



Observance et Cancérologie

SFPO – 9 octobre 2014

Mikael Daouphars
Centre Henri Becquerel
Rouen



Liens d'intérêt

- Celgène
- GSK
- Novartis
- Pierre Fabre
- Roche



Le boom des chimiothérapies orales

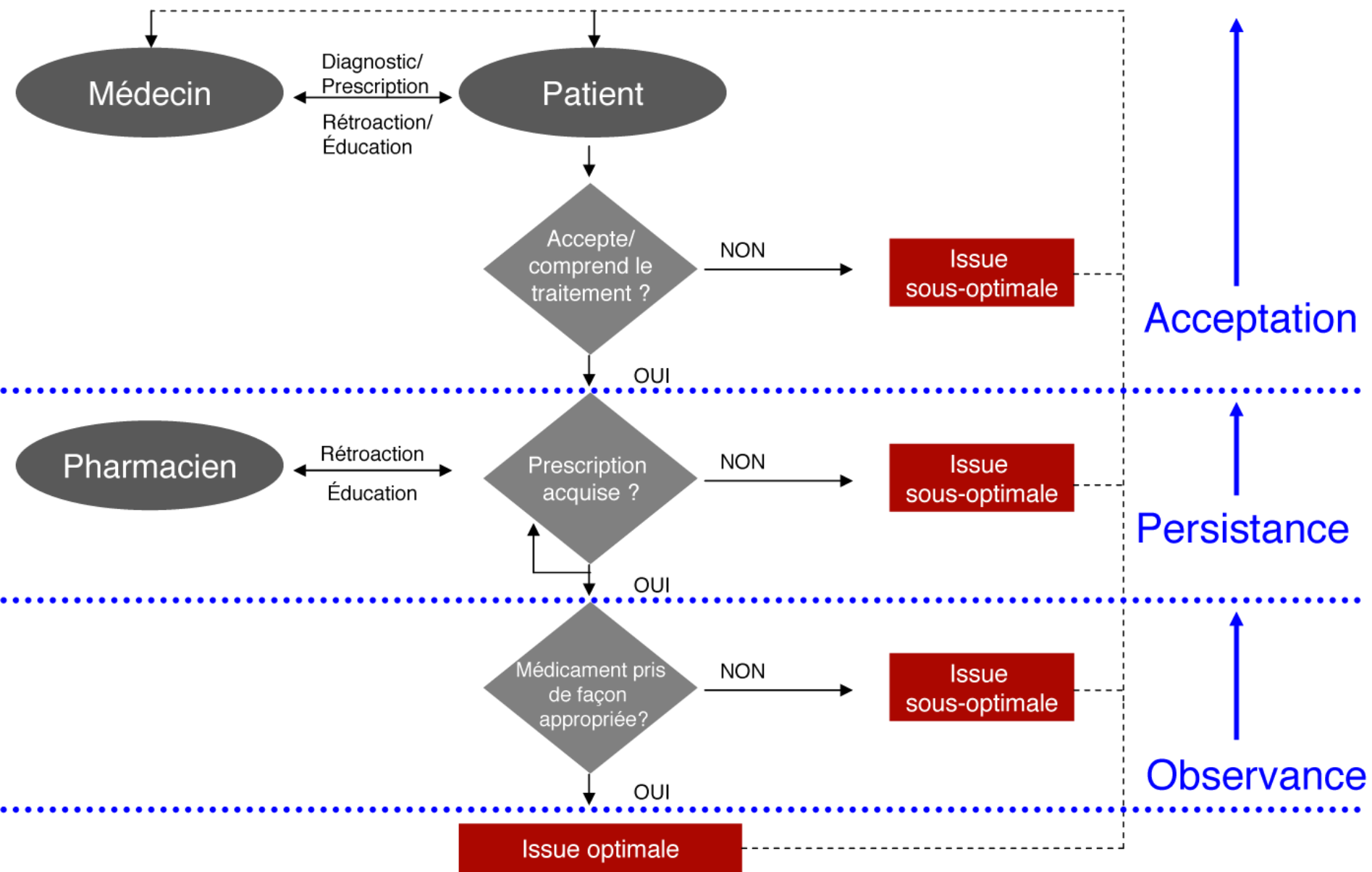
Agents cytotoxiques et thérapies ciblées			Hormonothérapie
Afinitor®	Inlyta®	Thalidomide	Anandron®
Alkéran®	Lanvis®	Tyverb®	Androcur®
Belustine®		Vercyte®	Arimidex®
Celltop®	Methotrexate	Votrient®	Aromasine®
Chloraminophène®	Myleran®	Xagrid®	Casodex®
Endoxan®	Navelbine®	Xalkori®	Distilbène®
Estracyt®	Nexavar®	Xeloda®	Eulexine®
Fludara®	Purinethol®	Zavedos®	Fareston®
Giotrif®	Revlimid®	Zelboraf®	Farlutal®
Glivec®	Sprycel®		Femara®
Hexastat®	Sutent®		Megace®
Hydrea®	Tarceva®		Tamoxifène
Iclusig®	Tasigna®		Zytiga®
Imnovid®	Temodal®		

