

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

Ecole doctorale n°554

Ecole Doctorale Environnements-Santé

Doctorat de Pharmacie Clinique

Par

Mme Cransac Amélie

## **Optimisation de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de myélome multiple**

Thèse présentée et soutenue à Dijon le 24 janvier 2020

Composition du Jury :

Pr BASTIE Jean Noël	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Président
Pr BEDOUCH Pierrick	PU-PH	CHU Grenoble - UFR Pharmacie Grenoble	Rapporteur
Pr SAUTOU Valérie	PU-PH	CHU Clermont-Ferrand – UFR Pharmacie Clermont	Rapporteur
Dr LEGUELINEL-BLACHE Géraldine	MCU-PH	CHU Nîmes - UFR Pharmacie Montpellier	Examinatrice
Dr MONGARET KOSSMANN Céline	MCU-PH	CHU Reims - UFR Pharmacie Reims	Examinatrice
Pr GIROUD Maurice	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Directeur de thèse
Pr BOULIN Mathieu	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Codirecteur de thèse



**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

Ecole doctorale n°554

Ecole Doctorale Environnements-Santé

Doctorat de Pharmacie Clinique

Par

Mme Cransac Amélie

## **Optimisation de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de myélome multiple**

Thèse présentée et soutenue à Dijon le 24 janvier 2020

Composition du Jury :

Pr BASTIE Jean Noël	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Président
Pr BEDOUCH Pierrick	PU-PH	CHU Grenoble - UFR Pharmacie Grenoble	Rapporteur
Pr SAUTOU Valérie	PU-PH	CHU Clermont-Ferrand – UFR Pharmacie Clermont	Rapporteur
Dr LEGUELINEL-BLACHE Géraldine	MCU-PH	CHU Nîmes - UFR Pharmacie Montpellier	Examinatrice
Dr MONGARET KOSSMANN Céline	MCU-PH	CHU Reims - UFR Pharmacie Reims	Examinatrice
Pr GIROUD Maurice	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Directeur de thèse
Pr BOULIN Mathieu	PU-PH	CHU Dijon - UFR Sciences de Santé Dijon	Codirecteur de thèse



# Remerciements

A Madame le Professeur Valérie SAUTOU,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, de juger et de rapporter ce travail.

Vos commentaires ont permis un questionnement supplémentaire dans ma réflexion,

Veillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, de juger et de rapporter ce travail.

Vos commentaires éclairés ont été utiles à l'enrichissement de ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Géraldine LEGUELINEL-BLACHE,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Votre expérience sur cette thématique de recherche est remarquable.

Veillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Céline MONGARET KOSSMANN,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Merci pour votre expertise.

Veillez trouver ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Maurice GIROUD,

Vous me faites l'honneur de diriger ce sujet de thèse,

Merci de m'avoir fait confiance au cours de ce projet, merci pour votre gentillesse et votre écoute,

Veillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Mathieu BOULIN,

Tu me fais l'honneur de co-diriger ce sujet de thèse,

Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant, merci pour tes nombreux enseignements, merci pour ta confiance. Je te dois notamment la notion de « bon sens clinique », cela prend tout son sens quand nous nous engageons auprès des patients. Comme tu sais le dire, tes qualités humaines sont à la hauteur de tes compétences scientifiques.

Sois assuré de ma reconnaissance, de mon respect, et de ma sincère amitié. Je nous souhaite d'excitantes futures collaborations et projets.

A Monsieur le Professeur Jean Noël BASTIE,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Merci pour vos enseignements et pour votre disponibilité.

Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à votre égard.

**Mes remerciements s'adressent également :**

A Monsieur le Docteur Ludwig Serge AHO GLELE,

Pour ta participation fondamentale à ce travail,

Sois assuré de ma gratitude. A l'image de ta bibliothèque, tes connaissances sont sans fin. Tu es pour moi ce que certains pourraient appeler un mentor, merci pour ton aide précieuse, pour tes enseignements, et je nous souhaite encore de nombreux projets communs.

A Monsieur le Docteur Denis CAILLOT,

Pour ta confiance,

Merci de m'avoir permis de réaliser ces études, merci pour cette précieuse collaboration entre la Pharmacie et l'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon depuis de nombreuses années,

Au souvenir de mes débuts en tant qu'interne dans le service.

A Madame le Professeur Catherine VERGELY-VANDRIESSE,

Merci de m'avoir accueillie au sein de ton équipe de recherche, pour ton écoute et l'aide apportée à la réussite de ce travail.

A Mesdames et Messieurs :

Audrey BAJARD, Elodie BUFFET, Marie-Lorraine CHRETIEN, Edouard COSME, Fadi DAGHER, Camille FAVENNEC, Pauline GUENEAU, Jennifer HOWLETT, Solène MARTY-QUINTERNET, Laura PORCHER, Pierre RUPIN, Bérénice SADON, Laure SCHREDER,

Pour votre participation à ce travail,

Soyez remerciés pour votre aide précieuse.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,

Merci de m'avoir accueillie parmi vous, merci pour votre gentillesse.

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à Madame le Docteur Aline LAZZAROTTI, merci pour tes encouragements et ta confiance dans mes capacités.

A toute l'équipe de l'Unité de Pharmacotechnie et Essais Cliniques du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,

Merci pour votre soutien au quotidien tout au long de ce travail, pour vos encouragements, pour vos conseils.

Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à Mesdames les Docteurs Corinne PERNOT, pour son impulsion, Pauline GUENEAU, Pauline PISTRE, Stéphanie BOST, et Julie JAMBON pour leur amitié et leur professionnalisme.

A toute la grande famille de la « Recherche Clinique » du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,

Merci pour l'aide et l'écoute que vous m'apportez dans la conception des projets, soyez assurés du plaisir que j'ai de travailler avec vous au quotidien.

A tous mes nombreux collègues,

Merci d'avoir été présents tout au long de cette partie de ma vie, soyez assurés de ma reconnaissance.

A mes parents, mon frère et toute ma famille,

Merci pour votre amour et votre soutien au cours de ces années, trouvez ici le témoignage de toute mon affection.

A Jean-Pierre,

*Nil volentibus arduum*

Merci pour ta patience, à nos futures destinations, à notre avenir.



Pour Raphaël,

# Table des matières

<b>PARTIE 1 : PRESENTATION DU SUJET .....</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 1 : LE MYELOME MULTIPLE .....</b>	<b>16</b>
<b>1. Epidémiologie.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Les traitements.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Les IMiDs .....</b>	<b>17</b>
Lénalidomide .....	19
Thalidomide .....	19
Pomalidomide.....	19
<b>4. Les coûts.....</b>	<b>21</b>
4.1. Le coût des IMiDs .....	21
4.2. Financial toxicity ou toxicité financière .....	22
Fardeau économique et observance.....	22
4.3. Le coût des complications .....	23
<b>CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR L'OBSERVANCE ET SUR LES COMPETENCES D'AUTOGESTION DES TRAITEMENTS .....</b>	<b>24</b>
<b>1. Définitions .....</b>	<b>25</b>
1.1. Observance ou compliance (en anglais) .....	25
1.2. Compliance.....	26
1.3. Adhésion ou adherence (en anglais) .....	27
1.4. Persistance ou persistence (en anglais).....	27
1.5. Autonomisation ou empowerment (en anglais).....	27
Autonomisation et observance .....	28
1.6. Auto-efficacité ou self-efficacy (en anglais).....	29
Locus de contrôle en santé ou <i>health locus of control</i> (en anglais), auto-efficacité et observance .....	29
1.7. Littératie en santé ou health literacy (en anglais) .....	29
Littératie en santé et observance .....	30
1.8. Capacités/compétences d'autogestion ou self-management (en anglais).....	31
<b>2. Mesurer l'observance .....</b>	<b>32</b>
2.1. Méthodes directes et indirectes.....	32

2.2.	Méthodes indirectes .....	32
2.2.1.	Les questionnaires .....	32
2.2.2.	Les mesures de « possession médicamenteuse » .....	33
	Détermination d'un seuil.....	36
	Mesure statique ou dynamique .....	36
2.2.3.	Les mesures de consommation médicamenteuse par décompte des unités de traitement non utilisées par les patients.....	38
2.2.4.	L'avis extérieur d'un personnel soignant.....	39
2.3.	Les méthodes directes.....	40
2.3.1.	Les mesures biologiques.....	40
2.3.2.	Les mesures de marqueurs cliniques de l'observance .....	40
<b>3.</b>	<b><i>Valeurs d'observance</i></b> .....	<b>41</b>
3.1.	Population générale .....	41
3.2.	Patients atteints de cancer .....	41
3.3.	Patients atteints de myélome multiple .....	42
<b>4.</b>	<b><i>Mesurer les compétences d'autogestion des traitements</i></b> .....	<b>44</b>
<b>5.</b>	<b><i>Résultats de l'évaluation des compétences d'autogestion des traitements</i></b> .....	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b><i>Evaluation de l'impact</i></b> .....	<b>46</b>
6.1.	Impact clinique .....	46
	Observance .....	46
	Impact d'une intervention sur l'observance .....	46
	Impact de l'observance sur l'efficacité du traitement.....	47
	Connaissances/compétences des patients .....	48
6.2.	Impact financier .....	50
	Observance .....	50
	Connaissances / compétences d'autogestion des patients .....	51
6.3.	Problématique de l'intervalle entre l'intervention et l'évaluation .....	51
<b>CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE DE DEVELOPPEMENT DES QUESTIONNAIRES DE MESURE DE L'OBSERVANCE ET DES COMPETENCES D'AUTOGESTION DES TRAITEMENTS .....</b>		<b>53</b>
<b>1.</b>	<b><i>Recommandations de l'EORTC</i></b> .....	<b>53</b>
<b>2.</b>	<b><i>Recommandations de la FDA</i></b> .....	<b>54</b>

3. <i>Principes généraux concernant la validation d'un questionnaire</i> .....	55
4. <i>Une grande hétérogénéité dans les méthodes de validation utilisées</i> .....	57
<b>PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS</b> .....	<b>58</b>
<b>PREMIERE PUBLICATION DU TRAVAIL DOCTORAL</b> .....	<b>59</b>
<i>Résumé de l'étude et résultats principaux</i> .....	<b>60</b>
Introduction .....	60
Objectif .....	60
Matériel et Méthode .....	60
Résultats .....	61
<b>DEUXIÈME PUBLICATION DU TRAVAIL DOCTORAL</b> .....	<b>73</b>
<b>TROISIÈME PUBLICATION DU TRAVAIL DOCTORAL</b> .....	<b>77</b>
<i>Résumé de l'étude et résultats principaux</i> .....	<b>79</b>
Introduction .....	79
Objectif .....	79
Matériel et Méthode .....	79
Résultats .....	80
Validité de contenu .....	80
Validité apparente .....	80
Validité de construit.....	80
<b>PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE</b> .....	<b>101</b>

# Liste des productions scientifiques dans le cadre du travail doctoral

## Publications internationales

- Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients. (*Référence 121*)

**Cransac A**, Aho S, Cosme E, Chretien ML, Favennec C, Schreder L, Boutet M, Gueneau P, Giroud M, Caillot D, Boulin M.

Soumis le 6 octobre 2019 à European Journal of Cancer Care. 2019. Manuscript ID : ECC-2019-0498. (Rang C ; IF 2,409)

- Comments on: High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany.

**Cransac A**, Aho S, Boulin M.

Supportive Care in Cancer. 2019 Jun 3. doi: 10.1007/s00520-019-04886-y. (Rang C ; IF 2,676)

- Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. (*Référence 130*)

**Cransac A**, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M.

PLoS One. 2019 ; 14(3) : e0214446. doi: 10.1371/journal.pone.0214446. (Rang B ; IF 2,766)

- Efficacy, safety and cost of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma.

Gueneau P, Chretien ML, **Cransac A**, Aho L, Lafon I, Favennec C, Guy J, Caillot D, Boulin M.

European Journal of Haematology. 2018 ; 100 : 518-525 (Rang C ; IF 2,595)

## Communications affichées internationales

- Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma.

**Cransac A**, Sadon B, Marty-Quinternet S, Pernot C, Caillot D, Boulin M.

22nd European Association of Hospital Pharmacist Congress (EAHP), Mars 2017, Cannes, France.

- Are patients adherent to thalidomide? (*Référence 95*)

Porcher L, Boulin M, Pernot C, Caillot D, **Cransac A**.

22nd European Association of Hospital Pharmacist Congress (EAHP), Mars 2017, Cannes, France.

## Communications affichées nationales

- Evaluation de l'observance en pédiatrie chez les enfants traités par 6-mercaptopurine en suspension buvable pour une leucémie aiguë lymphoblastique en phase d'entretien. (*Référence 82*)

Howlett J, Desplantes C, Briandet C, **Cransac A**.

Congrès Hopipharm, mai 2018, Bordeaux, France.

## Direction de thèse d'exercice (Pharmacie)

- Evaluation des connaissances des patients et de leur observance – étude réalisée en pharmacie de ville. Thèse d'exercice (Pharmacie) soutenue le 27 septembre 2019 : Dagher Fadi. Directrice de thèse : **Cransac A**. (*Référence 148*)

## Direction de mémoire de DES (Pharmacie Hospitalière)

- Observance en pédiatrie chez les enfants traités par 6-mercaptopurine en suspension buvable (Xaluprine®). Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière soutenu en novembre 2017 : Howlett Jennifer. Directrice de mémoire : **Cransac A**.

## **Direction de stage de recherche**

- Evaluation des compétences d'autogestion des traitements et effets indésirables des patients atteints de myélome multiple traités par IMiDs – étude pilote sur le délai entre l'entretien pharmaceutique et l'évaluation. Mémoire de recherche de 5AHU (Pharmacie) 2018/19 : Buffet Elodie. Directrice de mémoire : **Cransac A.** (Référence 122)
- Evaluation de l'observance pédiatrique chez les enfants traités par 6-mercaptopurine sous forme d'une suspension buvable (Xaluprine®) ou de comprimés sécables (Purinethol®). Mémoire de recherche de 5AHU (Pharmacie) 2017/18 : Bajard Audrey. Directrice de mémoire : **Cransac A.** (Référence 83)
- Evaluation des compétences d'autogestion des effets indésirables et de la compréhension du traitement par IMiDs dans le myélome multiple. Mémoire de recherche de 5AHU (Pharmacie) 2016/17 : Cosme Edouard. Directrice de mémoire : **Cransac A.**
- Questionnaire de mesure de l'observance pour les patients atteints de myélome et traités par IMiDs – phase pilote. Mémoire de recherche de 5AHU (Pharmacie) 2015/16 : Sadon Bérénice. Directrice de mémoire : **Cransac A.**

## **Direction de mémoire de stage de 5AHU (Pharmacie)**

- Mesure de l'observance des patients traités par légalidomide par le calcul du *Medication Possession Ratio*. Rupin Pierre. Mémoire de 5AHU (Pharmacie) 2017/18. Directrice de mémoire : **Cransac A.** (Référence 96)

# Liste des productions scientifiques hors du cadre du travail doctoral

**Publications** : *dans cette partie, ne sont présentés que les articles.*

- Safety of Ninety-Minute Daratumumab Infusions.

Lombardi J, Boulin M, Devaux M, **Cransac A**, Pistre P, Pernot C, Paysot A, Lafon I, Caillot D, Gueneau P.

Journal of Oncology Pharmacy Practice, article soumis (Rang E ; IF 1,908)

- Évaluation des coûts médicamenteux évités grâce aux inclusions des patients atteints d'hémopathie maligne dans les essais cliniques.

Carmona A, **Cransac A**, Gueneau P, Caillot D, Pernot C.

Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, article accepté pour publication le 21 octobre 2019.

- A single dose of tramadol in continuous wound analgesia with levobupivacaine does not reduce post-sternotomy pain: a randomized controlled trial.

Bethenod F, Ellouze O, Berthoud V, Missaoui A, **Cransac A**, Aho S, Bouchot O, Girard C, Guinot PG, Bouhemad B.

Journal of Pain Research. 2019 Sep 18;12:2733-2741. doi: 10.2147/JPR.S211042. eCollection 2019. (Rang C ; IF 2,645)

- What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France.

Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwiertz V, Maillard C, **Cransac A**, Volteau C, Huon JF, Burgeot V, Tching-Sin M, Guérin C, Flet L.

PLoS One. 2019 Aug 13;14(8):e0220383. doi: 10.1371/journal.pone.0220383. eCollection 2019. (Rang B ; IF 2,766)



- Trisodium citrate 4% versus heparin as a catheter lock for non-tunneled hemodialysis catheters in critically ill patients: a multicenter, randomized clinical trial.

Quenot JP, Helms J, Bourredjem A, Dargent A, Meziani F, Badie J, Blasco G, Piton G, Capellier G, Mezher C, Rebibou JM, Nadji A, Crepin T, Barbar SD, Fleck C, **Cransac A**, Boulin M, Biquet C, Soudry-Faure A, Bruyère R; VERROU-REA Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis).

Annals of Intensive Care. 2019 Jul 1;9(1):75. doi: 10.1186/s13613-019-0553-4. (Rang B ; IF 3,771)

- Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants.

Horri J, **Cransac A**, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, Robillard PY, Iacobelli S, Gouyon JB.

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014 Dec;39(6):637-41. (Rang D ; IF 1,668)

- Prévention des erreurs médicamenteuses en néonatalogie : de la prescription à l'administration.

Gouyon JB, **Cransac A**, Sgro C.

Archives de Pédiatrie. 2012 Sep;19(9):976-83. (Rang E ; IF 0,357)

# Liste des tableaux

Tableau I : Schémas posologiques usuels des IMIDs, d'après leur Résumé des Caractéristiques du Produit.....	20
Tableau II : Questionnaire Knowledge-Attitude-Practice d'après Wang et al. <sup>109</sup> .....	49

# Liste des figures

Figure 1 : Thalidomide, $C_{13}H_{10}N_2O_4$ d'après PubChem® <sup>11</sup> .....	18
Figure 2 : Lénalidomide, $C_{13}H_{13}N_3O_3$ d'après PubChem® <sup>12</sup> .....	18
Figure 3 : Pomalidomide, $C_{13}H_{11}N_3O_4$ d'après PubChem® <sup>13</sup> .....	18
Figure 4 : Modèle de l'observance selon Gearing et al. <sup>33</sup> .....	26
Figure 5 : Modèle de Vrijens et al. <sup>34</sup> .....	26
Figure 6 : Définition de l'empowerment dans le domaine de la santé d'après Kaiser et al. <sup>38</sup> .....	28
Figure 7 : Modèle de la littératie en santé d'après Sørensen et al. <sup>48</sup> .....	30
Figure 8 : Différentes méthodes de mesure de l'observance basées sur des données de dispensation des médicaments d'après Hess et al. <sup>71</sup> .....	34
Figure 9 : Définitions de chaque méthode d'après Hess et al. <sup>71</sup> .....	34
Figure 10 : Résultats de l'étude de Benner et al. <sup>73</sup> .....	36
Figure 11 : Modélisation des comportements d'observance d'après Allemann et al. <sup>75</sup> .....	37
Figure 12 : Résultats de l'étude de Ribed et al. <sup>103</sup> .....	46
Figure 13 : Formes de validité les plus connues d'après André et al. <sup>125</sup> .....	56

# Liste des abréviations

ACSH Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ARN Acide RiboNucléique

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK Anti Vitamine K

*BCMA B-Cell Maturation Antigen*

*bFGF basic Fibroblast Growth Factor*

*CAR Chimeric Antigen Receptor*

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CNAM Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

*CRBN cerebral protein with Lon protease*

*EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

*FDA Food and Drug Administration*

*GBTM Group-Based Trajectory Modeling*

HDAC Inhibiteurs d'Histone Désacétylase

HT Hors Taxe

IC Intervalle de Confiance

*ICAM-1 Intercellular Cell Adhesion Molecule – 1*

*IGF – 1 Insulin like Growth Factor – 1*

IMiD immunomodulateur

*IMWG International Myeloma Working Group*

*INR International Normalized Ratio*

*IRT Item Response Theory*

ITK Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

JO Journal Officiel

LMC Leucémie Myéloïde Chronique

*MARS Medication Adherence Rating Scale*

*MEMS Medication Event Monitoring System*

MM Myélome Multiple

*MMAS Morisky Medication Adherence Scale*

*MPR Medication Possession Ratio*

MRD maladie résiduelle minimale

*NF- $\kappa$ B Nuclear Factor - Kappa B*

OMS Organisation Mondiale de la Santé

*OR Odds Ratio*

*PDC Proportion of Days Covered*

*PECAM Platelet- Endothelial Cell Adhesion Molecule*

PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information)

*PROM Patient-Reported Outcomes Measures*

SIDA Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

*SLAMF7 Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7*

*TNF Tumor Necrosis Factor*

UCD Unité Commune de Dispensation

*VCAM Vascular Cell Adhesion Molecule*

*VEGF Vascular Endothelial Growth Factor*

XPO1 exportin 1

# Introduction

Le Myélome Multiple (MM) représente environ 2 % de l'ensemble des cancers. Il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent parmi toutes les hémopathies malignes après les lymphomes<sup>1-3</sup>. Il n'existe pas actuellement de réel traitement curatif du MM mais celui-ci tend aujourd'hui à être considéré comme une maladie chronique en raison de l'allongement de la survie et des durées de rémission observés chez les patients<sup>2</sup>. Les immunomodulateurs ou IMiDs, médicaments développés depuis plusieurs années ont largement contribué à améliorer les réponses et allonger cette survie. Ils regroupent les molécules suivantes : thalidomide (molécule la plus ancienne), lénalidomide et pomalidomide. Outre leur efficacité démontrée, ces médicaments sont onéreux et ne sont pas dénués de toxicité. Par ailleurs, les effets indésirables observés chez les patients atteints de MM sont fréquents, majorés par l'âge, les comorbidités et la polymédication des patients mais aussi par de multiples lignes de traitement anticancéreux et l'atteinte organique de la maladie (os, moelle osseuse, rein, nerfs...)<sup>4</sup>. Par conséquent, tout comme pour les maladies chroniques « classiques », l'observance et la gestion des effets indésirables sont des enjeux majeurs dans la prise en charge de cette maladie. Les définitions liées à l'observance ou à l'adhésion thérapeutique sont nombreuses. Différentes méthodes de mesures de l'observance sont décrites. Les questionnaires et le *Medication Possession Ratio* sont deux méthodes fréquemment utilisées<sup>5</sup>. Très peu de données existent dans la littérature à propos de l'observance mesurée chez les patients atteints de MM. Les compétences d'autogestion des patients atteints de MM et traités par IMiDs reposent à la fois sur la notion de savoir comment bien prendre son traitement et sur les connaissances concernant la conduite à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable. Très peu de données existent à ce jour concernant l'évaluation des compétences d'autogestion des traitements, en particulier dans le domaine de la cancérologie. Outre l'impact clinique, l'observance et les compétences d'autogestion des patients ont un impact économique.

Avec notre objectif dans ce travail doctoral d'optimiser la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de MM et traités par IMiDs, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'observance, puis dans un second temps aux compétences d'autogestion des patients vis-à-vis de leur traitement par IMiDs.

Dans la première partie de ce travail doctoral, nous développerons les généralités concernant le MM, puis les généralités concernant l'observance, les compétences d'autogestion des traitements et enfin la méthodologie de développement de questionnaires pour mesurer ceux-ci. Dans la seconde partie, nous décrivons les trois articles issus du travail doctoral (deux articles publiés et un article soumis en octobre 2019). La première publication concerne la mesure de l'observance

médicamenteuse chez des patients atteints de MM et traités par IMiDs. La deuxième publication est une lettre à l'éditeur rédigée en réponse à l'article de Feiten *et al.*<sup>6</sup>, évaluant l'observance des patients atteints de MM et traités par IMiDs en Allemagne. La troisième publication concerne la mesure des compétences d'autogestion des patients atteints de MM traités par IMiDs vis-à-vis de leurs traitements et des effets indésirables associés.

# **PARTIE 1 : Présentation du sujet**



# Chapitre 1 : Le Myélome Multiple

## 1. Epidémiologie

Le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine était estimé à 35000 en 2012<sup>7</sup>. De façon générale, les hémopathies malignes sont plus fréquentes chez les hommes<sup>7</sup>.

Le MM représente environ 2 % de l'ensemble des cancers. Il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent (10-12 %) parmi toutes les hémopathies malignes après les lymphomes. En France, environ 5000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués. Les hommes constituent la majorité des cas (54 %). L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes<sup>1-3</sup>.

## 2. Les traitements

Depuis environ 10 ans, les traitements du MM ont considérablement évolué. Les premiers traitements utilisés associaient des chimiothérapies dites conventionnelles (exemples : melphalan, doxorubicine, vincristine, cyclophosphamide, cisplatine, étoposide ...) à des corticoïdes. Les médicaments de la classe des inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib), les immunomodulateurs ou IMiDs (thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs d'histone désacétylase ou HDAC (panobinostat) et les anticorps monoclonaux (daratumumab) sont maintenant largement utilisés dès la première ligne de traitement chez tous les patients quel que soit leur âge. Ces « nouveaux » médicaments ont permis d'améliorer les réponses, allonger les périodes de rémission (avec ou sans traitement) et *in fine* allonger la survie des patients. Cela étant, le MM reste une maladie très grave et les patients présenteront successivement des périodes de traitement avec réponse/rémission puis rechute et ainsi de suite. Il n'existe pas actuellement de réel traitement curatif du MM. L'évaluation de la réponse est réalisée selon les critères définis par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG)<sup>8,9</sup>. Ces critères tiennent compte de l'évaluation de la Maladie Résiduelle Minimale (MRD).

Les traitements mentionnés précédemment peuvent également être associés à une (ou deux) Autogreffe(s) de Cellules Souches Hématopoïétiques (ACSH). D'ailleurs, les stratégies thérapeutiques diffèrent selon la capacité ou non des patients à recevoir une ACSH. Celle-ci dépend quasi uniquement de l'âge et/ou de l'état général des patients. L'ACSH restant en 2020 le traitement de référence après un traitement d'induction à base de bortézomib, IMiD et dexaméthasone chez des patients susceptibles de la recevoir (classiquement des patients de moins de 70 ans en bon état général).

Plusieurs médicaments sont actuellement en cours de développement ou d'évaluation dans le traitement du MM parmi lesquels nous pouvons citer :

- élotuzumab (anticorps anti SLAMF7) (celui-ci a obtenu une AMM européenne le 11/05/2016)
- belantamab mafodotin, GSK2857916 (anticorps immuno-conjugué anti BCMA ou *B-Cell Maturation Antigen*) (celui-ci est disponible en ATU nominative depuis le 23/10/2019)
- isatuximab, MOR202 (anticorps anti CD38)
- AMG 420 (anticorps bispécifique anti BCMA/CD3)
- AMG 424 (anticorps bispécifique anti CD38/CD3)
- pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab (anticorps anti PD1)
- atézolizumab, durvalumab, tremelimumab (anticorps anti PD L1)
- nelfinavir (inhibiteur de la protéase)
- vénétoclax (inhibiteur de bcl-2)
- vémurafénib (inhibiteur de BRAF)
- selinexor (inhibiteur de XPO1)

Les cellules CAR-T (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique ou *Chimeric Antigen Receptor - T*) sont des Médicaments de Thérapie Innovante de la classe des thérapies géniques. A ce jour seuls deux médicaments de ce type (Yescarta® axicabtagène ciloleucel et Kymriah® tisagenlecleucel) ont obtenu une AMM dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B ou du lymphome diffus à grandes cellules B. Le développement de cellules CAR-T dans la prise en charge du MM est également en cours. Les cibles sont les suivantes : BCMA, CD138, la chaîne légère kappa et CD19<sup>10</sup>.

### 3. Les IMiDs

Les immunomodulateurs ou IMiDs regroupent les molécules suivantes : thalidomide, lénalidomide et pomalidomide (cf. Figure 1, Figure 2 et Figure 3). Ces trois médicaments ont une AMM dans le traitement du MM. Celles-ci ont été obtenues entre 2007 et 2013.

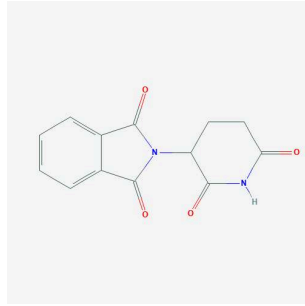


Figure 1 : Thalidomide,  $C_{13}H_{10}N_2O_4$  d'après PubChem® <sup>11</sup>

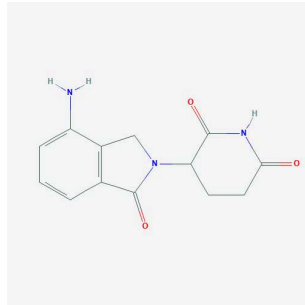


Figure 2 : Lénalidomide,  $C_{13}H_{13}N_3O_3$  d'après PubChem® <sup>12</sup>

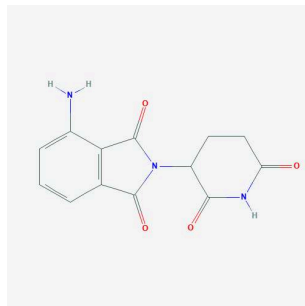


Figure 3 : Pomalidomide,  $C_{13}H_{11}N_3O_4$  d'après PubChem® <sup>13</sup>

Les IMiDs agissent en inhibant l'angiogenèse, en induisant directement et indirectement l'apoptose, et en déprimant la protéine céréblon. Plusieurs mécanismes d'actions sont décrits<sup>14-17</sup> :

- modification des interactions entre les cellules (E-selectin, VCAM ou *Vascular Cell Adhesion Molecule*, ICAM-1 ou *Intercellular Cell Adhesion Molecule-1*, PECAM ou *Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-CD31*)
- action sur la cyclo-oxygénase de type 2 (diminution de son expression)
- inhibition de la voie de signalisation intracellulaire et de l'expression de l'ARN messager du TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*)
- diminution de la synthèse des IL-1, IL-6 et IL-12

- augmentation de la production des IL-4 et IL-5
- inhibition de cytokines pro-angiogéniques (bFGF ou *basic Fibroblast Growth Factor*; VEGF ou *Vascular Endothelial Growth Factor*)
- inhibition de la voie NF-kB (*Nuclear Factor – Kappa B*)
- modification de l'expression de la protéine p21
- inhibition de l'IGF-1 (*Insulin like Growth Factor-1*).
- liaison à la protéine céréblon (CRBN ou *cerebral protein with Lon protease*)

### **Lénalidomide**

Ce médicament a bénéficié d'une AMM le 14/06/2007. Au 12 janvier 2020, le lénalidomide est indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches », « en association, pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe » et « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur »<sup>18</sup>.

### **Thalidomide**

Ce médicament a bénéficié d'une AMM le 16/04/2008 pour l'indication « en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose »<sup>19</sup>. En réalité, ce médicament était utilisé depuis 1997 en France par le biais d'ATU nominatives et de cohorte en fonction des indications. Le thalidomide est utilisé dans le MM mais aussi dans d'autres pathologies dermatologiques ou systémiques comme par exemple l'aphtose sévère, le lupus érythémateux cutané résistant ou la maladie de Jessner-Kanof.

### **Pomalidomide**

Ce médicament a bénéficié d'une AMM le 05/08/2013. Au 12 janvier 2020, le pomalidomide est indiqué « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide » et « en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple

en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement »<sup>20</sup>.

