Congrès de la SNFMI (Sociéte Nationale Française de Médecine Interne)

Symposium Novo Nordisk

Hémophilie Acquise : meilleures connaissances d'une maladie rare par les données en vie réelle

Mercredi 12 décembre 2018
Alpexpo Alpes-Congrès, Grenoble

changing haemophilia™

novo nordisk®

Programme

Modérateur : Hervé Levesque, *Hôpital Charles-Nicolle, Rouen*

12h45 – 13h10

Parcours de soins des patients et données de vie réelle : intérêt, enjeu et limites

→ Véronique Lamarque-Garnier, *Eval'Santé, Croissy sur Seine*

13h10 – 13h30

Hémophilie Acquise : données en vie réelle au travers d'études et registres observationnels

→ Achille Aouba, *CHU de Caen, Caen*

13h30 – 13h55

Parcours de soins hospitaliers des patients avec Hémophilie Acquise : que nous apprend le programme PMSI* ?

→ Hervé Levesque, *Hôpital Charles-Nicolle, Rouen*

13h55 – 14h15

Discussion

**PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*

Parcours de soins des patients et données de vie réelle : intérêt, enjeu et limites

Véronique Lamarque-Garnier,
Eval'Santé, Croissy sur Seine

Une « littérature » très abondante

- Health Data Governance: Privacy, Monitoring and Research, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. http://www.oecd.org/publications/health-data-governance- 9789264244566-en.htm; http://dx.doi.org/10.1787/9789264244566-en
- Study on Big Data in Public Health, Telemedine and Healthcare - European Commission Final Report- December 2016
- Oderkirk, J., “Readiness of electronic health record systems to contribute to national health information and research”, OECD Health Working Papers, No. 99, OECD Publishing, Paris-2017. http://dx.doi.org/10.1787/9e296bf3-en
- Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L’exemple du médicament – Rapport Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck von Lennep –Mai 2017
- Health Data Hub –mission de préfiguration
- Eichler HG et al. Data Rich, Information Poor: Can We Use Electronic Health Records to Create a Learning Healthcare System for Pharmaceuticals? Clin Pharmacol Ther. 2018 Sep 4. doi: 10.1002/cpt.1226
- Nombreux articles récents

Périmètre large

Données recueillies en dehors de tout cadre expérimental « sans intervention »

++++

Sources de données

Sources « traditionnelles »

- En routine
  - Dossiers patients
  - Observations de Pharmacovigilance
  - Données ATU/RTU
  - Bases de données médico-administratives (SNIIRAM*), ou base de données d'activités hospitalières (PMSI*)
- Spécifique
  - Etudes observationnelles de terrain ad hoc ou sur bases de données ou à partir de registres ou de cohortes

Sources nouvelles

- Réseaux sociaux
- Objets connectés
- Fouilles textuelles du web, recherches Internet…

**SNIIRAM Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information*

Données médico-administratives, l'exemple emblématique du SNDS

SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ

- **Mise en place** en avril 2017
  (Loi de modernisation de notre système de santé du 26.01.16)
  unique en Europe…
  - Données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM)
  - Données issues de l'activité des hôpitaux (base PMSI)
  - Données sur les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm).
  - A venir : données relatives au handicap (maisons départementales des personnes handicapées) et échantillon de données issues des « complémentaires »

Appariement à des données externes -NIR-

FINALITÉS

- Information sur la santé
- Mise en œuvre des politiques de santé
- Connaissance des dépenses de santé
- Information des professionnels et des établissements sur leurs activités
- Innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale
- Surveillance, veille et sécurité sanitaire

Données médico-administratives, l'exemple emblématique du SNDS

SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ

- **Qui** : toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, sur autorisation de la CNIL

- **Intérêt :**
  - Système puissant avec des données exhaustives, de qualité (codage), enregistrées en continu, sur de grandes populations et sur des périodes longues

- **Limites**
  - **Manque d'information** : caractéristiques socio-économiques, facteurs de risque (tabac…), diagnostic, résultats biologie, médicaments non remboursés….
  - **Complexité de la base** liée à la quantité de données

Les registres et cohortes

- **Petit rappel**
  - **cohorte =** ensemble de sujets partageant un certain nombre de caractéristiques communes, suivis dans le temps à l'échelle individuelle afin d'identifier la survenue d'événements de santé d'intérêt, ex Hepather, OFSEP, Radico
  - **registre =** recueil continu de données individuelles intéressant un ou plusieurs événements de santé, visant l'exhaustivité dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et/ou de santé publique, ex registres du cancer

973 fiches dont plus de 100 registres, plus de 250 cohortes

- **Limites :**
  - Peu de patients pour de nombreux projets
  - Sans expertise épidémiologique pour certains projets
  - Non exhaustivité des registres, pas de nouvelles données, manque d'interopérabilité
  - Peu d'évaluation de la qualité
  - Coûteux pour les « gros » projets, délai pour l'obtention des données, accessibilité

Prospective : chainer les données des registres aux données du SNDS

Portail Epidémiologie France https://epidemiologie-france.aviesan.fr/

Portail Epidémiologie France Health Epidemiologie-France

Données issues des études observationnelles

- Niveau national
- Niveau européen et/ou national

Limites des EPI

- Trop d'objectifs demandés par la CT
- Etudes de terrain coûteuses
- Délai d'obtention des résultats
- Difficultés de recrutement : manque de motivation des médecins si étude longue, compétition avec les essais cliniques dans les petites populations…

