

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET UTILISATION DES RESSOURCES EN SANTÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE : DONNEES EN VIE RÉELLE ISSUES D'UNE COHORTE NATIONALE FRANÇAISE (ÉTUDE ECONOMHYQ)

Lefèvre, G¹; Borget, I²; Maherzi, C³; Lefèvre, C³; Nucit, A³; Hennaoui, M³; Schmidt, A⁴; Lennon, H⁵; Mahlaoui, N⁵
¹Université de Lille, CHU Lille, Institut d'Immunologie, Institut de Recherche Translationnelle sur l'Inflammation (Infinite - U1286), Inserm, Lille, France ; ²Service de Biostatistique et d'Épidémiologie, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France ; Oncostat - U1018, Inserm, Université Paris-Saclay, équipe labellisée « *Ligue Contre le Cancer* », Villejuif, France ; GRADES, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France ; ³Takeda, Paris, France ; ⁴HEVA, Lyon Cedex 06, France ; ⁵APHP – Centre de Référence Déficits Immunitaires Hériditaires (CEREDIH) et Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie Pédiatriques, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

INTRODUCTION

- Le traitement substitutif par immunoglobuline sous-cutanée (IgSc) est recommandé pour les patients atteints d'hypogammaglobulinémie, conséquence d'un déficit immunitaire primitif (DIP) ou d'un déficit immunitaire secondaire (DIS)^{1,2}
- Les IgSc conventionnelles (IgSCc) peuvent être auto-administrées à domicile mais sont limitées en volume d'administration, nécessitant le recours à plusieurs sites d'injection et des perfusions fréquentes (hebdomadaires)³
- L'IgSc facilitée par la hyaluronidase (IgSCf) associe une immunoglobuline humaine de type G (IgG) à la hyaluronidase humaine recombinante, une enzyme qui augmente la perméabilité du tissu conjonctif et facilite l'absorption de l'IgG. L'IgSCf peut ainsi être administrée à un débit plus élevé, à un volume plus important et à une fréquence plus faible (une injection toutes les 3 ou 4 semaines), permettant une amélioration de la qualité de vie du patient, de l'observance thérapeutique et une réduction des dépenses de santé^{4,5}

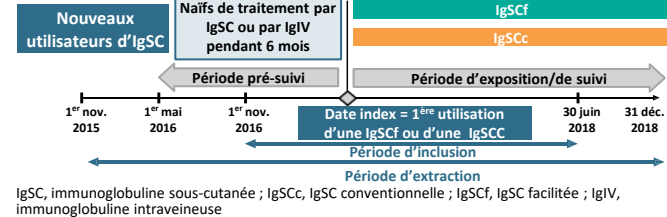
OBJECTIF

- Cette étude vise à décrire et à comparer les caractéristiques des patients atteints d'un DIP ou DIS et l'utilisation des ressources en santé liée à l'administration d'une IgSc

MÉTHODES

- Étude observationnelle rétrospective conduite entre le 1^{er} novembre 2015 et le 31 décembre 2018 chez les patients adultes et pédiatriques traités par une IgSCf (HyQvia[®]) ou IgSCc (Hizentra[®] et Gammanorm[®]) pour la prise en charge d'un DIP ou d'un DIS (Figure 1)

FIGURE 1. Plan de l'étude



Sources de données

- Système National des Données de Santé (SNDS), comprenant les données provenant de 2 bases de données médico-administratives françaises :
 - SNIIRAM : base de données contenant l'ensemble des remboursements de dépenses de santé de plus de 99% des résidents du territoire français (médicaments dispensés en ville, consultations médicales, visites infirmières, etc)⁶
 - PMSI : base de données hospitalière contenant les séjours hospitaliers (établissements privés ou publics), les diagnostics réalisés à l'hôpital, les actes médicaux, les comorbidités, et les médicaments (codes UCD), etc⁷

