



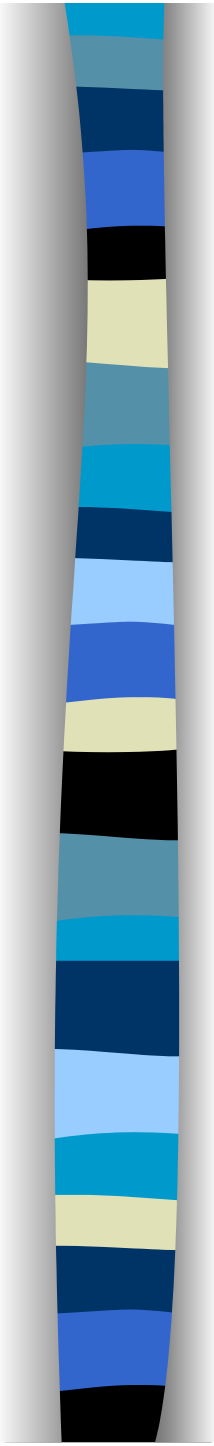
# CHIMIOThERAPIES ORALES ASPECTS PHARMACEUTIQUES

P. Tilleul\*

\*Service Pharmacie (Dr J.L. Prugnaud)  
Hôpital Saint-Antoine-Paris

**4ème Congrès  
Société Française de Pharmacie Oncologique  
Monaco Octobre 2003**

F orales chimio SFP0 Octobre 03  
Monaco

- 
- 1- Généralités
  - 2- Aspects pharmacocinétiques
  - 3- Aspects pharmacoéconomiques
  - 4- Le point de vue du patient



# Généralités

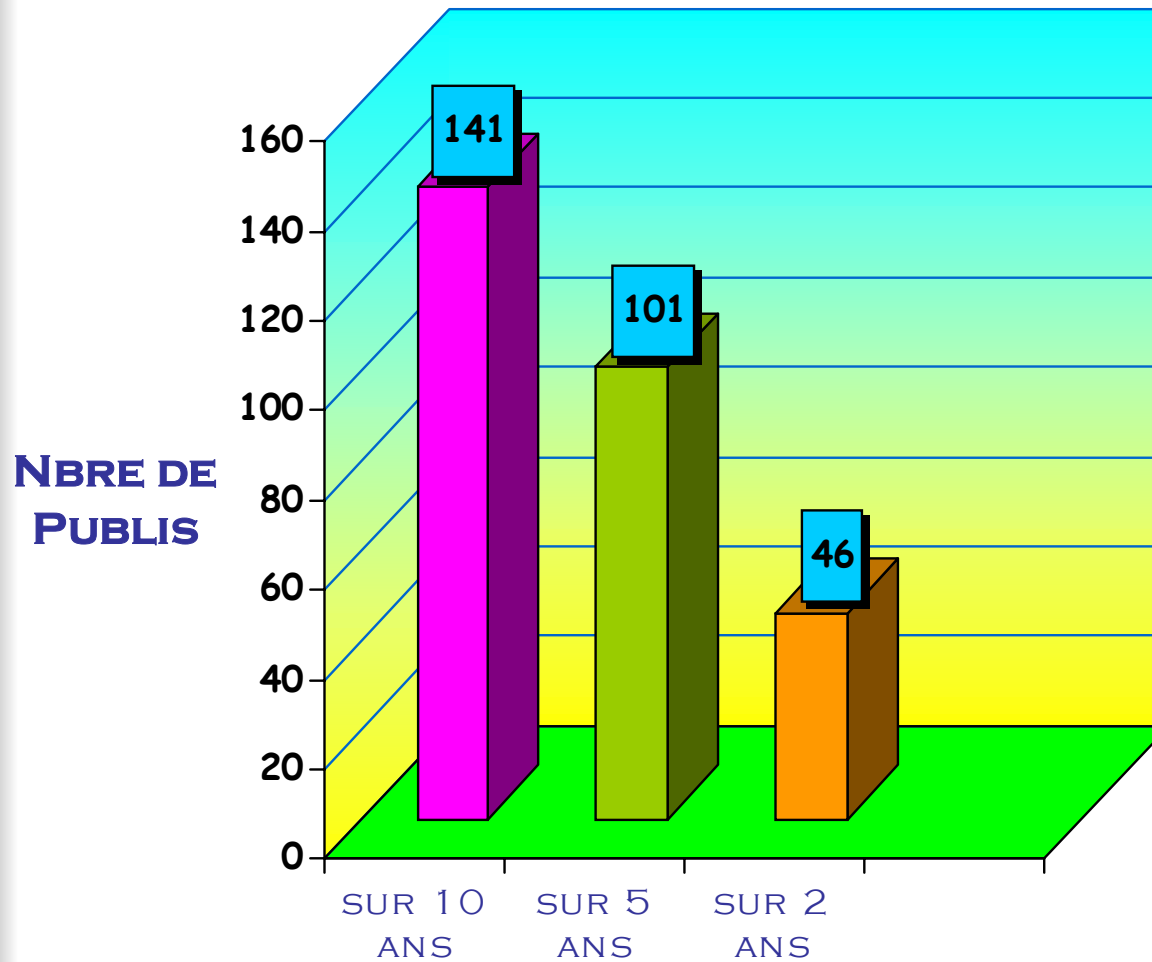
- Oncologie → rare secteur dans lequel les patients sont presque tous traités par voie IV
  - ❖ Des exceptions notamment dans le domaine de l'hématologie
  - ❖ Conséquence en terme d'organisation de la discipline :
    - hospitalisation privée ou publique,
    - pas d'exercice de l'oncologie en cabinet de ville



