926 3400922138466 3400922139128 3400930082539 3400930082621 3400930082690 3400937721110 3400937328739 3400937329040 3400937721349 3400937721578
Sclérose en plaques et autres affections démyélinisantes	<i>ATC</i> : L03AB07 L03AB08 L03AB13 L03AX13 L04AA27 L04AA31 N07XX09
Epilepsie	<i>CIP</i> : 3400939734996 3400959077912 3400958900877 3400932507955 3400931155195 3400955916840 3400955924593 3400955915898 3400955915959 3400955916031 3400955916260 3400955916321 3400955916550 3400956109500 3400922198149 3400922211947 3400938829921 3400922473482 3400938829860 3400958927010

3400938830989 3400938830750 3400938830811 3400938830170 3400922473543
3400938830002 3400938830460 3400922473604 3400938830231 3400958927188
3400938829570 3400938829631 3400922473314 3400958926938 3400937589383
3400939827650 3400939827599 3400937023818 3400955005353 3400935602251
3400949504831 3400949510573 3400949510863 3400935601360 3400949512294
3400949500062 3400955005339 3400949510634
3400949505081 3400949508914 3400949510405 3400955005346 3400935601650
3400926844684 3400921989861 3400922382142 3400921988222 3400922381480
3400921988741 3400922381602 3400922189215 3400922275123 3400922274461
3400922276014
3400926805364 3400926803933 3400926807894 3400926804305 3400926803063
3400926803124 3400926803292 3400926803124 3400926803063 3400926803292
3400922135854 3400922031217 3400922030616 3400926660970 3400926852610
3400926852559 3400926852788 3400927646874 3400921923407 3400927646645
3400921923285 3400927646706 3400921923346 3400941656729 3400941656958
3400930080061 3400941656378 3400930080078 3400941656200 3400927805455
3400927802492 3400927803215
3400927449574 3400927447914 3400927448393 3400930017852 3400927818813
3400930004227 3400930004036 3400930004104 3400926697471 3400926692919
3400926694630 3400921730296 3400921773095 3400926711931 3400926710002
3400926710750 3400926851897 3400941627224 3400941626104 3400941626913
3400922326603 3400922325422 3400922325941 3400921939255 3400921927719
3400921925647 3400921926767 3400921960945 3400922093659 3400921626179
3400921625929 3400921626001 3400926613266 3400926613785 3400926614218
3400921961195 3400926612085 3400926610364 3400926610883 3400927499432
3400927498190 3400927498541 3400927998980 3400927996979 3400927997570
3400927998232 3400955000235 3400930076507 3400930076439 3400930076385
3400959091819 3400926776985 3400926776817 3400958379260 3400926777128
3400926777067 3400958379321 3400926776008 3400926844745 3400926776237
3400926776176 3400958378898 3400926776527 3400926776466 3400958378959
3400926776756 3400926776695 3400958379031 3400930367834 3400959016997
3400932896103 3400932896271 3400933133085 3400930022290 3400930057131
3400930364871 3400930425077 3400930425367 3400933996987 3400932862092
3400930425138 3400930554968 34009L000800L 34009L000799L 3400956013364
3400930698259 3400932711888 3400932711710 3400932711949 3400959062604
3400959062772 3400941716553 3400941716614 3400941716782 3400941716843
3400941716904 3400941716324 3400941717093 3400941716492 3400938284614
3400938176124 3400938176292 3400922069128 3400937832212 3400937832960
3400958920905 3400958921155 3400937832502 3400937833271 3400958920844
3400958921094 3400959015938 3400959015877 3400958900150 3400958900174
3400934126253 3400934126482 3400934126024 3400935289773 3400933780418
3400933780647 3400955690061 3400955786665 3400936594555 3400949502769
3400936594265 3400949500819 3400949500239 3400936920330 3400930058886
3400930058794 3400930058824 3400930100868 3400930100776 3400930100813

Troubles de l'humeur	<i>ATC</i> : N06A N05AN01 N03AG02 <i>CIP</i> : 3400934876233 3400934876691 3400935444271
Troubles psychotiques	<i>ATC</i> : N05A sauf N05AN01 et N05AL06 <i>CIP</i> : 3400932896332
Intoxication alcoolique chronique	<i>ATC</i> : N07BB01 N07BB03 N07BB04

Une validation externe de ces algorithmes serait utile et permettrait de mesurer leur sensibilité et leur spécificité. C'est un travail qui nécessiterait de disposer de données cliniques précises et complètes sur une cohorte de patients assez large pour inclure des pathologies rares.

4. Prise en compte du biais d'indication

Pour contrôler les facteurs supposés à l'origine du biais d'indication, une méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension a été choisie. Il était essentiel de rendre les groupes comparables car

l'utilisation des antibiotiques peut être influencée par de nombreux facteurs cliniques, eux-mêmes associés au pronostic.

Les antibiotiques étant potentiellement indiqués chez tous les sujets (en cas d'infection bactérienne), l'ATE ou l'ATO étaient les effets dont la mesure était privilégiée (cf Chapitre 1 – Partie 3 – IV.C.5 p.65). La méthode d'overlap weighting a l'avantage de limiter l'impact des patients ayant des scores extrêmes. La population cible obtenue donne ainsi le maximum d'importance aux patients exposés et non-exposés ayant des scores de propension dans la zone de chevauchement (« overlap »). Elle est donc utilisée pour mesurer l'ATO. Toutes les caractéristiques initiales mesurées en amont de la fenêtre d'exposition étaient incluses (facteurs pronostiques, relatifs aux traitements antérieurs ou aux comorbidités). En effet, même si les comorbidités n'apparaissaient pas dans l'échantillon comme associés à la mortalité ou à l'arrêt du traitement du mélanome, il est délicat d'écarter la possibilité d'une association entre une comorbidité potentiellement fatale et les critères de jugement utilisés. Seules les variables ne concernant aucun sujet exposé ou non-exposé étaient exclues (comorbidités très rares : VIH, transplantation d'organe, retard mental, sclérose en plaques).

Cependant, la prescription d'antibiotiques est basée sur des symptômes cliniques non mesurés dans le SNDS, donc un biais d'indication par confusion résiduelle restait possible. C'est pourquoi les analyses ont été répliquées chez les patients recevant une thérapie ciblée en première ligne, exposés ou non aux antibiotiques en amont de la thérapie ciblée. En effet, l'hypothèse d'une perte d'efficacité suite à l'antibiothérapie est justifiée pour les anti-PD-1 (réaction croisée entre les bactéries intestinales et les antigènes tumoraux renforçant la réponse lymphocytaire anti-tumorale induite par l'immunothérapie), mais n'a jamais été émise pour les thérapies ciblées. Les patients recevant une thérapie ciblée avaient donc dans cette étude un rôle de contrôle négatif. Ainsi, un risque d'événement plus important chez les patients exposés aux antibiotiques avant d'initier un traitement par anti-PD-1, mais aussi avant d'initier un traitement par thérapie ciblée, serait en faveur d'un biais de confusion résiduelle, alors qu'une association significative uniquement chez les patients traités par anti-PD-1 serait en faveur d'une association causale.

C. Principaux résultats

1. Populations initiales et pseudo-populations

Le score de propension correspond dans cette étude à la probabilité d'avoir reçu des antibiotiques dans les 3 mois précédant l'initiation de la première ligne de traitement du mélanome. Elle était estimée à partir de l'âge, du sexe, des comorbidités (identifiées avec les algorithmes décrits plus haut), des traitements antérieurs (chirurgie, radiothérapie), de la localisation et du nombre de sites métastatiques.

Les pseudo-populations (ou populations cibles) étaient créées par la méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension. L'histogramme en miroir était utilisé pour évaluer l'amplitude du chevauchement entre les patients exposés ou non aux antibiotiques, et comparer la population originale à la pseudo-population (Figure 26). Le support commun était important et la distribution du score de propension semblable entre les groupes exposé et non-exposé aux antibiotiques dans la population initiale, ce qui suggère un biais d'indication relativement faible. Les différences moyennes standardisées dans la population initiale étaient inférieures à 10% pour la majorité des variables. Dans la pseudo-population, les différences standardisées étaient nulles, ce qui témoigne de la bonne spécification du modèle (Figure 27).

Figure 26. Histogramme en miroir comparant la distribution des scores de propension dans la population initiale et la pseudo-population
La population initiale figure en blanc, la pseudo-population en vert. Les patients exposés (en bas) ou non (en haut) aux antibiotiques en amont de la première ligne de traitement par anti-PD-1 ont des scores de propension similaires dans les deux populations.

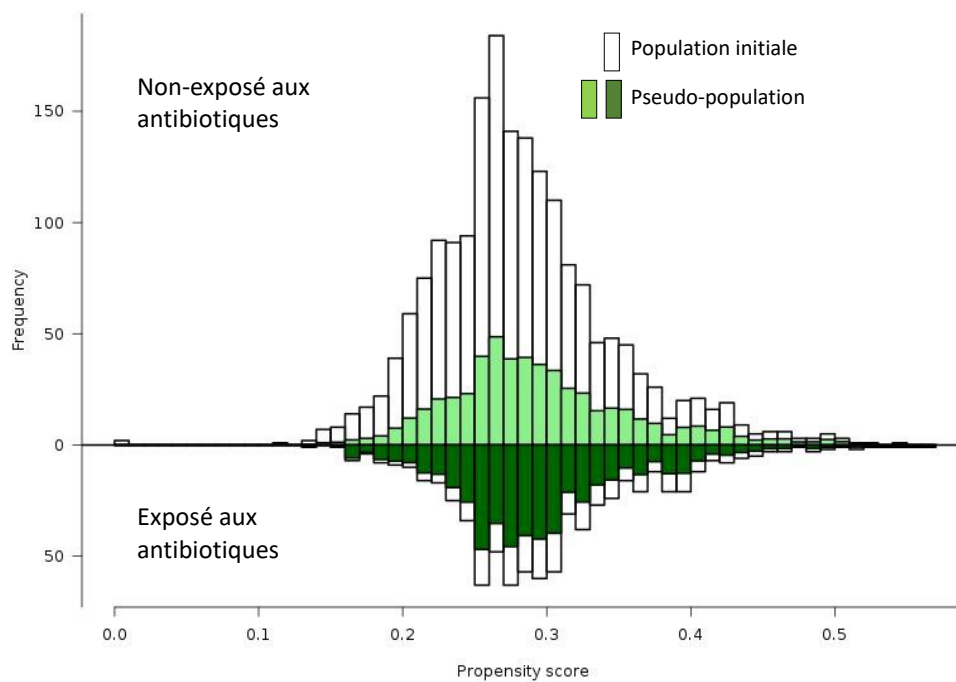
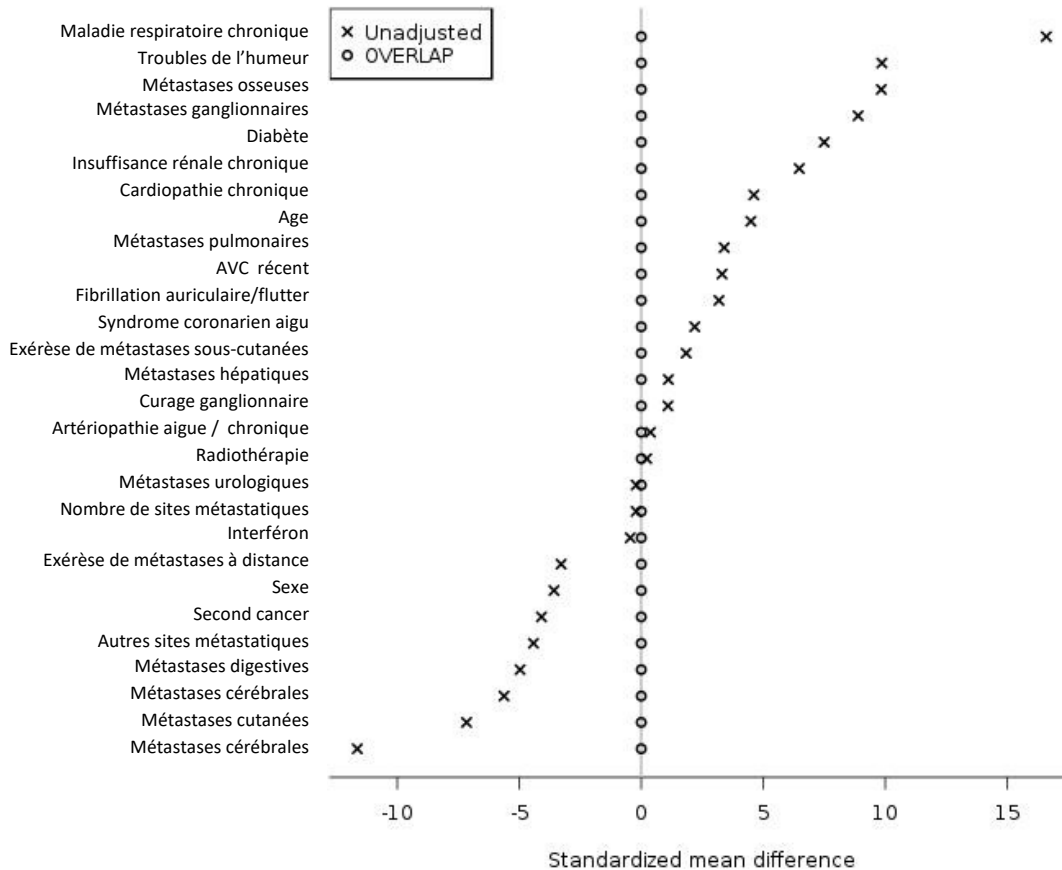


Figure 27. Différences moyennes standardisées pour les caractéristiques initiales des patients traités par anti-PD-1 en première ligne de traitement d'un mélanome métastatique. Les calculs effectués dans la population initiale sont indiqués par des croix. Les calculs effectués dans la pseudo-population obtenue par overlap weighting sont indiqués par des ronds. Pour améliorer la lisibilité du love plot, seules les variables avec une prévalence supérieure à 5% sont représentées.



2. Effet de l'antibiothérapie chez les patients traités par anti-PD-1 ou thérapie ciblée

L'antibiothérapie en amont de la première ligne de traitement n'était pas associée à la durée de traitement ni à la survie (Tableau 6).

Les résultats bruts (en population initiale) et pondérés (issus de la pseudo-population) étaient similaires quand on considérait l'antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'initiation (analyse principale). Cela est cohérent avec les observations faites à partir des Figures 26 et 27 concernant la distribution du score de propension et les différences moyennes standardisées dans la population initiale traitée par anti-PD-1 : ces résultats suggèrent un biais d'indication faible pour l'antibiothérapie dans les 3 mois qui précèdent l'initiation de la première ligne de traitement.

En analyse de sensibilité, quand la fenêtre d'exposition variait (1 mois avant l'initiation du traitement), ou quand l'exposition était restreinte aux antibiotiques à plus fort impact sur le microbiote, il n'y avait pas non plus d'association entre exposition aux antibiotiques et durée de traitement ou survie des patients traités par anti-PD-1 ou thérapie ciblée.

Tableau 6. Mesure de l'association entre exposition aux antibiotiques et risque d'événement des patients recevant des anti-PD-1 (cohorte anti-PD-1) ou des thérapies ciblées (cohorte thérapie ciblée) en première ligne

Analyses	Cohorte anti-PD-1		Cohorte thérapie ciblée	
	Population initiale HR brut (IC 95%)	Pseudo-population HR pondéré (IC 95%)	Population initiale HR brut (IC 95%)	Pseudo-population HR pondéré (IC 95%)
Antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'initiation				
Survie	1,01 (0,88-1,16)	1,01 (0,88-1,17)	1,14 (0,98-1,34)	1,08 (0,92-1,27)
Durée de traitement	1,00 (0,90-1,11)	1,00 (0,89-1,11)	1,07 (0,94-1,22)	1,04 (0,91-1,18)
Antibiothérapie dans le mois précédant l'initiation				
Survie	0,97 (0,80-1,17)	0,92 (0,76-1,11)	1,31 (1,08-1,59)	1,21 (0,99-1,49)
Durée de traitement	1,00 (0,87-1,16)	0,96 (0,83-1,12)	1,16 (0,99-1,37)	1,12 (0,95-1,33)
Antibiotiques à fort impact sur le microbiote intestinal ¹				
Survie	1,09 (0,92-1,29)	1,07 (0,89-1,27)	1,23 (1,01-1,50)	1,15 (0,93-1,41)
Durée de traitement	1,08 (0,94-1,23)	1,06 (0,92-1,21)	1,10 (0,93-1,30)	1,05 (0,88-1,25)
Exclusion des patients hospitalisés avec un diagnostic d'infection				
Survie	0,98 (0,84-1,14)	0,98 (0,84-1,14)	1,15 (0,97-1,36)	1,10 (0,92-1,31)
Durée de traitement	0,99 (0,88-1,11)	0,99 (0,88-1,11)	1,06 (0,92-1,22)	1,04 (0,90-1,20)

¹ fluroroquinolones, amoxicilline + acide clavulanique, céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération

Les courbes de Kaplan-Meier et les log-rank pondérés étaient fournis dans la *Figure 2* de l'article.

Les résultats des analyses pondérées étaient résumés dans un forest-plot en *Figure 3* de l'article.

D. Discussion

Nous n'avons pas observé d'association entre antibiothérapie en amont de l'anti-PD-1 et durée de traitement ou survie des patients traités pour un mélanome métastatique, ce qui suggère l'absence d'effet néfaste des antibiotiques sur l'efficacité de l'immunothérapie. L'immunothérapie ne doit donc pas être écartée ou retardée dans ce contexte.

Dans le même temps, les résultats des premiers essais cliniques de transplantation fécale chez des patients atteints de mélanome et réfractaires aux anti-PD-1, ayant pour but d'induire une réponse aux anti-PD-1 en modifiant le microbiote intestinal, ont été publiés (Baruch et al., 2021; Davar et al., 2021). Les résultats étaient jugés encourageants par les auteurs, mais le faible nombre de patients inclus et l'absence de groupe contrôle ne permettent pas pour l'instant de conclure.

Nous avons cherché à contrôler au maximum le biais d'indication lié à une prescription d'antibiotiques préférentiellement chez des patients à plus mauvais pronostic, compte tenu de la forte association observée dans la littérature. Cependant, nos résultats ne sont pas non plus en faveur d'un biais d'indication chez les patients débutant un traitement de mélanome métastatique en France. Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer cette divergence : la prescription d'antibiotiques est particulièrement fréquente en France (29% des patients en avaient reçu dans les 3 mois précédant l'initiation des anti-PD-1), et pourrait de ce fait être moins corrélée à la découverte du stade métastatique que dans d'autres pays où elle est plus parcimonieuse et adaptée au contexte. Par ailleurs, beaucoup d'études menées dans des populations atteintes d'autres cancers incluaient des patients qui avaient reçu d'autres traitements en amont de l'immunothérapie, potentiellement immunosuppresseurs (chimiothérapie) donc favorisant les infections. Le biais d'indication a donc pu être plus important dans d'autres populations (autres cancers, autres lignes de traitement, autres pays).

Nous avons à l'occasion de ce travail proposé des améliorations aux algorithmes d'identification des pathologies dans le SNDS. L'objectif était de couvrir des pathologies diverses (comme le proposait la cartographie de la Cnam) mais en prenant davantage en compte l'impact pronostique des pathologies identifiées (comme le proposent les indices de morbidité) ; des erreurs de classement ont par ailleurs été corrigées.










E. Publications

Cette étude a été acceptée pour publication dans le *Journal of the National Cancer Institute* le 19 janvier 2022.

Elle a donné lieu à une communication orale récompensée par le Prix du public au Best Of des Communications Orales des *Journées Dermatologiques de Paris 2020*, et à un poster aux *Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale Bretagne-Loire 2021*.

Par ailleurs, une lettre a été publiée dans l'*International Journal of Infectious Diseases* le 27 août 2021, en réponse à une méta-analyse concernant la fenêtre temporelle à risque pour l'antibiothérapie vis-à-vis de l'immunothérapie (Tsikala-Vafea et al., 2021).

The Association Between Antibiotic Use and Outcome Among Metastatic Melanoma Patients Receiving Immunotherapy

Florence Poizeau, MD, MSc ^{1,2} Sandrine Kerbrat, MSc ³ Frédéric Balusson, MSc ¹ Pierre Tattevin, MD, PhD ⁴ Matthieu Revest, MD, PhD^{4,5} Vincent Cattoir, PharmD, PhD ⁶ David Luque-Paz, MD, MSc ⁴ Thierry Lesimple, MD ⁷ Marc Pracht, MD,⁷ Monica Dinulescu, MD,⁸ David Russo, MD,⁸ Emmanuel Oger, MD, PhD ³ Alain Dupuy, MD, PhD ^{1,2,*}

¹Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Rennes, France; ²Department of Dermatology, Univ Rennes, CHU Rennes, Rennes, France; ³Univ Rennes, CHU Rennes, (Pharmacoepidemiology and Health Services Research) REPERES, Rennes, France; ⁴Univ Rennes, CHU Rennes, Infectious Diseases and Intensive Care Unit, Rennes, France; ⁵Univ Rennes, Inserm, BRM (Bacterial Regulatory RNAs and Medicine), UMR_S 1230, Rennes, France; ⁶Department of Bacteriology, Univ Rennes, CHU Rennes, Rennes, France; ⁷Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes, France; and ⁸Department of Dermatology, CHU Rennes, Rennes, France

*Correspondence to: Alain Dupuy, MD, PhD, Department of Dermatology, CHU Rennes, 2 Rue Henri le Guilloux 35000 Rennes, France (e-mail: alain.dupuy@chu-rennes.fr).

Abstract

Background: Several observational studies have reported a decreased response to immune checkpoint inhibitors (ICI) following antibiotic use. ICI activity has been hypothesized to be impaired by antibiotic-induced gut dysbiosis. **Methods:** Patients with advanced melanoma receiving an anti-PD-1 antibody as a first-line therapy between 2015 and 2017 in France were selected using the French Health Insurance database. We compared overall survival and time-to-treatment discontinuation according to antibiotic exposure in the 3 months prior to the initiation of anti-PD-1 antibody. To disentangle a causal effect of antibiotics from a confounding bias, we balanced characteristics of patients exposed and nonexposed to antibiotics using an overlap weighting method based on a propensity score. We also evaluated a control cohort of patients with advanced melanoma receiving first-line targeted therapy, as there is no rationale for decreased efficacy of targeted therapy following antibiotic treatment. **Results:** The anti-PD-1 antibody cohort comprised 2605 individuals. Antibiotic exposure in the 3 months prior to anti-PD-1 antibody initiation was not associated with shorter overall survival (weighted hazard ratio = 1.01, 95% confidence interval = 0.88 to 1.17) or time-to-treatment discontinuation (weighted hazard ratio = 1.00, 95% confidence interval = 0.89 to 1.11). Consistent results were observed when the time frame of antibiotics was narrowed to 1 month prior to anti-PD-1 initiation or when exposure was restricted to antibiotics leading to more profound gut dysbiosis. Similar results were observed in the targeted therapy cohort. **Conclusions:** In a large cohort of advanced melanoma patients, we showed that antibiotic use preceding anti-PD-1 antibody was not associated with worse outcome. Physicians should not delay immunotherapy for patients who have recently received antibiotics.

Tumor immunotherapy using immune checkpoint inhibitors (ICI) has dramatically changed the prognosis of metastatic melanoma as well as several other cancers (1). However, only approximately 35% to 45% of patients benefit from immunotherapy (2-4). Identification of factors that affect the efficacy of ICI has therefore become a new challenge. One of the most disturbing findings that has emerged in the past 3 years is the suspected detrimental effect of antibiotics: across several cancers, antibiotics administered before ICI have been associated with shorter progression-free and overall survival (5-11). Because the role of the gut microbiota in response to ICI has

been substantiated by experimental data in mice (12), the hypothesis of an impairment of ICI efficacy consecutive to antibiotic-induced gut dysbiosis has been raised (13). Among patients receiving ICI, dysbiosis could consecutively lead to cancer progression and death. Alongside this neat causal hypothesis, however, one alternative line of explanation, namely confounding by indication, has not been ruled out or even appropriately discussed in the vast majority of reports. Thus, more aggressive disease or a comorbid burden among patients receiving antibiotics could lead to the poorer prognosis observed, independently from any causal effect of antibiotic

Received: September 10, 2021; Revised: November 23, 2021; Accepted: January 18, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

exposure (14,15). In other words, patients with more active or advanced metastatic cancer, with a poorer prognosis, are more likely to require medical care, including antibiotic courses. Because it is very challenging to control for, confounding by indication has been considered as the “most stubborn bias.” (16)

We addressed the question of the impact of exposure to antibiotics on ICI efficacy and survival in a cohort of advanced melanoma patients using data prospectively collected in the French Health Insurance database. To ensure the best comparability between patients exposed and nonexposed to antibiotics, we used a propensity score weighting method and included a large homogeneous single-cancer population. We defined 2 cohorts according to the first-line treatment used: anti-PD-1 antibody or targeted therapy. The hypothesis of a deleterious effect of antibiotic-induced gut dysbiosis has been raised for ICI, although no suspicion of such an effect has emerged in the literature on targeted therapy. Therefore, studying these 2 cohorts in parallel offered the opportunity to disentangle causal effect from bias.

Methods

Data Source and Study Cohorts

This study was conducted using the French National Health Insurance database (Système National des Données de Santé [SNDS]) (17,18) and followed the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data guidelines (19). The database covers 98.8% of the population living in France (approximately 66 million inhabitants) and contains exhaustive data on all reimbursements for health-related expenditures, including dispensed drugs with date of dispensation. Information about all hospitalizations in a public or private hospital is also provided, including diagnoses (using International Classification of Diseases 10th revision [ICD]-10 codes) and expensive drugs prescribed during hospital stays. Long-term diseases (including cancers) are recorded, with diagnoses encoded according to ICD-10, because they give entitlement to 100% health insurance coverage.

We previously constructed a national cohort including every new patient receiving a systemic treatment for metastatic melanoma in France between June 2015 and December 2017 ($n = 4725$) (20). The population selection process has been detailed previously (20). We selected 2 cohorts of patients with metastatic melanoma, differentiated by the first-line treatment received: an anti-PD-1 antibody cohort including 2605 patients receiving pembrolizumab or nivolumab and a targeted therapy cohort including 1527 patients receiving BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) alone or combined with MEK inhibitors (cobimetinib, trametinib).

Ethics Approval

The study was approved by the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2016-384).

Drug Exposure

A time frame for antibiotic courses received in the 3 months prior to the initiation of the first-line antimelanoma treatment was chosen for the main analysis, so as to correspond to the previous literature regarding antibiotic exposure and ICI efficacy among patients with melanoma (7). Antibiotic exposure

was ascertained from dispensations occurring outside the hospital and was assumed to last 7 days, except for certain packages of tetracyclines used for acne and rosacea (60 days), single-dose fosfomycin (1 day), and benzathine penicillin G (14 days).

