

OBSERVANCE DES THERAPEUTIQUES ORALES CHEZ LE SUJET AGE

SOFOG
19 SEPTEMBRE 2014

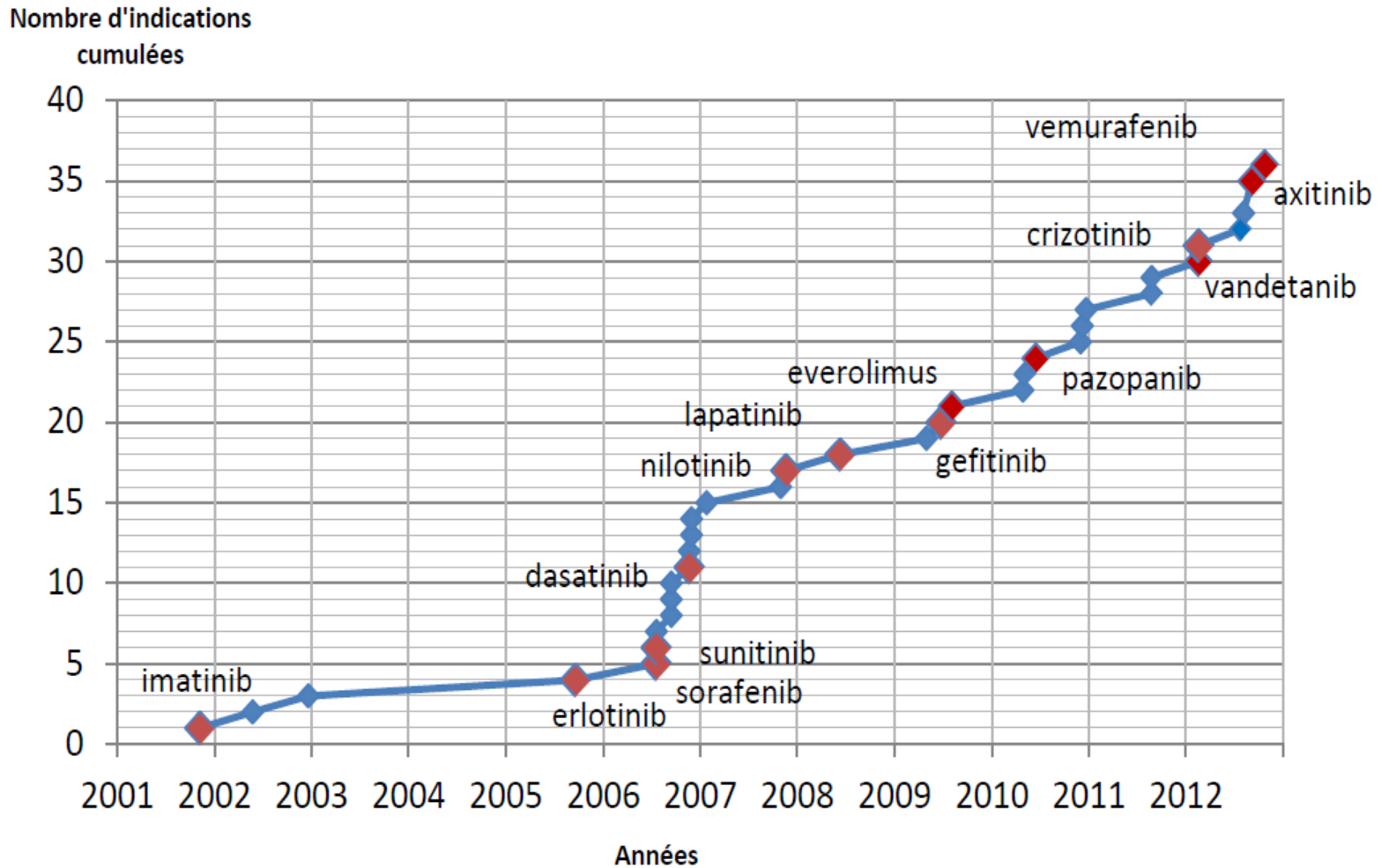
Dr Régine Chevrier Pharmacien
CRLCC Clermont Fd



