

Université de Montréal

**L'assurance médicaments et son impact sur l'adhésion des
patients à leurs médicaments**

par
François Després

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Décembre, 2014

© François Després, 2014

Résumé

L'assurance médicaments est un des facteurs qui peuvent influencer l'adhésion aux médicaments. Les objectifs de ce mémoire étaient d'évaluer l'impact du type d'assurance médicaments (publique versus privée) sur l'adhésion et le coût des antihypertenseurs et d'évaluer l'impact des procédures de remboursement et de la contribution du patient sur l'adhésion aux médicaments prescrits pour traiter une maladie chronique. Afin de répondre à ces objectifs, deux cohortes rétrospectives ont été construites à partir des bases de données de la RAMQ et reMed : une cohorte appariée d'utilisateurs d'antihypertenseurs couverts par une assurance médicaments privée ou publique et une cohorte de patients couverts par une assurance médicaments privée ayant rempli au moins une ordonnance pour un médicament traitant une maladie chronique. Les résultats montrent que le niveau d'adhésion aux antihypertenseurs était similaire entre les deux types d'assurance médicaments et que le coût des antihypertenseurs était 28,9 % plus élevé au privé. De plus, il a été observé que les procédures de remboursement n'affectaient pas l'adhésion, alors que le niveau de contribution des patients l'affectait. Les patients qui déboursaient un plus grand montant à l'achat de leurs médicaments étaient moins adhérents (différence : -19,0 %, Intervalle de confiance [IC] à 95 % : -24,0 à -13,0), alors que les patients qui n'avaient rien à déboursier étaient moins adhérents (différence : -9,0 %, IC à 95 % : -15,0 à -2,0), que ceux qui devaient déboursier une petite somme. Les résultats présentés dans ce mémoire montrent que l'assurance médicaments influence l'adhésion par l'entremise des caractéristiques des plans d'assurance.

Mots-clés : adhésion, étude de cohorte, procédures de remboursement, assurance médicaments, contribution du patient à l'achat de ses médicaments.

Abstract

Drug insurance is one of many factors that can influence medication adherence. The objectives of this thesis were to evaluate the impact of the type of drug insurance (private versus public) on adherence to antihypertensive medications and the cost of medications, and to evaluate the impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on adherence to medications prescribed for chronic diseases. To meet these objectives, two retrospective cohorts were constructed from the RAMQ and reMed databases: a matched cohort of antihypertensive users covered by private or public drug insurance and a cohort of patients covered by private drug insurance who filled at least one prescription for a medication prescribed for a chronic disease. The results have shown that the level of adherence to antihypertensive medications was similar between the two types of drug insurance and that the cost of antihypertensive medications was 28,9% higher for those privately insured. It was also observed that drug reimbursement procedures didn't affect medication adherence, while the level of out-of-pocket expenses affected it. Patients with the highest out-of-pocket expenses were less adherent (difference: -19.0%; 95% confidence interval [CI]: -24.0 to -13.0), while patients with no out-of-pocket expenses were less adherent (difference: -9.0%; 95% CI: -15.0 to -2.0) than those with low out-of-pocket expenses. The results presented in this thesis have shown that drug insurance affects medication adherence through the characteristics of drug insurance plans.

Keywords : medication adherence, cohort study, reimbursement procedures, out-of-pocket expense, drug insurance.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations et conventions d'écriture	ix
Remerciements	xii
Chapitre 1 : Introduction	1
Chapitre 2 : Recension de la littérature scientifique	4
2.1. L'adhésion.....	4
2.1.1. Définition.....	4
2.1.2. Modèles théoriques de l'adhésion	5
2.2 Mesure de l'adhésion	8
2.2.1. Méthodes directes	8
2.2.2. Méthodes indirectes.....	9
2.2.2.1. Mesures rapportées par le patient.....	9
2.2.2.2. Système de surveillance électronique de l'adhésion	11
2.2.2.3. Décompte des médicaments.....	12
2.2.2.4. Renouvellement d'ordonnances à la pharmacie	13
2.3. Niveau d'adhésion et conséquences de l'adhésion sous-optimale aux médicaments	17
2.3.1. Adhésion aux médicaments prescrits pour le traitement des maladies chroniques..	17
2.3.2. Conséquences cliniques et économiques de la non-adhésion.....	18
2.4. Les facteurs qui influencent l'adhésion	19
2.4.1. Facteurs sociaux et économiques	21
2.4.2. Facteurs liés à la thérapie	21
2.4.3. Facteurs liés au patient	22
2.4.4. Facteurs liés à la maladie.....	25
2.4.5. Facteurs liés au système de santé	26
2.5. Facteurs liés à l'assurance médicaments.....	27
2.5.1. Présence ou absence d'une assurance médicaments	27
2.5.2. Type d'assurance médicaments.....	27

2.5.3. Procédures de remboursement.....	33
2.5.4. Contribution du patient.....	33
2.6. Le régime général d'assurance médicaments du Québec	48
2.6.1. Assurance publique	48
2.6.2. Assurance privée	49
2.6.3. Procédures de remboursement.....	49
2.7. Antihypertenseurs	50
2.7.1. Prévalence et fardeau économique des antihypertenseurs.....	50
2.7.2. Pharmacologie et indication des antihypertenseurs.....	51
2.7.3. Principale indication : hypertension artérielle.....	54
2.7.4. Lignes directrices pour le traitement de l'hypertension	55
2.7.5. Traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliqué	56
Chapitre 3 : Objectifs	58
3.1 Objectifs du premier article: <i>Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program</i>	58
3.1.1. Objectif principal	58
3.1.2. Objectif secondaire	58
3.2 Objectifs du deuxième article: <i>Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans</i>	58
3.2.1. Objectif principal	58
3.2.2. Objectif secondaire	58
Chapitre 4 : Méthodes	59
4.1. Sources de données	59
4.1.1. Bases de données administratives de la RAMQ.....	59
4.1.2. Base de données administratives de MED ECHO	60
4.1.3. reMed.....	60
4.2. Méthodologie du premier article: <i>Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program</i>	62
4.2.1. Devis de l'étude.....	62
4.2.2. Exposition aux antihypertenseurs.....	64
4.2.3. Issues	64
4.2.3.1. Issue principale.....	64
4.2.3.2. Issues secondaires	65
4.2.4. Variables confondantes	65
4.2.5. Analyses statistiques.....	66

4.3. Méthodologie du deuxième article: <i>Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans</i>	68
4.3.1. Devis de l'étude.....	68
4.3.2. Détermination des procédures de remboursement et du niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments.....	69
4.3.3. Issues.....	71
4.3.4. Variables confondantes.....	71
4.3.5. Analyses statistiques.....	72
Chapitre 5 : Résultats	73
5.1. Premier article: <i>Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program</i>	74
5.1.1. Abstract.....	75
5.1.2. Introduction	76
5.1.3. Methods.....	77
5.1.3.1. Drug plans.....	77
5.1.3.2. Source of data.....	77
5.1.3.3. Ethical considerations.....	78
5.1.3.4. Study design.....	78
5.1.3.5. Exposure to antihypertensive medications.....	78
5.1.3.6. Outcome variable.....	79
5.1.3.7. Potential confounders.....	79
5.1.3.8. Statistical analyses.....	80
5.1.4. Results.....	81
5.1.5. Discussion.....	83
5.1.6. Acknowledgments.....	85
5.1.7. Funding sources.....	86
5.1.8. Disclosures.....	86
5.1.9. References.....	87
5.2. Deuxième article: <i>Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans</i> ...	99
5.2.1. Abstract.....	100
5.2.2. Introduction.....	101
5.2.3. Methods.....	102
5.2.3.1. Drug plans in Quebec.....	102
5.2.3.2. Source of data.....	103
5.2.3.3. Study design.....	104
5.2.3.4. Reimbursement procedures and out-of-pocket expenses.....	104
5.2.3.5. Outcome variable.....	105

5.2.3.6. Potential confounders.....	105
5.2.3.7. Statistical analyses	106
5.2.4. Results	107
5.2.5. Discussion.....	108
5.2.6. References	111
Chapitre 6 : Discussion	121
6.1. Discussion générale	121
6.2. Contribution des résultats des deux études au domaine de l'adhésion.....	122
6.3. Forces et faiblesses	127
6.3.1. Forces	127
6.3.1.1. Utilisation des bases de données administratives.....	127
6.3.1.2. Représentativité des patients reMed.....	128
6.3.1.3. Réduction de la possibilité d'un biais de confusion	129
6.3.2. Faiblesses.....	130
6.3.2.1. Biais de sélection.....	130
6.3.2.2. Biais d'information.....	131
6.3.2.3. Biais de confusion.....	133
6.3.2.4. Validité externe	135
Chapitre 7 : Conclusion et perspectives.....	136
Bibliographie	139
Annexes	xiii
Annexe 1 : Classes de médicament incluses dans l'évaluation des comorbidités	xiii

Liste des tableaux

Tableau 1. Guide de sélection du questionnaire d'adhésion selon la maladie d'intérêt, adapté de l'article de Lavsa et coll.	11
Tableau 2. Description des mesures de l'adhésion aux médicaments basés sur les renouvellements d'ordonnances.....	14
Tableau 3. Principaux facteurs qui peuvent influencer l'adhésion aux médicaments	20
Tableau 4. Résumé des études portant sur l'impact du type d'assurance sur l'adhésion des patients à leurs médicaments	31
Tableau 5. Description des termes associés à la contribution du patient	34
Tableau 6. Résumé des études portant sur l'impact de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments sur l'adhésion aux médicaments.....	40
Tableau 7. Indications pour chacune des sous-classes d'antihypertenseurs	54

Liste des figures

Figure I. Mesure de l'adhésion pour le patient A pour une période de 6 mois	15
--	----

Liste des abréviations et conventions d'écriture

ACIM	Association canadienne de l'industrie du médicament
ARA	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine
ATC	Système de classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
BCC	Bloqueurs de canaux calciques
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CIM	Classification Internationale des Maladies
DHP	Dihydropyridine
DIN	Numéro d'identification d'un médicament
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hypertension artérielle
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
MAQ	<i>Medication Adherence Questionnaire</i>
MED ECHO	Maintenance et Exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MEMS	<i>Medication Event Monitoring System</i>
MPOC	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
NAM	Numéro d'assurance maladie

NPAM	Numéro de la police d'assurance médicament privée
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
PDC	<i>Proportion of days covered</i>
PDC-P	<i>Proportion of days covered for polytherapy</i>
PECH	Programme d'éducation canadienne en hypertension
PPDC	<i>Proportion of prescribed days covered</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SEAMS	<i>Self-efficacy for Appropriate Medication Use</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

À Noëlla

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice de maîtrise, Lucie Blais, pour ses conseils, sa disponibilité et sa confiance qui m'ont permis d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions. Son expérience, sa rigueur et ses grandes compétences scientifiques m'ont été d'un grande aide dans la réalisation de ces deux études.

