

Indicateur d'observance adapté à des cycles de traitement avec pauses thérapeutiques.

Exemple d'utilisation dans l'étude du blinatumomab en vie réelle en France.

Arnaud Panes¹, Mallory Cals-Maurette¹, Marie Laurent¹, Sophie Bastide¹, Guillaume Oller², Gaëlle Désaméricq², Thomas Cluzeau^{3,4}, Nicolas Boissel^{5,6}

1. Heva, Lyon, France ; 2. Amgen SAS, Courbevoie, France ; 3. CHU de Nice, Département d'Hématologie Clinique, Nice, France ; 4. Université de Nice, Nice, France ; 5. Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Service d'Hématologie Adolescents et Jeunes Adultes, Paris, France ; 6. Université Paris Cité, URP-3518, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, France.

INTRODUCTION

L'observance médicamenteuse a deux dimensions, la persistance (le respect de la durée du traitement jusqu'à son terme) et l'adhésion (l'engagement conscient de l'individu à prendre en charge sa maladie, incluant l'acceptation du traitement et une participation active et volontaire). Elle est souvent mesurée par des indicateurs comme le « Medication Possession Rate » (MPR) ou la « Proportion of Days Covered » (PDC)¹. Cependant, ces indicateurs basés sur l'analyse de périodes de couverture de traitements ne sont pas adaptés à l'étude de l'observance à un protocole de soin qui alterne cycles de traitement avec des pauses thérapeutiques (breaks).

L'objectif était de créer un indicateur d'observance adapté à des protocoles de soins avec pauses thérapeutiques et de l'appliquer dans un exemple d'utilisation en vie réelle du blinatumomab (une immunothérapie indiquée dans le traitement des LAL-B en rechute ou en situation de maladie résiduelle positive²).

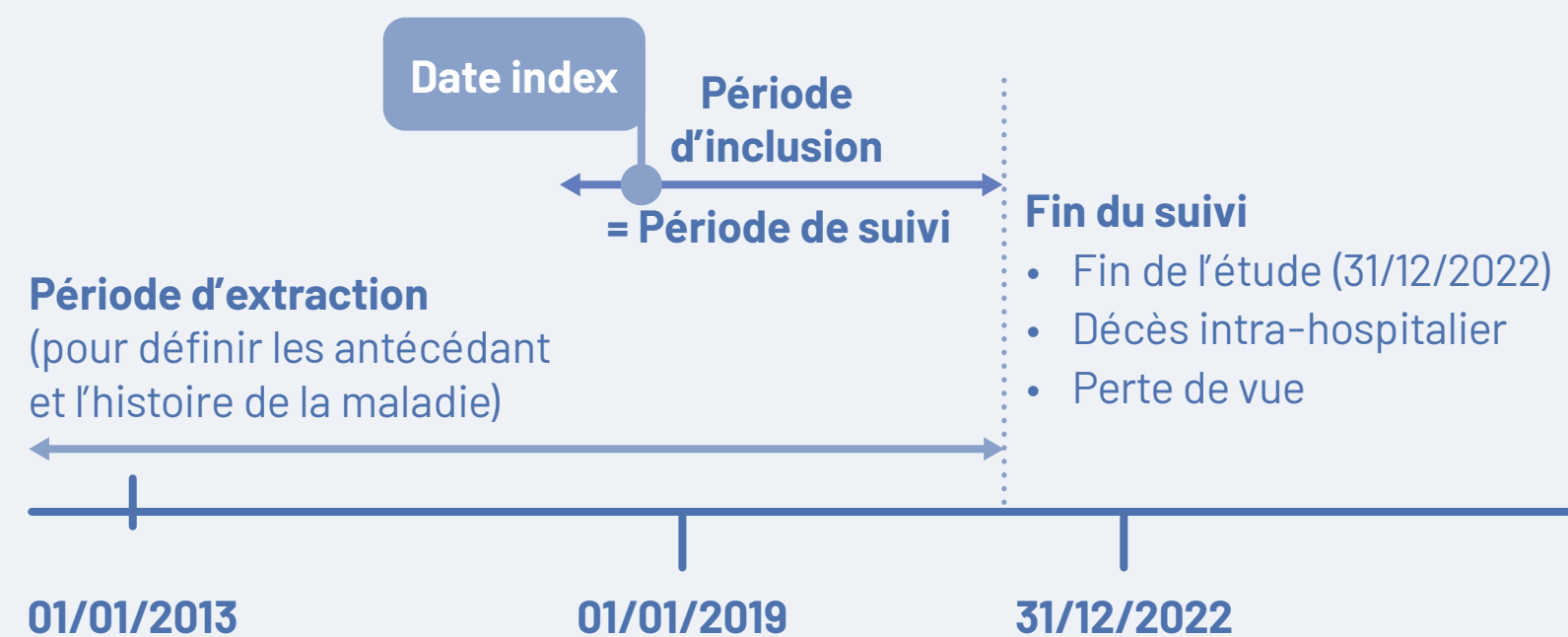
MÉTHODES

Design d'étude

Étude de cohorte rétrospective nationale française basée sur les données du PMSI.