Limites des PASS/PAES

- Données françaises souvent non représentées
- Mêmes limites que pour toutes études observationnelles

Études post-AMM
réalisées par les industriels

Données issues des soins en routine

- **Systèmes d'information en médecine de ville**
  - **Dossiers médicaux, DMP, télémédecine** :
    - Développement d'outils de recueil des diagnostics par des acteurs privés ou publics, auprès de panels de MG à partir des logiciels de dossiers médicaux; ex observatoire de la MG (OMG) apparié aux données du SNIIRAM, les réseaux de surveillance sanitaire (GROG), étude permanente de la prescription médicale (EPPM) d'IMS Health, la base de données patients en vie réelle du GERS…
  - **Données issues des logiciels d'aide à la prescription (LAP)**
  - **Données issues d'enquêtes ad-hoc**
  - **Données issues des pharmacies d'officine (DP)**

Prospective : chainer les données des dossiers médicaux aux données du SNDS

Données issues des soins en routine

- **Systèmes d'information en médecine hospitalière**
  - **Dossiers patients informatisés,**
  - **PMSI** (médicaments inclus dans les GHS, données de biologie, d'anatomopathologie et d'imagerie...)
  - **Entrepôts de données** :
    - rassembler dans une même base les données issues de systèmes d'information hospitalier (SIH) différents - données du dossier informatisé des patients hospitalisés rassemblant les données cliniques, biologiques, d'imagerie, du circuit des médicaments ainsi que du codage PMSI
- **Réseau de laboratoires de biologie, de radiologie de ville** : appariement potentiel des données au SNDS…

Données issues des patients

- **En plein développement**
  - **Objets connectés**
    - auto-mesure : TA, rythme cardiaque, saturation en O^2
    - saisie directe dans des applications/plateformes/dossier médical en ligne… PREM (Patient reported experience measures), PROM (Patient reported outcome measures) **…**
  - **DMP**
  - **Réseaux sociaux :** Carenity : réseau social santé français destiné aux malades et à leurs proches (192 000) pour échanger, s'informer, donner son avis, contribuer à la recherche, PatientsLikeMe réseau social US où les patients (600 000 non privés) peuvent échanger des informations sur leur maladie, leur traitement et leur expérience comme des effets indésirables Detec't analyse des réseaux sociaux à la recherche de nouveaux signaux de pharmacovigilance, observance,….

Acteurs intervenant dans la régulation du médicament

ANSM

Surveillance sécurité d'emploi et gestion des risque (réévaluation B/R)
surveillance usage

+CRPV

- PV, études de sécurité post-AMM…

Partenariat avec la CNAM

Plateformes
- DRUGS-SAFE (Bordeaux)
- PEPS (Rennes)

HAS/CEPS

INCa

Evaluation de l'efficacité dans la vraie vie, bon usage, sécurité, qualité de vie, impact sur le système de soins recommandations pratiques

Prix, suivi des clauses contractuelles..

- Etudes post-inscription réalisées par les industriels
- SNDS?

Assurance Maladie / OMEDITS

Promotion du bon usage et des pratiques de prescription efficientes , respect des recommandations

Evaluation art 51 (+ DRESS)

- Recueil de données, études dans les conditions réelles d'utilisation (usage, sécurité, respect des reco…)

Santé publique France

Evaluation des politiques vaccinales et de la promotion de la vaccination

Intérêt

Surveillance de la sécurité d'emploi des produits (effets à long terme, plan de gestion des risques avec mesures de réduction des risques et leur évaluation…)

Evaluation de l'efficacité/efficience en conditions réelles d'utilisation (confirmer ou non l'efficacité sur les populations réellement exposées au traitement)

Surveillance de l'usage (population rejointe, dosage, durée de traitement, conditions de prescription, associations médicamenteuses, observance…)

Vérification des conditions de remboursement, rémunération en fonction de la « performance »

Evaluation et comparaison des pratiques

Recueil de nouvelles données orientant vers de nouveaux traitements ou de nouveaux services…

Enjeux

- **Situation clinique commune** :
  - Médicament utilisé dans des conditions différentes de celles des essais cliniques, notamment âge, sexe des patients, durée de traitement, sévérité de la maladie, comorbidités, facteurs de risque...)
    - Évaluation efficacité (effectiveness), sécurité à moyen et long terme dans les conditions réelles d'utilisation notamment si traitement coûteux ou médicament utilisé à large échelle
- **Situations cliniques spécifiques :**
  - Arrivée précoce de médicaments « innovants » avec AMM conditionnelles ou sous circonstances exceptionnelles avec des donnés insuffisantes (Thérapies avancées, maladies rares, oncologie…)
  - Niveaux élevés de prix demandés…

Enjeux

- **Situations cliniques futures :**
  - Evaluation de l'efficacité des traitements dans certaines maladies chroniques comme la maladie d'Alzheimer où l'initiation du traitement au moment de la survenue des signes cliniques est souvent trop tardif pour modifier l'évolution de la maladie
  - Prise en compte de la variabilité interindividuelle (thérapies ciblées) avec un nouveau paradigme, au lieu d'être contrôlées les « différences » deviennent l'objet de la recherche….