Je remercie tous les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer mon mémoire et pour le temps consacré à ce travail.

Pour leurs encouragements et leur soutien au cours de ces longues années d'étude, je remercie chaudement tous les membres de ma famille.

Je voudrais également remercier les organismes qui m'ont offert un soutien financier au cours de ma maîtrise. La Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal qui m'a octroyé une bourse de recrutement à la maîtrise et la bourse J.A. De Sève du centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal qui m'a attribué une bourse de recherche.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner le plaisir que j'ai à travailler au sein de l'équipe de recherche de Lucie Blais, j'en remercie tous les membres.

Chapitre 1 : Introduction

La société a de plus en plus recours aux médicaments pour le traitement des maladies chroniques et l'amélioration de la qualité de vie. Il n'est donc pas surprenant de constater que les dépenses en médicaments d'ordonnance ont augmenté de manière significative dans la plupart des pays industrialisés au cours des dernières années et que ces dépenses représentent la composante du système de soins de santé avec la plus grande croissance (1). En 2010, les Canadiens ont dépensé un total de 31,1 milliards de dollars en médicaments d'ordonnance (2), représentant une moyenne de 910 \$ par habitant, ce qui est trois fois plus qu'en 1990 (3). Cette tendance a également été observée aux États-Unis où les dépenses en médicaments d'ordonnance ont totalisé 259,1 milliards de dollars en 2010, ce qui est six fois plus qu'en 1990 (4, 5).

Plusieurs études ont montré que le recours à des médicaments permet d'améliorer les issues cliniques des patients, de réduire l'incidence des maladies et de réduire le taux de mortalité (6-9). L'usage optimal des médicaments qui se définit comme la capacité de maximiser les bénéfices pharmacothérapeutiques escomptés du traitement tout en réduisant au maximum les risques d'effets secondaires est très important pour atteindre les objectifs de traitement (10). Cependant, malgré les bénéfices thérapeutiques escomptés, l'usage des médicaments est fréquemment loin d'être optimal dans le traitement des maladies chroniques (11-13).

L'adhésion des patients à leurs médicaments est l'un des aspects importants de l'usage optimal des médicaments dans le traitement des maladies chroniques. Malheureusement, un rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) montre que l'adhésion aux médicaments utilisés

dans le traitement des maladies chroniques est de moins de 50 % dans les pays industrialisés (14).

Les conséquences de la non adhésion aux médicaments sont multiples. Un rapport de *Pharmideas Research and Consulting Inc.* a estimé que 5,4 % des hospitalisations au Canada sont dues à la non-adhésion aux médicaments (15). Aux États-Unis, la non-adhésion aux médicaments est responsable de 10 % des hospitalisations et de 23 % des visites en clinique médicale et cause la mort de plus de 125 000 personnes chaque année (16, 17).

Les coûts directs de la non-adhésion aux médicaments sont estimés à plus de 100 milliards de dollars pour le système de santé américain (18), alors que les coûts indirects ont été évalués à 1,5 milliard de dollars en pertes salariales et 50 milliards de dollars en perte de productivité (18). L'Association canadienne de l'industrie du médicament (ACIM) a estimé dans un rapport publié en 1995 que les coûts directs de la non-adhésion aux médicaments sont de l'ordre de 7 à 9 milliards de dollars annuellement.

L'OMS a décrit l'adhésion comme un phénomène multidimensionnel déterminé par l'interaction de différents facteurs regroupés en cinq dimensions : les facteurs sociaux et économiques, les facteurs liés à la thérapie, les facteurs liés à la maladie, les facteurs liés aux patients et les facteurs liés au système de soins de santé (14). L'assurance médicaments est un facteur relié au système de santé qui peut influencer l'adhésion aux médicaments. Cette influence de l'assurance médicaments sur l'adhésion aux médicaments est mise en évidence par la grande variabilité des plans d'assurance et parfois même de l'absence d'assurance médicaments. Cette variabilité s'exprime au niveau de la couverture des médicaments

remboursés, des procédures de remboursement et de la contribution du patient lors de l'achat de ses médicaments (franchise, quote-part et coassurance).

Une revue de la littérature sur l'impact de l'assurance médicaments sur l'adhésion aux médicaments a permis de constater que la majorité des études sur le sujet étaient américaines et que peu d'études provenaient du Québec ou du Canada. Les résultats américains sont certes très intéressants, mais peuvent être difficilement généralisables au système de santé québécois en raison de grandes différences au niveau de l'accès aux soins de santé et aux médicaments prescrits, ainsi que d'importantes disparités socio-économiques entre les patients qui ont une assurance médicaments publique et privée aux États-Unis.

Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire avaient donc pour objectifs d'étudier l'impact de l'assurance médicaments sur l'adhésion des patients à leurs médicaments dans le contexte québécois. Plus précisément, ce mémoire vise à évaluer l'impact du type d'assurance médicaments (publique versus privée) sur l'adhésion aux antihypertenseurs et l'impact des procédures de remboursement et du niveau de contribution des Québécois à l'achat de médicaments pour traiter une maladie chronique sur l'adhésion.

Les principaux résultats obtenus sont présentés sous la forme d'un article publié dans le Journal canadien de cardiologie et d'un article soumis pour publication à *Value in Health*. Ce mémoire inclut également une revue de littérature sur l'adhésion aux médicaments, sur le régime général d'assurance médicaments du Québec et sur les antihypertenseurs. De plus, ce mémoire inclut un chapitre qui présente des détails méthodologiques complémentaires à ceux décrits dans les articles et un chapitre où l'on discute des résultats obtenus, des forces et des faiblesses des études présentées et de la contribution scientifique des résultats.

Chapitre 2 : Recension de la littérature scientifique

Ce chapitre présentera la définition et les méthodes de mesure de l'adhésion et les facteurs qui l'influencent, dont l'assurance médicaments. De plus, nous traiterons de l'adhésion aux médicaments prescrits pour le traitement des maladies chroniques et des conséquences de la mauvaise adhésion sur les issues cliniques et les coûts pour le système de santé. Finalement, un accent sera apporté aux antihypertenseurs (pharmacologie, indications et lignes directrices de traitement de l'hypertension) à la fin de ce chapitre, car le premier article de ce mémoire est dédié à l'étude de l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion et le coût des antihypertenseurs. Le choix des antihypertenseurs pour le premier article de ce mémoire s'explique par le fait que cet article fait partie d'un projet de recherche qui évalue l'impact du type d'assurance médicaments sur l'utilisation et le coût des médicaments pour cinq classes de médicaments différentes (un article par classe de médicament étudiée).

2.1. L'adhésion

2.1.1. Définition

La définition de l'adhésion a beaucoup évolué au cours des années. Selon Osterberg et coll., l'adhésion aux médicaments se définit comme la capacité du patient à prendre ses médicaments tel que prescrit par le fournisseur de soins de santé (19). De son côté, l'OMS a insisté sur le fait que la relation entre le patient et le médecin est très importante et peut améliorer l'adhésion au traitement (14). Ainsi, l'OMS définit l'adhésion comme la mesure de la correspondance entre le comportement du patient lors de la prise de médicaments et les recommandations de traitement convenues avec le médecin (14).

L'observance représente un autre terme utilisé pour décrire l'usage des médicaments par les patients. Cependant, son utilisation a diminué au cours des dernières années, à cause du fait que ce terme suggère que le patient suit passivement les recommandations du médecin au lieu de participer activement dans le processus de traitement (20).

L'adhésion n'est pas à confondre avec la persistance qui se définit comme la capacité du patient à continuer de prendre ses médicaments pour la durée du traitement (21). Un patient qui adhère à son traitement sera persistant, mais l'inverse ne sera pas nécessairement vrai. Un patient qui doit prendre un médicament trois fois par jour pour traiter sa maladie, mais qui décide de le prendre seulement une fois par jour ne sera pas adhérent à son traitement, mais peut être persistant s'il prend son médicament aussi longtemps que prescrit. Prendre n'importe quelle quantité d'un médicament prescrit chaque jour respecte la définition de la persistance (21).

2.1.2. Modèles théoriques de l'adhésion

Plusieurs modèles théoriques ont été utilisés pour prédire l'adhésion aux médicaments et ces différents modèles ont été classés en cinq catégories : les modèles biomédicaux, les modèles d'apprentissage du comportement, les modèles de communication, les modèles cognitifs et les modèles d'autorégulation (22). Il est important de noter que chaque modèle a ses avantages et ses inconvénients et qu'aucun modèle ne peut expliquer complètement l'adhésion.

Les modèles biomédicaux assument que les patients sont des bénéficiaires passifs des soins de santé et que la non-adhésion est causée par les caractéristiques des patients tels que l'âge et le sexe (23). Les maladies sont reliées à des causes biomédicales comme les bactéries et les

virus, et donc le traitement se concentre sur le corps du patient. Une limite fondamentale de ce modèle est qu'elle ne prend pas en compte tous les autres facteurs qui influencent l'adhésion aux médicaments comme la perception des patients de leur maladie (22).

Les théories basées sur l'apprentissage comportemental se concentrent sur l'environnement et le développement de compétences pour gérer l'adhésion aux médicaments. Cette théorie est caractérisée par l'utilisation d'antécédents et de conséquences comme mécanisme pour influencer l'adhésion aux médicaments (14). Les antécédents peuvent être internes (la pensée des patients) ou externes (signaux environnementaux) tandis que les conséquences peuvent être des punitions ou des récompenses pour un comportement (14). Dans ce modèle, l'adhésion aux médicaments est considérée comme un comportement qui peut être appris. Cependant, ce modèle est critiqué par l'absence d'une approche individuelle et parce que ce type de modèle ne considère pas les influences moins conscientes sur le comportement qui ne sont pas liées à des récompenses immédiates telles que les comportements passés et le manque d'acceptation d'un diagnostic (24).