Population

Patients atteints d'une LAL (identifiés par la présence d'une hospitalisation avec un code CIM-10 C91.0 en diagnostic principal ou relié), débutant un traitement par blinatumomab entre 2019 et 2022.



CONCLUSION

Un indicateur à deux parties a permis de mesurer de manière prometteuse l'observance de protocoles de soins avec pauses thérapeutiques. Des pistes d'amélioration seraient l'introduction de pondération entre les parties.

Pour l'utilisation en vie réelle de blinatumomab, le modèle de trajectoire a montré qu'une majorité de patients avait une bonne observance des cycles de traitement avec les pauses thérapeutiques recommandés. La population pédiatrique et, dans une moindre mesure, celle des adultes jeunes, semblaient plus à risque d'une mauvaise observance, ce qui pourrait suggérer des divergences entre les pratiques cliniques réelles et les recommandations théoriques dans ces populations, notamment lorsque que le blinatumomab était utilisé en préparation d'une greffe de cellules souches.

Abréviations

CAR-T cells : Chimeric Antigen Receptor T cells ; **CIM-10** : Classification internationale des maladies, 10ème révision ; **GEE** : Generalized Estimating Equations ; **GVHD** : maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease) ; **HSCT** : greffe de cellules souches hématopoïétiques (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) ; **IC 95%** : Intervalle de confiance à 95% ; **LAL** : leucémie aigüe lymphoblastique ; **OR_a** : Odds ratio ajusté ; **PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; **RR_a** : Risque relatif ajusté.

Source de données

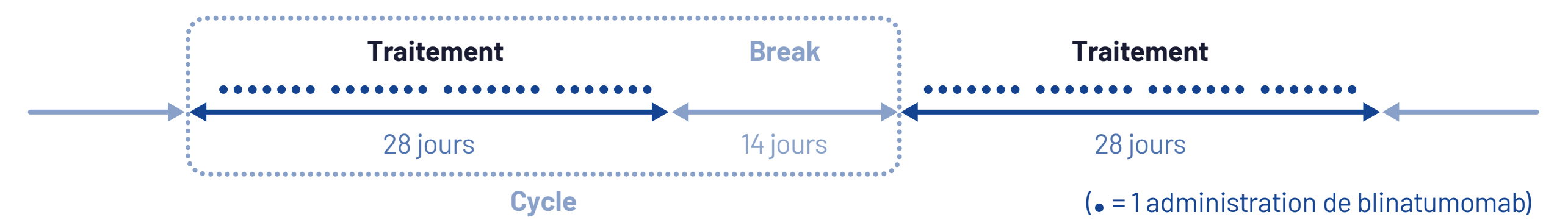
Bases PMSI fournies par l'ATIH. Responsable de Traitement : Amgen SAS (Déclaration de conformité n° 2207983 le 02/10/2018). Responsable de Mise en Œuvre de Traitement : Heva. Étude enregistrée sous MR006 auprès du Health Data Hub le 27/07/2023 avec la référence F20230727175636.

Financement

Cette étude a été financée par Amgen SAS.