Sensitivity Analyses

In a first sensitivity analysis, we narrowed the time frame for antibiotic exposure to 1 month prior to the first-line antimelanoma treatment, as this timing appeared as more detrimental for ICI efficacy (9,11). In a second sensitivity analysis, antibiotic exposure was restricted to antibiotics having a higher impact on the gut microbiota, namely fluoroquinolones and broad-spectrum β -lactams (including second- and third-generation cephalosporins and penicillin associated with β -lactamase inhibitors) (21-24). These can be considered as the backbone for testing the hypothesis of impaired efficacy of ICI as a result of antibiotic-induced gut dysbiosis. Patients receiving high-impact antibiotics were compared with patients who did not receive antibiotics. A third sensitivity analysis was performed because administration of antibiotics is not recorded during hospital stays in the SNDS database. Patients with an infection identified in hospital discharge coding, who could have been misclassified in the “no antibiotics” group if they had received antibiotics only during their hospital stay, were excluded.

Outcomes

Two outcomes were used. Overall survival (OS) was estimated from the initiation of the first treatment line to the date of death or until censoring on December 31, 2017. The duration of the first treatment line, estimated from time-to-treatment discontinuation (TTD), was defined as the date of the start of the first treatment line to the date of treatment discontinuation. The date of the start of the first treatment line was the date of the first dispensation of targeted therapy or infusion of anti-PD-1 antibody. The treatment line was considered as discontinued when another treatment line was initiated or 3 months after the last recorded dispensation if no subsequent treatment was initiated. TTD has been proposed as an efficacy endpoint for real-world evidence trials (25,26).

Covariates

Multiple covariates were used: age, sex, number and location of metastatic sites, previous surgery, and stereotactic or external beam radiotherapy. In addition, numerous comorbidities were sought: cardiovascular or cerebrovascular disorders, diabetes, history of another cancer, chronic respiratory, renal, liver, or pancreatic disease, inflammatory and systemic diseases requiring immunosuppressive or immunomodulating agents, neurological or psychiatric disorders, and substance or alcohol abuse (see [Supplementary Table 1](#), available online). The algorithm used to identify comorbidities in the SNDS database was based on the SNDS mapping tool. This consists in reference-coding algorithms developed to standardize the analysis of the morbidity burden from health-care utilization (27,28). Long-term disease diagnoses, hospitalization discharge diagnoses, and medical procedures were sought in the 4 years prior to the antimelanoma treatment initiation. In addition, medications were screened for in the 12 months before the antimelanoma treatment initiation (4 years for certain immunosuppressive or immunomodulating agents).

Propensity Score and Pseudo-Populations

Overlap weighting based on the propensity score was used to create pseudo-populations, in which characteristics measured were balanced between patients exposed and nonexposed to antibiotics (29,30). A multivariate logistic regression was performed to calculate the propensity score for antibiotic exposure using all the covariates with non-zero values collected before the antibiotic time frame. Treated patients were weighted by the probability of not receiving antibiotics ($1 - \text{propensity score}$), and untreated patients were weighted by the probability of receiving antibiotics (propensity score) (31,32). Covariate balance was checked using standardized differences between the exposed and non-exposed groups, in the original populations and in pseudo-populations.

Statistical Analysis

Kaplan-Meier curves and weighted log-rank tests were performed within pseudo-populations. To evaluate the impact of antibiotic exposure on OS and TTD, a propensity score-weighted Cox proportional hazards regression model was used to estimate weighted hazard ratios (wHRs) and 95% confidence intervals (CIs). Proportional hazards were assessed by plotting $\log(-\log(\text{survival}))$ vs the log of survival time for categorical covariates and scaled Schönfeld residuals vs survival time for continuous covariates. To study the prescription of antibiotics according to the progression of melanoma disease, the proportion of patients initiating an antibiotic course was plotted against time for patients receiving anti-PD-1 antibody or targeted therapy as a first treatment line. Because every individual living in France is included in the SNDS database until death, there was no loss to follow-up. Statistical significance was defined at an a priori value of .05. Statistical analyses were performed using R v3.6.0 software. All statistical tests were 2-sided.

Results

Patient Characteristics

In the anti-PD-1 antibody cohort ($n = 2605$), 749 (28.6%) patients received antibiotics in the 3 months prior to anti-PD-1 initiation. In the targeted therapy cohort ($n = 1527$), 460 (30.1%) patients received antibiotics in the 3 months prior to targeted therapy initiation. Age, sex, metastatic sites, previous surgery or radiotherapy, and comorbidities were reported for the ICI and targeted therapy cohorts. After overlap weighting, standardized mean differences between patients receiving or not receiving antibiotics were close to zero for all covariates (Table 1; Supplementary Table 2, available online). All the characteristics measured were thus well balanced across groups within the pseudo-populations (32).

Antibiotic Exposure Before First-Line Antimelanoma Treatment

In the anti-PD-1 antibody cohort, 749 patients received 954 antibiotic prescriptions in the 3 months prior to their first-line treatment. In the targeted therapy cohort, there were 583 antibiotic prescriptions for 460 patients. The main antibiotics prescribed were amoxicillin and clavulanate (28.9%), amoxicillin (19.8%), pristinamycin (10.3%), and ofloxacin (4.5%). Primary infections requiring hospitalization were urinary tract (26.3%), respiratory

tract (22.6%), skin and skin-associated structures infections (22.9%), and fever of undetermined cause (16.7%). The proportion of patients receiving an antibiotic prescription each day was estimated in the 2 years before the initiation of the first-line antimelanoma treatment. The incidence of antibiotic prescriptions rose steadily from 12 months before the first-line treatment in both cohorts (Figure 1).

Association Between Antibiotic Use in the 3 Months Prior to Antimelanoma Treatment and Outcome

In the anti-PD-1 antibody cohort, 956 (36.7%) patients had died, and 1602 (61.5%) had discontinued their first treatment line by December 31, 2017. Antibiotic exposure was not associated with shorter OS (wHR = 1.01, 95% CI = 0.88 to 1.17) or TTD (wHR = 1.00, 95% CI = 0.89 to 1.11). Kaplan-Meier curves were superimposed according to antibiotic receipt in the pseudo-populations (Figure 2, A and B).

In the targeted therapy cohort, 701 (45.9%) patients had died, and 1074 (70.3%) had discontinued their first treatment line by December 31, 2017. Antibiotic exposure was not associated with OS (wHR = 1.08, 95% CI = 0.92 to 1.27) or TTD (wHR = 1.04, 95% CI = 0.91 to 1.18) (Figure 2, C and D).

Sensitivity Analyses

As the impact of antibiotic treatment was suspected to be more detrimental in the month prior to ICI initiation, a first sensitivity analysis was performed, narrowing the antibiotic time frame to 1 month. No statistically significant association between antibiotic treatment and OS or TTD was evidenced in either cohort (Figure 3).

As high-impact antibiotics (fluoroquinolones, penicillin associated with β -lactamase inhibitors, and second- and third-generation cephalosporins) induce more profound gut dysbiosis (21-24), a second sensitivity analysis restricted the analysis to these antibiotics. In both the anti-PD-1 antibody and targeted therapy cohorts, no statistically significant association between high-impact antibiotics and OS or TTD was evidenced (Figure 3).

In a third sensitivity analysis, patients hospitalized with a diagnosis of infection were excluded, as antibiotics administered during hospital stays are not recorded in the SNDS database. OS and TTD were not associated with antibiotic treatment after exclusion of these patients in either the anti-PD-1 antibody or the targeted therapy cohort (Figure 3).

Crude hazard ratios (resulting from analyses in the initial nonweighted populations) and weighted hazard ratios (obtained from pseudo-populations) for the main and sensitivity analyses are provided in Supplementary Table 3 (available online).

Discussion

In this population-based study including 749 patients exposed to antibiotics compared with 1856 nonexposed patients, using an overlap weighting method based on a propensity score to balance characteristics of patients between groups, we evidenced that antibiotic use prior to anti-PD-1 antibody for advanced melanoma was not associated with worse outcome, whether for OS or for TTD. Consistent results were observed when the time frame of antibiotic exposure was reduced from 3 to 1 month prior to anti-PD-1 initiation or when exposure was restricted to antibiotics leading to more profound gut dysbiosis.

Table 1. Characteristics of patients receiving anti-PD-1 antibody as a first-line treatment for metastatic melanoma and standardized mean differences according to antibiotic exposure

Characteristic	No. (%)	Standardized mean difference, %	
		In the initial population ^a	In the pseudo-population ^b
Antibiotics			
Antibiotics in the 3 months before initiation of the first-line treatment	749 (28.8)	—	—
Antibiotics in the month before initiation of the first-line treatment	336 (12.9)	—	—
High-impact antibiotics in the 3 months before initiation of the first-line treatment	409 (15.7)	—	—
Age, y			
Mean (SD)	69 (14)	4.5	6.3×10^{-12}
Range	6-98		
Sex			
Male	1508 (57.9)	-3.6	-6.9×10^{-12}
Female	1097 (42.1)	-3.6	-6.9×10^{-12}
Location of metastatic sites			
Brain	422 (16.2)	-11.6	4.9×10^{-12}
Lung	802 (30.8)	3.4	1.1×10^{-11}
Bone	273 (10.5)	9.8	2.1×10^{-11}
Liver	434 (16.7)	1.1	5.4×10^{-12}
Digestive system	242 (9.3)	-5.0	2.6×10^{-12}
Lymph node	1208 (46.4)	8.9	2.0×10^{-11}
Skin	504 (19.3)	-7.2	-7.2×10^{-12}
Mediastinum	24 (0.9)	0.2	3.4×10^{-12}
Urinary tract	133 (5.1)	-0.2	7.9×10^{-12}
Others	217 (8.3)	-5.1	-1.3×10^{-12}
Number of metastatic sites			
Mean (SD)	1.6 (1.4)	-0.2	1.8×10^{-11}
Previous therapies			
Stereotactic radiotherapy	129 (5.0)	-0.7	4.0×10^{-12}
External beam radiotherapy	134 (5.1)	0.6	5.0×10^{-13}
Lymphadenectomy	834 (32.0)	1.1	-4.2×10^{-12}
Surgical resection of distant metastases	309 (11.9)	-3.3	-4.6×10^{-12}
Comorbidities			
Cardiovascular and cerebrovascular disease			
Recent acute ischemic heart disease	29 (1.1)	1.2	3.7×10^{-12}
Chronic ischemic heart disease	235 (9.0)	2.9	7.2×10^{-12}
Recent acute ischemic cerebrovascular disease	28 (1.1)	6.7	9.0×10^{-12}
Recent hemorrhagic stroke	44 (1.7)	-4.0	4.7×10^{-12}
Sequelae or history of cerebrovascular disease	88 (3.4)	3.8	5.1×10^{-12}
Recent acute heart failure	81 (3.1)	3.9	5.1×10^{-12}
Chronic heart failure	113 (4.3)	5.8	1.2×10^{-11}
Cardiac arrhythmia	284 (10.9)	3.2	4.7×10^{-12}
Cardiac valve disease	91 (3.5)	-0.2	1.7×10^{-12}
Recent acute peripheral vascular disease	27 (1.0)	7.3	8.1×10^{-12}
Chronic peripheral vascular disease	181 (6.9)	0.0	-2.9×10^{-12}
Respiratory disease			
Chronic respiratory disease (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease)	298 (11.4)	16.6	2.7×10^{-11}
Metabolic disease			
Diabetes	378 (14.5)	7.5	1.6×10^{-11}
Liver and pancreatic disease			
Mild or moderate liver disease	23 (0.9)	0.8	-5.4×10^{-13}
Severe liver disease	16 (0.6)	-1.5	-5.2×10^{-12}
Pancreatic disease	3 (0.1)	0.7	5.9×10^{-13}
Renal disease			
Chronic renal disease	168 (6.4)	6.5	1.2×10^{-11}
Dialysis	5 (0.2)	2.3	3.6×10^{-12}
Kidney transplant	3 (0.1)	0.7	2.7×10^{-12}
Immunosuppression			
HIV infection	5 (0.2)	2.3	3.6×10^{-12}
Solid organ transplant (except kidney)	1 (0.04)	—	—

(continued)

Table 1. (continued)

Characteristic	No. (%)	Standardized mean difference, %	
		In the initial population ^a	In the pseudo-population ^b
Inflammatory and systemic disease			
Inflammatory bowel disease	11 (0.4)	2.3	4.3 x 10 ⁻¹²
Inflammatory rheumatic disorder or psoriasis requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	22 (0.8)	7.0	8.1 x 10 ⁻¹²
Connective tissue disease requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	11 (0.4)	4.9	5.7 x 10 ⁻¹²
Cancer			
Second cancer (other than melanoma)	410 (15.7)	-4.1	9.0 x 10 ⁻¹³
Neurological disease			
Parkinson disease and extrapyramidal syndromes	34 (1.3)	2.0	3.4 x 10 ⁻¹²
Multiple sclerosis and related disorders	1 (0.04)	—	—
Paralysis	121 (4.6)	-9.1	1.0 x 10 ⁻¹¹
Neuromuscular disease	25 (1.0)	5.1	6.4 x 10 ⁻¹²
Epilepsy	67 (2.6)	-2.7	4.8 x 10 ⁻¹²
Dementia	42 (1.6)	-3.2	-2.7 x 10 ⁻¹²
Mental deficiency	2 (0.1)	—	—
Psychiatric disease			
Hospitalization in a psychiatric hospital	33 (1.3)	0.9	-8.6 x 10 ⁻¹²
Depression and mood disorders	425 (16.3)	9.9	1.7 x 10 ⁻¹¹
Schizophrenia and delusional disorders	55 (2.1)	-9.5	-5.3 x 10 ⁻¹¹
Alcohol abuse	81 (3.1)	-0.3	8.9 x 10 ⁻¹³
Substance abuse	8 (0.3)	5.2	5.1 x 10 ⁻¹²

^aBefore overlap weighting. — = Covariates with zero values (no exposed or unexposed individual) were not included in the calculation of the propensity score.

^bAfter overlap weighting.

Considerable interest has been devoted to the investigation of how concomitant therapies with a potential immunomodulatory effect might interact with ICI among cancer patients. In particular, gut microbes could enhance antitumor immunity through T-cell responses to microbial antigens and cross-reactions with cancer antigens (33,34). In keeping with this hypothesis, antibiotic treatment could decrease ICI efficacy by altering the composition and diversity of the gut microbiota (12,13,35-40). However, there is no consensus on which bacterial species are associated with response to anti-PD-1 antibody (13,37,38). In addition, only a minority of the taxa forming the human gut microbiota are able to colonize mice, which makes extrapolating findings from rodent studies hazardous (41,42). Thus, the link between the gut microbiota and response to ICI still needs to be further understood, and to date, we lack experimental evidence on the issue of whether, how, and for how long induced gut dysbiosis can alter ICI efficacy (42).

In view of the immunological rationale, observational studies have investigated the effect of antibiotic exposure on ICI efficacy among cancer patients. The current body of knowledge derived from observational studies converges toward poorer prognosis among patients exposed to antibiotics in all cancers treated with ICI (5,8-10,15,43,44). The association was often strong, but the data were heterogeneous, mixing different treatment lines, different ICIs, or even different types of cancer within the same studies. Relevant confounders could not be appropriately taken into account in most studies, because of small sample sizes and heterogeneity. For example, patients with certain comorbidities or locations of metastases could be more likely to receive antibiotics, and these data were absent or incomplete. This could also explain why the association between antibiotic exposure and poor prognosis was not related to the

spectrum of the antibiotics used or, therefore, to their impact on the gut microbiota (7,15). To disentangle the causal effect of antibiotic exposure from the confounding effect of patient characteristics, including patient fitness, comorbidities, and evolution of the metastatic disease, is a challenging issue (14,15).

Confounding by indication is hard to fully capture with conventional methods, which inadequately control for prognostic variables (16,45). However, confounding by indication can have a major impact on results. This bias can suggest an association that does not exist or even reverses the direction of an association (16). Regarding our population, we report in Figure 1 the proportion of patients receiving antibiotics, which increased with the approach of first-line antimelanoma treatment. The steady increase in antibiotic use in the months preceding the initiation of the first-line treatment for metastatic melanoma could be in line with the intensification of care related to a symptomatic or complicated cancer. Antibiotic prescription could be associated with the discovery of the metastatic stage (eg, pulmonary infections associated with lung metastases). In particular, a peak in antibiotic prescription was reached in the targeted therapy cohort in the month preceding the initiation of targeted therapy, which could suggest a strong confounding effect, and explain the statistically significantly increased crude hazard ratio for OS in the month prior to initiation in the targeted therapy cohort.

Our study has several strengths. First, although confounding is the alternative explanation for the shorter survival of patients receiving antibiotics in previous observational studies, the propensity score weighting method using overlap weights has been reported to show remarkable performance to avoid this bias (30,46,47). Second, we identified a large number of comorbidities and provided precise information on metastatic locations using

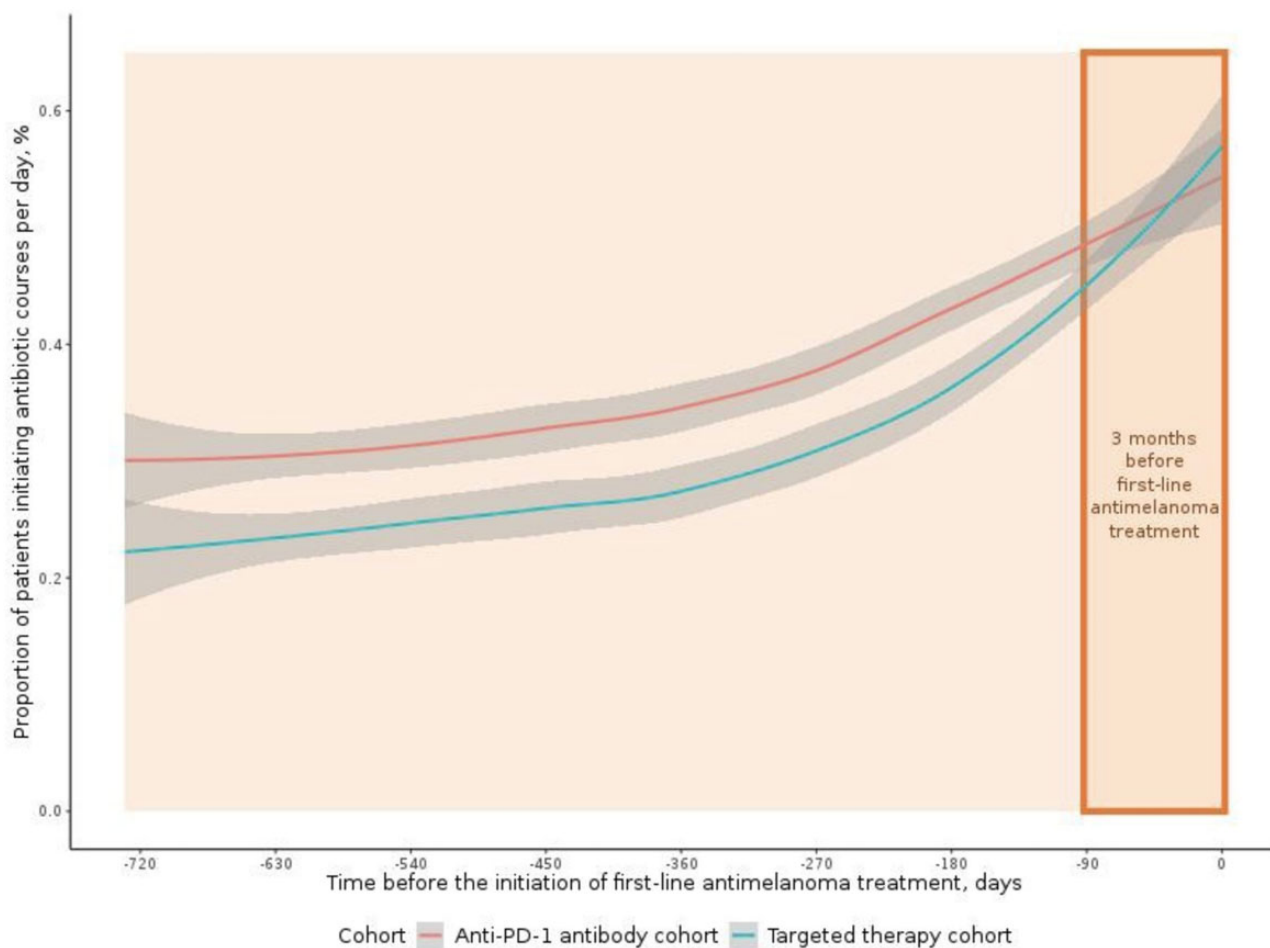


Figure 1. Evolution of antibiotic use according to the progression of melanoma disease over time. The proportion of patients initiating an antibiotic course in the 2 years before the initiation of the first anticancer treatment line is shown for the anti-PD-1 cohort (red line) and the targeted therapy cohort (blue line). The 95% confidence band for the proportion of antibiotic prescriptions is shown in gray. The time frame for antibiotics exposure in the main analysis is circled in orange.

our database, which combines diagnosis-based and medication-based information with considerable historical depth (17,28). These characteristics are relevant confounders in this context, and their identification enabled us to balance prognosis factors across groups. Third, the size of our nationwide database yielded a power of more than 99% to demonstrate the previously suggested association among patients receiving anti-PD-1 antibody (7,44). The number of antibiotic-exposed patients in our study was similar to the number in meta-analyses mixing studies on all cancer types, treatment lines, and antibiotic time frames (6,8-10,43). In addition, the exhaustiveness of the database, with no loss to follow-up, protected from selection and attrition bias. Fourth, as there is no underlying rationale for antibiotics to impact the efficacy of targeted therapy, using the targeted therapy cohort as a negative control was an original and relevant approach to address our question. Fifth, TTD corresponds to the time during which the disease is under control for a given treatment line and was therefore used to reflect the impact of antibiotics on the first antimelanoma treatment, irrespective of subsequent treatment lines.

Our study has limitations. First, prognostic factors like lactate dehydrogenase levels, performance status, or socioeconomic status were lacking in our database and could therefore not be used in the propensity score. Second, we used drug dispensations as a proxy for drug intake, but we could not

ascertain the completion of antibiotic courses. However, even short antibiotic courses could have a prolonged effect on gut microbiota (48,49). Third, antibiotics administered during hospital stays are not recorded in our database. Therefore, in a sensitivity analysis, we excluded patients who had been hospitalized for infection during the time frame of exposure, as they could have been misclassified. In addition, infections requiring hospitalization often correspond to severe infections (50), and patients could have a competing risk of death, which justified excluding them. Fourth, participation in a clinical trial could not be identified in our database, because clinical trials entail no billing to the National Health Insurance. Fifth, strictly speaking, our results apply only to metastatic melanoma, and one could be reluctant to extrapolate to other cancers. However, the 2 hypotheses discussed (antibiotic-induced gut dysbiosis impairing ICI efficacy and confounding by indication) concern general phenomena and should apply across other cancers treated with ICI.

Our results bring a robust contribution to the question of the impact of antibiotics on ICI efficacy and overall prognosis among cancer patients. Unlike previous findings, we show that antibiotic treatment before anti-PD-1 antibody initiation is not associated with decreased efficacy of anti-PD-1 antibody among metastatic melanoma patients. Although some may consider that the jury is still out, we argue that strong and reasonable

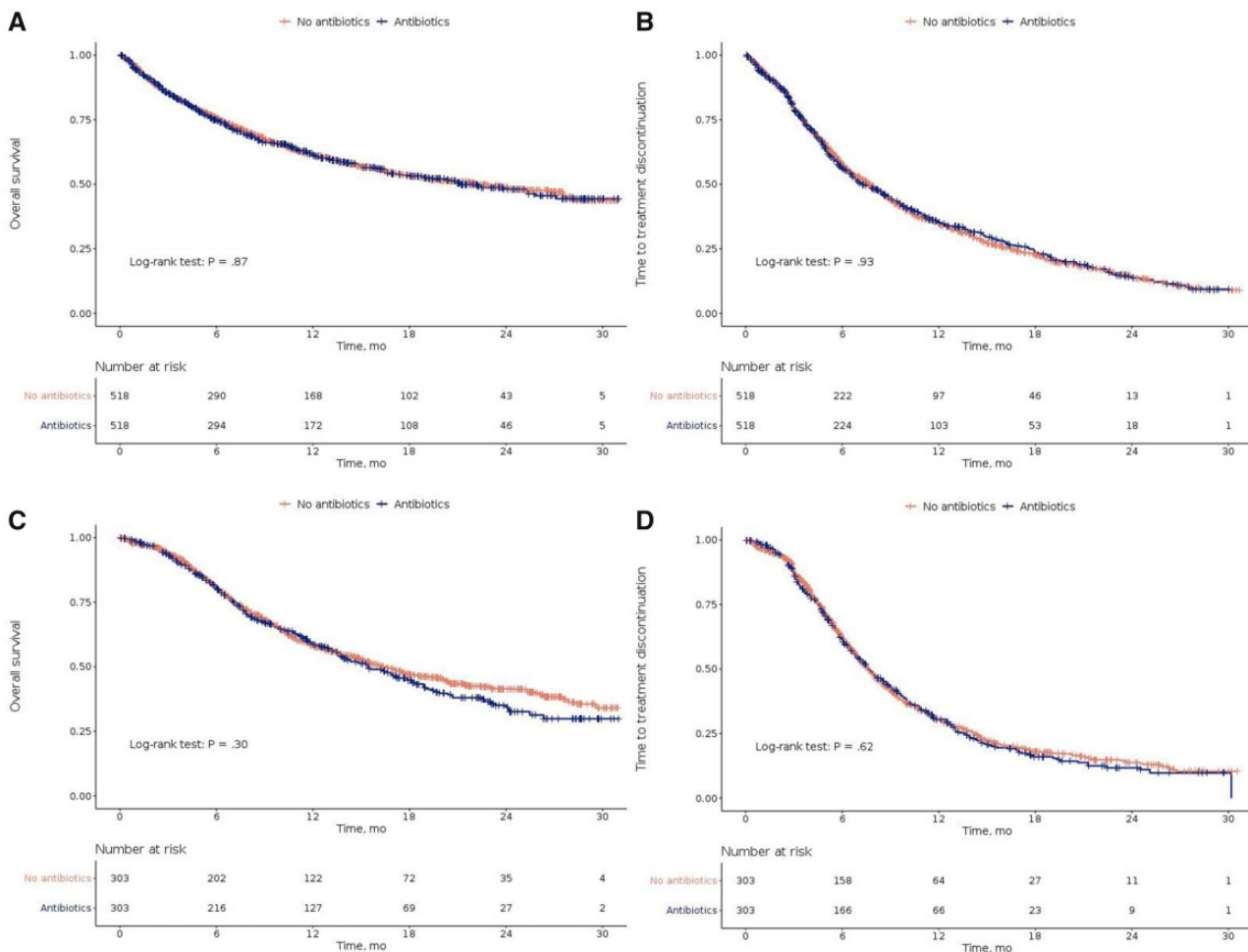


Figure 2. Kaplan-Meier curves for overall survival and time-to-treatment discontinuation according to antibiotic treatment in pseudo-populations of patients receiving anti-PD-1 antibody or targeted therapy as a first-line treatment for metastatic melanoma. Pseudo-populations are obtained using overlap weighting from the initial anti-PD-1 antibody cohort (A and B) and targeted therapy cohort (C and D). Patients receiving antibiotics in the 3 months prior to anti-PD-1 antibody or targeted therapy are compared to nonexposed patients. Overall survival is shown in panels A and C and time-to-treatment discontinuation in panels B and D. Weighted log-rank tests are provided. The numbers of at-risk individuals correspond to fictive weighted individuals. All the study participants from the anti-PD-1 antibody cohort ($n = 2605$) and the targeted therapy cohort ($n = 1527$) were included. All statistical tests were 2-sided.

doubt exists for confounding by indication as the culprit accounting for a so-called antibiotic-induced detrimental effect on ICI efficacy. As a consequence, from a clinical point of view, we suggest that physicians should not delay ICI for patients who have recently received antibiotics on the grounds of a risk of lack of efficacy. In addition, no data exist to substantiate what would be an appropriate and safe time lag. Avoiding delaying immunotherapy is certainly a widely shared attitude in metastatic settings, but it should also be recalled when administering ICI in adjuvant settings.

