



Agence de la
biomédecine



Evaluation précoce des résultats post-allogreffe de CSH par équipe (CUSUM)

Etude pilote de l'Agence de la biomédecine et de la SFGM-TC



DPG CSH: DR CATHERINE FAUCHER, FLORENCE MESNIL, MAHAMADOU SINAYOKO
PSQ: DR SOPHIE LUCAS SAMUEL DR STEPHANIE DIETERLE

— CONGRÈS SFGM-TC 17 NOVEMBRE 2021 —

CONTEXTE

Evaluation des résultats des greffes par équipe → mission de l'ABM

Funnel Plot allogreffes de CSH:

- Analyses rétrospectives sur cohortes de 5 ou 6 ans (2012-2017)
- Suivi et TRM post-allogreffe à 1 an
 - À noter: plusieurs différences avec le Funnel Plot EBMT

Nécessité d'un outil **prospectif** permettant d'alerter **rapidement** sur d'éventuels changements dans la survenue d'évènements graves post-greffe

- Méthode du CUSUM (Steiner, 1999)
- Suivi des résultats des greffes d'organe (Alexandrine, ABM 2018)
- Groupe de travail dédié ABM / SFGM-TC depuis 2018:
 - Réalisation d'une étude pilote **rétrospective**: validation de la méthode sur données d'allogreffe de CSH
 - puis étude pilote **prospective**: validation de la faisabilité en routine



PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA MÉTHODE DU CUSUM-1

- Période d'analyse: sur laquelle on va tester les performances des équipes
- Période de référence: antérieure (période témoin)
- Indicateur de performance: (ex: échec précoce de greffe)

➤ Le but est de comparer les performances d'une équipe pendant la période d'analyse aux performances:

de l'équipe elle-même

de l'ensemble des centres nationaux

en période de référence

Dans notre étude prospective:

- Période d'analyse: 01/07/2020-15/06/2021
- Période de référence: 01/01/2017-31/12/2019
- Indicateur de performance: échec de greffe précoce (avant J100)
 - Décès
 - Absence de prise de greffe
 - 2ème allogreffe
 - Perte précoce du greffon



PRINCIPE GÉNÉRAL DE LA MÉTHODE DU CUSUM-2

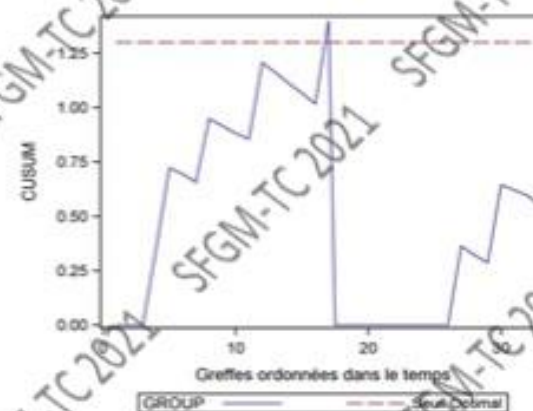
Calcul d'un **score: CUSUM** (Cumulated Sum)

- Calculé **prospectivement**, à **chaque greffe**, pendant la **période d'analyse**
- **CUSUM ajusté**: tient compte des caractéristiques des patients

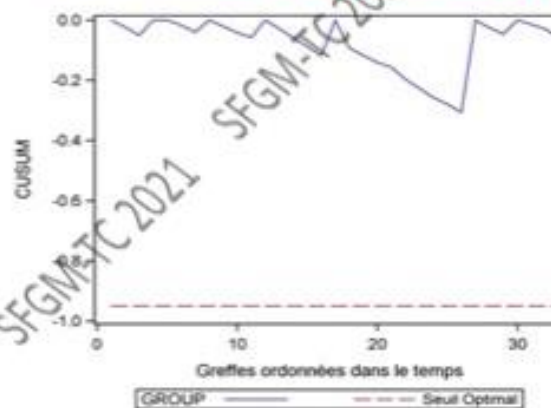
Calcul d'un **SEUIL** à ne pas dépasser pour chaque équipe:

- Sous l'hypothèse que les performances **de l'équipe** en période d'analyse **sont identiques** à celles **de l'équipe elle-même** ou **à celles de l'ensemble des centres** en période de référence (**2 comparaisons**)
- Fonction de la **taille de l'équipe** (=volume d'activité en période de référence)
- Fonction de l'**odds ratio choisi** (OR = augmentation du taux d'échec pour conclure à une détérioration)
- Fonction du **case mix** de l'équipe sur la période de référence
- **Seuil optimal**: maximise sensibilité et spécificité

CUSUM de **détérioration**



CUSUM de **amélioration**



ETUDE PILOTE PROSPECTIVE: 8 ÉQUIPES VOLONTAIRES

Besançon
Clermont-Ferrand
Lyon
Pitié Salpêtrière

Nancy
Rouen
Saint-Antoine
Saint-Louis

- 1^{ères} allogreffes adultes pour LAM RC1 ou RC2 ou MDS/SMP (ProMISe)
- OR pour conclure à une détérioration: 1,5 ou 1,25
- OR pour conclure à une amélioration: $1/1,5 = 0,67$ ou $1/1,25 = 0,8$

• CUSUM ajusté:

- âge (\leq ou $>$ 56 ans)
- conditionnement (standard/atténué)
- type de donneur (génomique, \leq 10/10, USP, haplo),
- diagnostic (LAM/MDS)



DESCRIPTION DES COHORTES

		période de référence	période d'analyse
Nombre de centres		29	8
Nombre de greffes		2640	255
Echec	oui	387	27
	non	2253	228
Age	< ou = 56	1035	113
	>56	1605	142
Diagnostic	LAM RC1/RC2	1574	149
	MDS-SMP	1066	106
conditionnement	atténué	1933	194
	standard	707	61
type de donneur	génomérique	647	61
	< ou = 10/10	1400	138
	haploidentique	545	55
	USP	48	1



RÉSULTATS-EFFECTIFS ET TAUX D'ÉCHEC

Effectifs et taux d'échec brut observé par centre

GENTRE	A	B	C	D	E	F	G	H	
période de référence 3 ans	Nb total de greffes	192	130	103	78	103	82	96	41
	taux d'échec	15,1	10,8	17,5	19,2	16,5	13,4	13,5	4,9
période d'analyse 1 an	Nb total de greffes	70	51	28	26	23	22	19	16
	taux d'échec	8,6	9,8	14,3	11,5	17,4	9,1	0	19

387 échecs sur 2640 patients =>
taux d'échec national =14,7%

- Effectifs annuels semblent différents pour certains centres en période d'analyse mais un seul centre a diminué significativement son effectif
- Les taux d'échec semblent différents entre période de référence et d'analyse pour certains centres, mais ne tient pas compte de l'ordre de survenue des échecs ni des facteurs de risque des greffes sur lesquels ils surviennent

=> Le CUSUM permet d'en tenir compte



RÉSULTATS – ANALYSE MULTIVARIÉE

Période de référence – régression logistique (SAS GLIMMIX)

Variables	Odds Ratio	IC 95%		p-value
Type de donneur				
<=10/10	1,527	1,103	2,113	0,0108
haplo	4,180	2,065	8,462	<0,0001
usp	3,513	2,488	4,961	<0,0001
génoidentique	-			
Diagnostic				
MDS-SMP	1,701	1,357	2,132	<0,0001
LAM RC1/RC2				
Age receveur				
>56 ans	1,647	1,280	2,120	0,0001
<=56 ans	-			

NB: Effet équipe non significatif



RÉSULTATS-VÉRIFICATION DES CONDITIONS DE VALIDITÉ

Comparaison du volume d'activité et du case mix entre période de référence et d'analyse

- La méthode suppose que
 - le **volume d'activité** de l'équipe est **similaire** entre référence et analyse
 - le **case-mix** de l'équipe est **similaire** à celui du **national** ou celui de l'**équipe** elle-même en période de **référence** (selon la comparaison effectuée)
- Volume d'activité similaire**
 - OUI sauf pour le **centre D**: 22 allogreffes en période d'analyse contre 27 en 2017, 29 en 2018, 26 en 2019 ($p < 0,0001$)
- Case-mix similaire**
 - OUI pour chaque équipe par rapport à elle-même **entre période référence/analyse**
 - **centre F**: 37% de LAM en période d'analyse contre 60% pour la France en période de réf ($p = 0,04$)
 - **Centre G**: Type donneur ($p = 0,0002$)

	gèno-id	phéno-id	haplo-id ou USP
Centre G période d'analyse	37%	17%	46%
France période de référence	25%	53%	22%

