



Chimiothérapies orales

Mythes et réalités

Mikaël Daouphars
Centre Henri Becquerel
Rouen



Le boom des chimiothérapies orales

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

- ¼ des médicaments antinéoplasiques en développement



Les raisons du succès

- Un mode de traitement préféré par les patients
- Moins d'effets indésirables ?
- Une administration plus simple
- Une réduction des coûts hospitaliers
- La chronicisation de certains cancers
- Un marché pour l'industrie pharmaceutique



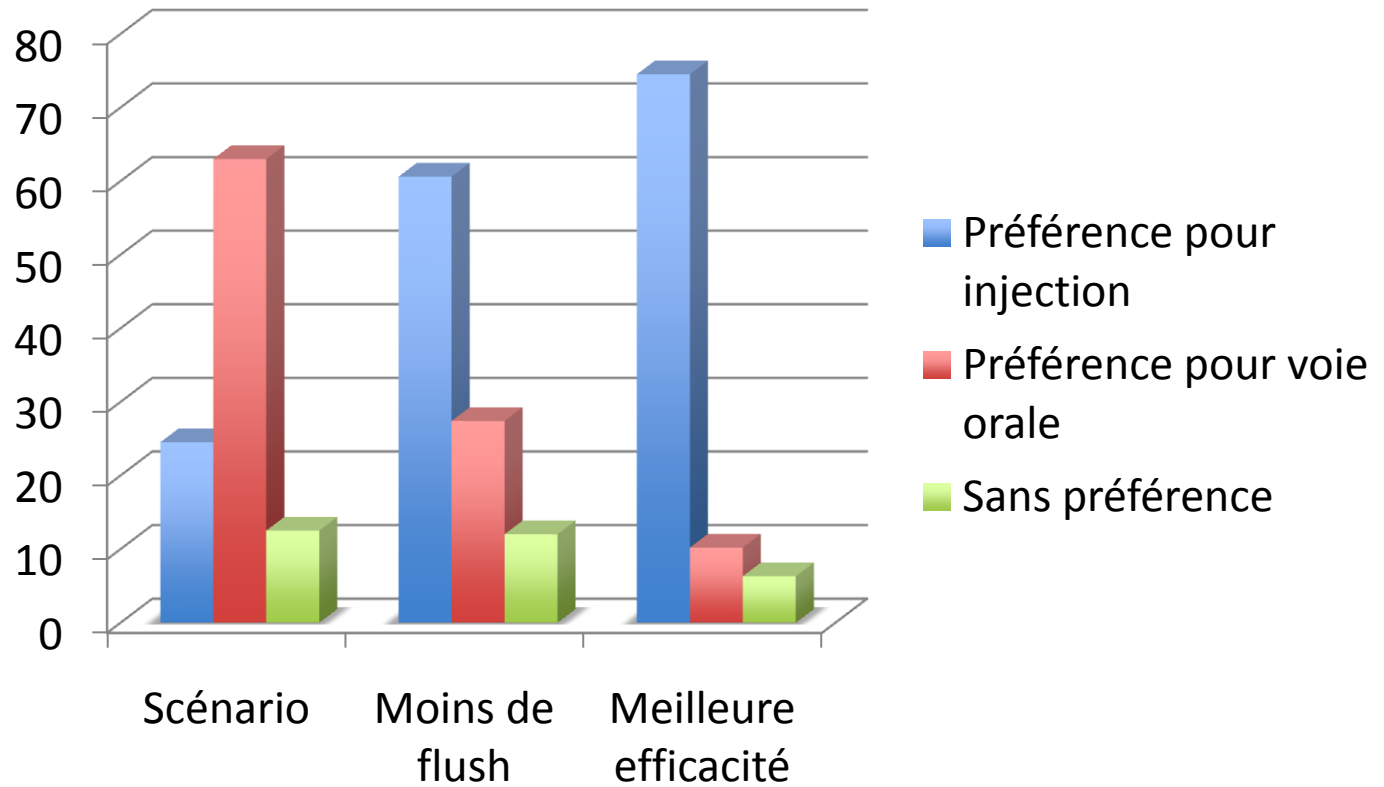
Des idées reçues ?