- ¼ des médicaments antinéoplasiques en développement



Patient : rôle central dans sa prise en charge

- Préférence des patients pour la voie orale
 - Appréhension de la voie injectable
 - Meilleure qualité de vie
- Craintes :
 - Moindre efficacité ?
 - Approche palliative ?
- Transfert de responsabilité





Mesure de l'adhérence

- Directe
 - Contrôle de la prise médicamenteuse
 - Dosages urinaires et/ou sanguins
- Indirecte
 - Auto-rapportée par le patient
 - Carnet de suivi patient
 - Comptage des médicaments
 - Renouvellement de traitement
- Système électronique (MEMS)

Cancer in study population	No. of subjects	Oral therapy	Adherence measure	Adherence rate
Hematologic malignancies	108	Prednisone Allopurinol	Serum prednisone and allopurinol metabolites	Prednisone, 26.8% Allopurinol, 16.8%
Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma	21	Chlorambucil, prednisolone, or dexamethasone	MEMS*	100% (SD ± 20.6%)
Small cell lung cancer	12	Etoposide	MEMS	93.2% (SD ± 12%)
Ovarian cancer	11	Altretamine	MEMS	97.4% (SD ± 6.9%)
Breast cancer	51	Oral cyclophosphamide and/or prednisone	Patient self-report (dosage adherence: ingesting more than 90% of sum total prescribed = adherence; behavioral adherence: ingesting more than 90% and less than 110% of drugs prescribed reported at each visit)	53% overall adherence with both drugs
Breast cancer	26	Tamoxifen	Self-report Pill count MEMS	97.9% (SD ± 3.0%) using self-report 92.1% (SD ± 9.8%) using pill counts 85.4% (SD ± 17.2%) using MEMS
Breast cancer	2,378	Tamoxifen	Prescription refill records	77% filled prescriptions that covered at least 80% of doses over the 1st yr; 50% did so by 4th yr
Breast cancer	110	Tamoxifen	Self-report	88% adherent
Breastcancer	131	Tamoxifen	Self-report	55% reported nonadherence to medication frequently or occasionally
Breastcancer	2,816	Tamoxifen	Prescription refill records	77.9% at 1 yr; 64.8% at 3.5 yr
Breastcancer	1,633	Tamoxifen	Clinical notes, audit records cancer registry data, prescription records	93% median
Breastcancer	12,391	Anastrozole	Prescription refill records	78-86% of d were covered by filled prescriptions in Year 1; 62-79% of d were covered by filled prescriptions in Year 3
Breastcancer	161	Capecitabine	MEMS	76% took at least 80% of doses



Quelle valeur cible pour l'adhérence ?

- Absence de consensus :
 - Antibiothérapie : 75%
 - HTA : 80%
 - VIH : 95%
 - Cancer(s) ?
- Dépend aussi du moment de l'évaluation



Imatinib : étude ADAGIO

- Etude belge :
 - 34 centres, 169/202 patients évaluable
 - Adhérence : auto-questionnaire, comptage
 - Recherche des déterminants liés aux patients et médecins



ADAGIO : adhérence

Visual analogue scale	Baseline			Follow-up			P _{across}
	Range	M	SD	Range	M	SD	
Physician (N= 167)	60-100	94.9	7.7	0-100	94.9	9.9	NS
Patient (N=169)	25-100	95.3	8.5	75-100	95.7	6.1	NS
Family (N=79)	80-100	97.0	5.0	75-100	97.1	5.4	NS
P _{down}		NS			NS		
Basel Assessment of Adherence Scale (% of patients [N = 165] who in past 4 weeks)							
Dose not taken	16.1			13.3			NS
Consecutive doses not taken	3.0			1.8			NS
Dose taken with >2-h delay	22.2			25.3			NS
Dose reduced	1.2			1.8			NS
% of nonadherent patients	36.1			32.7			NS
% of adherent patients	63.9			67.3			NS
Adherence with scheduled appointments, N = 82*							
Adherent patients, %	89.4			86.6			NS
Appointments kept, %, range (M ± SD)	0-100 (90.9 ± 28.6)			0-150 (92.1 ± 28.8)			NS
Pill count at follow-up, N=162				Range	M	SD	
Prescribed dose taken from baseline to follow-up, %				29-202	90.9	20.1	