- **Avant 2000:**
 - **L'observance n'est pas un problème en cancérologie...**

- **Essor des chimiothérapies par voie orale:**
 - **L'observance est primordiale en cancérologie**

Figure 38. Augmentation du nombre d'indications des chimiothérapies par voie orale dans le traitement spécifique du cancer pour les molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase depuis 2001



ÉTYMOLOGIE :

■ Religion:



- Pratique d'une règle, exécution de ce que prescrit une règle, et souvent une règle religieuse.
- Ordre religieux où la règle monastique s'observe strictement.
 - Moines trappistes: Ordre cistercien de la stricte observance



OBSERVANCE: Définition

- **OBSERVANCE = COMPLIANCE**

—————→ SUJET PASSIF

- « Adéquation entre la prescription médicale et l'attitude du patient en terme de prise médicamenteuse » Haynes et Sackett 1979

- **ADHERENCE**

- **ADHESION: PATIENT ACTIF**

» **Autonome**

■ METHODOLOGIE DE L'EVALUATION:

- **Pas de Gold standart**
- **Méthodes directes:**
 - Dosage sanguin ou urinaire du médicament
- **Méthodes indirectes:**
 - Compte des unités thérapeutiques
 - Questionnaire patient
 - Cahiers d'autoévaluation patients
 - Piluliers électroniques

- **QUANTIFICATION DE LA NON OBSERVANCE :**
 - **POPULATION GENERALE:**
 - Horwitz RI Arch Intern Med 1993: Anti HTA; NO: 50 à 60 %
 - Bond Am J Hosp Pharm 1991: Non Observance (13 à 93 %) Moy : 40 %
 - Variable quantitative: 0 à 100 %
 - Variable qualitative: 3 classes
 - 50 à 60 % des patients sont compliants
 - 30 à 40 % compliants partiels
 - 5 à 10 % non compliants

- **QUANTIFICATION ET MESURE DE L'OBSERVANCE:**
 - **ONCOLOGIE:**
 - **Des études publiées sur l'hormonothérapie**
 - **Partridge:**
 - Tamoxifene: 77 % à 1 an- 50% à 4 ans
 - **Anastrozole: 78% à 1 an- 62% à 3 ans**

■ En oncologie:

■ Etudes en hormonothérapie:

- Owusu and al. J Clin Oncol 2008; **49% des patientes >65 ans: 5 ans ++>80 ans**
- Hershman and al. J Clin Oncol 2010: « ***Younger or older age, and comorbidities were associated with earlier discontinuation*** »
- Partridge and al: ***The youngest, oldest, nonwhite, and mastectomy patients had significantly lower rates of adherence;. Overall adherence decreased to 50% by year 4 of therapy .***
 - ***Score moins bon < 45 ans et > 85 ans.***
- Cancer du sein et hormonothérapie adjuvante Métaanalyse [Ann Oncol](#). 2014 Mar;25(3):564-77. : **Observance: 52 à 100 %**

■ Etudes en oncologie:

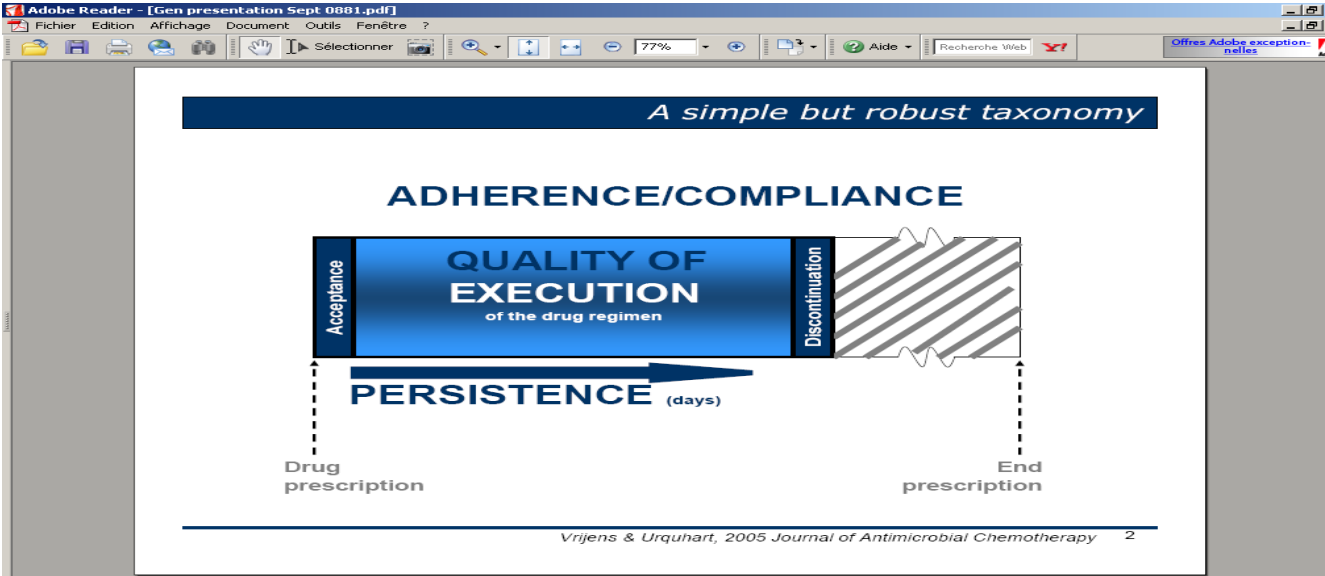
- Partridge and al J Clin Oncol 2008: Adhérence de la capecitabine >65 ans ; 76 % observance au bout de 6 cycles.
- Winterhalder and al. Oncology 2011: Age n'est pas corr el e à l'observance.
- Corr elation avec comorbidités, effets secondaires, polymédication.
- Peu d'études sur observance et thérapies ciblées



ETUDE D EVALUATION DE L'OBSERVANCE MENEES AU CJP

- **Evaluation de l'observance à des thérapeutiques oncologiques orales grace à l'utilisation de piluliers électroniques**
 - **Objectifs:**
 - **Evaluation de l'observance à 3 thérapeutiques:**
 - (Xeloda seul ou associé au Tyverb),
 - Hormonothérapie
 - Sutent
 - **Suivi de 33 patients sur 6 mois**
 - **Age moyen: 66 ans (Min: 38 ans Max: 90 ans)**
 - **Sexe: 25 femmes**
 - 8 hommes
 - **Nombre médicaments associés :**
 - Moyenne: 4.80
 - Min : 1
 - Max: 17

- Principe du pilulier électronique:
 - Persistance
 - Qualité de l'exécution



Adobe Reader - [Gen presentation Sept 0881.pdf]

Fichier Edition Affichage Document Outils Fenêtre ?

