UroCCR
RÉSEAU FRANÇAIS DE RECHERCHE SUR LE CANCER DU REIN

Fiche de soumission de projet au Comité Scientifique et Ethique

TITRE DU PROJET : Évaluation de l'intégration de données synthétiques dans les essais cliniques randomisés : application à l'étude P-NeLoP
Acronyme : Syn-NeLoP
UroCCR n° 259

PROMOTEUR / RESPONSABLE DE TRAITEMENT

☒ ACADEMIQUE ☐ INDUSTRIEL

Responsable(s)/coordonnateur(s) du projet : Pr Jean-Christophe Bernhard
Organisme : CHU de Bordeaux
Adresse : Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 BORDEAUX

TYPE DE PROJET

☐ PROSPECTIF ☒ RETROSPECTIF

☐ MONOCENTRIQUE ☒ MULTICENTRIQUE

Date de début des inclusions : 10/2022
Date de fin des inclusions : 05/2024
Période d'étude : 2 ans

Partenaires (équipes) associés au projet : ☒ OUI ☐ NON

Si oui, compléter les informations suivantes pour chacun des partenaires :

☒ Intra-UE ☐ Hors-UE

Responsable(s) : Ségolène Combettes, Sylvain Francoise Dal-Mas
Organisme : Alia Santé
Rôle du partenaire : Génération des données synthétiques

DESCRIPTION / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DU PROJET

Contexte :
La néphrectomie partielle robot-assistée (RAPN) constitue le traitement de référence pour les cancers du rein localisés (stades cT1–T2). Toutefois, cette intervention nécessite la création d'un pneumopéritoine à haute pression (12–15 mmHg) par insufflation de CO_2, ce qui peut entraîner des effets indésirables sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, ainsi qu'une douleur postopératoire importante. Pour limiter ces effets, il est recommandé de réduire autant que possible la pression d'insufflation. L'étude P-NeLoP (UroCCR n°85) a été menée au sein du réseau français du cancer du rein UroCCR afin de comparer l'insufflation à basse pression (7 mmHg) à la pression standard (12 mmHg) lors de la RAPN, en évaluant la douleur postopératoire et la récupération des patients. Réalisée entre octobre 2022 et mai 2024 dans 15 centres français, l'étude a inclus l'ensemble de l'effectif prévu, soit 280 patients répartis en deux groupes (basse pression vs pression standard). Cependant, les résultats n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif (résultat négatif), malgré une tendance favorable au groupe basse pression.

Dans ce contexte, cette nouvelle étude Syn-NeLoP (UroCCR n°256) vise à explorer deux axes, en s'appuyant sur les données de l'essai P-NeLoP :
(i) évaluer la faisabilité d'une approche innovante combinant données réelles et données synthétiques, en utilisant 50 % des patients issus de l'étude P-NeLoP et en générant artificiellement les 50 % restants à partir de ces données.
(ii) augmenter virtuellement l'effectif de patients de l'essai P-NeLoP grâce aux données synthétiques afin d'évaluer si cela permet de faire émerger un résultat positif.

Objectif Principal :
Évaluer la faisabilité méthodologique et statistique de la conduite d'un essai clinique randomisé hybride intégrant à la fois des données réelles et des données synthétiques.

Objectifs Secondaires :
- Comparer la qualité des estimations statistiques obtenues avec un effectif mixte (50 % réel / 50 % synthétique) par rapport à celles issues de l'étude initiale fondée uniquement sur des données réelles.
- Vérifier si l'intégration de données synthétiques conserve les mêmes tendances cliniques et les mêmes conclusions évaluées dans l'étude P-NeLoP.
- Évaluer l'impact de cette méthodologie sur la puissance statistique et la significativité des tests, en identifiant d'éventuelles pertes ou gains liés à l'usage de données synthétiques.
- Évaluer si l'intégration de données synthétiques pour augmenter la taille de l'échantillon initial permet de révéler une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Critères de jugement :
Le critère de jugement principal sera la comparabilité des résultats statistiques et cliniques entre l'essai de référence (100 % patients réels) et l'essai expérimental utilisant un échantillon hybride composé de 50 % de patients réels et de 50 % de patients synthétiques. Cette comparabilité sera appréciée par des mesures de concordance statistique, permettant d'évaluer si l'approche hybride restitue fidèlement les résultats de l'essai initial.