Les modèles basés sur la communication soulignent l'importance des compétences de communications des fournisseurs de soins de santé pour développer une relation avec le patient (22). Selon ce modèle, une relation d'égal à égal entre le patient et le fournisseur de soins de santé peut améliorer l'adhésion des patients à leurs médicaments. Cependant, cette relation d'égal à égal entre le patient et le fournisseur de soins de santé ne garantit pas toujours des changements dans le comportement du patient afin d'augmenter le niveau d'adhésion des patients à leurs médicaments, car ce modèle ignore les attitudes et les caractéristiques de la personnalité du patient (24).

Les modèles cognitifs sont largement utilisés dans l'étude de l'adhésion des patients à leurs médicaments et sont basés sur l'hypothèse que les attitudes, les croyances et l'espérance de résultats représentent les principaux déterminants des comportements de santé tels que l'adhésion aux médicaments (25). Ces modèles supposent que si les patients sont exposés à un raisonnement logique des bénéfices et des risques de la prise de médicaments, les patients seront plus adhérents à leurs médicaments (22). Les principaux modèles cognitifs sont le modèle de croyances relatives à la santé (*Health Belief Model*), la théorie de la motivation de la protection (*Protection Motivation Theory*), le modèle sociocognitif et la théorie du comportement planifié (26-29). La présence de facteurs non volontaires qui peuvent affecter le comportement des patients et la faible attention apportée à l'origine des croyances et la manière dont les croyances peuvent influencer d'autres comportements représentent quelques faiblesses associées aux modèles cognitifs (25,30).

Le modèle d'autoréglementation a été développé pour conceptualiser le processus d'adhésion aux médicaments qu'une manière qui est recentrée sur le patient (22). En ce sens, il est nécessaire d'examiner l'expérience subjective des patients face aux menaces pour la santé pour comprendre de quelle manière les patients s'adaptent à ses problèmes. Selon ce modèle, les patients forment des représentations cognitives de ces menaces (et les réponses émotionnelles associées) qui combinent de nouvelles informations avec des expériences passées (31). Ces représentations cognitives vont guider les patients sur le choix de stratégies particulières pour faire face à ces menaces, et par conséquent influencer l'adhésion des patients à leurs médicaments (22). De plus, ce modèle est basé sur l'hypothèse que les patients sont motivés à éviter et traiter leurs problèmes de santé et que les patients sont capables de résoudre leurs problèmes par leurs propres moyens. Finalement, les représentations cognitives

des menaces pour la santé et le choix des stratégies d'adaptation sont influencés par d'autres facteurs comme la personnalité du patient et le contexte social, culturel et religieux du patient (31).

2.2. Mesure de l'adhésion aux médicaments

Différentes méthodes pour mesurer l'adhésion ont été développées au cours des années. Ces méthodes sont classées en deux catégories : les méthodes directes et indirectes. Il est important de noter que chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients et qu'il n'existe pas d'étalon d'or pour mesurer l'adhésion. Le choix de la méthode pour mesurer l'adhésion dépend de l'objectif de l'étude et des ressources disponibles.

2.2.1. Méthodes directes

Les méthodes directes incluent la mesure de la concentration du médicament ou de son métabolite dans le sang ou dans l'urine et la mesure d'un biomarqueur dans le sang. Malgré leur grande objectivité, ces approches sont peu utilisées à cause de leurs coûts très importants et de la pression exercée sur le système de soins de santé en matière de ressources humaines.

L'observation directe de la prise du médicament par un observateur est une autre méthode pour mesurer l'adhésion. Cependant, la difficulté à mettre en œuvre cette méthode pour un usage quotidien et la possibilité que les patients cachent leurs médicaments dans la bouche et les jettent par la suite limite le recours à cette méthode.

2.2.2. Méthodes indirectes

2.2.2.1. Mesures rapportées par le patient

Le recours aux explications du patient sur la prise de ses médicaments représente la méthode la plus simple et la plus économique pour mesurer l'adhésion. Les données sur l'adhésion peuvent être obtenues à l'aide d'un journal de bord, d'une entrevue avec le patient ou d'un questionnaire d'adhésion standardisé et validé (32).

Le journal de bord permet d'obtenir des données quotidiennes sur la prise des médicaments, mais les données recueillies sont sensibles à la surestimation de l'adhésion par le patient et l'évaluation de l'adhésion est tributaire du retour du journal par le patient.

Malgré leurs faibles coûts et la facilité à les utiliser, plusieurs études ont démontré que les entrevues avec le patient ne doivent pas être considérées comme une méthode fiable pour mesurer adéquatement l'adhésion aux médicaments à cause des nombreux biais associés à cette méthode (33-38). Les patients pourraient surestimer leur adhésion en pensant que les résultats positifs sont plus acceptables pour les intervieweurs (32). De plus, les réponses données par les patients peuvent être influencées par la structure des questions posées et par les aptitudes de communication de l'intervieweur (32). Par exemple, des questions qui semblent blâmer le patient comme « Avez-vous pris vos médicaments comme le médecin vous l'a demandé? » vont entraîner les patients à répondre de manière socialement acceptable et camoufler la réelle adhésion aux médicaments (39). La présence d'un possible biais de rappel, erreur systématique de mesure de l'exposition, représente une autre difficulté des mesures rapportées par le patient (32).

Pour limiter les désavantages des mesures rapportées par le patient, plusieurs chercheurs ont tenté de développer des questionnaires standardisés pour mesurer l'adhésion. Le *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ), développé par Morisky et coll., représente le questionnaire le plus connu et utilisé dans la littérature à cause de sa facilité d'administration et sa capacité à s'adapter aux différentes classes de médicaments évaluées (40). Ce questionnaire de 4 questions permet l'identification de barrières à l'adhésion comme l'oubli de la prise du médicament (41). Le MAQ a été validé chez une population de patients souffrant d'hypertension. Dans cette population, une faible cohérence interne avec un coefficient alpha de Cronbach (α) de 0,61, une sensibilité de 81 % et une spécificité de 44 % ont été trouvées en comparant le MAQ avec les mesures de pression artérielle retrouvées dans le dossier médical des patients (40). En ce sens, le MAQ a une valeur prédictive plus élevée pour les patients avec un niveau d'adhésion plus élevée que les patients avec un niveau adhésion plus faible. De plus, ce questionnaire a été utilisé dans l'évaluation de l'adhésion pour d'autres maladies comme la dyslipidémie, le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), la maladie de Parkinson, la dépression, le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la maladie coronarienne (42-47).

Cependant, le MAQ ne permet pas d'explorer les déterminants de l'adhésion telle que l'auto-efficacité ou le sentiment d'efficacité personnelle qui désigne la confiance d'une personne à effectuer avec succès une action spécifique nécessaire pour atteindre un résultat souhaitable (48). Une équipe multidisciplinaire en adhésion aux médicaments et en connaissance de base en santé a développé le *Self-efficacy for Appropriate Medication Use* (SEAMS) qui permet l'évaluation de manière fiable de l'auto-efficacité du patient face à la prise de ses médicaments dans la gestion des maladies chroniques (41). Le SEAMS a une bonne cohérence interne (α =

0,89), mais la sensibilité et la spécificité n'ont pas été rapportées (48). Le *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), un questionnaire d'auto-évaluation du niveau et des barrières de l'adhésion ($\alpha= 0,66$), le *Hill Bone Compliance Scale*, chez les patients hypertendus ($\alpha= 0,65$) et le *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) ($\alpha= 0,75$) représente d'autres questionnaires évaluant l'adhésion aux médicaments (49-51). Le choix du questionnaire dépend de la classe de médicament évalué (tableau 1).

Tableau 1. Guide de sélection du questionnaire d'adhésion selon la maladie d'intérêt, adapté de l'article de Lavsa et coll. (48)

Champs thérapeutiques	Questionnaire d'adhésion aux médicaments
Désordres métaboliques : hypertension, dyslipidémie et diabète	MAQ (plus facile à administrer), SEAMS (évaluation de l'auto-efficacité), BMQ (diabète seulement), <i>Hill-Bone Compliance Scale</i> (hypertension)
Santé mentale : schizophrénie, psychose et dépression	MARS (schizophrénie et psychose), BMQ (dépression)

2.2.2.2 Système de surveillance électronique de l'adhésion

Il existe plusieurs dispositifs électroniques qui permettent de mesurer l'adhésion aux médicaments. Par exemple, le système de surveillance électronique de l'adhésion ou *Medication Event Monitoring System* (MEMS), en anglais, est un mécanisme que l'on met par-dessus le bouchon de la bouteille d'un médicament qui permet d'enregistrer le jour et l'heure de l'ouverture de la bouteille à l'aide d'une puce électronique (32, 52). Les données récoltées peuvent être transférées à un ordinateur pour analyser la fréquence des doses (nombre de doses prises par jour), l'intervalle entre deux doses (temps entre deux ouvertures

de la bouteille) et le moment où les doses sont prises (nombre de jours où la dose a été prise au même moment de la journée) (52). Les informations récoltées par la puce informatique permettront de faire des analyses d'adhésion à long terme. Cette méthode de mesure de l'adhésion a une précision très élevée (erreur de mesure de 1,20 %) et a été utilisée comme un outil de validation pour d'autres méthodes de mesure de l'adhésion (53, 54). De plus, cette méthode a l'avantage d'être efficace dans la mesure du phénomène de *white-coat adherence*, défini comme les patients qui prennent seulement leurs médicaments dans les journées précédant la visite chez le médecin (19, 55). Cependant, les coûts élevés du mécanisme, le potentiel d'anxiété secondaire causé par la surveillance de la prise des médicaments et le caractère intrusif du mécanisme pour le patient, limitent son recours dans la gestion quotidienne des maladies chroniques (32, 52, 55). Le potentiel de défaillance technique, la non-confirmation de la consommation des médicaments lors de l'ouverture de la bouteille et la possibilité que le patient puisse interférer avec le MEMS en transférant ces médicaments dans un autre contenant représentent d'autres limites associées au MEMS.