Sélectionner 77% Aide Recherche Web Offres Adobe exceptionnelles

A simple but robust taxonomy

ADHERENCE/COMPLIANCE

QUALITY OF EXECUTION
of the drug regimen

Acceptance Discontinuation

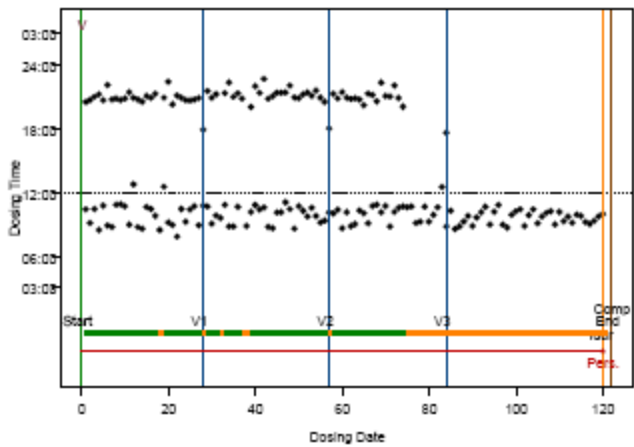
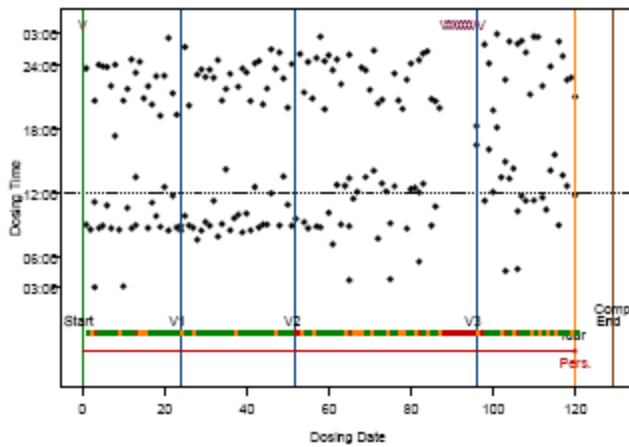
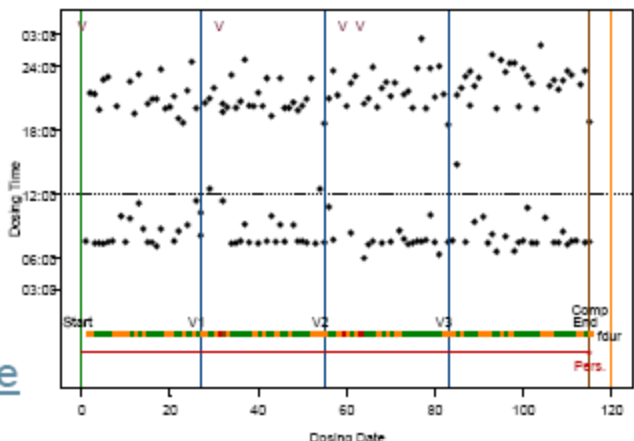
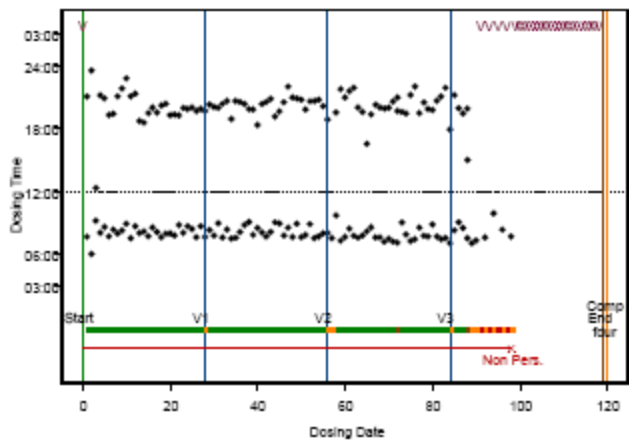
PERSISTENCE (days)

Drug prescription End prescription

Vrijens & Urquhart, 2005 Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2

Démarrer Courrier... P:\DU p... N:\ENQ... P:\phar... Microso... BILAN E... N:\ENQ... Adobe ... 14:44

ALL of those 4 patients are 79% « compliant »!