Conséquences de la non-adhérence

- Une perte de chance pour le patient
- Un changement de traitement
 - Tests diagnostiques
 - Hospitalisations / consultations
- Un recours accru au système de soins
 - Consultations
 - Taux d'hospitalisation
 - Durée de séjour prolongée



Adhérence et évolution clinique

- Etude ADAGIO

	n	M, %	SD, %	P
All patients				.005
Optimal response	124	7.3	19.3	
Suboptimal response	14	23.2	23.8	
Patients treated with imatinib > 12 mo				.012
Complete cytogenetic response	98	9.0	18.6	
Incomplete cytogenetic response	9	26.0	24.4	
All patients				.004
Complete cytogenetic response	109	9.1	18.1	
Incomplete cytogenetic response	15	23.9	19.2	

- *Goh, Leukemia&Lymphoma 2009*
 - 24 rechutes à 7 mois chez 26 patients en RCC
 - 23 patients en RCC à la reprise (délai à 24 mois)
 - 1 décès



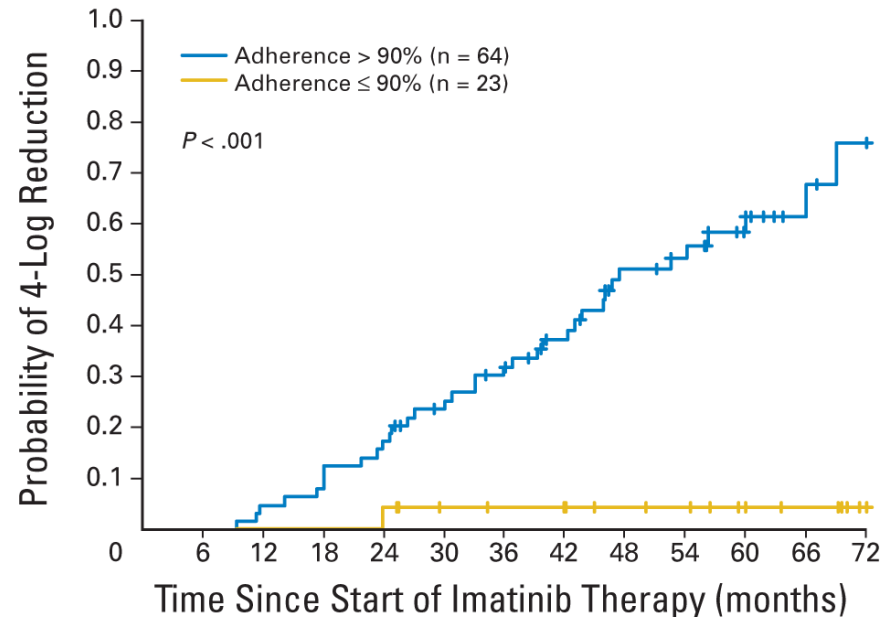
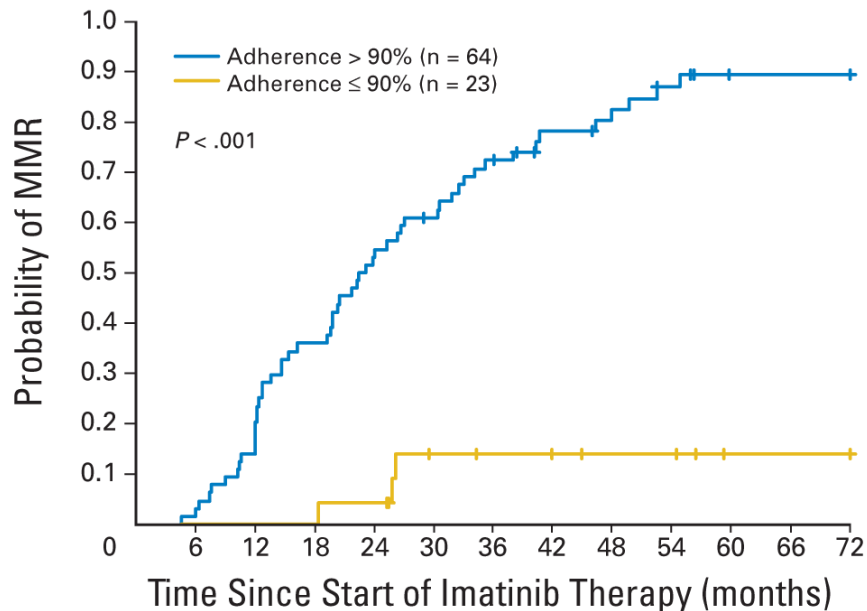
Adhérence et évolution clinique

- *Marin, J Clin Oncol 2010*
 - 87 patients LMC, adhérence mesurée par MEMS
 - Valeurs : 22,6% to 103,8%
 - Adhérence fortement associée à :
 - Réponse moléculaire majeure
 - Réduction de 4-log
 - Réponse cytogénétique complète