2.2.2.3. Décompte des médicaments

Une méthode simple, objective et économique de mesure de l'adhésion aux médicaments est le décompte, à partir des contenants rapportés lors d'une visite de suivi, de toutes les unités de dosage (comprimés, capsules, fioles, etc.) non consommées. Le calcul de l'adhésion se fait à l'aide de l'équation suivante (52) :

$$\% \text{ d'adhésion} = \left(\frac{\text{Nombre d'unités de dosage consommées}}{\text{Nombre d'unités de dosage qui auraient dû être consommées}} \right) \times 100$$

Malgré les faibles coûts de cette méthode simple et objective, le décompte des pilules est sujet à des nombreux problèmes qui réduisent la précision de la méthode (32, 52, 55). Les patients peuvent facilement altérer leur résultat d'adhésion en ne rapportant pas une partie des médicaments non consommés (*pill dumping*) afin de laisser croire au médecin qu'il est adhérent (surestimation de l'adhésion) (32, 52, 55). La consommation des unités de dosage du médicament par le patient est supposée, mais non confirmée. De plus, cette méthode de mesure ne donne pas d'information sur le moment de la prise des médicaments et sur la présence de congé thérapeutique (omission de la prise de médicament pendant au moins trois journées consécutives) qui peut être important dans la détermination des issues cliniques d'une maladie chronique (52).

2.2.2.4. Renouvellement d'ordonnances à la pharmacie

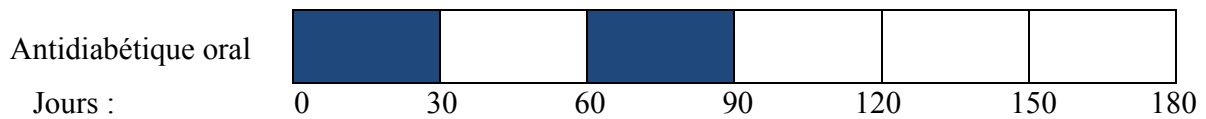
L'utilisation de renouvellements d'ordonnances à la pharmacie pour mesurer l'adhésion aux médicaments a augmenté avec l'accès grandissant aux bases de données administratives. Les renouvellements d'ordonnances permettent d'obtenir de l'information objective sur le nombre et la fréquence de médicaments obtenus par le patient (52). Le *Medication Possession Ratio* (MPR), la *Proportion of Days Covered* (PDC) et la *Proportion of Prescribed Days Covered* (PPDC) représentent les principales mesures de l'adhésion aux médicaments basés sur les renouvellements d'ordonnances (56, 57). Ces trois mesures sont définies dans le tableau 2.

Tableau 2. Description des mesures de l'adhésion aux médicaments basés sur les renouvellements d'ordonnances

Nom de la mesure	Formule
<i>Medication Possession Ratio</i>	$\text{MPR} = \frac{\text{Nombre de jours avec un médicament disponible}}{\text{Nombre de jours de suivi}}$
<i>Proportion of Days Covered</i>	$\text{PDC} = \frac{\text{Nombre de jours avec la présence d'un médicament}}{\text{Nombre de jours de suivi}} \times 100$
<i>Proportion of Prescribed Days Covered</i>	$\text{PPDC} = \frac{\text{Nombre de jours avec la présence d'un médicament}}{\text{Nombre de jours avec un médicament prescrit}} \times 100$

Pour illustrer les différences entre ces trois mesures, un exemple sera utilisé. Considérons le patient A qui va voir son médecin pour traiter son diabète. Lors de la visite chez le médecin, le patient reçoit une prescription d'un antidiabétique oral pour une période de 90 jours, soit l'ordonnance initiale de 30 jours et deux renouvellements de 30 jours. Après son rendez-vous avec le médecin, le patient A se rend à la pharmacie pour remplir sa première ordonnance de 30 jours pour son nouveau antidiabétique oral. Dans les six mois suivants, le patient A retourne à la pharmacie une autre fois pour renouveler son ordonnance pour son antidiabétique oral (voir figure 1).

Figure 1. Mesure de l'adhésion pour le patient A pour une période de 6 mois



Calcul de l'adhésion du patient A :

$$MPR = \frac{2 * 30 \text{ jours}}{180 \text{ jours}} = 0,33$$

$$PDC = \frac{60 \text{ jours}}{180 \text{ jours}} \times 100 = 33,3 \%$$

$$PPDC = \frac{60 \text{ jours}}{90 \text{ jours}} \times 100 = 66,7 \%$$

Le PDC et le MPR donnent des résultats identiques lors de la mesure de l'adhésion à un seul médicament (monothérapie). Le MPR regarde le nombre de jours avec un médicament disponible (2 ordonnances de 30 jours) comparativement au PDC qui regarde pour chaque journée dans la période de suivi, si le patient a un médicament disponible en utilisant les dates de début et de fin de chaque ordonnance délivrée en pharmacie communautaire pendant le suivi (60 journées dans le suivi où un médicament est disponible). Cependant, le PPDC donne un résultat différent, car le dénominateur n'est pas le nombre de jours de suivi, mais le nombre de jours où le médicament a été prescrit (90 jours au lieu de 180 jours). En ce sens, le PPDC permet de mesurer l'adhésion du patient uniquement sur la période prescrite de médicaments sans présupposer que le médicament a été prescrit pour toute la durée du suivi. Pour définir si un patient est adhérent à son traitement, une limite de 80 % au niveau du MPR, du PDC et du PPDC est souvent utilisée, mais cette limite est un seuil arbitraire (58). Cependant, l'utilisation

du seuil de 80 % est bien adaptée pour les antihypertenseurs puisqu'une étude de Psaty et coll. a démontré que les patients qui avaient un niveau d'adhésion aux antihypertenseurs inférieur à 80% étaient 4 fois plus à risque pour des événements cardiovasculaires aigus que les patients qui avaient un niveau d'adhésion supérieur à 80% (59).

Il y a plusieurs avantages à utiliser les renouvellements d'ordonnances à la pharmacie pour mesurer l'adhésion. Premièrement, le taux de renouvellement des ordonnances reflète non seulement la décision du patient à continuer de prendre ses médicaments, mais aussi l'effort du patient à obtenir ses médicaments (première étape de la prise du médicament) (52). Deuxièmement, la méthode n'influence pas la prise des médicaments, car le calcul de l'adhésion se fait a posteriori et à l'insu du patient (52). Finalement, le recours aux bases de données administratives permet l'évaluation de l'adhésion à long terme chez de grandes populations de patients et ceci à un faible coût comparativement aux autres méthodes de mesure de l'adhésion qui souvent requiert la collecte prospective des données.

Toutefois, les délais dans l'accessibilité des données, la possibilité de données incomplètes si le patient reçoit des échantillons de médicaments par le médecin et que la délivrance d'ordonnances ne correspond pas à la consommation réelle du patient représentent les principales limites de l'utilisation des renouvellements d'ordonnances (32, 52, 55). De plus, cette mesure indirecte de l'adhésion peut ne pas refléter les changements apportés à la médication à la demande du patient ou du médecin (arrêt d'un médicament à cause des effets secondaires, par exemple) (52).

2.3. Niveau d'adhésion et conséquences de l'adhésion sous-optimale aux médicaments

2.3.1. Adhésion aux médicaments prescrits pour le traitement des maladies chroniques

La non-adhésion aux médicaments est un problème majeur surtout pour les personnes atteintes d'une maladie chronique, car elle est responsable de 30 % à 50 % des échecs thérapeutiques (60). De plus, la gravité du problème a mené le *National Council on Patient Information and Education*, organisme sans but lucratif travaillant à l'amélioration de l'usage des médicaments aux États-Unis, à nommer la non-adhésion comme un réel problème de santé publique (61).

Un rapport de l'OMS datant de 2003 montre que l'adhésion aux médicaments dans les pays industrialisés pour les patients souffrant d'une maladie chronique est d'environ 50 % (14). Ce faible niveau d'adhésion dans le traitement des maladies chroniques se retrouve aussi dans plusieurs études observationnelles. Par exemple, des études ont rapporté que l'adhésion aux antiasthmatiques est sous-optimale avec un niveau d'adhésion moyen de 20 % à 50 % pour les patients traités en monothérapie et en combinaison avec des β_2 -agonistes à longue durée d'action et de 4 % à 18 % pour les patients traités avec des corticostéroïdes inhalés (57, 62-71). Des études nord-américaines ont démontré que l'adhésion moyenne des patients aux antihypertenseurs sur une période d'un an varie entre 35 % et 78 % (72-78). Plus d'une vingtaine d'études publiées chez les patients souffrant de diabète de type II au cours des dernières années ont rapporté que le niveau d'adhésion aux antidiabétiques oraux variait entre 65 % et 85 % (79). De plus, huit études observationnelles ont rapporté que le niveau d'adhésion aux antidépresseurs variait de 15 % à 77 % selon la méthode de mesure de l'adhésion utilisée et la population étudiée (80).

2.3.2. Conséquences cliniques et économiques de la non-adhésion

Les conséquences de la non-adhésion aux médicaments peuvent être très importantes au niveau de l'état de santé des patients. La non-adhésion est directement associée à des conséquences cliniques chez les patients atteints de diabète, d'épilepsie, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'asthme, de la tuberculose et de l'hypertension (14). Plus précisément, une méta-analyse de six études comprenant 814 patients a montré que les patients qui n'adhèrent pas à leurs antihypertenseurs ont 3,4 fois plus de chance (IC à 95 % : 1,60-7,37) d'avoir un mauvais contrôle de leur pression artérielle, ce qui augmente de 5,4 fois leur risque d'hospitalisation, de réhospitalisation et de mort prématuré (20, 81). De plus, les patients qui ne sont pas adhérents à leurs antidiabétiques oraux ont 2,5 fois plus de risque d'hospitalisation que les patients adhérents (82). Au niveau des statines, la non-adhésion est associée à une augmentation de 12 à 25 % du risque de mortalité (83). Les conséquences cliniques de la non-adhésion sont encore plus grandes pour les patients souffrant d'une maladie coronarienne, car la non-adhésion aux médicaments cardioprotecteurs (β -bloqueurs, statines et inhibiteur de l'enzyme de conversion [IECA]) est associée à une augmentation de 10 % à 40 % du risque d'hospitalisation pour un problème cardiovasculaire et à une augmentation de 50 % à 80 % du risque de mortalité (84).