Funding

This work was supported by the Ligue Contre le Cancer (French Cancer League) (PhD grant to FP).

Notes

Role of the funder: The funding source had no role in the study design, the conduct or the management for the study; in the

collection, analysis, or the interpretation of the data; in the writing of the manuscript; or in the decision to submit the manuscript for publication.

Disclosures: VC reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending congresses from bioMérieux, Menarini, and Pfizer, and personal fees for expertise and conferences from Accelerate Diagnostics, bioMérieux, Correvio, Eumedica, Menarini, and Mylan, outside the submitted work. TL reports personal fees from BMS, MSD, Novartis, and Pierre Fabre Oncology, outside the submitted work. MD reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from BMS, MSD, Novartis, and Pierre Fabre Oncology and personal fees from Sanofi, outside the submitted work. AD reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from Sanofi and UCB Pharma, and personal fees from Sanofi, outside the submitted work. The other authors have no disclosures.

Author contributions: Conceptualization, methodology: FP, PT, MR, VC, DLP, EO, AD; Data curation, investigation, software: FP,

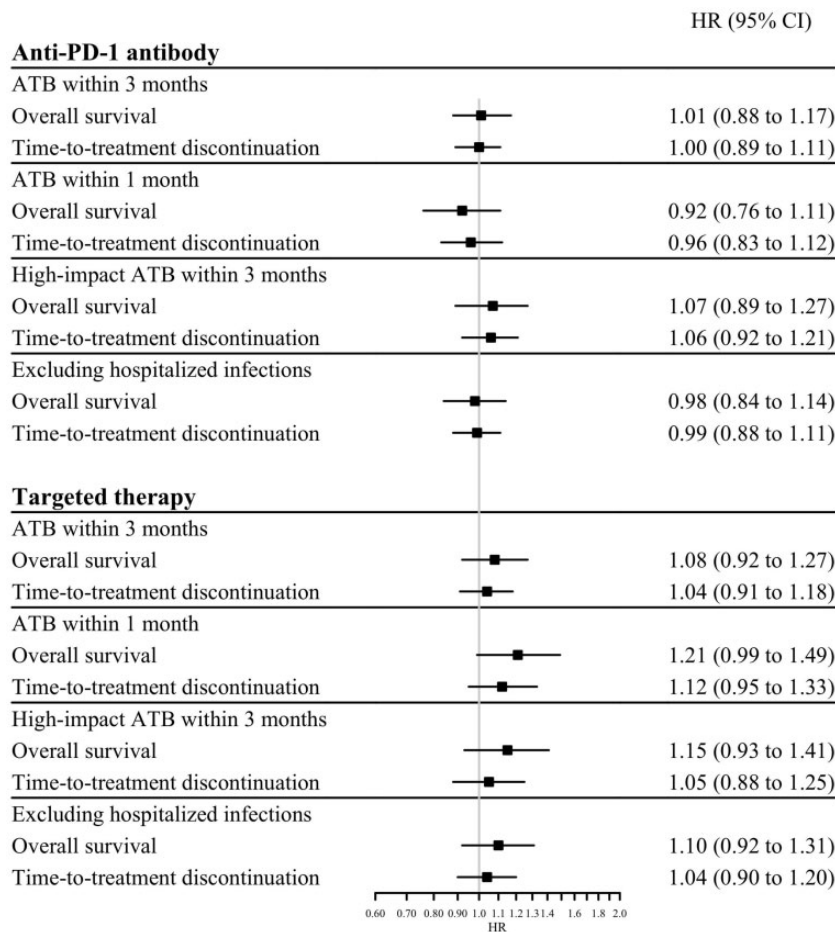


Figure 3. Forest plot summarizing the analyses performed in both cohorts of patients receiving anti-PD-1 antibody or targeted therapy as a first-line treatment for metastatic melanoma. Main analysis investigated the impact of antibiotics in the 3 months prior to antimelanoma treatment on overall survival and time-to-treatment discontinuation. In the first sensitivity analysis, the antibiotic time frame was narrowed to 1 month prior to antimelanoma treatment initiation. In the second sensitivity analysis, antibiotic exposure was restricted to antibiotics having a high impact on the gut microbiota (fluoroquinolones, second- and third-generation cephalosporins, and penicillin associated with β -lactamase inhibitors). In the third sensitivity analysis, patients with infections requiring hospitalization were excluded. The error bars represent the 95% confidence intervals (CIs). ATB = antibiotics; HR = hazard ratio.

SK, FB; Writing—original draft: FP, AD; Writing—review & editing: All authors; Formal analysis: FP, EO; Funding acquisition: FP, EO, AD; Project administration, resources: FP, SK, FB, EO, AD; Validation, supervision: EO, AD; Visualization: FP.

Prior presentation: This work was presented at the Journées Dermatologiques de Paris 2020, December 2, 2020, in Paris, France.

Data Availability

The protocol and the statistical code are available on justified request. Under French law and regulations, databases extracted from the Systeme National des Données de Santé cannot be made available.

References

- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350–1355.
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480–1492.
- Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(9):1239–1251.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(16):1535–1546.
- Rossi G, Pezzuto A, Sini C, et al. Concomitant medications during immune checkpoint blockade in cancer patients: novel insights in this emerging clinical scenario. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;142:26–34.
- Yu Y, Zheng P, Gao L, et al. Effects of antibiotic use on outcomes in cancer patients treated using immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother*. 2021;44(2):76–85.
- Mohiuddin JJ, Chu B, Facciabene A, et al. Association of antibiotic exposure with survival and toxicity in patients with melanoma receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):162–170.
- Petrelli F, Iaculli A, Signorelli D, et al. Survival of patients treated with antibiotics and immunotherapy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(5):1458.
- Wilson BE, Routy B, Nagrial A, Chin VT. The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(3): 343–354.
- Xu H, Xu X, Wang H, Ge W, Cao D. The association between antibiotics use and outcome of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;149: 102909.
- Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1774–1778.

12. Routy B, Chatelier E, Le Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359(6371):91–97.
13. Huang C, Li M, Liu B, et al. Relating gut microbiome and its modulating factors to immunotherapy in solid tumors: a systematic review. *Front Oncol*. 2021;11:642110.
14. Hussain N, Naehm M, Pinato DJ. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(1):55–61.
15. Spakowicz D, Hoyd R, Muniak M, et al. Inferring the role of the microbiome on survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: causal modeling, timing, and classes of concomitant medications. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):383.
16. Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(1):64–74.
17. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017; 65(Suppl 4):S149–S167.
18. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954–962.
19. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al.; for the RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10): e1001885.
20. Poizeau F, Kerbrat S, Happe A, et al. Patients with metastatic melanoma receiving anticancer drugs: changes in overall survival, 2010–2017. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):830–839.e3.
21. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471–489.
22. Yang L, Bajinka O, Jarju PO, Tan Y, Taal AM, Ozdemir G. The varying effects of antibiotics on gut microbiota. *AMB Express*. 2021;11(1):116.
23. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):101–114.
24. Bhalodi AA, van Engelen TSR, Virk HS, Wiersinga WJ. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(Suppl 1): i6–i15.
25. Blumenthal GM, Gong Y, Kehl K, et al. Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol off Oncol*. 2019; 30(5):830–838.
26. DeMets DL, Psaty BM, Fleming TR. When can intermediate outcomes be used as surrogate outcomes? *JAMA*. 2020;323(12):1184–1185.
27. Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), Direction de la stratégie, des études et des statistiques. *Méthodologie Médicale de La Cartographie Des Pathologies et Des Dépenses, Version G8 (Années 2015 à 2019)*. 2019. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021_methode-reperage-pathologies_cartographie_1.pdf. Accessed February 15, 2022.
28. Constantinou P, Tuppin P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Ménager C, Schellevis FG, Pelletier-Fleury N. Two morbidity indices developed in a nationwide population permitted performant outcome-specific severity adjustment. *J Clin Epidemiol*. 2018;103:60–70.
29. Thomas L, Li F, Pencina M. Using propensity score methods to create target populations in observational clinical research. *JAMA*. 2020;323(5):466–467.
30. Milcoch T, Hrnčiarova T, Tuzil J, Zadak J, Marian M, Dolezal T. Propensity score weighting using overlap weights: a new method applied to regorafenib clinical data and a cost-effectiveness analysis. *Value Health*. 2019;22(12): 1370–1377.
31. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting. *JAMA*. 2020;323(23): 2417–2418.
32. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing extreme propensity scores via the overlap weights. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):250–257.
33. Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science*. 2020; 369(6506):936–942.
34. Inamura K. Roles of microbiota in response to cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2020;65:164–175.
35. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371):104–108.
36. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018; 359(6371):97–103.
37. Wind TT, Gacesa R, Vich Vila A, et al. Gut microbial species and metabolic pathways associated with response to treatment with immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2020;30(3):235–246.
38. Pierrard J, Seront E. Impact of the gut microbiome on immune checkpoint inhibitor efficacy - a systematic review. *Curr Oncol*. 2019;26(6):395–403.
39. Hakozi T, Richard C, Elkrief A, et al. The gut microbiome associates with immune checkpoint inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(10):1243–1250.
40. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021;371(6529):602–609.
41. Zhang L, Bahl MI, Roager HM, et al. Environmental spread of microbes impacts the development of metabolic phenotypes in mice transplanted with microbial communities from humans. *ISME J*. 2017;11(3):676–690.
42. Walter J, Armet AM, Finlay BB, Shanahan F. Establishing or exaggerating causality for the gut microbiome: lessons from human microbiota-associated rodents. *Cell*. 2020;180(2):221–232.
43. Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;106:142–154.
44. Wu Q, Liu J, Wu S, Xie X. The impact of antibiotics on efficacy of immune checkpoint inhibitors in malignancies: a study based on 44 cohorts. *Int Immunopharmacol*. 2021;92:107303.
45. Greenland S, Neutra R. Control of confounding in the assessment of medical technology. *Int J Epidemiol*. 1980;9(4):361–367.
46. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011; 46(3):399–424.
47. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JA. Structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004;15(5):615–625.
48. Abeles SR, Jones MB, Santiago-Rodríguez TM, et al. Microbial diversity in individuals and their household contacts following typical antibiotic courses. *Microbiome*. 2016;4(1):39.
49. Elvers KT, Wilson VJ, Hammond A, et al. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(9):e035677.
50. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(7):785–789.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Identification of covariates using hospital discharge diagnoses and long-term disease (LTD) diagnoses

Characteristics	Hospital discharge diagnoses and LTD diagnoses (ICD-10 codes) ^a Dispensed drugs (ATC codes) ^b Medical or surgical procedures ^c
Location of metastatic sites	
Brain	diagnosis: C793 C794
Lung	diagnosis: C780 C782 C783
Bone	diagnosis: C795
Liver	diagnosis: C787
Digestive system	diagnosis: C784 C785 C786 C788
Lymph node	diagnosis: C77 R590
Skin	diagnosis: C792
Mediastinum	diagnosis: C781
Urinary tract	diagnosis: C790 C791 C797
Others	diagnosis: C796 C798 C80.X except C80+0
Previous therapies	
Stereotactic radiotherapy	medical procedure - stereotactic radiotherapy
External beam radiotherapy	medical procedure - external beam radiotherapy
Lymphadenectomy	surgical procedure - lymphadenectomy
Surgical resection of distant metastases	surgical procedure - tumor resection in any organ except cutaneous or subcutaneous location
Comorbidities	
Cardiovascular and cerebrovascular disease	
Acute ischemic heart disease ^d	diagnosis: I200 I200+0 I201 I21-I24
Chronic ischemic heart disease ^e	diagnosis: I200 I200+0 I201 I21-I24 I208 I209 I25
Acute ischemic cerebrovascular disease ^d	diagnosis: I63 I64
Hemorrhagic stroke ^d	diagnosis: I61 I62
Sequelae or history of cerebrovascular disease ^e	diagnosis: I61-I64 I67 I69
Acute heart failure ^d	diagnosis: I110 I130 I132 I139 I50 K761 J81
Chronic heart failure ^e	diagnosis: I110 I130-I132 I139 I42 I43 I50 K761 J81 Q20-Q24
Cardiac arrhythmia	diagnosis: I471 I48
Cardiac valve disease	diagnosis: I05-I08 I34-I39 T820 T826 Z952-54
Acute peripheral vascular disease ^d	diagnosis: I710 I711 I713 I715 I718 I74 K550 or medical procedure of revascularization
Chronic peripheral vascular disease ^e	diagnosis: I70 I710-I716 I718 I719 I72 I731 I739 I74 I771-772 I775-779 I79 K550 K551 K558-559 Z958-959 I65 or medical procedure – revascularization

Respiratory disease	
Chronic respiratory disease (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease)	diagnosis: E84 I270 I27.9X.001 I28 G473 J41-47 J60-67 J684 J700 J701 J703 J841 J848 J982-983 or drug: R03AC12 R03AC13 R03AC18 R03AC19 R03AK06 R03AK07 R03AK08 R03AK09 R03AK10 R03AK11 R03AK12 R03AL R03BB
Metabolic disease	
Diabetes	diagnosis: E10-E14 G590, G730 G990 H280 H360 I792 M142 M146 N083 or drug: A10 except A10BX06
Liver and pancreatic disease	
Mild or moderate liver disease	diagnosis: B18 B942 K700-703 K709 K713-715 K717 K73 K74 or drug: J05AB04 J05AE11 J05AE12 J05AE14 J05AF05 J05AF07 J05AF08 J05AF09 J05AF10 J05AF11 J05AX14 J05AX15 J05AX16 J05AX65 J05AX67 L03AB09 L03AB10 L03AB11
Severe liver disease	diagnosis: I85 I864 I982 K704 K711 K721 K729 K762 K766-767
Pancreatic disease	diagnosis : K860 K861 K861+0 K861+8 K863 T86.8.1
Renal disease	
Chronic renal disease	diagnosis: I12 I13 N01 N03-05 N07 N081-085 N11 N161-168 N17 N183-189 N19 N250 N26 Q611-613 Q618-619
Dialysis ^d	diagnosis: Z49 Z992 or specific cost coding for dialysis or medical procedure – dialysis
Kidney transplant ^f	diagnosis: Z940 T861 or diagnosis-related-group for kidney transplant or surgical procedure - kidney transplant
Immunosuppression	
HIV infection	diagnosis: B20-B24 B24+0+1+9 F024 Z21 or drug: J05AF01 J05AF02 J05AF03 J05AF04 J05AF06 J05AF13 J05AG01 J05AG03 J05AG04 J05AG05 J05AR01 J05AR02 J05AR04 J05AE01 J05AE02 J05AE03 J05AE04 J05AE05 J05AE07 J05AE08 J05AE09 J05AE10 J05AR10 J05AR06 J05AR08 J05AR09 J05AR13 J05AR18 J05AX07 J05AX08 J05AX09 J05AX12
Solid organ transplant (except kidney) ^f	diagnosis: Z941-944 Z9481-9482 T862-864 or diagnosis-related-group for organ transplant or surgical procedure - organ transplant
Inflammatory and systemic disease	
Inflammatory bowel disease	diagnosis: K50-51 M074-075
Inflammatory rheumatic disorder or psoriasis requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	diagnosis: L40 M05-09 M120 M123 M45 M460-461 M468-469 M797 and drug: oral formulation of corticosteroid or L04AA06 L04AA13 L04AA24 L04AA23 L04AA26 L04AA29 L04AA32 L04AA33 L04AA37 L04AB L04AC05 L04AC07 L04AC10 L04AC12 L04AC13 L04AC16 L04AD01 L04AX01 L04AX02 L04AX03 L01AA01 A07EC01
Connective tissue disease requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	diagnosis: L942-944 M300-302 M308 M313-319 M32-34 M350-353 M359 M360 and drug: oral formulation of corticosteroid or L04AA06 L04AA13 L04AA24 L04AA23 L04AA26 L04AA29 L04AA32 L04AA33 L04AA37 L04AB L04AC05 L04AC07 L04AC10 L04AC12 L04AC13 L04AC16 L04AD01 L04AX01 L04AX02 L04AX03 L01AA01 A07EC01
Cancer	
Second cancer (other than melanoma)	diagnosis: Cxx except C43-44 C77-79 B21
Neurological disease	
Parkinson's disease and extrapyramidal syndromes	diagnosis: F023 G20 G213-219 G22 G23 G258-259 G26

	or drug: N04BA02 N04BA03 N04BC02 N04BD01 N04BD02 N04BX01 N04BX02 or certain formulations of bromocriptine, lisuride, apomorphine, pirobedil, ropinirole, rotigotine
Multiple sclerosis and related disorders	diagnosis: G35 G360 G368-369 G370-371 G373-379 or drug: L03AB07 L03AB08 L03AB13 L03AX13 L04AA27 L04AA31 N07XX09
Paralysis	diagnosis: G041 G114 G80-G83
Neuromuscular disease	diagnosis: G60 G62 G631-638 G70-G72 G730-733 G735-737
Epilepsy	diagnosis: G40 G41 or drug: N03AA02 N03AA03 N03AF03 N03AF04 N03AD01 N03AD03 N03AX03 N03AX07 N03AX10 N03AX13 N03AX14 N03AX15 N03AX17 N03AX18 N03AX21 N03AX22 N03AB05 N03AG04 N03AG05 N03AG06
Dementia	diagnosis: F00-F01 F020-F022 F028 F03 F051 G30 G310 G311
Mental deficiency	diagnosis: F70-F73 F78 F79 F840-844 F848-849
Psychiatric disease	
Depression and mood disorders	diagnosis: F30-F34, F38-F48 or drug: N06A N05AN01 N03AG02 or certain formulations of valproic acid
Schizophrenia and delusional disorders	diagnosis: F20-F25 F28-F29 or drug: N05A except N05AN01 N05AL06 N05AA07
Alcohol abuse	diagnosis: E24 E512 F10 K70 T510 T519 G312 G621 G721 I426 K292 K860 Z502 Z714 Z721
Substance abuse	diagnosis: F11-F16 F18-F19 Z503 Z715 Z722 or drug: N07BB01 N07BB03 N07BB04

^a Long-term disease (LTD) diagnoses and hospitalization discharge diagnoses (main, related or associated diagnosis) were sought in the 4 years prior to the initiation of the anti-melanoma treatment for comorbidities, and in the year prior to the initiation of the anti-melanoma treatment for metastatic sites.

^b Dispensed drugs were sought in the year prior to the initiation of the anti-melanoma treatment (at least 3 dispensations), in the 4 years prior to initiation for immunosuppressive and immunomodulating agents (at least 1 dispensation), except for oral corticosteroids (at least 3 dispensations in the year).

^c Medical or surgical procedures were sought in the 4 years prior to the initiation of the anti-melanoma treatment for comorbidities, and in the year prior to the antibiotic timeframe for previous therapies.

^d in the year prior to the initiation of the anti-melanoma treatment

^e algorithm subject to a hierarchical rule, as follows: acute > chronic or sequelae

^f information was screened for until 2009.

Supplementary Table 2. Characteristics of patients receiving targeted therapy as a first-line treatment for metastatic melanoma and standardized mean differences according to antibiotic exposure

Characteristics	No. (%)	Standardized mean difference, % ^a	
		STD in the initial population	STD in the pseudo-population
Antibiotics			
Antibiotics in the 3 months before initiation of the first-line treatment	460 (30.1)	-	-
Antibiotics in the month before initiation of the first-line treatment	225 (14.7)	-	-
High-impact antibiotics in the 3 months before initiation of the first-line treatment ^a	233 (15.3)	-	-
Age, years			
Mean (SD)	60 (15)	-1.1	-1.1E-11
Range	18-95		
Sex			
Male	863 (56.5)	13.1	4.7E-12
Female	664 (43.5)	13.1	4.7E-12
Location of metastatic sites^b			
Brain	320 (21.0)	-7.3	1.6E-11
Lung	418 (27.4)	11.1	5.6E-12
Bone	236 (15.5)	6.7	-7.3E-12
Liver	285 (18.7)	16.5	2.9E-12
Digestive system	176 (11.5)	8.6	1.2E-11
Lymph node	628 (41.1)	27.1	-6.8E-12
Skin	234 (15.3)	13.9	5.9E-12
Mediastinum	23 (1.5)	7.4	4.5E-12
Urinary tract	83 (5.4)	-5.6	-8.8E-12
Others	137 (9.0)	4.0	-1.7E-12
Number of metastatic sites^b			
Mean (SD)	1.7 (1.7)	19.4	5.0E-12
Previous therapies^c			
Stereotactic radiotherapy	71 (4.6)	-2.9	3.7E-12
External beam radiotherapy	104 (6.8)	7.1	5.7E-12
Lymphadenectomy	552 (36.1)	4.7	-3.0E-11
Surgical resection of distant metastases	139 (9.1)	3.4	6.8E-12
Comorbidities^d			
Cardiovascular and cerebrovascular disease			
Recent acute ischemic heart disease ^c	13 (0.9)	3.5	-4.1E-11
Chronic ischemic heart disease	71 (4.6)	-0.6	7.2E-12
Recent acute ischemic cerebrovascular disease ^c	10 (0.7)	3.6	2.8E-12
Recent hemorrhagic stroke ^c	35 (2.3)	4.9	5.3E-12
Sequelae or history of cerebrovascular disease	31 (2.0)	1.4	4.8E-12
Recent acute heart failure ^c	21 (1.4)	6.8	-1.5E-11

Chronic heart failure	40 (2.6)	5.6	-8.2E-12
Cardiac arrhythmia	100 (6.5)	3.6	9.1E-12
Cardiac valve disease	33 (2.2)	-6.6	-1.3E-11
Recent acute peripheral vascular disease ^c	13 (0.9)	3.5	3.2E-12
Chronic peripheral vascular disease	55 (3.6)	7.1	-1.3E-11
Respiratory disease			
Chronic respiratory disease (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease)	142 (9.3)	11.7	-3.0E-11
Metabolic disease			
Diabetes	160 (10.5)	1.8	-1.8E-11
Liver and pancreatic disease			
Mild or moderate liver disease	13 (0.9)	0.3	3.0E-12
Severe liver disease	11 (0.7)	5.8	3.2E-12
Pancreatic disease	1 (0.1)	-	-
Renal disease			
Chronic renal disease	67 (4.4)	8.5	7.7E-12
Dialysis ^c	2 (0.1)	3.1	1.3E-12
Kidney transplant ^c	1 (0.1)	-	-
Immunosuppression			
HIV infection	2 (0.1)	-	-
Solid organ transplant (except kidney) ^c	1 (0.1)	-	-
Inflammatory and systemic disease			
Inflammatory bowel disease	6 (0.4)	5.4	-7.9E-11
Inflammatory rheumatic disorder or psoriasis requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	12 (0.8)	-10.3	-6.5E-10
Connective tissue disease requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	6 (0.4)	5.4	-1.1E-10
Cancer			
Second cancer (other than melanoma)	160 (10.5)	3.8	1.2E-11
Neurological disease			
Parkinson's disease and extrapyramidal syndromes	17 (1.1)	5.3	3.8E-12
Multiple sclerosis and related disorders	4 (0.3)	-	-
Paralysis	84 (5.5)	-8.9	7.2E-12
Neuromuscular disease	17 (1.1)	2.5	-3.2E-11
Epilepsy	59 (3.9)	-6.3	6.0E-12
Dementia	13 (0.9)	-3.2	2.8E-12
Mental deficiency	3 (0.2)	0.7	1.7E-12
Psychiatric disease			
Hospitalization in a psychiatric hospital	26 (1.7)	-12.8	-2.7E-12
Depression and mood disorders	250 (16.4)	8.0	-7.5E-12
Schizophrenia and delusional disorders	44 (2.9)	6.7	5.7E-12
Alcohol abuse	70 (4.6)	-4.7	-5.0E-12
Substance abuse	10 (0.7)	0.0	2.7E-12

^a Standardized mean differences (STD) are provided for the initial populations (before overlap weighting), and for the pseudo-populations (after overlap weighting).