Adhérence et évolution clinique

- ***Ibrahim, Blood 2011***
 - Faible adhérence = principale raison de la perte de CCyR et d'échappement à l'imatinib



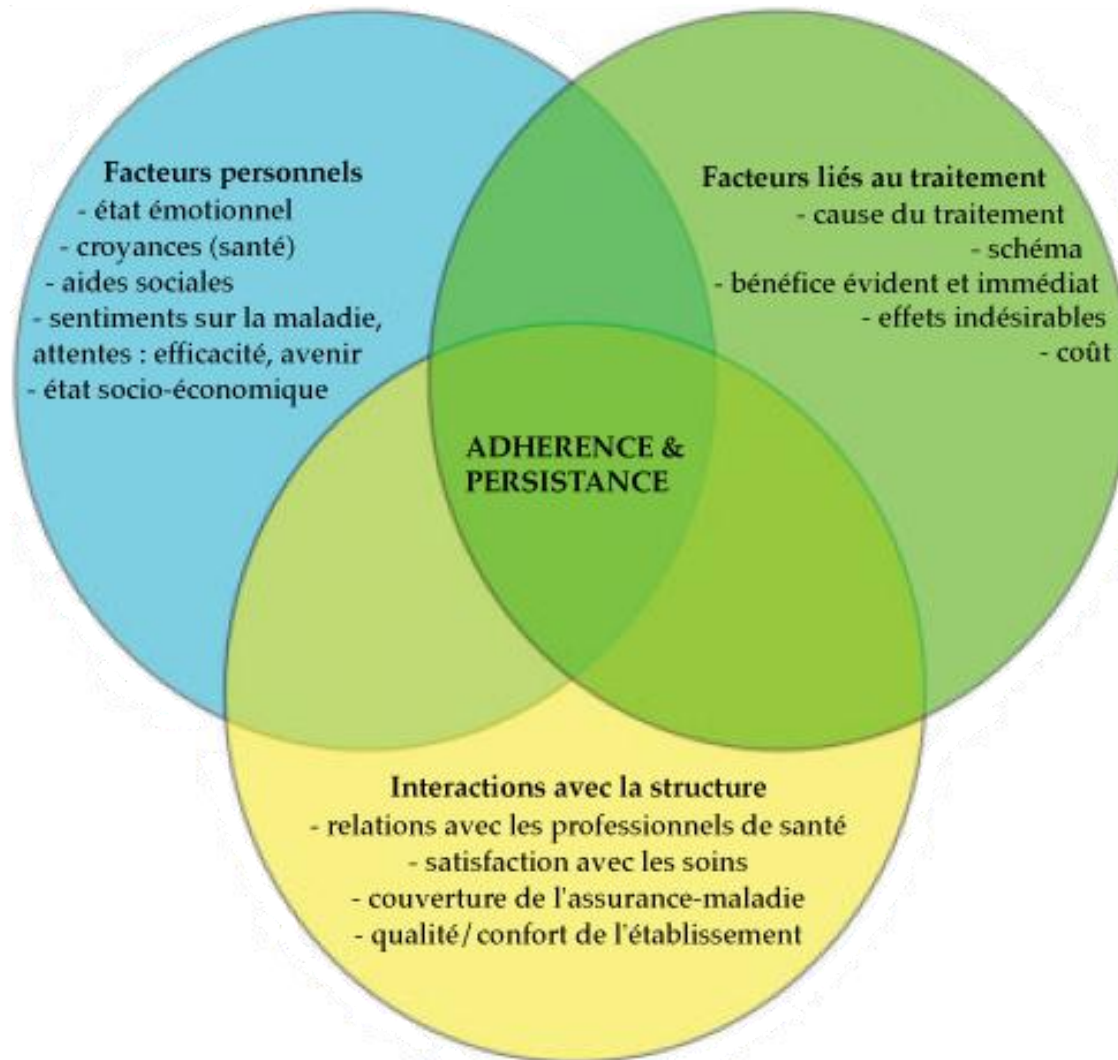


Conséquences économiques de la non-adhérence

- *Wu, Curr Med Res Opin 2010*
 - 592 patients, seuil à 85%, ↗ 283% coûts hors ITK