Aux États-Unis, plus de 125 000 personnes meurent chaque année des conséquences de la non-adhésion aux médicaments (16). La non-adhésion est aussi responsable de 25 % des hospitalisations en Australie (85) et de 10 % des hospitalisations et de 23 % des visites en clinique médicale aux États-Unis (19, 20). Au Canada, un rapport de *Pharmideas Research*

and Consulting Inc. publié en 2002 a estimé que 5,4 % des hospitalisations au Canada sont dues à la non-adhésion aux médicaments (15).

Les coûts directs de la non-adhésion aux médicaments sont estimés à plus de 100 \$ milliards pour le système de santé américain (18), alors que les coûts indirects ont été évalués à 1,5 \$ milliards en perte salariale et 50 \$ milliards en perte de productivité (18). Chaque patient américain, dépense en moyenne plus de 2000 \$ par année en visite médicale chez le médecin à cause de problèmes associés à la prise inadéquate de médicaments (20). L'Association canadienne de l'industrie du médicament (ACIM) a estimé dans un rapport publié en 1995 que les coûts directs de la non-adhésion aux médicaments sont de l'ordre de 7 à 9 milliards de dollars annuellement.

2.4. Les facteurs qui influencent l'adhésion

Les patients ne sont pas les seuls responsables de la prise de leurs médicaments. Selon l'OMS, l'adhésion est un phénomène multidimensionnel qui est déterminé par l'interaction de différents facteurs regroupés en cinq dimensions : les facteurs sociaux et économiques, les facteurs liés à la thérapie, les facteurs liés à la maladie, les facteurs liés aux patients et les facteurs liés au système de soins de santé (14). Le tableau 3, ci-dessous, présente les principaux facteurs associés aux cinq dimensions de l'adhésion aux médicaments.

Tableau 3. Principaux facteurs qui peuvent influencer l'adhésion aux médicaments

1. Facteurs sociaux et économiques
<ul style="list-style-type: none"> • Niveau de connaissance en santé • Niveau de revenu • Soutien familial et social • Barrières culturelles et linguistiques
2. Facteurs liés à la thérapie
<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables du traitement • Complexité du régime thérapeutique
3. Facteurs liés au patient
<ul style="list-style-type: none"> • Âge • Ethnicité • Sexe • Facteurs physiques (problème de déglutition et troubles cognitifs, visuels et auditifs) • Troubles de mobilité et de dextérité • Facteurs psychologiques (connaissance et compréhension des risques de la maladie et la peur de possibles effets indésirables) • Motivation de continuer de prendre ses médicaments • Consommation d'alcool • Tabagisme
4. Facteurs liés à la maladie
<ul style="list-style-type: none"> • Absence de symptômes • Sévérité de la maladie • Dépression
5. Facteurs liés au système de santé
<ul style="list-style-type: none"> • Relation entre le patient et le médecin • Les aptitudes de communication du médecin • Disparité entre les croyances en santé du patient et du médecin • L'assurance médicaments • L'accès au système de soins de santé

2.4.1. Facteurs sociaux et économiques

Le niveau de connaissance en santé, la relation entre le coût des médicaments et le revenu disponible des patients et le niveau de soutien social peuvent influencer le niveau d'adhésion des patients à leurs médicaments. Par exemple, les patients qui ne sont pas capables de lire et de comprendre les instructions reliées à la prise de leurs médicaments ont un plus faible niveau d'adhésion que les patients qui comprennent comment utiliser leurs médicaments (86). La notion de coût est très importante pour les patients atteints d'une maladie chronique, car la durée de traitement peut être pour le reste de la vie (87-90). Un grand nombre d'études ont montré que les patients avec un faible niveau de revenu étaient plus susceptibles d'être non adhérents à leurs traitements (91-98). Un support affectif et de l'aide par les autres membres de la famille ou par les professionnels de la santé permettent d'améliorer significativement l'adhésion des patients en motivant les patients à continuer de prendre leurs médicaments (99-103).

2.4.2. Facteurs liés à la thérapie

La complexité du régime thérapeutique représente un facteur qui peut influencer le niveau d'adhésion aux médicaments. Plusieurs études ont démontré que le niveau d'adhésion diminue avec l'augmentation du nombre de doses quotidiennes d'un médicament prescrit (92, 104-108). Ceci est illustré par une étude où l'adhésion moyenne des patients est de 86 % pour un médicament pris une fois par jour, 80 %, lorsque pris deux fois par jour, 76 % lorsque pris trois fois par jour et 53 % lorsque pris quatre fois par jour (104). Cependant, le nombre de médicaments prescrits ne semblerait pas affecter l'adhésion, car une étude chez les patients souffrant de diabète de type II a montré qu'il y avait peu de corrélation entre le nombre total

de médicaments prescrits et l'adhésion moyenne aux médicaments (coefficient de corrélation de Spearman de 0,07 [$p = 0,4$]) (109-111).

Sept études qui ont évalué l'impact des effets indésirables sur l'adhésion ont trouvé que l'adhésion aux médicaments diminue avec la présence d'effets indésirables associés aux médicaments (90, 110-115). Cette diminution de l'adhésion pourrait s'expliquer par un manque de confort physique, un scepticisme à propos de l'efficacité du traitement et une perte de confiance envers le médecin (112).

2.4.3. Facteurs liés au patient

Plusieurs facteurs liés au patient peuvent influencer le niveau d'adhésion des patients à leurs médicaments. Une majorité d'études dans la littérature ont démontré que l'âge est associé à l'adhésion aux médicaments. Cependant, l'impact de l'âge sur l'adhésion change selon les caractéristiques du patient et le groupe d'âge étudié (personnes âgées, adultes, adolescents et enfants). La majorité des études démontre que les personnes âgées ont un niveau d'adhésion à leurs médicaments plus élevé que les personnes âgées de moins de 65 ans (93, 94, 114, 116-121). Par exemple, une étude au Royaume-Uni a démontré que les patients âgés de plus de 60 ans sont plus adhérents à leurs antiépileptiques que les patients de moins de 60 ans (86 % versus 66 %, respectivement) (114). De plus, quatre études se concentrant sur des patients plus jeunes (âge moyen de 46 à 50 ans) ont observé que le niveau d'adhésion augmente avec l'âge (91, 122-124). Par exemple, l'étude de Caspard et coll. a trouvé que les patients âgés de moins de 50 ans avaient un niveau d'adhésion moins élevé aux statines que les patients âgés de plus de 50 ans (HR = 1,45, IC à 95 % : [1,26; 1,68]) (123). Cependant, d'autres études ont trouvé une relation inverse entre l'âge et le niveau d'adhésion des patients (96, 100, 125). Toutefois,

ces études avaient des problèmes de validité externe, ce qui limite la généralisation des résultats de ces études. Par exemple, l'étude d'Okuno et coll. a trouvé que les patients de plus de 80 ans vivant à la maison étaient moins adhérents à leurs médicaments, mais les patients inclus dans l'étude avaient des problèmes de mobilité, ce qui limite la généralisation des résultats (100).

Une revue de la littérature publiée par Burkhart et coll. rapporte que l'adhésion aux médicaments chez les enfants et les adolescents varie de 43 % à 100 % avec un niveau d'adhésion moyen de 58 % dans les pays industrialisés (126). De plus, neuf études dans la littérature ont trouvé que les adolescents sont moins adhérents à leurs médicaments que les enfants (127). Par exemple, une étude de McQuaid et coll. a trouvé que l'adhésion aux antiasthmatiques était négativement reliée à l'âge ($r = -0,21$, $p < 0,05$), car les adolescents de 16 et 17 ans avaient un niveau d'adhésion moins élevée que les enfants (128). L'adhésion des jeunes enfants à leurs traitements est largement déterminée par l'habilité des parents à comprendre et suivre les recommandations du traitement. Les comportements de rébellion et de désaccord avec les parents et les autorités peuvent expliquer les faibles niveaux d'adhésion chez les adolescents (129).

L'impact de l'ethnicité sur l'adhésion a été étudié à maintes reprises aux États-Unis et en Europe. Quatre études dans la littérature ont montré que les caucasiens avaient une meilleure adhésion aux médicaments que les autres ethnies (130-133). Par exemple, une étude de Turner et coll. chez des patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) a démontré que les caucasiens étaient plus adhérents aux bronchodilatateurs que les autres ethnies (OR = 2,30, IC à 95 % [1,50; 3,52]) (130). De plus, cinq études ont montré que les

Afro-Américains, les hispanophones et les autres minorités avaient un niveau d'adhésion moins élevé que les Caucasiens (96, 113, 120, 134). Kaplan et coll. ont trouvé que les personnes noires (OR = 3,7, IC à 95 % [1,0; 13,5]), les hispanophones (OR = 6,3, IC à 95 % [1,8; 22,2]) et les autres minorités (OR = 6,0, IC à 95 % [1,0; 35,8]) étaient moins adhérents aux statines que les caucasiens (113). Un niveau socio-économique plus faible et la barrière linguistique des ethnies minoritaires pourraient expliquer ces résultats.

Les résultats de l'impact du sexe sur le niveau d'adhésion sont contradictoires. Certaines études montrent que les femmes sont plus adhérentes que les hommes (91, 93, 121, 125), alors que d'autres études montrent l'inverse (94, 108, 119, 123). De plus, plusieurs études ont démontré que le sexe n'a pas d'impact sur l'adhésion (109, 114, 118, 135, 136), ce qui est en accord avec le résultat d'une revue de littérature chez des personnes âgées de plus de 65 ans (137).

Quatre études qui ont évalué l'impact du niveau d'éducation sur l'adhésion aux médicaments ont trouvé que les patients avec un niveau d'éducation plus faible étaient moins adhérents à leurs médicaments (95, 135, 138, 139). Par exemple, une étude américaine chez des patients traités avec des corticostéroïdes inhalés a démontré que les patients avec moins de douze ans d'éducation avaient un risque plus élevé d'être non adhérents (OR = 6,72, IC à 95 % [1,10; 41,0]) que les patients avec un plus haut niveau d'éducation (95).