Enjeux

- **Développement compétitif de nouveaux outils numériques, nouveaux algorithmes** favorisant le recueil et l'analyse de données permettant d'optimiser les diagnostics, d'adapter les prises en charge aux caractéristiques des patients

- **Obtention du consentement des patients, protection des données personnelles** - « Patients fournisseurs de données et bénéficiaires de l'analyse de ces données »

« Using personal health data is a risk to individuals" to "Not using personal health data is a risk to individuals, health systems and societies. »

Limites

- **Méthodologie des études observationnelles**
  - Moins robustes que les essais cliniques randomisés avec besoin de contrôler et discuter les biais, mais peu d'essais randomisés ou d'essais comparatifs dans les maladies rares
  - Recherche méthodologique active : recommandations de l'ENCePP (check list, guide sur les standards méthodologiques en pharmaco-épidémiologie…), de la Cochrane Collaboration (évaluation de la qualité des études observationnelles en vue de la réalisation de revues systématiques ou de méta-analyses)
- **Qualité et complétude variable des données**
- **Interconnexion des systèmes insuffisante**

Limites

- **Charge administrative** significative pour les professionnels de santé, notamment les médecins hospitaliers, manque de valorisation

- **Evaluation des usages et pratiques en vie réelle peu intégrée** par les médecins de ville

- **Contestation des décisions des autorités en charge du prix par les industriels** (contrat de performance…)…

Discussion

Constats et réflexions

😄

- Demandes croissantes de données en vie réelle des décideurs publics

🙁

- Manque de cohérence et de coordination des demandes des autorités.
- Manque de stratégie nationale forte pour améliorer la qualité des soins

Constats et réflexions

😄

- Grand nombre d'initiatives en France dans le recueil et l'analyse des données de santé dans les conditions réelles d'utilisation
- Beaucoup d'attentes et d'espoirs à l'égard du SNDS, système puissant avec un travail d'harmonisation nécessaire du PMSI

🙁

- Peu d'outils de taille suffisante (maladies rares) beaucoup de données de qualité variables et de projets non évalués. Manque d'interopérabilité entre les systèmes
- Complexité et diversité des modalités d'accès aux données selon les sources, renforcée pour les projets multisources
- Manque de notoriété de toutes les initiatives et collections de données

Constats et réflexions

😄

- Développement de nouvelles solutions d'interfaçage avec d'autres bases de données/logiciels, création de plateformes agrégeant des données produites dans le parcours de soins par différents intervenants…
- Meilleure valorisation du partage de données et de constitution de bases de données /Plan National pour la Science Ouverte (juillet 18)

🙁

- Cadre réglementaire d'évolution rapide
- Lourdeur administrative pour les professionnels de santé
- Peu d'incitations (points MERRI) et peu rémunération du temps passé

Et demain

- De plus en plus de nouveaux acteurs
  - Partenariats en dehors des acteurs de la santé (CNAM et école polytechnique) construction sur des cohortes des vues de parcours de soin
  - Start-ups
  - Gros opérateurs, GAFAM, BATX…

Une accélération en France : Health Data Hub

- « Les données de santé financées par la solidarité nationale constituent un patrimoine commun. Ces données doivent donc être mises pleinement au service du plus grand nombre dans le respect de l'éthique et des droits fondamentaux de nos concitoyens. Il est donc primordial d'en garantir l'accès aisé et unifié. Le « Health Data Hub » doit être l'instrument de l'Etat au service de cette ambition. »

« Déterminer des prises en charge adaptées et efficaces pour les maladies rares en agrégeant des observations de sources multiples »…

« Utiliser les sources de données collectées dans le cadre des soins ou de leur remboursement pour venir enrichir systématiquement cohortes et registres »

Qualité

Numérisation

Partage

Protection

Harmonisation

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Hémophilie Acquise : données en vie réelle au travers d'études et registres observationnels

Achille Aouba,
CHU de Caen, Caen

Conflits d’intérêts

- Consultant et/ou participation à des symposia ou projets de recherche avec Novo Nordisk ou Shire

Ojectifs /plan de présentation

- Hémophilie acquise (HA) : Quid est ?
- Contexte et problématiques de la recherche / HA
- Existant France et Europe
- Apport des différentes études observationnelles en France et Europe
- Rituximab ?
- Conclusion

HA : quid est ?

- **Anticorps anti-FVIII (FIX?) de novo :** TCA seul allongé
- Tableau souvent **brutal : diagnostic aisé**

Syndrome hémorragique diffus :

- Hématomes sous-cutanés +++
- Hématomes profonds
- Moins fréquents: hémarthroses

- Plus rarement : tableau modéré & insidieux

HA : quid est ?

- Hématomes **musculaires**
- **Syndrome des loges** (S. Volkmann)
- Hématomes **VADS**

Scanner abdomino-pelvien : volumineux hématome du **psoas-iliaque droit** (du **pôle inférieur** du rein jusqu'à la **tête fémorale)**

- Hématome du psoas : **psoïtis, +/- cruralgie**
- **Diagnostics différentiels**: appendicite, diverticulite (synd inflamat), hernie discale

- **Critères DIAGNOSTIQUES**
- **FVIII** < 30%
- **Ac anti-FVIII** > 0,6 UB

HA : quid est ?

HA stratégies et buts du traitement (1)

Hémophilie Acquise : contrôle de l'hémorragie (2)

HA : Hémophilie-courtcircuiter le FVIII (4)

By-passing agents

- **NOVOSEVEN** = Recombinant FVIIa (90 µg/kg/2-4 h):
  - **fortes doses** (270 µg/kg/ 3-4 h ?)
  - association à l'EXACYL
- **FEIBA** = PPSB activé (80 U/kg/8-12 h) :
  - plasmatique
  - EXACYL contre-indiqué

HA : quid est ?