Color code
 2 doses
 1 doses
 0 doses
 >2 doses

RESULTATS:

OBSERVANCE HORMONOTHERAPIE

PATIENTE	MEDICAMENT	% OBSERVANCE	JOURS DE SUIVI
1	ARIMIDEX	96,26	174
2	ARIMIDEX	99,26	232
3	ARIMIDEX	98,55	172
4	FEMARA	98,21	112
5	ARIMIDEX	99,4	167
6	ARIMIDEX	99,4	167
7	ARIMIDEX	99,18	183
8	ARIMIDEX	99,43	174
9	ARIMIDEX	89,31	139
10	ARIMIDEX	95,61	171
13	FEMARA	98,44	160
14	ARIMIDEX	94,89	176
20	FEMARA	99,21	190
22	FEMARA	97,79	204
25	ARIMIDEX	97,47	178

RESULTATS:

OBSERVANCE XELODA SUTENT

PATIENTE	MEDICAMENT	% OBSERVANCE	JOURS DE SUIVI
11	XELODA	40,99	157
11	TYVERB	42,04	157
12	XELODA	75	90
16	XELODA	75,17	196
17	XELODA	56,6	202
21	XELODA	62,82	68
23	XELODA	30,66	125
24	XELODA	86,53	160
26	XELODA	95,65	199
28	XELODA 150	87,14	14
28	XELODA 500	85,71	42
32	XELODA	68,83	147

PATIENT	MEDICAMENT	% OBSERVANCE	JOURS DE SUIVI
27	SUTENT	95,09	162

- **Pas de corrélation entre âge et score d'observance**

- **Corrélation entre nombre de médicaments associés et faible observance.**

- **Cancer du sein métastatique au niveau osseux**
- **Bonne acceptation du traitement et du pilulier électronique**

Patient 011 Etude observationnelle onco, Centre Jean Perrin Clermont Ferrand
 Moniteur Dernier rendez-vous
 277489, 277490 ... 15/02/2010

Adhérence (%)
 85%

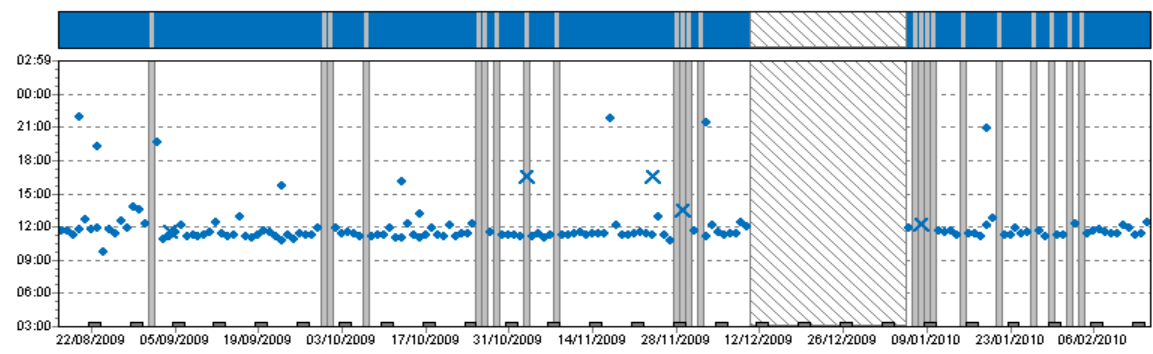
[Imprimer le rapport](#) Options ▾

Cliquer sur une période inter-visite ou sur la flèche pour définir manuellement la période d'observation
 Graphique par : Visite | Tout l'historique



MEMS 1 (Tyverb 250mg) ▾

Médicament actif au 16/02/2010: Tyverb 250mg
 Posologie active au 16/02/2010: 1 X par jour



[voir légende](#)

! Caractéristiques importantes
 Traitement interrompu pendant 2 jours consécutifs (estimé sur l'interviste): **2 fois**
 Le patient a eu 2 prises au lieu d'une ou 2 jours consécutifs (estimé sur l'interviste): **16 jours**

2 prises au lieu d'une (confusion avec xeloda)
 Qualité de l'exécution non respectée: Heure de repas 12 h



Patient 011 Etude observationnelle onco, Centre Jean Perrin Clermont Ferrand
Moniteur 277489, 277490 ... Dernier rendez-vous 15/02/2010