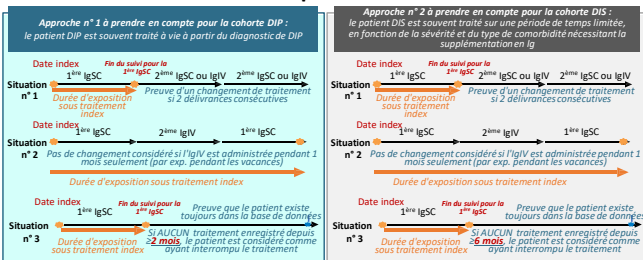
Population d'étude

- Nouveaux utilisateurs d'IgSc, non traités par toute IgSc ou immunoglobuline intraveineuse (IgIV) minimum 6 mois avant leur inclusion dans l'étude. Ceux-ci sont ensuite analysés séparément selon leur indication de traitement immuno-substitutif :
 - Les patients ayant un DIP identifiées avec un statut ALD et/ou des diagnostics d'hospitalisation présentant au moins une fois un des codes CIM-10 : D80-, D81-, D82-, D83-, D84-, ou D89- (avant ou le même jour que la 1^{ère} administration d'IgSc).
 - Pour l'identification DIS, nous procédons par exclusion. Tout patient sans code CIM-10 spécifique à un DIP est inclus dans le groupe de patients DIS. Ces patients DIS sont étudiés en tant que groupe unique, mais également en fonction de la présence ou absence d'un des codes CIM-10 correspondant aux indications avec une autorisation de mise sur le marché (C911, C900, ou Z94800)

Variables d'intérêt

- Caractéristiques démographiques et cliniques (comorbidités) des patients à l'inclusion
- Consommation de ressources en santé liée à l'administration d'une IgSc
 - Administration à domicile par des **infirmiers libéraux** + **prestataires de services de la pompe** : soins infirmiers et forfaits PERFADOMS remboursables par l'assurance maladie
 - **Doses d'IgSc** (grammes/mois) administrées à domicile et à l'hôpital
- Exposition au traitement (Figure 2) :
 - changement de traitement défini par ≥ 2 délivrances consécutives d'une IgSc différente ou d'une IgIV
 - Interruption du traitement définie par une période ≥ 2 mois (DIP) ou 6 mois (DIS) sans IgSc

FIGURE 2. Définition de l'exposition au traitement



DIP, déficit immunitaire primitif ; DIS, déficit immunitaire secondaire ; IgIV, immunoglobuline intraveineuse ; IgSc, immunoglobuline sous-cutanée

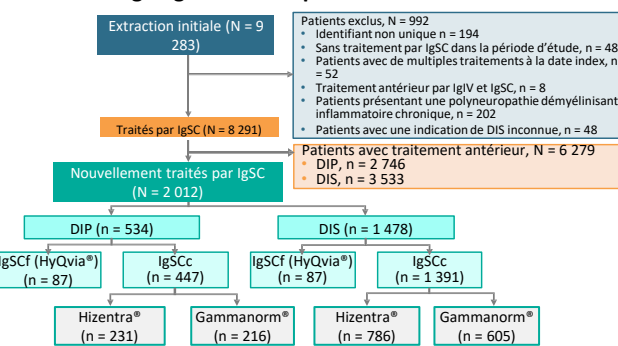
Analyses statistiques

- Les taux mensuels moyens (écart type [ET]) de chaque variable liée à la consommation des ressources en santé sont calculés pour toute la période de suivi disponible
- Un modèle de Poisson est utilisé pour comparer les unités de consommation des ressources en santé entre chaque groupe de traitement (IgSCf et IgSCc [données poolées pour les patients traités par Hizentra[®] et Gammanorm[®]]) ; le risque relatif (RR) est le rapport de la valeur moyenne de chaque unité de consommation des ressources en santé dans les groupes IgSCf versus IgSCc
- Seules les covariables avec une valeur de $p < 0,05$ dans l'analyse univariée sont retenues dans le modèle final (âge, sexe, affiliation à la CMuC [couverture médicale universelle complémentaire], traitements concomitants à l'inclusion par classe ATC [anatomique, thérapeutique, chimique], centre de référence pour les DIP, présence de comorbidités, bénéficiaire du statut ALD [affection longue durée] pour DIP ou DIS)