Recommandations experts internationaux
Haematologica 2009

First-line treatment

Corticosteroids
Corticosteroids + cyclophosphamide

Second-line treatment

Rituximab

Alternative treatment

Azathioprine
Vincristine
Mycophenolate
Cyclosporine

Not recommended

Intravenous immunoglobulins

Anti-hemorrhagic treatment

We recommend that anti-hemorrhagic treatment be initiated in patients with AHA and active severe bleeding symptoms irrespective of inhibitor titer and residual FVIII activity.

We recommend the use of rFVIIa or aPCCs for the treatment of severe bleeding in patients with AHA.

We suggest bolus injection of rFVIIa 90 µg/kg every 2-3 h until hemostasis is achieved.

We suggest a bolus injection of aPCCs between 50-100 IU/kg every 8-12 h to a maximum of 200 IU/kg/day.

We suggest the use of recombinant or plasma-derived human FVIII concentrates or desmopressin only if bypassing therapy is unavailable.

We suggest that alternative treatment strategies be considered after failure of appropriate first-line treatment.

We recommend the prophylactic use of bypassing agents prior to minor or major invasive procedures.

Contexte & problématiques (1)

- **Hémophilie acquise** (**HA**) **:** pathologie **rare, aigüe** et **sévère**
  - Incidence : 1-1,5 cas / million (**100 nvx cas/an en France**)

- **Diagnostic**
  - **Errance & retard** : en contexte d'urgence
  - Répartition **multidisciplinaire** : saignements multi-sites,
  - Répartition **ubiquitaire : tous services** (Urgences), tous types d'hôpitaux

Contexte & problématiques (2)

- **Association** à des contextes particuliers « **lourds** »
  - Poly-pathologie **gériatrique**, néoplasies, auto-immunité, post-partum…
  - Patients **difficilement mobilisables**
  - **Pronostics intrinsèques et post-thérapeutiques intriqués :** mal évaluables
  - Traitements **onéreux et lourds** : hémostatiques et immunosuppresseurs

  - **Chaque cas** est différent, **chaque service / hôpital** est différent :

    * Traitement personnalisé…: **critères de début / arrêt des traitements**

    * **Problématique éthique** : pronostic **âge** & co-morbidités, **coût**

Contexte & problématiques (3)

- **Appels à cas** : parcellaires, données manquantes…
- **Etudes interventionnelles : difficiles**…Interférence/polypathologies
  - 50% idiopathiques
  - 50% association : Kc/LNH, autres auto-immunités, post-partum
  - 75% après 75 ans : mortalité, **problèmes thérapeutiques & éthiques**
- **Etudes observationnelles : Vie réelle** / stratégies & objectifs différents
  - **Registres** : déclaratif, ± exhaustif… Ex Britannique
  - **Etudes observat. prospectives** : données plus exhaustives, mais Effet Centres (CRTH)
  - **PMSI** = obs. **rétrospectif** : + de Centres / Data **moins exhaustives** & **moins spécifiques**

Existant France & Europe

- **Registre britannique** (**2001-3**) **:** prospectif (**n=172**)
- **France** (**2001-5**) **: SACHA** observationnelle prospective (n=82)
- **Europe** (**2007-8**) **: EACH2** observationnelle prospective **(n=501)**
- **Allemagne** (**2010-13**) : **GTH-AH** observationnelle prospective (n=102)
- **France** (**2000-9**) : données rétrospectives de **mortalité CEPIDC**
- **France** (**2011-13**) **: Acqui 7** observationnelle prospective (n= 27)
- **France - Caen monocentrique** (**2015**) : rétrospectif, thématique (n= 24)
- **France** (**2011-14**) **:** Rétrospectif / **PMSI** (Pr H Levesque, SNFMI Grenoble 2018)
- **France - Rouen (PHRC 2011) : CREHA prospective randomisée**
  Endox / Ritux (**n= 164**)

APPORT DES DIFFERENTES ETUDES OBSERVATIONNELLES

RETROSPECTIVES & PROSPECTIVES

FRANCAISES & EUROPEENNES

(Données en situations réelles)

Epidémiologie descriptive

- **Distribution bimodale :** **- 1er pic** / < 40 ans +++ : **post-partum** (nF>nH)
  - 2ème pic / 75 ans (nH<nF)

Morrison AE (USA) Blood 1993

EACH 2 : J Thromb Haemost 2012

Incidence globale : - 1.48 /million/an
- mais < 0.3 avant **65 ans**
6 entre **65 - 85**
15 après **85 ans**

Registre UK : P Collins Blood 2007

Epidémiologie analytique

Idiopathique versus secondaire

- **Idiopathique**
  - **SACHA** 45/82 **(55%)**
  - **REGISTRE UK** 95/172 **(63%)**
  - **EACH 2** 260/501 **(51.9%)**

- **Secondaire**
  - MAI (+++ PR)
  - Post-partum
  - Autres

EACH 2 : J Throm Haemost 2012; 10 : 622-31

Disorder	No. of patients (%)	
Idiopathic (no underlying disorder reported)	260 (51.9)	
Malignancy	59 (11.8)	67.8% solid tumours
Autoimmune diseases	58 (11.6)	34.5% rheumatoid arthritis
Pregnancy	42 (8.4)	Pregnancy or post-partum (<6 month)
Infections	19 (3.8)	
Drug-induced	17 (3.4)	
MGUS	13 (2.6)	
Polymyalgia rheumatica	11 (2.2)	
Dermatology	7 (1.4)	
Blood product transfusion	4 (0.8)	
Others disorders	41 (8.2)	