Costs and resource utilization	All patients (<i>n</i> = 592)	Low MPR	High MPR	Low vs. high MPR <i>p</i> -value
Costs over 365 days after index date, in US\$, mean (SD)				
Inpatient costs	20 412 (76 772)	44 498 (114 668)	3758 (14 848)	<0.001
Outpatient costs	20 766 (54 262)	34 097 (79 162)	11 548 (21 216)	0.001
ER costs	140 (1138)	248 (1723)	66 (359)	0.038
IM drug costs	33 084 (14 700)	22 846 (13 646)	40 164 (10 695)	<0.001
Other drug costs	3933 (6583)	5652 (8508)	2743 (4463)	0.001
Total costs	78 334 (113 853)	107 341 (169 432)	58 278 (33 767)	0.021
Resource utilization, mean (SD)				
Inpatient visits	1.9 (8.3)	4.1 (12.5)	0.4 (1.7)	<0.001
Total inpatient days	7.1 (22.4)	14.8 (32.7)	1.8 (6.7)	<0.001
Inpatient days per stay	2.6 (6.3)	4.5 (8.6)	1.3 (3.6)	<0.001
Outpatient visits	35.0 (27.2)	41.7 (34.4)	30.2 (19.5)	<0.001
ER visits	0.4 (1.2)	0.5 (1.3)	0.3 (1.0)	<0.001
Imatinib prescriptions	8.5 (4.5)	6.0 (3.2)	10.2 (4.3)	<0.001
Other pharmacy prescriptions	30.8 (33.3)	36.8 (40.1)	26.7 (26.9)	0.019

Déterminants de la non-adhérance





Caractérisation de la non-adhérence

- *Eliasson, Leukemia Research 2011*
 - 87 patients, LMC ph. chronique, imatinib depuis au moins 2 ans, MEMS (3 mois)
 - Nonadhérence :
 - Intentionnelle et non intentionnelle
 - Sous-estimée
 - Évolutive
 - Mésestimation des conséquences
 - Rôle des professionnels de santé
- **Le plus souvent :**
 - Nombre de prises & intervalle entre les prises

« J'ai arrêté le traitement le week-end simplement parce que j'en avais assez. Pourquoi le week-end ? C'était un choix personnel. Je ne voulais pas être malade le week-end. C'était la maladie de trop. »



Déterminants de la non-adhérence

- Bassan, Eur J Cancer Care 2014
 - Déterminants nombreux et hétérogènes :
 - Durée du traitement
 - Effets indésirables
 - Nombre de médicaments à prendre
 - Troubles du sommeil

« J'ai arrêté mon traitement pendant trois mois car les effets secondaires étaient trop lourds. Jusqu'à la consultation suivante. Entre les deux consultations, il n'y a pas de suivi. »



Comportement et représentations des patients et des oncologues

- *Denois, Eur J Cancer Care 2011*
 - 2 Centres français de prise en charge du cancer
 - 42 patients traités par capécitabine
 - 10 prescripteurs



Comportement et représentations des patients et des oncologues

- **Patients**

- Peu reconnaissent un oubli (activités sociales)
- Sous-dosage par incompréhension
- Difficulté de respect du schéma de traitement
- Incompréhension des conditions d'administration
- Aide : calendrier, famille
- Manque d'information sur EI et leur gestion
- Difficulté pour évaluer les EI
- Parfois minimisation des EI



Comportement et représentations des patients et des oncologues

- **Oncologues**
 - Approche variable (organisation, relation, risques)
 - Relation de confiance avec le patient
 - (Non)adhérence peu discutée