- Une préférence des patients
 - Études en faveur
 - A prendre en compte
 - Combinaison IV/PO
 - Transfert de responsabilités
 - Un choix éclairé différent



Une préférence pour la voie orale

- Liu, J Clin Oncol 1997
 - 103 patients, chimiothérapie palliative
 - Préférence pour voie orale : 89%
 - Raisons : facilité, appréhension de la voie IV, environnement
 - Si absence d'impact sur le taux de réponse (70%) ou sa durée (74%)
 - Décision à prendre par le médecin : 39%



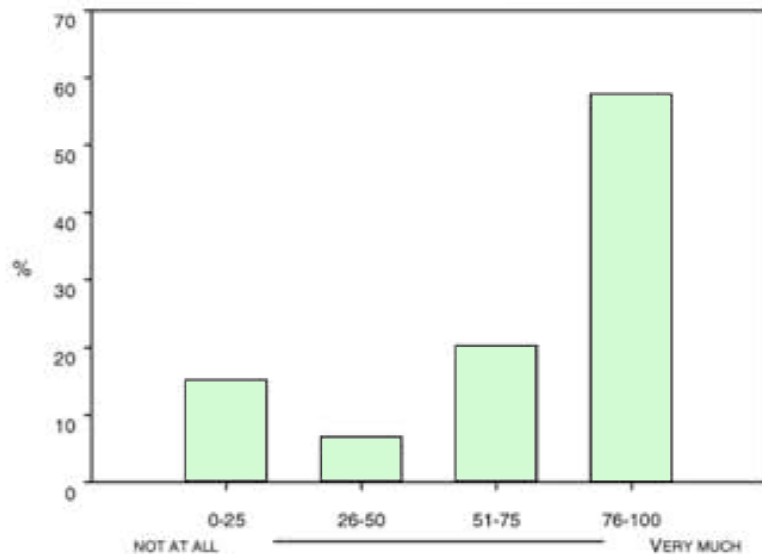
- Une préférence pour la voie orale (facilité, peur des aiguilles)
- 48,7% oublie leur traitement de temps en temps
- 13,1% de façon délibérée



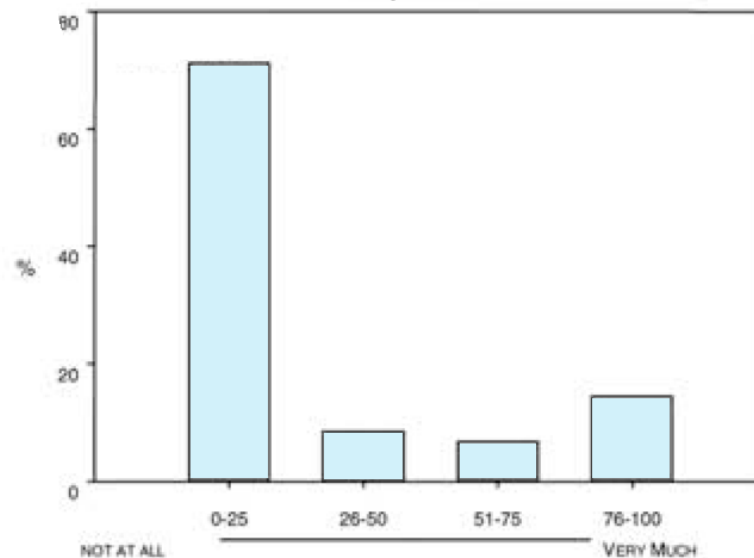
Des idées reçues ?

- Moins d'effets indésirables
 - « un médicament pris à domicile présente moins de danger »
 - « une meilleure marge thérapeutique »
 - Sous-notification par les patients
 - Fatigue, neutropénies, syndrome mains-pieds

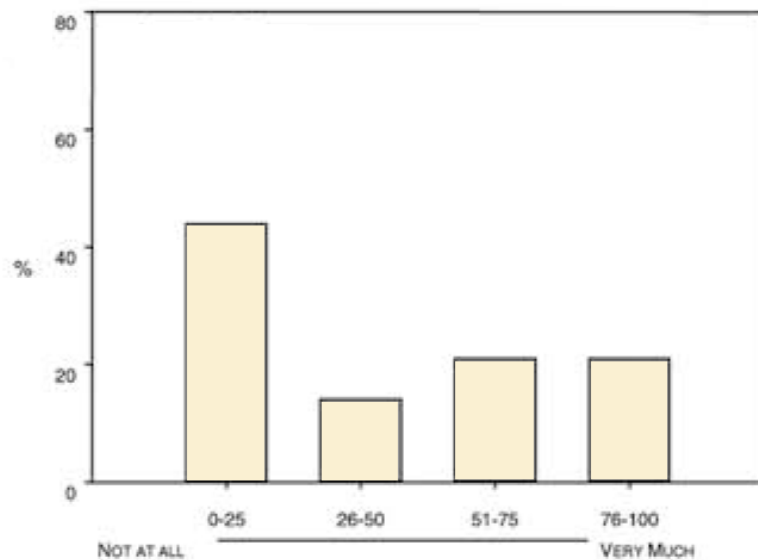
Pensez-vous que la chimiothérapie orale pourrait vous donner l'impression que vous êtes moins malade qu'avec une chimiothérapie injectable ?