Les schémas thérapeutiques de ces trois médicaments peuvent varier en fonction des indications, des spécificités du patient (insuffisance rénale ...) et de la tolérance à chacun des produits. Les principaux schémas posologiques des IMiDs sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les autres molécules anti-myélomateuses qui leur sont associées ne sont pas mentionnées (bortézomib, dexaméthasone, daratumumab ...).

*Tableau I : Schémas posologiques usuels des IMiDs, d'après leur Résumé des Caractéristiques du Produit*

<b>Molécule</b>	<b>Dose journalière</b>	<b>Nombre de jours de prise par cycle</b>	<b>Nombre de jours dans un cycle</b>
<b>thalidomide</b>	200 mg/J	42	42
<b>lénalidomide</b>	25 mg/J	21	28
	25 mg/J	14	21
	10 mg/J	28	28
<b>pomalidomide</b>	4 mg/J	21	28

Les principaux effets indésirables décrits avec cette classe médicamenteuse sont d'ordre hématologiques : anémie, leuconéutropénie avec infections potentiellement graves, thrombopénie avec risque hémorragique ; et non hématologiques : neuropathies, vertiges, crampes, maladie thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), constipation, diarrhées, éruptions cutanées, somnolence. Certains effets indésirables s'observent plus spécifiquement avec une des trois molécules.

En raison de leur tératogénicité, l'utilisation de ces médicaments est soumise à des mesures additionnelles de réduction du risque. Le plan de prévention des grossesses prévoit la diffusion d'un kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance pour les prescripteurs et les pharmaciens.

Ce kit comporte : un guide d'information, des formulaires d'accord de soins et de contraception à signer par le/la patient(e) avant de débuter un traitement, un carnet patient et une fiche de signalement des grossesses. Le carnet patient doit être présenté à chaque consultation et délivrance. A chaque dispensation, le pharmacien doit vérifier l'accord de soins et les informations complétées dans le carnet patient. Les mesures additionnelles de réduction du risque comportent également l'apprentissage par le patient de situations pour lesquelles il faut consulter un médecin. Nous pouvons citer la situation où le patient présente des douleurs thoraciques, un essoufflement, un gonflement des jambes ou des bras ; ou bien devant tout symptôme évocateur d'une hémorragie ou d'un épisode fébrile.

#### **4. Les coûts**

Les coûts liés à la prise en charge des patients atteints de MM et traités par IMiDs sont multiples, regroupant le coût des médicaments, le coût des hospitalisations (y compris les transports) pour recevoir le traitement associé aux IMiDs (chimiothérapie intraveineuse ou sous cutanée, biphosphonate intraveineux, transfusions) voire le coût des complications liées à la maladie (fracture pathologique par exemple) mais aussi au traitement (épisode de neutropénie fébrile par exemple).

##### ***4.1. Le coût des IMiDs***

Les IMiDs sont des médicaments relativement onéreux, et ce coût est supporté en France par l'Assurance Maladie. Ces médicaments sont soumis à prescription hospitalière et inscrits sur la liste des rétrocessions. Les prix de vente aux établissements de santé par UCD (Unité Commune de Dispensation) sont les suivants :

- thalidomide 50 mg : 11,9 euros HT (JO du 20/05/2013),
- légalidomide 2,5 mg : 126,612 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 5 mg : 133,276 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 7,5 mg : 136,506 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 10 mg : 139,737 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 15 mg : 147,394 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 20 mg : 154,764 euros HT (JO du 01/03/2018),
- légalidomide 25 mg : 162,134 euros HT (JO du 01/03/2018),
- pomalidomide 1 mg, 3 mg et 4 mg : 405 euros HT (JO du 01/12/2016),
- pomalidomide 2 mg : 425 euros HT (JO du 01/12/2016).

#### **4.2. Financial toxicity ou toxicité financière**

Dans certains pays, tels que les Etats-Unis, les patients contribuent financièrement, et ce dans une mesure non négligeable, à leur prise en charge thérapeutique. Les patients atteints de cancer ont alors un risque plus important de toxicité financière (ou *financial toxicity*) liée aux traitements, en raison du coût élevé et de la durée prolongée des traitements. Or cette toxicité financière peut clairement impacter l'observance et la survie du patient. Chez 100 patients américains, Huntington *et al.* ont rapporté que 46 % des patients utilisaient leur épargne pour payer leurs traitements du MM et que 21 % empruntaient de l'argent pour payer leurs médicaments<sup>21</sup>. Aziz *et al.* ont évalué l'influence de différents systèmes de prise en charge des coûts liés aux médicaments sur l'observance<sup>22</sup>. Sur les 21 articles sélectionnés (recherche faite jusqu'à 2015), et quel que soit le système de prise en charge (dépenses individuelles, assurances, système de plafonnement ou encore subventions) le fait d'avoir une « meilleure prise en charge » financière était associée à une meilleure observance. Dans la méta-analyse de Sinnott *et al.* (1946-2012 ; 7 articles sélectionnés, 199 996 patients américains inclus), dans le groupe des patients qui avaient un « reste à charge » à payer, l'*odds ratio* d'être non observant était de 1,1 (IC 95 % 1,09-1,14)<sup>23</sup>. En pratique, alors qu'il s'agit d'une réalité notamment dans les pays anglo-saxons, très peu d'études décrivent la toxicité financière liée aux coûts des IMIDs chez les patients atteints de MM.

#### **Fardeau économique et observance**

Un autre terme plus général consacré à la toxicité financière est le fardeau économique. Dans leur revue de la littérature, Smith *et al.* ont décrit un risque presque deux fois plus élevé de non observance, chez les patients ayant un fardeau économique important (OR 1,70 ; IC 95 % 1,13-2,56)<sup>24</sup>. Les auteurs ont analysé 74 articles identifiant un fardeau économique associé à un traitement anticancéreux chez plus de 500 000 patients américains et ils rapportent une fréquence de 49 % des patients qui présenteraient un fardeau économique. Les auteurs définissaient le fardeau économique comme étant lié aux conséquences matérielles et psychologiques pour les patients, incluant les coûts directs et indirects liés aux soins mais aussi l'impact anxiogène lié aux facteurs de stress induits par la maladie et les soins. Dans le même temps, Lee *et al.* ont évalué l'impact de l'aide financière apportée à 6731 patients américains atteints de MM et traités par IMIDs sur l'observance. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre les patients aidés financièrement et ceux non aidés financièrement mais il existait une tendance avec une valeur de p égale à 0,098<sup>25</sup>. Dans cette étude l'observance a été évaluée par le calcul du *Medication Possession Ratio* (cf. définition dans le Chapitre 2 / 2.2.2. Les mesures de « possession médicamenteuse »).

### **4.3. Le coût des complications**

Les complications liées à la maladie mais aussi au traitement (effets indésirables) chez les patients atteints de MM sont donc fréquentes<sup>4</sup>. Elles peuvent conduire à des hospitalisations, des consultations, des visites et des soins non programmés en milieu hospitalier ou ambulatoire, majorant ainsi le coût supporté par notre société<sup>26,27</sup>. Par exemple, Kolovos *et al.* ont montré que les admissions non prévues chez les patients atteints de MM en Angleterre représentaient 10 % de toutes les admissions des patients atteints de MM mais qu'elles représentaient 55 % du coût total estimé de la prise en charge de la maladie<sup>26</sup>. Les hospitalisations avaient été recensées sur une période de quatre ans (entre le 1<sup>er</sup> avril 2014 et le 31 mars 2018). Dans cette étude, le coût moyen estimé par année pour les hospitalisations non prévues était de 56 912 522 £ (*livres sterling*) pour 78 945 hospitalisations non prévues chez 41 845 patients.

Dans le cas des neutropénies fébriles, Freyer *et al.* ont estimé que 7,4 % des patients traités par chimiothérapie ont au moins une hospitalisation pour neutropénie fébrile au cours de leur première année de traitement<sup>28</sup>. Cette étude française a été réalisée en utilisant la base de données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des hôpitaux publics et privés pour les années 2010-2011. Au total, 10 229 patients étaient concernés, et ces patients étaient suivis majoritairement pour un cancer « solide » (81,5 %). Turlure *et al.* ont estimé le coût de la prise en charge d'une neutropénie fébrile (grade IV) en hospitalisation à 1 963€ et de 1 012€ avec une prise en charge ambulatoire<sup>29</sup>. Cet article ayant été publié en 2004 ces valeurs ont certainement évolué. Si nous tenons compte de l'inflation, les coûts en 2019 seraient respectivement de 2 066€ en hospitalisation et de 1 065€ en ambulatoire. Les travaux de Durand-Zaleski *et al.* ont permis une estimation des coûts liés à une hospitalisation (hôpital public) avec une neutropénie fébrile pour diagnostic principal à 3 636€ (soit 4 259€ en 2019 en tenant compte de l'inflation). Cette communication affichée a été publiée en 2007, le recueil de données ayant été réalisé en 2005. Nous n'avons pas retrouvé de données françaises plus récentes.

Une des hypothèses sous-jacentes à ce travail doctoral est que l'optimisation de l'observance et des compétences d'autogestion des patients atteints de MM et traités par IMiDs (nous pouvons considérer que tous les patients reçoivent un IMiD au moins à une phase de leur maladie) se traduise par un bénéfice clinique pour eux mais ait également un impact économique positif pour eux et pour la société.



## **Chapitre 2 : Généralités sur l'observance et sur les compétences d'autogestion des traitements**

## 1. Définitions

### 1.1. *Observance ou compliance (en anglais)*

Les définitions liées à l'observance ou à l'adhésion thérapeutique sont nombreuses et ont considérablement évolué lors des précédentes décennies. Il existe donc un risque de confusion entre les différents termes utilisés dans la littérature scientifique, notamment du fait de certains anglicismes.

L'Académie Nationale de Pharmacie définit l'observance thérapeutique comme une : « Observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. Improprement désignée sous le nom de compliance. » L'observance peut être définie comme le pourcentage de conformité à la prescription<sup>30</sup>. L'observance est la partie mesurable du comportement du patient à suivre la stratégie thérapeutique indiquée.

Lamouroux *et al.* définissent l'observance thérapeutique de la façon suivante « Il s'agit de l'ensemble des comportements de santé qui sont observés par le patient. Utiliser ce terme renvoie à une prise de conscience du caractère dynamique de ce comportement »<sup>31</sup>. Comme le souligne Spire *et al.* dans leur article, l'observance est un phénomène dynamique au cours du temps, c'est-à-dire éventuellement variable en fonction de différents facteurs qui peuvent être individuels ou environnementaux<sup>32</sup>. Nous pouvons citer comme exemples issus de cet article, l'évolution de la consommation en tabac et alcool, l'évolution observée en terme de dépression, ou encore la survenue d'effets indésirables liés à la thérapeutique (antirétroviraux).

Plusieurs modèles ont été développés illustrant le principe de dynamisme de l'observance. Nous pouvons citer celui de Gearing *et al.* en six étapes dans le domaine de la psychiatrie (cf. Figure 4 ci-dessous)<sup>33</sup> ou celui de Vrijens *et al.* en trois étapes (cf. Figure 5 ci-dessous)<sup>34</sup>. Dans ce dernier modèle, nous retrouvons la notion de persistance qui sera évoquée par la suite.

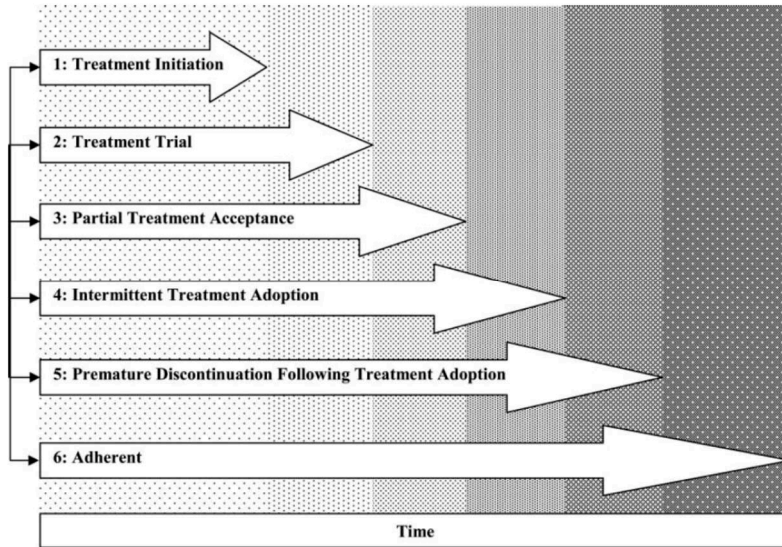
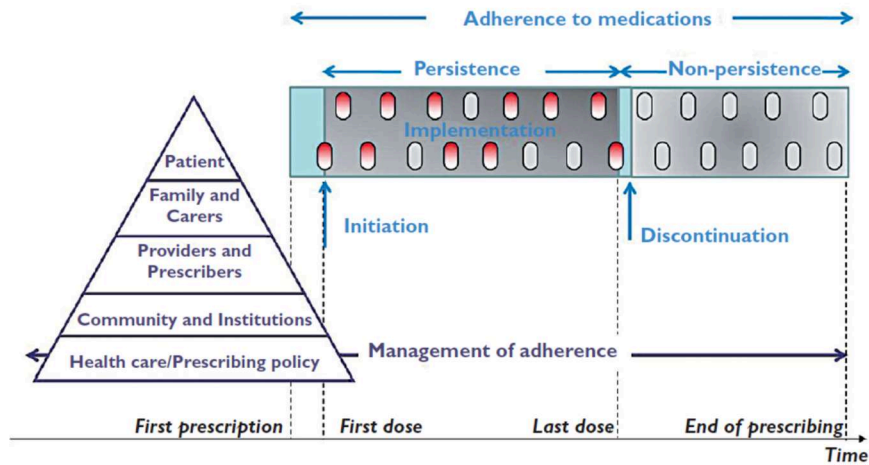


Figure 1 Dynamic adherence model: A continuum of adherence decisions.

Figure 4 : Modèle de l'observance selon Gearing et al.<sup>33</sup>



**Figure 4**

Illustration of the process of adherence to medication (light blue) and the process of management of adherence (dark blue)

Figure 5 : Modèle de Vrijens et al.<sup>34</sup>

## 1.2. Compliance

La compliance est un terme anglo-saxon qui correspond au comportement de réponse à une contrainte. Son utilisation implique la notion d'obéir à une « ordonnance », ou un « ordre » du médecin ou d'un autre professionnel de santé<sup>30</sup>.

### **1.3. Adhésion ou adherence (en anglais)**

L'adhésion (ou « *adherence* » en anglais) correspond à l'acceptation plus ou moins exprimée du patient à la stratégie de prise en charge qui lui est proposée<sup>30</sup>. L'adhésion thérapeutique est définie par Lamouroux *et al.* de la façon suivante : « C'est la dimension attitudinale de l'observance thérapeutique. Elle renvoie aux facteurs pouvant intervenir sur le comportement d'observance. » L'adhésion thérapeutique renvoie à une volonté et à une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie, alors que la compliance renvoie à la conformité thérapeutique<sup>31</sup>. Allenet *et al.* considèrent que l'adhésion médicamenteuse doit être envisagée comme un indicateur d'adaptabilité aux contraintes liées au traitement et à la maladie<sup>35</sup>. Le diagnostic de la maladie ainsi que l'initiation des traitements étant vécu comme un élément fondamental qui impacte fortement la vie du patient. Les professionnels de santé vont devoir identifier les difficultés propres à chaque patient, pour permettre un accompagnement le plus adapté possible.

### **1.4. Persistance ou persistence (en anglais)**

Un groupe de travail de la société européenne *European Society for Patient Adherence, compliance and persistence* (ESPACOMP) a défini dans les recommandations « Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) » le terme *adherence* comme « le processus par lequel les patients prennent leurs médicaments tels qu'ils sont prescrits » (« *the process by which patients take their medications as prescribed* »). Trois phases successives sont décrites : la phase d'initiation, la phase d'implémentation, et l'arrêt de traitement (permettant l'évaluation de la persistance)<sup>34,36,37</sup>. La persistance est la notion de mesure de l'adhésion dans le temps. C'est la durée entre l'initiation de traitement et la dernière prise de traitement (c'est-à-dire celle qui précède immédiatement l'arrêt de traitement)<sup>34</sup>.

### **1.5. Autonomisation ou empowerment (en anglais)**

Dans le domaine de la Santé, la charte d'Ottawa introduit en 1986 l'*empowerment* en relation avec la promotion de la santé<sup>38</sup>. L'OMS définit l'*empowerment* comme : « L'autonomisation est un processus par lequel les personnes acquièrent un plus grand contrôle sur les décisions et les actions affectant leur santé. » (« *Empowerment is a process through which people gain greater control over decisions and actions affecting their health* »)<sup>39</sup>.

En 2019, Kaiser *et al.* ont utilisé la méthode Delphi pour définir l'*empowerment* dans le domaine de la santé (*health-related empowerment*). Cette définition figure dans le tableau ci-dessous (cf. Figure

6). Cette définition en neuf items est beaucoup plus développée que la définition de l'OMS précédemment citée. Elle introduit les notions de littératie en santé, de confiance en soi, d'autogestion, et de compétences d'adaptation des patients. Elle précise également la nécessité d'un accord mutuel entre les patients et les intervenants (soignants) pour initier cette démarche.

**Table 2** Final understanding of health related empowerment

- 
- (1) Empowered individuals are able to and motivated for taking action(s) in daily life to the extent that they wish to do so, to improve their health and well-being.
  - (2) A necessary prerequisite is that they are health literate, i.e. have the knowledge and competencies to manage their health and well-being,
  - (3) they are self-aware and can choose to be involved in the co-management of their health,
  - (4) and able to adjust their health-related behavior if meaningful for them.
  - (5) Health-related empowerment interventions aim to equip individuals and their caregivers whenever appropriate with the capacity to collaborate in decisions related to the condition to the extent that they wish and are able to do so;
  - (6) to enable co-management of the condition; through mutual agreement between the individuals and their formal and informal caregivers;
  - (7) and to develop the individual's confidence and coping skills,
  - (8) enabling them to manage the physical, emotional and social impacts of their condition that affects their everyday life.
  - (9) Empowering interventions foster the development of health literacy among staff and the people that they serve.
- 

Figure 6 : Définition de l'empowerment dans le domaine de la santé d'après Kaiser et al. <sup>38</sup>

### Autonomisation et observance

L'autonomisation des patients peut être associée à une meilleure observance médicamenteuse ou non. Hernandez-Tejada *et al.* décrivent une corrélation entre l'*empowerment* et l'observance médicamenteuse ( $p < 0,003$ ) chez 378 patients atteints de diabète de type 2 aux Etats-Unis<sup>40</sup>. Dans cette étude l'observance était évaluée grâce au questionnaire de Morisky et l'*empowerment* était mesuré par une échelle composée de huit items (*The Diabetes Empowerment Scale - Short Form* ou DES-SF<sup>41</sup>). De manière assez surprenante, Prigge *et al.* décrivent d'une part que la participation de 1622 patients atteints de maladies considérées comme chroniques par les auteurs (cancer du sein, SIDA, diabète, obésité), à la prise de décision réduit l'observance médicamenteuse ( $p < 0,05$ ), mais que d'autre part la

capacité de recherche d'information et le développement des connaissances des 1622 patients améliore l'observance médicamenteuse ( $p < 0.01$ )<sup>42</sup>.

### **1.6. Auto-efficacité ou self-efficacy (en anglais)**

La théorie sociale cognitive émise par Albert Bandura est basée sur la notion d'interaction, entre les personnes, leurs comportements et leur environnement. Elle est à l'initiative de la notion de sentiment d'efficacité personnelle ou auto-efficacité<sup>43-45</sup>. L'auto-efficacité fait référence aux convictions d'une personne en sa capacité à organiser et exécuter les actions nécessaires pour atteindre des résultats donnés.

### **Locus de contrôle en santé ou health locus of control (en anglais), auto-efficacité et observance**

Dans leur revue de la littérature (154 articles, 1967-2017), Náfrádi *et al.* décrivent le fait qu'un niveau élevé d'auto-efficacité et un locus de contrôle interne favorisent l'observance médicamenteuse<sup>46</sup>. Le locus de contrôle interne en santé signifie que le sentiment de contrôle de l'individu par rapport à sa santé est directement lié à ses propres actions<sup>46,47</sup>.

### **1.7. Littératie en santé ou health literacy (en anglais)**

D'après Sørensen *et al.* « La littératie en santé ... représente les connaissances, la motivation et les compétences permettant d'accéder, comprendre, évaluer et appliquer de l'information dans le domaine de la santé ; pour ensuite se forger un jugement et prendre des décisions en termes de soins de santé, de prévention et de promotion de la santé, dans le but de maintenir et promouvoir sa qualité de vie tout au long de son existence. » traduction de « *Health literacy is linked to literacy and entails people's knowledge, motivation and competences to access, understand, appraise, and apply health information in order to make judgments and take decisions in everyday life concerning healthcare, disease prevention and health promotion to maintain or improve quality of life during the life course.* »<sup>48</sup>. L'observance médicamenteuse peut être décrite comme une des dimensions de la littératie en santé<sup>49,50</sup>.

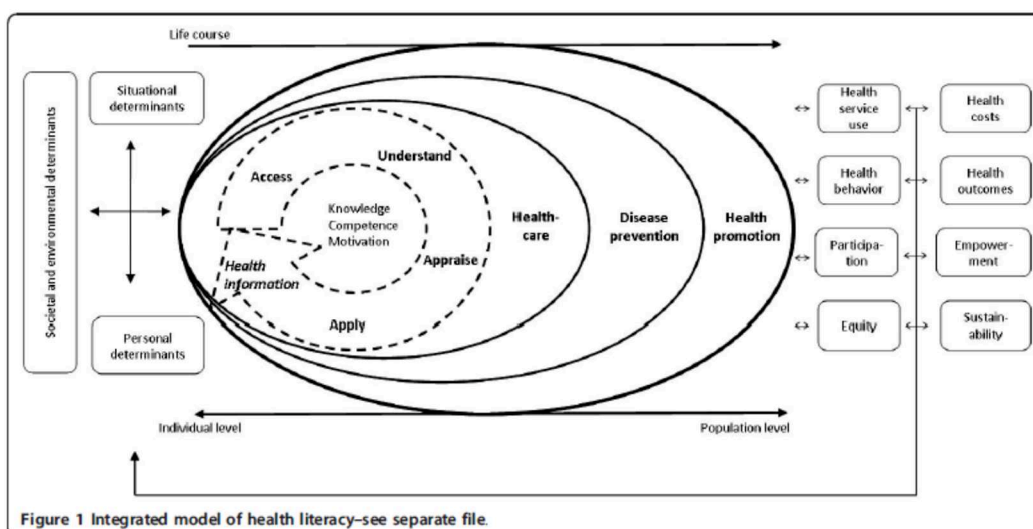


Figure 7 : Modèle de la littératie en santé d'après Sørensen et al.<sup>48</sup>

### Littératie en santé et observance

Tout type de pathologies confondues, plusieurs travaux ont évalué la potentielle relation entre littératie et observance. Les méthodologies et les résultats observés sont hétérogènes, et nous pouvons constater que les méthodes et les outils utilisés pour mesurer l'observance sont très peu standardisés.

Dans la méta-analyse publiée par Zhang *et al.* en 2014 incluant 35 articles sélectionnés entre 1966 et 2013, les auteurs concluent à une faible relation entre littératie et observance<sup>51</sup>. Les pathologies rapportées dans ces études étaient principalement : SIDA, maladies cardiovasculaires, diabète et glaucome. Au total, 15 études décrivaient une relation positive et statistiquement significative entre littératie en santé et observance, 11 études une relation positive mais non statistiquement significative, 2 études une relation négative et statistiquement significative, et 8 études une relation négative mais non statistiquement significative. De plus une de ces études montrait des résultats contradictoires en fonction du type d'inobservance (intentionnelle *versus* non intentionnelle).

Pour autre exemple nous pouvons citer ici trois études, publiées en 2019<sup>52-54</sup> : Shi *et al.* ont évalué la relation entre le niveau de littératie de 420 patients chinois atteints d'hypertension artérielle et leur observance. Les domaines concernant l'attitude (OR 2,17 IC 95 % 1,75-2,71) et le comportement (OR 1,14 IC 95 % 1,00-1,29) sont des facteurs prédictifs d'une meilleure observance médicamenteuse<sup>53</sup>. La mesure de l'observance était réalisée grâce à la version chinoise du questionnaire MMAS-8 (C-MMAS-8). Ueno *et al.* ont décrit que la littératie en santé avait une influence positive sur l'observance médicamenteuse chez 148 patients japonais atteints de diabète de type 2<sup>54</sup>. Une échelle de mesure de

l'observance développée par Ueno était utilisée dans cette étude. Reading *et al.* ont pu observer qu'un niveau de littératie inadéquate était associé à un faible taux d'observance ( $p < 0,001$ ) chez 12 159 patients suivis pour fibrillation atriale aux Etats Unis<sup>52</sup>. L'observance était mesurée à l'aide de trois questions adaptées de l'étude CARDIA précédemment publiée<sup>55</sup>.

**Dans le domaine spécifique de la cancérologie**, très peu d'études sur l'évaluation de la relation entre littératie en santé et observance médicamenteuse ont été publiées à ce jour. Keim-Malpass *et al.* n'ont pas montré de relation entre littératie et observance chez 136 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant initié un traitement par hormonothérapie deux ans auparavant ( $p = 0,645$ )<sup>56</sup>. Dans cette étude américaine, l'évaluation de l'observance a été réalisée grâce à la revue des dossiers médicaux des patientes et notamment à l'aide des observations tracées lors de leurs consultations avec l'oncologue. Salgado *et al.* n'ont pas retrouvé de relation entre le niveau de littératie et l'observance chez 125 patients américains recevant un traitement par chimiothérapie orale ( $p = 0,387$ )<sup>57</sup>. Il peut être mentionné que l'observance était mesurée uniquement sur l'évaluation faite à une question (estimation de l'observance par le patient sur les quatre dernières semaines de traitement) ce qui en rend le résultat très discutable.

### **1.8. Capacités/compétences d'autogestion ou *self-management* (en anglais)**

La définition de la participation en matière de promotion de la santé peut être décrite ainsi<sup>58</sup>: c'est un « processus social où un groupe d'individus va prendre part : 1) à l'identification de ses besoins, 2) aux processus décisionnels et 3) à l'établissement des mécanismes pour répondre à ses besoins ». Dans le cadre de la promotion de la santé, la notion de participation pour un patient implique une notion « d'engagement, de conception active au sein du groupe, fondée sur l'acte de participation en lui-même »<sup>59</sup>. Les domaines dans lesquels les patients peuvent développer leurs capacités/compétences d'autogestion sont nombreux. La gestion des prises de médicaments et de leurs effets indésirables est un des domaines développé dans notre travail doctoral.



## 2. Mesurer l'observance

### 2.1. Méthodes directes et indirectes

Différentes méthodes de mesures de l'observance sont décrites et utilisées. Celles-ci sont soit directes soit indirectes. Chaque méthode présente des avantages et des limites. Ces méthodes sont nombreuses et toutes ne sont pas validées. De plus, celles qui sont validées le sont bien souvent dans une population particulière (pays, maladie ou traitement particulier). Il est admis qu'il n'existe pas de *gold standard* pour la mesure de l'observance, mais que le fait d'utiliser plusieurs méthodes en parallèle permettrait d'améliorer cette mesure<sup>60</sup>. Effectivement ces différentes méthodes explorent des dimensions complémentaires du comportement des patients vis-à-vis de cette notion d'adhésion médicamenteuse et donc d'observance. Nous décrivons ci-dessous les différents types de mesure de l'observance en détaillant plus particulièrement les questionnaires et le *Medication Possession Ratio* qui sont deux méthodes fréquemment utilisées<sup>5</sup>.

### 2.2. Méthodes indirectes

**Les méthodes indirectes** regroupent : les questionnaires, les mesures de « possession médicamenteuse », les mesures de consommation médicamenteuse par décompte des unités de traitement non utilisées par les patients, l'avis extérieur d'un personnel soignant ou d'un aidant<sup>30,35</sup>.

#### 2.2.1. Les questionnaires

Il convient de distinguer les auto-questionnaires, qui sont complétés directement par le patient lui-même des questionnaires nécessitant la participation d'une ou plusieurs personnes pour lire le questionnaire et/ou noter les réponses des patients. Ces questionnaires peuvent donner lieu au calcul d'un score, avec éventuellement la notion de seuil permettant de déterminer un « niveau d'observance » et parfois de distinguer des patients « bon observants », « moyennement observants » ou « mauvais observants ».

Il existe de nombreux questionnaires de mesure de l'observance décrits dans la littérature<sup>61</sup> : le MMAS-4 et le MMAS-8 de Morisky *et al.*<sup>62,63</sup>, celui de Girerd *et al.*<sup>64</sup>, le MARS (*Medication Adherence Rating Scale*) de Thompson *et al.*<sup>65</sup>, le questionnaire de Daouphars *et al.*<sup>66</sup>. Nguyen *et al.* décrivent 43 échelles de mesures de l'adhésion médicamenteuse dans leur revue de la littérature (1981-2012)<sup>61</sup>, ce qui reflète la diversité de ces outils de mesure. Le questionnaire de Girerd *et al.* est notamment proposé par l'Assurance Maladie dans l'évaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux en France.

La majorité des questionnaires sont d'origine anglo-saxonne. Ils ne sont donc pas toujours traduits et validés en français. Cette validation n'est réalisée que pour certaines pathologies également. Moon *et al.* ont réalisé une revue de la littérature en 2017 pour évaluer la fiabilité et la validité du MMAS-8<sup>67</sup>. Leur travail est réalisé sur la période allant de 2008 à fin 2015. Ils ont analysé 28 travaux correspondants à leurs critères de sélection. Ceux-ci concernaient plusieurs pathologies différentes (majoritairement hypertension artérielle, diabète de type 2, ostéoporose, pathologies thromboemboliques). Moon *et al.* concluaient que le MMAS-8 est fiable et validé dans quelques pathologies comme le diabète de type 2, mais suggèrent que la valeur seuil de 6 initialement développée mériterait d'être réévaluée. En fonction des items abordés, les questionnaires peuvent évaluer les comportements de prise des médicaments, les freins à l'observance, les croyances liées à l'observance, ou plusieurs de ces éléments. Dans l'étude de Nguyen *et al.* 30 des 43 échelles décrites investiguent les comportements de prise des médicaments (soit 70 %)<sup>61</sup>.

**Les Patient-Reported Outcomes Measures (PROM)** sont des outils de mesure utilisés dans le suivi des symptômes ou des effets indésirables. Ceux-ci impliquent une mesure directe par le patient lui-même, sans interprétation par une tierce personne<sup>68</sup>. Ils ont été initialement utilisés dans les essais cliniques, mais sont de plus en plus développés en pratique clinique, et notamment dans le domaine de la cancérologie. Ils peuvent comporter une partie relative à l'observance médicamenteuse<sup>69</sup>. Le PROM développé dans l'étude de Nachar *et al.* évaluait le poids de l'expérience des symptômes, la capacité d'autogestion des effets indésirables et l'observance vis-à-vis de chimiothérapies orales (capecitabine (53 %), temozolomide (26 %), erlotinib (14 %), palbociclib (5 %), et ibrutinib (2 %)) chez 57 patients aux Etats-Unis<sup>69</sup>.