Manifestations

- **Sévères plus superficiels**

	All	Severe	Non severe	P*
Total no. of bleeding episodes [n (%)]	474	333 (70.3)	137 (28.9)	NA
Site/type [n (%)]				
Skin	252 (53.2)	152 (46.2)	97 (71.9)	<0.0001
Deep	238 (50.2)	214 (65.0)	21 (15.6)	<0.0001
Mucosa	150 (31.6)	113 (34.4)	35 (25.9)	NS
Haemarthrosis	23 (4.9)	17 (5.2)	6 (4.4)	NS
CNS	5 (1.1)	5 (1.5)	0 (0)	NS

- **Sévères : plus grand nombre d'hémorragies**

EACH 2 : Blood 2012

Total [n]	474
1 bleeding episode without relapse [n (%)]	315 (66.5%)
> 1 bleeding episodes [n (%)]	159 (33.5%)
2 bleeding events	108
3 bleeding events	35
4 – 7 bleeding events	16
Median time between 1st and 2nd bleeding episode	28 days (IQR 14-69)

Manifestations

- **SACHA : 1er registre prospectif d'HA en France (2001-2005)**
  - Syndrome hémorragique : **90% des patients**
  - **50% des cas** : signes hémorragiques dans un **délai de 15 j** à **11 mois**
  - **Age moyen** = 79, 9 ans (24 -104 ans); 50 H / 32 F

Circonstances du Diagnostic :

Pronostic global (1)

- **EACH 2**

1) Absence de corrélation entre :
Taux FVIII ou inhibiteur
&
Risque / Sévérité hémorragique

2) Corrélation inverse entre :
Titre d'inhibiteur
&
Taux de FVIII résiduel
(r = – 0.47; P <0.001)

Eradication de l'inhibiteur (1)

Méta-analyse : Delgado J, Br J Haematol 2003

SACHA : Haemophilia 2013; 19: 564-70

Eradication de l'inhibiteur (2)

- **EACH 2: Cs + Edx > Cs seuls**

Pronostic global (3)

- Mortalité hémorragique :
- Mortalité infectieuse :
- Mortalité globale :

Idem EACH2

CEPIDC – AOUBA A. *Haemophilia 2010*
121 décès entre 2000 et 2009 en France
Pas de cas post-partum / ni thrombo-embolique

	HA Cause initiale du décès	HA Cause associée au décès
	%	%
Hémorragie	69,0	16,2
Infections	23,8	32,4
Anomalies cardiaques	4,8	13,5
Stade terminal de cancer	2,4	13,5
Troubles métaboliques et nutritionnelles	0,0	13,5
Fausses routes – complications du décubitus	0,0	8,1
Insuffisance hépatique	0,0	2,7
Total	100,0	100,0

Hémorragies mortelles non rares

22 - 31% / séries anciennes
9% (13/143) / registre UK
3.5% (3/82) : SACHA
3% (16/501) : EACH2

Pronostic global (4)

- **Traitement personnalisé ?**
  - **TIEDE A. *BLOOD 2015***

    Si FVIII < 1% : – de rémission et délai plus long

    Si FVIII > 1% & Inh < 20 UB : + de RC (J21) /Cs seuls

    Si FVIII > 1% : mortalité globale moindre

  - **Cohorte Caennaise : VAUTIER M. *Medicine 2016***

    24 patients sous Cs seuls

Corticoïdes seuls possibles :

- Si FVIII dosable +++
- Si inhibiteur à taux modéré

Figure 2. Complete remission-free survival as a function of factor VIII level (A), inhibitor titer (B), and the composite criterion (C). BU = Bethesda unit, FVIII = Factor VIII, INH = inhibitor.

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (1)

- **Critère saignement :** sévérité ? arrêt ?
- **Critère traitement :** durée? doses? lequel (**rFVIIa** ou **aPCC**) ?
- **Recommandation** : Traitement jusqu'à l'**arrêt (???)** du saignement...

- **Clinique ?** :

- **Taux Hb ?** :

Perfusion/dilution, Inflammation

- **Radiologie ?** :

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (2)

- **EACH 2: Blood 2012**

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (3)

- **ACQUI-7: A prospective French study on ACQUIred haemophilia treatment with recombinant factor VIIa (NovoSeven®)**

Recrutement				
N. centres	N. patients	N. moyen patients / centre	1er patient	Dernier patient
20	27	1,4	17/01/2011	25/04/2013

Diagnostic :

Hémorragie : 25 (92,6%)

- Spontanée : **22 (88%)**
- Liée à un trauma. ou chir. **: 2 (8%)**

Idiopathique : 16 (59,3%)

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (3)

- **ACQUI-7: (NovoSeven®)**

Localisation des saignements traités par NovoSeven®

Sévérité du saignement	n=27, n (%)
Sévère	**24** (89)
Non sévère	3 (11)

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (4)

- **ACQUI-7:** **Utlisation globale du NovoSeven®**

Curatif en première intention	**27** (100%)
Délai médian entre diagnostic et début du traitement (jours)	**1,5** [0,0 – 8,0]
Dose médiane initiale (µg/kg)	**90,5** [83,2 - 100]
Dose médiane cumulée, à la fin du traitement (µg/kg)	**906,8** [475,1 – 1786,7]
Nombre médian total d'injections	**12** [5 - 21]
Nombre médian de jours de traitement	**4** [2 - 11]
Nombre médian de jours de traitement	
[0-2]	**7** (26 %)
]2-5]	**12** (44 %
]7-10]	**1** (4 %)
]10+]	**7** (26 %)