Seriez-vous inquiet de prendre votre chimiothérapie orale de façon incorrecte ?



Pensez-vous qu'un médicament donné pourrait avoir moins d'effets indésirables par voie orale par rapport à la voie injectable ?



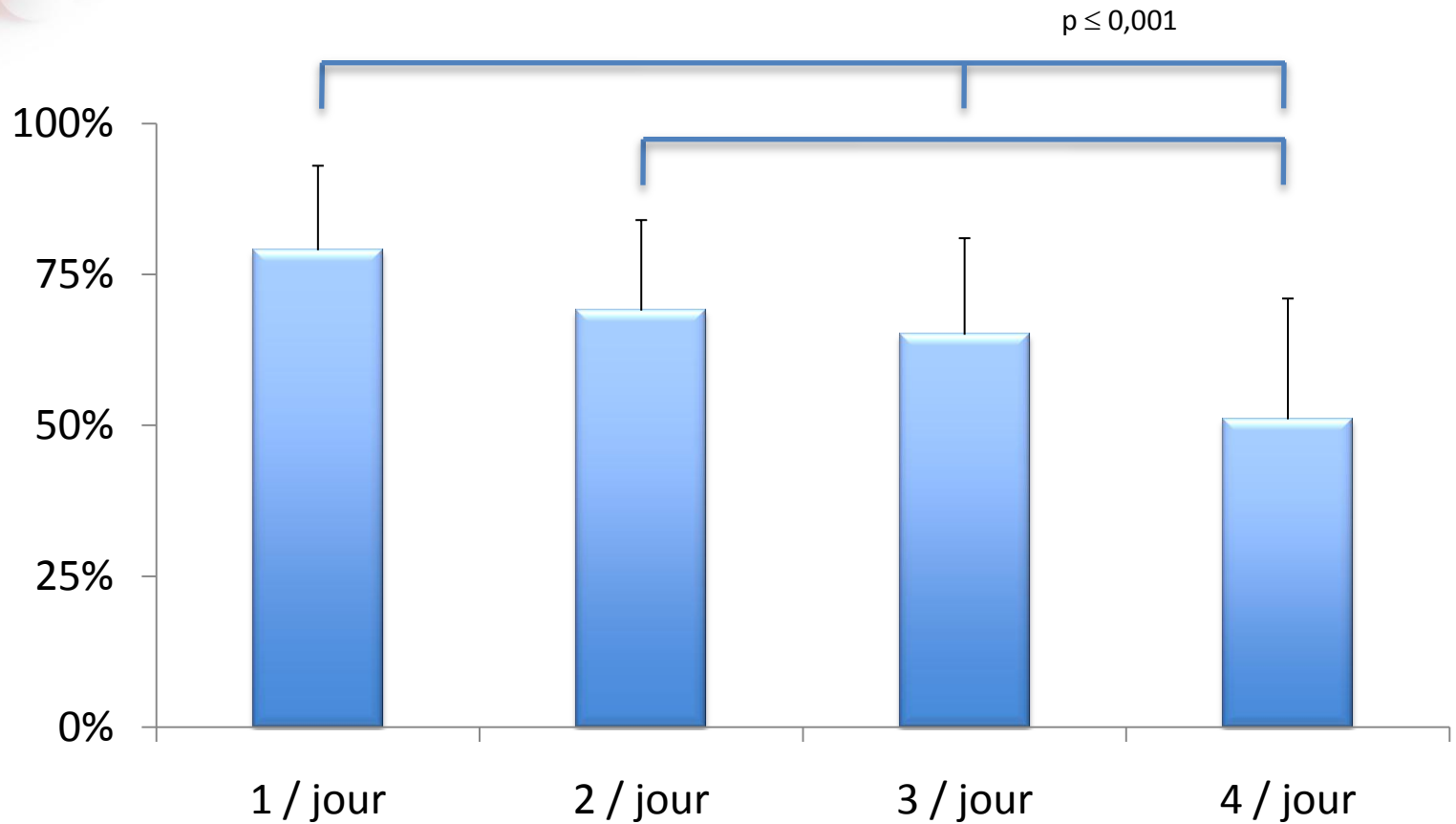


Des idées reçues ?