### **2.2.2. Les mesures de « possession médicamenteuse »**

Les mesures de « possession médicamenteuse » consistent en l'évaluation de la quantité de médicaments réellement obtenus (délivrés) par rapport à la quantité théorique (prescrite). Ce type de mesures nécessite un accès aux données de prescription et de dispensation, les plus exhaustives possibles. Plusieurs indicateurs sont définis et utilisés, mais à ce jour l'hétérogénéité des pratiques et le manque de précision dans les méthodes de calcul persistent<sup>70</sup>. Une revue de la littérature a été réalisée sur la période allant de 1990 à 2006 par Hess *et al.* recensant 11 méthodes de mesure de l'observance différentes, basées sur les données de dispensation des médicaments (ou *refill adherence measures*)<sup>71</sup>. Celles-ci sont énumérées ci-dessous.

1. Continuous Measure of Medication Acquisition (CMA)
2. Continuous Multiple Interval Measure of Oversupply (CMOS)
3. Medication Possession Ratio (MPR)
4. Medication Refill Adherence (MRA)
5. Continuous Measure of Medication Gaps (CMG)
6. Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition (CSA)
7. Proportion of Days Covered (PDC)
8. Refill Compliance Rate (RCR)
9. Medication Possession Ratio, modified (MPRm)
10. Dates Between Fills Adherence Rate (DBR)
11. Compliance Rate (CR)

Figure 8 : Différentes méthodes de mesure de l'observance basées sur des données de dispensation des médicaments d'après Hess et al.<sup>71</sup>

Measure	Formula	Value	Result (Standard Deviation)
CMA <sup>17</sup>	cumulative days' supply of medication obtained/total days to next fill or to end of observation period	adherence value for cumulative time period	0.635 (0.29)
CMG <sup>17</sup>	total days of treatment gaps/total days to next fill or end of observation period	nonadherence value for cumulative period, winsorized at zero	0.370 (0.28)
CMOS <sup>13</sup>	total days of treatment gaps (+) or surplus <sup>a</sup> (-)/total days in observation period	nonadherence value for cumulative period, allowing for surplus	0.365 (0.29)
CR <sup>24</sup>	(total days supplied – last days' supply)/(last claim date – first claim date) × 100	adherence value for period between fills	84.4% (0.22) <sup>b</sup>
CSA <sup>17</sup>	days' supply obtained at beginning of interval/days in interval	adherence value for interval of study participation	1.097 (1.73)
DBR <sup>22</sup>	$1 - \frac{[(\text{last claim date} - \text{first claim date}) - \text{total days' supply}]}{(\text{last claim date} - \text{first claim date})} \times 100$	overall adherence percentage	104.8% (38.6)
MPR <sup>16</sup>	days' supply: days in period	ratio of medication available	0.635:1 (0.29)
MPRm <sup>26</sup>	$[\text{total days supplied}/(\text{last claim date} - \text{first claim date} + \text{last days' supply})] \times 100$	adherence percentage, adjusted to include final refill period	86.6% (16.6)
MRA <sup>23</sup>	(total days' supply/total number of days evaluated) × 100	overall adherence percentage	63.5% (29.1)
PDC <sup>27</sup>	(total days supply/total number of days evaluated) × 100%, capped at 1.0 <sup>a</sup>	percentage of days with medication available	63.0% (28.3)
RCR <sup>25</sup>	$[(\text{sum of quantity dispensed over interval}/\text{quantity to be taken per day}) \times 100]/\text{number of days in interval between first and last refill}$	overall adherence percentage	104.8% (38.6)

CMA = Continuous Measure of Medication Acquisition; CMG = Continuous Measure of Medication Gaps; CMOS = Continuous Multiple Interval Measure of Oversupply; CR = Compliance Ratio; CSA = Continuous, Single Interval Measure of Medication Acquisition; DBR = Days Between Fills Adherence Rate; MPR = Medication Possession Ratio; MPRm = Medication Possession Ratio, modified; MRA = Medication Refill Adherence; PDC = Proportion of Days Covered; RCR = Refill Compliance Rate.

<sup>a</sup>Surplus due to early refill or overfill, resulting in excess medication for the time period evaluated.

<sup>b</sup>Single refills accounted for 12 records that were not included in this analysis.

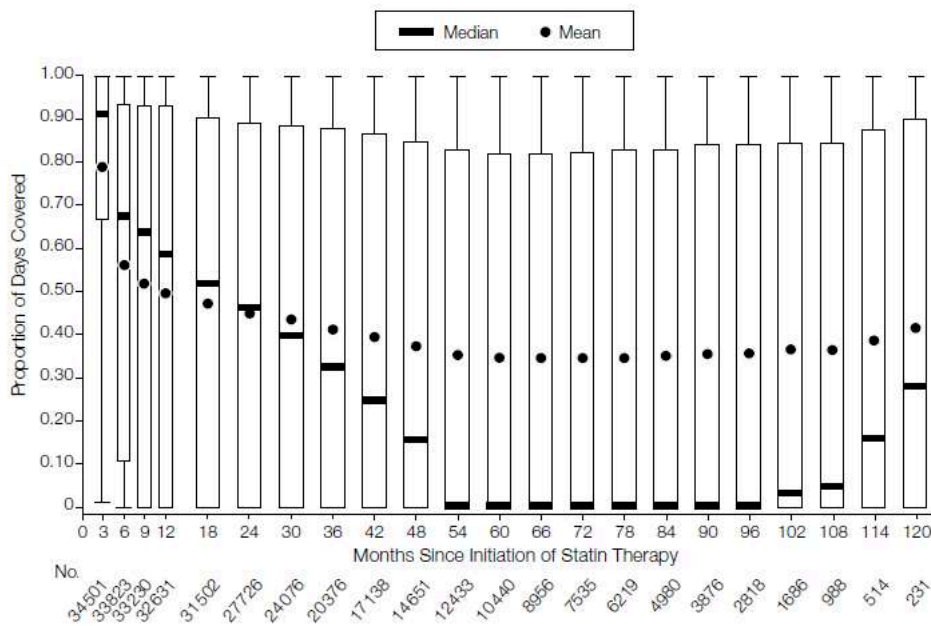
Figure 9 : Définitions de chaque méthode d'après Hess et al. <sup>71</sup>

Le **MPR** ou **Medication Possession Ratio** est le plus utilisé dans la littérature<sup>5</sup>. Il s'agit d'un ratio entre le nombre de jours de traitement dispensés et un intervalle de temps. Celui-ci est calculé entre le jour de la première dispensation et le jour de la dernière dispensation plus le temps couvert par cette dernière dispensation (MPRm)<sup>71</sup>. La valeur cible est donc de 100 %. Un MPR inférieur à 100 % signifie la présence de jours où il manquera des traitements au patient. A l'inverse un MPR supérieur à 100 % reflète un patient pour lequel il y a des jours où il aura trop de traitement. Cette mesure de l'observance permet également d'aborder la problématique du « sur stockage » des traitements par les patients. Le « MPR fixé » (*Fixed MPR* ou FMPR) conserve un dénominateur constant, tandis que le « MPR variable » (*Variable MPR* ou VMPR) ajuste le dénominateur en fonction de la dernière dispensation. Le MPRm défini par Hess *et al.* correspondrait donc à un VMPR.

Sperber *et al.* qualifient le MPR d'ubiquitaire mais précisent également qu'il existe de nombreuses définitions différentes de calcul et aucun consensus<sup>72</sup>. En modélisant les résultats obtenus sur une cohorte composée de 25 724 patients, ils suggèrent l'utilisation du MPR comme une tendance et proposent le calcul d'un intervalle (avec une limite minimum et maximum), par opposition à un calcul de MPR dit statique comme il est classiquement décrit. Dans leur étude, Sperber *et al.* ont défini un VMPR modifié (VMPRm), qui peut être considéré comme la limite haute de l'intervalle. Le FMPR étant quant à lui proposé comme la limite basse de l'intervalle défini par les auteurs.

Le **PDC** ou **Proportion of Days Covered** est également un ratio entre le nombre de jours où le patient a son traitement (il est « couvert ») par rapport à l'intervalle de temps étudié<sup>73</sup>. Le PDC maximum est quant à lui fixé à 100 %. Contrairement au MPR, le calcul d'un PDC pour plusieurs médicaments est possible. En effet pour évaluer l'observance d'un patient ayant plusieurs médicaments avec le MPR, il convient de calculer le MPR pour chaque médicament puis faire ensuite une moyenne des MPR observés. Benner *et al.* ont utilisé cet outil de mesure de l'observance dans une étude rétrospective menée sur 10 ans (dans les années 1990) chez 34 501 patients traités par statines aux Etats Unis<sup>73</sup>. Ils ont pu observer une diminution de l'observance progressive, plus particulièrement dans les 6 premiers mois après l'initiation de traitement.

**Figure 1.** Mean, Median, and Interquartile Range of the Proportion of Days Covered (PDC) by Statin for Each Interval



Boxes represent the interquartile range; vertical whiskers extend to the maximum and minimum observation for each interval. No. is the number of subjects evaluated at each interval. Median PDC was 0 from months 54 through 96.

*Figure 10 : Résultats de l'étude de Benner et al.<sup>73</sup>*

### Détermination d'un seuil

Le plus souvent, un seuil est déterminé pour distinguer les patients « non observants » des patients « observants ». En ce qui concerne les mesures telles que le MPR ou le PDC, le seuil généralement utilisé est de 80 % ou de 90 %<sup>74</sup>. Ce seuil varie en fonction des pathologies et éventuellement du degré d'exigence fixé par l'utilisateur. Cette dichotomisation est de plus en plus contestée du fait du caractère dynamique de l'observance comme précédemment décrit. En effet, l'utilisation de seuils ne permet pas d'identifier le manque de persistance des patients non observants<sup>75</sup>.

### Mesure statique ou dynamique

Plusieurs auteurs tentent de modéliser de nouvelles méthodes de calcul pour évaluer l'observance à partir des données de dispensation. Sperber *et al.* utilisent donc un MPR sous forme d'intervalle<sup>72</sup>, tandis que Allemann *et al.* tentent de modéliser des trajectoires d'observance<sup>75</sup>. Les

modèles basés sur les groupes de trajectoires (*Group-Based Trajectory Modeling* ou GBTM) supposent que la population est composée de différents groupes définis par leurs trajectoires développementales<sup>76</sup>. La notion de trajectoires de groupes identifie des groupes d'individus qui suivent des trajectoires similaires sur un critère au cours du temps<sup>76</sup>. Allemann *et al.* ont réalisé une simulation en sélectionnant des groupes avec des profils d'observance longitudinaux distincts et en évaluant la précision de la classification obtenue pour deux scénarios différents<sup>75</sup>.

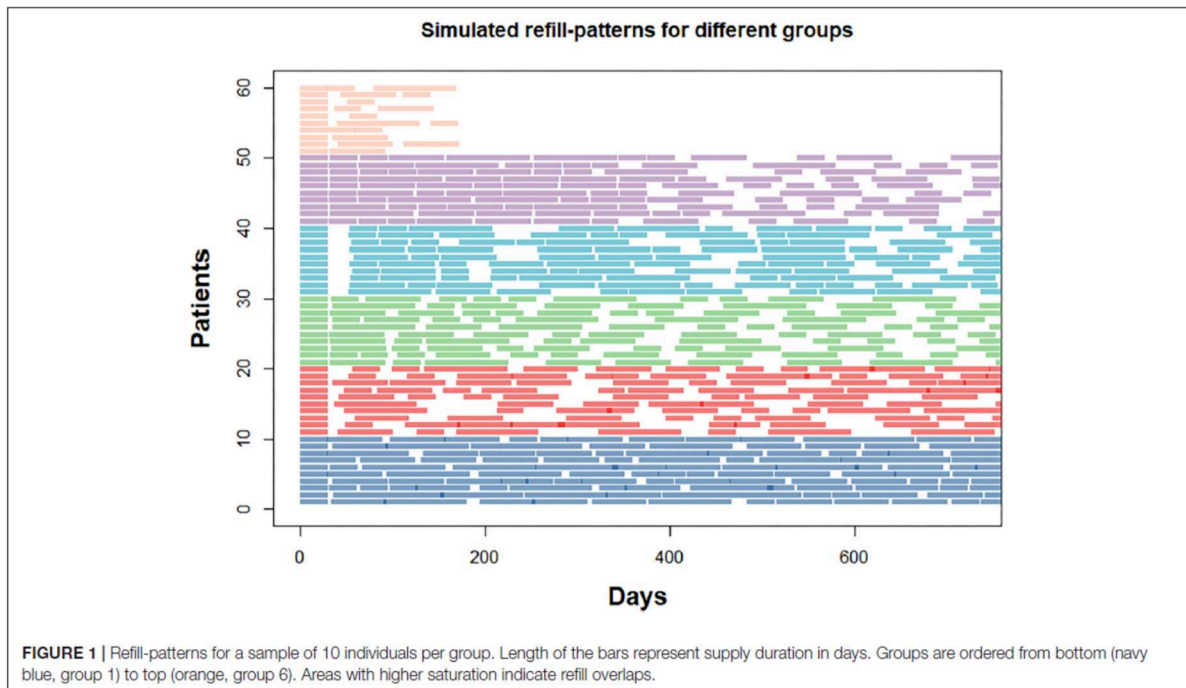


Figure 11 : Modélisation des comportements d'observance d'après Allemann *et al.*<sup>75</sup>

Sur la figure ci-dessus, le groupe 1 (en bleu foncé) représente des patients « hautement observants » ; le groupe 2 (en rouge), des patients avec une « observance irrégulière » ; le groupe 3 (en vert), des patients avec une « inobservance progressive » ; le groupe 4 (en bleu clair), des patients avec une « inobservance intermittente » ; le groupe 5 (en violet), des patients initialement observants puis progressivement inobservants ; et enfin le groupe 6 (en orange), des patients inobservants très rapidement après le début du traitement. Parmi les deux scénarios testés, l'un considérait les prises de médicament comme systématiques après leur dispensation jusqu'à ce que le patient n'ait plus de médicament (LCMA1), tandis que l'autre considérait que l'administration était répartie uniformément entre les dispensations (LCMA2). Allemann *et al.* concluent que l'hypothèse de travail LCMA2 est la plus appropriée, et recommandent de considérer cette hypothèse pour l'utilisation de modèles basés sur les groupes de trajectoires pour l'évaluation de l'observance. De plus, ils conseillent également de

ne pas utiliser de dichotomisation selon un seuil, et d'explorer les paramètres optimaux en ce qui concerne les « fenêtres glissantes ».

Les modèles basés sur les groupes de trajectoires peuvent aussi être utilisés en recherche clinique pour permettre la répartition des patients lors de la randomisation. Prenons l'exemple de l'étude d'Abughosh *et al.* : les auteurs ont évalué l'impact d'une intervention pharmaceutique téléphonique (du type entretien motivationnel) sur l'observance de patients américains traités par statines<sup>77</sup>. Dans cette étude, l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement par statine était évaluée par la mesure du PDC sur une période d'un an. Les patients étaient ensuite répartis selon leur profil dans l'un des quatre groupes de trajectoires suivants : patient observant, patient avec une observance rapidement déclinante (ou un arrêt de traitement), patient avec une observance progressivement déclinante et patient avec des « trous » dans son observance. Les patients appartenant aux groupes « non observants » étaient ensuite randomisés dans le bras intervention ou non intervention. Au total 406 patients ont été analysés et les patients ayant bénéficié de l'intervention étaient significativement plus observants ( $p < 0,001$ ). Ces quatre groupes de trajectoires avaient été identifiés par Vadhariya *et al.*<sup>78</sup>. Dans cette étude, la méthode de calcul de l'observance selon le calcul du PDC a été utilisée, sur une période d'un an. Plusieurs facteurs prédictifs de l'appartenance à un de ces groupes ont été identifiés telle que le fait d'être une femme ou encore le fait d'avoir une nouvelle prescription par statine par exemple, qui étaient associés à chacun des groupes de « mauvaise observance ».

**Dans le domaine de la cancérologie**, nous pouvons citer le travail de Daniels *et al.* qui ont également utilisé les modèles basés sur les groupes de trajectoires pour regrouper des patientes australiennes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positives<sup>79</sup>. Ce travail avait pour objectif d'évaluer l'adhésion aux stratégies thérapeutiques nationales. Trois groupes ont été identifiés caractérisant des trajectoires distinctes d'exposition au trastuzumab (arrêt de traitement dans les 12 mois après l'initiation, arrêt de traitement entre 12 et 24 mois après l'initiation, et traitement jusqu'au décès ou sur les 36 mois de la période d'étude). Plusieurs sous-groupes ont également été décrits notamment en fonction de l'exposition des patientes aux autres thérapeutiques anticancéreuses.

### **2.2.3. Les mesures de consommation médicamenteuse par décompte des unités de traitement non utilisées par les patients**

Cette méthode est celle la plus souvent utilisée dans les essais cliniques. Elle nécessite le retour des boîtes et blisters plein(e)s, vide(s) et/ou entamé(e)s par les patients lors de chaque visite. Ce type de mesure peut également être réalisé à l'aide d'outils connectés tels que les piluliers électroniques

par exemple qui permettent la transmission d'un signal à chaque ouverture du blister par exemple. Les MEMS® ou *Medication Event Monitoring System* sont des dispositifs qui permettent également la traçabilité de l'ouverture des flacons de médicaments largement utilisés dans les essais cliniques. Certains pays comme la Suisse utilisent ces dispositifs dans le suivi de l'observance en pratique clinique.

#### **2.2.4. L'avis extérieur d'un personnel soignant**

Bien que cette méthode semble relativement facile à recueillir, celle-ci comporte de nombreux biais et reste peu fiable<sup>35,80</sup>. Feiten *et al.* ont utilisé l'avis des médecins pour évaluer l'observance de 100 patients atteints de MM et traités par IMiDs. Celle-ci était évaluée à 98 %<sup>6</sup>. Prenons l'exemple d'une étude finlandaise publiée par Kekäle *et al.*<sup>81</sup> dont l'objectif de cette étude était d'évaluer l'observance chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). L'observance était mesurée par le questionnaire MMAS-8 et par l'avis des médecins. La comparaison entre les résultats observés avec ces deux méthodes de mesure a été réalisée. Au total, 120 patients ont été inclus, parmi lesquels 23 % étaient considérés comme observants avec le questionnaire, et 94 % selon l'avis des médecins interrogés (Kappa = -0.004).

Dans ce domaine, j'ai mené une étude comportant deux périodes successives en 2017 et en 2018 dans le service d'Oncopédiatrie du CHU de Dijon. L'objectif était l'évaluation de l'observance des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique traités par 6-mercaptopurine<sup>82,83</sup>. La méthodologie et les critères d'inclusion étaient strictement identiques pour les deux périodes. Deux périodes d'étude ont été nécessaires du fait de la rareté de la maladie. Deux méthodes ont été utilisées : un questionnaire (questionnaire de mesure de l'observance issu de celui de Girerd<sup>64</sup>) et l'avis du médecin. Au total 13 enfants ont été inclus : 6 en 2017 et 7 en 2018. Avec le questionnaire, un seul enfant était considéré comme « bon observant » (8 %), dix enfants étaient considérés comme « non observants mineurs » (77 %) et deux enfants comme « mauvais observants » (15 %). Selon l'avis des pédiatres, huit enfants étaient considérés comme « bon observants » (61 %), quatre enfants comme « non observants mineurs » (31 %) et un comme « mauvais observant » (8 %). Seulement cinq enfants sur treize (soit 38 %) avaient un résultat concordant entre la mesure avec le questionnaire et la mesure avec l'avis du médecin. Pour sept enfants (54 %), le médecin évaluait une meilleure observance que la mesure faite avec le questionnaire.



### **2.3. Les méthodes directes**

**Les méthodes directes** regroupent principalement les mesures biologiques et les mesures de marqueurs cliniques de l'observance<sup>30,35</sup>. Il est possible également d'utiliser l'observation directe de l'administration du médicament.

#### **2.3.1. Les mesures biologiques**

Elles regroupent les dosages sanguins ou plasmatiques des principes actifs et/ou de leurs métabolites. A noter qu'il faut distinguer ici les dosages réalisés uniquement dans l'intention de mesurer l'observance médicamenteuse de ceux utilisés pour un suivi thérapeutique et éventuellement une adaptation de posologie (exemple : médicaments à marge thérapeutique étroite). La notion de suivi thérapeutique pharmacologique est apparue dans les années 1970<sup>84</sup>. Nous pouvons citer pour exemple certains types de médicaments concernés par ces mesures : immunosuppresseurs, antipsychotiques, anticonvulsivants<sup>35</sup> et plus particulièrement dans le domaine de la cancérologie, nous pouvons citer les inhibiteurs des tyrosines kinases, le 5-fluorouracile et la 6-mercaptopurine<sup>84-86</sup>. Dans la LMC, Bouchet *et al.* préconisent la réalisation d'un suivi thérapeutique et pharmacologique des ITK dans les situations suivantes : réponse sous-optimale ou échec thérapeutique, effet secondaire important inhabituel, suspicion d'interaction médicamenteuse, et suspicion de mauvaise observance<sup>87</sup>. Selon Labarde *et al.*, le suivi thérapeutique et pharmacologique est inutile si l'effet clinique est rapidement observable (exemple : pour un antihypertenseur) ou si l'effet peut être évalué par une constante biologique (exemple : réalisation de l'INR pour les AVK)<sup>88</sup>.

#### **2.3.2. Les mesures de marqueurs cliniques de l'observance**

Nous pouvons citer comme exemples la mesure de la tension artérielle ou de l'hémoglobine glyquée. Ces dernières sont presque « indirectes » ou « secondaires » car en effet d'autres paramètres que l'observance (régime ou règles hygiéno-diététiques ou autres médicaments notamment) sont susceptibles d'avoir une influence sur ces marqueurs en dehors de toute prise du traitement. Il faut également noter que certains patients peuvent atteindre leurs cibles thérapeutiques en ne prenant leur traitement médicamenteux qu'un jour sur deux pour de nombreuses raisons (*i.e.* régime alimentaire bien conduit).

### **3. Valeurs d'observance**

#### **3.1. Population générale**

L'observance pour les patients atteints de maladies chroniques est généralement estimée à 50 % par l'OMS<sup>89</sup>. Cette estimation est très clairement approximative du fait de l'hétérogénéité des mesures, des différences individuelles et des différences liées aux pathologies, comme expliqué précédemment. En 2019, une étude a été réalisée à la demande de la CNAM auprès de 1198 patients atteints de maladie chronique (dont 146 patients atteints de cancer)<sup>90</sup>. Un questionnaire a été proposé aux patients et parmi eux 81 % estimaient être observants à hauteur de 80-100 %. Les pathologies pour lesquelles le taux d'observance était le plus important étaient les maladies cardiovasculaires puis les cancers.

#### **3.2. Patients atteints de cancer**

Plusieurs revues de la littérature concernant l'évaluation de l'observance chez les patients atteints de cancer ont été réalisées<sup>5,91-93</sup>. L'étendue des résultats observés reflète la diversité des définitions et des méthodes de mesure de l'observance. Partridge *et al.* font état dans leur revue de la littérature (1980-2001 ; 12 articles inclus) de taux d'observance allant de 17 à 100 % pour des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie orale. A noter que cette revue de la littérature incluait également des enfants atteints de cancer (6 études avec des adultes et 6 études avec des enfants). De plus, les mesures d'observance pouvaient concerner les médicaments dits « annexes » « adjuvants » tels que l'allopurinol ou les corticoïdes<sup>93</sup>. Bassan *et al.* rapportent dans leur revue de la littérature (1990-2013 ; 21 articles inclus) des taux d'observance pouvant varier de 40 à 100 % pour des patients traités par chimiothérapie orale. La multiplicité des définitions de l'observance et des outils de mesure utilisés est encore une fois soulignée par les auteurs. A noter que les traitements symptomatiques, les hormonothérapies et les corticoïdes n'avaient pas été évalués<sup>91</sup>. Huang *et al.* évaluent dans leur revue de la littérature (2001-2014 ; 11 articles inclus) des taux d'observance pouvant varier de 23 à 100 % pour des patients traités par chimiothérapie orale. Un des critères de sélection était une observance auto-mesurée par un/des questionnaire(s). Le questionnaire le plus utilisé était le MMAS-8 ou une forme modifiée de celui-ci<sup>92</sup>. Greer *et al.* ont réalisé une revue de la littérature (2003-2015, 51 articles inclus pour la partie d'évaluation de l'observance). Les études concernaient des patients adultes traités par chimiothérapie orale et des taux d'observance variant entre 46 et 100 % étaient rapportés. Les auteurs précisent que parmi ces études, 32 concernent des patients atteints de cancer du sein ou de la prostate<sup>5</sup>.

En résumé, bien que les méthodes et les résultats des différentes études citées soient hétérogènes ou discutables, nous pouvons souligner que l'observance des patients traités par chimiothérapie orale est loin d'être optimale.

### **3.3. Patients atteints de myélome multiple**

Très peu de données existent dans la littérature à propos de l'observance mesurée chez les patients atteints de MM. Nous pouvons rappeler que cela s'explique par le fait que les traitements *per os* pour le MM sont relativement récents. Arber *et al.* ont évalué l'observance chez des patients atteints de MM et traités par cyclophosphamide, thalidomide et dexaméthasone en Angleterre. L'observance était évaluée par un auto-questionnaire. Sur 64 questionnaires retournés, le taux d'observance rapporté était de 92,2 %<sup>94</sup>. L'étude de Lee *et al.* a permis d'estimer l'observance de patients américains atteints de MM traités par thalidomide, lénalidomide, ou pomalidomide. L'observance était évaluée par le calcul du MPR, sur la base de données de dispensation entre janvier 2011 et décembre 2013. Six mille sept cent trente et un patients ont été inclus. Le MPR moyen était de 0,85 (0,83 pour le thalidomide, 0,85 pour le lénalidomide, 0,91 pour le pomalidomide)<sup>25</sup>. L'étude de Feiten *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'observance chez 100 patients allemands atteints de MM traités par IMiD. Les auteurs ont utilisé trois méthodes différentes pour mesurer l'observance : un questionnaire associant une évaluation de l'observance par le patient lui-même et par le médecin et un calcul issu de l'analyse rétrospective des prescriptions. Le score moyen d'observance était de 0,98 ± 0,05 selon l'avis des patients et de 0,98 ± 0,10 selon l'avis des médecins. En raison de données manquantes, le calcul de l'observance selon les données de prescription n'a pu être réalisé que pour 78 patients. Le taux d'observance calculé était de 99 %<sup>6</sup>.

J'ai mené en 2017 un travail visant à évaluer l'observance des patients traités par thalidomide en utilisant le MPR (Etude MPR-Thal). Pour cela, nous avons inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'au moins deux dispensations de thalidomide entre juillet 2015 et juillet 2016 traités pour un MM mais aussi pour d'autres pathologies. Au total, 51 patients ont été inclus parmi lesquels 40 (78 %) avaient un MM. Les autres indications étaient soit un lupus ou une maladie de Jessner-Kanof, soit une aphtose sévère ou maladie de Behçet, soit un granulome de Miescher. Nous avons observé un MPR moyen de 0,90 ± 0,16. Pour les patients atteints de MM, le MPR moyen était de 0,94 ± 0,13 tandis que pour les patients atteints d'une autre pathologie, le MPR moyen était de 0,77 ± 0,21. Si l'on considère la valeur seuil de 90 % en dessous de laquelle les patients sont considérés comme « non observants », 61 % des patients pouvaient être définis comme « observants ». Le pourcentage de patients

observants selon cette définition était significativement supérieur pour les patients atteints de MM par rapport à ceux atteints d'une autre pathologie (70 % *versus* 27 %,  $p=0,015$ )<sup>95</sup>.

En suivant une méthodologie similaire, nous avons réalisé une étude dans l'objectif d'évaluer l'observance de patients traités par lénalidomide en utilisant la mesure du MPR (Etude MPR-Rev). L'étude a été réalisée entre janvier et décembre 2017. Les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude précédemment décrite (MPR-Thal), excepté en ce qui concerne le médicament prescrit à savoir le lénalidomide. Au total, 172 patients ont été inclus dont 152 étaient suivis pour un MM (soit 88 %). Les autres pathologies retrouvées étaient les suivantes : lymphome malin non hodgkinien, syndrome myélodysplasique et lupus. Nous avons observé un MPR moyen de  $0,98 \pm 0,06$ , avec un MPR moyen égal à  $0,98 \pm 0,06$  pour les patients atteints de MM et  $0,99 \pm 0,07$  pour les autres pathologies. Le taux moyen de patients considérés comme « observants » ( $\text{MPR} \geq 0,9$ ) était égal à 94 % dans le groupe de patients atteints de MM et de 95 % pour les patients atteints d'une autre pathologie (différence non significative)<sup>96</sup>.

**En résumé, nous pouvons souligner que ces deux études, montrent à l'instar des quelques autres données internationales disponibles, de bons résultats en termes d'observance chez les patients atteints de MM.**

#### 4. Mesurer les compétences d'autogestion des traitements

Les compétences d'autogestion par les patients atteints de MM de leur traitement par IMiD reposent à la fois sur la notion de « savoir comment bien prendre son traitement » (en termes de moment de prise par exemple) mais aussi sur les connaissances et compétences concernant la conduite à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable par exemple.

A ce jour, seuls quelques questionnaires évaluant spécifiquement l'observance et les compétences d'autogestion des effets indésirables ont été validés chez des patients atteints de cancer<sup>97,98</sup>. Baudot *et al.* ont mis au point un questionnaire évaluant l'observance du traitement et le niveau de compétence des patients traités par capécitabine dans le cancer colorectal et le cancer du sein (sept questions, dont cinq cas simulés)<sup>97</sup>. Les items abordaient les modalités de prise, l'observance, la gestion des effets indésirables (syndrome main pied, nausées, vomissements, mucites, diarrhées, asthénie), et enfin l'anxiété du patient. Favier-Archinard *et al.* ont développé un guide standardisé en langue française pour optimiser l'observance du traitement chez les patients atteints de MM lors d'une consultation pharmaceutique<sup>98</sup>. Les patients étaient traités par les protocoles bortézomib – lénalidomide – dexaméthasone ou bortézomib – melphalan – prednisone. Le patient était vu en consultation pharmaceutique le premier jour des deux premiers cycles de traitement. Trois auto-questionnaires ont été utilisés : le questionnaire initial pour évaluer les connaissances des patients avant la première consultation pharmaceutique, le questionnaire suivant avait pour objectif d'évaluer les connaissances du patient à l'issue de la première consultation pharmaceutique, et le dernier questionnaire visait à évaluer les connaissances du patient au deuxième cycle avant la deuxième consultation pharmaceutique. Le questionnaire initial comportait 11 items, et les deux questionnaires suivants 15 items.