Indicateur d'observance

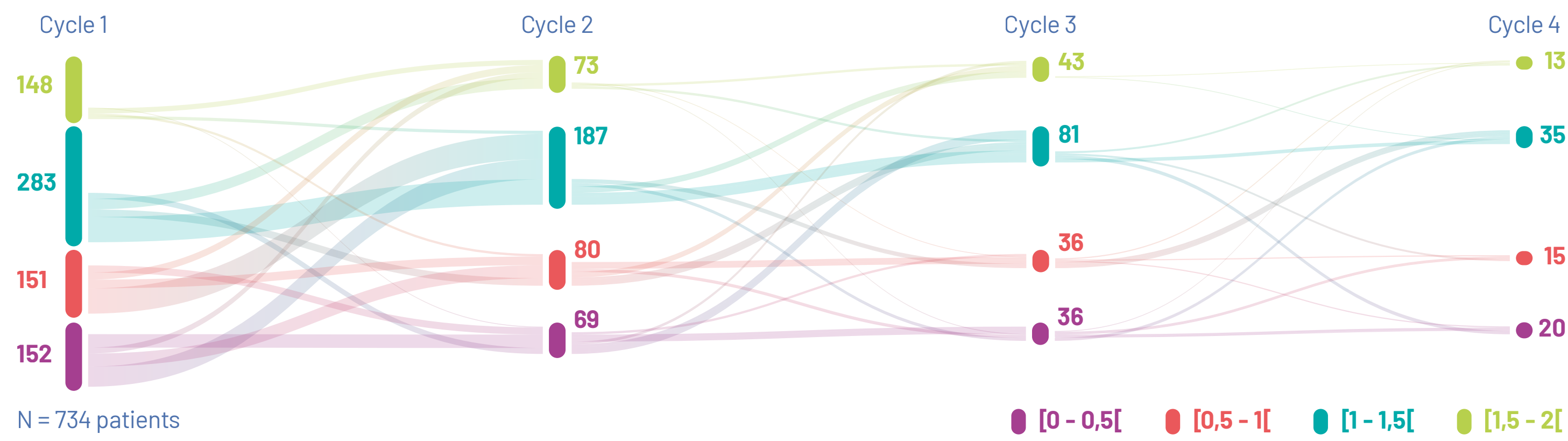
• **But** : Mesure d'adéquation des cycles observés de blinatumomab avec les cycles théoriques suivants :



• **Mesure de l'indicateur** :
$$\text{Observance} = \min \left(1; \frac{|28 - \text{Durée de traitement}|}{28} \right) + \min \left(1; \frac{|14 - \text{Durée du break}|}{14} \right)$$

• **Interprétation** : Indicateur variant de 0 (Observance parfaite) à 2 (Non-observance totale).

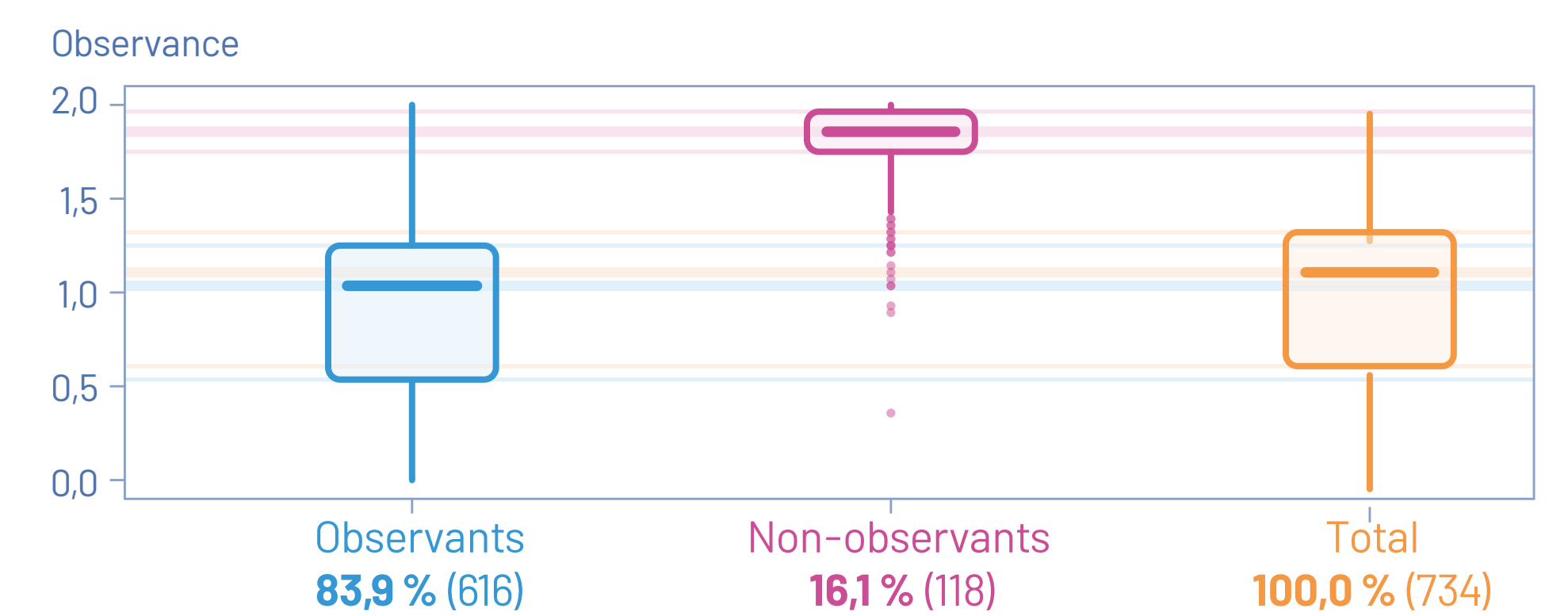
• **Évolution de l'observance au cours des cycles** :