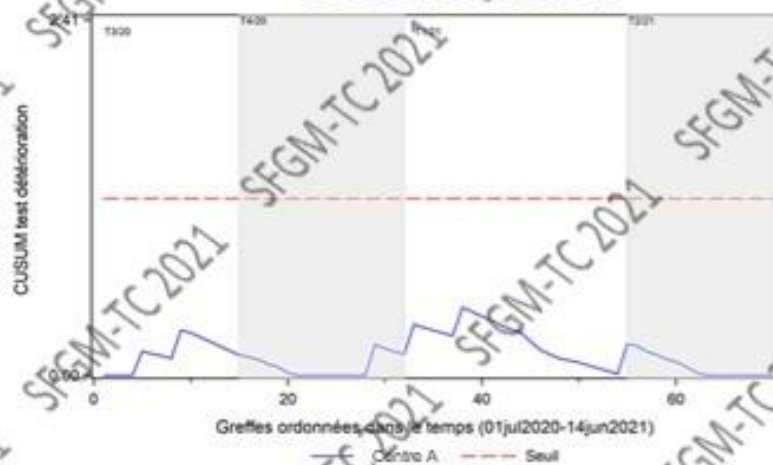


RÉSULTATS-CENTRE A (N=70) – OR=1,25

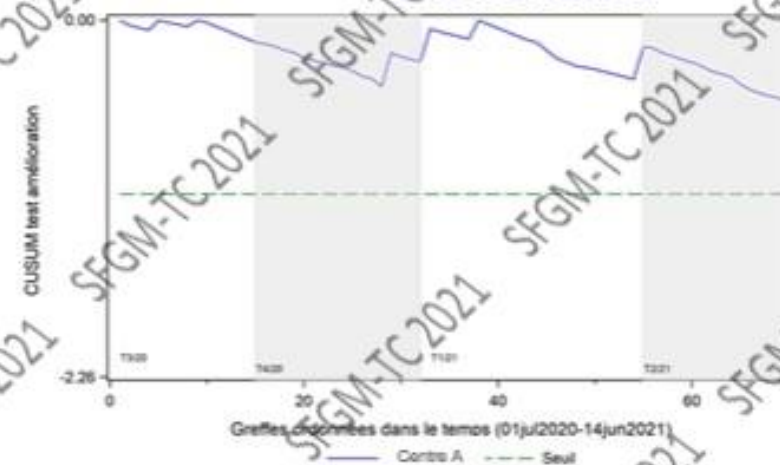
Taux d'échec brut: période de référence = 15,1%, période d'analyse = 8,6%

Equipe vs
National

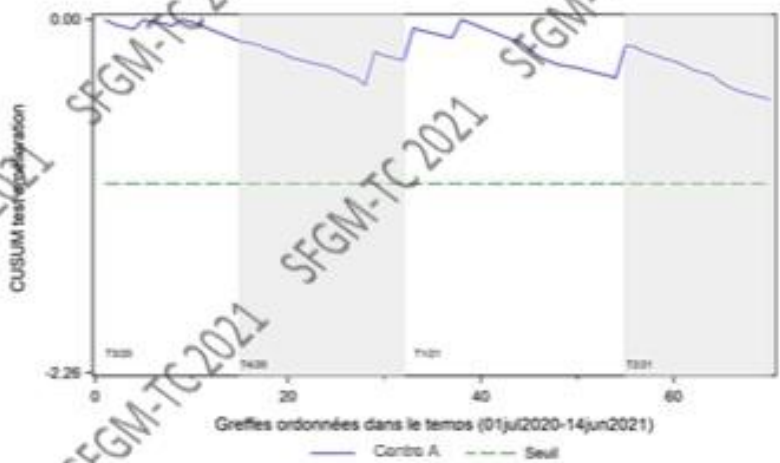
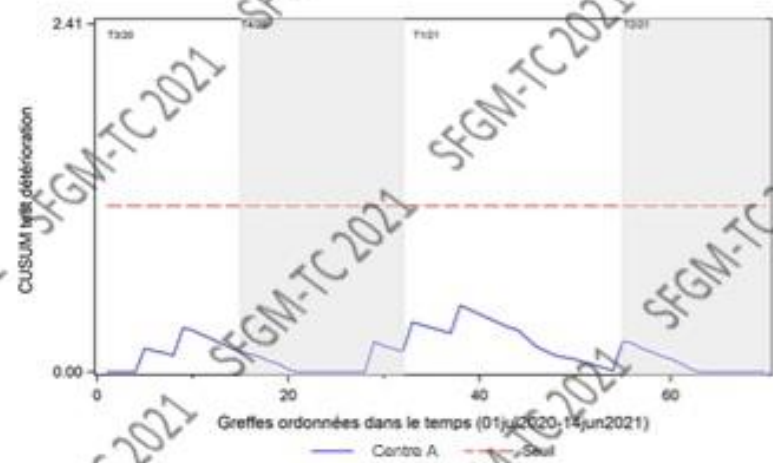
Détérioration