- 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

Médicament	Prescription	Niveau d'instruction			Valeur P
		Normal (n = 207)	Réduit (n = 113)	Faible (n = 75)	
Amoxicilline					
Correctly interpreted primary label	Take one teaspoonful by mouth three times daily	82.6	65.5	58.7	<0.001
Attended to auxiliary labels		5.3	4.4	0.0	0.130
Trimethoprim					
Correctly interpreted primary label	Take one tablet by mouth twice daily for seven days	73.0	66.4	52.0	<0.001
Attended to auxiliary labels		7.8	7.1	1.3	0.144
Guaifenesine					
Correctly interpreted primary label	Take two tablets by mouth twice daily	89.4	84.1	70.7	<0.001
Attended to auxiliary labels		14.1	7.1	0.0	<0.001
Felodipine					
Correctly interpreted primary label	Take one tablet by mouth once each day	94.7	87.6	86.7	0.032
Attended to auxiliary labels		12.6	10.6	4.0	0.115
Furosemide					
Correctly interpreted primary label	Take one tablet in the morning and one at 5 p.m.	91.3	91.2	82.7	0.092
Attended to auxiliary labels		14.5	8.9	2.7	0.011

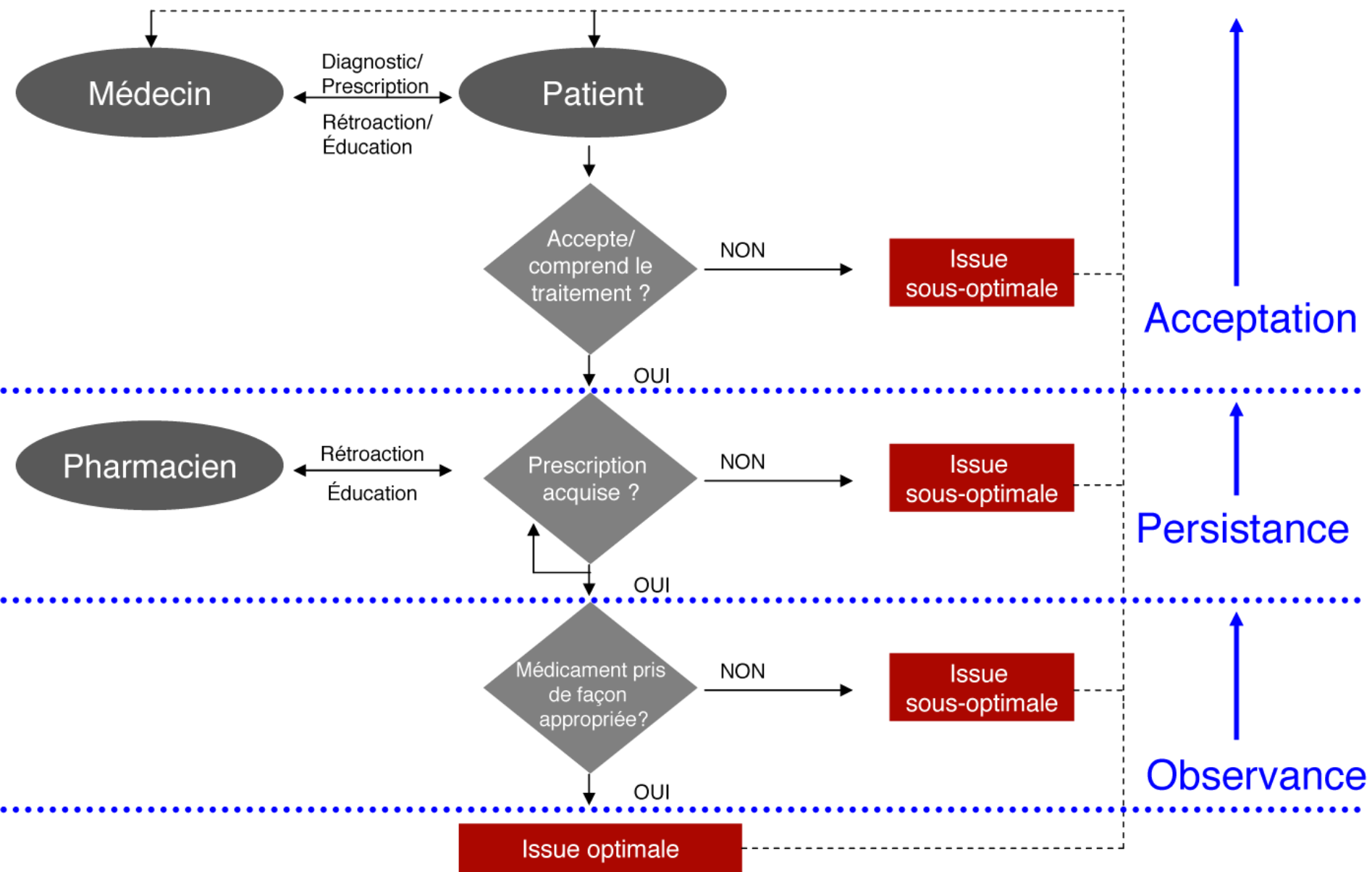
* The multicolored labels that provide auxiliary instructions, such as "Take with food" and "Do not chew or crush, swallow whole."