# Généralités (suite)

- En Oncologie, les traitements proposés présentent :
  - ❖ Un profil de tolérance médiocre
  - ❖ Une efficacité variable mais parfois faible en terme de médiane de survie, associée à l'apparition de résistance
  - ❖ Une « architecture » de schémas thérapeutiques spécifiques :
    - associations quasi-systématiques,
    - notion de 1ère et 2ème ligne,
    - existence de traitements adjuvants à d'autres schémas de prise en charge,
    - traitements palliatifs.

# Publications et formes orales en chimiothérapie



Relevé du nombre de publications observées lorsqu'on croise les termes : « Oral Chemotherapy and Cancer »



# Plusieurs situations identifiées concernant voie orale et chimiothérapie

- Des principes actifs anciens (plus de 5 ans) utilisés par voie orale
  - ❖ MTX
  - ❖ Busulfan
  - ❖ Etoposide
- Des produits anciens pour lesquels la voie orale a été récemment développée
  - ❖ Tégafur
  - ❖ Capecitabine



# Plusieurs situations identifiées concernant voie orale et chimiothérapie (suite)

- Des produits relativement récents développés ou en cours de développement sous forme orale
  - ❖ Navelbine
  - ❖ Idarubicine
  - ❖ Topotecan
- De nouveaux produits directement développés par voie orale
  - ❖ Imatinib
  - ❖ Iressa
  - ❖ ...



# Arguments en faveur de la voie IV

- Moindre toxicité gastro-intestinale et meilleure tolérance digestive
- Bio-disponibilité et effet pharmacodynamique immédiat
- Notion de faible variation intra et inter-individuelle liée à cette biodisponibilité
- Possibilité de modifier le dosage plus facilement ou d'arrêter la perfusion si nécessaire → concept très théorique\*

*\*Diéras V and al - Oncologie 2002 ; vol 4 : 353-56*





# Inconvénients de la voie IV

- Pénalisation de la qualité de vie du patient
  - ❖ Recours à l'hospitalisation
  - ❖ Pénalisation de la qualité de vie liée à la perfusion elle-même.
- Morbidité de l'accès veineux → complications potentielles des voies veineuses centrales (infections, thromboses, complications extra-vasculaires)
- Aspects économiques pour les produits anciens (voie IV = coût d'acquisition supérieure)\*