Une grande consommation d'alcool et de tabac est associée à une plus faible adhésion aux médicaments (91, 93, 125, 130, 134, 135, 139). En ce sens, une étude chez des patients souffrant de MPOC a trouvé que les grands consommateurs d'alcool (OR = 0,68, IC à 95 %

[0,52; 0,90]) et de tabac (OR = 0,57, IC à 95 % [0,43; 0,75]) avaient moins tendance à être adhérents aux bronchodilatateurs (130).

Finalement, les croyances des patients sur leur maladie et la motivation à continuer de prendre leurs médicaments sont reconnues comme des facteurs fortement associés à l'adhésion aux médicaments (101, 114, 140, 141). La littérature démontre que les patients qui sont sensibilisés à la maladie et à ses complications (136, 142, 143), ceux qui croient que la maladie ou ses complications pourraient poser de graves conséquences pour sa santé (144-146), ceux qui croient que le traitement sera efficace et ceux qui perçoivent les bénéfices de la thérapie (95, 109, 136, 140, 147) sont plus adhérents à leur traitement.

2.4.4. Facteurs liés à la maladie

Les patients qui sont atteints de maladies asymptomatiques sont plus à risque de ne pas être adhérent à leurs traitements. En ce sens, les patients pourraient croire qu'il est inutile de prendre leurs médicaments, car ils ne ressentent aucun symptôme en lien avec la maladie traitée (148, 149).

Les résultats des études sur l'impact de la sévérité de la maladie sur l'adhésion sont contradictoires (141, 147, 150, 151). Une étude de Wild et coll. chez des patients souffrant du syndrome d'apnée ou d'hyponée obstructive du sommeil a montré que les patients avec une plus grande sévérité de la maladie (OR = 1.127, p = 0,01) ont une meilleure adhésion au traitement (147). Cependant, une étude sur le niveau d'adhésion d'adolescents asthmatiques a montré que 100 % des patients avec un asthme léger ont rapporté être adhérents à leurs antiasthmatiques comparativement à 68 % pour les patients avec un asthme modéré et 61 %

pour les patients avec un asthme sévère (141). De plus, l'étude de Matthews et coll. suggère que la sévérité de la maladie n'a pas d'impact sur l'adhésion aux médicaments, mais que l'état de santé perçu par les patients pourrait avoir un effet. Les patients qui s'attendent à avoir un mauvais état de santé seront plus motivés à prendre leurs médicaments comme le démontre une étude chez des utilisateurs de statines (141, 142).

Plus récemment, la dépression a été ajoutée comme facteur pouvant influencer l'adhésion. Une étude de Wang et coll. a trouvé, en ajustant pour différentes variables cliniques, démographiques et psychosociales, que la dépression était significativement associée à une diminution du niveau d'adhésion des patients aux antihypertenseurs lorsque l'adhésion était mesurée à l'aide de renouvellements d'ordonnances (OR = 0,93, IC à 95 % : [0,87; 0,99]) (143).

2.4.5. Facteurs liés au système de santé

Les principaux facteurs liés au système de santé sont la disponibilité et l'accessibilité des soins. Une étude de Shea et coll. a trouvé que les patients qui n'avaient pas accès à un médecin de famille étaient moins adhérents que ceux qui y avaient accès (OR = 2,9, IC à 95 % : [1,4; 6,0]) (93). De plus, les patients auront tendance à être moins adhérents à leurs médicaments s'il y a un très long temps d'attente pour une visite médicale (153-155). Finalement, la relation entre le patient et le médecin est un autre facteur qui influence l'adhésion (114, 117, 138, 146, 155). Il a été démontré qu'une relation patient-médecin où le médecin apporte du support, rassure et traite le patient comme un partenaire égal augmente le niveau d'adhésion des patients à leurs médicaments (154, 155).

2.5. Facteurs liés à l'assurance médicaments

L'assurance médicaments est un facteur relié au système de santé qui peut influencer l'adhésion aux médicaments. Cette influence de l'assurance médicaments sur l'adhésion aux médicaments est mise en évidence par la grande variabilité des plans d'assurance et parfois même de l'absence d'assurance médicaments. Cette variabilité s'exprime au niveau de la couverture des médicaments remboursés, des procédures de remboursement et de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments (franchise, quote-part et coassurance).

2.5.1. Présence ou absence d'une assurance médicaments

La présence d'une assurance médicaments est associée à une augmentation de l'adhésion aux médicaments. Cette augmentation de l'adhésion est présente sans égard à la couverture offerte par l'assurance médicaments (durée de couverture, nombre de médicaments couverts et le niveau de contribution du patient à l'achat des médicaments). Une revue de la littérature publiée par Briesacher et coll. a trouvé que la présence d'une assurance médicaments a permis de réduire significativement le risque de non-adhésion lié aux coûts des médicaments dans 16 des 17 études incluses dans la revue (156). Par exemple, une étude de Safran et coll. a rapporté que 26 % des patients Medicare interviewés ont déclaré être non adhérents en raison des coûts des médicaments comparativement à 37 % pour les patients qui n'ont pas d'assurance médicaments ($p < 0,001$) (157).

2.5.2. Type d'assurance médicaments

L'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux médicaments a été étudié dans quatre études (74, 80, 158, 159) (voir tableau 4). Une revue de la littérature sur l'impact du

type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux antihypertenseurs a permis de trouver deux études américaines qui montrent des résultats contradictoires. L'étude de Zeng et coll. qui comparait l'adhésion des patients à une combinaison d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'un bloqueur de canaux calciques (BCC) dans le même comprimé ou dans deux comprimés différents a trouvé que les patients couverts par l'assurance médicaments publique (Medicaid) (OR = 0,60, IC à 95 % : [0,44; 0,81]) étaient moins adhérents aux antihypertenseurs que les patients assurés dans un organisme de maintenance de la santé privé (HMO) (74). Cependant, les résultats trouvés dans cette étude peuvent être difficilement comparés aux résultats présentés dans ce mémoire, car Medicaid couvre seulement les familles et les individus qui ont un faible revenu (aide sociale) et, dans le cadre de notre étude, les patients qui recevaient une aide financière de dernier recours ont été exclus afin de pouvoir comparer l'adhésion aux antihypertenseurs entre des travailleurs couverts par une assurance médicaments privée et publique.

Pour la deuxième étude, Rice et coll. ont trouvé que l'utilisation des antihypertenseurs était plus élevée chez les patients assurés avec Medicaid (OR = 1,59, $p = 0,001$) que les patients assurés par une HMO privée (158). Tout comme pour l'étude de Zeng et coll., les patients avec une assurance médicaments privée ont été comparés avec des patients assurés par Medicaid, ce qui limite la comparaison des résultats avec l'étude présentés dans ce mémoire. De plus, l'étude de Rice et coll. a évalué l'impact du type d'assurance médicaments au niveau de l'utilisation aux antihypertenseurs et non pas au niveau de l'adhésion comme telle, ce qui rend difficile la comparaison des résultats trouvés dans cette étude et ceux dans ce mémoire.

L'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux médicaments a aussi été évalué pour d'autres classes de médicaments. La même étude de Rice et coll. a aussi trouvé que

l'utilisation des médicaments pour traiter une maladie cardiaque (OR = 1,67, p = 0,008) et pour traiter l'asthme (OR = 1,56, p = 0,001) était plus élevée chez les patients assurés avec Medicaid que les patients assurés par une HMO privée (158). Cependant, il n'y avait pas de différence au niveau de l'utilisation des médicaments pour traiter le diabète entre les patients assurés par Medicaid et ceux assurés par une HMO privée (OR = 0,81, p = 0,229) (158). Toutefois, ces résultats sont sujets aux mêmes faiblesses que les résultats présentés pour les antihypertenseurs.

De plus, deux études utilisant les mêmes bases de données que le premier article de ce mémoire (c'est-à-dire les bases de données de la RAMQ et reMed) ont évalué l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux antiasthmatiques et aux antidépresseurs. Premièrement, Cyr et coll. ont trouvé que les patients couverts par une assurance médicaments privée avaient un niveau d'adhésion moins élevé que les patients couverts par l'assurance médicaments publique de la RAMQ (PPDC : -9,7 %, IC à 95 % : -13,2, -6,5) (159). Pour expliquer cette différence, les auteurs font l'hypothèse qu'un nombre non négligeable de patients avec une assurance médicaments privée doivent payer la totalité du coût des antiasthmatiques avant de recevoir un remboursement différé par la compagnie d'assurance, alors que le remboursement est immédiat pour les patients couverts par l'assurance médicaments publique. Cette hypothèse servira de base pour l'étude du deuxième objectif principal de ce mémoire, soit l'étude de l'impact de la procédure de remboursement sur l'adhésion. Finalement, l'étude de Assayag et coll. a rapporté que les personnes assurées par le privé étaient plus adhérentes aux antidépresseurs que les personnes assurées par le régime public de la RAMQ, même s'ils doivent payer 14,45 \$ plus cher pour leurs antidépresseurs (80). Ce résultat a été observé parmi tous les utilisateurs d'antidépresseurs (PPDC : 5.1 %, IC

à 95 % : 1,6, 8,6) et parmi les nouveaux utilisateurs (PPDC : 19.2 %, IC à 95 % : 7,2, 31,3) (80). Pour expliquer ces résultats, les auteurs font l'hypothèse que le montant déboursé par le patient lors de l'achat des médicaments à la pharmacie était plus élevé pour les patients assurés à la RAMQ même si le coût des antidépresseurs était plus élevé pour les patients avec une assurance privée. Ce plus grand montant déboursé à la pharmacie pourrait s'expliquer par le fait que les patients avec une assurance médicaments publique doivent payer une franchise mensuelle de 16 \$ et une coassurance de 32 % comparativement aux patients assurés au privé où la coassurance varie entre 0 % et 32 % et la franchise annuelle varie de 0 \$ à 100 \$.