RÉSULTATS

- 9 283 patients sont identifiés, et parmi ceux là, 8 291 patients sont traités par une IgSc pendant la période d'étude
- Après exclusion des patients ayant reçu un traitement antérieur par IgIV ou IgSc, 2 012 (DIP, 534 ; DIS, 1 478) patients nouvellement traités par une IgSc sont inclus dans cette étude (Figure 3)

FIGURE 3. Organigramme des patients



Les patients avec une précédente expérience de traitement par Ig sont analysés séparément et ne sont pas inclus dans ce compte-rendu de donnée ; DIP, déficit immunitaire primitif ; DIS, déficit immunitaire secondaire ; IgSc, immunoglobuline sous-cutanée ; IgSCc, IgSc conventionnelle ; IgSCf, IgSc facilitée ; IgIV, immunoglobuline intraveineuse

Caractéristiques des patients

- DIP**
 - L'âge moyen des patients traités par IgSCf versus IgSCc est de 53,7 ans vs. 53,6 ans ; les femmes représentant respectivement 55,2% et 58,2% de la population totale (Tableau 1)
 - Les comorbidités les plus fréquentes chez les patients traités par IgSCf vs. IgSCc sont les affections respiratoires (36,8% versus 48,3%), les cancers (31,0% vs. 40,7%) et l'hypertension (14,9% versus 23,5%)
 - Le nombre moyen de traitements concomitants chez les patients traités par IgSCf versus IgSCc est de 1,24 vs. 1,59
 - La durée moyenne du suivi chez les patients traités par IgSCf vs. IgSCc est de 8,1 mois vs. 9,7 mois

DIS

- L'âge moyen des patients traités par IgSCf versus IgSCc est de 68,1 ans vs. 64,9 ans ; les femmes représentant respectivement 46,0% et 48,7% de la population totale (Tableau 1)
- Les comorbidités les plus fréquentes chez les patients traités par IgSCf versus IgSCc sont les cancers (83,9% versus 78,8%), les affections respiratoires (43,7% versus 33,8%) et l'hypertension (23,0% vs. 31,1%)
- Le nombre moyen de traitements concomitants chez les patients traités par IgSCf vs. IgSCc est de 1,99 vs. 2,02
- La durée moyenne du suivi chez les patients traités par IgSCf vs. IgSCc est de 7,5 mois vs. 8,4 mois

TABLEAU 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de DIP et de DIS nouvellement traités, à l'inclusion