## 5. Résultats de l'évaluation des compétences d'autogestion des traitements

Très peu de résultats existent donc à ce jour concernant l'évaluation des compétences d'autogestion des traitements, notamment dans le domaine de la cancérologie. Voici les résultats observés lors des deux études citées dans le paragraphe précédent :

- dans l'étude de Baudot *et al.*<sup>97</sup>, chez les 67 patient(e)s interrogé(e)s lors de l'étape d'évaluation de la validité de construit, le score médian au questionnaire était de 76/120 (minimum 53/120 – maximum 96/120),

- dans l'étude de Favier-Archinard *et al.*<sup>98</sup>, les scores moyens obtenus par patient étaient de 78,9 ± 13,7 % avant la consultation et 96,1 ± 3,9 % après la consultation pharmaceutique (p=0,01).

L'étude de Watson *et al.* s'est intéressée au ressenti des patients vis-à-vis de leurs traitements et de leur maladie<sup>99</sup>. Cent soixante-dix patients adultes suivis pour un cancer hématologique dans un établissement australien ont répondu à l'ensemble des questionnaires. A la sortie de l'hôpital, 81 % des patients estimaient savoir qui appeler en cas de symptômes inquiétants, 79 % quels étaient les symptômes qui nécessitaient un appel immédiat à l'équipe de soins et 65 % d'entre eux comment gérer les symptômes et autres effets indésirables.

**En résumé, les compétences d'autogestion des traitements anticancéreux par les patients ne semblent pas optimales, mais l'étude de Favier-Archinard *et al.* est encourageante, suggérant l'impact positif d'une consultation pharmaceutique.**

## 6. Evaluation de l'impact

L'observance et les compétences d'autogestion des traitements par les patients peuvent avoir un impact clinique et économique.

### 6.1. Impact clinique

#### Observance

##### Impact d'une intervention sur l'observance

La mesure de l'observance est un moyen d'évaluer l'impact d'une intervention (appel téléphonique, entretien pharmaceutique par exemple) auprès des patients. Zerillo *et al.* décrivent des programmes d'intervention autour des chimiothérapies orales dans leur revue de la littérature (1995-2016 ; 16 articles sélectionnés). L'observance ou la persistance sont définies comme le critère de jugement principal dans 9 des 16 articles (56 %) <sup>100</sup>. Plusieurs des études citées montrent une augmentation de l'observance à la suite de l'intervention effectuée <sup>101 102</sup>. Par exemple, Ribed *et al.* ont montré que l'intervention d'un pharmacien chez 249 patients traités par chimiothérapie orale a permis une augmentation de l'observance de 20 % à 6 mois par rapport au groupe contrôle ( $p < 0,001$ ) <sup>103</sup>. Dans cette étude espagnole, l'intervention consistait en trois entretiens pharmaceutiques réalisés sur une période de six mois. Lors de ces entretiens, les auteurs décrivent l'utilisation de supports du type brochures d'information et *check list* (liste de vérification). La figure ci-dessous illustre l'évolution de l'observance à la fin du premier mois et à six mois entre les deux groupes.

Fig. 2 Percentage of adherent patients in the control and the intervention group during the follow-up

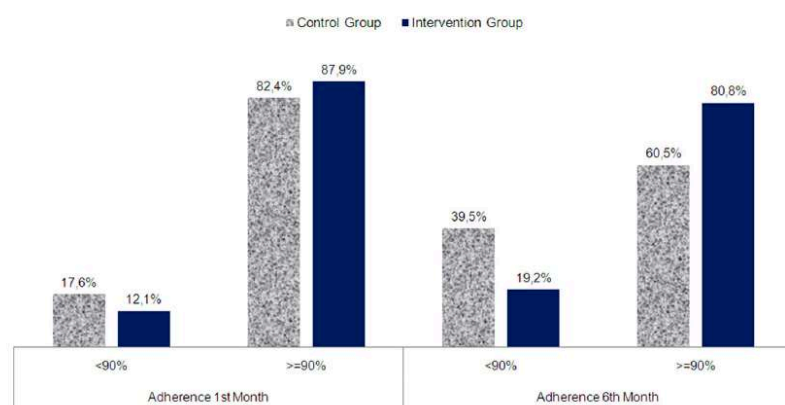


Figure 12 : Résultats de l'étude de Ribed *et al.* <sup>103</sup>

Leguelinel-Blache *et al.* ont montré que la réalisation d'une consultation pharmaceutique avant la sortie d'hospitalisation des patients améliorerait significativement leur observance (79,7 % versus 51,0

% ;  $p < 0,001$ )<sup>104</sup>. L'évaluation de l'observance a pu être réalisée pour 157 patients inclus dans la période observationnelle et 123 dans la période interventionnelle. Au cours de la période interventionnelle, 74 patients sur 123 (60 %) ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique de sortie d'hospitalisation. L'âge médian des patients était de 74 ans. Les patients étaient hospitalisés dans un service de maladies infectieuses ou dans un service de médecine polyvalente. Dans cette étude française, l'observance était mesurée à l'aide des informations de dispensation communiquées par le pharmacien d'officine, à la suite d'un appel téléphonique réalisé par le pharmacien clinicien hospitalier sept jours après la sortie d'hospitalisation.

#### *Impact de l'observance sur l'efficacité du traitement*

L'influence de l'observance sur l'efficacité des traitements a été étudiée dans différentes hémopathies malignes, telles que la leucémie myéloïde chronique ou la leucémie aigüe lymphoblastique par exemple. L'impact de l'observance sur l'efficacité des traitements a clairement été démontré dans la LMC<sup>105,106</sup>, notamment sur le critère de réponse moléculaire majeure chez des patients ayant une observance  $\leq 80$  % ( $p < 0,001$ )<sup>105</sup>. Marin *et al.* ont identifié l'observance comme facteur prédictif de la réponse moléculaire majeure et de la réponse moléculaire complète<sup>105</sup>. L'observance de l'imatinib était mesurée par des dispositifs MEMS® chez 87 patients britanniques dans cette étude.

Le traitement d'entretien de la leucémie aigüe lymphoblastique repose sur l'utilisation de 6-mercaptopurine par voie orale pendant deux ans. De Oliveira *et al.* ont mis en évidence une diminution de la survie sans progression chez les patients pour qui une interruption « appropriée » du traitement de moins de 2 % avait été observée ( $p = 0,0001$ ). Cette diminution a également été décrite pour les patients ayant un nombre médian de leucocytes  $> 3,5 \cdot 10^9/L$  ( $p = 0,03$ )<sup>107</sup>. Les auteurs considéraient que l'interruption « appropriée » du traitement et un taux de leucocyte bas reflétaient la toxicité du traitement et par conséquent son efficacité. De plus, Bhatia *et al.* ont montré que le risque de rechute est multiplié par 2,5 chez les patients ayant une observance inférieure à 95 % (IC 95 %, 1,8 - 11,6 ;  $p = 0,002$ )<sup>108</sup>. L'observance évaluée sur une période de six mois était significativement plus basse chez les patients qui avaient rechuté (88,2 %) par rapport à ceux en rémission complète (96,2 % ;  $p = 0,001$ ). L'observance était mesurée par un dispositif MEMS® chez 327 patients américains dans cette étude.

**A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour mis en évidence une relation entre « défaut d'observance/inobservance » des patients aux IMiDs et une perte d'efficacité mais nous faisons l'hypothèse que tel pourrait être le cas. Notre travail s'intéresse bien à l'évaluation de l'observance**



aux IMIDs chez des patients atteints de MM. Dans un premier temps, la recherche et l'évaluation des outils de mesure appropriés de l'observance semblent des étapes indispensables. Or en l'absence d'outils préalablement validés, la création et/ou la validation de ces outils sont les étapes prioritaires à mettre en œuvre.

### **Connaissances/compétences des patients**

L'étude de Wang *et al.* a évalué l'impact d'une intervention pharmaceutique sur les connaissances des patients et leur qualité de vie<sup>109</sup>. L'étude était randomisée, l'intervention était composée de la remise d'un livret et de deux entretiens pharmaceutiques (environ 30 minutes) par semaine pendant deux mois. Les 149 patients inclus étaient suivis pour le traitement d'un cancer dans un établissement en Chine. Le questionnaire d'évaluation des connaissances, du comportement et de mise en situation (questionnaire KAP pour *Knowledge-Attitude-Practice*) utilisé comportait 25 items.

Tableau II : Questionnaire Knowledge-Attitude-Practice d'après Wang et al.<sup>109</sup>

<b>Knowledge Dimension</b>
<p>(1) Do you know the whole chemotherapy regimen before the chemotherapy?</p> <p>(2) Do you know the name of the chemotherapy drugs to you?</p> <p>(3) Do you think it was harmful to the surrounding tissues while the chemotherapy drugs leak out of the blood vessels?</p> <p>(4) What should you do if you have nausea and vomiting during the chemotherapy?</p> <p>(5) Do you think it would be regenerated that the hair loss caused by chemotherapy?</p> <p>(6) What should you do if your temperature was over 38°C during the chemotherapy?</p> <p>(7) What should you do if your white blood cell reduced during the chemotherapy?</p> <p>(8) In following, which were the phenomenon of low platelets?</p> <p>(9) What should you do if your platelets reduced during the chemotherapy?</p> <p>(10) What should you do if you had oral cavity ulcer during the chemotherapy?</p> <p>(11) What should you do if there had a peculiar taste in your mouth during the chemotherapy?</p> <p>(12) What should you do if you had a diarrhea during the chemotherapy?</p> <p>(13) What should you do if you had constipation during the chemotherapy?</p> <p>(14) Would you need to drink more water during the chemotherapy?</p>
<b>Attitude Dimension</b>
<p>(15) Most of the chemotherapy-induced side effects will disappear after the chemotherapy, what is your opinion on this view?</p> <p>(16) The chemotherapy-induced nausea and vomiting could be prevented or reduced, what is your opinion on this view?</p> <p>(17) The chemotherapy-induce adverse reactions could be reduced though self-care, what is your opinion on this view?</p> <p>(18) It would cause “addiction” that to take analgesics for pain, what is your opinion on this view?</p> <p>(19) Would you want to receive health education on chemotherapy?</p>
<b>Practice Dimension</b>
<p>(20) Do you drink (Drinking alcoholic beverages at least once a week, and lasting more than a year)?</p> <p>(21) Do you smoke?</p> <p>(22) What should you do if the chemotherapy drugs leak out of the blood vessels?</p> <p>(23) Which of the following couldn't be appropriate if the chemotherapy caused hair loss?</p> <p>(24) What should you do if you felt fatigue during the chemotherapy?</p> <p>(25) Would you return to the hospital on time for the chemotherapy on medical advice?</p>

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 était utilisé pour mesurer la qualité de vie<sup>110</sup>. Les auteurs ne mentionnent pas de validation de leur questionnaire KAP, mais uniquement le fait que dans une étude pilote la cohérence interne était satisfaisante (coefficient alpha de Cronbach = 0,71). A la fin de l'étude, les scores moyens des questions relatives aux connaissances du questionnaire KAP étaient : 11,86 ± 3,24 dans le groupe contrôle et 17,71 ± 2,11 dans le groupe intervention. Les scores moyens au questionnaire de qualité de vie étaient : 52,78 ± 18,92 dans le groupe contrôle et 59,09 ± 18,35 dans le groupe intervention. Le résultat du questionnaire KAP et la mesure de la qualité de vie étaient significativement supérieurs dans le groupe avec l'intervention pharmaceutique (p<0,05).

## **6.2. Impact financier**

### **Observance**

L'impact financier de l'observance sur le système de santé a été étudié dans plusieurs domaines<sup>111,112</sup>. Sokol *et al.* ont montré qu'une observance élevée était associée à un coût lié aux maladies (*disease related medical cost*) plus faible pour le diabète et l'hypercholestérolémie<sup>112</sup>. Cette étude américaine ayant été réalisée avec des données de 1997 à 1999, les résultats peuvent cependant être discutés au regard de l'ancienneté de l'étude.

**Dans le domaine de la cancérologie**, peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de l'impact financier de l'observance. Parmi les 16 articles de la revue de la littérature de Zerillo *et al.*, un seul comprenait une évaluation économique (coûts économisés ou *cost savings*)<sup>100</sup>. Pour rappel, la revue de la littérature concernait les programmes d'intervention ayant pour objectif une meilleure prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale. Khandelwal *et al.* ont évalué l'impact d'une intervention (*Walgreens Oral Chemotherapy Cycle Management Program*) chez 377 patients américains traités par chimiothérapie orale<sup>113</sup>. Les médicaments prescrits étaient sorafenib, sunitinib, erlotinib. Les auteurs ont évalué l'impact en termes de mesures d'observance, de persistance, de gaspillage, et d'effets indésirables. Le MPR a été utilisé pour mesurer l'observance. Les économies potentielles liées à un programme de dispensation fractionnée des médicaments (deux dispensations par mois) ont été estimées à 2765,65 \$ par patient. Mc Grady *et al.* ont réalisé une analyse coût-efficacité à propos d'une intervention de promotion de l'observance chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique B<sup>114</sup>. Dans leur modèle de Markov, les auteurs ont montré que l'intervention devenait coût-efficace quand la prévalence de la non observance était supérieure à 32 %, et quand l'intervention augmentait l'observance de 3 %.

Ces résultats sont bien entendu à nuancer dans la mesure où les systèmes de santé sont très différents dans le monde, notamment en ce qui concerne la prise en charge financière des médicaments. Quoiqu'il en soit le MM est considéré comme l'un des cancers dont la prise en charge est la plus « coûteuse »<sup>115</sup>. Rappelons également que les IMIDs comptent parmi les traitements les plus onéreux du MM. Cela est démontré dans l'étude américaine de Roy *et al.*, avec un coût lié aux traitements du MM réfractaire ou en rechute le plus élevé pour des schémas thérapeutiques comportant du lénalidomide (coût total par patient pour un an estimé entre 126 000 \$ et 256 000 \$)<sup>116</sup>.

### **Connaissances / compétences d'autogestion des patients**

Aucune donnée concernant l'impact financier de la connaissance ou des compétences d'autogestion des patients n'a été retrouvé à ce jour dans la littérature.

### **6.3. Problématique de l'intervalle entre l'intervention et l'évaluation**

L'intervalle entre l'intervention avec le patient et l'évaluation est une problématique à prendre en compte, notamment lorsqu'il s'agit de caractéristiques dynamiques telles que nous avons décrit l'observance et les compétences d'autogestion des traitements. Dans la littérature nous avons pu retrouver des intervalles allant de 3 jours à 6 mois entre l'intervention pharmaceutique et son évaluation chez des patients atteints de cancer<sup>103,109,117-120</sup>.

Cette notion est importante, notamment au moment de la construction de protocoles d'évaluation, mais aussi en pratique courante. Dans le cas de patients traités par chimiothérapie antimyéломateuse, au vu des effets indésirables potentiellement mortels dès le début du traitement (infections, évènements thromboemboliques par exemple) et de leur très possible prévention si la prise en charge est précoce, un délai relativement court après le démarrage du traitement semble le plus approprié.

En 2019, j'ai réalisé une étude pilote avec pour objectif d'analyser les résultats obtenus avec le questionnaire spécifique (questionnaire et étude MISMA présentés ci-après) d'évaluation des compétences d'autogestion du traitement par IMID chez les patients atteints de MM<sup>121</sup>, selon l'intervalle entre l'entretien pharmaceutique et le jour du questionnaire<sup>122</sup>. Au total, 17 patients ont été inclus. Les patients ont été classés en deux sous-groupes : de 0 à 6 mois (n=7) et de plus de 6 mois (n=10). Le questionnaire réalisé a permis le calcul d'un score sur 16 points. Le score moyen pour les patients du groupe « 0 à 6 mois » était de 11,2/16 ± 1,3. Il était strictement égal à celui observé pour les patients du groupe « intervalle de plus de 6 mois ». En revanche trois patients ayant eu un entretien

plus de 1 an avant la réalisation du questionnaire avaient un score faible (score moyen égal à  $9,8/16 \pm 1,1$ ). Ces résultats sont à nuancer en raison du très faible effectif de cette étude que nous pourrions qualifier d'exploratoire. La question du moment de l'intervention auprès des patients puis de son évaluation reste cependant majeure à notre avis.

## Chapitre 3 : Méthodologie de développement des questionnaires de mesure de l'observance et des compétences d'autogestion des traitements

### 1. Recommandations de l'EORTC

L'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) est une organisation non gouvernementale internationale créée en 1962. Des recommandations pour le développement des questionnaires sous forme de modules ont été conçues par l'EORTC, dans l'optique de l'utilisation pour améliorer la mesure de la qualité de vie. La 4<sup>e</sup> édition de ces recommandations a été publiée en avril 2011<sup>123</sup>. Elles ont été rédigées par 11 experts du groupe « Qualité de Vie » de l'EORTC, présidé par Colin Johnson.

Ces recommandations décrivent quatre étapes principales de développement : génération de problématiques pertinentes, conversion des problématiques en un ensemble d'items, phase de pré-test des items et/ou du questionnaire préliminaire, phase de test international à grande échelle.

**La première étape** consiste donc à dresser la liste des problématiques pertinentes selon le sujet d'étude. Il est recommandé de se baser sur trois sources d'information : une revue de la littérature, l'avis des patients concernés et des professionnels de santé experts dans le domaine. Les groupes de discussion ou *focus groups* peuvent être utilisés. La réalisation d'entretiens avec les patients dès le début du développement du questionnaire est conseillée. Les patients sélectionnés doivent correspondre à la population ciblée par le questionnaire. La taille de cet échantillon peut être de 5 à 10 patients par groupe de traitement et par stade de la maladie, avec un maximum conseillé de 30 patients (voire moins) selon le type d'entretien réalisé avec les patients. Lors de ces entretiens, l'avis des patients sur les items est recommandé, notamment sur la difficulté qu'ils rencontrent éventuellement avec chaque item. A la suite de ce travail, les développeurs établissent la liste des problématiques identifiées provenant des trois sources d'information.

**La deuxième étape** consiste en la génération des questions à partir des problématiques identifiées lors de la première étape. Les recommandations s'appliquent plus particulièrement à la qualité de vie. Il est intéressant de noter que le questionnaire préliminaire une fois construit devrait être soumis à un groupe d'experts différents de ceux impliqués dans la première phase, mais aussi de quelques

personnes (une ou deux) impliquées dans la première phase de développement. Leurs commentaires permettront la génération du questionnaire qui sera ensuite utilisé lors de la troisième étape.

**La troisième étape** est appelée phase de pré-test. Elle a pour objectif d'identifier les éventuels problèmes lors de la réalisation du questionnaire (formulation, ordre des questions ...), les problématiques manquantes ou redondantes. Pour cette étape, le nouveau module du questionnaire sera proposé à un échantillon de patients. Les patients inclus dans cette phase ne doivent pas être les mêmes que ceux de la première étape, mais ils doivent faire partie également de la population cible. Leur avis concernant l'exhaustivité et l'acceptabilité du questionnaire sera évalué et la réalisation d'entretiens structurés est recommandée. Des recommandations existent également concernant le nombre de patients nécessaires. Ainsi, il est conseillé d'avoir une quinzaine de patients par sous-groupe (pour chaque phase de traitement ou stade de la maladie par exemple), et d'explorer au moins deux groupes de patients différents. A la suite de ce travail, une analyse globale des résultats pourra conduire à la suppression ou à l'ajout de certaines questions, modifiant éventuellement le questionnaire.

**Enfin, la quatrième étape** permettra une phase de test à grande échelle. Les patients inclus dans cette phase appartiennent toujours à la population cible mais ne sont pas les mêmes que dans les étapes précédentes. Il est conseillé de grouper les patients selon deux variables différentes (pour chaque phase de traitement ou stade de la maladie par exemple). Les patients sont également interrogés sur l'acceptabilité du questionnaire après le remplissage de celui-ci. Notons ici, que les questionnaires de l'EORTC concernant la qualité de vie sont classiquement complétés par le patient lui-même en autonomie. La quatrième étape permet donc de valider le questionnaire de cette façon, car dans les étapes précédentes les questionnaires sont souvent soumis lors d'entretiens. Les auteurs conseillent différentes méthodes d'analyse de la cohérence interne (*internal consistency* en anglais), dont l'utilisation des coefficients alpha de Cronbach et la méthode de la Théorie de Réponse à l'Item. La validation du questionnaire doit être réalisée : validité et fiabilité.

## **2. Recommandations de la FDA**

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié en décembre 2009, des recommandations pour la réalisation des PROM et pour leur utilisation dans la recherche clinique à l'attention des promoteurs industriels<sup>124</sup>. Ce document décrit les méthodes d'évaluation de la FDA vis-à-vis des PROM utilisés et

les éléments que les promoteurs industriels doivent préciser dans leurs démarches s'ils souhaitent utiliser des PROM dans un essai clinique. Les éléments de validation étudiés par la FDA sont les suivants : validité de contenu, fiabilité, validité de construit, validité des critères, capacité à détecter les changements.

Les auteurs des recommandations de la FDA recommandent d'examiner la **validité de contenu** en premier. Ils citent tous les éléments indispensables pour son évaluation : les techniques utilisées pour générer les questions, la population étudiée, les étapes de sélection, modification ou réduction des questions, les transcriptions ou résumés des entretiens, les phases de test, les méthodes d'évaluation quantitative. Notons ici que parmi les informations demandées, il est mentionné l'intervalle de temps entre la réalisation des PROM. La **fiabilité** est identifiée comme un élément important justifiant l'évaluation de la reproductibilité des PROM. La **validité de construit** et la **validité des critères** sont également évaluées. Dans ce cas la présence d'une mesure de référence est nécessaire pour permettre la comparaison avec le score obtenu (PROM). La **capacité à détecter les changements** est évaluée dans différents sous-groupes de population (par exemple en fonction du sexe).

### 3. Principes généraux concernant la validation d'un questionnaire

La **validité** (*validity* en anglais) et la **fiabilité** ou fidélité (*reliability* en anglais) sont des concepts couramment utilisés dans l'évaluation des tests psychométriques.

La qualité d'un questionnaire est traditionnellement décrite en termes de **validité** (un instrument mesure ce qu'il prétend mesurer) et de **fiabilité** (un instrument peut donner le même résultat mesuré lorsque les mesures sont répétées).

La fiabilité mesure la **cohérence interne** d'un test. Elle décrit une certaine stabilité des résultats. Plusieurs méthodes sont utilisées : reproduire les mesures à de moments différents, ou mesurer la cohérence interne d'un test (coefficient alpha de Cronbach) par exemple.

L'évaluation de la **validité interne** concerne l'échantillon évalué (par opposition à la généralisation à la population).

La **validité de construit** (*construct validity*) permet de s'assurer que l'on mesure bien ce que l'on veut mesurer. De nombreuses méthodes d'évaluation existent : validité de contenu, validité discriminante, validité convergente, validité divergente.

Concernant la **validité de contenu** (*content validity*) ou la **validité apparente** (*face validity*), le contenu du test doit être représentatif de ce que ce test est censé mesurer.



L'évaluation de la **validité externe** d'un test est réalisée en comparant les résultats obtenus avec ce test avec une autre méthode de mesure objective et jugée pertinente.

Le concept de validité évolue depuis le début du 19<sup>e</sup> siècle. Le tableau suivant décrit les formes de validité les plus connues (cf. Figure 13).

Années	Formes de validité	Descriptions	Auteurs clés	Approches principales
1940	Fidélité ( <i>reliability</i> )		(Cronbach, 1951; Guilford, 1946; Kelley, 1942)	Alpha de Cronbach KR-20
1940	Validité manifeste ( <i>face, apparent</i> )	Jugement direct (en rapport d'évidence) porté par les utilisateurs.	(Mosier, 1947; Nevo, 1985)	Pragmatique
1930-1940	Validité concomitante (en référence à un critère) ( <i>criterion-referenced</i> )	Comparaison du score du test à une autre mesure de la même caractéristique (plutôt dans une approche comportementale que basée sur un trait). Les deux mesures sont prises sensiblement au même moment.	(Cureton, 1951)  Voir aussi la validité pratique (Guilford, 1946)	Corrélations
1930-1940	Validité prédictive (en référence à un critère) ( <i>criterion-referenced</i> )	Établissement d'un lien de prédiction entre le score du test et la mesure d'une caractéristique ou d'un comportement théoriquement associé au concept visé (idée de relation causale).	(Cureton, 1951)	Corrélations
1950	Validité de contenu ( <i>content</i> )- Appelée aussi validité manifeste ou échantillonnale	Consiste à vérifier que les items correspondent à un échantillon des items possibles pour définir un domaine (idée d'univers). Souvent dans une approche déductive. Le trait est alors mis en évidence par l'homogénéité des items.	(Cureton, 1951)	Analyses factorielles. Jugements d'experts
1950	Validité de construit ou conceptuelle ( <i>construct</i> ) Initialement intitulée <i>trait validity</i> , elle devient <i>nomological validity</i> avec Cronbach et Meehl (Campbell, 1960)	Le test vise à mesurer un attribut ou un construit qui n'est pas défini de manière opérationnelle.  Cattell (1956) proposait le terme « validation » pour parler de la validité de construit.	(Cronbach & Meehl, 1955)	Corrélations Analyses factorielles / Analyses factorielles associées à d'autres tests Matrice Multi-trait multi-méthode (Campbell & Fiske, 1959)
1990	Validité unifiée ( <i>unified</i> )	La validité unifiée regroupe tous les types de validité et tient compte de l'objectif du test, de l'utilisation du score et des conséquences. Kane (2006) en propose une opérationnalisation.	(Messick, 1989)	Multiples
2000	Quelques visions actuelles	La validité unifiée doit être opérationnalisée dans une démarche de validation : elle ne l'est pas actuellement. La validité est une propriété de l'instrument qui dépend de sa sensibilité aux variations du trait mesuré. Il faut savoir comment on veut que l'instrument fonctionne et vérifier s'il fonctionne comme prévu. Réfute la validité conceptuelle. Il s'agit de relier le lien entre les observables et un attribut ou un construit théorique. Discussions sur ce qui est validité et ce qui déborde du concept.	(Kane, 2006)  (Borsboom et al., 2004 ; (Scriven, 2002 ; Shadish et al., 2002)  (Scriven, 2002 ; Shadish et al., 2002)	Modélisations de traits latents ou de classes latentes

Note. Les écrits proposent de multiples autres formes de validité, telles par exemple que validité convergente, factorielle, structurelle, incrémentale, discriminante, formes dont nous ne traitons pas ici en détail.

Figure 13 : Formes de validité les plus connues d'après André et al <sup>125</sup>

Il existe deux théories majeures pour construire et analyser les tests : la Théorie Classique des Tests (ou modèle du score vrai) et la Théorie de la Réponse à l'Item. La Théorie de la Réponse à l'Item sera abordée par la suite.

#### **4. Une grande hétérogénéité dans les méthodes de validation utilisées**

Que ce soit dans le domaine de l'évaluation de l'observance, des compétences d'autogestion ou de l'impact du pharmacien clinicien, plusieurs auteurs ont cherché à évaluer les méthodes de validation des outils utilisés. Ces travaux décrivent une très grande hétérogénéité, et soulignent le manque de recommandations et/ou de méthodologies de référence. Claros *et al.* avaient comme objectif d'identifier l'échelle d'observance pour les patients bénéficiant d'une chimiothérapie orale la « mieux validée »<sup>126</sup>. Au total, six articles ont été retenus dans leur revue de la littérature (2008-2016). D'après les auteurs seulement deux études utilisaient une méthodologie appropriée et conforme aux recommandations<sup>127,128</sup>. Leur évaluation reposait sur l'évaluation de la cohérence interne, la validité apparente, la validité de contenu, la validité contre critère, et la validité de construit. Vo *et al.* ont comptabilisé dans leur revue de la littérature (1986-2013) 133 études et 82 outils différents permettant d'évaluer l'impact des interventions pharmaceutiques. Les méthodes de validation de ces outils sont très hétérogènes (évaluation de la validité dans 6 % des cas, de la fiabilité inter-évaluateur pour 37 %, et de la fiabilité intra-évaluateur pour 1,5 %)<sup>129</sup>.

## **PARTIE 2 : Travaux personnels**

## **Première publication du travail doctoral**

### **Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma, Plos One 2019**

L'article a été publié en mars 2019 après des révisions mineures, dans la revue « *PLoS One* » pour laquelle l'Impact Factor 2017 est de 2,766 (rang B).

La première étude de ce travail doctoral concerne la mesure de l'observance médicamenteuse chez des patients atteints de myélome multiple et traités par IMiDs (thalidomide, légalidomide, pomalidomide). Il s'agit de l'étude *Myeloma IMiDs Adherence* (MIA).

## **Résumé de l'étude et résultats principaux**

### ***Introduction***

L'observance médicamenteuse est un élément indispensable dans la prise en charge thérapeutique des patients. Celle-ci peut être mesurée par différentes méthodes (directes ou indirectes), en pratique clinique les méthodes indirectes sont celles les plus couramment utilisées notamment grâce à l'utilisation de questionnaires.

A notre connaissance, il n'existe pas de questionnaire de mesure de l'observance propre aux patients atteints de MM. Très peu de données existent dans la littérature à propos de l'observance mesurée chez les patients atteints de MM<sup>6,25,94</sup>. Les nouveaux traitements *per os* du myélome de la classe des IMiDs ont un coût important et ne sont pas dénués de toxicité. Ainsi l'évaluation de l'observance chez ces patients semble pouvoir être un axe d'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

### ***Objectif***

L'objectif de cette étude était de mesurer l'observance médicamenteuse des patients ayant un myélome multiple et traités par IMiDs. Dans la mesure où aucun questionnaire de mesure de l'observance pour les patients atteints de MM n'avait été validé, l'étape préalable à l'évaluation de l'observance était de valider un questionnaire de mesure de l'observance dans cette population. C'est donc pour cette raison que nous avons utilisé deux méthodes de mesure de l'observance (dont un questionnaire et le MPR) dans le but d'analyser plus spécifiquement les résultats obtenus avec le questionnaire.

### ***Matériel et Méthode***

Cette étude est observationnelle, monocentrique et prospective. La mesure de l'observance a été réalisée chez des patients suivis en hôpital de jour d'Hématologie au CHU de Dijon, en leur proposant dans un premier temps de répondre à un questionnaire adapté de celui de Daouphars *et al.*<sup>66</sup> lors d'un entretien pharmaceutique. L'observance a ensuite été mesurée en utilisant la mesure du MPR.

Le questionnaire était constitué de 10 questions (cf. Annexe 1), permettant de calculer un score total sur 10 points. Les patients étaient considérés comme « non observants » pour un score inférieur à 8 points. Le questionnaire a été proposé aux patients lors d'un entretien avec deux pharmaciens. Le MPR a été calculé à partir des données de dispensation de notre établissement. Pour chaque patient, il a été calculé au jour où le questionnaire a été réalisé. Les patients étaient considérés comme « non observants » pour une valeur de MPR < 0,90. Les durées d'interruption de traitement pour une raison médicale (par exemple pour un épisode de neutropénie fébrile) ont été prises en compte dans le calcul du MPR. Tous les patients consécutifs atteints de MM avec au moins deux dispensations consécutives d'IMiD ont été inclus. Pour l'analyse du questionnaire, le MPR a été utilisé comme « *gold standard* » par rapport au score du questionnaire.

### **Résultats**

L'étude a été réalisée du 1<sup>er</sup> mars 2016 au 15 mai 2016. Au total, 63 patients ont été inclus dans cette étude, dont 67 % d'hommes. L'âge moyen le jour du questionnaire était de  $69 \pm 10$  ans. Le lénalidomide était le médicament le plus souvent prescrit (54 %), puis le pomalidomide (25 %) suivi par le thalidomide (21 %). Le temps médian depuis le début de la maladie était de 1034 jours (soit 2,8 années) et le nombre médian de lignes de traitement était de 2.