- : covariates with zero values (no exposed or unexposed individual) were not included in the calculation of the propensity score

Supplementary Table 3. Crude and weighted hazard ratios estimating the association between antibiotic use and the outcome following anti-melanoma treatment

Analyses	Anti-PD-1 antibody cohort		Targeted therapy cohort	
	Crude HR (95%CI)	Weighted HR (95%CI)	Crude HR (95%CI)	Weighted HR (95%CI)
Antibiotic use in the 3 months before initiation of the first-line treatment				
Overall survival	1.01 (0.88-1.16)	1.01 (0.88-1.17)	1.14 (0.98-1.34)	1.08 (0.92-1.27)
Time-to-treatment discontinuation	1.00 (0.90-1.11)	1.00 (0.89-1.11)	1.07 (0.94-1.22)	1.04 (0.91-1.18)
Antibiotic use in the month before initiation of the first-line treatment				
Overall survival	0.97 (0.80-1.17)	0.92 (0.76-1.11)	1.31 (1.08-1.59)	1.21 (0.99-1.49)
Time-to-treatment discontinuation	1.00 (0.87-1.16)	0.96 (0.83-1.12)	1.16 (0.99-1.37)	1.12 (0.95-1.33)
High-impact antibiotics ^a				
Overall survival	1.09 (0.92-1.29)	1.07 (0.89-1.27)	1.23 (1.01-1.50)	1.15 (0.93-1.41)
Time-to-treatment discontinuation	1.08 (0.94-1.23)	1.06 (0.92-1.21)	1.10 (0.93-1.30)	1.05 (0.88-1.25)
Excluding patients with infection requiring hospitalization				
Overall survival	0.98 (0.84-1.14)	0.98 (0.84-1.14)	1.15 (0.97-1.36)	1.10 (0.92-1.31)
Time-to-treatment discontinuation	0.99 (0.88-1.11)	0.99 (0.88-1.11)	1.06 (0.92-1.22)	1.04 (0.90-1.20)

^a including second- and third-generation cephalosporins, penicillins associated with β -lactamase inhibitors and fluoroquinolones. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Letter to the Editor

The timing of antibiotic therapy and its impact on immunotherapy efficacy*

To the Editor,

We read with interest the meta-analysis by Tsikala-Vafea *et al.* on whether antibiotic courses are associated with poorer clinical outcomes among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) (Tsikala-Vafea *et al.*, 2021). Based on the hypothesis of antibiotic-induced gut dysbiosis, which could decrease ICI efficacy, this challenging question has a practical impact on patient care. The timing of the antibiotic course is of great importance, and in Figure 7 the authors present a subgroup analysis according to whether the antibiotic course was administered “within 1 month” or “> 1 month” before ICI initiation. These results are commented on in the Discussion, presented in the Abstract, and mentioned in the Highlights on the article webpage. It seems to us, however, that one study accounting for 18% of the “> 1 month” subgroup (Pinato *et al.*, 2019) should in fact belong to the “within 1 month” subgroup. If the authors confirm this misclassification, we would be interested to see if reclassifying this important study changes the final results and their interpretation.

Along with this re-analysis, we would also like to suggest that the antibiotic timeframes should be checked for consistency because the antibiotic timeframe associated with disease progression in the Abstract seems to contradict the one pointed to in the Highlights section.

Funding

None.

Conflict of interest

Alain Dupuy reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from Sanofi, and personal fees from Sanofi and Leo Pharma, outside the submitted work.

Ethical approval

Approval was not required.

References

- Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, *et al.* Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1774–8.
- Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;106:142–54.

Florence Poizeau, Alain Dupuy*
Univ Rennes, CHU Rennes, EA 7449 [Pharmacoepidemiology and Health Services Research] REPERES, F 35043 Rennes, France
Department of Dermatology, CHU Rennes, Rennes, France

*Corresponding author: Department of Dermatology, CHU Rennes, 2 rue Henri le Guilloux 35000 Rennes, France.
E-mail address: alain.dupuy@chu-rennes.fr (A. Dupuy)

* Commenting on: Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, Khan H, Farmakiotis D. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 May

Étude 3. Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons et de thérapie ciblée : impact sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie des patients atteints de mélanome métastatique

A. Présentation de l'étude

Les IPP sont la troisième classe médicamenteuse la plus prescrite en France (données Open Médic), et sont fréquemment utilisés chez les patients atteints de cancer. On sait pourtant qu'en augmentant le pH gastrique, ils pourraient perturber l'absorption de nombreux médicaments administrés par voie orale. Une diminution de l'efficacité anti-tumorale de plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase a été suggérée dans des études de pharmacocinétique et en vie réelle. Peu de données ont été publiées concernant les thérapies ciblées anti-BRAF/anti-MEK utilisées dans le mélanome. De plus, les anti-BRAF et les IPP sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Si l'affinité des anti-BRAF est inférieure à celle des IPP pour le CYP3A4, la concentration en anti-BRAF sera augmentée, ce qui pourrait entraîner une plus forte toxicité.

Les données de pharmacocinétique concernant une potentielle interaction médicamenteuse entre les anti-BRAF/anti-MEK et les IPP sont insuffisantes, et les études en vie réelle discordantes (Balakirouchenane et al., 2020; Knapen et al., 2018; Lewis et al., 2019; Uchiyama et al., 2021). Par précaution, la Food and Drug Administration (FDA) et l'ESMO recommandent d'éviter la prise d'IPP en cas de traitement par l'anti-BRAF dabrafénib, ce qui est pourtant fréquent en pratique (ESMO; FDA). Identifier un éventuel risque lié à cette co-médication est donc indispensable.

Les questions de recherche sont rappelées :

- Quelle proportion de patients traités par thérapie ciblée pour un mélanome métastatique reçoit des IPP ? Quel est leur profil, notamment leurs comorbidités ?
- En contrôlant le biais d'indication, quel effet a la prise concomitante d'IPP et de thérapie ciblée sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie ?
- Y-a-t-il un risque spécifique au dabrafénib ?
- Y-a-t-il un risque d'arrêt précoce de traitement par thérapie ciblée avec les IPP ayant une plus forte affinité pour le CYP3A4 ?

B. Choix méthodologiques

1. Mesure de l'exposition médicamenteuse

La co-administration d'IPP et de thérapie ciblée était définie par la présence d'au moins 2 délivrances d'IPP entre 1 mois avant et 3 mois après l'initiation de la thérapie ciblée. Les patients avec une seule délivrance d'IPP dans cette fenêtre étaient exclus afin d'éviter les erreurs de classement. Les patients du groupe exposé (au moins 2 délivrances d'IPP) étaient donc comparés aux patients non-exposés (aucune délivrance d'IPP).

Le temps de suivi depuis l'initiation de la thérapie ciblée jusqu'à la deuxième délivrance d'IPP est un temps dit « immortel » pour le groupe exposé (si le patient meurt dans cet intervalle, il sera considéré comme étant non-exposé ou exclu, selon qu'il ait reçu 0 ou 1 délivrance d'IPP), ce qui surestime la survie des patients du groupe exposé. Pour éviter ce biais d'immortalité, nous avons choisi la méthode du landmark avec un temps de landmark fixé à 3 mois (fin de la fenêtre d'exposition). Comme expliqué dans l'introduction (Partie 3 – I.B.1.a p.37), les patients ayant fait l'événement en amont du temps de landmark ne contribuent plus à l'analyse, ce qui modifie la population à laquelle les résultats de l'étude pourront être généralisés. Ainsi, la question de l'étude n'était plus : « est-ce que les patients exposés aux IPP ont un traitement plus court par thérapie ciblée et une survie plus faible ? ». La question devenait « parmi les patients ayant reçu au moins 3 mois de thérapie ciblée, est-ce que la prise concomitante d'IPP diminue la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie ? » Dans cette étude, exclure les interruptions de traitement et les décès précoces est un avantage, car une interruption de traitement par thérapie ciblée avant 3 mois serait plus probablement secondaire à la toxicité du traitement qu'à la progression du mélanome, et un décès avant 3 mois surviendrait chez un patient pour lequel le diagnostic du stade métastatique s'est fait dans des circonstances de pronostic particulièrement mauvais, sur lequel l'impact de la thérapie ciblée est difficile à appréhender. Une autre méthode possible pour éviter le biais d'immortalité aurait été d'utiliser un modèle de Cox avec exposition dépendante du temps. Nous n'avons pas retenu cette solution. En effet, les IPP sont souvent prescrits à visée symptomatique (toux nocturne, douleur rétrosternale...), bien au-delà de son indication officielle (l'ulcère gastro-duodéal). Le moment de la prescription est donc rarement aléatoire, et difficile à démêler d'une évolution défavorable du mélanome métastatique. Bien que les localisations métastatiques soient renseignées dans le SNDS, le moment précis de leur survenue ainsi que les symptômes cliniques ne le sont pas. Le biais d'indication n'aurait donc pas pu être pris en compte dans l'analyse par un ajustement sur les facteurs de confusion dépendants du temps.

Pour prendre en compte un changement d'exposition aux IPP au cours du suivi, nous avons à la fois mesuré l'effet per protocole (PP) (effet « on-treatment ») et l'effet en intention de traiter (ITT) (effet « as-started »). Pour mesurer l'effet PP, le suivi était censuré à la première délivrance d'IPP dans le

groupe non-exposé, et à la fin de l'exposition aux IPP dans le groupe exposé. La durée de l'exposition aux IPP était définie par :

nombre de boîtes × nombre de comprimés par boîte × 2 + durée d'hospitalisation.

L'ajout de la période d'hospitalisation avait pour but d'éviter un biais de temps non mesurable, car les prises d'IPP ne sont pas renseignées pendant les hospitalisations, et les hospitalisations peuvent être prolongées avant le décès, ce qui pourrait amener à censurer à tort les patients du groupe exposé avant leur décès. C'est aussi une utilisation de la méthode d'imputation pour données manquantes « last value carried forward » (LVCF). Cela correspond bien à la pratique clinique, puisque les traitements prescrits au domicile du patient sont en général reconduits à l'entrée à l'hôpital. Quant au × 2, il prend en compte la prise discontinuée fréquente des IPP.

2. Choix des critères de jugement

Les critères de jugement utilisés étaient, comme pour la deuxième étude, la survie globale et la durée de traitement. À nouveau, utiliser un critère intermédiaire était indispensable, car la recherche d'une interaction médicamenteuse entre les IPP et les thérapies ciblées implique une mesure directe de l'efficacité de la thérapie ciblée ne prenant pas en compte les lignes de traitement suivantes.

La progression du cancer n'est pas la seule cause de l'arrêt des thérapies ciblées. Cependant, les arrêts pour toxicité ne concerneraient que 7 à 17% des patients (Heinzerling et al., 2019), et les arrêts en cas de réponse prolongée ne sont pas autorisés (risque d'induction de résistances).

Dans le SNDS, toutes les délivrances de thérapie ciblée et les décès sont renseignés avec la date précise, ce qui permet une mesure fiable des critères de jugement choisis.

3. Identification des comorbidités

Les algorithmes d'identification des comorbidités développés pour la deuxième étude ont été réutilisés. Deux marqueurs généraux de polyopathie appliqués à la fenêtre d'exposition de l'étude ont été ajoutés : le nombre total de boîtes de médicaments délivrés (tous médicaments confondus), et le nombre total de jours d'hospitalisation. Ils ont l'avantage de prendre en compte à la fois le nombre de comorbidités, leur sévérité (par exemple, une hypertension artérielle nécessitant une trithérapie est comptabilisée plus lourdement que si elle est équilibrée par une monothérapie), ainsi que l'état général du patient (traitements symptomatiques...). Ces marqueurs ne sont pas spécifiques d'une pathologie, mais complètent l'identification des pathologies identifiées individuellement par les algorithmes.

4. Prise en compte du biais d'indication

Pour contrôler le biais d'indication, la méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension a été choisie. La mesure de l'ATO était adaptée à l'estimation de l'effet des IPP, puisque ces

médicaments ne sont pas réservés à une population particulière, et l'ATO limite l'impact des patients ayant des scores extrêmes.

Pour cette étude, il n'était pas possible de considérer les patients recevant un anti-PD-1 comme contrôle négatif, car il y a un rationnel immunologique sous-tendant une moins bonne efficacité des anti-PD-1 en cas d'utilisation concomitante d'IPP en raison de la dysbiose intestinale induite par les IPP (Rossi et al., 2019). Les analyses ont donc été conduites uniquement chez les patients traités par thérapie ciblée en première ligne.

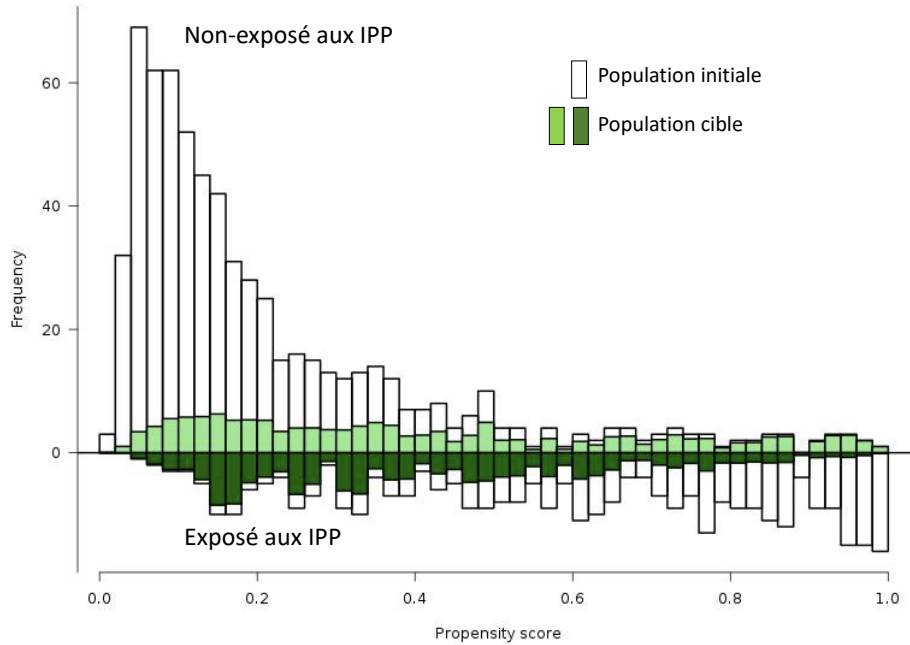
C. Principaux résultats

1. Population initiale et population cible

La population cible était créée par la méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension. Le score de propension correspond dans cette étude à la probabilité de recevoir des IPP (l'ensemble de la population recevant par ailleurs une thérapie ciblée en première ligne de traitement du mélanome métastatique).

L'histogramme en miroir était utilisé pour évaluer l'amplitude du chevauchement entre les patients exposés ou non aux antibiotiques, et comparer la distribution du score de propension dans la population initiale et la population cible (Figure 28). Le support commun était important entre les patients exposés ou non aux IPP. En revanche, la distribution du score de propension était très différente entre les 2 groupes en population initiale (scores de propension faibles en moyenne pour le groupe non-exposé et élevés pour le groupe exposé), ce qui suggère un biais d'indication important.

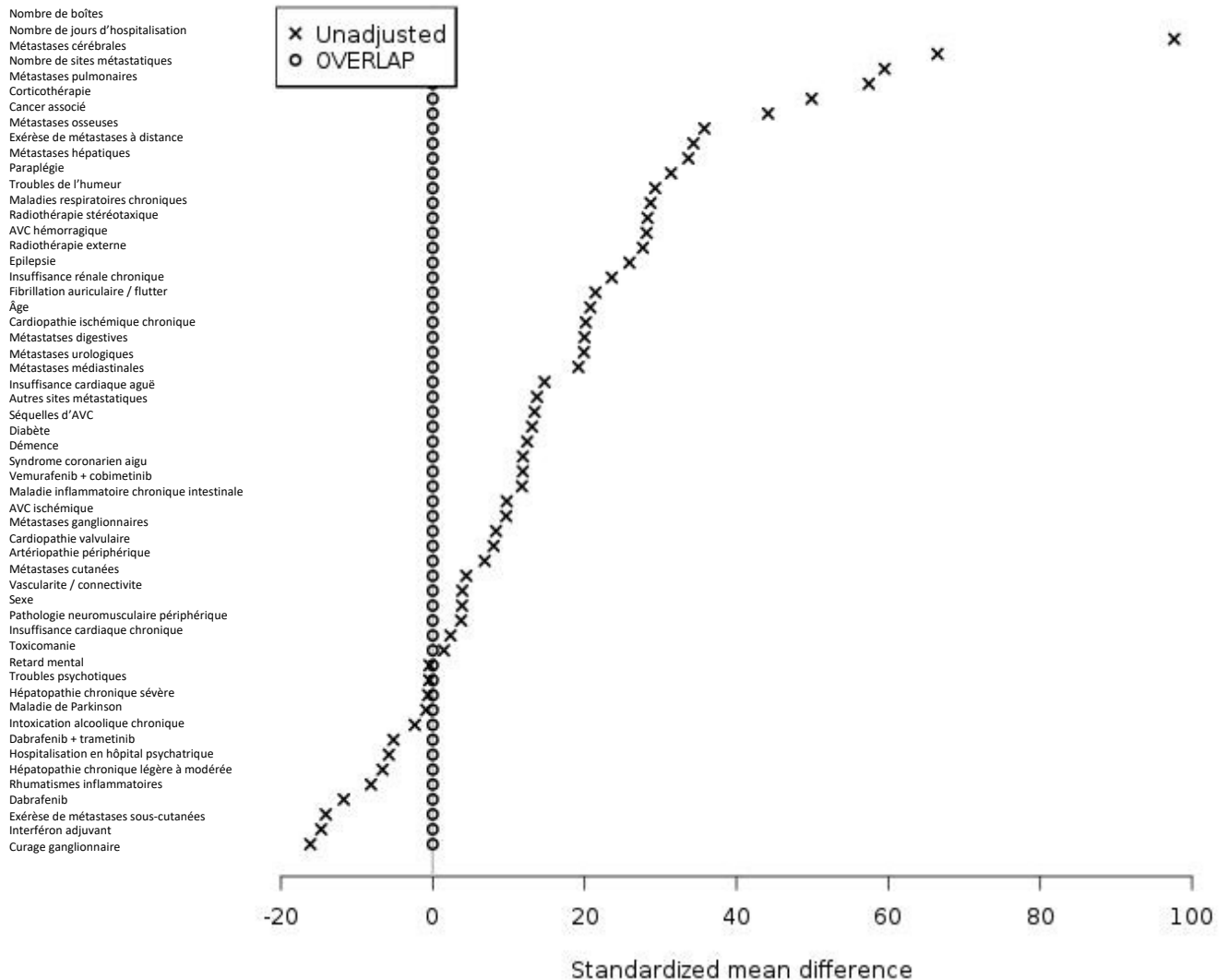
Figure 28. Histogramme en miroir comparant la distribution des scores de propension dans la population initiale et la population cible
 La population initiale figure en blanc, la population cible en vert. Les patients exposés (en bas) ou non (en haut) aux IPP durant leur traitement par thérapie ciblée ont des scores très différents en population initiale, rendus semblables en population cible.



Les différences moyennes standardisées étaient calculées pour les variables incluses dans le score de propension. Elles étaient supérieures à 10% pour la majorité des variables dans la population initiale. On observe notamment que les deux marqueurs généraux de polypathologie (nombre de boîtes de médicaments délivrés et nombre de jours d'hospitalisation) ont les différences moyennes standardisées les plus élevées (98% et 67% respectivement) (Figure 29).

Dans la population cible, les différences standardisées étaient nulles, et la distribution du score de propension était similaire entre les groupes exposé et non-exposé (Figures 28 et 29).

Figure 29. Différences moyennes standardisées entre les patients exposés ou non aux IPP durant leur première ligne de traitement par thérapie ciblée pour un mélanome métastatique. Les calculs effectués dans la population initiale sont indiqués par des croix. Les calculs effectués dans la population cible obtenue par overlap weighting sont indiqués par des ronds. L'ensemble des variables utilisées dans le score de propensity (caractéristiques initiales des patients) est représenté dans le love plot.



Les caractéristiques de la population initiale et de la population cible en fonction de l'exposition aux IPP étaient présentées en *Table 1* de l'article.

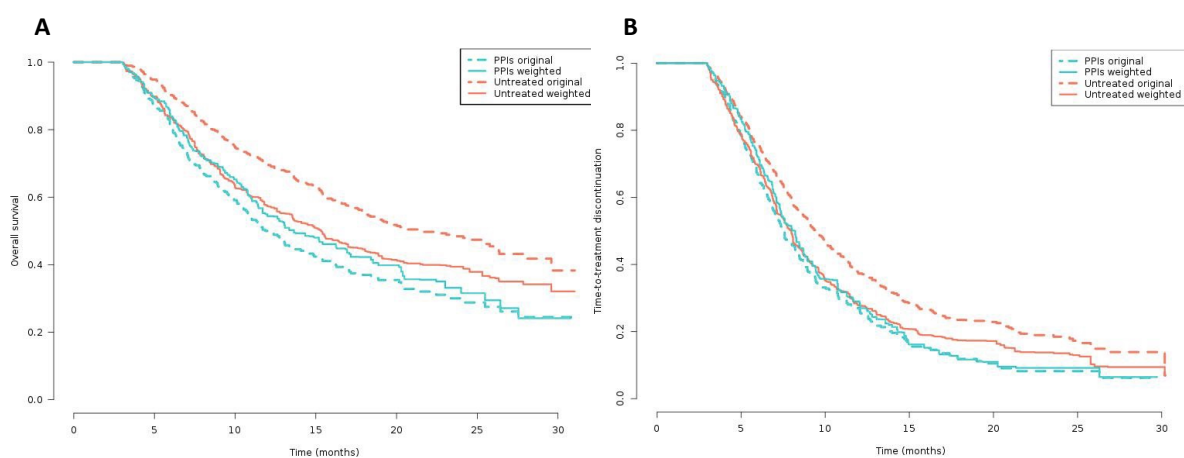
2. Effet de l'utilisation concomitante d'IPP et de thérapie ciblée sur la durée de traitement par thérapie ciblée et la survie

Dans la population initiale, l'utilisation d'IPP chez les patients traités par thérapie ciblée était associée à une durée de traitement par thérapie ciblée plus courte (HR=1,45, IC 95% 1,24-1,69), et une moins bonne survie (HR=1,77, IC 95% 1,47-2,12). Dans la population cible, il n'y avait plus d'association

entre l'utilisation d'IPP et la durée de traitement par thérapie ciblée (HR=1,03, IC 95% 0,86-1,24) ou la survie (HR=1,11, 95% CI 0,88-1,39).

L'association observée dans la population initiale était donc en lien avec un biais d'indication, correctement contrôlé par la méthode d'overlap weighting en population cible. Les courbes de Kaplan-Meier correspondant aux 2 populations sont représentées en Figure 30.

Figure 30. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie (A) et la durée de traitement (B) La population initiale est représentée en pointillés, la population cible en traits pleins. Les patients exposés aux IPP sont représentés en bleu, les patients non-exposés en rouge. Le plateau initial correspond au temps de landmark de 3 mois.



3. Effets des IPP en intention de traiter et en per protocole

L'approche en ITT détermine les groupes exposé et non exposé en fonction de la prise d'IPP jusqu'à 3 mois après l'initiation du traitement par thérapie ciblée. L'approche en PP censure les patients des groupes exposé et non-exposé quand ils arrêtent ou débutent les IPP respectivement. Les résultats étaient similaires avec les 2 approches (Tableau 7).

Tableau 7. Effet en intention de traiter et effet per protocole de l'exposition aux IPP chez les patients recevant une thérapie ciblée

	Population initiale HR brut (IC 95%)	Population cible HR pondéré (IC 95%)
Intention de traiter		
Survie	1,77 (1,47-2,12)	1,11 (0,88-1,39)
Durée de traitement	1,45 (1,24-1,69)	1,03 (0,86-1,24)
Per protocole		
Survie	1,77 (1,41-2,23)	1,15 (0,87-1,51)
Durée de traitement	1,43 (1,18-1,73)	1,03 (0,82-1,30)

Les courbes de Kaplan-Meier de la population cible en ITT et en PP étaient présentées en *Figure 2* de l'article.

4. Analyses de sensibilité

Il n'y avait pas d'effet néfaste des IPP sur la durée de traitement et la survie des patients traités par dabrafénib dans la population cible. Les IPP avec une plus forte affinité pour le CYP3A4 (oméprazole et esoméprazole) n'entraînaient pas davantage d'arrêts de traitement par thérapie ciblée ou de décès (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats des analyses de sensibilité pour la recherche d'un risque associé à l'exposition aux IPP

	Population initiale HR brut (IC 95%)	Population cible HR pondéré (IC 95%)
IPP et dabrafénib		
Survie	1,73 (1,33-2,25)	1,10 (0,79-1,53)
Durée de traitement	1,47 (1,19-1,82)	1,18 (0,91-1,54)
OME/ESO et thérapies ciblées		
Survie	1,94 (1,59-2,37)	1,11 (0,87-1,42)
Durée de traitement	1,47 (1,24-1,75)	1,02 (0,83-1,26)

OME : oméprazole ; ESO : esoméprazole.

Les résultats des analyses dans la population cible étaient présentés dans un forest-plot en *Figure 3* de l'article.

D. Discussion

Notre étude suggère une innocuité des IPP chez les patients traités par anti-BRAF et anti-MEK, après prise en compte des facteurs de confusion. Un biais d'indication important était retrouvé pour ce médicament.

Cette étude a été conçue de façon à émuler un essai clinique (Hernán and Robins, 2016) :

- *émuler une affectation randomisée dans les groupes de traitement*

La prescription d'IPP était associée à un biais d'indication important. La méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension a utilisé 57 variables pour l'estimation du score (âge, sexe, type de thérapie ciblée, sites métastatiques, traitement chirurgical ou radiothérapie, comorbidités, toutes mesurées en amont de la fenêtre d'exposition), ce qui a permis un équilibre parfait de ces 57 caractéristiques initiales entre les groupes de traitement. L'utilisation conjointe d'algorithmes visant

des comorbidités spécifiques et de marqueurs généraux du recours au système de santé (délivrances médicamenteuses et hospitalisations) a permis un contrôle optimal de la confusion.

- *déterminer le début du suivi*

Un temps de landmark de 3 mois a été introduit pour éviter un biais de temps immortel lié au choix de la fenêtre d'exposition.

- *plan d'analyse : analogues de l'intention de traiter et du per protocole*

Cette analyse combinée permettait de tenir compte de l'adhésion imparfaite à la stratégie de traitement initiale par IPP ou non. Cette adhésion imparfaite est à l'origine d'erreurs de classement du temps de suivi dans l'analyse en ITT. Le risque de l'approche PP est quant à lui d'introduire une censure informative, car il n'était pas possible de prendre en compte la confusion dépendante du temps dans la survenue de la censure. En effet, la construction d'un modèle structuré marginal est recommandée pour la mesure de l'effet PP (*cf* Chapitre 1 – Partie 3 – I.C.b p.41), mais elle aurait nécessité d'identifier et de dater avec suffisamment de précision les facteurs qui peuvent expliquer le début ou la fin d'un traitement par IPP. Cependant, les 2 approches représentent des extrêmes opposés, et le fait que les résultats soient similaires assure que ni les erreurs de classement, ni le mode de censure n'ont biaisé les résultats. La complémentarité des effets en ITT et en PP renforce la conclusion de l'étude.

E. Article

L'article correspondant à cette étude a été soumis pour publication.

The concomitant use of proton pump inhibitors and BRAF inhibitors in metastatic melanoma

Florence Poizeau, MD,^{1 2} Frédéric Balusson, MSc,¹ Florian Lemaitre, PharmD, PhD,^{1 3}
Camille Tron, PharmD, PhD,^{1 3} Marc Pracht, MD,⁴ David Russo, MD,⁵ Monica Dinulescu,
MD,⁵ Thierry Lesimple, MD,⁴ Emmanuel Oger, MD, PhD,¹ Alain Dupuy, MD, PhD.^{1 2}

¹Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

²Department of Dermatology, Univ Rennes, CHU Rennes, Rennes, France

³INSERM, Centre d'Investigation Clinique 1414, F-35000 Rennes, France.