	DIP			DIS		
	Tous les patients N = 534	IgSCf n = 87	IgSCc n = 447	Tous les patients N = 1 478	IgSCf n = 87	IgSCc n = 1 391
Âge à la date index, ans, moyenne (ET)	53,59 (21,75)	53,72 (16,88)	53,56 (22,59)	65,09 (16,08)	68,05 (12,76)	64,90 (16,25)
Sexe (féminin), n (%)	308 (57,68)	48 (55,17)	260 (58,17)	717 (48,51)	40 (45,98)	677 (48,67)
Affiliation à la CMuC ^a , n (%)	26 (4,87)	3 (3,45)	23 (5,15)	50 (3,38)	1 (1,15)	49 (3,52)
Inclusion dans un CHU, n (%)	256 (47,94)	48 (55,17)	208 (46,53)	636 (43,03)	33 (37,93)	603 (43,35)
Présence d'une ALD ^b , n (%)	187 (35,02)	40 (45,98)	147 (32,89)	1 340 (90,66)	73 (83,91)	1 267 (91,09)
Comorbidités, n (%)						
Cancer	209 (39,14)	27 (31,03)	182 (40,72)	1 169 (79,09)	73 (83,91)	1 096 (78,79)
Maladies cardiovasculaires	88 (16,48)	10 (11,49)	78 (17,45)	392 (26,52)	18 (20,69)	374 (26,89)
Diabète	49 (9,18)	5 (5,75)	44 (9,84)	220 (14,88)	12 (13,79)	208 (14,95)
Hypertension	118 (22,10)	13 (14,94)	105 (23,49)	453 (30,65)	20 (22,99)	433 (31,13)
Affections respiratoires	248 (46,44)	32 (36,78)	216 (48,32)	508 (34,37)	38 (43,68)	470 (33,79)
Nombre de médicaments concomitants, moyenne (ET)	1,54 (1,60)	1,24 (1,28)	1,59 (1,65)	2,02 (1,88)	1,99 (1,80)	2,02 (1,88)
Médicaments consommés avec au moins 1 administration du traitement, n (%)						
Nutrition et métabolisme	254 (47,57)	31 (35,63)	223 (49,89)	839 (56,77)	51 (58,62)	788 (56,65)
Système musculo-squelettique	74 (13,86)	7 (8,05)	67 (14,99)	204 (13,80)	15 (17,24)	189 (13,59)
Antinéoplasiques	38 (7,12)	7 (8,05)	31 (6,94)	247 (16,71)	20 (22,99)	227 (16,32)
Immunostimulants	11 (2,06)	2 (2,30)	9 (2,01)	62 (4,19)	6 (6,90)	56 (4,03)
Immunosuppresseurs	40 (7,49)	3 (3,45)	37 (8,28)	157 (10,62)	3 (3,45)	154 (11,07)
Corticoïdes à usage systémique	103 (19,29)	12 (13,79)	91 (20,36)	358 (24,22)	14 (16,09)	344 (24,73)
Antibiotiques à usage systémique	224 (41,95)	35 (40,23)	189 (42,28)	702 (47,50)	41 (47,13)	661 (47,52)
Antimycosiques à usage systémique	19 (3,56)	2 (2,30)	17 (3,80)	64 (4,33)	2 (2,30)	62 (4,46)
Vaccins contre la grippe	21 (3,93)	4 (4,60)	17 (3,80)	104 (7,04)	4 (4,60)	100 (7,19)
Antiprotazoaires	11 (2,06)	1 (1,15)	10 (2,24)	79 (5,35)	4 (4,60)	75 (5,39)
Médicaments pour bronchopneumopathies obstructives	127 (23,78)	16 (18,39)	111 (24,83)	260 (17,59)	18 (20,69)	242 (17,40)
Durée du suivi, mois, moyenne (ET)	9,47 (6,63)	8,13 (5,19)	9,73 (6,84)	8,34 (6,58)	7,53 (4,58)	8,39 (6,68)
Motifs d'arrêt du suivi, n (%)						
Interruption du traitement	259 (48,50)	42 (48,28)	217 (48,55)	737 (49,86)	25 (28,74)	712 (51,19)
Changement de traitement	40 (7,49)	6 (6,90)	34 (7,61)	88 (5,95)	7 (8,05)	81 (5,82)
Décès	13 (2,43)	0 (0,00)	13 (2,91)	120 (8,12)	2 (2,30)	118 (8,48)
Fin de la période de suivi (31/12/2018)	220 (41,20)	39 (44,83)	181 (40,49)	526 (35,59)	53 (60,92)	473 (34,00)
Perte de vue	2 (0,37)	0 (0,00)	2 (0,45)	7 (0,47)	0 (0,00)	7 (0,50)

^aIndicateur de privation sociale ; ^bAffection longue durée ; ATC, système de classification anatomique, thérapeutique, chimique

Consommation des ressources en santé

- Chez les patients DIP, le nombre mensuel moyen de visites du prestataire de services de la pompe (forfaits PERFADOMS) et visites infirmières est significativement plus élevé chez les patients traités par IgSCc vs. IgSCf (respectivement RR, 3,06 ; IC à 95 % : 2,91-3,22, et RR, 2,46 ; IC à 95 % : 2,29-2,63 ; Tableau 2)
- Chez les patients DIS, le nombre mensuel moyen de visites du prestataire de services de la pompe et de visites infirmières est significativement plus élevé chez les patients traités par IgSCc vs. IgSCf (respectivement RR, 3,09 ; IC à 95 % : 2,92-3,27, et RR, 1,56 ; IC à 95 % : 1,49-1,63 ; Tableau 2)