Prescription	Niveau d'instruction		
<i>Prendre 2 comprimés 2 fois par jour</i>	Standard	Réduit	Faible
Combien de cp par jour (réponse : 4)	80,2%	62,8%	34,7%



Des idées reçues ?

- Des patients atteints de cancer plus observants ?
- Terminologie :
 - Compliance
 - Observance
 - Adhérence
 - Quel seuil ?
 - Persistance





Mesure de l'adhérence

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

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



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



Imatinib et interruption de traitement

- Etude ADAGIO

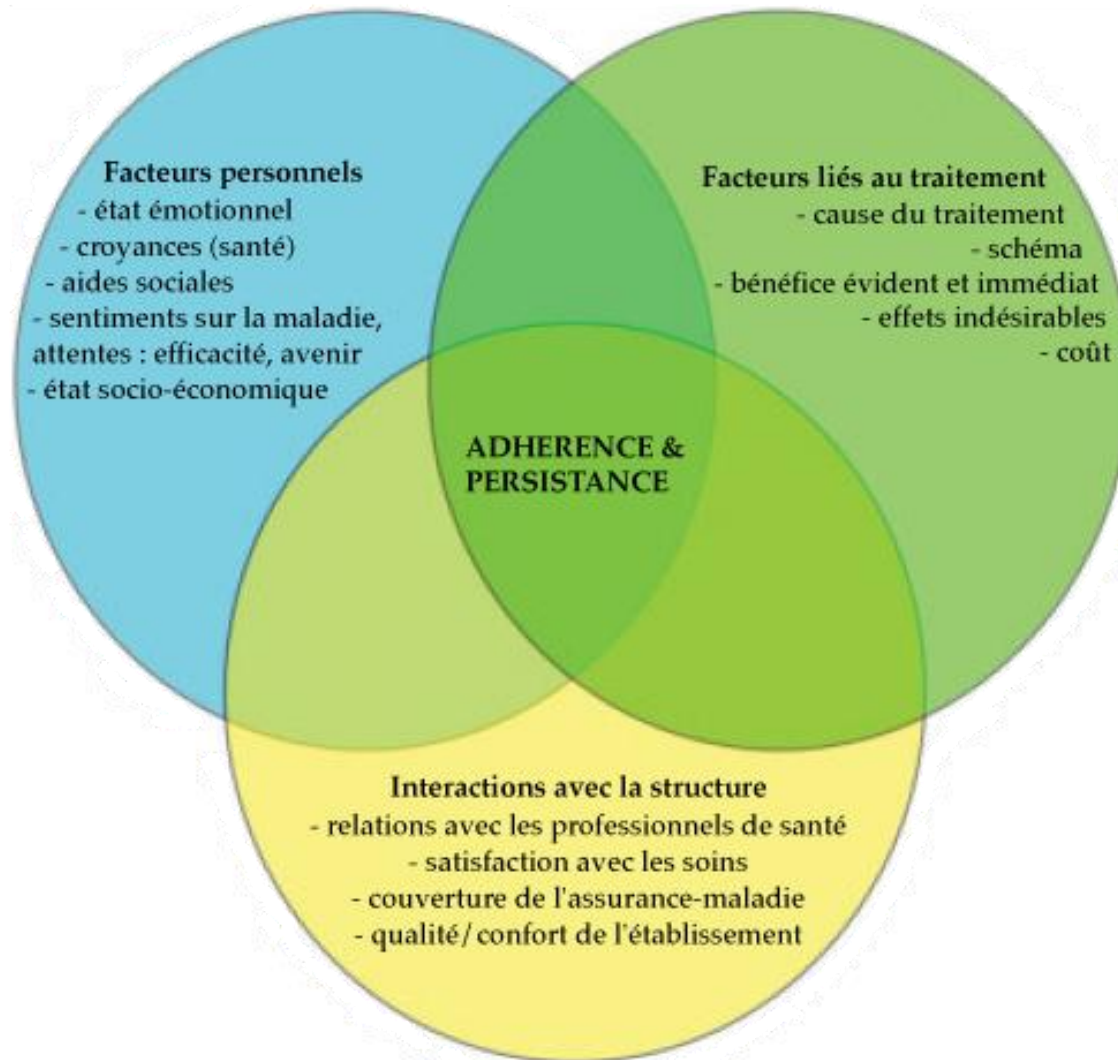
	n	M, %	SD, %	P
All patients				.005
Optimal response	124	7.3	19.3	
Suboptimal response	14	23.2	23.8	
Patients treated with imatinib > 12 mo				.012
Complete cytogenetic response	98	9.0	18.6	
Incomplete cytogenetic response	9	26.0	24.4	
All patients				.004
Complete cytogenetic response	109	9.1	18.1	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