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (5)

- **ACQUI-7:** **Utilisation globale du NovoSeven®**

	Saignements contrôlés (n=24)	Saignements non contrôlés (n=3)
Pas de modification	8 (33 %)	0 (0 %)
Modification	16 (67 %)	3 (100 %)
Augmentation de dose ou fréquence Raisons : Augmentation du saignement Et/ou augmentation de la sévérité Et/ou diminution taux Hb	5 (21 %)	1 (33 %)
Diminution de dose ou de fréquence Raisons: Diminution du saignement Et/ou diminution de la sévérité Et/ou stabilisation taux Hb Arrêt du saignement	14 (58 %)	2 (67 %)

Saignements contrôlés : **89 %** (24/27)

- Surtout intensité sévère : 87,5 %
- Principaux critères de contrôle (investigateur) :
  - **Clinique / visuel** 15%
  - **Taux Hb** 15%
  - **Clinique / visuel + Taux Hb** 30%
  - **Clinique / visuel + Taux Hb + Douleurs** 25%

Saignements non contrôlés : **11 %** (3/27)

- 1 patient Décès à J12 : Sd glissement
- 2 patients switch autre médicament
  - J2 Hémarthrose
  - J20 Gastro-intestinal + hématurie

Protocoles hémostatique(s) : vie réelle ? (4)

- **ACQUI-7:** **Utilisation globale du NovoSeven®**

Saignements sévères (n=24)		
Jour du traitement	**Nombre quotidien d'injections** médiane [min-max]	**Dose totale quotidienne** (µg/kg/24h) médiane [min-max]
J1 (n=24)	2 [1,0 – 10,0]	189 [61 – 900]
J2 (n=22)	3 [0,0 – 9,0]	255 [0 – 900]
J3 (n=17)	3 [illegible] – 6,0]	2[illegible] [illegible] – 600]
J4 (n=14)	2[illegible] [illegible] – 7,0]	2[illegible] [illegible] – 630]
J5 (n=11)	3 [0 – 7,0]	257 [illegible] – 630]

DIMI NUTION

DIMI NUTION

Rituximab ?

- **CREHA:**

ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISÉE COMPARATIVE

CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS RITUXIMAB

(+ PREDNISONE)

AU COURS DE L'HÉMOPHILIE ACQUISE

Investigateur coordonnateur : Pr H. LEVESQUE (Médecine Interne, CHU Rouen)

Promoteur : CHU de Rouen

PHRC 2011

Soutien : SNFMI, SFH, GEHT, COMETH

Conclusion

- **Quadruple challenge : faire coïncider** pour une **maladie rare**
  - Efficacité / rapidité **immunosuppressive**
  - Sans grand risque **infectieux**
  - Efficacité / rapidité **hémostatique**
  - Sans grand risque **thrombotique**

- Terrain **âgé** et **fragile** / **FDR** C-vasculaires
- **Contextes associés** graves et multiples = pronostics **hétérogènes**

- Etudes **observationnelles (effet groupes)** & **randomisées : toutes** nécessaires

Remerciements

1) Investigateurs Acqui-7 :

F. Bauduer, C. Biron, A. Borel-Derlon, L. Bouillet, ME. Briquel, D. Christea, S. Claeyssens, V. Gay, S. Girault, J. Goudemand, B. Guillet, Y. Gruel, J. Gutnecht, D. Mallet, T. Papo, P. Roblot, F. Sanderson, N. Schleinitz, M. Smahi, F. Volot.

2) Investigateurs d'EACH-2 :

… Pr Hervé LEVESQUE (**Diapositives EACH-2**)

3) Laboratoire Novo Nordisk (SACHA, ACQUI-7)

Parcours de soins hospitaliers des patients avec Hémophilie Acquise : que nous apprend le programme PMSI* ?

Hervé Levesque,
Hôpital Charles-Nicolle, Rouen

**PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*

Conseil scientifique

- A. Aouba
- JY. Borg
- A. Borel-Derlon
- B. Guillet
- H. Lévesque
- JF. Schved

Extraction et analyse des données

Société CUSTOMIZER

Financement

Laboratoire Novo Nordisk

Conflits d'intérêts

- Consultant et/ou participation à des symposia ou projets de recherche avec Novo Nordisk ou Shire
- Membre du groupe d'experts ayant établi les recommandations internationales sur la prise en charge de l'hémophilie acquise (Haematologica 2010)
- Coordination du registre SACHA (Haemophilia 2013) et co-coordination du registre EACH 2 (JTH 2012, Blood 2012, BJO 2012)
- Investigateur principal du PHRC CREHA

Hémophilie acquise : contexte

- Affection rare,
- Prévalence augmente avec l'âge :
  - 1.48/million/an
  - < 0.3 avant 65 ans, 6 entre 65 et 85 et 15 après 85 ans

- Meilleure connaissance par les registres
- PMSI :
  - Une source épidémiologique complémentaire ?
  - Outil pour caractériser le parcours patient ?