*\*Menguy A - Oncologie 2002 ; 4 : 376-77*



# La problématique de la biodisponibilité de la voie orale

- Le produit est-il administrable par VO ?
  - ❖ Intégrité
  - ❖ Absorption
- Problème de biodisponibilité basse corrélée à variation inter-individuelle\*
- Notion de saturation de la biodisponibilité
  - ❖ Etoposide : la biodisponibilité passe de 75 à 45 % lorsque la dose passe de 100 à 400 mg

\* Hellreiegel and al - *Clinic Pharmacol Therapeutic* 1996 ; 60 : 601-07

F. orales chimio SFP0 Octobre 03

Monaco

10



# Concept de « booster » cinétique applicable à la chimiothérapie orale

- Nombreux anti-K substrats de cytochrome de Cyt P3A4 et de la P-glycoprotéine :
  - ❖ Endoxan, Etoposide, Idarubicine, Paclitaxel, Topotecan, Vinorelbine
- Administration du Ketoconazole : ↗ 44 % de biodisponibilité relative de l'étoposide orale.
- Coadministration d'un composé inhibiteur de P-glycoprotéine (MS 209) : ↗ biodisponibilité du Paclitaxel \*. A démontrer en clinique

*\*De Mario M.D and al - J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2557-67*



# Schémas thérapeutiques

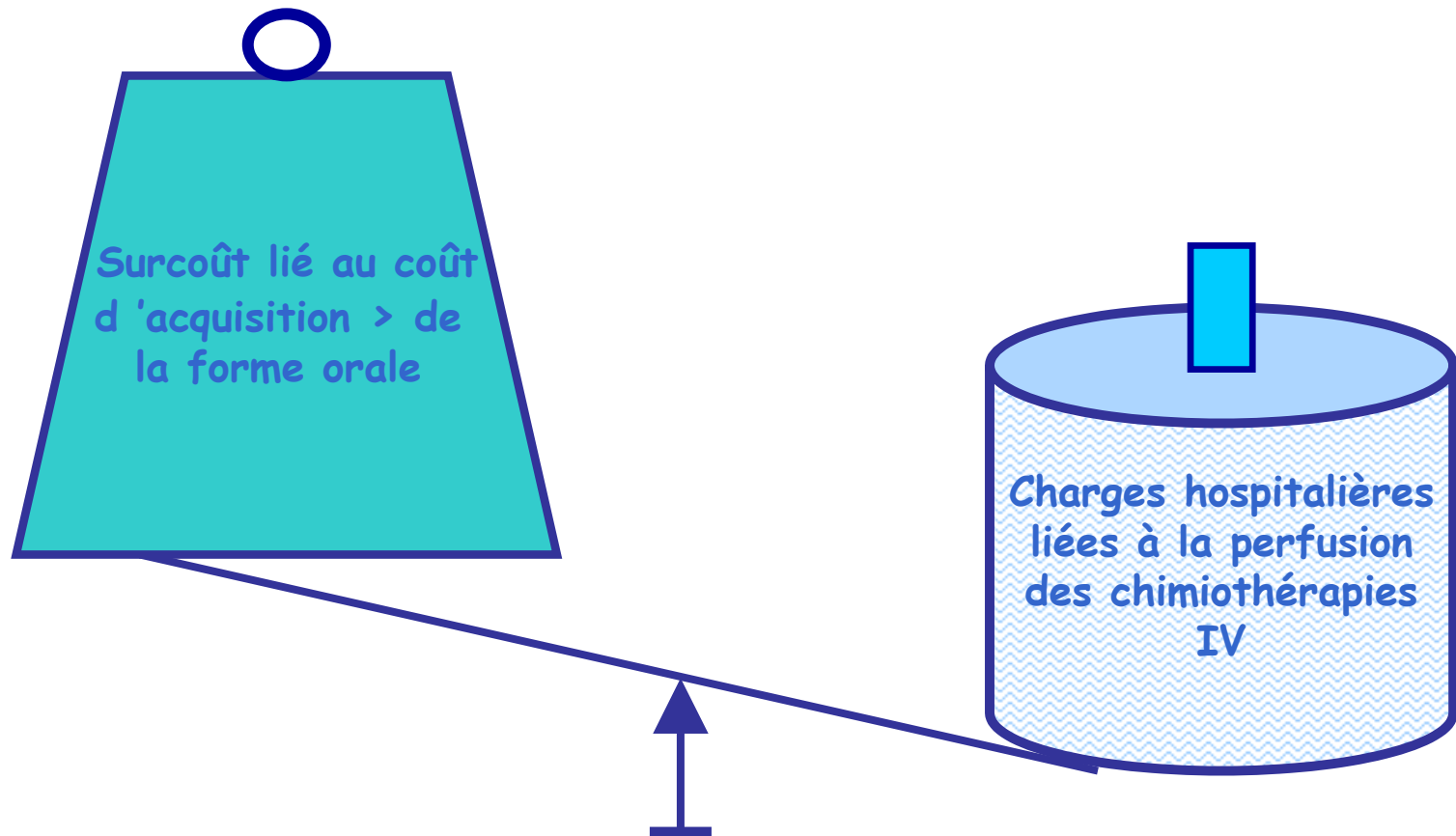
- Pour la voie IV, concept de l'administration des chimios sur des périodes de 12 à 48 h toutes les 3 semaines, dans la majorité des cas.
- Quelques exceptions :
  - ❖ 5 FU Mayo clinique (15 j)
  - ❖ Topotecan (5 j tous les 21 j)
- Pour la voie orale, développement d'un concept de doses quotidiennes
  - ❖ Doses réduites par rapport aux doses injectées par voie IV par dose
  - ❖ Majorées en terme de doses totales administrées par période (y compris en prenant en compte la biodisponibilité relative).