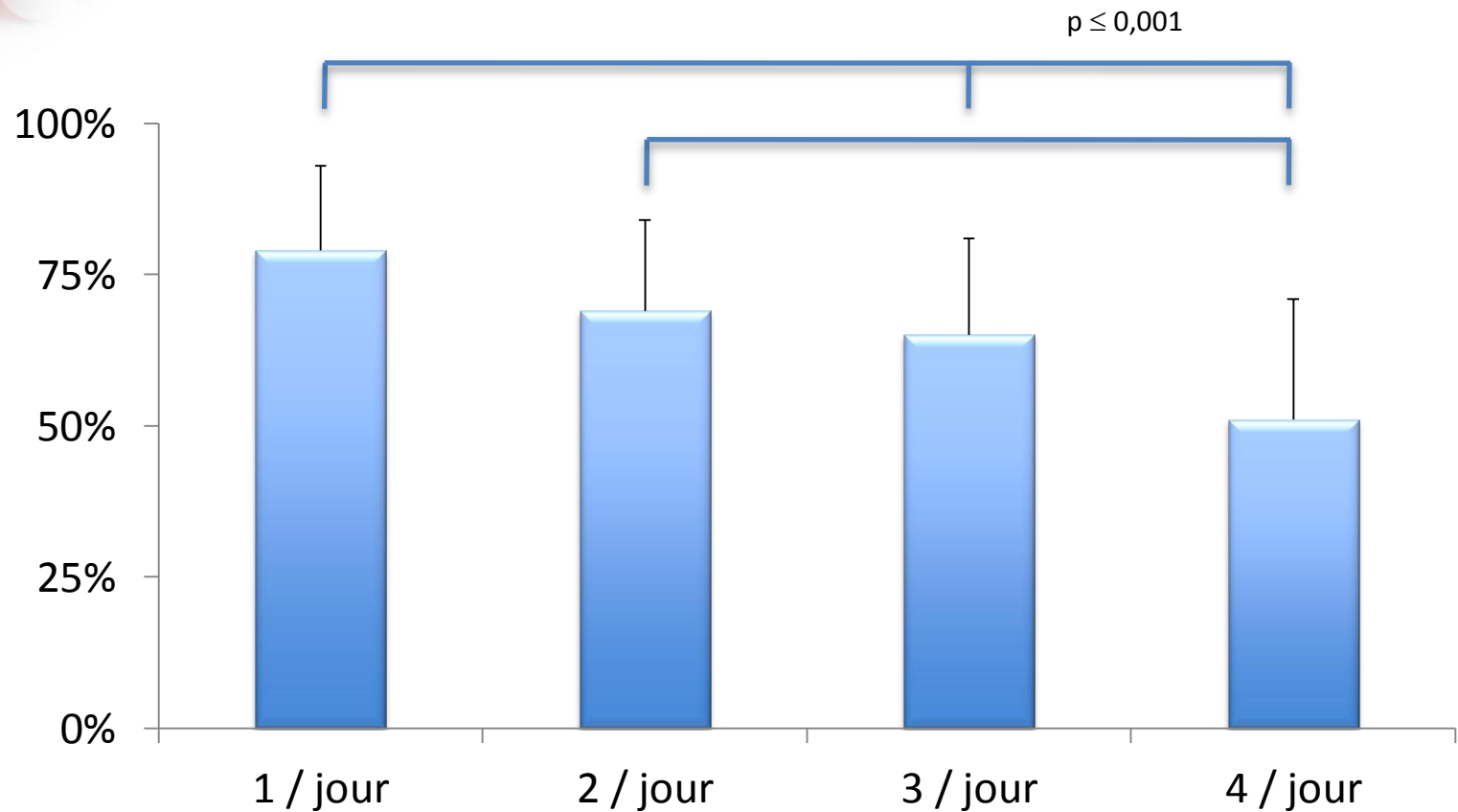


Adhérence et schéma posologique

- Une administration plus simple ?
 - Nombre de comprimés et de dosage
 - Nombre de prises
 - Influence de la nourriture
 - Intégration avec les autres traitements



Adhérence et schéma posologique



n = 76 études (1986-2000)
 valuation par MEMS

Claxton, Clin Ther 2001



Déterminants liés à la prise en charge

Characteristic	Low MPR	Intermediate MPR	High MPR	Very high MPR	Total
Patients (n)	53	69	25	120	267
Age [mean (SD)]	49.6 (13.1)	50.0 (14.1)	48.2 (10.0)	51.3 (12.1)	50.3 (12.6)
Age group [n (%)]					
18–40	13 (24.5)	20 (29.0)	5 (20.0)	25 (20.8)	63 (23.6)
41–50	12 (22.6)	16 (23.2)	11 (44.0)	31 (25.8)	70 (26.2)
51–60	18 (34.0)	14 (20.3)	5 (20.0)	39 (32.5)	76 (28.5)
60+	10 (18.9)	19 (27.5)	4 (16.0)	25 (20.8)	58 (21.7)
Females [n (%)]	32 (60.4)	31 (44.9)	13 (52.0)	38 (31.7)	114 (42.7)
Cancer complexity group [n (%)]					
low	9 (17.0)	13 (18.8)	6 (24.0)	38 (31.7)	66 (24.7)
moderate	9 (17.0)	24 (34.8)	11 (44.0)	44 (36.7)	88 (33.0)
high	35 (66.0)	32 (46.4)	8 (32.0)	38 (31.7)	113 (42.3)
Starting imatinib dose [mean (SD)]	452.4 (150.9)	425.3 (168.3)	424.0 (145.1)	413.7 (86.9)	425.3 (131.1)
≤400mg [n (%)]	41 (77.46)	63 (91.3)	21 (84.0)	112 (93.3)	237 (88.8)
≥600mg [n (%)]	12 (22.6)	6 (8.7)	4 (16.0)	8 (6.7)	30 (11.2)
Bone marrow or stem-cell transplantation [n (%)]	10 (18.9)	4 (5.8)	0 (0)	0 (0)	14 (5.2)
Number of prescription medications ^b [mean (SD)]	11.6 (8.6)	8.0 (5.6)	9.0 (5.4)	7.2 (5.3)	8.4 (6.4)

a Low MPR: <50%; intermediate MPR: 50–89%; high MPR: 90–95%; very high MPR: >95%.

b Number of different prescription medications (including imatinib) filled at any time during the follow-up period is used as a proxy for prescription burden.