⁴Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes, France

⁵Department of Dermatology, CHU Rennes, Rennes, France

Corresponding author: Alain Dupuy, MD, PhD

Department of Dermatology, CHU Rennes, 2 rue Henri le Guilloux 35000 Rennes, France

Tel: + 33 2 99 28 43 68

Mailto: alain.dupuy@chu-rennes.fr.

Word count: 2942

Abstract

Proton-pump inhibitors (PPIs) are commonly used among patients with cancer, although they could reduce the absorption of oral anticancer targeted therapies. The Food and Drug Administration states that the effect of PPIs on the efficacy of dabrafenib among patients with metastatic melanoma is unknown. As a precautionary measure, the European Society for Medical Oncology recommends avoiding PPIs for patients receiving dabrafenib. This population-based cohort study investigated the effect of PPI intake among patients with advanced melanoma receiving BRAF/MEK inhibitors. We compared time-to-treatment discontinuation (TTD) and overall survival (OS) according to concomitant PPI exposure. Analogues of intention-to-treat (initiation of PPIs vs. no initiation) and per-protocol (sustained use of PPIs vs. no use) effects were estimated. We balanced the baseline characteristics of patients exposed and nonexposed to PPIs using an overlap weighting method based on a propensity score. The metastatic melanoma cohort comprised 1028 patients receiving BRAF/MEK inhibitors, including 361 (32.0%) patients using PPIs. After having equally distributed metastatic sites and comorbidities across patients exposed and nonexposed to PPIs, concomitant PPI use was not associated with shorter TTD (weighted hazard ratio [wHR]=1.03, 95% confidence interval [95%CI] 0.86-1.24) or OS (wHR=1.11, 95%CI 0.88-1.39). Results were similar when PPI-exposed and nonexposed patients were censored at PPI discontinuation or initiation. Consistent results were observed when restricting the population to patients receiving dabrafenib, or when narrowing exposure to PPIs with stronger inhibition of cytochromes. In conclusion, the concomitant use of PPIs and BRAF/MEK inhibitors was not associated with worse outcome.

Key words

melanoma ; BRAF inhibitor ; proton pump inhibitors ; drug-drug interactions ; propensity score ; overlap weighting

Introduction

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used among patients with cancer (1,2). With the development of targeted therapies using protein kinase inhibitors, many new anticancer drugs are administered orally, and potential drug-drug interactions between PPIs and oral treatments need to be further characterized. Two mechanisms are involved (3,4). First, increasing gastric pH with PPIs potentially modifies the absorption of orally-administered therapeutics if they exhibit pH-dependent solubility, and could also modify the ionized/non ionized fraction of drugs. Second, PPIs can influence drug metabolism by inhibiting the cytochrome P450 enzyme system, particularly isoenzyme 2C19 and 3A4, leading to an increase in blood concentrations of drugs that are substrates of these cytochromes (5,6). Drug-drug interactions may result in a decreased efficacy of anticancer targeted therapies (4,7,8). Thus, the concomitant use of PPIs has reduced the absorption of several anticancer tyrosine kinase inhibitors (9–11). In addition, an increased concentration could lead to higher toxicity and earlier treatment discontinuation. In observational studies, PPI co-administration was associated with shorter survival among cancer patients receiving tyrosine kinase inhibitors (12,13).

In metastatic melanoma, targeted therapies using protein kinase inhibitors have significantly improved the prognosis of tumours harbouring the *BRAFV600* mutation (14–18). BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib and encorafenib) have been approved since 2012, and have been combined with MEK inhibitors (cobimetinib, trametinib and binimetinib) since 2015. Little data is available regarding the pharmacokinetics and efficacy of BRAF/MEK inhibitors according to PPI exposure (19–22). Therefore, the Food and Drug Administration (FDA) has raised the question of the effect of PPI use on dabrafenib efficacy, and the European Society for Medical Oncology (ESMO) recommend avoiding the combination of BRAF inhibitor dabrafenib with PPIs (23,24).

Our aim was to determine the effect of the concomitant use of PPIs and BRAF inhibitors in metastatic melanoma patients. Treatment duration with BRAF inhibitor and survival were analysed according to the co-administration of PPIs, using data prospectively collected in the French Health Insurance database.

Methods

Data source and study cohorts

This study was conducted using the French National Health Insurance database (SNDS, Système National des Données de Santé) (25,26), and followed the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) guidelines (27). The database covers 98.8% of the population living in France (around 66 million inhabitants), and contains exhaustive data on all reimbursements for health-related expenditures, including dispensed drugs with date of dispensation. Information about all hospitalizations in a public or private hospital is also provided, including diagnoses (using ICD-10 codes, International Classification of Diseases, 10th revision). Long-term diseases (including cancers) are recorded, with diagnoses encoded according to ICD-10, because they give entitlement to 100% health insurance coverage.

We previously constructed a national cohort including every new patient receiving a systemic treatment for metastatic melanoma in France between June 2015 and December 2017 (28,29). The population selection process has been detailed previously (28). Patients receiving BRAF/MEK inhibitors as a first-line treatment for metastatic melanoma were included in the current study.

Ethics approval

The study was approved by the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2016-384).

PPI exposure

The time frame used to determine a concomitant PPI exposure was comprised between 1 month before and 3 months after the initiation of BRAF/MEK inhibitors. The concomitant use of PPIs was defined as at least 2 dispensations of PPIs in this time frame. Patients with a single dispensation of PPIs were excluded. Patients exposed and nonexposed to PPIs in this time frame were compared regardless of whether PPIs were continued during follow-up, similarly to an intention-to-treat analysis. In addition, PPI duration was defined for per-protocol analysis, as: number of boxes dispensed * number of units per box * 2 + duration of hospital stays. The duration of hospital stays was added because PPIs dispensed during hospital stays are not recorded in our database, and patients are not allowed to take personal drugs (dispensed by pharmacies) in the hospital; * 2 is the grace period, used in claims databases to allow for some leeway when refilling prescriptions (30).

Outcomes

The efficacy of BRAF/MEK inhibitors was evaluated with time-to-treatment discontinuation (TTD), pointing to the duration of the first treatment line, and overall survival (OS). TTD and OS were defined from the date of initiation to the date of discontinuation of BRAF/MEK inhibitors, and date of death, respectively, or until censoring on December 31, 2017. The date of initiation of BRAF/MEK inhibitors was the date of the first dispensation. The treatment was considered as discontinued when a second-line treatment was initiated (date of first infusion of immunotherapy or chemotherapy), or 3 months after the last recorded dispensation of BRAF/MEK inhibitors if no subsequent treatment was initiated. To avoid an immortal-time

bias, the landmark method was used (31–33). A three-month period was selected as the landmark time to correspond to the end of the PPI exposure time frame. In the 3-month landmark analysis, patients who discontinued the treatment or died (for TTD and OS respectively), or were censored before the end of the PPI exposure time frame, were excluded. Thus, TTD and OS were measured from the 3-month landmark time after initiation of BRAF/MEK inhibitors.

Sensitivity analyses

In a first sensitivity analysis, we restricted the cohort to patients initiating dabrafenib, alone or combined with trametinib. The FDA and the ESMO paid particular attention to a potential decreased absorption of dabrafenib (23,24), which is, furthermore, the only BRAF inhibitor authorized in adjuvant settings. In a second sensitivity analysis, exposure to PPI omeprazole and esomeprazole was compared with no exposure to PPI. Omeprazole and esomeprazole inhibit CYP2C19 and CYP3A4 more strongly than other PPIs, and therefore carry a greater drug-drug interaction potential (3,4,34).

Covariates

Numerous patients' characteristics were considered as potential confounders: age, sex, number and location of metastatic sites, previous surgery, stereotactic or external beam radiotherapy, and comorbidities (cardiovascular, neurological, psychiatric disorders, diabetes, respiratory, renal, liver, pancreatic, inflammatory diseases, and cancers other than melanoma). The algorithm used to identify comorbidities on the SNDS database was based on long-term disease diagnoses, hospitalization discharge diagnoses, medical procedures and medications (29). In addition, two general indicators of the global multimorbidity burden were assessed, *i.e.* the number of hospitalization days during the PPI exposure time frame, and the total

number of drug boxes dispensed (regardless of the drug) during the time frame. Being exposed to corticosteroids was specifically identified as another covariate, because of the frequent prescription of PPIs in patients receiving corticosteroids.

Propensity score and target population

Overlap weighting based on the propensity score was used to create target populations, in which the measured baseline characteristics were exactly balanced between patients exposed and nonexposed to PPI (35–38). A multivariate logistic regression was performed to calculate the propensity score for PPI exposure using all covariates with non-zero values. Exposed patients were weighted by the probability of not receiving PPIs ($1 - \text{propensity score}$) and unexposed patients were weighted by the probability of receiving PPIs (propensity score) (36–39). The exact covariate balance was checked using standardized differences in the target population between the exposed and nonexposed groups.

Statistical analysis

Analyses were first conducted in the original population of patients receiving BRAF/MEK inhibitors as a first-line treatment for metastatic melanoma, according to the concomitant use of PPI. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to estimate TTD and OS from 3 months after initiation of BRAF/MEK inhibitors. Univariate logistic regression models were fitted to assess crude hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Second, analyses were conducted in the target population created to take into account potential confounders in the evaluation of the effect of PPI exposure. Kaplan-Meier curves and weighted log-rank tests were performed in the target population. Propensity score-weighted Cox proportional hazards regression models were used to estimate weighted hazard ratios (wHRs) and 95% confidence intervals (CIs) for TTD and OS. Proportional hazards were

assessed by plotting $\log(-\log(\text{survival}))$ versus the log of survival time for categorical covariates, and scaled Schönfeld residuals versus survival time for continuous covariates. Additionally, the per-protocol effect of PPIs was determined by restricting the original population and the target population to patients who remained adherent to the first allocated group: patients exposed to PPIs were censored when discontinuing PPIs, and patients nonexposed to PPIs were censored when initiating PPIs. Patients were not censored if they had previously discontinued BRAF/MEK inhibitors, as the exposure of interest was the concomitant use of PPIs and BRAF/MEK inhibitors.

Because every individual living in France is included in the SNDS database until death, there was no loss to follow-up. Statistical significance was defined at an a priori value of 0.05. All statistical tests were 2-sided. Statistical analyses were performed using R v3.6.0 software (R Inc, USA).

Results

Patient characteristics

Overall, 1505 patients received BRAF/MEK inhibitors between June 2015 and December 2017 as first-line treatment for metastatic melanoma in France. A total of 1028 and 972 patients receiving BRAF/MEK inhibitors were included for the evaluation of OS and TTD respectively, among whom 361 (32.0%) and 343 (35.3%) were concomitantly exposed to PPIs. The steps are detailed in the flowchart ([Figure 1](#)).

The characteristics of the 1028 patients included in the landmark analysis of OS according to PPI exposure are presented in [Table 1](#). In the original population, patients using PPIs had a higher metastatic burden, including brain (40.2% vs. 14.7%) and liver (30.5% vs. 17.2%) metastases. Nearly all comorbidities were also more prevalent among patients using PPIs

(Table 1). Overlap weighting based on the propensity score was used to create a perfectly-balanced target population regarding all covariates according to PPI exposure (Table 1). Standardized mean differences were computed for all covariates and were equal to zero in the target population (Supplementary Table 1). Therefore, all the characteristics measured were equally distributed across the groups within the target population.

Association between the concomitant use of PPIs and the outcome

By December 31, 2017, 697 (71.7%) had discontinued BRAF/MEK inhibitors and 471 (45.8%) patients had died. In the original population, PPI exposure was strongly associated with TTD (HR=1.45, 95% CI 1.24-1.69) and OS (HR=1.77, 95% CI 1.47-2.12). The impact of the concomitant use of PPIs and BRAF/MEK inhibitors was evaluated in the target population with an equal distribution of all baseline characteristics. PPI exposure was no more associated with TTD (wHR=1.03, 95% CI 0.86-1.24) or OS (wHR=1.11, 95% CI 0.88-1.39). Weighted log-rank tests were not significant either for TTD ($p=0.70$) or OS ($p=0.37$). These analyses measured the intention-to-treat effect of PPIs. Kaplan-Meier curves with a landmark time of 3 months are shown in Figure 2, panels A and B. Kaplan-Meier curves in the original and target populations were compared in the Supplementary Figure 1.

Per-protocol analysis

Among the 908 and 961 patients included in the per-protocol analysis of TTD and OS respectively, 279 (30.7%) and 294 (30.6%) were exposed to PPIs. In the original population, HR for TTD was 1.43 (1.18-1.73), and HR for OS was 1.77 (1.41-2.23). In the target population, the concomitant use of PPIs was no more associated with TTD (wHR=1.03, 95% CI 0.82-1.30) or OS (wHR=1.15, 95% CI 0.87-1.51). Kaplan-Meier curves with a landmark time of 3 months are shown in Figure 2, panels C and D.

Sensitivity analyses

As BRAF inhibitor dabrafenib was given particular warning from the FDA and the ESMO, analyses were restricted to patients receiving dabrafenib alone or combined with trametinib as first-line treatment. Among the 571 and 604 patients included in the landmark analysis of TTD and OS respectively, 182 (31.9%) and 194 (32.1%) were exposed to PPIs. In the original population, HR for TTD was 1.47 (1.19-1.82), and HR for OS was 1.73 (1.33-2.25). In the target population, the concomitant use of PPIs was no more associated with TTD (wHR=1.18, 95% CI 0.91-1.54) or OS (wHR=1.10, 95% CI 0.79-1.53) (Figure 3).

Exposure was then restricted to omeprazole and esomeprazole, which carry a greater drug-drug interaction potential due to stronger inhibition of CYP3A4. Among the 868 and 920 patients included in the landmark analysis of TTD and OS respectively, 239 (27.5%) and 253 (27.5%) were exposed to PPIs. In the original population, HR for TTD was 1.47 (1.24-1.75), and HR for OS was 1.94 (1.59-2.37). In the target population, the concomitant use of PPIs was no more associated with TTD (wHR=1.02, 95% CI 0.83-1.26) or OS (wHR=1.11, 95% CI 0.87-1.42) (Figure 3).

Discussion

In this population-based study including 1028 patients receiving targeted therapy with protein kinase inhibitors for metastatic melanoma, the concomitant use of PPIs in 361 patients was not associated with a decreased efficacy of BRAF/MEK inhibitors, as measured with TTD and OS. The association observed in crude analysis in the original population disappeared in the target population obtained by overlap weighting based on the propensity score. Patients using PPIs had more metastases and more comorbidities. Taking into account these confounders allowed the association to be ruled out.

Few pharmacokinetic studies have investigated the effect of the simultaneous use of PPIs and BRAF inhibitors in melanoma. Regarding vemurafenib, mixed results were obtained regarding progression among patients who simultaneously used PPIs (20). However, a retrospective analysis of pooled data from randomized controlled trials on vemurafenib showed unchanged steady-state concentrations of vemurafenib in patients with PPIs, and no significant association between PPI use and survival or disease progression (19). Regarding dabrafenib, the co-administration of rabeprazole resulted in a 12% decrease in dabrafenib C_{max} . The FDA stated that the effect on dabrafenib efficacy was unknown. However, we did not observe a higher risk of dabrafenib discontinuation or death with the simultaneous use of PPIs. Regarding encorafenib, which was authorized in 2018 (*i.e.* after our study period), a drug interaction study on healthy subjects indicated that encorafenib concentrations were not altered in the presence of PPI rabeprazole. Furthermore, vemurafenib, cobimetinib and dabrafenib are substrates of CYP3A4, and therefore, concomitant administration of moderate and strong CYP3A4 inhibitors or inducers may alter concentrations of BRAF/MEK inhibitors. Omeprazole and esomeprazole are stronger inhibitors of CYP3A4 than other PPIs. However, no shorter time-to-treatment discontinuation or survival was observed when these PPIs were co-administered with BRAF and MEK inhibitors.

Our study has limitations. First, the timing and dosage of PPIs and BRAF/MEK inhibitors were unknown factors. Second, systemic exposure to BRAF/MEK inhibitors was not measured. Third, prognostic factors such as lactate dehydrogenase levels or performance status were lacking in our database. Fourth, participation in a clinical trial could not be identified in our database, because clinical trials entail no billing to the National Health Insurance.

Our study has several strengths. First, we adequately controlled for the indication bias in the target population. Because we identified a large number of comorbidities and metastatic locations in our database, which combines diagnosis-based and medication-based information with considerable historical depth, we were able to minimize the sources of confounding. The overlap weighting method based on the propensity score has been reported to show remarkable performance to avoid confounding (minimum variance of the estimator, exact balance of baseline characteristics between exposed and nonexposed groups). Overlap weighting emphasizes patients at clinical equipoise, *i.e.* with the highest uncertainty regarding drug prescription given their baseline characteristics (39). The significant association observed in the original population disappeared in the target population, suggesting that confounding by indication was handled adequately. Indication bias could have been involved in previous retrospective studies suggesting shorter survival in patients exposed to PPIs. Second, the exhaustiveness of the database, with no loss to follow-up, prevented selection and attrition biases. Third, we used the landmark method to estimate the effect of PPI exposure in an unbiased way. An immortal-time bias would have occurred if the follow-up had started at initiation of BRAF/MEK inhibitors, because the time frame used to determine PPI exposure lasted 3 additional months. Thus, patients who died during these 3 months had a higher probability of being classified as nonexposed to PPIs, and should be excluded (40). Fourth, we emulated a target trial by estimating analogs of both intention-to-treat and per-protocol effects (41). The intention-to-treat effect corresponds to the effect of being assigned to the PPI-exposed group at baseline, regardless of whether the individuals continue following the initial strategy after baseline, and the per-protocol effect corresponds to the effect of concomitant PPI use when the strategy is sustained throughout follow-up. The per-protocol analysis avoids issues arising from exposure-misclassified person-time if the data ceased to be

consistent with the initial treatment strategy, but can lead to informative censoring. For example, if PPI initiation occurred in a context of symptomatic worsening of the metastatic disease, or if PPI discontinuation occurred in a context of palliative care or rather of clinical improvement, censoring could affect the treatment effect estimate. Therefore, adjustment for baseline and postbaseline confounders is generally required for the estimation of the per protocol effect (42,43). It was not possible in our study to control for postbaseline confounders, as this clinical information was not dated in our database sufficiently precisely. However, in our study, both intention-to-treat and per-protocol effects were similar, which ensured that informative censoring did not bias the per-protocol effect. The intention-to-treat and the per-protocol effects represent different extremes so that, if they lead to the same results, the strength of the conclusion is reinforced. Therefore, we are confident in our study results.

The concomitant use of PPIs and BRAF/MEK inhibitors seemed to be safe in patients with melanoma. Because co-administration is frequent (more than 30% of patients), but is contra-indicated, unveiling a potential risk was crucial. Our results are reassuring for patients and prescribers. When PPIs are needed, our results suggest that concomitant use will not compromise the efficacy of BRAF/MEK inhibitors. Our study highlighted the potential role of indication bias in real-world studies and the importance of measuring a high number of confounders and using the appropriate methodology to control for this bias.

Funding

This work was supported by the Ligue Contre le Cancer (French Cancer League) (PhD grant to FP).

Notes

Role of the funder: The funding source had no role in the study design, the conduct or the management for the study; in the collection, analysis, or the interpretation of the data; in the writing of the manuscript; nor in the decision to submit the manuscript for publication.

Disclosures: FL reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from Chiesi and Sandoz, outside the submitted work. MD reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from BMS, MSD, Novartis and Pierre Fabre Oncology and personal fees from Sanofi, outside the submitted work. TL reports personal fees from BMS, MSD, Novartis and Pierre Fabre Oncology, outside the submitted work. AD reports reimbursement for travel and/or accommodation expenses for attending medical meetings from Sanofi and UCB Pharma, and personal fees from Sanofi and Janssen-cilag outside the submitted work. The other authors have no disclosures.

Author Contributions: Conceptualization, methodology: FP, FL, CT, EO, AD; Data curation, investigation, software: FP, FB; Writing – original draft: FP, AD; Writing – review & editing: All authors; Formal analysis: FP; Funding acquisition: FP, EO, AD; Project administration, resources: FP, FB, EO, AD; Validation, supervision: EO, AD; Visualization: FP.

Data Availability

The protocol and the statistical code are available on justified request. Under French law and regulations, databases extracted from the Systeme National des Données de Santé cannot be made available.

References

1. Raoul J-L, Guérin-Charbonnel C, Edeline J, Simmet V, Gilabert M, Frenel J-S. Prevalence of Proton Pump Inhibitor Use Among Patients With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2113739.
2. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, Duvall SL, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013;10:4055–62.
3. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;29:769–84.
4. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014;37:201–11.
5. Azam C, Claraz P, Chevreau C, Vinson C, Cottura E, Mourey L, et al. Association between clinically relevant toxicities of pazopanib and sunitinib and the use of weak CYP3A4 and P-gp inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76:579–87.
6. Ergun Y, Numune A, Yildirim Ozdemir N, Toptas S, Kurtipek A, Eren T, et al. Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study. *JBUON*. 2019;24:1719–26.
7. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:203–13.
8. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35:259–80.
9. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1635–43.
10. Yin OQP, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, et al. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:960–7.
11. Eley T, Luo FR, Agrawal S, Sanil A, Manning J, Li T, et al. Phase I study of the effect of gastric acid pH modulators on the bioavailability of oral dasatinib in healthy

- subjects. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:700–9.
12. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Shih Y-CT, et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: Prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer*. 2019;125:1155–62.
 13. Mir O, Touati N, Lia M, Litière S, Le Cesne A, Sleijfer S, et al. Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid-Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. *Clin Cancer Res*. 2019;25:1479–85.
 14. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358–65.
 15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med*. 2011;364:2507–16.
 16. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–9.
 17. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877–88.
 18. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867–76.
 19. Lewis K, Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Flaherty KT, McArthur GA, et al. Effect of concomitant dosing with acid-reducing agents and vemurafenib dose on survival in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma treated with vemurafenib ± cobimetinib. *Eur J Cancer*. 2019;116:45–55.
 20. Knapen LM, Koornstra RHT, Driessen JHM, van Vlijmen B, Croes S, Schalkwijk S, et al. The Impact of Dose and Simultaneous Use of Acid-Reducing Agents on the Effectiveness of Vemurafenib in Metastatic BRAF V600 Mutated Melanoma: a Retrospective Cohort Study. *Target Oncol*. 2018;13:363–70.
 21. Balakirouchenane D, Guégan S, Csajka C, Jouinot A, Heidelberger V, Puszkiet A, et al. Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Dabrafenib Plus Trametinib in

- Patients with BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12.
22. Uchiyama AAT, Silva PAIA, Lopes MSM, Yen CT, Ricardo ED, Mutão T, et al. Proton Pump Inhibitors and Oncologic Treatment Efficacy: A Practical Review of the Literature for Oncologists. *Curr Oncol*. 2021;28:783–99.
 23. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TAFINLAR (dabrafenib) [Internet]. 2014. [cited 2022 Mar 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202806s002lbl.pdf
 24. ESMO. Acid-Reducing Agents | OncologyPRO [Internet]. [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/drug-drug-interactions-with-kinase-inhibitors/types-of-drug-drug-interactions/acid-reducing-agents>
 25. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149–67.
 26. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:954–62.
 27. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12:e1001885.
 28. Poizeau F, Kerbrat S, Happe A, Rault C, Drezen E, Balusson F, et al. Patients with Metastatic Melanoma Receiving Anticancer Drugs: Changes in Overall Survival, 2010-2017. *J Invest Dermatol*. 2021;141:830-839.e3.
 29. Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Tattevin P, Revest M, Cattoir V, et al. The Association Between Antibiotic Use and Outcome Among Metastatic Melanoma Patients Receiving Immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2022; ;djac019. doi: 10.1093/jnci/djac019. Online ahead of print.
 30. Weisman A, King LK, Mamdani M. Reporting and variability of constructing medication treatment episodes in pharmacoepidemiology studies: A methodologic systematic review using the case study of DPP-4 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:939–50.
 31. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin*

- Oncol. 1983;1:710–9.
32. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:363–71.
 33. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol*. 2013;31:2963–9.
 34. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:447–60.
 35. Thomas L, Li F, Pencina M. Using Propensity Score Methods to Create Target Populations in Observational Clinical Research. *JAMA*. 2020;323:466–7.
 36. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap Weighting. *JAMA*. 2020;323:2417.
 37. Mlcoch T, Hrnčiarová T, Tuzil J, Zadák J, Marian M, Doležal T. Propensity Score Weighting Using Overlap Weights: A New Method Applied to Regorafenib Clinical Data and a Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2019;22:1370–7.
 38. Li F, Lock Morgan K, Zaslavsky AM. Balancing covariates via propensity score weighting. *J Am Stat Assoc*. 2018;113:390–400.
 39. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol*. 2019;188:250–7.
 40. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol*. 2016;79:70–5.
 41. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183:758–64.
 42. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11:550–60.
 43. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology*. 2000;11:561–70.