Le score moyen d'observance obtenu avec le questionnaire était de  $8,2 \pm 1,2$  (min 4 - max 10), avec 76 % des patients qui pouvaient être considérés comme « observants » (score  $\geq 8$ ). La durée moyenne de réalisation du questionnaire était de  $9,2 \pm 4,7$  minutes. Le MPR moyen observé était  $0,97 \pm 0,06$  (min 0,76 - max 1,20), avec 94 % des patients qui pouvaient être considérés comme « observants » (MPR  $\geq 0,90$ ) selon cette méthode de mesure. Nous n'avons pas observé de différence significative entre les différentes molécules, que ce soit pour les résultats issus du questionnaire ( $p=0,710$ ) ou du MPR ( $p=0,091$ ). A noter que 70 % des patients pouvaient être considérés comme « observants » selon le questionnaire et le MPR (c'est-à-dire un score  $\geq 8$  et un MPR  $\geq 0,90$ ).

Aucune corrélation statistiquement significative entre le score du questionnaire et le MPR n'a pu être démontrée. Aucune corrélation n'a été observée entre le score du questionnaire et les variables introduites dans le modèle de régression linéaire multiple. L'analyse selon la théorie de réponse à l'item (IRT ou *item response theory* en anglais) a mis en évidence une probabilité de 75 % que deux patients aient les mêmes réponses aux différentes questions (avec les questions 5 et 7 ayant les plus faibles coefficients). Les valeurs des coefficients  $\alpha$  de Cronbach calculés pour chaque question sont relativement faibles (0,0342-0,2443) ce qui confirme une faible corrélation de chaque question avec

le score du questionnaire. Ces résultats ne permettent pas de valider le questionnaire en l'état, les éventuelles causes seront discutées ci-après dans le paragraphe Partie 3 : Discussion générale.

Néanmoins, l'observance mesurée dans cette étude est relativement élevée, ce qui est encourageant au regard de l'efficacité, de la toxicité et du coût élevé des IMIDs.

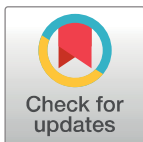
## RESEARCH ARTICLE

# Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma

Amélie Cransac<sup>1\*</sup>, Serge Aho<sup>2</sup>, Marie-Lorraine Chretien<sup>3</sup>, Maurice Giroud<sup>4</sup>, Denis Caillot<sup>5</sup>, Mathieu Boulin<sup>6</sup>

**1** Department of Pharmacy, Dijon University Hospital and LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France, **2** Hospital Epidemiology and Infection Control Department, University Hospital, Dijon, France, **3** Department of Clinical Hematology, University Hospital and SAPHIR-UMR 1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France, **4** Department of Neurology, Dijon University Hospital and LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France, **5** Department of Clinical Hematology, University Hospital, Dijon, France, **6** Department of Pharmacy, Dijon University Hospital and EPICAD LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France

\* [amelie.cransac@chu-dijon.fr](mailto:amelie.cransac@chu-dijon.fr)



## Abstract

### Background

Immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide and pomalidomide; IMiD) are widely used in the treatment of multiple myeloma patients. To date, few data are available on IMiD adherence in multiple myeloma patients. The aim of our study was to evaluate IMiD adherence and to compare two indirect methods to measure IMiD adherence in multiple myeloma patients: a specific questionnaire and the medication possession ratio (MPR). Another aim was to explore this specific questionnaire for the assessment of IMiD adherence in multiple myeloma patients.

### Methods

All consecutive multiple myeloma patients, with at least two consecutive dispensations of thalidomide, lenalidomide or pomalidomide in our hospital were included in this prospective study. IMiD adherence was measured using a specific questionnaire and the medication possession ratio. Relationship between the questionnaire scores and variables of interest was evaluated by multiple linear regression with a robust variance estimator.

### Findings

Sixty-three patients were included in our study. The mean questionnaire score was  $8.2 \pm 1.2$  and the mean medication possession ratio value was  $0.97 \pm 0.06$ . A total of 76% of patients were considered adherent according to the questionnaire (*i.e.* score  $\geq 8$ ), 94% according to the medication possession ratio (*i.e.* MPR  $\geq 0.90$ ), and 70% according to the questionnaire and the medication possession ratio. No statistically significant linear association was observed between the questionnaire score and any variables of interest including medication possession ratio. All Cronbach's alpha were relatively low (range 0.0342–0.2443), showing a low correlation of the different questions with the questionnaire score.

## OPEN ACCESS

**Citation:** Cransac A, Aho S, Chretien M-L, Giroud M, Caillot D, Boulin M (2019) Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. PLoS ONE 14(3): e0214446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446>

**Editor:** Lorenza Scotti, University of Milano-Bicocca, ITALY

**Received:** March 28, 2018

**Accepted:** March 13, 2019

**Published:** March 27, 2019

**Copyright:** © 2019 Cransac et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.



## Conclusions

Our study is the first prospective study evaluating IMID adherence in multiple myeloma patients in real life. The high adherence to IMIDs reported here, regardless of the drug, is encouraging considering the efficacy, toxicity and elevated cost of IMIDs. The specific questionnaire should be used with caution to evaluate IMID adherence.

## Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most frequent hematological malignancy after non-Hodgkin lymphoma. It accounted for 1.8% of all new cancer cases and about 10% of all hematological malignancies in 2017 [1–3]. Thalidomide, lenalidomide and pomalidomide belong to the immunomodulatory drug family (IMID). These expensive oral agents are widely used in MM patients because of their demonstrated efficacy in different lines of MM treatment [4]. A European study reported that lenalidomide was the most commonly used agent in first line maintenance therapy in MM [5].

Adherence to long-term therapy for chronic illnesses in developed countries is close to 50% [6]. Concerning oral anticancer agents, Bassan *et al.* reported adherence rates ranging from 40% to 100% [7]. Poor adherence not only affects the patient's health, but it also puts financial strain on the healthcare system [8, 9]. To our knowledge, there is little data on IMID adherence in MM patients. Only one study evaluated IMID adherence using the Medication Possession Ratio (MPR) in 6731 American MM patients between 2011 and 2013 [10].

The existing methods for measuring medication adherence are direct or indirect, and there is no method considered as the “gold standard” [11]. The direct methods are mostly based on the measurement of the level of medicine or metabolite in blood or urine; they are very difficult or impossible to implement in current daily practice. Indirect methods are mostly based on the analysis of administrative claims (prescription, rate of prescription refills). Administrative data are relatively inexpensive, non invasive, and easy-to-obtain. Even if the MPR is considered a ubiquitous and central measurement for adherence [12], there is no consensus about the best method/tool to measure adherence, each one having limits either of feasibility or reliability.

Thus, the aim of our study was to evaluate IMID adherence in MM patients and to compare two indirect methods for measuring IMID adherence: a specific questionnaire and the MPR. Another aim was to explore this specific questionnaire for the assessment of IMID adherence in MM patients.

## Materials and methods

### Patients

All consecutive MM patients followed in the Hematology Department of our University Hospital with at least two consecutive dispensations of IMIDs (thalidomide, lenalidomide and pomalidomide) between March 1, 2016 and May 15, 2016 were included in our prospective study. The Comité de Protection des Personnes waived the requirement for Ethics Committee approval. The written consent of the patients was obtained before their inclusion.

### Adherence

Medication adherence was measured by two different indirect methods: a specific questionnaire and the MPR.

**Questionnaire.** We used a cancer-specific questionnaire to measure patient adherence to IMIDs. The questionnaire has been previously validated in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) [13]. It included 10 questions; a “no” response to each question was worth 1 point, except for question 7 where a “yes” response was worth 1 point (maximum score: 10 points). Non-adherence was defined as a score below 8 points [13]. The questionnaire was translated into French by two persons (AC and BS). The French questionnaire was the result of a consensus between the two persons. It was finally revised by a bilingual person (PB).

After consent, the questionnaire was filled in during a pharmaceutical interview. The interview was performed by two pharmacists: the first pharmacist read the questions and explained them further if necessary and the second collected the answers. The time required to complete the questionnaire was also assessed. During the interview, patients were asked if they used specific tools or relied on their caregivers to help them with their intake of IMIDs and if they had treatment-related adverse events.

**Medication possession ratio.** Adherence was also estimated by the measure of the MPR from hospital dispensing data. In France, agents belonging to the class of IMIDs are dispensed by hospital pharmacists. At least two successive dispensations were required to calculate the MPR. The MPR is a ratio between the number of days’ supply within a time interval. It was calculated as the total days’ supply of IMIDs dispensed divided by the number of days between the first dispensation and the end of the last dispensation. The MPR was calculated on a fixed day: the day that the questionnaire was filled in. The MPR cut-off point was 90%. Therefore, a non-adherent patient was identified when the MPR was below 90% [13]. To use MPR as accurately as possible, we took into account the temporary discontinuation of IMIDs. More specifically, we consulted and analyzed all medical data from the medical files for each one of the patients. If a physician had decided to discontinue treatment (for a medical reason such as an episode of febrile neutropenia) the duration was integrated as days of non-treatment in the calculation of the MPR (*i.e.* in the denominator).

Data for demographic and clinical characteristics were collected: gender, age, IMID type, International Staging System score (ISS equal to 1 or 2 or 3) [14], hematopoietic stem cell transplantation, date of diagnosis, number of treatment lines, prior IMID treatment, number of IMID cycles. Clinical and dispensing data were obtained from the medical and pharmaceutical software of our hospital.

## Statistical analysis

Questionnaire scores and MPR values were compared with a Kruskal–Wallis test for each IMID (lenalidomide, thalidomide, and pomalidomide). The measure of agreement between questionnaire scores and MPR values was assessed. First, we considered these variables as continuous variables and we used the Lin’s concordance correlation coefficient. Second, we considered these variables as categorical variables and we used the Cohen’s Kappa. The relationship between the questionnaire scores and variables of interest (MPR, demographic and clinical variables) was evaluated by multiple linear regression with a robust variance estimator. Missing data were taken into account using full information maximum likelihood (FIML). FIML estimation adjusts the likelihood function so that each case contributes information on the variables that are observed. A structural equation model was used assuming multivariate normality. Cronbach’s alpha (with an inter-item correlation matrix) was used to assess the reliability of the different questions. Item Response Theory with one parameter logistic model was used to explain the relationship between the questionnaire’s responses. Statistical analysis was performed using Stata (14.0, Stata Corporation, College Station, TX, USA).

**Table 1. Patients characteristics (n = 63).**

Characteristic	Measure	Result
<b>Gender</b>	N (%)	
• Male		42 (67%)
• Female		21 (33%)
<b>Age (years)</b>	Mean (SD)	68.7 (10.3)
<b>IMID</b>	N (%)	
• Lenalidomide		34 (54%)
• Pomalidomide		16 (25%)
• Thalidomide		13 (21%)
<b>International Staging System</b>	N (%)	
• Unknown		15 (24%)
• ISS 1		13 (21%)
• ISS 2		25 (40%)
• ISS 3		10 (16%)
<b>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</b>	N (%)	31 (49%)
<b>Time since diagnosis (days)</b>	Median (range)	1034 (58–6235)
<b>Number of treatment lines</b>	Median (range)	2 (1–6)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t001>

A p-value below 0.05 was considered significant. In our analyses, ISS 2 and ISS 3 variables corresponded to patients with ISS equal 2 and ISS equal 3.

## Results

### Patients

Sixty-three patients were included in our study. Patient characteristics are presented in [Table 1](#). Lenalidomide was the most frequent IMID prescribed in our study (54%). Thirty-two patients (51%) had a previous treatment with another IMID or had been taking the same treatment for at least 6 months. The median number of IMID cycles was 4 (range 2–20).

### Adherence

Medication adherence for each IMID and each patient was estimated with the questionnaire score and the MPR ([Table 2](#)). The mean questionnaire score was 8.2±1.2, with the highest scores for lenalidomide, followed by thalidomide and then pomalidomide. The mean MPR was 0.97±0.06, with the highest for thalidomide, followed by lenalidomide and then pomalidomide. A total of 76% of patients were considered adherent according to the questionnaire (*i.e.*

**Table 2. Adherence results.**

	Questionnaire score	p*	MPR	p*
<b>IMID, mean (SD); median (min-max)</b>		0.710		0.091
Lenalidomide	8.3 (1.0); 9 (6–10)		0.97 (0.06); 0.98 (0.76–1.09)	
Pomalidomide	7.9 (1.6); 8 (4–10)		0.96 (0.04); 0.98 (0.91–1.00)	
Thalidomide	8.2 (0.9); 8 (6–9)		1.01 (0.07); 1.00 (0.92–1.19)	
<b>Total</b>	8.2 (1.2); 8 (4–10)		0.97 (0.06); 0.98 (0.76–1.19)	

MPR, Medication Possession Ratio; SD, Standard Deviation.

\*Kruskal-Wallis test

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t002>

score  $\geq 8$ ), 94% according to the MPR (*i.e.*  $\geq 0.90$ ), and 70% according to the questionnaire and the MPR (*i.e.* questionnaire score  $\geq 8$  and MPR  $\geq 0.90$ ).

**Questionnaire.** The questionnaire results are detailed in [Table 3](#). The mean time needed to complete the questionnaire was  $9.2 \pm 4.7$  minutes. Fifty seven percent of the patients used tools to help them with their medicine intake. Twenty-seven percent had a caregiver (family or not) helping them with their medicine intake. A total of 70% had observed at least one adverse event with their treatment.

**MPR.** MPR values for each IMID are presented in [Table 2](#). A total of 13 patients (21%) had at least one treatment discontinuation or dosage adjustment during the study period. The mean discontinuation time was 33 days (minimum 3 –maximum 106 days). The reasons for treatment discontinuation were either treatment-related adverse events (3 infections, 2 neutropenia, 1 anemia, 1 deep vein thrombosis) or other medical problems (2 vertebral osteosynthesis, 1 cholelithiasis).

### Concordance

No statistically significant agreement was observed between questionnaire scores and MPR values. The Lin’s concordance correlation coefficient was not significantly different from zero ( $p = 0.687$ ). The Cohen’s Kappa was  $-0.1114$  [95% CI,  $-0.1776$  to  $0.1055$ ].

### Questionnaire analysis

The optimal number of factors introduced in the final multiple linear regression model was six: MPR, age, gender, number of treatment lines, ISS2 and ISS3 ([Table 4](#)). No statistically significant linear association was observed between the questionnaire score and these six factors. Gender and ISS were two factors with a p-value relatively near or below 0.2 (gender:  $\beta = 0.46$ ;  $SD = 0.36$ ;  $p = 0.206$ ; ISS2:  $\beta = -0.56$ ;  $SD = 0.32$ ;  $p = 0.088$ ).

The reliability of the various questionnaire questions was calculated with an inter-item correlation matrix ([Table 5](#)). Some questions were unbalanced, in particular questions 1, 2, 4 and 10. All patients answered “no” to question 10, which was excluded from the reliability evaluation. Finally, all Cronbach’s alphas were relatively low (range  $0.0342$ – $0.2443$ ), showing a low correlation with the questionnaire score.

Item Response Theory was used to explain the relationship between the responses of the questionnaire ([Table 6](#)). We observed a 75% likelihood that two respondents would provide

**Table 3. Adherence questionnaire results.**

Questions	Lenalidomide	Pomalidomide	Thalidomide	All
	Yes, N (%)	Yes, N (%)	Yes, N (%)	Yes, N (%)
1. This morning did you forget to take your medicine?	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
2. Since the last visit have you run out of medicine?	1 (2.9)	0	1 (7.7)	2 (3.2)
3. Do you ever take your medicine too late in comparison with usual time?	12 (35.3)	7 (43.8)	7 (53.8)	26 (41.3)
4. Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?	0	1 (6.3)	1 (7.7)	2 (3.2)
5. Do you think that you take too many medications? *	22 (64.7)	7 (43.8)	6 (46.2)	35 (56.5)
6. Do you ever not take your medicine because you forgot to do so?	7 (20.6)	4 (25.0)	0	11 (17.5)
7. Do you know the name of your medications?	21 (61.8)	8 (50.0)	7 (53.8)	36 (57.1)
8. Do you ever miss doses of your medicine when you feel sick?	1 (2.9)	2 (12.5)	2 (15.4)	5 (7.9)
9. Does a change in your daily routine modify the way you take your medicine?	1 (2.9)	3 (18.8)	0	4 (6.3)
10. Do you sometimes skip doses of your medicine when you feel better?	0	0	0	0 (0.0)

\* n = 62 responses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t003>

**Table 4. Multiple linear regression of adherence questionnaire score.**

Variables	Coefficient $\beta$	Standard error	p
MPR	1.24	2.64	0.642
Age	0.01	0.01	0.434
Gender	0.46	0.36	0.206
Number of treatment lines	-0.01	0.18	0.977
ISS 2*	-0.56	0.32	0.088
ISS 3*	-0.70	0.54	0.200
Constant	6.36	2.96	0.036

\*ISS 2 and ISS 3 are compared to ISS 1 (patients with ISS equal 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t004>

the same answer. Questions 7 and 5 were those with the lowest coefficient (respectively -0.43312 [95% CI, -1.24319 to 0.37694] and -0.39633 [95% CI, -1.19219 to 0.39953]). Questions 9, 2, 4 and 1 were those with the highest coefficients (range 3.92072 to 5.59662).

## Discussion

To date, very few data are available about IMID adherence in MM patients. For different reasons such as cost, adverse events, long-term intake, or health status improvement, adherence to IMIDs may not be optimal. Our study is the first prospective study to evaluate adherence to IMIDs in the real life of MM patients.

The MPR is the most widely used indirect method for measuring adherence [12]. However, attempts to standardize its calculation have failed. For a rigorous investigation of the MPR, Sperber *et al.* have recently recommended displaying trends rather than static numbers, with the Fixed MPR trend as a lower limit and the Variable MPR trend as an upper limit [12]. The revised MPR used in the present study has a close definition of that of the Variable MPR. Our MPR took into account all discontinuation of treatment decided by a physician for medical reasons, and may thus be considered as accurate.

Our mean MPR value was  $0.97 \pm 0.06$ . This value is higher than that of 0.85 reported in 6731 American MM patients between 2011 and 2013 [10]. Our mean MPR value was 1.01, 0.97, and 0.96 for thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide, respectively. The authors of the American study reported a mean MPR value of 0.83, 0.85, and 0.91 for thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide, respectively [10]. We may hypothesize that the difference is due to the fact that American data were only obtained retrospectively from pharmacy claims without analysis of treatment discontinuation for medical reasons.

The mean questionnaire score was 8.2, close to that of 8.7 reported in CML patients treated with imatinib [13]. The questionnaire score was the lowest for pomalidomide (mean value 7.9). Pomalidomide is for now only used in France in patients with at least two prior treatment lines including bortezomib and lenalidomide. These patients may have advanced disease-related symptoms and they also may present cumulative toxicities (in particular neurological). This has been confirmed in an observational study that described prescribing practices of pomalidomide in a cohort of 63 consecutive MM patients. After a median follow-up of 28 months, 6% of patients had discontinued pomalidomide following severe adverse events, and 38% of patients had required a dose decrease following adverse events [15].

Our adherence results are relatively high in comparison with the results between 40 and 100% reported in the review by Bassan *et al.* for oral anticancer agents [7]. Due to the severity of the disease, patients with cancer are mostly intensively implicated in their management and especially in the intake of anticancer agents [16]. Moreover, in France, MM patients do not

**Table 5. Reliability of adherence questions: Inter-item correlation matrix.**

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Q1	0.0182								
Q2	-0.0003	0.0312							
Q3	0.0104	-0.0133	0.2463						
Q4	0.0000	0.0151	0.0028	0.0312					
Q5	0.0101	-0.0143	0.0346	0.0021	0.2499				
Q6	0.0152	0.0105	0.0558	0.0105	0.0034	0.1464			
Q7	-0.0101	0.0138	0.0184	-0.0023	-0.0040	-0.0046	0.2488		
Q8	0.0007	-0.0136	0.0010	-0.0297	0.0029	-0.0020	-0.0184	0.0742	
Q9	0.0003	0.0020	-0.0056	-0.0141	0.0122	-0.0049	-0.0115	0.0271	0.0604

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t005>

pay for IMIDs. In countries like the US, patients with cancer have an increased risk of treatment-related financial toxicity because of rising treatment costs and prolonged duration of treatment. In 100 US patients, 46% used savings to pay for MM treatment, and 21% borrowed money to pay for medicines [17]. The high adherence in our study may be explained by intensive medical follow-up with scheduled visits every 4 weeks. Furthermore, the daily presence of a clinical pharmacist in the ward may contribute to this elevated adherence. Ribed *et al.* showed that with the intervention of a clinical pharmacist (three clinical interviews focused on safety and efficiency outcomes), the number of adherent patients (defined with a MPR>90%) increased by 20% at six months in the intervention group ( $p<0.001$ ) [18]. The high percentage of adherence may also have been influenced by the presence of caregivers or family members. However, their influence is very difficult to evaluate. The percentage of patients in our study who required help for IMIDs intake was close to that of 31% reported by Arber *et al.* in a study of MM patients [19].

Using a specific questionnaire that had never been used in MM patients, our objective was also to explore a new method to evaluate adherence. The development and validation of (self)-assessment adherence tools are of major interest whatever the therapeutic area. Questionnaires are easy-to-use tools for health care professionals and/or patients, and they give health care professionals the opportunity to assess adherence during routine clinical practice and to suggest targeted interventions. Questionnaires have the key advantage of being able to rapidly identify potentially non-adherent patients. For the present study, we used a previously developed specific adherence questionnaire for CML patients receiving imatinib that was created using questions from several other questionnaires [20–22]. This decision was made for the

**Table 6. Item response theory.**

	Coefficient	95% Confidence Interval	
Q7	-0.43312	-1.24319	0.37694
Q5	-0.39633	-1.19219	0.39953
Q3	0.53147	-0.19116	1.25410
Q6	2.30739	1.10509	3.50969
Q8	3.58537	1.55727	5.61348
Q9	3.92072	1.67673	6.16471
Q2	4.92218	1.78876	8.05560
Q4	4.92218	1.71872	8.12565
Q1	5.59662	2.40019	8.79305
Discrim	0.74625	0.38963	1.10287

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446.t006>

following reasons: CML and MM are two hematological malignancies; imatinib and IMiDs are oral anticancer agents; imatinib and IMiDs are the cornerstone of treatment for the two diseases; and, finally, the questionnaire has been validated in CML patients to evaluate imatinib adherence. For questions 5 and 7, we observed the same findings as for imatinib in CML patients. With item to total correlation coefficients below 0.2 in the study by Daouphars *et al.*, and with lowest item response theory coefficients in our study, these two questions seem to explore other dimensions than just adherence [13]. In our study, the concordance of the two methods for measuring the adherence was null. Considering MPR as the “gold standard” method for measuring adherence, the questionnaire does not give reproducible results. As a result, the questionnaire should be used with caution to evaluate IMiD adherence.

No statistically significant association was shown between the questionnaire scores and MPR values in our study, whether considering variables as continuous or categorical, which is not necessarily surprising. MPR is calculated from administrative data while the questionnaire score is calculated from data orally given by patients. The MPR explicitly recognizes that adherence measured with claims data provides evidence for receiving a drug, but no evidence that it has been used. Moreover, the phenomenon of unnecessary drug storage is very well known [23]. Though questionnaires have a major declaration bias, each method for evaluating adherence has strengths and weaknesses. Each method probably provides complementary information. In the context of limited resources, easy-to-use questionnaires may be useful for the rapid identification of non-adherent patients.

Our study has some limitations. First, our study is monocentric. Second, we included only 63 patients. On the other hand, we included consecutive patients without any exclusion criteria, therefore reflecting real life. We were able to do complete patient follow-up (no follow-up loss) and no adherence data were missing. With the use of a revised MPR, we consider that our adherence estimates are of high quality. Finally, the 63-patient sample size is quite small and may explain the lack of association in our linear regression model, even though we took into account Harrell's rule to define the optimal number of variables to be introduced into the final model.

To conclude, our measures of adherence are relatively high with a total of 76% of patients considered as adherent according to the questionnaire, 94% according to the MPR and 70% according to the questionnaire and the MPR. These findings are encouraging in view of the efficacy, toxicity and elevated cost of IMiDs.

## Supporting information

**S1 File. Adherence results.**  
(XLS)

## Acknowledgments

The authors thank Philip Bastable and Suzanne Rankin for their kind proofreading, as well as B er enice Sadon and Sol ene Marty-Quinternet for their contributions.

AC is Am elie Cransac, BS is B er enice Sadon, and PB is Philip Bastable.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Am elie Cransac, Mathieu Boulin.

**Data curation:** Serge Aho.

**Formal analysis:** Serge Aho.

**Investigation:** Amélie Cransac, Marie-Lorraine Chretien, Denis Caillot.

**Methodology:** Amélie Cransac, Serge Aho, Mathieu Boulin.

**Project administration:** Amélie Cransac.

**Supervision:** Maurice Giroud, Mathieu Boulin.

**Visualization:** Amélie Cransac.

**Writing – original draft:** Amélie Cransac.

**Writing – review & editing:** Amélie Cransac, Serge Aho, Marie-Lorraine Chretien, Maurice Giroud, Denis Caillot, Mathieu Boulin.

## References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359–386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210> PMID: 25220842
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28(suppl\_4):iv52–iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096> PMID: 28453614
3. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, Rosinol L, Martinez-Lopez J, Bladé J, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev*. 2015; 29: 387–403. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.06.001> PMID: 26094881
4. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 1055–1066. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2) PMID: 24007748
5. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol*. 2016; 175: 66–76. <https://doi.org/10.1111/bjh.14193> PMID: 27291397
6. World Health Organization. Adherence to long term therapies—Evidence for action. 2003. pp. 199p. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf?ua=1](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1). Cited 12 October 2018
7. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014; 23: 22–35.
8. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2008 Feb; 62(2):338–51. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01683.x> PMID: 18199282
9. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun; 43(6):521–30. PMID: 15908846
10. Lee C, Grigorian M, Nolan R, Binder G, Rice G. A retrospective study of direct cost to patients associated with the use of oral oncology medications for the treatment of multiple myeloma. *J Med Econ*. 2016; 19: 397–402. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1130710> PMID: 26652728
11. Huang WC, Chen CY, Lin SJ, Chang CS. Medication adherence to oral anticancer drugs: systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016; 16: 423–432. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1159515> PMID: 26935964
12. Sperber CM, Samarasinghe SR, Lomax GP. An upper and lower bound of the Medication Possession Ratio. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Aug 30; 11:1469–1478.
13. Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, Rouvet J, Jardin F, Bubenheim M, et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 152–156. <https://doi.org/10.1002/phar.1174> PMID: 23359430
14. Philip R, Greipp, Jesus San Miguel, Durie Brian G.M., Crowley John J., Barlogie Bart, Bladé Joan et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; 23(15):3412–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242> PMID: 15809451
15. Gueneau P, Chretien ML, Cransac-Miet A, Aho LS, Lafon I, Favennec C et al. Efficacy, safety and cost of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2018 May; 100(5):518–525. <https://doi.org/10.1111/ejh.13039> PMID: 29393533



16. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 652–661. PMID: [11983753](#)
17. Huntington SF, Weiss BM, Vogl DT, Cohen AD, Garfall AL, Mangan PA et al. Financial toxicity in insured patients with multiple myeloma: a cross-sectional pilot study. *Lancet Haematol.* 2015; 2: e408–416. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00151-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00151-9) PMID: [26686042](#)
18. Ribed A, Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38: 280–288. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0235-8> PMID: [26715547](#)
19. Arber A, Odelius A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Mar; 26(2). <https://doi.org/10.1111/ecc.12413> PMID: [26603371](#)
20. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G et al. [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001; 94: 839–842. PMID: [11575214](#)
21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24: 67–74. PMID: [3945130](#)
22. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* 2000; 42: 241–247. PMID: [10785582](#)
23. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Ann Pharm Fr.* 2013; 71: 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2012.10.001> PMID: [23537415](#)

## **Deuxième publication du travail doctoral**

**Comments on: High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany, *Supportive Care in Cancer* 2019**

Cette lettre à l'éditeur a été publiée en juin 2019 dans « *Supportive Care in Cancer* », pour lequel l'Impact Factor 2017 est de 2.676 (rang C).

Cette lettre à l'éditeur a été rédigée en réponse à l'article de Feiten *et al.* publié en mars 2019<sup>6</sup>, au même moment que la publication du premier travail doctoral<sup>130</sup>. Feiten *et al.* ont réalisé une évaluation de l'observance des patients atteints de MM et traités par IMiDs en Allemagne. Ils ont utilisé trois méthodes de mesure de l'observance : un questionnaire permettant une estimation de l'observance par le patient lui-même ainsi que par son hématologue et un calcul rétrospectif issu des données de prescription. Cet article est très intéressant, notamment en raison du peu de données issues de la littérature sur le sujet, comme nous l'avons précédemment mentionné.

Notre lettre à l'éditeur consistait principalement en un commentaire concernant trois points de méthodologie :

- **le questionnaire utilisé ne semblait pas être validé,**
- **une part importante de données manquantes (pour 22 % des patients) était mentionnée dans le calcul de l'observance issue des données de prescription,**
- **l'utilisation de la méthode de Bland-Altman pour évaluer des mesures répétées, et la vérification des conditions d'utilisation de cette méthode étaient discutables.**

Il est intéressant de noter que les auteurs ont répondu à notre commentaire en novembre 2019<sup>131</sup>. Dans cette réponse, le questionnaire de mesure de l'observance a été détaillé. En réalité, il consistait en une seule question dont la réponse était mesurée grâce à une échelle visuelle analogique (score allant de 0 à 100, 100 était le score pour la meilleure observance). En ce qui concerne les données manquantes, les auteurs ont précisé que le travail de recueil rétrospectif expliquait leur difficulté à obtenir des données exhaustives. L'impact de ces données manquantes ne semble pas avoir été pris en compte dans l'article initial, les auteurs mentionnent plusieurs éléments en faveur d'une inhomogénéité entre les patients ayant des données manquantes et les patients pour lesquels les données sont complètes. Enfin, en ce qui concerne la méthode de Bland-Altman les auteurs précisent que la comparaison des mesures d'observance entre l'avis des patients et des hématologues n'était pas l'objectif principal de leur étude. De plus il semblerait que les conditions d'utilisation aient été seulement partiellement publiées (nous n'avons pas plus de détails sur le fait qu'elles aient été vérifiées et correctes).

Au final, malgré un article qui semble manquer de robustesse en termes méthodologiques, nous sommes en accord avec la conclusion suivante : l'évaluation de l'observance des patients atteints de MM et traités par IMiDs est un sujet peu étudié et mérite d'être développé. Des outils simples et faciles à utiliser en pratique clinique sont indispensables pour détecter les patients non observants. Un suivi régulier de ces patients semble être favorable à une meilleure prise en charge.