Le PMSI

Programme de **M**édicalisation des **S**ystèmes d'**I**nformation

- Mis en place en 1982
- Objectif initial de santé publique et de suivi épidémiologique hospitalier
- Aujourd'hui : outil indispensable pour la **gestion** et le **financement** des établissements de soins (T2A) permettant de disposer des informations médicales et démographiques, quantifiées et standardisées
  - Données recueillies auprès de l'ensemble des établissements de santé français publics et privés
  - Le PMSI est utilisé dans plusieurs secteurs :
    - MCO (Médecine – Chirurgie – Obstétrique)
    - SSR (Soins de Suite et Réadaptation)
    - HAD (Hospitalisation à domicile)
    - Urgences
    - Psychiatrie
- Standardisation permise grâce à un codage du **diagnostic principal** (DP), des **diagnostics reliés** (DR) et **associés** (DAS), des **transfusions** et **médicaments coûteux**

Le PMSI

- Pour chaque séjour d'un patient hospitalisé est réalisé un **résumé de sortie standardisé** (RSS) **anonymisé** contenant :
  - Obligatoirement un **diagnostic principal** (**DP**) : *motif de prise en charge qui a mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant au cours du séjour*
  - Possiblement un **diagnostic relié** (**DR**) : *en rapport direct avec le DP, seulement quand le DP a un code commençant par «Z» (bilan, surveillance, traitement)*
  - Des **diagnostics associés** (**DAS**) : *pathologies associées au DP, complications de celui-ci ou de son traitement, comorbidités*
  - ***Certains traitements*** *: transfusion, produits dérivés du sang, biothérapies, agents bypassants*

- Un **chainage anonyme des recueils d'information** permet de relier entre-elles les hospitalisations d'un même patient, où qu'elles aient lieu.

Objectif du projet

- **Déterminer le parcours de soins hospitalier**
  [médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) – court et moyen séjours]
  des patients atteints d'hémophilie acquise :
  - Au travers du PMSI
  - Du **premier jusqu'au dernier séjour d'un même patient**
  - Sur la période de 1/1/2010 à 31/12/2014 (**5 ans**)

Etat des lieux au début du projet

Difficultés :

- **« Absence de codage spécifique » pour l'hémophilie acquise** dans la CIM10* utilisée par le PMSI
- **2 codages « attendus » :**
  - D68.4 « Carence acquise en facteur de coagulation » en DP ou DR
  - D68.3 « Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants » en DP ou DR

En pratique :

- Analyse des codages réalisés dans 4 centres (Caen, Montpellier, Rennes et Rouen)
- Choix de ne prendre en compte que les sujets ≥ 65 ans, traités par agents by-passants (rFVIIa et/ou aPCC) pour une pathologie hémorragique répondant au codage défini entre les médecins et les DIM des 4 centres :

- **D66 « Carence héréditaire en facteur VIII » en DP, DR ou DAS**
- **D68.4 « Carence acquise en facteur de coagulation » en DP ou DR**
- **D68.3 « Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants » en DP ou DR**

Méthodologie

- Demande auprès de la CNIL (*Société CUSTOMIZER)*
- Extraction et analyses des données anonymisées de la database
- Comparaison de cette population cible à celle des différents registres
  - Age > 65 ans + agents bypassant

Résultats

Population considérée comme souffrant d'«Hémophilie acquise» de plus de 65 ans ayant reçu un agent by-passant : **180 patients**

- 118 patients D66 :
  «Carence héréditaire en facteur VIII» en DP, DR ou DAS

- 67 patients D68.4 :
  «Carence acquise en facteur de coagulation» en DP ou DR

- 21 patients D68.3 :
  «Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants» en DP ou DR

Données démographiques (1)

N	180
Sexe : ratio H/F	101/79 (56,1% vs 43,9%)
Age, année	81,6 ± 7,3
Idiopathique Maladie auto-immune associée Cancers associés (dans les 6 mois)	131 (72,8%) 11 (6,1%), dont 7 PR 38 (21,1%) dont 29 tumeurs solides (16,1%)
Lieu du codage 1er séjour	CHU : 123 (68,3%) CHG : 55 Clinique : 2
Nombre de séjours/patient	6,1 (1-41)
Nombre de séjours avec transfusion	61
rFVIIa seul (± FVIII) aPCC seul (± FVIII) rFVIIa + aPCC	98 (54,4%) 61 21

Résultats

Nombre de nouveaux cas

2010	2011	2012	2013	2014	n
42	25	29	33	51	180
23%	14%	16%	18%	28%	100%

N	180
Accidents thrombotiques dans les 6 mois < 1er codage	10/159
Chirurgie Dans l'année précédent < 1er codage Dans les 6 mois précédent < 1er codage Dans les 3 mois < 1er codage	 29/159 (18,2%) 17/159 (**10,7%**) 3 majeures, 11 mineures 8/169 (4,7%) 3 majeures, 5 mineures

Nb de séjours / patient	6,1 (1-41)
Nb de séjours pour hémorragie N=1 N=2 N=3 N>3	1,4 (1-13) 134 (74,4%) 30 11 5
Score de sévérité moyen des séjours avec hémorragies • 75 ans (score 3 ou 4) • 65-75 ans (score 3-4)	2,8 101 patients (56,1%) 69 patients (38,3%)
Durée d'hospitalisation (1er séjour) Si utilisation rFVIIa Si utilisation aPCC Si rFVIIa + aPCC	18,4 jours (11-32) 17,5 jours (8-27) 104 séjours 23 jours (13-25) 65 séjours 41 jours (14-73)