Tables

Table 1. Characteristics of the original population and the target population according to concomitant PPI exposure

Characteristics, n (%)		Original population		Target population ^c	
		Concomitant use of PPIs ^{b,c} N=361	No use of PPIs N=667	Concomitant use of PPIs ^{b,c}	No use of PPIs
Treatment	Dabrafenib	110 (30.5)	240 (36.0)	31.0	31.0
	Dabrafenib + trametinib	84 (23.3)	170 (25.5)	24.1	24.1
	Vemurafenib	64 (17.7)	101 (15.1)	17.6	17.6
	Vemurafenib + cobimetinib	103 (28.5)	156 (23.4)	27.3	27.3
Age, years	Mean (sd)	62 (14)	59 (15)	61.5	61.5
Sex	Man	208 (57.6)	397 (59.5)	55.0	55.0
	Woman	153 (42.4)	270 (40.5)	45.0	45.0
Location of metastatic sites^d					
	Brain	145 (40.2)	98 (14.7)	26.6	26.6
	Lung	171 (47.4)	161 (24.1)	38.8	38.8
	Bone	93 (25.8)	83 (12.4)	18.3	18.3
	Liver	111 (30.5)	115 (17.2)	25.2	25.2
	Digestive system	64 (17.7)	70 (10.8)	15.4	15.4
	Lymph node	185 (51.2)	314 (47.1)	51.6	51.6
	Skin	74 (20.5)	125 (18.7)	19.5	19.5
	Mediastinum	14 (3.9)	10 (1.5)	3.9	3.9
	Urinary tract	36 (10.0)	33 (4.9)	8.2	8.2
	Others	54 (15.0)	70 (10.5)	13.2	13.2
Number of metastatic sites^d	Mean (sd)	2.6 (1.9)	1.6 (1.6)	2.2	2.2
Previous therapies^e					
	External beam radiotherapy	33 (9.1)	20 (3.0)	5.2	5.2
	Stereotactic radiotherapy	28 (7.8)	12 (1.8)	3.9	3.9
	Lymphadenectomy	113 (31.3)	260 (39.0)	34.6	34.6
	Surgical resection of distant metastases	52 (14.4)	31 (4.6)	7.3	7.3
Global multimorbidity^f					
	Duration of hospital stays (days), mean (sd)	18 (18)	8 (12)	12.6	12.6
	Total number of drug boxes dispensed (any drug), mean (sd)	83 (51)	41 (32)	63.7	63.7
Corticosteroid use^g		57 (15.8)	21 (3.1)	6.6	6.6
Comorbidities^h					
Cardiovascular and cerebrovascular disease					
	Recent acute ischemic heart disease ⁱ	6 (1.7)	3 (0.4)	1.0	1.0

Chronic ischemic heart disease	30 (8.3)	24 (3.6)	6.2	6.2
Recent acute ischemic cerebrovascular disease	4 (1.1)	2 (0.3)	0.7	0.7
Recent haemorrhagic stroke	20 (5.5)	5 (0.7)	2.5	2.5
Sequelae or history of cerebrovascular disease	12 (3.3)	9 (1.3)	2.0	2.0
Recent acute heart failure	8 (2.2)	4 (0.6)	1.2	1.2
Chronic heart failure	10 (2.8)	16 (2.4)	2.4	2.4
Cardiac arrhythmia	37 (10.2)	32 (4.8)	6.6	6.6
Cardiac valve disease	13 (3.6)	15 (2.2)	2.6	2.6
Peripheral vascular disease	18 (5.0)	24 (3.6)	4.9	4.9
Respiratory disease				
Chronic respiratory disease (including asthma and chronic obstructive pulmonary disease)	57 (15.8)	46 (6.9)	11.3	11.3
Metabolic disease				
Diabetes	49 (13.6)	64 (9.6)	13.9	13.9
Liver disease				
Mild or moderate liver disease	1 (0.3)	5 (0.7)	0.3	0.3
Severe liver disease	2 (0.6)	4 (0.6)	0.4	0.4
Renal disease				
Chronic renal disease	24 (6.6)	15 (2.2)	3.6	3.6
Inflammatory and systemic disease				
Inflammatory bowel disease	3 (0.8)	1 (0.1)	0.4	0.4
Inflammatory rheumatic disorder or psoriasis requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	1 (0.3)	6 (0.9)	0.2	0.2
Connective tissue disease requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	2 (0.6)	2 (0.3)	0.4	0.4
Cancer				
Second cancer (other than melanoma)	69 (19.1)	48 (7.2)	12.8	12.8
Neurological disease				
Parkinson's disease and extrapyramidal syndromes	4 (1.1)	8 (1.2)	1.0	1.0
Paralysis	35 (9.7)	18 (2.7)	5.6	5.6
Neuromuscular disease	4 (1.1)	5 (0.7)	1.0	1.0
Epilepsy	27 (7.5)	16 (2.4)	4.7	4.7
Dementia	5 (1.4)	2 (0.3)	0.5	0.5
Mental deficiency	1 (0.3)	2 (0.3)	0.1	0.1
Psychiatric disease				

Hospitalization in a psychiatric hospital	4 (1.1)	12 (1.8)	1.0	1.0
Depression and mood disorders	78 (21.6)	74 (11.1)	16.2	16.2
Schizophrenia and delusional disorders	10 (2.8)	19 (2.8)	2.2	2.2
Alcohol abuse	14 (3.9)	29 (4.3)	4.6	4.6
Substance abuse	2 (0.6)	3 (0.4)	0.7	0.7

^aTarget population is obtained using overlap weighting based on the propensity score. Weighted individuals are fictive, and therefore not countable.

^bAt least 2 dispensations of PPIs

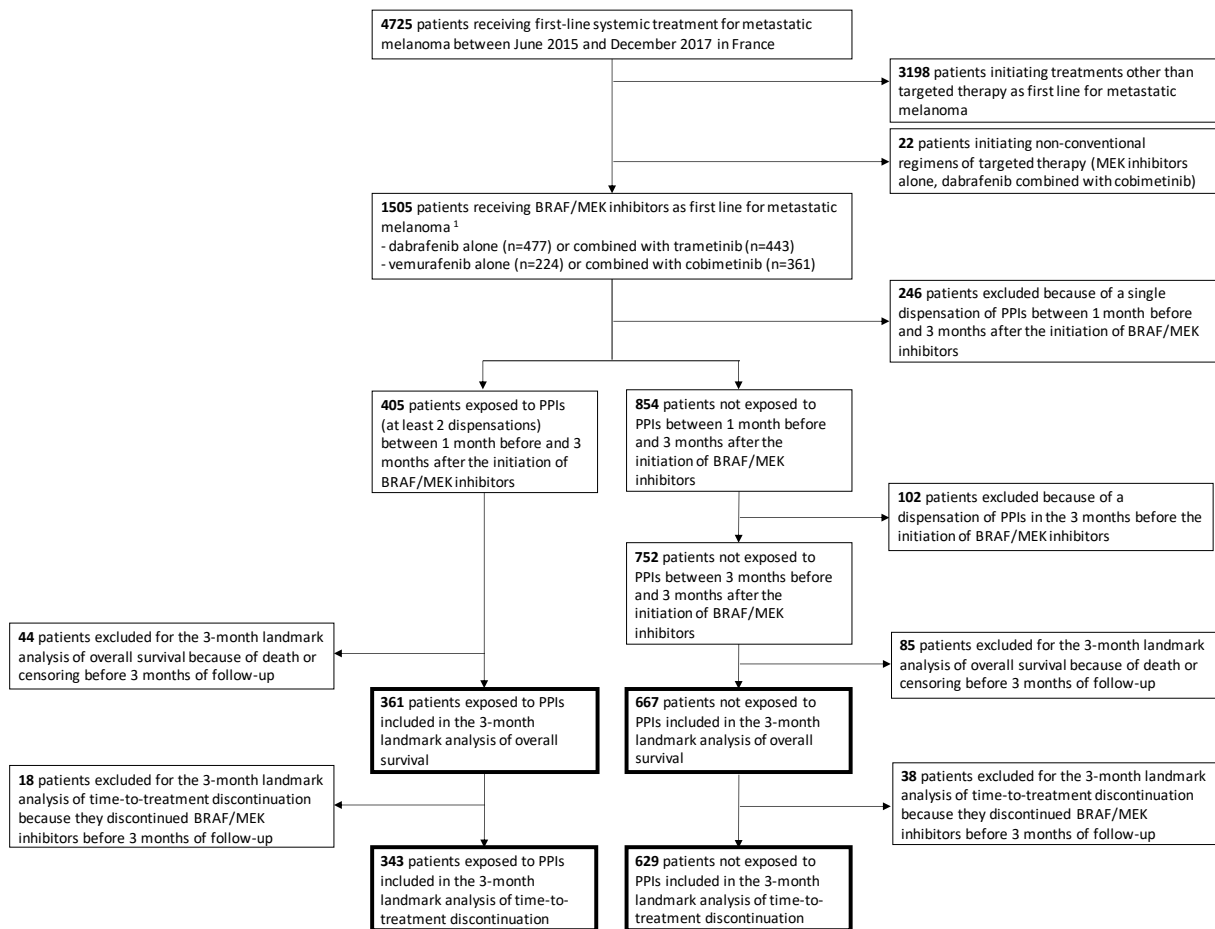
^cBetween 1 month before and 3 months after initiation of BRAF/MEK inhibitors

^dIdentified from the hospitalization discharge codes between 3 months before and 3 months after initiation of first-line treatment

^eIn the 12 months before initiation of the first-line treatment

^fIdentified from the hospitalization discharge codes and drug dispensations in the 4 years before initiation of the first-line treatment

Figure 1. Study flowchart



PPI: Proton Pump Inhibitors

¹BRAF/MEK inhibitors encorafenib and binimetinib were not available at the study period.

Figure 2. Kaplan Meier curves according to concomitant PPI exposure in the target population of patients receiving BRAF/MEK inhibitors as first-line treatment for metastatic melanoma.

The intention-to-treat effect of PPIs is represented in panels A and B, the per-protocol effect of PPIs is represented in panels C and D. Overall survival is shown in panels A and C, time-to-treatment discontinuation in panels B and D. Weighted log-rank tests are provided. The numbers of at-risk individuals are fictive as they correspond to weighted individuals.

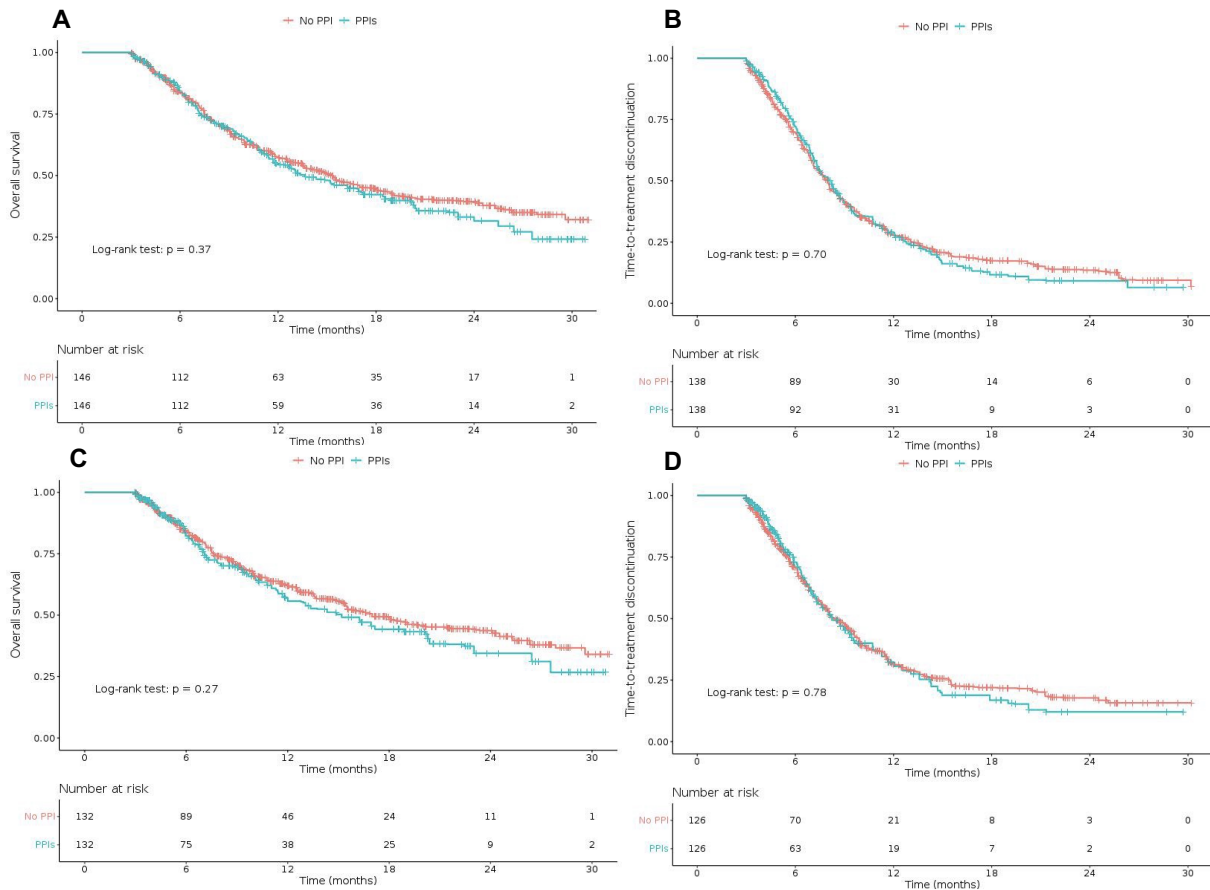
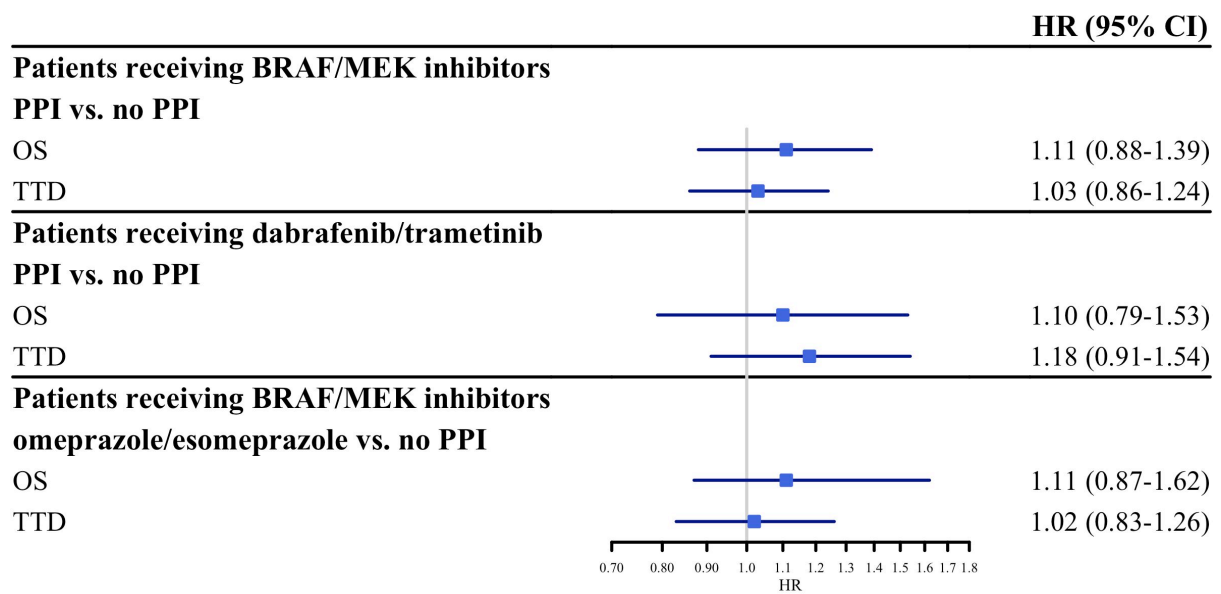


Figure 3. Forest plot summarizing the analyses performed in the target populations of patients receiving BRAF/MEK inhibitors as first-line treatment for metastatic melanoma.

The effect of concomitant use of PPIs in patients receiving BRAF/MEK inhibitors on OS and TTD was analysed. The target population was then restricted to patients receiving dabrafenib alone or combined with trametinib. Exposure was then restricted to omeprazole and esomeprazole, which carry a higher potential for drug-drug interactions due to stronger inhibition of CYP3A4.



CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PPI: proton pump inhibitor TTD: time-to-treatment discontinuation.

Supplementary Table 1. Standardized mean differences according to PPI exposure for patients receiving BRAF/MEK inhibitors as a first-line treatment for metastatic melanoma

Standardized mean differences are provided for the initial population (before overlap weighting). They are equal to zero in the target populations (after overlap weighting).

Characteristics	Initial population (%)
Age	21.3
Sex	1.7
Location of metastatic sites ^a	
Brain	56.8
Lung	43.9
Bone	32.1
Liver	27.7
Digestive system	15.2
Lymph node	6.6
Skin	5.6
Mediastinum	14.2
Urinary tract	18.8
Others	14.2
Number of metastatic sites ^a	52.6
Previous therapies ^b	
Stereotactic radiotherapy	24.0
External beam radiotherapy	24.6
Lymphadenectomy	-16.6
Surgical resection of distant metastases	25.8
Duration of hospital stays (days), mean ^c	59.3
Total number of drug boxes dispensed (any drug), mean ^c	96.5
Corticosteroid use ^c	38.7
Comorbidities ^a	
Cardiovascular and cerebrovascular disease	
Acute ischemic heart disease	12.6
Chronic ischemic heart disease ^b	20.3
Acute ischemic cerebrovascular disease	8.3
Haemorrhagic stroke	26.3
Sequelae or history of cerebrovascular disease ^b	12.3
Acute heart failure	13.1
Chronic heart failure	5.1
Cardiac arrhythmia	20.2
Cardiac valve disease	9.9
Peripheral vascular disease	9.3
Respiratory disease	
Chronic respiratory disease	28.6
Metabolic disease	

Diabetes	12.9
Liver disease	
Mild or moderate liver disease	-6.9
Severe liver disease	0.4
Chronic renal disease	21.5
Inflammatory and systemic disease	
Inflammatory bowel disease	10.1
Inflammatory rheumatic disorder or psoriasis requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	-6.9
Connective tissue disease requiring immunosuppressive or immunomodulating agents	4.6
Cancer	
Second cancer (other than melanoma)	34.7
Neurological disease	
Parkinson's disease and extrapyramidal syndromes	-1.8
Paralysis	27.7
Neuromuscular disease	7.3
Epilepsy	23.0
Dementia	8.8
Mental deficiency	0.3
Psychiatric disease	
Hospitalization in a psychiatric hospital	-5.0
Depression and mood disorders	25.7
Schizophrenia and delusional disorders	-1.4
Alcohol abuse	-2.8
Substance abuse	2.4

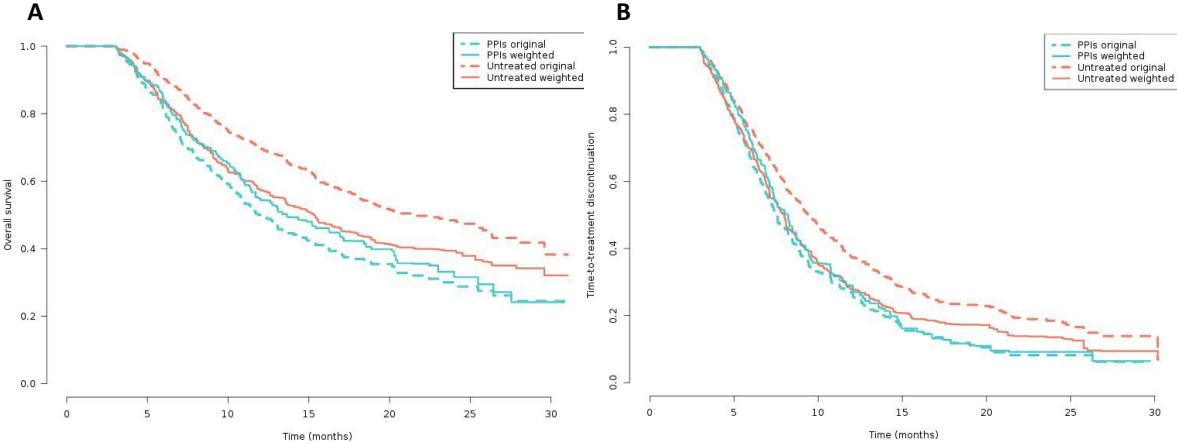
¹Identified from the hospitalization discharge codes between 3 months before and 3 months after initiation of the first-line treatment

²In the 12 months before initiation of the first-line treatment

³Between 1 month before and 3 months after initiation of BRAF/MEK inhibitors

⁴Identified from the hospitalization discharge codes and drug dispensations in the 4 years before initiation of the first-line treatment

Supplementary Figure 1. Kaplan Meier curves according to concomitant PPI exposure in the original and target populations of patients receiving BRAF/MEK inhibitors as first-line treatment for metastatic melanoma. Overall survival is shown in panel A, time-to-treatment discontinuation in panel B. The original population is depicted by the dashed line, the target population by the solid line.



Chapitre 5. DISCUSSION GÉNÉRALE – PERSPECTIVES

La prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique a été transformée au cours de la dernière décennie par le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées. Ces deux classes thérapeutiques ont été adoptées dans les recommandations thérapeutiques très rapidement à la suite des premiers essais cliniques, car aucun traitement systémique n'avait jusque-là montré d'efficacité sur la survie par rapport aux soins palliatifs. Leur mécanisme d'action diffère fondamentalement des stratégies thérapeutiques antérieures : l'immunothérapie repose sur une activation du système immunitaire, les thérapies ciblées sur l'inhibition d'une voie de signalisation cellulaire, alors que la chimiothérapie et la radiothérapie visaient à détruire la tumeur. Peu après leur commercialisation, de nouvelles toxicités liées à ces modes d'action distincts ont été décrits. En revanche, les facteurs prédisposant à la réponse ne sont pas encore bien compris. Le recueil systématique des expositions médicamenteuses dans le SNDS en fait un outil inégalable pour rechercher des interactions médicamenteuses qui pourraient être à l'origine d'une moindre efficacité des traitements du mélanome. En effet, les médicaments pris par le patient pour des motifs sans lien apparent avec le mélanome pourraient affecter l'action des traitements du mélanome. C'est donc sur cette question que nous avons concentré le travail de la thèse. Nous avons étudié l'impact de deux classes médicamenteuses pour lesquelles un rationnel immunologique et pharmacologique avait sous-tendu des messages diffusés largement : l'ESMO et la FDA recommandent d'éviter la prise d'IPP en cas de traitement par dabrafenib, tandis que le risque supposé des antibiotiques en cas d'immunothérapie a été abondamment relayé dans les congrès de dermatologie et d'oncologie. Les études 2 et 3 de la thèse ont généré des résultats rassurants qui concernent un grand nombre de patients (29% des patients traités par anti-PD-1 avaient reçu des antibiotiques, 32% des patients traités par thérapie ciblée avaient reçu des IPP).

La question de l'utilisation et de l'efficacité de l'immunothérapie et des thérapies ciblées en vie réelle est cruciale. Les essais randomisés ont prouvé l'efficacité de ces traitements sur des populations sélectionnées (pas de métastase cérébrale, peu de comorbidités donc peu de polymédication), mais des études en vie réelle de grande ampleur sont nécessaires pour répondre à des questions complémentaires. Alors que les essais randomisés produisent des résultats qui ne sont pas sujets au biais de confusion, ils utilisent en général des modalités d'inclusion qui ne permettent pas de connaître la généralisabilité des résultats. A l'inverse, les données du SNDS garantissent l'exhaustivité dans l'inclusion des patients et le recueil de certaines données. En revanche, les symptômes cliniques ou signes radiologiques amenant à prescrire un traitement n'étant pas connus, les études doivent utiliser une méthodologie cherchant à toutes les étapes (définition de l'exposition, choix de l'événement

d'intérêt, identification des comorbidités, plan d'analyse statistique) à émuler un essai clinique pour éviter d'introduire des biais, en particulier un biais d'indication. Les outils méthodologiques développées pour la thèse, en particulier les algorithmes identifiant un grand nombre de comorbidités, pourront être utilisés dans d'autres populations et pour répondre à d'autres questions. Par ailleurs, le cancer métastatique est un modèle de choix pour utiliser les données du SNDS, car l'intérêt du décès comme critère de jugement y est indiscutable, or c'est une variable renseignée précisément et pour tous les patients dans le SNDS. La mesure de l'efficacité des traitements dans les maladies inflammatoires fait intervenir en général des critères d'amélioration des symptômes ou de la qualité de vie, plus difficiles à substituer dans le SNDS.

Ces travaux ouvrent des perspectives de recherche en pharmaco-épidémiologie pour les patients atteints de mélanome. En effet, la cohorte de patients ayant un traitement systémique du mélanome est amenée à être actualisée régulièrement. Les données concernant la période 2018-2020 devraient être reçues courant 2022. Elles permettront de décrire les nouvelles stratégies thérapeutiques utilisées depuis l'autorisation de l'association ipilimumab + nivolumab et de la combinaison encorafenib + binimetinib. La restriction de l'autorisation de l'association ipilimumab + nivolumab en première ligne pour les patients en bon état général, n'ayant pas de métastase cérébrale active et une tumeur *BRAF* mutée est très controversée, et il sera intéressant de déterminer si la réglementation est suivie. Par ailleurs, l'utilisation des anti-PD-1 et du dabrafenib + trametinib en situation adjuvante (stade III et IV résecable) a été une évolution profonde qui a multiplié le volume de prescription de ces traitements. Cela suscite de nouveaux enjeux relatifs aux effets indésirables, chez des patients ayant un cancer réséqué donc sans mise en jeu du pronostic vital à court terme. En particulier, des maladies auto-immunes et des infections sévères inhabituelles (tuberculose, aspergillose, maladie à CMV...) ont été rapportées sous anti-PD-1 et pourraient être liées à son mécanisme d'action particulier. Dénombrer ces patients, et analyser leur profil d'exposition médicamenteuse pourrait permettre de mieux comprendre le risque associé à l'immunothérapie. Par ailleurs, un traitement par immunosuppresseur, immunomodulateur ou un contexte de maladie auto-immune pourraient modifier l'efficacité de l'immunothérapie. Disposer d'une cohorte importante de patients atteints de mélanome métastatique et recevant ces traitements en vie réelle pourra permettre de mieux comprendre les implications relatives à des comorbidités ou des effets secondaires rares.

La difficulté principale sera à nouveau de contrôler les facteurs de confusion dans le SNDS pour interpréter les associations observées. Le score de propension haute dimension est de plus en plus employé sur les bases de données médico-administratives. Le biais d'indication serait-il mieux contrôlé qu'avec les algorithmes utilisés dans les travaux de la thèse ? Le choix des dimensions à spécifier dans cette population, du nombre de prédicteurs, l'évaluation de la capacité de ces différentes méthodes à contrôler le biais permettront d'enrichir le savoir autour des outils méthodologiques utilisables dans le SNDS.

Les travaux de la thèse se sont pour l'instant concentrés sur le stade métastatique du mélanome. Le traitement adjuvant du mélanome va nous amener à identifier et à étudier le mélanome à un stade plus précoce. Mais pour reconstituer le parcours du patient depuis le diagnostic du mélanome, et étudier en particulier le risque de survenue de mélanome, des données histologiques sont nécessaires, car le diagnostic du mélanome est en général ambulatoire et ne donne pas lieu à une ALD au stade localisé. Le risque de survenue de mélanome est une autre question-clé à laquelle l'utilisation des données du SNDS peut contribuer. En effet, de nombreuses publications depuis 10 ans se sont intéressées à la recherche de facteurs de risque médicamenteux du mélanome, et ont abouti à des résultats contradictoires concernant un éventuel risque accru (ou au contraire amoindri) de mélanome chez les patients exposés aux anti-hypertenseurs, à la metformine, aux IPP... Des biais méthodologiques, un suivi ou une puissance insuffisants pourraient expliquer ces discordances. Cette question va être étudiée dans le projet MÉRIMÉ (MÉdicaments et RISque de MÉlanome), financé par le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rennes (financement CORECT, investigateur principal : Florence Poizeau). Une étude cas-témoin sera conduite en Bretagne. Les cas seront les individus ayant eu un diagnostic de mélanome, les témoins auront eu une exérèse ou une biopsie cutanée avec un diagnostic histologique autre qu'un cancer de la peau. Il faudra donc appairer les données du SNDS à une base de données anatomo-pathologique colligeant tous les diagnostics histologiques des biopsies et exérèses cutanées effectuées en Bretagne entre 2011 et 2020. Cette base de données est en train d'être constituée avec l'aide de l'ensemble des laboratoires d'anatomo-pathologie de Bretagne. L'historique des expositions médicamenteuses en amont de la biopsie ou exérèse cutanée sera ensuite comparé entre les cas et les témoins pour déterminer les médicaments associés au diagnostic de mélanome.