Améliorer l'adhérence

- **Meilleur accès aux soins**
 - Consultations de suivi adaptées
 - Accès aux autres professionnels de santé
- **Améliorer le plan de traitement**
 - Simplifier le schéma / traitements associés
 - Inciter à l'utilisation de piluliers et carnets de suivi
 - Élaborer des outils mnésiques
- **Proposer des sessions d'éducation**
 - Caractéristiques de la maladie
 - Risques et bénéfices du traitement
 - Utilisation correcte du traitement

« Avant, je comptais mes médicaments tous les jours pour être sûre de ne pas oublier mon traitement car leur conditionnement ne permet pas d'être sûr que l'on a bien pris son traitement. Maintenant, j'ai acheté un pilulier et je mets une alarme pour être sûre de ne pas oublier. »



Education thérapeutique

- Différente de l'information
- Connaissances et représentations en santé :
 - Compétences d'auto-soins et d'adaptation
- Objectifs établis avec le patient
- En groupe ou individuelle
- Compétences en communication +++



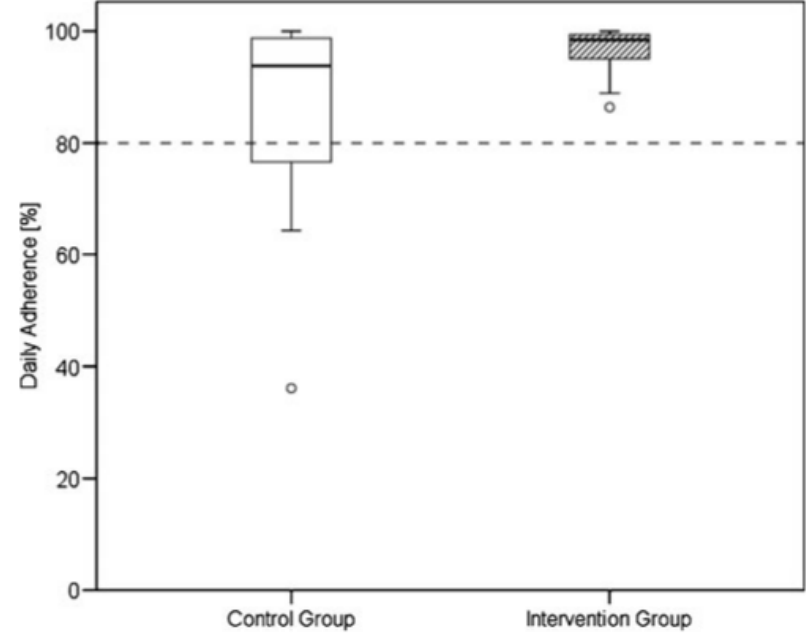
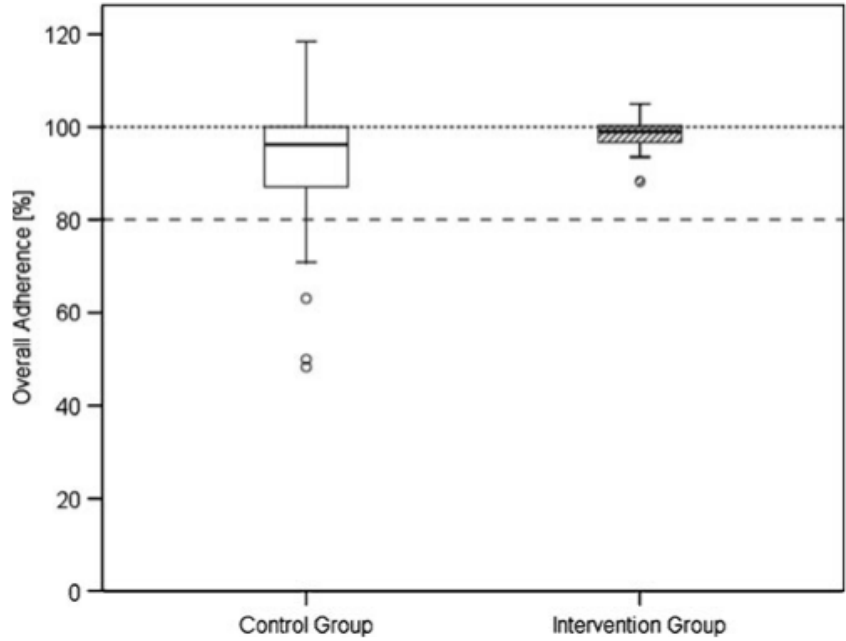
Education thérapeutique

- **Moon, Med Oncol 2012**
 - Patients LMC & Programme « Happy club » : suivi téléphonique, SMS, lettre d'information
 - Suivi sous imatinib et persistance améliorés
- **Schneider, J Adv Pract Oncol 2014**
 - 48 patients, chimiothérapie orale, suivi à 2 et 4 mois, intervention téléphonique adaptée, adhérence : auto-rapportée + renouvellement des prescriptions
 - Adhérence améliorée (auto-rapportée > renouvellement)