Adhérence (%)
56%



Imprimer le rapport Options ▾

Cliquer sur une période inter-visite ou sur la flèche pour définir manuellement la période d'observation ▾

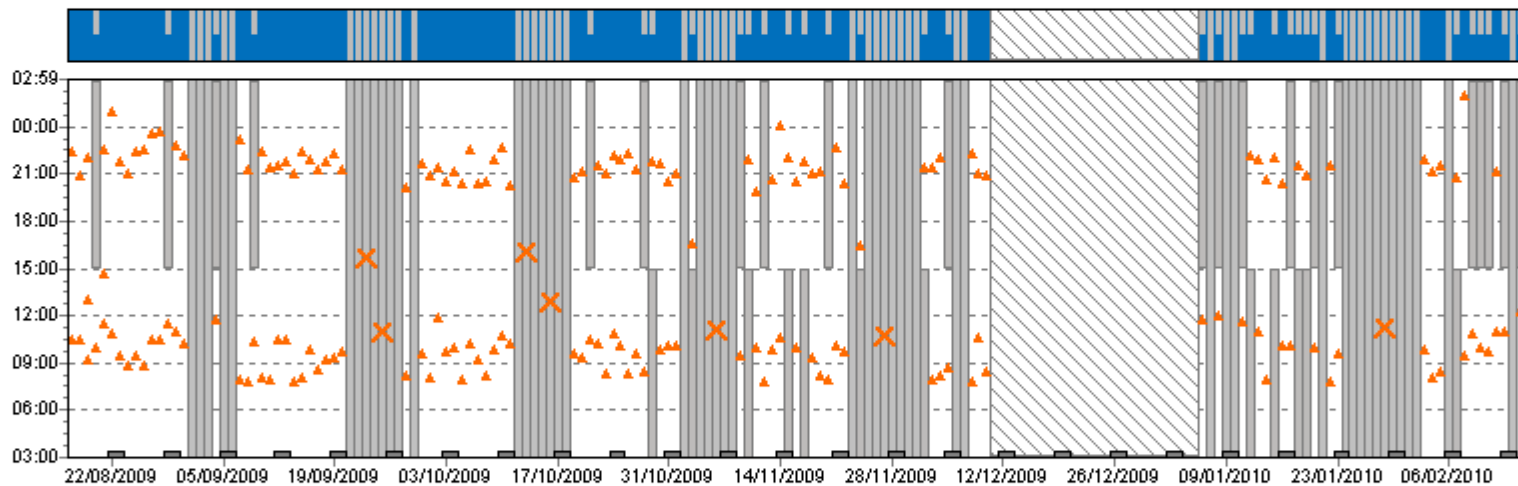
Graphique par : Visite | Tout l'historique



MEMS 2 (Xeloda 500mg) ▾

Médicament actif au 16/02/2010: Xeloda 500mg
Posologie active au 16/02/2010: 2 X par jour

9,5 j



voir légende



Caractéristiques importantes

Traitement interrompu par le patient pendant plus de 2 jours consécutifs (estimé sur l'intervisite): **6 fois**
Une prise partielle du médicament a été observée pendant: **33 jours**

6 jours de pause

Problemes qualité d'éxecution: heure de repas

■ Typologie des erreurs:

- Erreur à type d'omission
- Erreur de dose (sur ou sous dosage)
- Erreur d'intention
- Erreur dans les conditions de prise ou dans l'heure de prise

- **NON INTENTIONNELLE:**
 - Oubli
 - Mauvaise compréhension

- **INTENTIONNELLE:**
 - Présence d'effets indésirables
 - Crainte d'effets indésirables
 - Absence d'efficacité

- **Liés au patient**
- **Liés au traitement**
- **Liés aux professionnels de santé**

- **Age :**
 - **Présence de facteurs confondants**
 - **polymédication, troubles cognitifs, aidants, gravité de la pathologie, capacité à avaler les comprimés, contexte social, Modifications physiologiques..)**
 - **Population cumulant les FDR**
 - **Conséquences + graves de la iatrogénie**
 - **VIGILANCE ACCRUE +++**



Impact des modifications physiologiques sur les paramètres pharmacocinétiques des thérapies ciblées.