Les données des bases médico-administratives représentent un complément indispensable aux essais cliniques pour répondre aux questions d'efficacité et de sécurité soulevées par le développement de nouveaux traitements (Booth et al., 2019). La collecte automatisée de données à des fins de remboursement garantit l'exhaustivité mais est associée à certaines limites, en particulier concernant les données cliniques. C'est à la rencontre des essais cliniques et des études en vie réelle que la recherche pourrait répondre au mieux aux besoins des cliniciens et des patients. Les études observationnelles doivent être construites de manière à émuler un essai clinique, tandis que les essais cliniques doivent être conçus de façon à se rapprocher de la vie réelle. Le concept d'« essai pragmatique » est né de cette réflexion (Ford and Norrie, 2016). Pour que l'inclusion des patients dans les essais cliniques soit la plus large possible (donc la plus représentative), et pour diminuer le risque de perdus de vie (donc de biais d'attrition), les critères d'inclusion et d'exclusion, le consentement, le design et le suivi doivent être simplifiés au maximum. Une des options retenues est d'appairer les données des patients inclus dans l'essai aux données des bases médico-administratives, et de choisir un critère de jugement qui peut être mesuré dans la base médico-administrative, pour pouvoir se

dispenser des visites de suivi des patients. Les données du SNDS pourront à l'avenir être utilisées dans ce but.

Chapitre 6. PARCOURS ET AUTRES TRAVAUX

J'ai effectué un internat de Dermatologie au CHU de Rennes entre novembre 2012 et mai 2019. Je l'ai interrompu en 2015-2016 pour préparer un Master 2 Recherche en Immunologie, financé par la Société Française de Dermatologie (projet « Rôle du CD95L clivé par métalloprotéase dans le psoriasis en plaques »). J'ai ensuite orienté ma thématique de recherche vers l'épidémiologie, avec en 2017-2018 un second Master 2 Recherche en Santé Publique option Recherche Clinique, à l'Université Paris-Saclay. Le CHU de Rennes était depuis 2015 coordonnateur de la plateforme PEPS, financée par l'ANSM dans le but de développer une expertise nationale dans l'analyse des données du SNDS. Ce contexte stimulant et enthousiasmant m'a donné envie de participer aux projets de pharmaco-épidémiologie en dermatologie basés sur l'analyse des données du SNDS. Mes connaissances en immunologie et en particulier sur le psoriasis m'ont amenée à travailler sur le risque cardiovasculaire associé au changement de polarisation lymphocytaire suite à l'exposition à une biothérapie anti-IL12/23, l'ustekinumab. Ce projet était dirigé par le Pr Alain Dupuy, en co-direction avec le Pr Emmanuel Oger, mené au sein de l'EA REPERES, et était financé par la faculté de médecine de l'Université Rennes 1 (dispositif année recherche). Pour ajuster sur les facteurs de confusion mesurés et non mesurés (supposés invariants dans le temps), un schéma case-time-control était utilisé. Cette étude a suggéré un risque de syndrome coronarien aigu et d'AVC multiplié par 4 dans les 6 premiers mois de traitement par ustekinumab, chez les patients ayant au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires.

Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici MD, Sbidian E, Guillot B, Bachelez H, Ait-Oufella H, Happe A, Oger E, Dupuy A. Association between early severe cardiovascular events and the initiation of treatment with the anti-interleukin 12/23 antibody ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020;156(11):1-9

Poizeau F, Nowak E, Dupuy A. Association Between Early Severe Cardiovascular Events and Ustekinumab Treatment?-Reply. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):123-124.

Après avoir terminé mon internat, j'ai poursuivi dans cette voie avec un doctorat Biologie-Santé, mention « Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique », grâce à un financement mixte Ligue Contre le Cancer - Conseil régional de Bretagne (Allocation de recherche doctorale du conseil régional de Bretagne – ARED). En sus de mon travail de thèse concernant le mélanome métastatique, j'ai étudié le risque cardiovasculaire de l'alitrétinoïne, un traitement de l'eczéma chronique des mains, pour répondre à une question de l'ANSM posée à la plateforme PEPS.

Poizeau F, Balusson F, Jonville-Béra AP, Nowak E, Drici MD, Scarabin PY, Droitcourt C, Dupuy A, Oger E. The cardiovascular safety of oral alitretinoin. A population-based cohort study involving 19513 patients exposed to oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2021;185(4):764-771.

Ma thèse s'est déroulée durant la pandémie de Covid-19. De nombreux cas d'engelures avaient été rapportés dans le monde, mais le rôle causal de l'exposition au SARS-CoV-2 était débattu, en raison de leur survenue chez des individus sans autres signes cliniques ou immunologiques de Covid-19. Nous avons mené dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional Grand Ouest (investigateur principal : Alain Dupuy) une étude cas-témoin intégrant les 5 CHU du Grand Ouest. Ce travail a donné lieu à 3 publications :

Poizeau F, Triquet L, Dupuy A. The safety of COVID-19 vaccination among patients having developed SARS-CoV-2-induced chilblains *Acta Dermato-Venereologica*. [Version révisée]

Poizeau F, Oger E, Barbarot S, Le Corre Y, Samimi M, Brenaut E, Aubert H, Chambrelan E, Droitcourt C, Gissot V, Heslan C, Laurent C, Martin L, Misery L, Tattevin P, Toubel A, Thibault V, Dupuy A. Chilblains during lockdown are associated with household exposure to SARS-CoV-2. A multicentre case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):285-291.

Poizeau F, Barbarot S, Le Corre Y, Brenaut E, Samimi M, Aubert H, Toubel A, Dupuy A. Long-term Outcome of Chilblains Associated with SARS-CoV-2. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(12):adv00614.

Enfin, j'ai participé à d'autres études en parallèle de la thèse.

Dousset L*, Poizeau F*, Robert C, Mansard S, Mortier L, Caumont C, Routier E, Dupuy A, Rouanet J, Battistella M, Greliak A, Capellen D, Galibert MD, Allayous C, Lespagnol A, Gerard E, Kerneuzet I, Roy S, Dutriaux C, Merlio JP, Vergier B, Schrock AB, Lee JK, Ali SM, Kammerer-Jacquet SF, Lebbé C, Beylot-Barry M†, Boussemart L†. Positive association between location of melanoma, UV-signature, tumor mutational burden and response to PD-1 therapy. *JCO Precis Oncol*. 2021 Dec 16;5:PO.21.00084. doi: 10.1200/PO.21.00084. Online ahead of print.

Herms F, Poizeau F, Anyfantakis V, Bonhomme P, Chaine-Sidibé B, Louison JB, Berçot B, Bagot M, Fouéré S, Groupe Infectiologie Dermatologique et Infections Sexuellement Transmissibles (GrIDIST) de la Société Française de Dermatologie (SFD). Mycoplasma genitalium screening in a specialized French unit: a retrospective study. *Ann Dermatol Venereol*. 2021 [Accepté]

Luque Paz D, Bayeh B, Chauvin P, Poizeau F, Lederlin M, Kerjouan M, Lefevre C, de Latour B, Letheulle J, Tattevin P, Jouneau S. Intrapleural use of urokinase and DNase in pleural infections managed with repeated thoracentesis: A comparative cohort study. *PLoS One*. 2021 Sep 21;16(9):e0257339. Online ahead of print.

Vignes S, Poizeau F, Dupuy A. Cellulitis risk factors for patients with primary or secondary lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(1):179-185.e1.

Poizeau F, Plantier F, Bell H, Moyal-Barracco M. Vulvar Fordyce adenitis: A cohort of 45 women. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(4):221-227.

Masson L, Poizeau F. sQuiz your knowledge! A cutaneous nodule in an HIV-positive man returning from Thailand. *Eur J Dermatol*. 2021;31(3):436-437.

Manson G, Brice P, Herbaux C, Silva MG, Bouabdallah K, Deau B, Bouteloup J, Schiano JM, Nicolas-Virelizier E, Maerevoet M, Ghesquieres H, Stamatoullas A, Antier C, Carlo-Stella C, de Charette M, Poizeau F, Dercle L, Houot R. Risk of relapse after anti-PD1 discontinuation in patients with Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(4):1144-1153.

Briand C, Gourier G, Poizeau F, Jelti L, Bachelier M, Quéreux G, Jeudy G, Acquitter M, Ingen-Housz-Oro S, Caux F, Prost C, Darrigade AS, Heron Mermin D, Mahé E, Picart Dahan C, Richard MA, Clerc CJ, Salle de Chou C, Plée J, Abasq-Thomas C, Misery L, Brenaut E. Characteristics of Pruritus in Bullous Pemphigoid and Impact on Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00320.

Sevray M, Brenaut E, Grangier Y, Misery L, Poizeau F, Staroz F. Retraction of cutaneous specimens: tumours and margins after surgical excision. *J. Clin. Pathol.* 2020;73:42–46

Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, Travers, Oger E, Dupuy A. Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010-2014 French Health Insurance Data. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 2020;34(6):1293-1301.

Devergne C, Kerspern H, Poizeau F, Eveillard JR, Carré JL, Misery L, Le Gall-Ianotto C, Brenaut E. Frequency and Characteristics of Pruritus in Patients With Monoclonal Gammopathy: A Case-Control Study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(12):e849-e852.

Chambrelian E, Barbarot S, Bekel L, Poizeau F, Mahé E, Puzenat E, Delaunay J, Mallet S, Bessis D, Maruani A, Miquel J, Raison-Peyron N, Abasq C, Phan A, Du Thanh A, Kupfer I, Bonniaud B, Bouzille G, Dupuy A, Droitcourt C; Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique de la Société Française de Dermatologie (GREAT) and Société Française de Dermatologie Pédiatrique (SFDP). Drug survival and postdrug survival of systemic treatments in a national French cohort of children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):376-378.

Manson G, Brice P, Herbaux C, Bouabdallah K, Antier C, Poizeau F, Dercle L, Houot R. Efficacy of anti-PD1 Re-Treatment in Patients With Hodgkin Lymphoma Who Relapsed After anti-PD1 Discontinuation. *Haematologica.* 2020;105(11):2664-2666.

Je réintégrerai le service de Dermatologie du CHU de Rennes (direction : Pr Alain Dupuy) en mai 2022 en tant que Cheffe de Clinique-Assistante, dans une perspective de parcours hospitalo-universitaire.

Mon souhait est de poursuivre les travaux et les encadrements de pharmaco-épidémiologie en dermatologie à partir des données du SNDS. Mon appétence pour l'immunologie m'amène à poser des questions centrées sur les biothérapies des maladies inflammatoires et l'immunothérapie du mélanome. En particulier, le risque observé sous ustekinumab au cours de mon travail de Master 2 pourrait concerner d'autres biothérapies. J'ai obtenu un financement de la Société Française de Dermatologie pour avoir les ressources de data-management nécessaires à ce projet. Cette étude constituera un travail de Master 2 Recherche que j'encadrerai en 2022-2023.

L'étude MÉRIMÉ concernant la recherche de facteurs de risque médicamenteux du mélanome (cf Discussion p.105) fera par ailleurs l'objet d'une demande de bourse de thèse que je co-encadrerai, en cas d'obtention, à partir de fin 2023.

L'équipe de recherche au sein de laquelle s'inscrivent ces projets repose sur des compétences multidisciplinaires, et en particulier épidémiologiques et informatiques. Les spécialistes du data-management du SNDS, Frédéric Balusson, Sandrine Kerbrat et André Happe, ont un rôle central dans ces projets où l'expertise est indispensable. L'équipe est coordonnée par le Pr Emmanuel Oger, et s'est créée dans le sillon du consortium PEPS. Elle a constitué jusqu'en décembre 2021 l'UPRES-EA 7449 REPERES (Recherche en Pharmaco-épidémiologie et recours aux soins), sous double tutelle Université de Rennes 1 et EHESP (École des Hautes Études en Santé Publique). Depuis janvier 2022, elle a rejoint l'équipe 11 de l'Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S

1085, sous triple tutelle Université de Rennes 1, Inserm et EHESP. L'équipe 11 « DRIVE » (Variability and Risks of Drug Exposure), dirigée par Bruno Laviolle, a pour objectif de coupler la pharmacologie et la pharmaco-épidémiologie. C'est donc au sein de cette équipe que les projets futurs pourront voir le jour.

Références

- Alexandrov, L.B., Nik-Zainal, S., Wedge, D.C., Aparicio, S.A.J.R., Behjati, S., Biankin, A. V., Bignell, G.R., Bolli, N., Borg, A., Børresen-Dale, A.-L., et al. (2013). Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* *500*, 415–421.
- Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., Schilsky, R.L., Gaspar, L.E., Washington, M.K., Sullivan, D.C., Brookland, R.K., Brierley, J.D., Balch, C.M., et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. (New York: Springer International Publishing), pp. 563–585.
- Anderson, J.R., Cain, K.C., and Gelber, R.D. (1983). Analysis of survival by tumor response. *J. Clin. Oncol.* *1*, 710–719.
- Ascierto, P.A., Del Vecchio, M., Mandalá, M., Gogas, H., Arance, A.M., Dalle, S., Cowey, C.L., Schenker, M., Grob, J.-J., Chiarion-Sileni, V., et al. (2020). Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* *21*, 1465–1477.
- Ascierto, P.A., Mandalá, M., Ferrucci, P.F., Rutkowski, P., Guidoboni, M., Arance Fernandez, A.M., Ferraresi, V., Maiello, E., Guida, M., Del Vecchio, M., et al. (2021). LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann. Oncol.* *32*, S1316–S1317.
- Atkins, M.B., Lee, S.J., Chmielowski, B., Ribas, A., Tarhini, A.A., Truong, T.-G., Davar, D., O’Rourke, M.A., Curti, B.D., Brell, J.M., et al. (2021). DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J. Clin. Oncol.* *39*, 356154–356154.
- Auger, C., Guillot, B., Monard, A., and Albin, N. (2022). [Administrative delays of temporary recommendation for use: Impact on access to innovation in melanoma]. *Bull. Cancer* *109*, 28–37.
- Austin, P.C. (2008). Goodness-of-fit diagnostics for the propensity score model when estimating treatment effects using covariate adjustment with the propensity score. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *17*, 1202–1217.
- Austin, P.C. (2011a). An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav. Res.* *46*, 399–424.
- Austin, P.C. (2011b). Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm. Stat.* *10*, 150–161.
- Austin, P.C. (2013). The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat. Med.* *32*, 2837–2849.
- Austin, P.C., and Schuster, T. (2016). The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: A simulation study. *Stat. Methods Med. Res.* *25*, 2214–2237.
- Austin, P.C., and Steyerberg, E.W. (2017). Events per variable (EPV) and the relative performance of different strategies for estimating the out-of-sample validity of logistic regression models. *Stat. Methods Med. Res.* *26*, 796–808.
- Austin, P.C., Grootendorst, P., and Anderson, G.M. (2007). A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat. Med.* *26*, 734–753.
- Austin, P.C., Wu, C.F., Lee, D.S., and Tu, J. V (2020). Comparing the high-dimensional propensity score for use with administrative data with propensity scores derived from high-quality clinical data. *Stat. Methods Med. Res.* *29*, 568–588.

- Autier, P., Koechlin, A., and Boniol, M. (2015). The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *Eur. J. Cancer* *51*, 869–878.
- Balakitouchenane, D., Guégan, S., Csajka, C., Jouinot, A., Heidelberger, V., Puszkiel, A., Zehou, O., Khoudour, N., Courlet, P., Kramkimel, N., et al. (2020). Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)*. *12*.
- Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S., Thompson, J.F., Atkins, M.B., Byrd, D.R., Buzaid, A.C., Cochran, A.J., Coit, D.G., Ding, S., et al. (2009). Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* *27*, 6199–6206.
- Bannay, A., Chaignot, C., Blotière, P.-O., Basson, M., Weill, A., Ricordeau, P., and Alla, F. (2016). The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med. Care* *54*, 188–194.
- Baruch, E.N., Youngster, I., Ben-Betzalel, G., Ortenberg, R., Lahat, A., Katz, L., Adler, K., Dick-Necula, D., Raskin, S., Bloch, N., et al. (2021). Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* *371*, 602–609.
- Bezin, J., Duong, M., Lassalle, R., Droz, C., Pariente, A., Blin, P., and Moore, N. (2017). The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *26*, 954–962.
- Blumenthal, G.M., Gong, Y., Kehl, K., Mishra-Kalyani, P., Goldberg, K.B., Khozin, S., Kluetz, P.G., Oxnard, G.R., and Pazdur, R. (2019). Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* *30*, 830–838.
- Bollag, G., Hirth, P., Tsai, J., Zhang, J., Ibrahim, P.N., Cho, H., Spevak, W., Zhang, C., Zhang, Y., Habets, G., et al. (2010). Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* *467*, 596–599.
- Booth, C.M., Karim, S., and Mackillop, W.J. (2019). Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* *16*, 312–325.
- Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q.M., Hwu, W.-J., Topalian, S.L., Hwu, P., Drake, C.G., Camacho, L.H., Kauh, J., Odunsi, K., et al. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* *366*, 2455–2465.
- Brookhart, M.A., Schneeweiss, S., Rothman, K.J., Glynn, R.J., Avorn, J., and Stürmer, T. (2006). Variable selection for propensity score models. *Am. J. Epidemiol.* *163*, 1149–1156.
- Bucheit, A.D., Syklawer, E., Jakob, J.A., Bassett, R.L., Curry, J.L., Gershenwald, J.E., Kim, K.B., Hwu, P., Lazar, A.J., and Davies, M.A. (2013). Clinical characteristics and outcomes with specific *BRAF* and *NRAS* mutations in patients with metastatic melanoma. *Cancer* *119*, 3821–3829.
- Caisse Nationale d'Assurance Maladie (2019). Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G6 (années 2012 à 2017).
- Caisse Nationale d'Assurance Maladie (2021). Méthodologie médicale de la cartographie des pathologies et des dépenses, version G8 (années 2015 à 2019, Tous Régimes).
- Calomarde-Rees, L., García-Calatayud, R., Requena Caballero, C., Manrique-Silva, E., Traves, V., García-Casado, Z., Soriano, V., Kumar, R., and Nagore, E. (2019). Risk Factors for Lymphatic and Hematogenous Dissemination in Patients With Stages I to II Cutaneous Melanoma. *JAMA Dermatology* *155*, 679–687.
- Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med* *364*, 2507–2516.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., and MacKenzie, C.R. (1987). A new method of classifying

- prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* *40*, 373–383.
- Chatignoux, É., Remontet, L., Colonna, M., Grosclaude, P., Mélanie, C., Billot-Grasset, A., and Uhry, Z. (2019). Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Matériel et méthodes. Saint-Maurice : Santé publique France.
- Chen, E.Y., Raghunathan, V., and Prasad, V. (2019). An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Intern. Med.* *179*, 915–921.
- Chen, H., Weng, Q.Y., and Fisher, D.E. (2014). UV signaling pathways within the skin. *J. Invest. Dermatol.* *134*, 2080–2085.
- Cnam, HDH, DREES, ARS, SpF, and DSS Documentation du SNDS.
- Cohorte Constances (2022). Plateforme de validation des diagnostics | L'espace scientifique | Cohorte Constances.
- Cole, S.R., and Hernán, M.A. (2008). Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am. J. Epidemiol.* *168*, 656–664.
- Consiglio, G.P., Burden, A.M., Maclure, M., McCarthy, L., and Cadarette, S.M. (2013). Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *22*, 1146–1153.
- Constantinou, P., Tuppin, P., Fagot-Campagna, A., Gastaldi-Ménager, C., Schellevis, F.G., and Pelletier-Fleury, N. (2018). Two morbidity indices developed in a nationwide population permitted performant outcome-specific severity adjustment. *J. Clin. Epidemiol.* *103*, 60–70.
- Cour des Comptes (2016). Les données personnelles de santé gérées par l'assurance maladie | Cour des comptes.
- Curtin, J.A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H.N., Busam, K.J., Kutzner, H., Cho, K.-H., Aiba, S., Bröcker, E.-B., LeBoit, P.E., et al. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.* *353*, 2135–2147.
- D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., and Scott, T. (2013). UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* *14*, 12222–12248.
- Dafni, U. (2011). Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* *4*, 363–371.
- Davar, D., Dzutsev, A.K., McCulloch, J.A., Rodrigues, R.R., Chauvin, J.-M., Morrison, R.M., Deblasio, R.N., Menna, C., Ding, Q., Pagliano, O., et al. (2021). Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* *371*, 595–602.
- Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M.J., Bottomley, W., et al. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* *417*, 949–954.
- Defosse, G., Le Guyader-Peyrou, S., Uhry, Z., Grosclaude, P., Colonna, M., Dantony, E., Delafosse, P., Molinié, F., Woronoff, A.-S., Bouvier, A.-M., et al. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides.
- DeMets, D.L., Psaty, B.M., and Fleming, T.R. (2020). When Can Intermediate Outcomes Be Used as Surrogate Outcomes? *JAMA* *323*, 1184–1185.
- Desquilbet, L., and Meyer, L. (2005). [Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* *53*, 51–68.
- Dousset, L., Poizeau, F., Robert, C., Mansard, S., Mortier, L., Caumont, C., Routier, É., Dupuy, A., Rouanet, J., Battistella, M., et al. (2021). Positive Association Between Location of Melanoma, Ultraviolet Signature, Tumor Mutational Burden, and Response to Anti-PD-1 Therapy. *JCO Precis.*

Oncol. 5.

DSIH (2022). Le Health Data Hub retire sa demande d'autorisation à la Cnil pour l'hébergement du SNDS.

Dubost, C.-L., Leduc, A., and (DRESS) (2020). L'EDP-Santé : un appariement des données socio-économiques de l'échantillon démographique permanent au Système national des données de santé | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.

Dummer, R., Hauschild, A., Guggenheim, M., Jost, L., Pentheroudakis, G., and ESMO Guidelines Working Group (2010). Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 21 *Suppl* 5, v194-7.

Dummer, R., Hauschild, A., Guggenheim, M., Keilholz, U., Pentheroudakis, G., and ESMO Guidelines Working Group (2012). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 23 *Suppl* 7, vii86-91.

Dummer, R., Hauschild, A., Lindenblatt, N., Pentheroudakis, G., Keilholz, U., and ESMO Guidelines Committee (2015). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 *Suppl* 5, v126-32.

Dummer, R., Ascierto, P.A., Gogas, H.J., Arance, A., Mandalà, M., Liskay, G., Garbe, C., Schadendorf, D., Krajsova, I., Gutzmer, R., et al. (2018). Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 19, 1315–1327.

Dummer, R., Brase, J.C., Garrett, J., Campbell, C.D., Gasal, E., Squires, M., Gusenleitner, D., Santinami, M., Atkinson, V., Mandalà, M., et al. (2020). Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 21, 358–372.

Eggermont, A.M.M., Blank, C.U., Mandalà, M., Long, G. V., Atkinson, V.G., Dalle, S., Haydon, A.M., Meshcheryakov, A., Khatkhat, A., Carlino, M.S., et al. (2020). Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J. Clin. Oncol.* 38, 3925–3936.

Ellebaek, E., Svane, I.M., Schmidt, H., Haslund, C.A., Donia, M., Hoejberg, L., Ruhlmann, C., Guldbrandt, L.M., Køhler, U.H., and Bastholt, L. (2021). The Danish metastatic melanoma database (DAMMED): A nation-wide platform for quality assurance and research in real-world data on medical therapy in Danish melanoma patients. *Cancer Epidemiol.* 73, 101943.

ESMO Acid-Reducing Agents | OncologyPRO.

Faillie, J.-L. (2015). Indication bias or protopathic bias? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 80, 779–780.

Faillie, J.-L., and Suissa, S. (2015). [Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies: definition, solutions and examples]. *Thérapie* 70, 259–263.

Faries, M.B., Thompson, J.F., Cochran, A.J., Andtbacka, R.H., Mozzillo, N., Zager, J.S., Jahkola, T., Bowles, T.L., Testori, A., Beitsch, P.D., et al. (2017). Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 376, 2211–2222.

FDA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TAFINLAR (dabrafenib).

Ferris, L.K. (2021). Early Detection of Melanoma: Rethinking the Outcomes That Matter. *JAMA Dermatology* 157, 511–513.

Fitzpatrick, T.B. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch. Dermatol.* 124, 869–871.

Flaherty, K.T., Puzanov, I., Kim, K.B., Ribas, A., McArthur, G.A., Sosman, J.A., O'Dwyer, P.J., Lee, R.J., Grippo, J.F., Nolop, K., et al. (2010). Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 809–819.

- Flaherty, K.T., Infante, J.R., Daud, A., Gonzalez, R., Kefford, R.F., Sosman, J., Hamid, O., Schuchter, L., Cebon, J., Ibrahim, N., et al. (2012). Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N. Engl. J. Med.* *367*, 1694–1703.
- Ford, I., and Norrie, J. (2016). Pragmatic Trials. *N. Engl. J. Med.* *375*, 454–463.
- Frangos, J.E., Duncan, L.M., Piris, A., Nazarian, R.M., Mihm, M.C., Hoang, M.P., Gleason, B., Flotte, T.J., Byers, H.R., Barnhill, R.L., et al. (2012). Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J. Am. Acad. Dermatol.* *67*, 387–394.
- Fuentes, S., Cosson, E., Mandereau-Bruno, L., Fagot-Campagna, A., Bernillon, P., Goldberg, M., Fosse-Edorh, S., and CONSTANCES-Diab Group (2019). Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *Int. J. Public Health* *64*, 441–450.
- Gaggioli, C., and Sahai, E. (2007). Melanoma invasion - current knowledge and future directions. *Pigment Cell Res.* *20*, 161–172.
- Gail, M.H. (1972). Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. *Ann. Intern. Med.* *76*, 815–817.
- Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M.S., Pasquini, P., Zanetti, R., Masini, C., Boyle, P., and Melchi, C.F. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer* *41*, 2040–2059.
- Garbe, C., Amaral, T., Peris, K., Hauschild, A., Arenberger, P., Bastholt, L., Bataille, V., Del Marmol, V., Dréno, B., Fargnoli, M.C., et al. (2020). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur. J. Cancer* *126*, 141–158.
- Gershenwald, J.E., Scolyer, R.A., Hess, K.R., Sondak, V.K., Long, G. V, Ross, M.I., Lazar, A.J., Faries, M.B., Kirkwood, J.M., McArthur, G.A., et al. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* *67*, 472–492.
- Giobbie-Hurder, A., Gelber, R.D., and Regan, M.M. (2013). Challenges of guarantee-time bias. *J. Clin. Oncol.* *31*, 2963–2969.
- Greenland, S. (2008). Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am. J. Epidemiol.* *167*, 523–529; discussion 530-1.
- Greenland, S., and Robins, J.M. (2009). Identifiability, exchangeability and confounding revisited. *Epidemiol. Perspect. Innov.* *6*, 4.
- Greifer, N., and Stuart, E.A. (2021). Choosing the Estimand When Matching or Weighting in Observational Studies. *ArXiv:2106.10577 [Stat.ME]*.
- Guillot, B., Dupuy, A., Pracht, M., Judy, G., Hindie, E., Desmedt, E., Jouary, T., and Leccia, M.-T. (2019). [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. *Ann. Dermatol. Venereol.* *146*, 204–214.
- Gyawali, B., and Prasad, V. (2017). Combining drugs and extending treatment - a PFS end point is not sufficient. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* *14*, 521–522.
- Hajage, D., Tubach, F., Steg, P.G., Bhatt, D.L., and De Rycke, Y. (2016). On the use of propensity scores in case of rare exposure. *BMC Med. Res. Methodol.* *16*, 38.
- Halpern, A.C., and Marchetti, M.A. (2021). Melanoma Screening-Time for a Reset? *JAMA Dermatology* *157*, 1409–1411.
- Harder, V.S., Stuart, E.A., and Anthony, J.C. (2010). Propensity score techniques and the assessment of measured covariate balance to test causal associations in psychological research. *Psychol. Methods* *15*, 234–249.
- Hauschild, A., Grob, J.J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P.,

Blank, C.U., Miller, W.H., Kaempgen, E., et al. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380, 358–365.