Amélioration



Equipe vs
elle-même

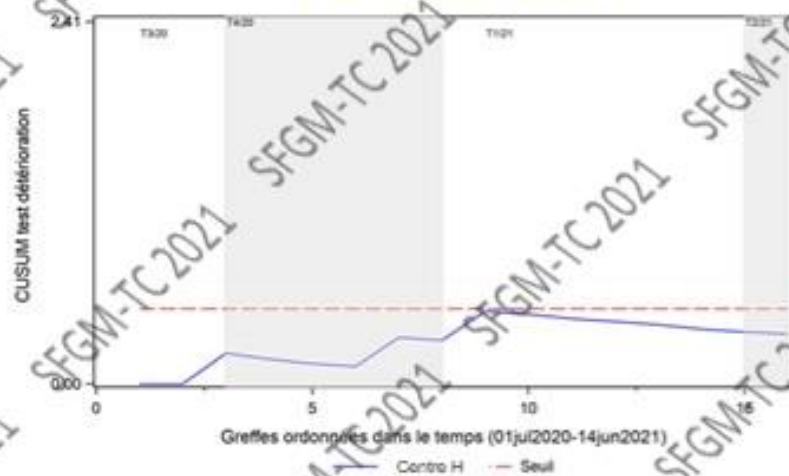


RÉSULTATS-CENTRE H (N=16) – OR=1,25

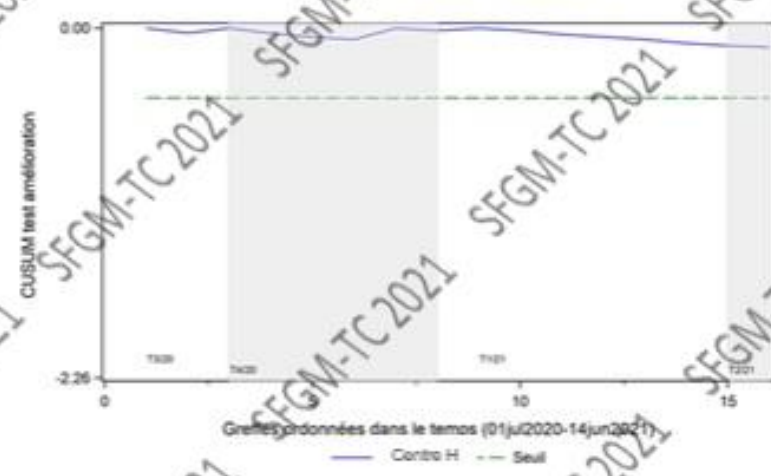
Taux d'échec brut: période de référence = 4,9%, période d'analyse = 19%