■ Modifications fonctionnelles du sujet âgé:



■ Volume de distribution:

- Fonction des volumes corporels et de la composition tissulaires.
- Modification de ces compartiments chez le sujet âgé.

→ ↑ Vd med liposolubles , ↓ Vd med hydrosolubles

■ Statut nutritionnel et albumine:

- Diminution du taux d'albumine sérique. → Fraction libre des médicaments augmentée

■ Métabolisme:

- CypP450 3A4. Diminution de 30 % de son activité sur une population de 26 patients âgés de plus de 70 ans .

■ Excretion:

- Diminution du taux de filtration glomérulaire (Baisse de la clairance de la créatinine)

Paramètres pharmacocinétiques des principales thérapies ciblées



DCI	Liaison Proteique %	Vd (L)	Demi Vie (h)	Métabolisme	Food effect	Elimination
Everolimus	73	ND	38	Cyt3A4	Pas d'influence	Fécale 80%
Erlotinib	ND	232	36	Cyt 3A4	Augmente	fecale 83%
Gefinitib	90	1400	48	Cyt3A4, 2D6	Augmente	Fécale 86 %
Lapatinib	>99	2200	24	Cyt3A4	Augmente	Fécale 27%
Pazopanib	>99	ND	35	Cyt3A4,1A2	Augmente	ND
Sorafenib	99,5	ND	105	Cyt3A4, UGT1A9	ND	ND
Sunitinib	95	2230	40-60	Cyt 3A4	Pas d'influence	Fécale 61%
Imatinib	95	295	18-40	Cyt3A4	Pas d'influence	fécale 68%

■ Interactions médicamenteuses:

■ Inhibiteurs enzymatiques(Augmentation de [C] des thérapies ciblées)

- Cordarone
- Tildiem
- Isoptine
- Prozac
- Deroxat

■ Inducteurs enzymatiques (Diminution de [C] des thérapies ciblées:

- Corticoïdes
- Anticonvulsivants..

■ Association avec IPP:

- Diminution de l'absorption des thérapies ciblées

■ Pathologie:

- **Gravité de la maladie (↑)**
 - **Pb de sur observance en oncologie?**
- **Stade de la maladie:**
 - **Cancers du poumon : observance de 95 % (1^{ère} ligne), 93% (2^{ème} ligne) et 33% à la troisième ligne.(N guyen and al J Oncol Pract 2012)**
- **Caractère asymptomatique de la maladie(↓)**

■ **Modèle de croyance sur sa santé:« Health Belief Model**

- **Perception , Bénéfice-risque, Stimulis exterieurs**

Polymédication: Nb > 3

Étude dans une population ambulatoire agée

Darnell JAGS 1986

- - **OBSERVANCE** 78 % pour 1
 - » 54 % pour 3
 - » 21 % pour 6
- **Complexité du schéma thérapeutique:**
 - **Fréquence des prises: 1 ou 2 préférable à 3 et +**
- **Présence ou crainte d'effets indésirables:**

FDR liés aux professionnels de santé

- **Relation médecin patient**
- **Contenu et qualité de la communication**
 - **Pathologie, traitement, effets secondaires**
- **Surveillance médicale**

- **Personnes âgées à risque de moins bonne observance**
- **Critères à surveiller:**
 - Nombre de médicaments associés
 - Etat nutritionnel
 - Conditions physio-pathologiques
 - Interactions médicamenteuses

 - Compréhension du patient
 - Présence d'aidants...
- **Nécessité d'évaluation et d'accompagnement du patient:**
 - Education thérapeutique