# Aspect pharmacoéconomique

- Lorsque le développement de forme orale est postérieur à celui des formes injectables
  - ❖ Coût d'acquisition des formes orales X/5 à 30/ formes injectables
  - ❖ Coût lié :
    - au développement clinique de ces produits (développement type année 2000)
    - au marché potentiel « très hypothétique » (quid de l'intérêt d'une forme orale en polychimiothérapie ?)

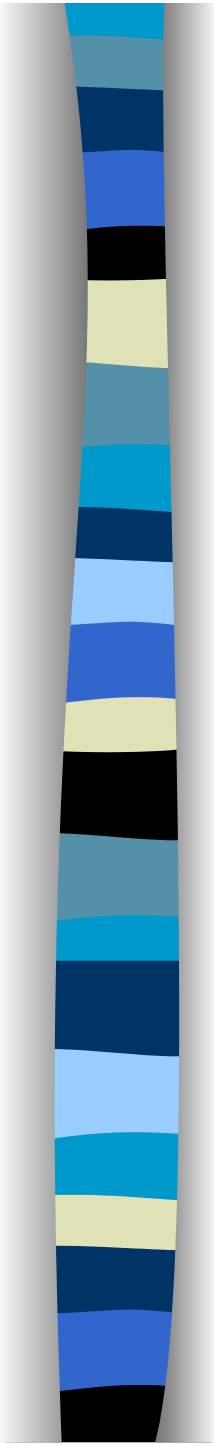
# Coût des médicaments et des prises en charge : l'équation du fabricant





# Validité de ce modèle économique

- Qu'est-ce qui se cache derrière la journée d'hospitalisation ?
  - ❖ Des coûts de structure
  - ❖ Des coûts de fonctionnement
  - ❖ Plus spécifiquement, le financement d'une expertise médicale pharmaceutique et de soins