Education thérapeutique

- Simons *S et al*, Support Care Cancer 2011
 - 48 patients atteints de cancer colorectal ou sein
 - adhérence mesurée par MEMS





Education thérapeutique

- Simons S *et al*, Support Care Cancer 2011

Control group (n=24) Intervention group (n=24)

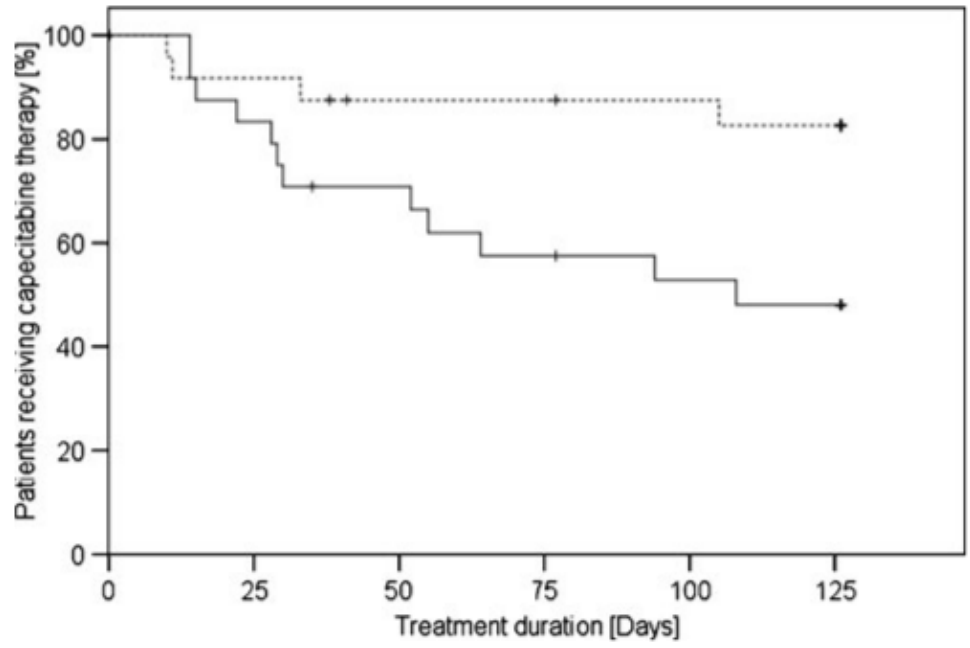
Overall adherence

<80%	5 (21%)	0
<90%	6 (25%)	2 (8%)

Daily adherence

<80%	6 (25%)	0
<90%	7 (28%)	2 (8%)

Allongement de la
durée du traitement
sous Capécitabine





Au quotidien aux E.U.

- O'Bryant, J Am Pharm Assoc 2008
 - Pharmaciens d'officine
 - Questionnaire d'évaluation des connaissances
 - \approx 50% de bonnes réponses
(dosage > effets indésirables > manipulation)
 - Dispensation : score de confiance à 2,4 (échelle 1-5)



Au quotidien au Canada

- *Abbott, J Oncol Pharm Practice 2014*

- Formation initiale adéquate : 5,4%
- Formation continue dans les 2 ans précédents : 19%
- ≈ 60% : mauvaise connaissance des cycles, doses et profils d'effets indésirables de certaines thérapies ciblées
- 19% à l'aise lors de la dispensation, 18% pour la gestion des effets indésirables
- <10% à l'aise pour éduquer leurs patients, 57% dans le cadre de la 1^{ère} prescription, 3% lors des renouvellements
- Poids, taille, SC rarement indiqués. Si présents, recalcul de la SC dans 10,2% des cas.



Et en France ?

- Programmes ETP en cancérologie
 - Peu nombreux
- Consultations pharmaceutiques

- AAP INCa

- Plan Cancer 3 :

- ETP :

- actions 2.6 3.3 4.5 7.14

- Chimiothérapies orales :

- actions 2.7 3.1 4.4 5.10



Appel à projets 2014

**Promouvoir l'éducation thérapeutique (ETP)
en chimiothérapie orale :
soutien à la formation des professionnels de santé**



Promouvoir le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients. Renforcer la formation et la sensibilisation des professionnels de santé à l'ETP, à l'hôpital comme en ville



Points-clé

- **Chimiothérapies orales :**
 - Utilisation en rapide augmentation : nouvelles molécules, associations
- **Optimisation de la prise en charge :**
 - Nécessaire (efficacité, toxicités, ressources de santé)
- **Non-adhérence en cancérologie :**
 - Existe – plurifactorielle
 - Nécessite une approche pluriprofessionnelle adaptée et centrée sur le patient