Identification de 1 638 cycles de blinatumomab au total chez les 734 patients inclus, avec une médiane de 2 cycles par patient (Q1=1; Q3=3; max = 15). Évolution du niveau d'observance au cours du temps sans mise en évidence de tendance à l'augmentation ou la diminution au fil des cycles.

Trajectoires d'observance similaires pour les patients

- Recherche de groupes de patients, avec un profil d'observance au cours du temps similaire à l'aide d'un modèle de trajectoire à classes latentes³.
- Différents nombres de clusters ont été testés et le modèle à 2 trajectoires a été retenu.
- Identification de 2 trajectoires d'observance :
 - Groupe des « **Observants** » : 616 patients (83,9%)
 - Groupe des « **Non-observants** » : 118 patients (16,1%)



Population

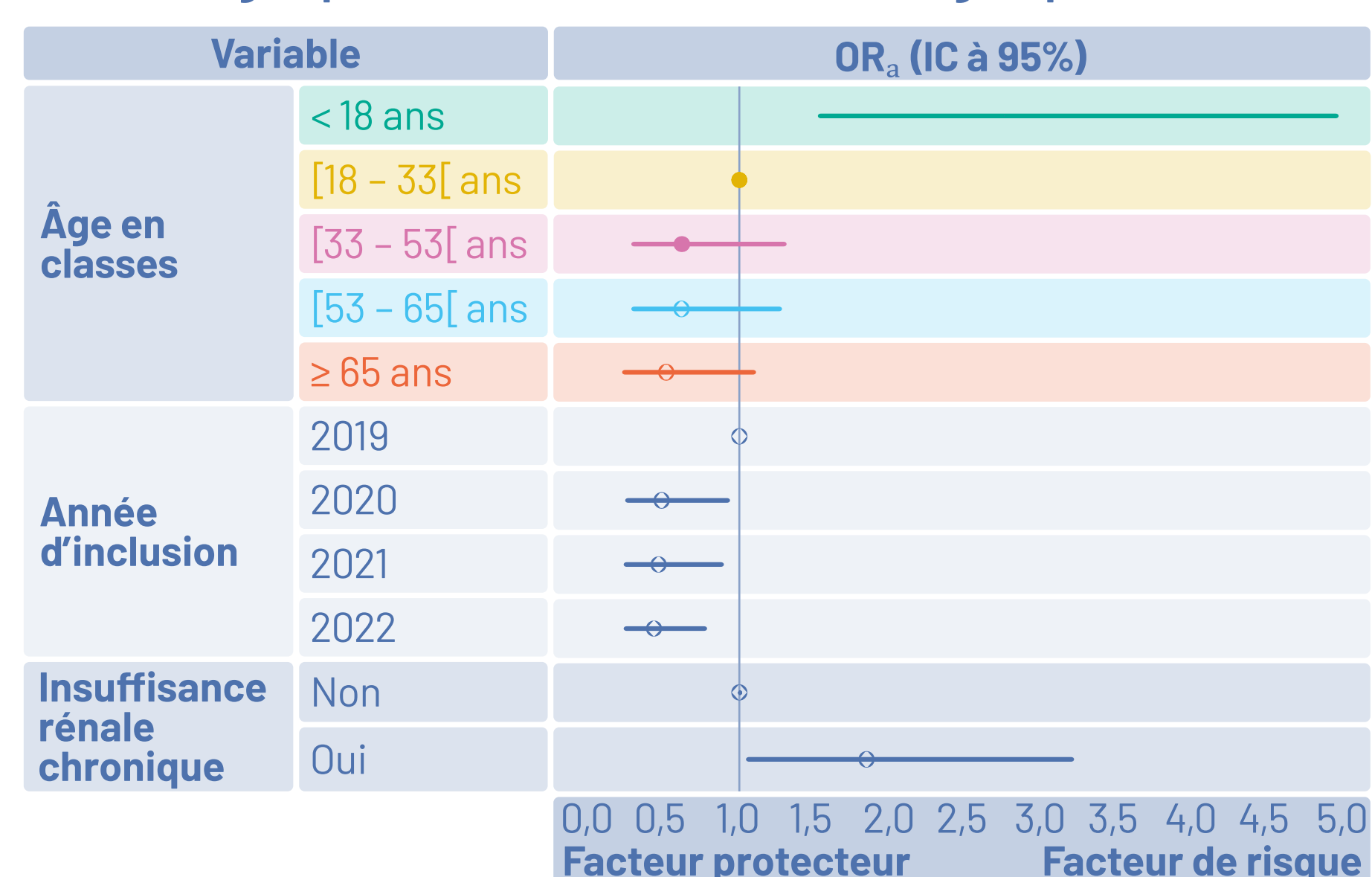
Variable	Observants n = 616	Non-observants n = 118	Total N = 734	
Caractéristiques				
Sexe	Homme 52,3% (322)	58,5% (69)	53,3% (391)	
Âge (en années)	Moyenne (± ET) 42,2 (± 22,4)	29,3 (± 23,9)	40,2 (± 23,2)	
Âge en classes	< 18 ans	17,4% (107)	44,1% (52)	21,7% (159)
	[18 - 33[ans	18,8% (116)	17,8% (21)	18,7% (137)