Les critères de jugement secondaires concerneront la puissance statistique, en déterminant si l'essai hybride conserve une capacité de détection comparable à l'essai initial. Ils incluront également la cohérence des tendances cliniques, afin de vérifier si les conclusions restent alignées entre les deux essais, pour s'assurer que l'intégration de données synthétiques ne compromet ni la représentativité des patients ni la généralisabilité des résultats. Enfin, un volet portera sur l'évaluation de la robustesse méthodologique, en analysant l'influence des paramètres de génération des données synthétiques et l'effet d'une augmentation artificielle de l'effectif sur la mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Hypothèse :
- L'utilisation d'un échantillon hybride combinant 50 % de patients réels et 50 % de patients synthétiques permettra d'obtenir des résultats comparables à ceux d'une étude initiale (composée exclusivement de patients réels), en termes de validité méthodologique et de puissance statistique.
- L'amplification de l'effectif des patients à travers l'intégration des donnes synthétique peut faire ressortir une différence significative entre les deux bras de l'étude.

Critères d'inclusion :
Idem à ceux de l'étude P-Nelop :
- Homme ou Femme majeurs.
- Chirurgie pour tumeur du rein programmée à type de néphrectomie partielle par voie laparoscopique transpéritonéale avec assistance robotique et système AirSeal®.
- Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale.
- Patient en capacité de reporter avec précision les prises antalgiques dans les 7 jours suivant la chirurgie.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient et le médecin investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Critères d'exclusion :
Idem à ceux de l'étude P-Nelop :
- Prise chronique, quotidienne, d'antalgiques pour une indication pré-existante autre que la tumeur rénale et prévue pour être poursuivie dans la période périopératoire.
- Traitement de substitution aux opiacés en cours.
- Patient privé de liberté.
- Curatelle, tutelle ou sauvegarde de justice.
- Refus de consentement ou de participation au projet UroCCR et à l'essai ancillaire P-NeLoP.

Analyses statistiques :
Les analyses statistiques s'appuieront sur une comparaison entre les résultats de l'essai, conduit uniquement sur patients réels, et ceux obtenus à partir d'un échantillon hybride intégrant pour moitié des données synthétiques générées à partir de la cohorte initiale. La première étape consistera à évaluer la représentativité des données synthétiques par rapport aux données réelles, en vérifiant la cohérence des distributions et la conservation des corrélations entre variables cliniques. L'essai hybride sera ensuite analysé selon le même plan statistique que l'étude, afin de comparer les résultats de l'étude, la significativité des tests et la puissance obtenue. Enfin, une analyse spécifique portera sur l'augmentation virtuelle de l'effectif : il s'agira de déterminer si cette amplification par données synthétiques permet de faire émerger une différence statistiquement significative non détectée dans l'étude initiale, tout en contrôlant la robustesse des tendances et la validité méthodologique de l'approche.

Résultats attendus :
- L'utilisation de la donnée synthétique réduirait l'effectif des patients pour un essai clinique, tout en conservant validité scientifique et puissance statistique.
- L'augmentation artificielle de l'effectif d'une étude clinique par l'intégration de données synthétiques pourrait révéler une différence statistiquement significative non détectée initialement avec un échantillon plus restreint.

DONNEES CLINIQUES / RESSOURCES BIOLOGIQUES
Afin de faciliter la sélection des données, merci de répondre à ces questions :

- Quelles sont les données UroCCR que vous souhaitez mobiliser pour ce projet ?

☒ Données démographiques : âge, sexe, phénotype, …

☒ Données de diagnostic : date, IMC, ASA, ECOG, antécédents, cTNM, …

☒ Données d'imagerie loco-régionale : date, type, description tumorale, scores RENAL et PADUA, …

☐ Données d'imagerie d'extension : dates, types d'imagerie, résultats, adénopathies et métastases synchrones (localisations et nombre de sites), …

☒ Données biologiques : date, NFS (Hb, Leucocytes, PNN, Lymphocytes, plaquettes), dosages biochimiques et enzymatiques (créatininémie, GGT, ASAT, ALAT, PAL, LDH, protéinémie, albuminémie, Ca, Ca corrigé, CRP, clairance (MDRD, Cockroft, CKD-EPI), …