## Comments on: High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany

Amélie Cransac<sup>1</sup> · Serge Aho<sup>2</sup> · Mathieu Boulin<sup>3</sup>

Received: 20 April 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 3 June 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

We read with interest the work of Feiten et al. entitled “High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany” [1]. The authors performed an estimation of adherence in multiple myeloma patients treated by IMiDs in seven group practices in Germany. They used three different methods: a questionnaire with an estimation of patients’ adherence by the patient, by the oncologist, and a calculation with the retrospective analysis of prescriptions.

Multiple myeloma is the second most frequent hematological cancer for which IMiDs (thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide) are widely used [2]. To date, few data are available about adherence with immunomodulatory drugs in multiple myeloma. Lee et al. assessed IMiD adherence using the Medication Possession Ratio (MPR) in 6731 American multiple myeloma patients between 2011 and 2013 [3]. The total MPR measured was 0.85 (0.83, 0.85, and 0.91 for thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide respectively). We recently performed an evaluation of adherence in multiple myeloma, comparing a specific questionnaire and a revised MPR. This revised MPR took into account the temporary discontinuation of IMiDs for a medical reason. Sixty-three patients were included. A total of 76% of patients were

considered adherent according to the questionnaire and 94% according to the MPR [4].

We believe that this topic is of major interest considering the efficacy, toxicity, and elevated cost of IMiDs. Furthermore, there is no consensus about the best method or tool to measure adherence, each one having limits either of feasibility or reliability [5].

However, we have several statistical comments and queries that we would like to share with the authors.

Firstly, the standardized computer-assisted questionnaire used by Feiten et al. seems to be not yet validated [6]. We would have really liked to read this questionnaire.

Secondly, the authors mentioned an important part of missing data in the measure of observance with prescriptions’ data (22% of patients). Furthermore, we do not know if data are missing at random. Finally, statistical analysis like multiple imputation [7] was not performed. Considering the result of 99% of mean drug availability found, it would be interesting to develop this point due to the possibility of having the non-adherents patients in those with missing data.

Thirdly, a Bland-Altman plot was used to evaluate assessment between patients and oncologist’s adherence estimation. The authors concluded to a high concordance. We would remember that this method needs to check if the differences between the two variables are normally distributed. The authors did not specify this point in their methods. Furthermore, we could suggest that the Bland-Altman analysis may not be an appropriate method to compare repeated measurements [8].

Finally, we were really excited to read this article, because we thought that the evaluation of IMiD adherence in multiple myeloma patients is not studied enough. And as Feiten et al. said, we have to detect non-adherent patients as early as possible. Effectively, questionnaires are easy-to-use tools for health care professionals during routine clinical practice, but they need to be validated. So we invited the authors to continue their works and to publish their questionnaire.

✉ Amélie Cransac  
amelie.cransac@chu-dijon.fr

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Dijon University Hospital and LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

<sup>2</sup> Hospital Epidemiology and Infection Control Department, University Hospital, Dijon, France

<sup>3</sup> Department of Pharmacy, Dijon University Hospital and EPICAD LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Feiten S, Chakupurakal G, Feustel HP, Maasberg M, Otremba B, Ehscheidt P, Hensel M, Hansen R, Weide R (2019) High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04721-4>
2. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, Rosinol L, Martinez-Lopez J, Blade J, Lahuerta JJ, Garcia-Sanz R, San Miguel JF (2015) Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev* 29(6):387–403. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.06.001>
3. Lee C, Grigorian M, Nolan R, Binder G, Rice G (2016) A retrospective study of direct cost to patients associated with the use of oral oncology medications for the treatment of multiple myeloma. *J Med Econ* 19(4):397–402. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1130710>
4. Cransac A, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M (2019) Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PLoS One* 14(3):e0214446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214446>
5. Huang WC, Chen CY, Lin SJ, Chang CS (2016) Medication adherence to oral anticancer drugs: systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 16(4):423–432. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1159515>
6. Bartolucci F (2015) *Statistical analysis of questionnaires: a unified approach based on R and Stata*. Chapman and Hall/CRC
7. Carpenter JR, Kenward MG (2013) *Multiple imputation and its application*, 1st edn. John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex
8. Dogan NO (2018) Bland-Altman analysis: a paradigm to understand correlation and agreement. *Turk J Emerg Med* 18(4):139–141. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.09.001>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Troisième publication du travail doctoral

### Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients Myeloma IMiDs Self-MANagement (The MISMA study), European Journal of Cancer Care 2019

Cet article a été soumis pour publication en octobre 2019 dans la revue « European Journal of Cancer Care » (Impact Factor 2017 : 2,409 ; rang C).



#### Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients

Journal:	<i>European Journal of Cancer Care</i>
Manuscript ID	ECC-2019-0498
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	multiple myeloma, immunomodulatory drugs, questionnaire, adherence, side effects, self-management

SCHOLARONE™  
Manuscripts

## European Journal of Cancer Care - Manuscript ECC-2019-0498

Emmanuel Bolbes <onbehalf@manuscriptcentral.com>

lun. 07/10/2019 22:41

À:CRANSAC Amelie <amelie.cransac@chu-dijon.fr>;

07-Oct-2019

Dear Dr. CRANSAC,

Your manuscript entitled "Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the European Journal of Cancer Care. Your manuscript ID is ECC-2019-0498.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the Editorial Office with queries. If there are any changes in your mailing address or e-mail address, please log onto ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/ecc> and edit your account accordingly.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging onto <https://mc.manuscriptcentral.com/ecc>

Thank you very much for submitting your manuscript to the European Journal of Cancer Care.

With best wishes,

Emmanuel Bolbes  
Editorial Assistant, European Journal of Cancer Care  
Wiley-Blackwell  
9600 Garsington Road  
Oxford, OX4 2DQ  
UK

If you would like to receive free email table of contents alerts for European Journal of Cancer Care please visit the journal homepage <http://www.blackwell-synergy.com/loi/ecc>

Ce travail concerne la mesure des compétences d'autogestion des patients atteints de MM traités par IMiDs (thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) vis-à-vis de leurs traitements et des effets indésirables associés. Il s'agit de l'étude Myeloma IMiDs Self-MAnagement (MISMA).

## **Résumé de l'étude et résultats principaux**

### ***Introduction***

Les patients atteints de MM sont amenés à vivre plus longtemps avec une maladie pouvant être considérée comme chronique<sup>2</sup>. Les patients sont principalement pris en charge en ambulatoire et bénéficient de traitements *per os*. L'apprentissage de « comment gérer la survenue de complications de leur maladie, de potentiels effets indésirables et de comment bien prendre les traitements » semble indispensable. La connaissance des situations qui nécessitent une prise en charge immédiate par un professionnel de santé (savoir quand et qui contacter) est indispensable<sup>132</sup>. Les effets indésirables chez les patients atteints de MM sont fréquents et peuvent conduire à des hospitalisations ou des visites non programmées<sup>4,27,133</sup>. Outre le fait que les médicaments de la classe des IMiDs soient relativement onéreux, les hospitalisations ou visites non programmées liées à leurs effets indésirables peuvent générer un surcoût pour la société<sup>26</sup>.

Notre hypothèse est que l'amélioration des compétences d'autogestion des patients atteints de MM peut donc avoir un effet bénéfique d'un point de vue clinique et économique.

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie, il n'existe pas, à notre connaissance, de questionnaire de mesure des compétences d'autogestion pour les patients atteints de MM et traités par IMiDs. Il s'avère donc nécessaire dans un premier temps de créer et valider un tel questionnaire, avant de pouvoir mesurer l'impact d'une quelconque intervention.

### ***Objectif***

L'objectif de cette étude était la validation d'un questionnaire de mesure des compétences d'autogestion des patients atteints de MM et traités par IMiDs vis-à-vis de leurs traitements et des effets indésirables associés.

### ***Matériel et Méthode***

Cette étude est observationnelle, monocentrique et prospective.



Le questionnaire était composé de 16 items en langue française (permettant de calculer un score sur 16 points) (cf. Annexe 2). Nous avons utilisé une méthodologie adaptée des recommandations de l'EORTC<sup>123</sup> et de la FDA<sup>124</sup>. Nous avons effectué l'évaluation de la validité de contenu, la validité apparente et la validité de construit.

La validité de contenu a été réalisée à l'aide d'un groupe de juges experts. La validité apparente a été évaluée en soumettant le questionnaire à un groupe de 15 patients correspondant à notre population cible. La compréhension du questionnaire par le patient a été mesurée. Puis un second groupe de juges experts a analysé ces résultats permettant les modifications nécessaires pour améliorer le questionnaire. Pour la validité de construit, le questionnaire a été proposé à 56 patients correspondant toujours à notre population cible. Nous avons regroupé les patients selon leur sexe, et selon s'ils avaient eu un précédent traitement par IMID. Une analyse descriptive et une analyse de corrélation ont ensuite été réalisées.

Les patients inclus étaient des patients adultes suivi en hôpital de jour d'Hématologie du CHU de Dijon et ayant un traitement en cours par IMID (au moins deux dispensations).

## **Résultats**

### **Validité de contenu**

Les juges experts ont validé le questionnaire.

### **Validité apparente**

Quinze patients ont été inclus. La compréhension des patients vis-à-vis de chaque question était bonne (> 80 %) pour toutes les questions sauf pour la question 1. Suite à l'analyse des résultats, le groupe de juges experts a apporté quelques modifications mineures au questionnaire.

### **Validité de construit**

Cinquante-six patients ont été inclus. La durée moyenne de réalisation du questionnaire était de  $26,9 \pm 9,0$  minutes. Le score médian au questionnaire était de 11,33 (IQR 9,75 – 12,08). La validité discriminante du questionnaire a été évaluée, selon l'appartenance des patients à chacun des deux groupes (sexe, et précédent IMID). Une différence statistiquement significative a été observée pour les questions 9 et 10 ( $p=0,029$  et  $p=0,017$ ) pour le sexe, et pour la question 15 ( $p=0,042$ ) pour l'expérience d'un précédent traitement par IMID ou non. La validité convergente a ensuite été analysée. La fiabilité a été évaluée par mesure de la cohérence interne pour le score obtenu à chaque question. Les coefficients  $\alpha$  de Cronbach obtenus étaient compris entre 0,5051 et 0,6031. Aucune

corrélation n'a été obtenue entre les différentes questions selon la matrice de corrélation inter-item (-0,4757 à 0,4956).

## Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients

### Myeloma IMIDs Self-MAagement (The MISMA study)

**Amélie Cransac**<sup>1,2,\*</sup>, Serge Aho<sup>3</sup>, Edouard Cosme<sup>1</sup>, Marie-Lorraine Chretien<sup>4,5</sup>, Camille Favennec<sup>4</sup>, Laure Schreder<sup>6</sup>, Mérédith Boutet<sup>1</sup>, Pauline Gueneau<sup>1</sup>, Maurice Giroud<sup>2,7</sup>, Denis Caillot<sup>4</sup>, Mathieu Boulin<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>2</sup>LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France

<sup>3</sup>Hospital Epidemiology and Infection Control Department, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>4</sup>Department of Clinical Hematology, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>5</sup>SAPHIIR-UMR 1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France

<sup>6</sup>Oncology Coordination Center, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>7</sup>Department of Neurology, Dijon University Hospital, Dijon, France

<sup>8</sup>EPICAD LNC-UMR1231, University of Burgundy & Franche Comté, Dijon, France

Correspondence: Amélie Cransac

Department of Pharmacy, Dijon University Hospital, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON, France.

Tel: +33 380295916

Fax: +33 380281229

E-mail: [amelie.cransac@chu-dijon.fr](mailto:amelie.cransac@chu-dijon.fr)

ORCID : 0000-0003-1836-2619

## Abstract

**Objective:** Immunomodulatory drugs (IMiDs: thalidomide, lenalidomide and pomalidomide) are widely used in patients with multiple myeloma (MM). The aim of our study was to validate a questionnaire to evaluate the self-capacity of MM patients to manage IMiD treatment including side effects.

**Methods:** We used a method adapted from the recommendations of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to validate a French questionnaire for patients with MM treated with IMiDs.

**Results:** After content validity, the face validity was evaluated in 15 patients, and the construct validity was evaluated in 56 patients. Two groups were constituted by gender and depending on whether they had a previous IMiD treatment. The median questionnaire score was 11.33/16 (IQR 9.75-12.08) with a minimum of 5.2 and a maximum of 14.75. For discriminant validity, a statistically significant difference was observed for patient capacity to contact healthcare professional in specific situations and drug intake in case of swallowing disorder. Convergent validity showed an acceptable reliability for the scores of the different questions.

**Conclusion:** The questionnaire has shown to be a valid tool for the assessment of the adherence and side effects management skill for MM patients with IMiD treatment.

**Keywords:** multiple myeloma; immunomodulatory drugs; questionnaire; adherence; side effects; self-management.

## Introduction

Multiple myeloma (MM), a malignant plasma cell disorder, is the second most frequent hematological malignancy<sup>134</sup>. The world incidence of MM is 1.2 times higher in males than in females<sup>135,136</sup>.

MM treatment is based on different sequences (induction, intensification with autologous stem cell transplantation in younger patients, maintenance, relapse...) always based on a combination of drugs: proteasome inhibitors, cytotoxic agents, monoclonal antibodies, histone deacetylase inhibitors, corticosteroids and immunomodulatory drugs (IMiDs: thalidomide, lenalidomide and pomalidomide).

MM patients are now living longer. They are mostly treated as outpatients and thus they must learn how to manage the potential complications of their disease, the related side effects as well as medicines intake. Knowledge of situations that require an immediate contact to healthcare professionals is of major importance<sup>132</sup>. This is even more right in vulnerable people such as older patients<sup>137</sup> in whom the iatrogenic risk is higher due to comorbidities and polypharmacy, renal failure and cognitive decline. Regardless of a patient's baseline health status, it should be noted that side effects in MM patients are frequent<sup>4</sup>. They can lead to hospitalizations<sup>27</sup>, non-scheduled visits and cares, generating major costs for the society<sup>26</sup>.

In a study from Moreau *et al*, data from the multicentric MM-002, MM-003, and MM-010 trials were pooled to characterize the safety profile of pomalidomide plus low-dose dexamethasone and adverse events (AEs) in 1088 patients with relapsed and refractory MM (RRMM)<sup>4</sup>. A total of 13% of patients required a dose reduction and 33% needed dose interruption because one or more AEs of interest were declared (hematologic, infections, neuropathy, and thrombotic events). In the study of Dimopoulos *et al*, data from MM-009 and MM-010 were combined to assess lenalidomide plus dexamethasone in 353 patients with RRMM. At least one grade 3 or 4 AE was observed in 83% of patients. Neutropenia, thrombocytopenia and anemia were the most frequent (59%) followed by thromboembolic events (16%). Furthermore, 39% of patients had at least one dose reduction for lenalidomide<sup>133</sup>. Lenalidomide dose reductions are recommended for patients with some risk factors for frailty such as renal failure. A prospective study by Quach *et al* showed that grade 3 or 4 toxicities were reduced with low-dose lenalidomide (15 mg) and dexamethasone (20 mg) for vulnerable patients with RRMM: lower neutropenia, infections and venous thromboembolism were observed<sup>138</sup>. Kolovos *et al* showed that unplanned admissions for patients with MM in UK accounted for 10% of all admissions but for 55% of the total estimated hospitalization costs<sup>26</sup>.

We thus assume that improving self-management of IMiD treatment in MM patients may have both clinical and economic benefits.

Methods are described to develop questionnaires of quality of life <sup>123</sup>, or Patient-Reported Outcome (PROs) measures <sup>124</sup> but not specifically questionnaires for drugs self-management.

The aim of our study was to validate a questionnaire to evaluate the self-capacity of MM patients to manage IMiD treatment including side effects.

## **Methods**

The questionnaire used here is a French specific questionnaire for patients with MM treated with IMiDs (thalidomide, lenalidomide and pomalidomide). It was developed using the methodological and clinical experience of our team and was validated by a multidisciplinary group (two clinical pharmacists and a clinical hematologist). We used a method based on the recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) for the validation: content validity, face validity and construct validity<sup>123</sup>.

### ***Patients***

The patients included in our study were MM patients aged 18 years and older, followed-up in the Hematology Department of our University Hospital, and receiving ongoing treatment with an IMiD (thalidomide, lenalidomide or pomalidomide).

We excluded patients who refused to participate, or who did not speak French, or who had a previous pharmaceutical interview focused on IMiD treatment, or who initiated an IMiD treatment since less than two cycles.

Patients were consecutively included in our study, according to their usual visits to the ward.

### ***Questionnaire***

The specific questionnaire (16 questions, 16 points, Supporting file) was designed to evaluate patient knowledge about their medicines (IMiDs and adjuvant MM drugs such as prophylactic antimicrobial agents, analgesics), side effects, physical activity and specific symptoms that require a medical advice (immediately or not). Each question explored an essential idea for patients to manage their health. The questionnaire included both open-ended and multiple-choice questions. Finally, a score was calculated from responses to each question (each correct response worth one point). The maximum score was 16 points.

### ***Content validity***

The questionnaire was reviewed and approved by a group of expert judges of four persons (two clinical pharmacists and two clinical hematologists). They independently reviewed the questionnaire and commented if items should be modified or added or removed.

### ***Face validity***

The face validity of the questionnaire was evaluated in 15 patients, according to the EORTC recommendations<sup>123</sup>. This phase of “pre-testing” was administered in patients who corresponded to the target population.

After consent, the questionnaire was filled in during a pharmaceutical interview. The interview was performed by two pharmacists: the first pharmacist read the questions and explained them further if necessary and the second collected the answers and evaluated patients’ comprehension. To evaluate patient comprehension, we used three criteria 1/ good understanding (yes/no)? 2/ the patient needs additional explanations (yes/no)? 3/ the patient asked questions to understand (yes/no). We estimated that a good comprehension was obtained if 80% of good understanding was observed for each question.

A second group of expert judges (two clinical pharmacists and an oncology psychologist) then reviewed the results and validated the questionnaire or suggested modifications.

The demographic and clinical characteristics were collected: gender, age, IMID type, time since beginning of IMID, number of treatment lines. Clinical data were obtained from the medical and pharmaceutical software used by our hospital. The time required to complete the questionnaire was also assessed.

### ***Construct validity***

The construct validity was evaluated in 56 patients. For discriminant validity, we constituted patient groups by gender (male/female) and depending on whether they had a previous IMID treatment (yes/no). Our aim was to reach about 15 patients per sub-group according to the EORTC recommendations<sup>123</sup>. We hypothesized that these groups could have different levels of knowledge. Convergent validity was tested with descriptive analysis and correlation analysis.

After consent, the questionnaire was filled in during a pharmaceutical interview. The score of each question and the total score were then calculated.

### ***Statistical analysis***

A descriptive analysis was performed presenting categorical data with frequencies and continuous data with means and standard deviations (SDs) or medians and ranges (minimum-maximum). Univariate analyses were performed to describe the questionnaire score for each item and the variables gender and previous IMID treatment. The two groups were tested independently. Fisher’s exact test was used for dichotomous variables and an ordered logistic regression was used for ordinal variables<sup>139</sup>. Cronbach’s alpha (with an inter-item correlation matrix) was used to assess the reliability



of the score of the different questions. The following correlations were included in the matrix: each item vs the summed index or vs summed index with that item excluded. The covariance between items and the summed index as well as what the alpha coefficient for the scale would be, if each item was excluded (ie sensitivity analysis) were also available. An alpha value lower than 0.7 was considered as acceptable to define the absence of correlation between each question <sup>140</sup>.

Statistical analysis was performed using Stata (14.0, Stata Corporation, College Station, TX, USA). A p-value below 0.05 was considered significant.

## Results

### **Content validity**

The questionnaire was approved by the four expert judges interviewed.

### **Face validity**

Fifteen patients were included for this phase (between March 2017 and July 2017). They were eight males (53%) and seven females (47%). The mean age was 68.2 years (SD 11.1 years). Lénalidomide was the most frequent IMiD prescribed (74%), followed by thalidomide and pomalidomide (13% each). The median number of treatment lines was 2 (minimum 1 – maximum 6). The median time since beginning of IMiD was 216 days (minimum 70 – maximum 539). The mean time needed to complete the questionnaire was 29.5 ± 11.6 minutes. The evaluation of patient comprehension for each question is presented Table I.

Table I. Evaluation of patients' comprehension (n=15)

	<b>Good understanding</b>	<b>Patient needing explanations</b>	<b>Patient needs to ask questions to understand</b>
Question 1	7 (46.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Question 2	14 (93.3%)	2 (13.3%)	0
Question 3	12 (80.0%)	1 (6.7%)	0
Question 4	15 (100.0%)	0	0
Question 5	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0
Question 6	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0
Question 7†	11 (100.0%)	0	0
Question 8	15 (100.0%)	0	0
Question 9	13 (86.7%)	1 (6.7%)	0
Question 10	12 (80.0%)	1 (6.7%)	0
Question 11	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0
Question 12	15 (100.0%)	0	0
Question 13	15 (100.0%)	0	0
Question 14	12 (80.0%)	0	0
Question 15	12 (80.0%)	0	0
Question 16	15 (100.0%)	0	0

† n=11 answers.

Patients had a good understanding (at least 80%) for all questions except for question 1 (47%). Patients rarely needed more explanations (a maximum of two patients for question 2), and they asked questions to understand only one time (one question for question 1). After review by the group of expert judges, a consensus was adopted: some clarifications were made for question 1 (wording, simplification of terms for cardiovascular disorders and rashes), question 4 (wording), and question 10

(adding of a column according to the responses observed). Indeed, for the question 10 (5 items), 33 to 73% of patients answered they would call a physician, or that they would go to emergency department. We added the column “go to emergency department” in our final questionnaire. The final questionnaire was approved by the group of expert judges (Supporting file).

### ***Construct validity***

The characteristics of the 56 patients included in this phase (between April 2018 and August 2018) are presented in Table II. Groups were constituted by 30 males (15 of them with a first IMID prescription) and 26 females (11 of them with a first IMID prescription). The mean time needed to complete the questionnaire was  $26.9 \pm 9.0$  minutes.

Table II. Patients characteristics for construct validity (n=56)

<b>Characteristic</b>		<b>Measure</b>	<b>Result</b>
Gender		n (%)	
	Male		30 (54%)
	Female		26 (46%)
Age (years)		Mean (SD)	69.1 (8.9)
IMID		n (%)	
	Lénalidomide		37 (66%)
	Pomalidomide		19 (34%)
First IMID		n (%)	26 (46%)
Time since diagnosis (days)		Median (range)	1438 (61-5515)
Time since beginning of IMID (days)		Median (range)	781 (21-4874)

## ***Discriminant validity***

The scores for each question are detailed in Table III. The median questionnaire score was 11.33 (IQR 9.75-12.08), the mean questionnaire score was 10.9 (SD 1.9), with a minimum of 5.2/16 and a maximum of 14.75/16.

Table III. Questionnaire results

	<b>Score</b>	<b>n (%)</b>
Question 1	0	48 (85.71%)
	0.5	8 (14.29%)
Question 2	0	51 (91.07%)
	1	5 (8.93%)
Question 3	0	24 (42.86%)
	0.5	8 (14.29%)
	1	24 (42.86%)
Question 4	0	18 (32.14%)
	1	38 (67.86%)
Question 5	0	32 (57.14%)
	0.5	13 (23.21%)
	1	11 (19.64%)
Question 6	0	3 (5.36%)
	1	53 (94.64%)
Question 7	0	4 (7.14%)
	1	52 (92.86%)
Question 8	0	5 (8.93%)
	1	51 (91.07%)
Question 9	0	5 (8.93%)
	0.5	15 (26.79%)
	0.75	21 (37.50%)
	1	15 (26.79%)
Question 10	0	14 (25.00%)
	0.2	3 (5.36%)
	0.4	7 (12.50%)
	0.6	5 (8.93%)
	0.8	2 (3.57%)
	1	25 (44.64%)
Question 11†	0	4 (7.27%)
	1	51 (92.73%)
Question 12	0	18 (32.14%)
	1	38 (67.86%)
Question 13	1	56 (100.00%)
Question 14	0	3 (5.36%)
	1	53 (94.64%)
Question 15	0	16 (28.57%)
	1	40 (71.43%)
Question 16	0	1 (1.79%)
	1	55 (98.21%)

† n=55 responses

The results for discriminant validity by group (gender and first IMID prescription) are presented Table IV.

Table IV. Univariate analysis

		Gender			Previous IMID treatment		
		Female	Male	p-value	No	Yes	p-value
Question 1	0	22	26	1* ; 0.828**	25	23	0.712* ; 0.590**
	0.5	4	4		5	3	
Question 2	0	26	25	0.055*	26	25	0.358*
	1	0	5		4	1	
Question 3	0	16	8	0.052**	12	12	0.775**
	0.5	1	7		5	3	
	1	9	15		13	11	
Question 4	0	10	8	0.346*	10	8	0.838*
	1	16	22		20	18	
Question 5	0	17	15	0.371**	16	16	0.785**
	0.5	4	9		9	4	
	1	5	6		5	6	
Question 6	0	2	1	0.592*	1	2	0.592*
	1	24	29		29	24	
Question 7	0	2	2	1*	2	2	1*
	1	24	28		28	24	
Question 8	0	3	2	0.655*	2	3	0.524*
	1	23	28		28	23	
Question 9	0	3	2	0.029**	1	4	0.628**
	0.5	9	6		8	7	
	0.75	11	10		14	7	
	1	3	12		7	8	
Question 10	0	6	8	0.017*	8	6	0.141*
	0.2	1	2		2	1	
	0.4	6	1		6	1	
	0.6	4	1		4	1	
	0.8	2	0		1	1	
	1	7	18		9	16	
Question 11	0	2	2	1*	2	2	1*
	1	24	27		28	23	
Question 12	0	10	8	0.346*	11	7	0.436*
	1	16	22		19	19	
Question 13	1	26	30	NA	30	26	NA
Question 14	0	2	1	0.592*	1	2	0.592*
	1	24	29		29	24	
Question 15	0	10	6	0.127*	12	4	0.042*
	1	16	24		18	22	
Question 16	0	0	1	NA	1	0	NA
	1	26	29		29	26	

\* Fisher's exact Test

\*\* Ordered logistic regression

We excluded questions 13 and 16 of our analysis due to a too small number of responders. A statistically significant difference was observed for question 9 (p=0.029) and question 10 (p=0.017) by gender and for question 15 (p=0.042) by first IMID prescription or not. Question 9 and 10 evaluated the patient capacity to contact health professional in specific situations. Question 15 focused on drug intake in case of swallowing disorder.

### ***Convergent validity***

Reliability testing with internal consistency was evaluated for the score of the different questions. Cronbach's alphas ranged between 0.5051 and 0.6031 (Table V).

Table V. Reliability of questionnaire score for the different questions

<b>Question</b>	<b>alpha</b>
Question 1	0.5873
Question 2	0.6031
Question 3	0.5323
Question 4	0.5051
Question 5	0.5922
Question 6	0.5748
Question 7	0.5452
Question 8	0.5996
Question 9	0.5473
Question 10	0.5703
Question 11	0.5784
Question 12	0.5792
Question 14	0.5815
Question 15	0.6027

The reliability of the scores of different questions was calculated with an inter-item correlation matrix (Table VI). No strong correlation was observed between the different questions (range -0.4757 to 0.4956).

Table VI. Reliability of questionnaire score for the different questions: inter-item correlation matrix

	Questio n 1	Questio n 2	Questio n 3	Questio n 4	Questio n 5	Questio n 6	Questio n 7	Questio n 8	Questio n 9	Questio n 10	Questio n 11	Questio n 12	Questio n 14	Questio n 15
Questio n 1	1.0000													
Questio n 2	0.2301	1.0000												
Questio n 3	-0.0551	0.1353	1.0000											
Questio n 4	0.0624	0.0814	0.4956	1.0000										
Questio n 5	0.2577	0.2273	0.2922	0.2535	1.0000									
Questio n 6	0.0971	0.0745	0.1713	0.3457	0.1878	1.0000								
Questio n 7	-0.0849	0.0868	0.2247	0.4030	0.1313	0.2419	1.0000							
Questio n 8	0.1278	0.0980	-0.0676	0.0527	0.0890	-0.0745	-0.0868	1.0000						
Questio n 9	-0.0389	-0.0368	0.3426	0.2778	0.0676	0.2252	0.1188	0.2592	1.0000					
Questio n 10	-0.4757	-0.1411	0.0827	0.1463	-0.1302	-0.0816	0.3232	-0.0975	0.2583	1.0000				
Questio n 11	-0.2816	0.0886	0.1570	-0.0358	0.0415	0.2410	0.2410	-0.0886	0.0561	0.2693	1.0000			
Questio n 12	-0.3746	-0.0527	0.0000	0.0175	-0.0845	0.0061	0.1060	0.3209	0.1419	0.1646	0.1031	1.0000		
Questio n 14	-0.1295	0.0745	0.0857	0.3457	-0.1127	-0.0566	0.2419	-0.0745	-0.0566	0.1450	-0.0673	0.1759	1.0000	
Questio n 15	0.0323	-0.2178	0.0427	0.1572	-0.0499	0.0251	0.1316	-0.0594	0.2006	0.1345	-0.0252	0.1572	0.0251	1.0000

## Discussion

To date only a few questionnaires that focus on adherence and self-management of side effects has been validated in cancer patients <sup>97,98</sup>. The questionnaire we developed to evaluate the self-management of IMID treatment in MM patients is the first one to the best of our knowledge. Favier-Archinard *et al* developed a standardized guide with 16 items for optimizing drug adherence in French MM patients. The themes of three items are similar to those explored in our questionnaire: timing to treatment intake, risk situations requiring an immediate contact to health professionals, and intentional discontinuation of treatment <sup>98</sup>. Baudot *et al* developed a questionnaire assessing patient adherence and skill level of management for oral capecitabine treatment in colorectal and breast cancers (seven items, with five simulated cases). The process of validation for questionnaires to be used in clinical practice is widely accepted. However, there is still a great heterogeneity in the methods used as Claros *et al* points out. The objective of the authors was to identify the best-validated scale for assessing oral chemotherapy adherence in patients with cancer <sup>126</sup>.

In our study, we used a robust method adapted from the EORTC recommendations. We chose to divide patients by gender and depending on whether they had a previous treatment by IMID to evaluate discriminant validity and as recommended, to test questionnaires with potential confounding factors. In our results, several questions showed a statistical difference. The capacity to contact healthcare professionals in specific situations seems to be influenced by gender with men appearing more likely to contact healthcare professionals in case of symptoms. This result may or may not be surprising. We can imagine that spouses, family members, and helpers are more involved in patient care when the patient is a man than a woman, but we have no evidence to confirm this hypothesis in our study. Berry *et al* showed that nonadherence to oral anticancer agents was higher in women ( $p=0.02$ ) <sup>141</sup>. Intake modalities of IMIDs in case of swallowing disorder seemed to be worst in case of first IMID prescription. Logically, the experience of a previous treatment with drug owing to the same class is a factor acquisition of very specific skills about these medicines.

Consequently, we could assume that the experience of past side effects could improve patient knowledge, leading to optimal management of their treatments and disease. Arber *et al* showed a significant difference in terms of knowledge of situations requiring a healthcare professional contact in case of side effects experience in the past or not ( $p=0.037$ ) <sup>94</sup>. We did not collect this data (only previous or not IMID prescription) in our study but it would be an interesting factor to include in further studies. Conversely, it must be underlined that coping with side effects may be difficult or impossible



for some patients<sup>142</sup>. These findings reinforce the potential positive impact of an optimal education at the beginning of a new oral and/or injectable treatment given by healthcare professionals.