HDH Page d'accueil | Health Data Hub.

Heinzerling, L., Eigentler, T.K., Fluck, M., Hassel, J.C., Heller-Schenck, D., Leipe, J., Pauschinger, M., Vogel, A., Zimmer, L., and Gutzmer, R. (2019). Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 4, e000491.

Henderson, M.A., Burmeister, B.H., Ainslie, J., Fisher, R., Di Iulio, J., Smithers, B.M., Hong, A., Shannon, K., Scolyer, R.A., Carruthers, S., et al. (2015). Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* 16, 1049–1060.

Hernán, M.A., and Robins, J.M. (2016). Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am. J. Epidemiol.* 183, 758–764.

Hernán, M.A., and Robins, J.M. (2017). Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *N. Engl. J. Med.* 377, 1391–1398.

Hernán, M.A., Brumback, B., and Robins, J.M. (2000). Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 11, 561–570.

Hernán, M.A., Sauer, B.C., Hernández-Díaz, S., Platt, R., and Shrier, I. (2016). Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J. Clin. Epidemiol.* 79, 70–75.

Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J.C., et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 363, 711–723.

Hugo, W., Zaretsky, J.M., Sun, L., Song, C., Moreno, B.H., Hu-Lieskovan, S., Berent-Maoz, B., Pang, J., Chmielowski, B., Cherry, G., et al. (2016). Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell* 165, 35–44.

INCa (2014). Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2014.

INCa (2016). © Les traitements du mélanome de la peau, collection Guides patients Cancer info.

Ipenburg, N.A., Nieweg, O.E., Ahmed, T., van Doorn, R., Scolyer, R.A., Long, G. V, Thompson, J.F., and Lo, S. (2019). External validation of a prognostic model to predict survival of patients with sentinel node-negative melanoma. *Br. J. Surg.* 106, 1319–1326.

Keilholz, U., Ascierto, P.A., Dummer, R., Robert, C., Lorigan, P., van Akkooi, A., Arance, A., Blank, C.U., Chiarion Sileni, V., Donia, M., et al. (2020). ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann. Oncol.* 31, 1435–1448.

Knapen, L.M., Koornstra, R.H.T., Driessen, J.H.M., van Vlijmen, B., Croes, S., Schalkwijk, S., Colbers, A., Gerritsen, W.R., Burger, D.M., de Vries, F., et al. (2018). The Impact of Dose and Simultaneous Use of Acid-Reducing Agents on the Effectiveness of Vemurafenib in Metastatic BRAF V600 Mutated Melanoma: a Retrospective Cohort Study. *Target. Oncol.* 13, 363–370.

L'usine digitale (2022). Que se passe-t-il avec le Health Data Hub ?

Larkin, J., Ascierto, P.A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Maio, M., Mandalà, M., Demidov, L., Stryakovsky, D., Thomas, L., et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 371, 1867–1876.

Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J.-J., Rutkowski, P., Lao, C.D., Cowey, C.L., Schadendorf, D., Wagstaff, J., Dummer, R., et al. (2019). Five-Year Survival with Combined

- Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 381, 1535–1546.
- Lawrence, M.S., Stojanov, P., Polak, P., Kryukov, G. V, Cibulskis, K., Sivachenko, A., Carter, S.L., Stewart, C., Mermel, C.H., Roberts, S.A., et al. (2013). Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499, 214–218.
- Leclerc, J., Ballotti, R., and Bertolotto, C. (2017). Pathways from senescence to melanoma: focus on MITF sumoylation. *Oncogene* 36, 6659–6667.
- Légifrance (2018). Décision MED-2018-006 du 8 février 2018.
- Leiter, U., Stadler, R., Mauch, C., Hohenberger, W., Brockmeyer, N.H., Berking, C., Sunderkötter, C., Kaatz, M., Schatton, K., Lehmann, P., et al. (2019). Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J. Clin. Oncol.* 37, 3000–3008.
- Lewis, J.A., and Machin, D. (1993). Intention to treat--who should use ITT? *Br. J. Cancer* 68, 647–650.
- Lewis, K., Hauschild, A., Larkin, J., Ribas, A., Flaherty, K.T., McArthur, G.A., Dréno, B., McKenna, E., Zhu, Q., Mun, Y., et al. (2019). Effect of concomitant dosing with acid-reducing agents and vemurafenib dose on survival in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma treated with vemurafenib ± cobimetinib. *Eur. J. Cancer* 116, 45–55.
- Li, F., Lock Morgan, K., and Zaslavsky, A.M. (2018). Balancing covariates via propensity score weighting. *J. Am. Stat. Assoc.* 113, 390–400.
- Li, F., Thomas, L.E., and Li, F. (2019). Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am. J. Epidemiol.* 188, 250–257.
- Lin, J.Y., and Fisher, D.E. (2007). Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445, 843–850.
- Long, G. V, Menzies, A.M., Nagrial, A.M., Haydu, L.E., Hamilton, A.L., Mann, G.J., Hughes, T.M., Thompson, J.F., Scolyer, R.A., and Kefford, R.F. (2011). Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 29, 1239–1246.
- Long, G. V, Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Grob, J.-J., et al. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386, 444–451.
- Long, L., Zhang, X., Chen, F., Pan, Q., Phiphatwatchara, P., Zeng, Y., and Chen, H. (2018). The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer* 9, 176–189.
- Lovly, C.M., Dahlman, K.B., Fohn, L.E., Su, Z., Dias-Santagata, D., Hicks, D.J., Hucks, D., Berry, E., Terry, C., Duke, M., et al. (2012). Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One* 7, e35309.
- Maclure, M., and Mittleman, M.A. (2000). Should We Use a Case-Crossover Design? *Annu. Rev. Public Health* 21, 193–221.
- Mailankody, S., and Prasad, V. (2018). Overall Survival vs Disease-Specific Survival-Reply. *JAMA Oncol.* 4, 586–587.
- Michielin, O., van Akkooi, A.C.J., Ascierto, P.A., Dummer, R., Keilholz, U., and ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2019). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* 30, 1884–1901.
- Miller, A.J., and Mihm, M.C. (2006). Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 355, 51–65.
- Mlcoch, T., Hrciarova, T., Tuzil, J., Zadak, J., Marian, M., and Dolezal, T. (2019). Propensity Score Weighting Using Overlap Weights: A New Method Applied to Regorafenib Clinical Data and a Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 22, 1370–1377.

- Mohiuddin, J.J., Chu, B., Facciabene, A., Poirier, K., Wang, X., Doucette, A., Zheng, C., Xu, W., Anstadt, E.J., Amaravadi, R.K., et al. (2021). Association of Antibiotic Exposure With Survival and Toxicity in Patients With Melanoma Receiving Immunotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* *113*, 162–170.
- Moride, Y., Abenheim, L., Yola, M., and Lucein, A. (1994). Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J. Clin. Epidemiol.* *47*, 731–737.
- Moser, J.C., Wei, G., Colonna, S. V, Grossmann, K.F., Patel, S., and Hynstrom, J.R. (2020). Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncol.* *59*, 434–437.
- Naidoo, J., Page, D.B., Li, B.T., Connell, L.C., Schindler, K., Lacouture, M.E., Postow, M.A., and Wolchok, J.D. (2015). Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* *26*, 2375–2391.
- Nielsen, L.H., Løkkegaard, E., Andreasen, A.H., and Keiding, N. (2008). Using prescription registries to define continuous drug use: how to fill gaps between prescriptions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *17*, 384–388.
- Normand, S.T., Landrum, M.B., Guadagnoli, E., Ayanian, J.Z., Ryan, T.J., Cleary, P.D., and McNeil, B.J. (2001). Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J. Clin. Epidemiol.* *54*, 387–398.
- Pardoll, D.M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* *12*, 252–264.
- Patrick, A.R., Schneeweiss, S., Brookhart, M.A., Glynn, R.J., Rothman, K.J., Avorn, J., and Stürmer, T. (2011). The implications of propensity score variable selection strategies in pharmacoepidemiology: an empirical illustration. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *20*, 551–559.
- Pazdur, R. (2008). Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* *13 Suppl 2*, 19–21.
- Pazzagli, L., Linder, M., Zhang, M., Vago, E., Stang, P., Myers, D., Andersen, M., and Bahmanyar, S. (2018). Methods for time-varying exposure related problems in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* *27*, 148–160.
- Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A.R., and Holford, T.R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J. Clin. Epidemiol.* *48*, 1503–1510.
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T.R., and Feinstein, A.R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* *49*, 1373–1379.
- Pinato, D.J., Howlett, S., Ottaviani, D., Urus, H., Patel, A., Mineo, T., Brock, C., Power, D., Hatcher, O., Falconer, A., et al. (2019). Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* *5*, 1774–1778.
- Pollock, P.M., Harper, U.L., Hansen, K.S., Yudt, L.M., Stark, M., Robbins, C.M., Moses, T.Y., Hostetter, G., Wagner, U., Kakareka, J., et al. (2003). High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat. Genet.* *33*, 19–20.
- Prasad, V., and Bilal, U. (2015). The role of censoring on progression free survival: oncologist discretion advised. *Eur. J. Cancer* *51*, 2269–2271.
- Quan, H., Li, B., Couris, C.M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., Januel, J.-M., and Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am. J. Epidemiol.* *173*, 676–682.
- Ray, W.A. (2003). Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am. J. Epidemiol.* *158*, 915–920.
- Regan, M.M., Werner, L., Rao, S., Gupte-Singh, K., Hodi, F.S., Kirkwood, J.M., Kluger, H.M., Larkin, J., Postow, M.A., Ritchings, C., et al. (2019). Treatment-Free Survival: A Novel Outcome

- Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition-A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 37, 3350–3358.
- Renoux, C., Dell’Aniello, S., Brenner, B., and Suissa, S. (2017). Bias from depletion of susceptibles: the example of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 26, 554–560.
- Resche-Rigon, M., Pirracchio, R., Robin, M., De Latour, R.P., Sibon, D., Ades, L., Ribaud, P., Fermand, J.-P., Thieblemont, C., Socié, G., et al. (2012). Estimating the treatment effect from non-randomized studies: The example of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in hematological diseases. *BMC Blood Disord.* 12, 10.
- Ritchie, G., Gasper, H., Man, J., Lord, S., Marschner, I., Friedlander, M., and Lee, C.K. (2018). Defining the Most Appropriate Primary End Point in Phase 2 Trials of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Solid Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 4, 522–528.
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O’Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., et al. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 364, 2517–2526.
- Robert, C., Marabelle, A., Hershner, H., Caramella, C., Rouby, P., Fizazi, K., and Besse, B. (2020a). Immunotherapy discontinuation - how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 707–715.
- Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Di Giacomo, A.M., Mortier, L., Rutkowski, P., Hassel, J.C., McNeil, C.M., Kalinka, E.A., et al. (2020b). Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 38, 3937–3946.
- Robins, J.M., Hernán, M.A., and Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 11, 550–560.
- Rosenbaum, P.R., and Rubin, D.B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70, 41–55.
- Rossi, G., Pezzuto, A., Sini, C., Tuzi, A., Citarella, F., McCusker, M.G., Nigro, O., Tanda, E., and Russo, A. (2019). Concomitant medications during immune checkpoint blockage in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 142, 26–34.
- Rothman, K.J. (1981). Induction and latent periods. *Am. J. Epidemiol.* 114, 253–259.
- Saiag, P., Robert, C., Grob, J.-J., Mortier, L., Dereure, O., Lebbe, C., Mansard, S., Grange, F., Neidhardt, E.-M., Lesimple, T., et al. (2021). Efficacy, safety and factors associated with disease progression in patients with unresectable (stage III) or distant metastatic (stage IV) BRAF V600-mutant melanoma: An open label, non-randomized, phase IIIb study of trametinib in combination with dabrafenib. *Eur. J. Cancer* 154, 57–65.
- Schadendorf, D., van Akkooi, A.C.J., Berking, C., Griewank, K.G., Gutzmer, R., Hauschild, A., Stang, A., Roesch, A., and Ugurel, S. (2018). Melanoma. *Lancet* 392, 971–984.
- Schneeweiss, S., and Huybrechts, K.F. (2020). *Pharmacoepidemiology*. In *Modern Epidemiology*, Wolters Kluwer, ed. (Wolters Kluwer Health), pp. 1125–1146.
- Schneeweiss, S., Rassen, J.A., Glynn, R.J., Avorn, J., Mogun, H., and Brookhart, M.A. (2009). High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 20, 512–522.
- von Schuckmann, L.A., Hughes, M.C.B., Ghiasvand, R., Malt, M., van der Pols, J.C., Beesley, V.L., Khosrotehrani, K., Smithers, B.M., and Green, A.C. (2019). Risk of Melanoma Recurrence After Diagnosis of a High-Risk Primary Tumor. *JAMA Dermatology* 155, 688–693.
- Schuster, T., Pang, M., and Platt, R.W. (2015). On the role of marginal confounder prevalence - implications for the high-dimensional propensity score algorithm. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 24, 1004–1007.

SEER Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts.

Seth, R., Messersmith, H., Kaur, ; Varinder, Kirkwood, J.M., Kudchadkar, R., Jennifer, ;, Mcquade, L., Provenzano, A., Umang, ;, Weber, J., et al. (2020). Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38, 3947–3970.

Simard, M., Sirois, C., and Candas, B. (2018). Validation of the Combined Comorbidity Index of Charlson and Elixhauser to Predict 30-Day Mortality Across ICD-9 and ICD-10. *Med. Care* 56, 441–447.

Speiser, D.E., Ho, P.-C., and Verdeil, G. (2016). Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 599–611.

Stanley, J., and Sarfati, D. (2017). The new measuring multimorbidity index predicted mortality better than Charlson and Elixhauser indices among the general population. *J. Clin. Epidemiol.* 92, 99–110.

Stürmer, T., Rothman, K.J., Avorn, J., and Glynn, R.J. (2010). Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. *Am. J. Epidemiol.* 172, 843–854.

Stürmer, T., Wyss, R., Glynn, R.J., and Brookhart, M.A. (2014). Propensity scores for confounder adjustment when assessing the effects of medical interventions using nonexperimental study designs. *J. Intern. Med.* 275, 570–580.

Su, F., Viros, A., Milagre, C., Trunzer, K., Bollag, G., Spleiss, O., Reis-Filho, J.S., Kong, X., Koya, R.C., Flaherty, K.T., et al. (2012). RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 366, 207–215.

Suissa, S. (1995). The case-time-control design. *Epidemiology* 6, 248–253.

Suissa, S. (2008). Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am. J. Epidemiol.* 168, 329–335.

Suissa, S., and Azoulay, L. (2012). Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35, 2665–2673.

Suissa, S., and Dell’Aniello, S. (2020). Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 29, 1101–1110.

Sullivan, R.J., Atkins, M.B., Kirkwood, J.M., Agarwala, S.S., Clark, J.I., Ernstoff, M.S., Fecher, L., Gajewski, T.F., Gastman, B., Lawson, D.H., et al. (2018). An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *J. Immunother. Cancer* 6, 44.

Sullivan, R.J., Weber, J., Patel, S., Dummer, R., Carlino, M.S., Tan, D.S.W., Lebbé, C., Siena, S., Elez, E., Wollenberg, L., et al. (2020). A Phase Ib/II Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib Plus the MEK Inhibitor Binimetinib in Patients with BRAFV600E/K -mutant Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* 26, 5102–5112.

Taube, J.M., Klein, A., Brahmer, J.R., Xu, H., Pan, X., Kim, J.H., Chen, L., Pardoll, D.M., Topalian, S.L., and Anders, R.A. (2014). Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res.* 20, 5064–5074.

Tawbi, H.A., Schadendorf, D., Lipson, E.J., Ascierto, P.A., Matamala, L., Castillo Gutiérrez, E., Rutkowski, P., Gogas, H.J., Lao, C.D., De Menezes, J.J., et al. (2022). Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 386, 24–34.

Tazare, J., Wyss, R., Franklin, J.M., Smeeth, L., Evans, S.J.W., Wang, S. V, Schneeweiss, S., Douglas, I.J., Gagne, J.J., and Williamson, E.J. (2022). Transparency of high-dimensional propensity score analyses: Guidance for diagnostics and reporting. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*

The Global Cancer Observatory (2020). Melanoma of skin Source: Globocan 2020.

Thomas, L., Li, F., and Pencina, M. (2020a). Using Propensity Score Methods to Create Target

- Populations in Observational Clinical Research. *JAMA* 323, 466–467.
- Thomas, L.E., Li, F., and Pencina, M.J. (2020b). Overlap Weighting. *JAMA* 323, 2417.
- Toor, K., Middleton, M.R., Chan, K., Amadi, A., Moshyk, A., and Kotapati, S. (2021). Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 21, 3.
- Tripepi, G., Chesnaye, N.C., Dekker, F.W., Zoccali, C., and Jager, K.J. (2020). Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology* 25, 513–517.
- Tsikala-Vafea, M., Belani, N., Vieira, K., Khan, H., and Farmakiotis, D. (2021). Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 106, 142–154.
- Tuppin, P., Rudant, J., Constantinou, P., Gastaldi-Ménager, C., Rachas, A., de Roquefeuil, L., Maura, G., Caillol, H., Tajahmady, A., Coste, J., et al. (2017). Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d’information interrégimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 65 Suppl 4, S149–S167.
- Uchiyama, A.A.T., Silva, P.A.I.A., Lopes, M.S.M., Yen, C.T., Ricardo, E.D., Mutão, T., Pimenta, J.R., Machado, L.M., Shimba, D.S., and Peixoto, R.D. (2021). Proton Pump Inhibitors and Oncologic Treatment Efficacy: A Practical Review of the Literature for Oncologists. *Curr. Oncol.* 28, 783–799.
- VanderWeele, T.J. (2020). Causal Inference with Time-Varying Exposures. In *Modern Epidemiology*, Wolters Kluwer, ed. (Wolters Kluwer Health), pp. 605–618.
- Verver, D., van Klaveren, D., Franke, V., van Akkooi, A.C.J., Rutkowski, P., Keilholz, U., Eggermont, A.M.M., Nijsten, T., Grünhagen, D.J., and Verhoef, C. (2019). Development and validation of a nomogram to predict recurrence and melanoma-specific mortality in patients with negative sentinel lymph nodes. *Br. J. Surg.* 106, 217–225.
- Walter, S., and Tiemeier, H. (2009). Variable selection: current practice in epidemiological studies. *Eur. J. Epidemiol.* 24, 733–736.
- Waninger, J.J., Ma, V.T., Journey, S., Skvarce, J., Chopra, Z., Tezel, A., Bryant, A.K., Mayo, C., Sun, Y., Sankar, K., et al. (2021). Validation of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Staging of Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw. Open* 4, e210980.
- Watts, C.G., McLoughlin, K., Goumas, C., van Kemenade, C.H., Aitken, J.F., Soyer, H.P., Fernandez Peñas, P., Guitera, P., Scolyer, R.A., Morton, R.L., et al. (2021). Association Between Melanoma Detected During Routine Skin Checks and Mortality. *JAMA Dermatology* 157, 1425–1436.
- Welch, H.G., Mazer, B.L., and Adamson, A.S. (2021). The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N. Engl. J. Med.* 384, 72–79.
- Weyers, W., Euler, M., Diaz-Cascajo, C., Schill, W.B., and Bonczkowitz, M. (1999). Classification of cutaneous malignant melanoma: a reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types. *Cancer* 86, 288–299.
- Wilmott, J.S., Tembe, V., Howle, J.R., Sharma, R., Thompson, J.F., Rizos, H., Lo, R.S., Kefford, R.F., Scolyer, R.A., and Long, G. V (2012). Intratumoral molecular heterogeneity in a BRAF-mutant, BRAF inhibitor-resistant melanoma: a case illustrating the challenges for personalized medicine. *Mol. Cancer Ther.* 11, 2704–2708.
- Wilson, B.E., Routy, B., Nagrial, A., and Chin, V.T. (2020). The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Immunol. Immunother.* 69, 343–354.
- Wilson, M.K., Karakasis, K., and Oza, A.M. (2015). Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet. Oncol.* 16, e32-42.

- Windenberger, F., Rican, S., Jouglu, E., and Rey, G. (2012). Spatiotemporal association between deprivation and mortality: trends in France during the nineties. *Eur. J. Public Health* 22, 347–353.
- Woo, S.-R., Turnis, M.E., Goldberg, M. V, Bankoti, J., Selby, M., Nirschl, C.J., Bettini, M.L., Gravano, D.M., Vogel, P., Liu, C.L., et al. (2012). Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 72, 917–927.
- Wu, Y., Xu, J., Du, C., Wu, Y., Xia, D., Lv, W., and Hu, J. (2019). The Predictive Value of Tumor Mutation Burden on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 9, 1161.
- Xu, H., Xu, X., Wang, H., Ge, W., and Cao, D. (2020). The association between antibiotics use and outcome of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 149, 102909.
- Yarchoan, M., Hopkins, A., and Jaffee, E.M. (2017). Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N. Engl. J. Med.* 377, 2500–2501.
- Yu, Y., Zheng, P., Gao, L., Li, H., Tao, P., Wang, D., Ding, F., Shi, Q., and Chen, H. (2021). Effects of Antibiotic Use on Outcomes in Cancer Patients Treated Using Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Immunother.* 44, 76–85.
- van Zeijl, M.C.T., de Wreede, L.C., van den Eertwegh, A.J.M., Wouters, M.W.J.M., Jochems, A., Schouwenburg, M.G., Aarts, M.J.B., van Akkooi, A.C.J., van den Berkmortel, F.W.P.J., de Groot, J.W.B., et al. (2021). Survival outcomes of patients with advanced melanoma from 2013 to 2017: Results of a nationwide population-based registry. *Eur. J. Cancer* 144, 242–251.
- Zhou, Z., Rahme, E., Abrahamowicz, M., and Pilote, L. (2005). Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: a comparison of methods. *Am. J. Epidemiol.* 162, 1016–1023.
- Zou, W. (2005). Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat. Rev. Cancer* 5, 263–274.

Titre : Pharmaco-épidémiologie du mélanome métastatique. Analyse des données du Système National des Données de Santé

Mots clés : mélanome métastatique ; Système National des Données de Santé ; score de propension ; interactions médicamenteuses ; biais d'indication.

Résumé : L'objectif de ce travail était de répondre à 3 questions de santé publique relatives aux traitements du mélanome métastatique développés ces dernières années (anti-PD-1, thérapies ciblées anti-BRAF/anti-MEK), en utilisant les données du système national des données de santé (SNDS).

La 1^{ère} étude visait à évaluer l'utilisation des traitements du mélanome métastatique en vie réelle. La cohorte incluait 10936 patients traités pour un mélanome métastatique en France entre 2010 et 2017. Les patients traités à partir de juin 2015 avaient un gain de survie de 44 % par rapport aux patients pris en charge avant 2012.

La 2^{ème} étude visait à évaluer l'impact des antibiotiques sur l'efficacité des anti-PD-1. De nombreuses études observationnelles ont suggéré une efficacité altérée des anti-PD-1 en cas de dysbiose intestinale induite par l'antibiothérapie. L'antibiothérapie n'était pas associée à la survie (HR=1,01 IC95% 0,88-1,17) ou la durée de traitement par anti-PD-1 (HR=1,00 IC95% 0,89-1,11).

La 3^{ème} étude évaluait l'efficacité des thérapies ciblées en cas de prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les IPP peuvent diminuer l'absorption des traitements oraux, et sont contre-indiqués avec l'anti-BRAF dabrafenib. La prise d'IPP n'était pas associée à la survie (HR=1,11 IC95% 0,88-1,39) ni à la durée de traitement par thérapie ciblée (HR=1,03 IC95% 0,86-1,24).

Une méthode d'overlap weighting basée sur le score de propension permettait de contrôler le biais d'indication. La principale limite était l'absence de certaines informations cliniques, notamment la réponse tumorale et certains facteurs pronostiques. Le SNDS permet d'aborder des questions qui ne peuvent l'être dans un essai randomisé, comme l'impact des interactions médicamenteuses ou l'efficacité des traitements en présence de certaines comorbidités, sous réserve d'utiliser une méthodologie prenant en compte les facteurs de confusion.

Title: Pharmacoepidemiology of metastatic melanoma using the French Health Insurance database

Keywords: metastatic melanoma; overlap weighting method; propensity score; indication bias; medico-administrative database

Abstract: Our aim was to address clinical and policy-relevant questions related to the efficacy of metastatic melanoma treatments (anti-PD-1 antibodies, targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors), using the French Health Insurance database, which is exhaustive nationwide.

First, we included 10936 patients who received treatment for metastatic melanoma in France between 2010 and 2017. Patients treated from June 2015 gained 44% overall survival compared with patients initiating treatment before 2012.

Second, we investigated the impact of antibiotics on anti-PD-1 antibody efficacy. Numerous observational studies have suggested an impaired efficacy of immunotherapy among patients with antibiotic-induced gut dysbiosis. Antibiotic treatment was not associated with overall survival (HR=1.01, 95%CI 0.88-1.17) or treatment duration with anti-PD-1 antibodies (HR=1.00, 95%CI 0.89-1.11).

Third, we investigated the impact of the concomitant use of proton pump inhibitors (PPI) and targeted therapy. PPI can reduce the absorption of oral drugs, and are therefore contraindicated in patients receiving dabrafenib. PPI use was not associated with overall survival (HR=1.11, 95%CI 0.88-1.39) or treatment duration with BRAF inhibitor (HR=1.03, 95%CI 0.86-1.24).

An overlap weighting method based on the propensity score was used to control for indication bias. The main limitation was the lack of clinical information, including tumour response and some prognostic factors. With real-world data, many issues regarding treatment efficacy that cannot be addressed in randomized controlled trials can be explored, including interactions with drugs or comorbidities, provided that a methodology enabling confounders to be controlled for is used.