☐ Données de biopsie : date, côté, type histologique, grade de Fuhrman/ISUP, …

☒ Données de chirurgie : date, ASA, côté, description détaillée de la procédure (type de chirurgie, voie d'abord, clampage, sutures, durée opératoire, …), complications per-op et post-op, reprise chirurgicale, transfusion, durée d'hospitalisation, créatininémie, Hb, clairance (MDRD, Cockroft, CKD-EPI), …

☒ Données d'anatomopathologie : date, côté, type histologique, taille tumorale, description détaillée de la pièce opératoire (envahissements, architectures, composantes cellulaires), pTNM, grade de Fuhrman/ISUP, marges chirurgicales, scores pronostics (UISS et SSIGN), …

☐ Données de ressources biologiques : date, type d'échantillon, numéro d'identification, poids ou volume de l'échantillon, disponibilité de l'échantillon, temps avant cryoconservation.

☐ Données de traitements ablatifs : date, ASA, côté, description détaillée de la procédure (type, technique de détection et d'accès, applicateurs, durée opératoire), complications per-op et post-op, transfusion, durée hospitalisation, créatininémie et clairance (MDRD, Cockroft, CKD-EPI), …

☐ Données de traitement oncologique : Indication, date d'initiation et d'arrêt, nombre de cycles, scores pronostiques (MSKCC/HENG), molécule (DCI, dose et unité), pause, interruption, changement de dose, évaluation tumorale (critères RECIST v1.1), toxicités (type, grade 3 à 5, imputabilité au traitement), …

☒ Données de suivi : date, évaluation clinique (poids, ECOG, Karnofsky, hémodialyse), nouvelles complications, nouvelles comorbidités, récidive, progression, décision thérapeutique, statut vital, …

☐ Données oncogénétiques : prélèvement réalisé, tests effectués, résultats des tests, …

☐ Données de radiothérapie : dates, côté, nombre de fractions, dose totale, asservissement respiratoire, isodose de prescription, indice de compromission, GTV, PTV, …

☐ Données de PROMs et PREMs : Questionnaires RAAC, EQ-5D-5L, e-Satis, Wake, STAI-Trait, STAI-Etat, HLSEU-Q16, SF-12, HADS, …

☒ Données spécifiques à l'étude P-NeLoP : insufflation (pression, durée), complications post-op de H6 à H48, évaluation de la douleur de H6 à H48, consommations d'antalgiques, …

- Quelles sont les données UroCCR indispensables pour les besoins de cette étude ?
Toutes les données analysées dans la cadre de l'étude P-NeLoP

- Recours données chaînées au Système National des Données de Santé (SNDS) ☐ OUI ☒ NON

- Le projet a-t-il des besoins en ressources biologiques ? ☐ OUI ☒ NON

*** Type :**
*** Quantité :**
*** Autres précisions :**

CALENDRIER PREVISIONNEL

Evaluation du projet par le Comité : 08/08/2025

Sollicitations des centres : à définir

Revue des données : à définir

Extraction des données : à définir

Analyses statistiques : à définir

Soumission abstract : à définir

Soumission article : à définir

Revue ciblée : à définir

Réglementation :
La mise en œuvre des projets au sein de l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) UroCCR se fait en accord avec les principes du règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (dit RGPD), à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (dite LIL), au référentiel relatif aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre à des fins de création d'entrepôts de données dans le domaine de la santé de la CNIL (dit référentiel EDS) et de charte de fonctionnement du réseau UroCCR en vigueur au jour de la soumission de la présente Fiche Projet. L'ensemble des données issues de la base UroCCR sont confidentielles et ne doivent donc pas être communiquées aux personnes non autorisées à les traiter. Par ailleurs, le traitement des données pour une autre finalité que celle décrite dans la présente Fiche Projet n'est pas autorisé.

Cadre réservé à l'équipe coordinatrice UroCCR (ou UroCCR-Chain si données chainées)
Faisabilité et Evaluation scientifique et éthique

Disponibilité des données

Date : à définir Oui : ☒ Non : ☐
Effectifs prévisionnels : 279 patients

Disponibilité des ressources biologiques dans la biocollection virtuelle

Date : Oui : ☐ Non : ☐ NA : ☒
Commentaires :

AVIS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE
Date : 08/09/2025
Evaluation du projet :
Positif ☒ Négatif ☐ En attente ☐
Commentaires :