After questionnaire development and validation, the next step is to identify the best time to use it. The interval of time between the transmission of information to the patient and the evaluation is of major importance not only in terms of process efficiency but also in terms of the expected benefits for patients. In the literature are described intervals that can range from 3 days to 6 months between pharmacist intervention and evaluation of cancer patient<sup>103,109,117-120</sup>. Patients may develop side effects such as nausea the day after first chemotherapy session or infections, thromboembolic events that may be very severe in the days, weeks after. Neuropathy occurs later again but due to the potential severity and the preventability of early side effects cited above, we think that in MM patients, this delay must be short.

Our study has some limitations. First, in our study, we observed Cronbach's alpha values ranged between 0.5051 and 0.6031, which are inferior to the common threshold (ie  $\geq 0.7$ )<sup>140</sup>. However, knowledge evaluation is a very specific field, and this threshold could be considered as overly arbitrary. It is more difficult to test the reliability of a knowledge questionnaire with repeated measures because of humans' changes between measures or because of the experience of the test itself<sup>143</sup>. On the other hand, some questions were unbalanced (questions 13 and 16) probably due to the size of our sample. Finally, the mean time needed to complete the questionnaire was relatively long (approximately 30 minutes), but this included the time to give answers and the discussion between the patient and the pharmacist. It could not be only a questionnaire of measurement of a score. For us, it is necessary that it fits fully into the pharmaceutical interviews and treatment follow-up of MM patients. Using this questionnaire, we expect that improving adherence and elevating the level of self-management of IMID treatment can led to minimize dose reductions or discontinuations, increasing overall survival and decreasing costs. Basch *et al* showed a higher median overall survival in a group of 766 Americans patients whose symptoms were monitored with PROs during routine cancer treatment ( $p=0.03$ ). Less admission to the emergency rooms or hospitalizations was also observed<sup>144,145</sup>.

In conclusion, the validation of the questionnaire allows its use during pharmaceutical interviews for MM patients treated with IMIDs. The questionnaire is practical and easy to use. A larger multicentric study will be designed to measure the impact of the pharmaceutical interviews in MM patients treated with IMIDs.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article (cf. ANNEXE 2).

## Acknowledgments

The authors thank Suzanne Rankin for their kind proofreading.

## References

134. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood reviews*. Nov 2015;29(6):387-403.
135. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology*. Sep 1 2018;4(9):1221-1227.
136. Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. Mar 2018;103(3):506-513.
132. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. May 2017;17(5):243-251.
137. Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood reviews*. Jul 2011;25(4):181-191.
4. Moreau P, Dimopoulos MA, Richardson PG, et al. Adverse event management in patients with relapsed and refractory multiple myeloma taking pomalidomide plus low-dose dexamethasone: A pooled analysis. *European journal of haematology*. Sep 2017;99(3):199-206.
27. Song X, Wilson KL, Kagan J, Panjabi S. Cost of peripheral neuropathy in patients receiving treatment for multiple myeloma: a US administrative claims analysis. *Therapeutic advances in hematology*. 2019;10:2040620719839025.

26. Kolovos S, Nador G, Kishore B, et al. Unplanned admissions for patients with myeloma in the UK: Low frequency but high costs. *Journal of bone oncology*. Aug 2019;17:100243.
133. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. Nov 2009;23(11):2147-2152.
138. Quach H, Fernyhough L, Henderson R, et al. Upfront lower dose lenalidomide is less toxic and does not compromise efficacy for vulnerable patients with relapsed refractory multiple myeloma: final analysis of the phase II RevLite study. *British journal of haematology*. May 2017;177(3):441-448.
26. Kolovos S, Nador G, Kishore B, et al. Unplanned admissions for patients with myeloma in the UK: Low frequency but high costs. *Journal of bone oncology*. Aug 2019;17:100243.
123. Johnson C AN, MBlazeby J, Bottomley A, Fayers P, Koller M, Kuliś D, Ramage J, Sprangers M, Velikova G, Young T. EORTC quality of Life Group guidelines for developing questionnaire modules. April 2011 ed2011. Accédé le 20/02/19.
124. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. In: Services USDoHaH; 2009:38.
139. Agresti A. Analysis of ordinal categorical data. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2012.
140. Cortina J. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol*. 1993;78(1):98-104.
97. Baudot A, Oriol M, Tinquaut F, et al. [Validation of a questionnaire assessing patients' adherence and skill level of management for oral capecitabine treatment]. *Bulletin du cancer*. Mar 2016;103(3):241-251.
98. Favier-Archinard C, Leguelinel-Blache G, Cousin C, et al. [Development of a standardized guide for optimizing drug adherence information to be dispensed during a pharmaceutical counseling with a multiple myeloma patient: Final validation]. *Bulletin du cancer*. Dec 2018;105(12):1157-1172.
126. Claros MP, Messa CVM, Garcia-Perdomo HA. Adherence to oral pharmacological treatment in cancer patients: Systematic review. *Oncology reviews*. Jan 14 2019;13(1):402.
141. Berry DL, Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1587-1592.

94. Arber A, Odelius A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *European journal of cancer care*. Mar 2017;26(2).
142. Monterosso L, Taylor K, Platt V, et al. Living With Multiple Myeloma: A Focus Group Study of Unmet Needs and Preferences for Survivorship Care. *Journal of patient experience*. Mar 2018;5(1):6-15.
103. Ribed A, Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *International journal of clinical pharmacy*. Apr 2016;38(2):280-288.
109. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed research international*. 2015;2015:502431.
117. Ahmadidarrehsima S, Bidmeshki EA, Rahnama M, Babaei K, Afshari M, Khandani BK. The Effect of Self-Management Education by the Teach-Back Method on Uncertainty of Patients with Breast Cancer: a Quasi-Experimental Study. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. Jan 25 2019.
118. Caracuel F, Banos U, Herrera MD, Ramirez G, Munoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *International journal of clinical pharmacy*. Apr 2014;36(2):287-290.
119. Wang Y, Huang H, Zeng Y, et al. Pharmacist-led medication education in cancer pain control: a multicentre randomized controlled study in Guangzhou, China. *The Journal of international medical research*. Oct 2013;41(5):1462-1472.
120. Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. Jun 1 2014;71(11):960-965.
143. Taber KS. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Research in Science Education*. 2018/12/01 2018;48(6):1273-1296.
144. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *Jama*. Jul 11 2017;318(2):197-198.

145. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 20 2016;34(6):557-565.

## **PARTIE 3 : Discussion Générale**

La **problématique** abordée dans ce travail doctoral est la suivante. Le MM est une pathologie tendant de plus en plus à être considérée comme chronique<sup>2</sup>. La population concernée est plutôt âgée. Les traitements associent différentes séquences thérapeutiques injectables et/ou orales. Les médicaments dont l'administration se fait par voie orale sont gérés à domicile par le patient et/ou son entourage ou l'équipe soignante qui l'accompagne. Les médicaments immunomodulateurs de la famille des IMiDs constituent une des thérapeutiques majeures dans la prise en charge du MM. Ils sont prescrits à différents moments de la maladie, et potentiellement sur de longues périodes (notamment en entretien). Ces derniers ne sont pas dénués d'effets secondaires et indésirables<sup>4</sup>. Ceux-ci peuvent entraîner des conséquences en termes d'hospitalisations et de consultations/soins non programmés, d'interruptions de traitement ou de diminutions de dose<sup>26,27</sup>. Le risque peut être alors une diminution de l'efficacité de ces médicaments. Par ailleurs, nous avons évoqué le coût important des IMiDs, leur utilisation optimale est donc souhaitable du point de vue économique.

**Dans l'objectif d'améliorer l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MM traités par IMiDs, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'observance, puis dans un second temps aux compétences d'autogestion des patients vis-à-vis de leur traitement par IMiDs.**

**En ce qui concerne l'observance**, il s'avère que très peu de données existent dans la littérature concernant la mesure de l'observance chez les patients atteints de MM, et notamment ceux traités par IMiDs. Différentes méthodes de mesure de l'observance sont décrites, l'association de plusieurs méthodes étant privilégiée<sup>60</sup>.

Nous avons choisi d'utiliser un **questionnaire** dans le but de développer un outil pratique, facile et peu coûteux à la fois pour l'équipe soignante et pour le patient. Nous avons également choisi de réaliser le questionnaire au cours d'un entretien pharmaceutique, laissant la place au dialogue et permettant au patient de s'exprimer sur ses potentielles difficultés avec son traitement. Bien que de nombreux questionnaires de mesure de l'observance existent, il n'existe pas de questionnaire de mesure de l'observance publié et validé pour les patients atteints de MM. C'est pour cette raison que nous avons d'abord choisi de développer un questionnaire de mesure de l'observance pour les patients atteints de MM et traités par IMiDs. Ceci est l'objet de notre premier travail doctoral<sup>130</sup>.

Le **MPR** ou *Medication Possession Ratio* a été utilisé dans notre analyse comme « gold standard ». A ce jour nous ne connaissons pas de réelle méthode de mesure de l'observance qui soit idéale. Effectivement, nous avons pu observer certaines des **limites** du MPR. Cette méthode de mesure de l'observance est issue des données de dispensation. Elle nécessite l'obtention exhaustive des données,

ce qui implique soit que le patient aille toujours au même endroit pour aller chercher son traitement, soit que les données nationales soient disponibles. Dans notre situation, le recueil exhaustif était possible car la dispensation était hospitalière et sur le lieu de consultation avec l'hématologue. D'autre part, nous savons que la mesure du MPR se fait sur une durée donnée. Elle peut être fixe ou variable<sup>6,72</sup>. Dans notre travail nous avons choisi de mesurer le MPR sur une période variable, ce qui est d'ailleurs décrit dans la littérature comme étant plus précis. Mais l'observance étant un phénomène dynamique, le fait de mesurer le MPR sur une période longue pourrait induire une « dilution » des périodes de non observance du patient. Enfin, s'il est calculé uniquement à partir des données de dispensation, le MPR peut être sous-estimé en raison des périodes d'interruptions de traitement prévues (hospitalisation programmée par exemple) ou expliquées (interruption de traitement due à une toxicité temporaire par exemple). C'est pour cette raison que nous avons choisi d'effectuer une revue systématique des dossiers médicaux des patients inclus dans nos études pour relever ces interruptions prévues ou expliquées, et en tenir compte pour le calcul du MPR. Dans notre étude 21 % des patients avaient au moins une interruption de traitement ou un ajustement de la dose pendant la période d'étude<sup>130</sup>. Ce dernier point nous laisse penser que l'utilisation des bases de données médicales, sans analyse clinique des dossiers médicaux associée n'est pas assez précise pour permettre l'identification systématique des éventuels patients considérés comme « non observants ».

Dans ce premier travail doctoral, nous n'avons pas observé de corrélation entre les résultats de mesure de l'observance par notre questionnaire et le MPR.

Néanmoins ce travail a permis une **évaluation de l'observance** chez les patients atteints de MM et traités par IMiDs. Effectivement, comme nous l'avons montré, très peu de données existent dans la littérature pour évaluer l'observance de ces patients ; l'étude de Feiten *et al.* ayant été publiée après la réalisation de ce premier travail doctoral<sup>16,25,94</sup>. Dans notre étude, l'observance mesurée est bonne avec 76 % des patients pouvant être considérés comme « observants » selon le questionnaire 94 % selon le calcul du MPR et 70 % selon les deux méthodes<sup>130</sup>. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans la littérature<sup>6,25</sup> et ceux observés dans nos études associées<sup>95,96</sup>. Nous pouvons expliquer ces bons résultats par le fait que les patients atteints de MM bénéficient d'un suivi très régulier ponctué par des consultations médicales et des hospitalisations de jour programmées pour y recevoir les thérapeutiques injectables. Les dispensations des IMiDs sont réalisées à l'hôpital, très souvent le jour de la consultation médicale par commodité. Dans une région étendue comme la nôtre, les patients font parfois plus de 200 kilomètres pour venir à l'hôpital de jour d'hématologie qui concentre une grande partie de l'activité régionale. Ce dernier élément pourrait d'ailleurs être considéré comme un biais dans la mesure du MPR (surestimation de l'observance). Par ailleurs, dans notre établissement,



la présence permanente d'une équipe de pharmaciens cliniciens au sein de l'hôpital de jour d'hématologie permet un suivi « optimal » des patients. Précisons ici, que pour les deux études menées dans ce travail doctoral, nous avons choisi de sélectionner des patients qui n'avaient pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique préalable, dans le but de ne pas introduire de potentiels facteurs de confusion dans nos modèles. Enfin, bien que ces mesures d'observance puissent être considérées comme « bonnes », nous noterons que certains patients avaient tout de même des résultats très médiocres (score au questionnaire minimum égal à 4/10 ; MPR minimum égal à 0,76)<sup>130</sup>. Outre l'évaluation de l'observance moyenne de la population, l'identification des patients les plus en difficulté vis-à-vis de leurs traitements reste la priorité en pratique clinique.

Plusieurs **problématiques méthodologiques** ont été abordées dans ce travail. La première concerne l'analyse des résultats des coefficients alpha de Cronbach. Effectivement un seuil d'acceptation de 0,7 est classiquement défini<sup>140</sup>. Cependant il nous semble que cette définition est beaucoup trop stricte dans l'analyse de variables dynamiques dans le temps comme l'observance<sup>143</sup>. Nous avons également abordé la notion d'intervalle de temps entre le début du traitement et l'évaluation de l'observance. L'étude pilote que nous avons réalisé ne permet pas de déterminer de différence significative entre les deux groupes de patients sélectionnés (intervalle de temps entre l'entretien pharmaceutique et le jour du questionnaire  $\leq 6$  mois ou  $> 6$  mois)<sup>122</sup>. Une étude réalisée avec un nombre plus important de patients serait envisageable à l'avenir. Enfin, il semble important de noter que la méthode de mesure de l'observance basée sur l'avis des soignants est à utiliser avec beaucoup de précautions<sup>35,80</sup>. Effectivement comme nous l'avons observé dans l'étude menée en pédiatrie avec la 6-mercaptopurine, cette méthode est largement sujette à interprétation<sup>82,83</sup>. Son utilisation dans l'étude de Feiten *et al.* est à déplorer car elle est peu robuste<sup>6</sup>. Ces notions sont à prendre en compte lors de futures recherches. Dans l'objectif de poursuivre ce travail, une étude multicentrique avec un nombre plus important de patients est envisagée. Cela permettrait de valider le questionnaire à plus grande échelle, et potentiellement de pouvoir intégrer les questions pour lesquelles nous n'avions pas suffisamment de réponses différentes (qui ont donc été exclues de notre modèle) dans notre analyse.

Toujours dans le but d'améliorer l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MM, il semble important de ne pas se limiter à l'amélioration de l'observance médicamenteuse mais d'intégrer les compétences des patients à gérer leur maladie et leurs traitements. Ce qui nous a conduit à notre deuxième travail doctoral.

**En ce qui concerne l'évaluation des compétences d'autogestion des patients atteints de MM vis-à-vis de leur maladie et de leurs traitements**, il convient de noter que ce domaine est actuellement très peu étudié. Dans le domaine de la cancérologie voire du MM, les études françaises menées par Baudot *et al.* et Favier-Arnichard *et al.* peuvent être considérées comme des références selon nous<sup>97,98</sup>. A notre connaissance il n'existe pas de méthode publiée et validée de mesure de ces compétences d'autogestion. C'est pourquoi nous avons choisi dans un premier temps de **valider un questionnaire d'évaluation des compétences d'autogestion** des patients atteints de MM vis-à-vis de leur maladie et de leurs traitements. Cette étude a permis la création d'un questionnaire avec 16 items<sup>121</sup>. Les résultats sont cohérents et laissent penser que celui-ci est suffisamment robuste pour permettre son utilisation en pratique clinique. Rappelons ici que ce questionnaire a été conçu comme un support d'évaluation des compétences des patients. Il doit être accompagné d'un entretien permettant le dialogue avec les patients et les réponses « justes » aux différents items doivent être apportées au patient. Ce n'est en aucun cas un simple questionnaire de mesure aboutissant à un score. C'est également pour cette raison que celui-ci n'a pas été construit comme un auto-questionnaire mais bien comme un questionnaire à réaliser lors d'un entretien avec le patient.

Nous avons choisi une **méthodologie** de validation du questionnaire basée en partie sur celle de l'EORTC<sup>123</sup>. Cependant, il faut noter que celle-ci s'applique plus classiquement aux items des questionnaires de mesure de la qualité de vie. En conséquence, nous avons choisi de l'adapter avec les recommandations faites par la FDA pour les PROM<sup>124</sup> basées sur la méthodologie employée en psychométrie.

Les notions fondamentales abordées dans ce questionnaire sont la capacité à contacter un professionnel de santé si nécessaire et la capacité à savoir quoi faire en cas d'oubli de prise. Ces éléments sont également ceux retrouvés dans de nombreux programmes tels que ceux développés en pharmacie de ville (entretiens AVK ou anticoagulants oraux par exemple), ou dans certains programmes d'Education Thérapeutique du Patient. Dans notre étude, quelques facteurs ou déterminants semblent se dégager tel que le sexe du patient dans sa capacité à contacter un professionnel de santé ou le fait d'avoir une primo-prescription d'IMID et les connaissances sur l'ouverture ou non des gélules d'IMID<sup>121</sup>. Ces éléments sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature<sup>141</sup>.

Une étude multicentrique dont l'objectif sera d'évaluer l'**impact d'un suivi pharmaceutique** chez les patients atteints de MM est en cours de conception. Les critères de jugement seront : la mesure de

l'observance, l'évaluation des compétences d'autogestion des patients vis-à-vis de leur maladie et de leurs traitements, les interruptions de traitement, la survie globale, les consultations/soins non programmés et les admissions non programmées à l'hôpital (passages aux urgences et hospitalisations).

Ces travaux ont participé au développement de mesures d'observance et de compétences d'autogestion chez des patients atteints de MM. La démarche employée est tout à fait transposable à d'autres pathologies et/ou médicaments. Effectivement ces problématiques sont globales et peuvent concourir à l'amélioration de la prise en charge des patients dans de nombreuses pathologies.

Cependant les spécificités de chaque médicament doivent être prises en compte. Par exemple dans notre première étude, nous avons observé que les résultats d'observance du pomalidomide semblaient moins bons (différence non significative), alors que dans l'étude de Lee *et al.*, l'inverse est observé<sup>25</sup>. L'analyse statistique de la différence observée entre les mesures d'observance des trois médicaments n'a pas été réalisée dans cette étude. Nous pouvons noter cependant que la proportion de patients traités par pomalidomide est la plus faible (6,2 %). Les spécificités de chaque pathologie doivent également être prises en compte, y compris quand il s'agit de la même molécule. Dans l'étude réalisée uniquement sur l'évaluation par le MPR pour le thalidomide, une différence statistiquement significative a pu être observée entre les patients atteints de MM et les patients atteints d'une autre pathologie<sup>95</sup>.

En ce qui concerne l'observance, il semblerait opportun de communiquer sur les valeurs d'observance mesurées dans les **essais cliniques** et dans les **études réalisées « en vie réelle »**.

En effet l'observance est systématiquement mesurée, soit par analyse des données de dispensation, soit par comptabilité des unités de traitement retournées par les patients à chaque visite, soit par des dispositifs de mesure du type MEMS®, ou bien par notification directe des prises par le patient (carnet patient ou système électronique). Pourquoi ces données ne sont-elles pas publiées ? D'autre part, une analyse systématique des facteurs de mauvaise ou de non observance permettrait peut-être une optimisation des prises ou des conditionnements. En ce qui concerne les compétences d'autogestion des médicaments expérimentaux, un certain nombre de difficultés supplémentaires existent : des noms de médicaments extrêmement complexes, un étiquetage minimaliste avec des instructions parfois peu claires auxquels s'ajoutent des schémas d'administration parfois compliqués. Une étude menée par Fronteau et al. en France en 2014 a été réalisée chez 236 patients inclus dans un essai clinique<sup>146</sup>. Les patients ont répondu à un questionnaire permettant d'évaluer leur

compréhension de leur traitement prescrit dans le cadre de l'essai clinique. Le score moyen était de 6,24/8 et seulement 72,5 % des patients avaient un score  $\geq 6/8$ . Les facteurs de risque identifiés étaient un âge de plus de 65 ans et un faible niveau d'études.

De la même façon, les **Plans de Gestion des Risques** peuvent donner lieu à la mise en place de registres de suivi post-AMM, comme dans le cas du pomalidomide. En ce sens, un registre national des patients traités par pomalidomide a été mis en place en décembre 2013, avec pour objectif entre autre de décrire les conditions réelles d'utilisation du produit<sup>147</sup>. Actuellement, les données sont recueillies à l'initiation de traitement pour tous les patients et tous les mois pour les femmes en âge de procréer. Il serait très intéressant de mener une évaluation de l'observance dans ce type de suivi, permettant l'accès aux données en vie réelle.

Les **pharmacies de ville** semblent être un lieu intéressant pour réaliser ce suivi. Effectivement dans le cas où le patient est « fidèle » à sa pharmacie, nous pouvons considérer que celle-ci détient les données de dispensation de façon exhaustive. Pourquoi les logiciels métiers des pharmacies d'officine ne réalisent pas un calcul automatique du MPR ou du PDC, permettant ainsi un signal automatique pour le pharmacien lors de l'enregistrement de la dispensation ? Ce système pourrait également être mis en place pour les dispensations ambulatoires (rétrocessions) dans les hôpitaux, et notamment pour les IMIDs dans le cas présent. Dans ce cas, il faudrait prêter attention aux éventuelles **interruptions** programmées ou expliquées pour ne pas sur estimer l'inobservance, comme nous l'avons déjà mentionné. La réalisation de Bilans Partagés de Médication comporte une évaluation de l'observance. Elle est réalisée à l'aide du questionnaire de Girerd comme cela est préconisé par l'Assurance Maladie<sup>64</sup>. Nous pouvons ici attirer l'attention sur le fait que cette évaluation entraîne l'attribution d'un score, lui-même interprété en fonction de différents seuils établis. Comme nous l'avons vu, cette **notion de seuil** dans l'évaluation de l'observance est largement critiquée<sup>75</sup>. Nous pouvons nous interroger sur la pertinence de la catégorisation des résultats d'observance selon un seuil dans la mesure où il faut répondre « non » à toutes les questions pour être considéré comme « bon observant ». La modélisation de groupe de trajectoires et l'utilisation d'intervalles de confiance sont des pistes intéressantes pour de futures recherches<sup>72,75</sup>.

En 2019, j'ai dirigé un travail ayant pour objectif l'évaluation de l'observance et des connaissances des patients à l'officine<sup>148</sup>. Ce travail était monocentrique sans aucune sélection vis à vis des pathologies et des traitements des patients. L'observance a été mesurée à l'aide du MPR et du questionnaire de Girerd<sup>64</sup>. L'évaluation des connaissances des patients a été réalisée à l'aide d'un questionnaire spécifiquement développé pour cette étude pilote. Au total, 38 patients ont été inclus

sur une période de trois mois, la moyenne d'âge des patients était de  $63 \pm 12$  ans. La moyenne des médicaments prescrits par patient était de  $5,5 \pm 3,6$ . Nous avons décrit 34,2 % des patients considérés comme « observants » selon les deux méthodes utilisées. Le score moyen obtenu au questionnaire était de  $8,6/12 \pm 2,5$ . La question concernant les oublis de prise était celle ayant les résultats les plus bas ( $0,9/2 \pm 0,5$ ). Il est intéressant de noter que seuls 167 des 209 médicaments étudiés (soit 80 %) ont permis le calcul du MPR. Effectivement, les médicaments prescrits en « si besoin », les traitements de « crise », les médicaments dont la galénique ne permet pas le calcul (formes buvables par exemple) sont des médicaments pour lesquels l'usage du MPR ne semble pas adapté.

En juillet 2019, l'Assurance Maladie a publié ses « propositions pour 2020 » : Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses<sup>90</sup>. Le troisième chapitre est intitulé « Propositions complémentaires pour accroître la qualité et l'efficacité du système de soins à court et à moyen terme ». Dans ce chapitre, deux propositions sont émises pour favoriser l'adhésion des patients au traitement et renforcer l'observance. La première consiste à mettre en place un « baromètre de l'observance » publié par l'Assurance Maladie deux fois par an (proposition 17) ; la seconde consiste en l'élaboration et la diffusion d'outils de dialogue et d'analyse de l'observance et de l'adhésion au traitement (proposition 18).

Le développement des compétences d'autogestion du patient et de son observance, est intimement lié aux notions d'autonomisation<sup>40,42</sup>, de sentiment d'auto-efficacité<sup>46</sup>, et de littératie en santé<sup>52-54</sup>. Bien souvent les questionnaires utilisés dans la littérature regroupent un ou plusieurs de ces critères, ce qui rend complexe la validation de ceux-ci car il existe alors de nombreuses dimensions à explorer. Mais cela ne reflète qu'une partie de la complexité comportementale de l'être humain face aux contraintes imposées par la maladie et les traitements associés. L'apprentissage du « bon sens » clinique et de l'écoute ou de l'empathie sont des qualités essentielles pour les professionnels de santé.

# Conclusion

L'observance et les compétences d'autogestion des patients sont deux éléments incontournables dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique de façon générale. Dans le cas du MM, il apparaît que peu de données sont publiées concernant la validation d'outils de mesure de l'observance et des compétences d'autogestion adaptés aux différentes situations « à risque » que rencontrera le patient. Nous avons pu constater que les recommandations en termes de méthodologie de conception et de validation des outils sont incomplètes, notamment en raison d'un phénomène dynamique où les comportements des patients évoluent au cours du temps. Alors qu'un grand nombre d'outils sont utilisés en ce qui concerne l'observance, il apparaît que les méthodes employées ne sont pas toujours explicitées, et que l'ensemble des travaux publiés à ce sujet sont très hétérogènes.

Dans ce travail doctoral, nous nous sommes attachés à valider deux questionnaires, l'un portant sur l'évaluation de l'observance, et l'autre sur l'évaluation des compétences d'autogestion des patients atteints de MM et traités par IMiDs. La poursuite de ces travaux de façon multicentrique dans une population élargie sera réalisée dans l'objectif de finaliser cette validation. Ces outils pourront être ensuite utilisés dans l'évaluation en pratique clinique, et dans de futures études. Le développement de tels outils pratiques et fiables est indispensable dans l'optique du développement de nos pratiques de pharmaciens cliniciens.

# Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. Mar 1 2015;136(5):E359-386.
2. Dode X. *Myélome multiple : stratégies thérapeutiques*. Dossiers du CNHIM : Vol XL ; 2019.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. Apr 15 2019;144(8):1941-1953.
4. Moreau P, Dimopoulos MA, Richardson PG, et al. Adverse event management in patients with relapsed and refractory multiple myeloma taking pomalidomide plus low-dose dexamethasone: A pooled analysis. *European journal of haematology*. Sep 2017;99(3):199-206.
5. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The oncologist*. Mar 2016;21(3):354-376.
6. Feiten S, Chakupurakal G, Feustel HP, et al. High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Mar 11 2019.
7. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes. 2013:88 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/>. Accédé le 04/11/19.
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. Aug 2016;17(8):e328-e346.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. Nov 2014;15(12):e538-548.
10. Timmers M, Roex G, Wang Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Beyond B Cell Maturation Antigen. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1613.
11. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, Thalidomide, CID=5426. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thalidomide> Accédé le 01/11/19.
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, Lenalidomide, CID=216326. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lenalidomide>. Accédé le 01/11/19.
13. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, Pomalidomide, CID=134780. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pomalidomide>. Accédé le 01/11/19.
14. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. Apr 2013;54(4):683-687.
15. Chanan-Khan AA, Swaika A, Paulus A, et al. Pomalidomide: the new immunomodulatory agent for the treatment of multiple myeloma. *Blood cancer journal*. Sep 6 2013;3:e143.

16. Terpos E, Kanellias N, Christoulas D, Kastritis E, Dimopoulos MA. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:531-538.
17. Pasquier F, Moreau A-S, Bignon A, Yakoub-Agha I, Facon T, LeLeu X. Modalités thérapeutiques du myélome multiple. *Réanimation*. 2006;15(4):290-296.
18. Revlimid - EPAR : Product Information, EMA.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fr.pdf). Accédé le 01/12/19.
19. Thalidomide Celgene - EPAR - Product Information, EMA.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_fr.pdf). Accédé le 01/12/19.
20. Imnovid - EPAR : Product Information, EMA.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_fr.pdf). Accédé le 01/12/19.
21. Huntington SF, Weiss BM, Vogl DT, et al. Financial toxicity in insured patients with multiple myeloma: a cross-sectional pilot study. *The Lancet. Haematology*. Oct 2015;2(10):e408-416.
22. Aziz H, Hatah E, Makmor Bakry M, Islahudin F. How payment scheme affects patients' adherence to medications? A systematic review. *Patient preference and adherence*. 2016;10:837-850.
23. Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2013;8(5):e64914.
24. Smith GL, Lopez-Olivo MA, Advani PG, et al. Financial Burdens of Cancer Treatment: A Systematic Review of Risk Factors and Outcomes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. Oct 1 2019;17(10):1184-1192.
25. Lee C, Grigorian M, Nolan R, Binder G, Rice G. A retrospective study of direct cost to patients associated with the use of oral oncology medications for the treatment of multiple myeloma. *Journal of medical economics*. 2016;19(4):397-402.
26. Kolovos S, Nador G, Kishore B, et al. Unplanned admissions for patients with myeloma in the UK: Low frequency but high costs. *Journal of bone oncology*. Aug 2019;17:100243.
27. Song X, Wilson KL, Kagan J, Panjabi S. Cost of peripheral neuropathy in patients receiving treatment for multiple myeloma: a US administrative claims analysis. *Therapeutic advances in hematology*. 2019;10:2040620719839025.
28. Freyer G, Scotte F, Borget I, Bruyas A, Vainchtock A, Chouaid C. [Clinical burden caused by hospitalization for febrile neutropenia in France in 2010-2011: An analysis of the PMSI database]. *Bulletin du cancer*. Jun 2016;103(6):552-560.
29. Turlure P, Durand-Zaleski I. [An organizational and economic approach in France to the ambulatory treatment of febrile neutropenia]. *La Presse médicale*. Mar 13 2004;33(5):338-342.
30. Académie Nationale de Pharmacie. *Observance des traitements médicamenteux en France*: 2015. 15/12/2015. 65p.
31. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Revue des maladies respiratoires*. Feb 2005;22(1 Pt 1):31-34.



32. Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*. May 2002;54(10):1481-1496.
33. Gearing RE, Townsend L, MacKenzie M, Charach A. Reconceptualizing medication adherence: six phases of dynamic adherence. *Harvard review of psychiatry*. Jul-Aug 2011;19(4):177-189.
34. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British journal of clinical pharmacology*. May 2012;73(5):691-705.
35. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Annales pharmaceutiques francaises*. Mar 2013;71(2):135-141.
36. Vrijens B. A Six Sigma framework to successfully manage medication adherence. *British journal of clinical pharmacology*. Aug 2019;85(8):1661-1663.
37. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Hughes D, Wilson IB, Vrijens B. Improving Medication Adherence Research Reporting: European Society for Patient Adherence, Compliance and Persistence Medication Adherence Reporting Guideline. *The Journal of cardiovascular nursing*. May/Jun 2019;34(3):199-200.
38. Kayser L, Karnoe A, Duminski E, Somekh D, Vera-Munoz C. A new understanding of health related empowerment in the context of an active and healthy ageing. *BMC health services research*. Apr 24 2019;19(1):242.
39. World Health Organization. Health Promotion Glossary. Division of Health Promotion, Education and Communications, ed 1998:36 p.
40. Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Walker RJ, Smalls BL, Davis KS, Egede LE. Diabetes empowerment, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2012;14(7):630-634.
41. Anderson RM, Fitzgerald JT, Gruppen LD, Funnell MM, Oh MS. The Diabetes Empowerment Scale-Short Form (DES-SF). *Diabetes care*. May 2003;26(5):1641-1642.
42. Prigge J-K, Dietz B, Homburg C, Hoyer WD, Burton JL. Patient empowerment: A cross-disease exploration of antecedents and consequences. *International Journal of Research in Marketing*. 2015;32(4):375-386.
43. Bandura A. *Social foundations of thought and action : a social cognitive theory*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall; 1986.
44. Bandura A. Social cognitive theory: an agentic perspective. *Annual review of psychology*. 2001;52:1-26.
45. Tsang SK, Hui EK, Law BC. Self-efficacy as a positive youth development construct: a conceptual review. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:452327.
46. Nafradi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PloS one*. 2017;12(10):e0186458.
47. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological monographs*. 1966;80(1):1-28.
48. Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health*. Jan 25 2012;12:80.
49. Lee SY, Arozullah AM, Cho YI. Health literacy, social support, and health: a research agenda. *Soc Sci Med*. Apr 2004;58(7):1309-1321.

50. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. *Soc Sci Med*. Dec 2008;67(12):2072-2078.
51. Zhang NJ, Terry A, McHorney CA. Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. Jun 2014;48(6):741-751.
52. Reading SR, Black MH, Singer DE, et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. *BMC cardiovascular disorders*. Feb 11 2019;19(1):38.
53. Shi S, Shen Z, Duan Y, Ding S, Zhong Z. Association Between Medication Literacy and Medication Adherence Among Patients With Hypertension. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:822.
54. Ueno H, Ishikawa H, Suzuki R, et al. The association between health literacy levels and patient-reported outcomes in Japanese type 2 diabetic patients. *SAGE open medicine*. 2019;7:2050312119865647.
55. Cutter GR, Burke GL, Dyer AR, et al. Cardiovascular risk factors in young adults. The CARDIA baseline monograph. *Controlled clinical trials*. Feb 1991;12(1 Suppl):1S-77S.
56. Keim-Malpass J, Doede A, Showalter SL. Does patient health literacy impact adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients? *Patient preference and adherence*. 2019;13:47-51.
57. Salgado TM, Mackler E, Severson JA, et al. The relationship between patient activation, confidence to self-manage side effects, and adherence to oral oncolytics: a pilot study with Michigan oncology practices. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Jun 2017;25(6):1797-1807.
58. Rifkin SB, Muller F, Bichmann W. Primary health care: on measuring participation. *Soc Sci Med*. 1988;26(9):931-940.
59. Ischer P, Saas C. *La participation en matière de promotion de la santé*. Berne et Lausanne 2019.
60. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and pharmacy reports*. Apr 2019;92(2):117-122.
61. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. Mar 2014;77(3):427-445.
62. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. May 2008;10(5):348-354.
63. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. Jan 1986;24(1):67-74.
64. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *La Presse medicale*. Jun 16-23 2001;30(21):1044-1048.
65. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia research*. May 5 2000;42(3):241-247.
66. Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, et al. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. Feb 2013;33(2):152-156.
67. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PloS one*. 2017;12(11):e0187139.

68. Marino P, Bannier M, Moulin JF, Gravis G. [The role and use of Patient Reported Outcomes in the management of cancer patients]. *Bulletin du cancer*. Jun 2018;105(6):603-609.
69. Nachar VR, Farris K, Beekman K, Griggs J, Hough S, Mackler E. Clinician Report of Oral Oncolytic Symptoms and Adherence Obtained via a Patient-Reported Outcome Measure (PROM). *JCO clinical cancer informatics*. May 2019;3:1-6.
70. Canfield SL, Zuckerman A, Anguiano RH, et al. Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. Oct 2019;25(10):1073-1077.
71. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *The Annals of pharmacotherapy*. Jul-Aug 2006;40(7-8):1280-1288.
72. Sperber CM, Samarasinghe SR, Lomax GP. An upper and lower bound of the Medication Possession Ratio. *Patient preference and adherence*. 2017;11:1469-1478.
73. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Jama*. Jul 24-31 2002;288(4):455-461.
74. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current medical research and opinion*. Sep 2009;25(9):2303-2310.
75. Allemann SS, Dediu D, Dima AL. Beyond Adherence Thresholds: A Simulation Study of the Optimal Classification of Longitudinal Adherence Trajectories From Medication Refill Histories. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:383.
76. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annual review of clinical psychology*. 2010;6:109-138.
77. Abughosh SM, Vadhariya A, Johnson ML, et al. Enhancing Statin Adherence Using a Motivational Interviewing Intervention and Past Adherence Trajectories in Patients with Suboptimal Adherence. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. Oct 2019;25(10):1053-1062.
78. Vadhariya A, Fleming ML, Johnson ML, et al. Group-Based Trajectory Models to Identify Sociodemographic and Clinical Predictors of Adherence Patterns to Statin Therapy Among Older Adults. *American health & drug benefits*. Jun-Jul 2019;12(4):202-211.
79. Daniels B, Giroi F, Tervonen H, et al. Adherence to prescribing restrictions for HER2-positive metastatic breast cancer in Australia: A national population-based observational study (2001-2016). *PloS one*. 2018;13(7):e0198152.
80. Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. Sep 2008;31(9):1765-1771.
81. Kekale M, Talvensaaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Patient preference and adherence*. 2014;8:1619-1627.
82. Howlett J, Desplantes C, Briandet C, Cransac A. Evaluation de l'observance en pédiatrie chez les enfants traités par 6-mercaptopurine en suspension buvable pour une leucémie aiguë lymphoblastique en phase d'entretien. *Hopipharm*. Bordeaux (France) 2018.\*
83. Bajard A, Cransac A. Evaluation de l'observance pédiatrique chez les enfants traités par 6-mercaptopurine sous forme d'une suspension buvable (Xaluprine<sup>®</sup>) ou de comprimés sécables (Purinethol<sup>®</sup>). Dijon (France): UFR Sciences de Santé - Université de Bourgogne; 2018:20.\*

84. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités pharmaceutiques*. 2017(570):47-50.
85. Fakhoury M, de Beaumais T, Medard Y, Jacqz-Aigrain E. [Therapeutic drug monitoring of 6-thioguanine nucleotides in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: interest and limits]. *Thérapie*. May-Jun 2010;65(3):187-193.
86. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, et al. [5-fluorouracil therapeutic drug monitoring: Update and recommendations of the STP-PT group of the SFPT and the GPCO-Unicancer]. *Bulletin du cancer*. Sep 2018;105(9):790-803.
87. Bouchet S, Royer B, Le Guellec C, Titier K. [Therapeutic drug monitoring of tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myelogenous leukaemia: interests and limits]. *Thérapie*. May-Jun 2010;65(3):213-218.
88. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actualités pharmaceutiques*. 2015(549):39-41.
89. World Health Organization. Adherence to long term therapies—Evidence for action. 2003; [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf?ua=1](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1). Accédé le 27/07/19.
90. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020*. Juillet 2019.255p.
91. Bassan F, Peter F, Houbre B, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *European journal of cancer care*. Jan 2014;23(1):22-35.
92. Huang WC, Chen CY, Lin SJ, Chang CS. Medication adherence to oral anticancer drugs: systematic review. *Expert review of anticancer therapy*. 2016;16(4):423-432.
93. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *Journal of the National Cancer Institute*. May 1 2002;94(9):652-661.
94. Arber A, Odelius A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *European journal of cancer care*. Mar 2017;26(2).
95. Porcher L, Boulin M, Pernot C, Caillot D, Cransac A. Are patients adherent to thalidomide? Cannes, France: EAHP; 2017.\*
96. Rupin P, Cransac A. Mesure de l'observance des patients traités par légalidomide par le calcul du Medication Possession Ratio. Dijon (France): UFR Sciences de Santé - Université de Bourgogne; 2018:38p.\*
97. Baudot A, Oriol M, Tinquaut F, et al. [Validation of a questionnaire assessing patients' adherence and skill level of management for oral capecitabine treatment]. *Bulletin du cancer*. Mar 2016;103(3):241-251.
98. Favier-Archinard C, Leguelinel-Blache G, Cousin C, et al. [Development of a standardized guide for optimizing drug adherence information to be dispensed during a pharmaceutical counseling with a multiple myeloma patient: Final validation]. *Bulletin du cancer*. Dec 2018;105(12):1157-1172.
99. Watson R, Bryant J, Sanson-Fisher R, Turon H, Hyde L, Herrmann A. Do haematological cancer patients get the information they need about their cancer and its treatment? Results of a cross-sectional survey. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Apr 2019;27(4):1509-1517.

100. Zerillo JA, Goldenberg BA, Kotecha RR, Tewari AK, Jacobson JO, Krzyzanowska MK. Interventions to Improve Oral Chemotherapy Safety and Quality: A Systematic Review. *JAMA oncology*. Jan 1 2018;4(1):105-117.
101. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Jul 2011;19(7):1009-1018.
102. Lam MS, Cheung N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. Dec 2016;22(6):741-748.
103. Ribed A, Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *International journal of clinical pharmacy*. Apr 2016;38(2):280-288.
104. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, et al. Improving Patient's Primary Medication Adherence: The Value of Pharmaceutical Counseling. *Medicine*. Oct 2015;94(41):e1805.
105. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 10 2010;28(14):2381-2388.
106. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. Apr 7 2011;117(14):3733-3736.
107. de Oliveira BM, Valadares MT, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(3):185-189.
108. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 10 2012;30(17):2094-2101.
109. Wang Y, Wu H, Xu F. Impact of Clinical Pharmacy Services on KAP and QOL in Cancer Patients: A Single-Center Experience. *BioMed research international*. 2015;2015:502431.
110. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. Mar 3 1993;85(5):365-376.
111. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *International journal of clinical practice*. Feb 2008;62(2):338-351.
112. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical care*. Jun 2005;43(6):521-530.
113. Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C. Oral chemotherapy program improves adherence and reduces medication wastage and hospital admissions. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. May 2012;10(5):618-625.
114. McGrady ME, Eckman MH, O'Brien MM, Pai ALH. Cost-Effectiveness Analysis of an Adherence-Promotion Intervention for Children With Leukemia: A Markov Model-Based Simulation. *Journal of pediatric psychology*. Aug 1 2018;43(7):758-768.

115. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. Sep 2008;14(7 Suppl):19-25.
116. Roy A, Kish JK, Bloudek L, et al. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *American health & drug benefits*. Jun 2015;8(4):204-215.
117. Ahmadidarrehsima S, Bidmeshki EA, Rahnama M, Babaei K, Afshari M, Khandani BK. The Effect of Self-Management Education by the Teach-Back Method on Uncertainty of Patients with Breast Cancer: a Quasi-Experimental Study. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. Jan 25 2019.
118. Caracuel F, Banos U, Herrera MD, Ramirez G, Munoz N. Influence of pharmaceutical care on the delayed emesis associated with chemotherapy. *International journal of clinical pharmacy*. Apr 2014;36(2):287-290.
119. Wang Y, Huang H, Zeng Y, et al. Pharmacist-led medication education in cancer pain control: a multicentre randomized controlled study in Guangzhou, China. *The Journal of international medical research*. Oct 2013;41(5):1462-1472.
120. Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. Jun 1 2014;71(11):960-965.
121. Cransac A, Aho S, Cosme E, et al. Self-management of immunomodulatory drugs treatment in multiple myeloma patients. *European journal of cancer care*. soumis en octobre 2019.\*
122. Buffet E, Cransac A. Impact du pharmacien clinicien sur les compétences d'autogestion des effets indésirables du traitement par IMiD dans le Myélome Multiple. Dijon (France): UFR Sciences de Santé - Université de Bourgogne; 2019:14p.\*
123. Johnson C AN, MBlazeby J, Bottomley A, Fayers P, Koller M, Kuliš D, Ramage J, Sprangers M, Velikova G, Young T. EORTC quality of Life Group guidelines for developing questionnaire modules. April 2011 ed2011. Accédé le 20/02/19.
124. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. In: Services USDoHaH; 2009:38.
125. André N, Loye, N. & Laurencelle, L. La validité psychométrique : un regard global sur le concept centenaire, sa genèse, ses avatars. *Mesure et évaluation en éducation*. 2015;37(3):125-148.
126. Claros MP, Messa CVM, Garcia-Perdomo HA. Adherence to oral pharmacological treatment in cancer patients: Systematic review. *Oncology reviews*. Jan 14 2019;13(1):402.
127. Lessa PR, Ribeiro SG, Aquino Pde S, de Almeida PC, Pinheiro AK. Validation of the Adherence Determinants Questionnaire scale among women with breast and cervical cancer. *Revista latino-americana de enfermagem*. Sep-Oct 2015;23(5):971-978.
128. Bagcivan G, Akbayrak N. Development and Psychometric Testing of the Turkish-Version Oral Chemotherapy Adherence Scale. *The journal of nursing research : JNR*. Dec 2015;23(4):243-251.
129. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug safety*. Feb 2016;39(2):131-146.
130. Cransac A, Aho S, Chretien ML, Giroud M, Caillot D, Boulin M. Adherence to immunomodulatory drugs in patients with multiple myeloma. *PloS one*. 2019;14(3):e0214446.

131. Feiten S, Chakupurakal G, Feustel HP, et al. Response to the letter to the Editor concerning our article "High adherence of patients with multiple myeloma who receive treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in hematology/oncology group practices in Germany". *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Nov 8 2019.
132. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, et al. Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. May 2017;17(5):243-251.
133. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. Nov 2009;23(11):2147-2152.
134. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood reviews*. Nov 2015;29(6):387-403.
135. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology*. Sep 1 2018;4(9):1221-1227.
136. Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. Mar 2018;103(3):506-513.
137. Palumbo A, Mateos MV, Bringhen S, San Miguel JF. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? *Blood reviews*. Jul 2011;25(4):181-191.
138. Quach H, Fernyhough L, Henderson R, et al. Upfront lower dose lenalidomide is less toxic and does not compromise efficacy for vulnerable patients with relapsed refractory multiple myeloma: final analysis of the phase II RevLite study. *British journal of haematology*. May 2017;177(3):441-448.
139. Agresti A. *Analysis of ordinal categorical data*. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2012.
140. Cortina J. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *J Appl Psychol*. 1993;78(1):98-104.
141. Berry DL, Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1587-1592.
142. Monterosso L, Taylor K, Platt V, et al. Living With Multiple Myeloma: A Focus Group Study of Unmet Needs and Preferences for Survivorship Care. *Journal of patient experience*. Mar 2018;5(1):6-15.
143. Taber KS. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Research in Science Education*. 2018/12/01 2018;48(6):1273-1296.
144. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *Jama*. Jul 11 2017;318(2):197-198.
145. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 20 2016;34(6):557-565.
146. Fronteau C, Pare M, Benoit P, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. *PloS one*. 2019;14(8):e0220383.

- 147.** CELGENE. Protocole - Registre IMNOVID®. Paris (France) ; mai 2019:  
<https://media.celgene.com/content/uploads/sites/13/Imnovid-protocole-Professionnelsdesant%C3%A9.pdf>. Accédé le 17/11/19.
- 148.** Dagher F, Cransac A. *Evaluation de l'observance et des connaissances des patients à l'officine*. Dijon (France), UFR Sciences de Santé - Université de Bourgogne; 2019.\*

*Note pour le lecteur : les documents faisant mention d'un \* en fin de ligne sont des documents non indexés dans les moteurs de recherche d'articles scientifiques (mémoires, thèses, posters).*



# Annexes

## ANNEXE 1 : questionnaire d'évaluation de l'observance MIA.

Patient n° : .....

Date : .....

### Questionnaire Observance :

1- This morning did you forget to take your medicine ?

**Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?**

2- Since the last visit have you run out of medicine

**Depuis la dernière visite, avez-vous manqué de médicaments ?**

*\*exemple : au moment de prendre le médicament : vous n'avez plus de gélule, vous devez aller en chercher à la pharmacie.*

3- Do you ever take your medicine too late in comparison with usual time ?

**Vous est-il arrivé de prendre vos médicaments avec retard par rapport à l'heure habituelle ?**

4- Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it ?

**Parfois si vous vous sentez plus malade en prenant vos médicaments, vous arrive-t-il de les arrêter ?**

5- Do you think that you take too many medications ?

**Pensez-vous que vous prenez trop de médicaments ?**

6- Do you ever not take your medicine because you forgot to do so ?

**Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ?**

7- Do you know the name of your medications ?

**Connaissez-vous le nom de vos médicaments ?**

8- Do you ever miss doses of your medicine when you feel sick ?

**Vous arrive-t-il de rater une prise de médicament car vous vous sentez mal ?**

9- Does a change in your daily routine modify the way you take your medicine ?

**Est-ce qu'un changement dans vos habitudes de tous les jours\* modifie votre façon de prendre vos médicaments ?**

*\* exemple : déplacement sur une journée, départ en week-end ou vacances*

10- Do you sometimes skip doses of your medicine when you feel better ?

**Est ce qu'il vous arrive parfois de sauter une prise quand vous vous sentez mieux ?**

### Question supplémentaire :

*A poser après les questions 4/ ou 8/ si la réponse est « oui » ou à la fin.*

**11- Ressentez-vous des effets indésirables, si oui lesquels ?**

Patient n° : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Réalisé par : \_\_\_\_\_ Durée (min) : \_\_\_\_\_

	Réponse		Bonne compréhension		Commentaires
	OUI	NON	OUI	NON	
Question 1					
Question 2					
Question 3					
Question 4					
Question 5					
Question 6					
Question 7					
Question 8					
Question 9					
Question 10					
Question 11					

Existe-t-il une aide extérieure pour gérer les traitements ?  Utilisation de pilulier ou autres outils ?.....

**ANNEXE 2 : questionnaire d'évaluation des compétences d'autogestion  
MISMA : exemple du lénalidomide.**

**IMID : lénalidomide**

## **Questionnaire MISMA**

1. A votre avis, quels sont les principaux effets indésirables qui peuvent arriver avec le lénalidomide ?

*Laissez le patient répondre.*

- 1-1 Infections
- 1-2 Fatigue
- 1-3 Neuropathie (fourmillements)
- 1-4 Troubles digestifs (diarrhées, constipation, nausées, vomissements)
- 1-5 Troubles cardio-vasculaires (caillot, thrombose, embolie)
- 1-6 Saignements
- 1-7 Eruption cutanée (boutons, rougeurs)

2. Savez-vous quel est le risque principal (lié à votre traitement) qu'il faut surveiller ?

- Non
- Oui
  - Si oui, lequel : .....
  - Réponse attendue : Infection

3. Connaissez-vous les principaux signes d'une infection ?

*Laissez le patient répondre.*

- 3-1 Non
- 3-2 Fièvre
- 3-3 Frissons
- 3-4 Toux
- 3-5 Sensation de malaise
- 3-6 Mal de gorge
- 3-7 Nez qui coule
- 3-8 Eruption cutanée, boutons

4. Prenez-vous régulièrement votre température à la maison ?

- Non
  - Si non, pourquoi ? .....
- Oui
  - Si oui, à quelle fréquence ? .....
  - Que faites-vous si votre température est supérieure à 38,3°C à 2 reprises ?  
*Proposez les différents items au patient*
    - 4-0 Rien
    - 4-1 Je prends contact avec le service d'Hématologie, ou je me rends aux urgences
    - 4-2 J'appelle mon médecin traitant
    - 4-3 J'arrête mon traitement immédiatement
    - 4-4 Je prends un médicament contre la fièvre

5. Savez-vous pourquoi vous a-t-on prescrit les médicaments suivants : valaciclovir (ZELITREX), cotrimoxazole (BACTRIM FORTE), et acide folique (SPECIAFOLDINE) ?

- Non
- Oui
  - Si oui, pourquoi ? .....

6. Si vous êtes constipé, que faites-vous ?

*Proposez les différents items au patient*

- 6-1 Je ne sais pas quoi faire
- 6-2 Rien
- 6-3 Je fais du sport
- 6-4 Je bois beaucoup d'eau
- 6-5 Je mange des légumes, des fruits, des fibres
- 6-6 Je prends un médicament
  - Si oui, lequel .....
- 6-7 J'arrête mon traitement
- 6-8 Je contacte ou prends rendez-vous avec mon médecin traitant

7. Si vous avez des diarrhées, que faites-vous ?

*Proposez les différents items au patient*

- 7-1 Je ne sais pas quoi faire
- 7-2 Rien
- 7-3 Je mange des aliments comme du riz, des bananes...
- 7-4 Je bois de l'eau
- 7-5 J'évite les fibres, les aliments épicés, les aliments gras
- 7-6 Je prends un médicament
  - Si oui, lequel .....

- 7-7 J'arrête mon traitement
- 7-8 Je contacte ou prend RDV avec mon médecin traitant

8. Vous sentez-vous somnolent depuis que vous avez commencé le lénalidomide ?

- Non
- Oui
  - Quand prenez-vous le lénalidomide ?
    - 1 Matin
    - 2 Soir
    - 3 Autre.....

9. Informez-vous votre médecin ou votre pharmacien quand un évènement lié à votre traitement apparaît, par exemple si vous avez des fourmillements ou des engourdissements des doigts des mains (ou pieds) ?

- Non
- Oui
  - Si oui, à qui en parlez vous ? .....
  - Si oui, que faites vous ?

*Proposez les différents items au patient*

- 1 J'en parle dès que cela apparaît
- 2 J'attends que cela se manifeste plusieurs fois pour en parler
- 3 J'attends que le médecin me pose la question lors de la prochaine consultation
- 4 J'en parle au médecin lors de la prochaine consultation même si les symptômes ont disparu

10. Dans les situations suivantes, comment réagiriez-vous ?

*Proposez les différents items au patient*

	Je ne sais pas	Je continue mon traitement sans changer	J'appelle mon médecin traitant	J'appelle dans le service d'Hématologie	J'appelle ou je vais aux Urgences/SAMU	Autre
<b>Situation 1</b> Douleur très forte à la jambe et jambe gonflée						
<b>Situation 2</b> Essoufflement anormal et douleur à la poitrine						
<b>Situation 3</b> Fourmillements, engourdissements, faiblesse au bout des doigts de la main ou des pieds						
<b>Situation 4</b> Grosse fatigue depuis 1 semaine						
<b>Situation 5</b> Crampes m'empêchant de dormir depuis 1 semaine						

11. Si vous oubliez de prendre une gélule de lénalidomide (que vous prenez d'habitude le soir), et que vous vous en apercevez le lendemain midi, que faites-vous ?

*Proposez les différents items au patient*

- 11-1 Je prends une gélule dès que je m'en aperçois
- 11-2 Je ne fais rien
- 11-3 Je prends deux gélules à la place d'une le soir suivant

12. Est-ce que cela vous est déjà arrivé d'oublier de prendre une gélule de lénalidomide ?

- Non
- Oui
  - Si oui, quelle était la raison ?.....

13. Quel(s) médicament(s) prenez-vous quand vous avez des douleurs ?

*Laissez le patient répondre.*

- 13-1 paracétamol
- 13-2 ibuprofène
- 13-3 aucun
- 13-4 autre(s)
  - Lesquels .....

14. Vous arrive-t-il d'acheter des médicaments qui ne sont pas sur vos ordonnances ?

- Non
- Oui
  - 14-A Si oui, avez-vous parlé de votre maladie et/ou de votre traitement à votre pharmacien ?
    - Non
    - Oui
  - 14-B Si oui, avez-vous parlé de ces médicaments à votre médecin ?
    - Non
    - Oui



15. Aujourd'hui j'ai des difficultés pour avaler ma gélule, que puis-je faire pour prendre mon médicament ?

*Proposez les différents items au patient*

- 15-1 J'ouvre la gélule et mélange la poudre dans un verre d'eau
- 15-2 J'ouvre la gélule et mélange la poudre dans une compote
- 15-3 Je demande l'avis de mon médecin hématologue ou de mon pharmacien
- 15-4 Je ne sais pas

16. Pratiquez-vous une activité physique ?

Non

➤ A Si non, quelle est la raison ?

*Proposez les différents items au patient*

- A-1 à cause de la fatigue que je ressens
- A-2 je ne peux pas faire de sport avec mon traitement/ma maladie/mes douleurs
- A-3 je ne souhaite pas en faire

Oui

➤ B Si oui, laquelle ? .....

Participation d'un aidant pour répondre au questionnaire :

Oui

Non

**Optimisation de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de myélome multiple**

**ABSTRACT**

Multiple myeloma (MM) is the second most frequent hematological malignancy after non-Hodgkin lymphoma. There is currently no curative treatment for MM, but it may be nowadays considered as a “chronic” disease. The development of new drugs and their wide use in the last decade has dramatically improved responses and overall survival of MM patients. Besides injectable drugs (proteasome inhibitors and monoclonal antibodies), these new drugs include oral agents: thalidomide, lenalidomide and pomalidomide belonging to the immunomodulatory drugs family (IMiD). Due to their efficacy, IMiDs are widely used. These oral drugs are expensive and they may lead to severe toxicities. In that context, adherence and self-management skills of patients with MM treated with IMiDs are of major interest.

The existing methods to measure medication adherence are direct or indirect. There is no consensus about the best method/tool to measure adherence, each one having limits. Questionnaires and Medication Possession Ratio (MPR) are two commonly used methods. The self-management skills of patients with MM treated with IMiDs are based both on the notion of knowing how to properly take their medicines and on the knowledge of what to do in case of an adverse event. Adherence and patient self-management skills have a clinical and economic impact. In order to improve the optimization of the pharmaceutical management of patients with MM treated with IMiDs, we firstly worked on the adherence, and secondly on the self-management skills of the patients. In this research work, we aimed to validate two questionnaires (Myeloma IMiDs Adherence - MIA and Myeloma IMiDs Self-Management - MISMA questionnaires).

In the MIA study, the adherence questionnaire included 10 questions. The MPR was used as a reference measure. Sixty-three patients were included in our study. The mean questionnaire score was  $8.2 \pm 1.2$  (min 4 - max 10) and the mean MPR value was  $0.97 \pm 0.06$  (min 0.76 - max 1.20). A total of 76% of patients were considered adherent according to the questionnaire (*i.e.* score  $\geq 8$ ), 94% according to the MPR (*i.e.* MPR  $\geq 0.90$ ), and 70% according to the questionnaire and the MPR. No statistically significant linear association was observed between the questionnaire score and any variables of interest including MPR. Nevertheless, the adherence observed in this study was relatively high, which is encouraging regarding efficacy, toxicity and high cost of IMiDs. In the MISMA study, the self-management questionnaire consisted of 16 items. After content validity, the face validity was evaluated in 15 patients, and the construct validity was evaluated in 56 patients. Two groups were constituted by gender and depending on whether they had a previous IMiD treatment. The median questionnaire score was 11.33/16 (IQR 9.75-12.08) with a minimum of 5.2 and a maximum of 14.75. The results were consistent suggesting the possible use of the questionnaire in the daily clinical practice.

Adherence and self-management skills of patients are two essential elements in the optimization of pharmaceutical management. They are practical tools, easy to use during pharmaceutical interviews and inexpensive. Their development and validation are of major interest to improve the clinical pharmacists' practices.

# THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

## PREPAREE A L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Cransac Amélie

### Optimisation de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de myélome multiple

#### RESUME

Le Myélome Multiple (MM) représente environ 2 % de l'ensemble des cancers. Il n'existe pas actuellement de réel traitement curatif du MM mais celui-ci tend aujourd'hui à être considéré comme une maladie « chronique ». Les immunomodulateurs (IMiDs) regroupent les molécules suivantes : thalidomide, lénalidomide et pomalidomide. Outre leur efficacité démontrée, ces médicaments sont onéreux et non dénués de toxicité. Les effets indésirables observés chez les patients atteints de MM sont fréquents. Par conséquent, tout comme pour les maladies chroniques « classiques », l'observance et la gestion des effets indésirables sont des enjeux majeurs dans la prise en charge de cette maladie.

Les définitions liées à l'observance sont nombreuses. Différentes méthodes de mesures de l'observance sont décrites sans qu'il n'existe de véritable « gold standard ». Les questionnaires et le *Medication Possession Ratio* (MPR) sont deux méthodes fréquemment utilisées. Les compétences d'autogestion des patients atteints de MM et traités par IMiDs reposent à la fois sur la notion de savoir comment bien prendre son traitement et sur les connaissances concernant la conduite à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable. L'observance et les compétences d'autogestion des patients ont un impact clinique et économique.

Avec pour objectif d'améliorer l'optimisation de la prise en charge pharmaceutique des patients atteints de MM et traités par IMiDs, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'observance, puis dans un second temps aux compétences d'autogestion des patients vis-à-vis de leur traitement par IMiD. Dans ce travail doctoral, nous avons souhaité valider deux questionnaires (*Myeloma IMiDs Adherence* - MIA et *Myeloma IMiDs Self-Management* - MISMA). Dans l'étude MIA, le questionnaire de mesure de l'observance comportait 10 questions. Le MPR a été utilisé comme mesure de référence. Au total, 63 patients ont été inclus dans cette étude. Le score moyen d'observance obtenu avec le questionnaire était de  $8,2 \pm 1,2$  (min 4 - max 10), avec 76 % des patients qui pouvaient être considérés comme « observants » (score  $\geq 8$ ). Le MPR moyen observé était  $0,97 \pm 0,06$  (min 0,76 - max 1,20), avec 94 % des patients qui pouvaient être considérés comme « observants » (MPR  $\geq 0,90$ ). Aucune corrélation statistiquement significative entre le score du questionnaire et le MPR n'a pu être démontrée. Néanmoins, l'observance mesurée dans cette étude est relativement élevée, ce qui est encourageant au regard de l'efficacité, de la toxicité et du coût élevé des IMiDs. Dans l'étude MISMA, le questionnaire de mesure des compétences d'autogestion était composé de 16 items. La validité apparente a été évaluée en soumettant le questionnaire à un groupe de 15 patients correspondant à notre population cible, et à 56 patients supplémentaires pour la validité de construit. Nous avons regroupé les patients selon leur sexe, et selon s'ils avaient eu un précédent traitement par IMiD. Le score médian au questionnaire était de 11,33 (IQR 9,75 - 12,08 ; min 5,2 - max 14,75). Les résultats sont cohérents et laissent penser que ce questionnaire est suffisamment robuste pour permettre son utilisation en pratique clinique quotidienne.

L'observance et les compétences d'autogestion des patients sont deux éléments incontournables dans l'optimisation de la prise en charge pharmaceutique. Ce sont des outils pratiques, faciles à utiliser lors des entretiens pharmaceutiques et peu coûteux. Le développement de tels outils est indispensable dans l'optique du développement de nos pratiques de pharmaciens cliniciens.