TABLEAU 2. Consommation de ressources en santé liée à l'administration d'une IgSc chez les patients atteints de DIP ou de DIS nouvellement traités par IgSCf ou IgSCc

Variables d'intérêt mensuelles	DIP				DIS			
	Résultats descriptifs non ajustés (moyenne ± ET)			Résultats ajustés, RR différence ajustée (IC à 95 %)	Résultats descriptifs non ajustés (moyenne ± ET)			Résultats ajustés, R différence ajustée (IC à 95 %)
	Tous les patients N = 534	IgSCF n = 87	IgSCC n = 447	IgSCC versus IgSCF	Tous les patients N = 1 478	IgSCF n = 87	IgSCC n = 1 391	IgSCC versus IgSCF
Administration à domicile de l'igSc par des prestataires de services (PERFADOM)	5,81 ± 3,55	2,60 ± 2,58	6,44 ± 3,37	3,06 (2,91, 3,22)	5,40 ± 3,93	2,09 ± 1,74	5,61 ± 3,94	3,09 (2,92, 3,27)
Administration à domicile de l'igSc par des infirmiers libéraux	3,05 ± 4,53	1,28 ± 1,87	3,39 ± 4,81	2,46 (2,29, 2,63)	4,33 ± 5,38	3,06 ± 5,07	4,41 ± 5,39	1,56 (1,49, 1,63)
Doses d'igSc (grammes/mois) administrées à domicile et à l'hôpital (≥ 8 g) ^a	23,73 ± 11,92 (n = 414)	26,75 ± 9,67 (n = 81)	23,00 ± 12,30 (n = 333)	-4,04 (-6,90, -1,17)	23,08 ± 15,65 (n = 1 054)	23,44 ± 8,42 (n = 75)	23,05 ± 16,07 (n = 979)	-0,71 (-4,38, 2,97)

^aLes analyses de dose rapportées dans ce tableau n'incluent pas les doses d'IgSc < 8 g (non conforme avec la pratique clinique) ; ET, écart type ; IC, intervalle de confiance ; RR, risque relatif

CONCLUSION

- Quelle que soit l'indication (DIP ou DIS), le nombre mensuel moyen de visites du prestataire de services de la pompe (forfaits PERFADOMS) et de visites infirmières sont significativement plus élevés chez les patients recevant une IgSCc vs. ceux recevant une IgSCf
- Après ajustement sur les caractéristiques des patients, les patients traités par IgSCf ont une consommation des ressources en santé plus faible que celle des patients traités par IgSCc

REMERCIEMENTS

Cette étude a été financée par Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. Un soutien à la rédaction médicale a été apporté par Archana Patkar, PhD, Sarayu Pai, PhD, et Julianne K. et al. *PhD, Life Sciences* (faisant partie de *Cactus Communications*) et financé par *Takeda Pharmaceutical Co., Ltd*

DÉCLARATION DES LIENS D'INTÉRÊT

GL déclare avoir reçu des honoraires de consultant ou de conseiller de la part de Shire-Takeda et une subvention de recherche et le remboursement de frais de transport et d'hébergement de la part d'Octapharma, Shire-Takeda, CSL Behring et LFB. IB ne déclare aucun conflit d'intérêt. CM, CL, AN et MH sont employés à temps plein de Takeda. HL et AS sont employés à temps plein de HEVA, un cabinet conseil payé par Takeda pour réaliser les analyses de données. NM déclare avoir reçu un soutien financier sans restriction pour des activités de consultant de la part du centre national de référence des DIP (CEREDIH)

RÉFÉRENCES

- Skoda-Smith S, et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:1-10
- Widger TM, et al. *Transfus Med Rev*. 2017;31(1):45-50
- Misbah S, et al. *Clin Exp Immunol*. 2009;158 Suppl 1:1-10
- Wasserman LR. *Immunotherapy*. 2017;9(12):1035-1050
- Wiesik-Szewczyk E, et al. *Front Immunol*. 2020;11:981
- Bezin J, et al. *Pharmacopeidial Drug Saf*. 2017;26(8):954-962
- Mouls G, et al. *Rev Med Interne*. 2015;36(6):411-417