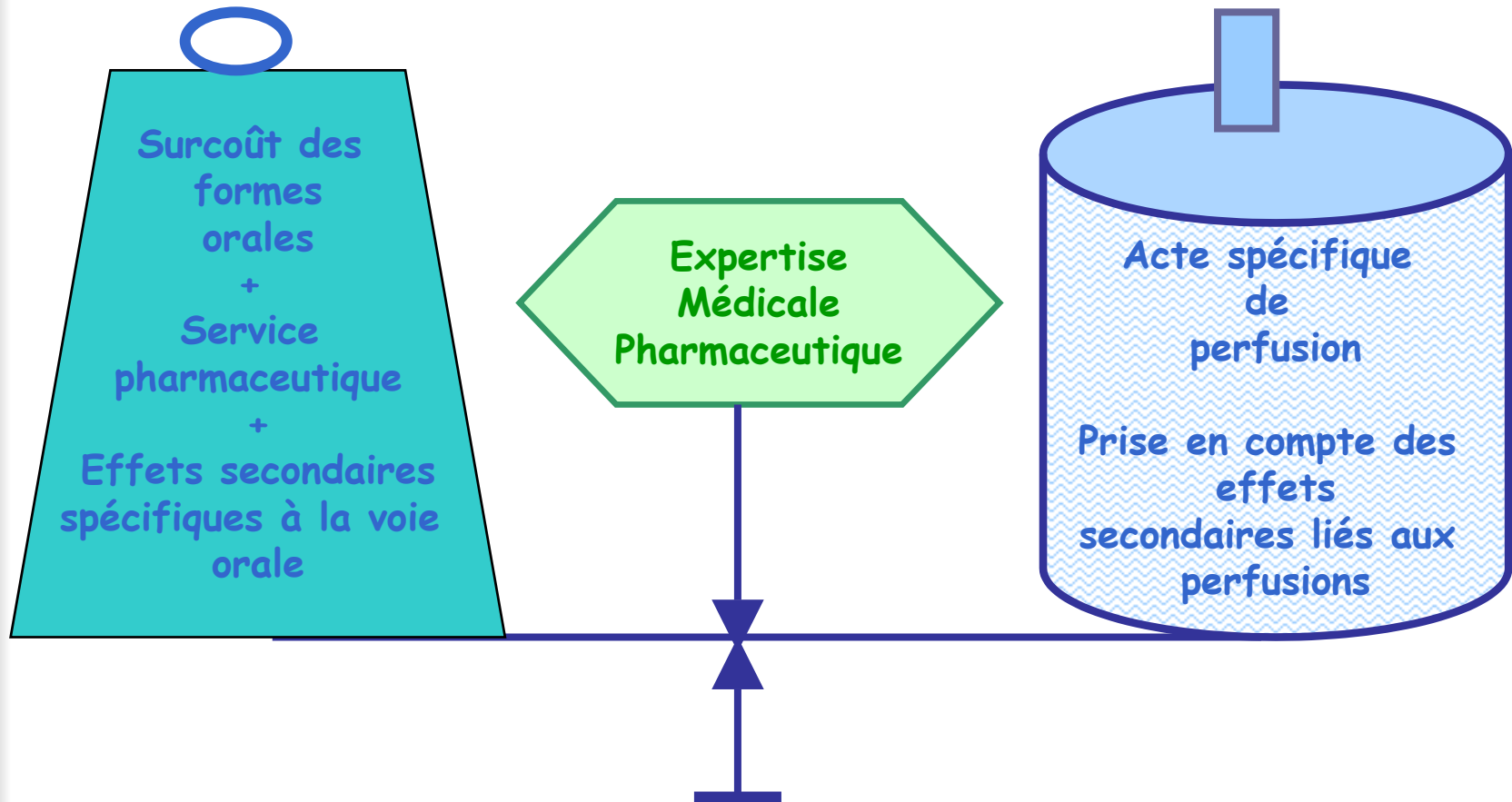


# Validité de ce modèle économique (suite)

- La tarification à l'activité devra intégrer de nouveaux éléments dans la prise en charge des patients...
  - ❖ Une autre valeur que la consultation dans la prise en charge initiale du patient
  - ❖ Un coût de la dispensation pharmaceutique intégrant un conseil initial et un suivi (hôpital, ville, relais officine)
  - ❖ La mise en place d'un suivi médicalisé du patient