	[33 - 53[ans	21,6% (133)	13,6% (16)	20,3% (149)
	[53 - 65[ans	20,6% (127)	12,7% (15)	19,3% (142)
	≥ 65 ans	21,6% (133)	11,9% (14)	20,0% (147)
Durée de suivi (en mois)	Médiane (Q1 - Q3) 10,1 (3,9 - 20,9)	14,7 (6,8 - 30,3)	10,6 (4,5 - 21,7)	
Motif d'arrêt de suivi prématuré	Décès intra-hospitalier 25,7% (158)	24,6% (29)	25,5% (187)	
	Perte de vue 5,5% (34)	4,2% (5)	5,3% (39)	
Antécédents médicaux				
Diabète	14,4% (89)	10,2% (12)	13,8% (101)	
Hypertension artérielle	21,1% (130)	12,7% (15)	19,8% (145)	
Insuffisance rénale chronique	13,3% (82)	18,6% (22)	14,2% (104)	
Maladies cardio-vasculaires*	15,4% (95)	11,0% (13)	14,7% (108)	
Maladie thrombo-embolique veineuse	13,1% (81)	10,2% (12)	12,7% (93)	
Neuropathie	10,9% (67)	5,9% (7)	10,1% (74)	
Histoire de la LAL				
Délai depuis le diagnostic (en mois)	Médiane (Q1 - Q3) 4,6 (1,6 - 20,3)	5,3 (1,7 - 18,1)	4,6 (1,6 - 19,3)	
Antécédent d'HSCT	5,8% (36)	2,5% (3)	5,3% (39)	
Antécédent de GVHD	1,1% (7)	0,0% (0)	1,0% (7)	
Antécédent de traitement par CAR-T cells	1,0% (6)	3,4% (4)	1,4% (10)	

(* Insuffisance cardiaque, maladie coronarienne ou accident vasculaire cérébral)