- Essai STIM (*Mahon, ASH 2008*)

Déterminants de la non-adhérance





Une population à risque : les sujets âgés

- Des fonctions cognitives diminuées
 - 25-50% des patients âgés
 - Risque souvent sous-estimé (⇒ 36%)
- Une polymédication importante
 - 78% des patients de 65 ans et + ont un traitement, et 39% prennent régulièrement 5 médicaments ou plus,
 - Utilisation de médicaments en accès libre (⇒ 90%)
 - Utilisation fréquente de compléments
 - 31% fréquentent plus d'une pharmacie pour leurs renouvellements



Au quotidien

- Weingart, BMJ 2007
 - 42 centres US spécialisés en oncologie
 - Adhérence : évaluée en consultation (10 : carnet, 9 : comptage, 9 : aucune procédure)
 - Éducation : répartie entre professionnels (1/3 à l'issue d'une formation spécifique)
 - Faible communication avec les officines (17/42)
- Kav, Support Care Cancer 2008
 - Étude MASCC / infirmières
 - Formation spécifique : 53%
 - Information complète donnée au patient : 27%
 - Rôle du médecin : 34%



Au quotidien

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



L'infirmière m'apprend que vous n'avez pas
avalé vos comprimés.



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



Améliorer l'adhérence : oui mais...

- Une nécessaire évolution des systèmes de santé :
 - Temps dédié en consultation et disponible pour les professionnels de santé
 - Rémunération des actions d'information et d'éducation
 - Continuité des soins et des interlocuteurs
 - Partage d'information entre professionnels
 - Stratégies de communication avec les patients

80% OF PATIENTS SIMPLY **FORGET TO MEDICATE**¹ AND THAT'S GOOD!

Because that's a proven sales opportunity. When our automated telephony program called patients to remind them to medicate and help them get refills on time, **71%** indicated they were still medicating after 12 full months.* The usual retention rate was only 33% with just 4 refills per patient.² PHARMACALL produced **8** more refills per patient.

What would results like those do for your sales figures? Find out, just go to www.PHARMACALL.info/ROI/ and try our Sales & ROI Calculator, or call Roger Vitkansas 212-355-4565 ext. 20

1. www.HIVpositive.com

2. Stoloff SW et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:245-251.

* Lowest results achieved with programs conducted among 2 top tier pharmaceutical companies. In another program 80% of patients reported adherence at 12 months.



PHARMACALL[®]
BETTER PERSISTENCY • MORE REFILLS