Tableau 4. Résumé des études portant sur l'impact du type d'assurance sur l'adhésion des patients à leurs médicaments

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiée	Définition de l'adhésion et analyse statistique	Résultats
Zeng et coll. n= 4525 (74)	Cohorte rétrospective	<i>US national pharmacy benefit management company (MedImpact)</i>	18 ans et plus Nouveaux utilisateurs d'un antihypertenseur entre le 01/01/2007 et le 09/30/2008	-ARA -BCC En combinaison et en bithérapie	Adhésion mesurée à l'aide du PDC sur une période de 1 an La probabilité d'un patient à avoir un PDC > 80 % selon le type d'assurance a été évalué à l'aide d'un score de propension pondéré	-Medicaid (assurance médicaments publique) versus assurance médicaments privée : OR = 0,60 (IC à 95% : 0,44-0,81)
Rice et coll. (158)	Cohorte rétrospective	<i>2001 California Health Insurance Survey</i>	18 à 64 ans Patients qui ont rapporté être atteint de l'une des 4 maladies chroniques suivantes : maladie cardiaque (n = 2121), hypertension n = 8 243), diabète (n = 2 173) et asthme (n = 4 235)	Ordonnances d'un médicament pour traiter une maladie cardiaque	Une régression logistique a été réalisée pour chacune des 4 maladies chroniques étudiées pour déterminer si le type d'assurance médicaments influence l'utilisation des médicaments par le patient	Assurance médicaments publique versus privée OR = 1,67 (p = 0,008)
				Ordonnances d'un médicament pour traiter l'hypertension		Assurance médicaments publique versus privée: OR = 1,59 (p = 0,001)
				Ordonnances d'un médicament pour traiter le diabète		Assurance médicaments publique versus privée OR = 0,81 (p = 0,229)
				Ordonnances d'un médicament pour traiter l'asthme		Assurance médicaments publique versus privée OR = 1,56 (p = 0,001)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiée	Définition de l'adhésion et analyse statistique	Résultats
Cyr et coll. (159)	Cohorte rétrospective	Bases de données de la RAMQ et de reMed	Travailleurs québécois de 18 à 64 ans assurés avec une assurance médicaments privée (n=300) ou publique (n=1109) avec au moins une ordonnance de CSI dispensée	-CSI en monothérapie -Combinaison CSI/BALA dans le même inhalateur - Combinaison CSI/BALA dans deux inhalateurs	Calcul de l'adhésion à l'aide du PPDC Une régression linéaire a été réalisée pour déterminer si le type d'assurance est associé à l'adhésion	PPDC Tous les types de CSI -Assurance médicaments privé vs publique - 9,7 % (IC à 95% : -13,2 ; -6,5)
Assayag et coll. (80)	Cohorte rétrospective	Bases de données de la RAMQ et de reMed	Travailleurs québécois de 18 à 64 ans assurés avec une assurance médicaments privée (n=194) ou publique (n=2055) avec au moins une ordonnance d'un antidépresseur (AD)	Sous-classes d'AD - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine - Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline -Antidépresseurs tricycliques	Calcul de l'adhésion à l'aide du PPDC chez tous les utilisateurs d'AD et chez les nouveaux utilisateurs d'AD Des régressions linéaires ont été réalisées pour déterminer si le type d'assurance est associé à l'adhésion	PPDC Tous les utilisateurs d'AD -Assurance médicaments privée vs publique 5,1 % (IC à 95%: 1,6 ; 8,6) PPDC Nouveaux utilisateurs d'AD -Assurance médicaments privée vs publique 19,2 % (IC à 95% : 7,2 ; 31,3)

2.5.3. Procédures de remboursement

Deux procédures de remboursement ont été évaluées dans le cadre de ce mémoire, soit le remboursement immédiat et le remboursement différé. Pour le remboursement immédiat, les patients doivent payer seulement une partie du coût du médicament au point de service (i.e. à la pharmacie), car la partie couverte par la compagnie d'assurance est remboursée immédiatement lors de l'achat du médicament. Le remboursement différé correspond à la procédure de remboursement où les patients doivent payer la totalité du coût de leur médicament au point de service et la partie couverte par la compagnie d'assurance est remboursée à une date ultérieure.

L'hypothèse émise par Cyr et coll. suggère que le remboursement différé pourrait réduire l'adhésion des patients à leurs médicaments. Cette hypothèse se base sur le fait que les patients avec un remboursement différé doivent payer une plus grande partie du coût de leurs médicaments à la pharmacie que les patients qui ont un remboursement immédiat. Cette hypothèse a été testée dans le deuxième article de ce mémoire puisqu'une revue de la littérature n'a pas permis de trouver d'étude sur l'impact du type de remboursement sur l'adhésion aux médicaments.

2.5.4. Contribution du patient

Lorsqu'une personne assurée par l'assurance médicaments publique ou privée achète des médicaments couverts, elle assume une partie de leurs coûts. La contribution du patient à l'achat de ses médicaments inclut la franchise, la coassurance et/ou la quote-part, définie dans le tableau 5.

Tableau 5. Description des termes associés à la contribution du patient

Termes	Définition
Franchise	<p>La franchise est un montant fixe généralement mensuel ou annuel qui représente la première tranche du coût des médicaments que doit payer la personne assurée à l'achat de médicaments couverts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assurance médicaments publique au Québec : franchise mensuelle de 16 \$ (2013) • Assurance médicaments privée au Québec : franchise annuelle de 0 \$ à 100 \$
Coassurance	<p>La coassurance représente le pourcentage du coût des médicaments qu'une personne doit payer une fois la franchise payée. Au Québec, la coassurance est de 32 % pour les patients avec une assurance médicaments publique (2013) et la coassurance varie de 0 à 32 % pour les patients assurés au privé.</p>
Quote-part	<p>La quote-part est un montant fixe qu'une personne doit payer pour chaque médicament acheté à la pharmacie. Par exemple, la personne assurée doit payer 3,00 \$ pour chaque médicament acheté.</p>

Au moins neuf études a évalué la relation entre la contribution du patient et l'adhésion aux médicaments et toutes ces études ont montré une relation inverse entre les deux variables (160-168) (voir tableau 6), c'est-à-dire que plus la contribution du patient à l'achat de ses médicaments est importante, plus l'adhésion aux médicaments diminue. Parmi ces études, sept études ont utilisé un devis de cohorte rétrospective alors que deux études ont utilisé un devis pré-post.

Dans une cohorte de 114 232 patients traités avec des antihypertenseurs, Taira et coll. ont comparé trois niveaux de quote-part, soit 5 \$ pour un générique, 20 \$ pour un médicament de marque privilégié et 20 à 165 \$ pour un médicament de marque non privilégié. Comparativement à une quote-part de 5 \$, l'OR de l'adhésion (MPR > 80 %) était de 0,76 (IC à 95 % : 0,75, 0,78) pour les médicaments avec quote-part de 20 \$ et de 0,48 (IC à 95 % : 0,47, 0,48) pour les médicaments avec quote-part variant de 20 à 165 \$ (160). Cependant, les

résultats de cette étude proviennent d'un seul plan d'assurance médicament à Hawaii, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres populations. De plus, la structure du plan avec la présence de plusieurs niveaux de quote-part n'est pas présente dans les plans d'assurance québécois, ce qui limite la généralisation des résultats au contexte québécois.

De façon similaire, Ye et coll. ont observé chez 5548 patients traités avec des statines après une hospitalisation pour une maladie coronarienne aux États-Unis que les patients qui avaient une quote-part de plus de 20 \$ étaient significativement moins adhérents (MPR > 80 %) aux statines que ceux qui avaient une quote-part de moins de 10 \$ (OR = 0,42, IC à 95 % [0,36; 0,49]) (161). Cependant, les patients qui avaient une quote-part entre 10 et 20 \$ avaient un niveau d'adhésion similaire aux patients qui avaient une quote-part de moins de 10 \$ (OR = 0,96, IC à 95 % [0,83; 1,10]) (161).

Colombi et coll. ont montré dans une cohorte rétrospective de patients couverts par une assurance médicaments privée et souffrant de diabète de type II que les patients de plus de 65 ans qui avaient un niveau de quote-part faible (0 à 9 \$) étaient 2,6 fois plus susceptibles d'être adhérents (MPR > 80 %) à leurs antidiabétiques oraux que les patients qui était dans le groupe avec des quotes-parts plus élevées (20 \$ et plus) (162). Parmi les patients qui avaient moins de 65 ans, des résultats similaires ont été observés, car les patients qui avaient une faible quote-part (0 à 9 \$) étaient deux fois plus susceptibles d'être adhérents à leurs antidiabétiques oraux que les patients qui avaient des quotes-parts les plus élevées (20 \$ et plus).

Une autre étude qui a évalué l'impact de la contribution du patient sur l'adhésion aux antidiabétiques oraux a rapporté des résultats similaires à l'étude de Colombi et coll. (162). Gibson et coll. ont observé un OR de 0,974 (IC à 95 % : 0,970, 0,978) entre l'index de la

contribution du patient (montant moyen de la quote-part pour une ordonnance d'un antidiabétique oral) et l'adhésion (PDC > 80 %) chez les utilisateurs d'un antidiabétique oral avec ou sans insuline et un OR de 0,974 (IC à 95 % : 0,970, 0,978) chez les utilisateurs d'un antidiabétique oral en monothérapie (163). Dans une seconde analyse, ils ont observé qu'une augmentation de 10 à 20 \$ de la contribution du patient conduisait à une réduction moyenne de 4,2 % de la probabilité d'être adhérent (PDC > 80 %) chez les utilisateurs d'antidiabétiques oraux en monothérapie et une réduction moyenne de 4,8 % de la probabilité d'être adhérent (PDC > 80 %) chez les utilisateurs d'un antidiabétique oral en monothérapie.

Une deuxième étude de Gibson et coll. qui évaluait l'impact du niveau de la contribution du patient (quote-part et coassurance) sur l'adhésion chez des nouveaux utilisateurs et utilisateurs prévalents de statines a permis de trouver des résultats similaires à la première étude. Ils ont observé qu'une différence de 10 \$ dans le coût moyen de la contribution du patient lors de l'achat de statines était associée à une diminution de 8,9 % (P < 0,01) des chances d'être adhérent (MPR > 80 %) chez les nouveaux utilisateurs et une diminution de 11,9 % (P < 0,01) des chances d'être adhérent (MPR > 80 %) chez les utilisateurs prévalents (164).