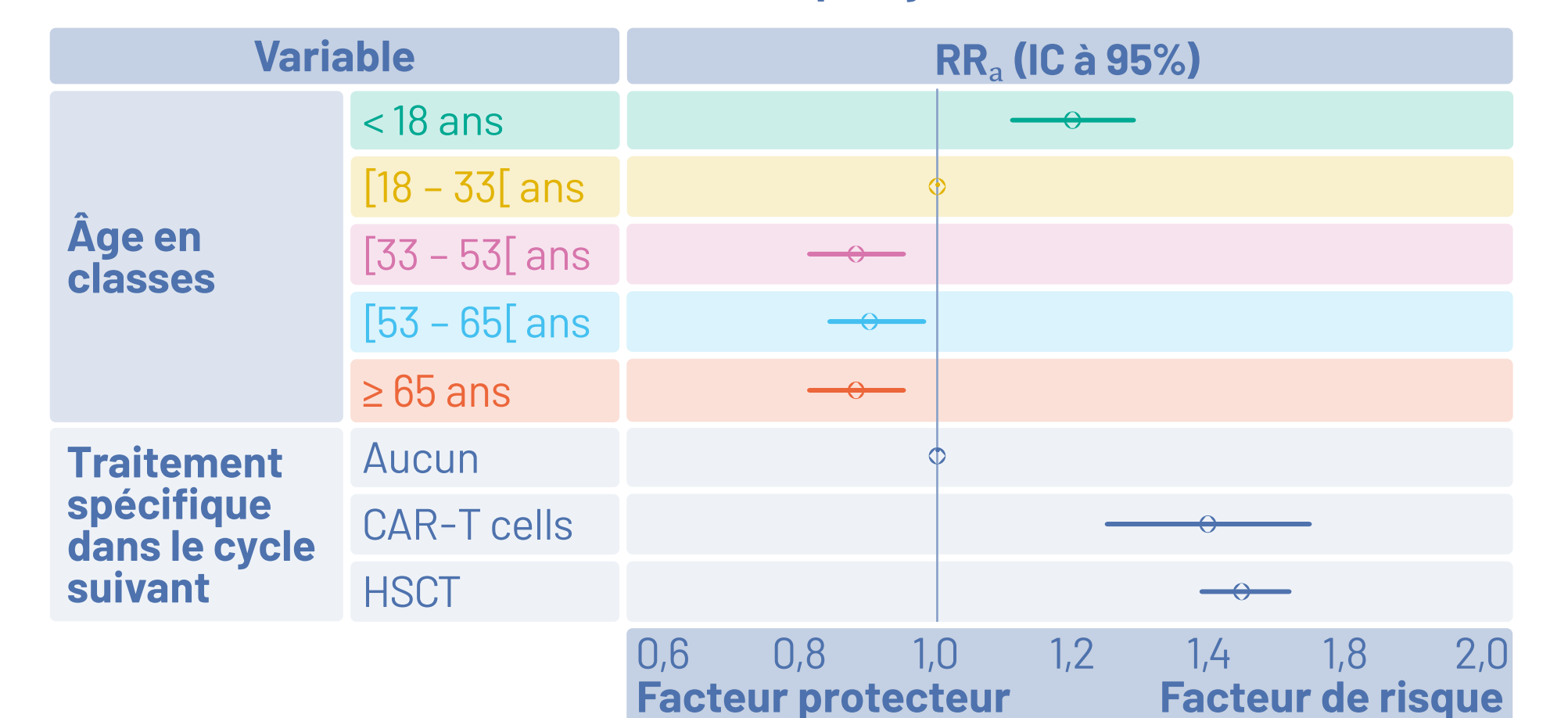
Facteurs associés à la non-observance

- Recherche des facteurs associés à la trajectoire des **non-observants** à l'aide d'un modèle logistique multivariable.
- Recherche des facteurs associés au niveau d'observance de chaque cycle à l'aide d'un modèle GEE multivariable (avec une fonction de lien logarithmique et une distribution gamma de la variable réponse)⁴.
- Pour ces 2 modèles multivariables, les facteurs testés ont été les caractéristiques des patients, les antécédents médicaux et l'histoire de la maladie LAL. La sélection des variables a été réalisée à partir de celles associées en analyse univariable avec un seuil de significativité < 0,2 suivant une méthode de pas-à-pas descendant.

Associé au groupe des non-observants (Modèle logistique multivariable)



Associé au niveau d'observance de chaque cycle (Modèle GEE multivariable)



Conflits d'intérêt

A.P., M.C.M., M.L. et S.B. sont des salariés de Heva qui a reçu un financement d'Amgen SAS pour effectuer ce travail et la rédaction médicale. G.O. et G.D. sont salariés d'Amgen SAS et possèdent des actions. T.C. a reçu des honoraires d'Amgen. N.B. a reçu des honoraires d'Amgen, Incyte, Jazz Pharma, Novartis, Pfizer, Servier et des subventions de recherche d'Amgen, Novartis, Incyte, Jazz Pharma et Sanofi.

Références

- Vollmer et al. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. BMC Health Serv Res. 2012 Jun 12:12:155.
- Kantarjian H et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.
- Nagin DS et al. Group-based trajectory modeling in clinical research. Annu Rev Clin Psychol. 2010;6:109-38.
- Agresti A. Categorical data analysis. Vol. 792. John Wiley & Sons, 2012.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier l'ensemble de l'équipe projet chez Heva pour leur contribution à cette étude, notamment Sacha Hiridjee pour l'extraction des données et le data management, ainsi que Aurélie Schmidt pour sa direction de projet. Ils tiennent également à remercier l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) pour la mise à disposition des données.