Equipe vs
National

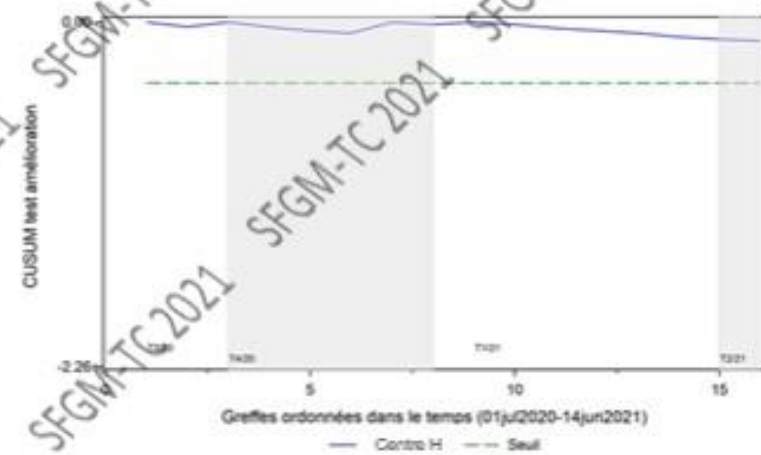
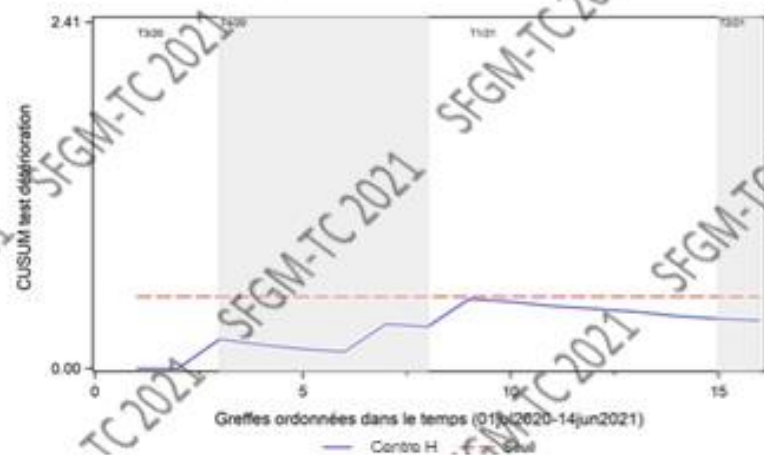
Détérioration



Amélioration



Equipe vs
elle-même

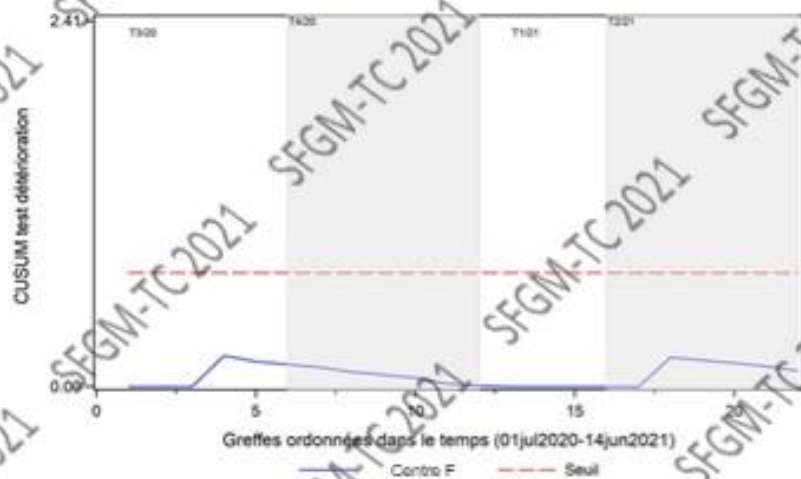


RÉSULTATS-CENTRE D (N=22) – OR=1,25

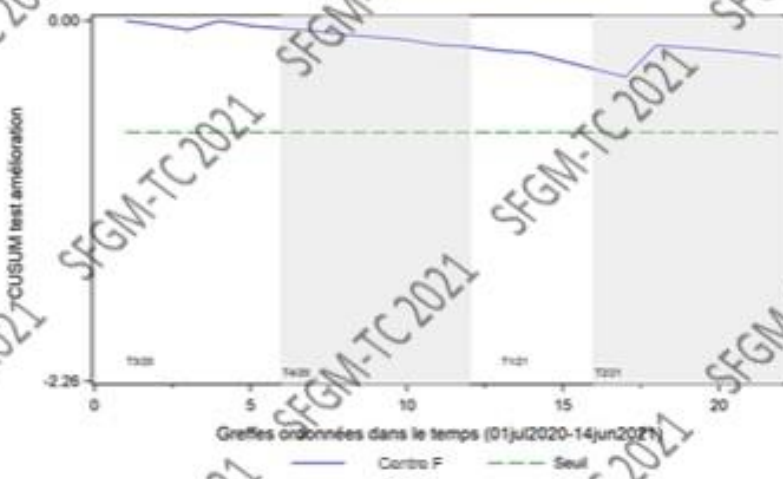
Taux d'échec brut: période de référence = 13,4%, période d'analyse = 9,1%