# Vérification de l'équation économique initiale

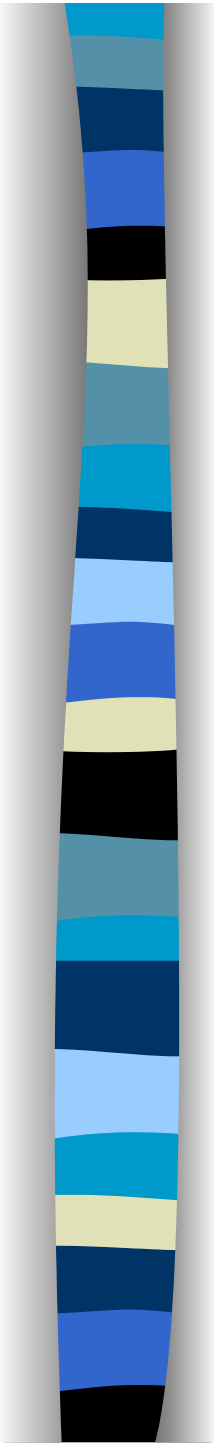




# Quid de la préférence des patients pour ces formes orales

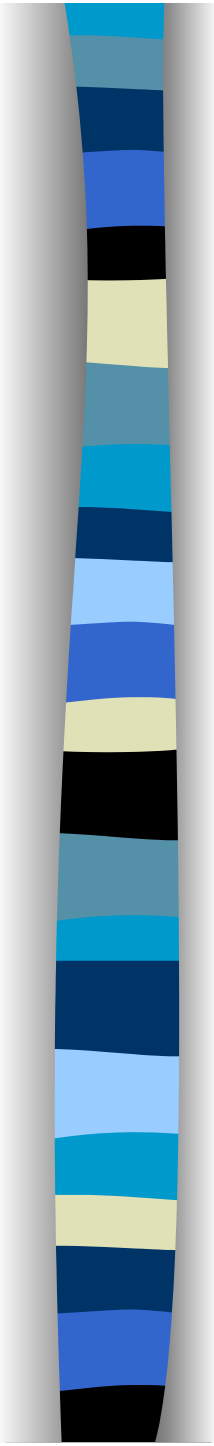
- Dans le contexte de soins palliatifs\* , 103 patients interrogés sur leurs préférences et les raisons de leurs préférences
  - ❖ 89 % préfèrent la chimiothérapie orale
- Raison de leurs préférences
  - ❖ 57 % pour le caractère pratique
  - ❖ 55 % pour les problèmes liés au cathéter

*\*Lee CR and al - Br J Cancer 1993 ; 67 : 630-34*



# Quid de la préférence des patients pour ces formes orales (suite)

- 70 % n'acceptent pas de sacrifier un taux de réponse plus faible avec une voie orale
- 74 % n'acceptent pas de sacrifier une durée de réponse plus courte



# Dans le cadre d'un essai clinique comparant UFT à 5 FU administré selon un schéma Mayo clinique\*

- ❖ Patients recevant alternativement IV et forme orale d'un cycle à l'autre (randomisation)
- ❖ Questionnaire avant-après
- ❖ Expression par les patients d'une préférence pour un traitement
- ❖ 84 % préfèrent continuer par voie orale

*\* Borner and al - The Oncologist 2001 ; 6 : 12-16*



# Argumentaire des patients concernant la préférence de la voie orale

## Raisons des préférences des chimiothérapies orales

---

Nombre de patients  
26 (%)

---

Je préfère que ce soit un comprimé	19 (73)
Je préfère prendre le produit à la maison	18 (69)
J'ai moins de problèmes buccaux	12 (46)
Le médicament interfère moins avec mon activité quotidienne	12 (46)
J'ai moins de diarrhées	8 (31)

# Conclusion

- Concept de forme orale attractif du point de vue patient
- Des limites à son implantation du fait des variations inter-individuelles et de la biodisponibilité relative de certains principes actifs
- Le développement de ces formes doit catalyser une réflexions sur la tarification à l'activité intégrant la prise en compte de problèmes spécifiquement pharmaceutiques (dispensation, suivi, réseaux)