Posologie agents by-passant

	rFVIIa seul	aPCC	rFVIIa *rFVIIa+aPCCm êmeséjour*	aPCC *rFVIIa+aPCC même séjour*
Nombre de séjours	149	91	*16*	*16*
Moyenne	133,8 ± 211,7 mg	51 929 ± 64 773 U	274,8 ± 281,5 mg	91 344 ± 72 346 U
Médiane Min-Max	36 mg 1-1 262 mg	290 00 U 1 000-435 000 U	147 mg 17-844 mg	775 00 U 5 000-243 000 U
Coût médian	21 888 €	26 158 €	159 281 €	
Coût Q1-Q3	8 512-96 064 €	9 080-62 238 €		

1 µg rFVIIa: 0,608 € ; 1U aPCC: 0,902 €
Pour adulte de 60 kg : dose unitaire rFVIIa: 5,4 mg ; aPCC: 4500 U
Nombre estimé médian d'injections, rFVIIa : 6,6 aPCC: 6,5

Complications thrombotiques

- 22/180 (12,2%) ont eu un codage «thromboembolique » lors du parcours de soins : 9 AVC, 4 IDM, 7 TVP, 2 EP (aucun d'entre eux n'ayant un tel codage avant)

- 11/22 sont survenus dans les 3 mois incluant le 1er séjour avec traitement par agents by-passants (7 artériels, 4 veineux) :

  - 5 /105 (4,8%) groupe rFVIIa seul au 1er séjour
  - 2 / 65 (3,1 %) groupe aPCC seul au 1er séjour

  NS

« Coût - efficacité » des agents by-passants

- 16 changements d'agents by-passant sur 240 accidents hémorragiques, **soit 6,6%** (raisons du changement inconnues à considérer comme des échecs)
- Pas de différence significative sur le nombre de complications thrombotiques
- Pas de différence significative sur le coût des agents by-passants
- Si recours aux deux agents by-passants durant le même séjour, coût multiplié par 6 ou 7, avec augmentation significative des DMS

Hémophilie acquise et rituximab

- 60 des 180 patients ont reçu du rituximab (30%) dont 44 (73,3%) lors du 1er séjour « codé »

Période	2010-2012	2013-2014
n	35 /96 36,4%	25/84 29,7%
1er séjour	24	20
> 1er séjour	11	5

Complications infectieuses et hémophilie acquise

- Aucun cas de pneumocystose codé

	n	Infection dans les 6 mois après 1er codage rituximab
Rituximab = 0	120	34 (28,3%)
Rituximab entre 0-6 mois par rapport au 1er séjour	56	**24 (42,8%)**

PresentationDate

Décès

- **66/180 (36,7%) décès** lors du parcours hospitalier (PMSI)
  - 36/66 soit 54,5% surviennent dans le 1er mois
  - 48/66 soit 72,7% surviennent dans les 3 premiers mois
  - 6/66 entre 1 et deux ans
  - 4 décès après 2 ans

  - 29 décès sont survenus lors du 1er séjour

Comparaison avec les données des registres

- Vu l'incidence de la pathologie, 500 à 600 patients avec une hémophilie acquise attendus en France sur 5 ans mais :
  - Exclusion des femmes en âge de procréer :
    10% soit environ 50 patients
  - Exclusion des patients <65 ans :
    7 -17% (EACH2 et SACHA) soit 35 à 84 patients
  - Exclusion des patients sans agents by-passant :
    41-61% (EACH2 et SACHA) soit 203 à 302 patients

➔ **Population totale ≥ 65 ans avec hémophilie acquise ayant reçu des agents by-passant estimée à 150-250 sur 5 ans (30 à 50 /an)**

Commentaires (1)

- Données recueillies compatibles avec les chiffres attendus
  - Sur le plan quantitatif (nombre de patients)
  - Sur le plan démographique

- Prise en charge souvent en **milieu spécialisé**
  - **2/3 en CHU**
  - Hospitalisations nombreuses **(moyenne 6,1)**
  - DMS 1er séjour (épisode hémorragique) longue **18,4 jours**
  - Patients « lourds » **56% (score 3-4 après 75 ans, 38% entre 65 et 75 ans)**
  - 134/180 **(74,4%)** un seul séjour pour épisode hémorragique
  - **Bonne efficacité des agents by-passants** (6,6% de « switch »), **coût similaire**
  - 6% d'épisodes thrombotiques codés dans les 3 premiers mois sans différence selon l'agent by-passant utilisé
  - **Mortalité importante (36% dont la moitié dans le 1er mois)**

Commentaires (2)

- **Un nombre notable de chirurgies** dans les 6 mois et les 3 mois avant le 1er séjour avec codage compatible « HA »
  - 10,7 % dans les 6 mois
  - 4,7% dans les 3 mois

- **Beaucoup d'utilisation de rituximab précoce** (30%) : pas de données actuelles pour le recommander précocement
  - Kruse Jarrès R. Am J Haematol 2017
  - PHRC CREHA en attente 104 patients inclus (fin des inclusions juin 2019)

- **Beaucoup plus d'hospitalisation pour infections chez les patients ayant reçu du rituximab** (42,8% vs 28,3%)

Conclusions

- **L'utilisation du PMSI** apporte des compléments d'information par rapport
  aux registres pour la caractérisation du parcours de soins hospitalier **des patients** avec une **hémophilie acquise**.

- **Une standardisation nationale du codage permettrait une exhaustivité des cas**.

- L'analyse du parcours patients montre
  - **Un nombre significatif d'actes chirurgicaux avant le diagnostic** (coïncidence ou non ?)
  - **Bonne efficacité des agents by-passants (6,6% de « switch »), coût similaire**
  - **Une forte utilisation du rituximab**

Discussion