Equipe vs
National

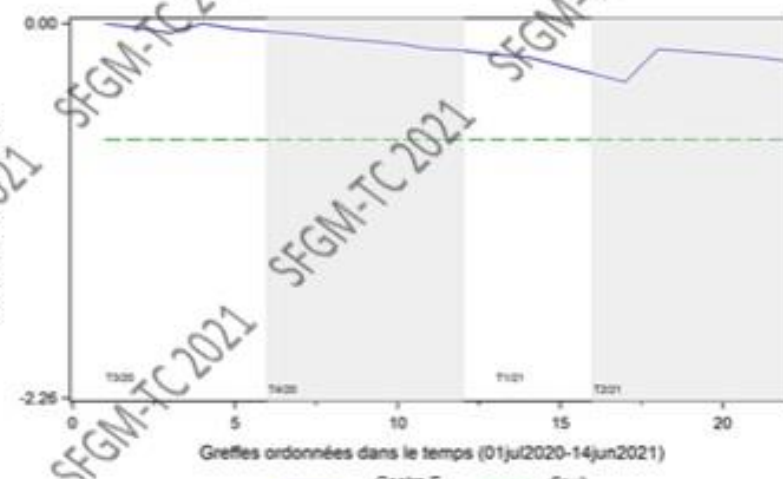
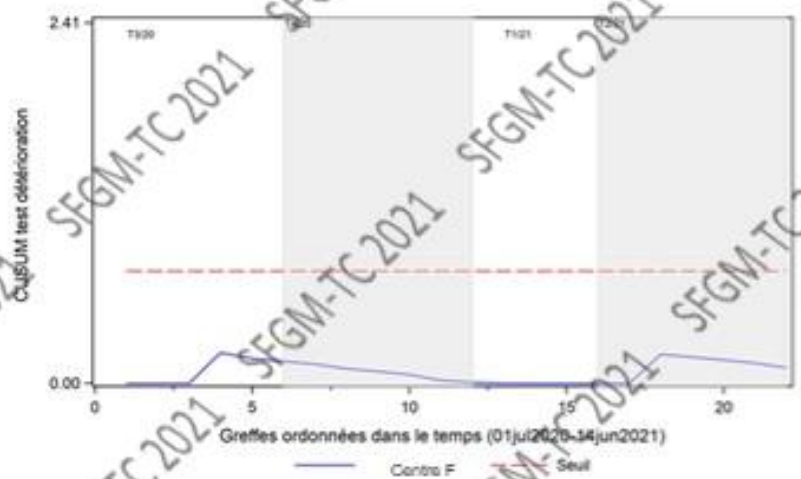
Détérioration



Amélioration



Equipe vs
elle-même



AVANTAGES ET LIMITES DE LA MÉTHODE

- Analyse très fine et précoce de la performance, greffe après greffe
- Tient compte de la « gravité » a priori de la greffe (ajustement)
- La méthode suppose que le **volume d'activité** et le **Case Mix** de l'équipe sont **similaires** entre la période de référence et la période d'analyse
 - Analyse détaillée pour l'interprétation des graphiques: l'impact des variations est à quantifier par des simulations
- **Biais si greffes saisies de façon non exhaustive**
 - Nécessité de connaître par période de 6 mois le nombre de greffes éligibles
 - Si plus de 20% de greffes manquantes: pas de graphique
- **Importance de la saisie des données en temps réel dans ProMISe**
 - Centre F: aucune donnée de greffe saisie donc pas de graphique pour le 1er semestre 2021



PERSPECTIVES

- L'étude prospective a permis de montrer une bonne faisabilité, sous réserve d'ajustements nécessaires:
 - Importance de la saisie précoce dans ProMISe
 - accompagnement minimal par le PQD au passage en routine
 - si plus de 20% de greffes non saisies ou non utilisables (suivi ou prise de greffe manquants ou case-mix manquant): **pas de graphique**
 - Groupe de travail ABM-SFGM-TC à réunir début 2022 pour:
 - Lancement CUSUM dans tous les centres adultes
 - En routine sur toutes les équipes en 2022
 - Tous les 6 mois
 - Définition de l'indicateur pédiatrique
 - TRM? À J100? À 6 Mois? (un seul graphique par an)
 - Autre?

...Merci de votre attention!