Parmi des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, Cole et coll. ont observé qu'un niveau de contribution du patient plus élevé était associé avec une adhésion moins élevée. Pour les patients traités avec des β -bloqueurs, une différence de 10 \$ dans le coût moyen de la contribution du patient lors de l'achat de β -bloqueurs était associée à une diminution de 2,6 % du MPR (IC à 95 % : 2,0, 3,1) (165). Pour les patients traités avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), une différence de 10 \$ dans le coût moyen de la contribution du patient lors de l'achat d'un IECA était associée à une diminution de 1,8 % du

MPR (IC à 95 % : 1,4, 2,2) (165). Cependant, les résultats de cette étude sont susceptibles d'être affectés par un biais de prévalence, car l'analyse de l'impact de la contribution du patient sur l'adhésion a été réalisée chez tous les utilisateurs. Il est donc possible que la diminution du MPR soit plus importante chez les nouveaux utilisateurs que chez les utilisateurs prévalents d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et que la combinaison de ces deux groupes dans l'analyse réduise la grandeur de la diminution du MPR.

Une seule étude a évalué l'impact de la contribution du patient avec une catégorie de patients qui n'ont ni franchise ni coassurance à payer comme c'est le cas pour l'étude incluse dans ce mémoire. Patterson et coll. ont évalué l'association entre la contribution du patient et l'adhésion aux β -bloqueurs chez des patients de plus de 50 ans couverts par une assurance médicaments privée et qui souffrent d'insuffisance cardiaque. Des analyses logistiques multivariées ont trouvé que les patients qui devaient payer entre 21 et 25 \$ avaient 1,6 fois plus de risque (OR = 1,6, IC à 95 % [1,1; 2,4]) et ceux qui devaient payer entre 26 et 30 \$ avaient 2,5 fois plus de risque (OR = 2,5, IC à 95 % [1,6; 4,0]) d'être non-adhérents (MPR < 80 %) aux β -bloqueurs que les patients qui ont contribué pour moins d'un dollar. (166).

Deux études ont trouvé que l'augmentation de la contribution du patient affectait négativement l'adhésion (157, 158). Dans l'année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part (passant de 2 à 7 \$), Maciejewski et coll. ont trouvé après ajustement que l'adhésion aux antihypertenseurs avait augmenté pour les vétérans exemptés et ceux non exemptés de la quote-part comparativement à la période précédant le changement (4,1 % vs 5,9 %; différence de -1,8 %; IC à 95 % : -1,8 %, -1,9 %) (167). Dans la deuxième année de suivi après le changement de la quote-part, l'adhésion aux antihypertenseurs a diminué pour les deux groupes

comparativement à la période avant le changement, mais la diminution de l'adhésion était plus importante pour les patients qui devaient payer la quote-part (-5,4 % vs -2,3 %; différence de -3,2 %; IC à 95 % : -3,1 %, -3,3 %) (167). Les analyses au niveau des antidiabétiques oraux et des statines ont donné des résultats similaires.

La deuxième étude utilisant un devis pré-post a comparé trois cohortes de nouveaux utilisateurs de statines pour mesurer l'effet de l'introduction d'une quote-part et d'une coassurance sur l'adhésion des personnes âgées. Les trois cohortes incluses dans l'analyse étaient une cohorte de base (sans changement), une cohorte avec une quote-part de 25 \$ et une cohorte avec une coassurance de 25 %. Comparativement à la cohorte de base, les chercheurs ont observé que la proportion de patients adhérents (PDC > 80 %) aux statines était significativement plus faible dans la cohorte quote-part (-5,4 %; IC à 95 % : -6,4 %, -4,4 %) et dans la cohorte coassurance (-5,4 %; IC à 95 % : -6,3 %, -4,4 %) trois mois après le changement comparé aux patients de la cohorte de base (168).

Il est important de noter que dans les deux études utilisant un devis pré-post, l'impact de la contribution du patient sur l'adhésion a été évalué par des changements à l'intérieur du même plan d'assurance, alors que dans l'étude présentée dans ce mémoire, l'impact de la contribution du patient a été évalué dans plusieurs plans d'assurance différents. En ce sens, le devis parallèle utilisé dans les études présentées dans ce mémoire est plus fort que le devis des deux études présentées ci-dessus, car il évite de confondre l'effet de la variable étudiée avec l'effet de phénomènes qui changent dans le temps et qui affectent les devis pré-post.

Finalement, les résultats présentés dans cette section sont comparables aux résultats trouvés dans une revue de la littérature publiée récemment. Une revue d'études nord-américaines

publiée par Eaddy et coll. a montré qu'une augmentation de 10 % de la coassurance ou de la quote-part entraîne une diminution de 3,8 % de l'adhésion des patients à leurs médicaments (169). Toutefois, cette revue de la littérature n'a pas fourni d'information sur la précision de l'estimation, car aucun intervalle de confiance n'a été rapporté.

Tableau 6. Résumé des études portant sur l'impact de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments sur l'adhésion aux médicaments

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition de la contribution du patient	Résultats
Taira et coll. n = 114 232 (160)	Cohorte rétrospective	Membres d'un organisme de gestion de soins (Hawaii)	Patients avec un diagnostic d'hypertension ayant rempli au moins une ordonnance d'un antihypertenseur entre janvier 1999 et juin 2004	Antihypertenseurs	Adhésion mesurée selon le niveau de quote-part à l'aide du MPR Adhérent : MPR > 80 %	Trois niveaux de quote-part ont été comparés : - 5 \$ pour un générique - 20 \$ pour un médicament de marque privilégié - de 20 à 165 \$ pour un médicament de marque non privilégié	- Quote-part de 20\$ versus quote-part de 5 \$ OR = 0,76 (IC à 95 % : 0,75-0,78) - Quote-part de 20 à 165\$ versus quote-part de 5 \$ OR = 0,48 (IC à 95 % : 0,47-0,49)
Ye et coll. n = 5548 (161)	Cohorte rétrospective	<i>MedStat MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database and Medicare Supplemental Coordination of Benefit Database 1999-2003</i>	Patients qui débutent un traitement de statines après une hospitalisation pour une maladie coronarienne entre le 1 ^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2002	Statines	Adhésion mesurée à l'aide du MPR sur une période de 1 an Adhérent : MPR > 80 %	Trois niveaux de quote-part ont été comparés : - Quote-part de moins de 10 \$ - Quote-part entre 10 et 20 \$ - Quote-part de 20 \$	- Quote-part entre 10 et 20 \$ versus quote-part de moins de 10 \$ OR = 0,97 (IC à 95 % : 0,85-1,11) - Quote-part de plus 20\$ versus quote-part de moins de 10 \$ OR = 0,44 (IC à 95 % : 0,38-0,51)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition de la contribution du patient	Résultats
Colombi et coll. (162)	Cohorte rétrospective	Employés, retraités et personnes à charge de <i>PPG Industries</i>	- Patients âgés de 18 ans et plus souffrant de diabète de type II ayant rempli au moins une ordonnance pour un antidiabétique oral entre janvier et décembre 2004	Antidiabétiques oraux	Adhésion mesurée selon l'âge (< 65 ans et > 65 ans) à l'aide du MPR sur une période de 1 an Adhérent : MPR > 80 %	Trois niveaux de quote-part ont été comparés selon l'âge : - Faible : quote-part entre 0 et 9 \$ - Moyen : quote-part entre 10 et 19 \$ - Élevé : quote-part de plus de 20 \$	Patients avec < 65 ans (n = 908) -Niveau de quote-part faible versus élevé OR = 2,6 (p = 0,0001) Patients avec > 65 ans (n = 1144) Niveau de quote-part faible versus élevé OR = 2,0 (p = 0,0195)
Gibson et coll. (163)	Cohorte rétrospective	<i>MedStat MarketScan® Databse 2003-2006</i>	Patients de plus de 18 ans qui ont rempli au moins deux ordonnances d'un antidiabétique oral entre le 1 ^{er} janvier 2003 et le 30 juin 2003	-Antidiabétiques oraux avec ou sans insuline (n = 96 734) -Antidiabétiques oraux en monothérapie (n = 55 356)	Adhésion mesurée à l'aide du PDC sur une période de 18 mois Adhérent : PDC > 80 %	Un index de la contribution du patient (montant moyen de la quote-part d'une ordonnance) -11,42 \$ ± 5,12 \$ pour les utilisateurs d'antidiabétiques oraux avec ou sans insuline -11,45 \$ ± 5,13 \$ pour les utilisateurs d'antidiabétiques oraux seulement	- Pour les utilisateurs d'antidiabétiques oraux avec ou sans insuline Index de la contribution du patient OR = 0,974 (IC à 95 % : 0,970-0,978) - Pour les utilisateurs d'antidiabétiques oraux en monothérapie Index de la contribution du patient OR = 0,978 (IC à 95 % : 0,973-0,984)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition de la contribution du patient	Résultats
Gibson et coll. (164)	Cohorte rétrospective	<i>MedStat MarketScan® Databse 2000-2003</i>	Patients de plus de 18 ans qui ont rempli au moins une ordonnance d'une statine entre janvier 2001 et juin 2001	-Nouveaux utilisateurs de statines (n = 24 113) -Utilisateurs prévalents de statines (n = 93 253)	Adhésion mesurée à l'aide du MPR sur une période de 18 mois Adhérent : MPR > 80 %	Le montant moyen de la contribution du patient (quote-part et coassurance) pour une ordonnance d'une statine 12,90 \$ ± 5,10 \$ pour les nouveaux utilisateurs de statines 12,00 \$ ± 6,00 \$ pour les utilisateurs prévalents de statines	Différence de 10 \$ du montant moyen de la contribution du patient -Diminution de 8,9 % (P < 0,01) des chances d'être adhérent (MPR > 80 %) pour les nouveaux utilisateurs de statines -Diminution de 11,9 % (P < 0,01) des chances d'être adhérent (MPR > 80 %) pour les utilisateurs prévalents de statines
Cole et coll. (165)	Cohorte rétrospective	<i>Ingenix Research Data Mart 2002-2003</i>	Patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque qui ont rempli au moins deux ordonnances pour un β-bloqueurs et un IECA	Sous-classes d'antihypertenseurs -β-bloqueurs (n = 5259) - IECA (n = 5144)	Adhésion mesurée à l'aide du MPR sur une période de 1 an Adhérent : MPR > 80 %	Le montant moyen de la quote-part pour une ordonnance d'un antihypertenseur par patient 15,26 \$ ± 15,80 \$ pour les utilisateurs de β-bloqueurs 17,30 \$ ± 11,15 \$ pour les utilisateurs d'IECA	Différence de 10 \$ du montant moyen de la quote-part - Diminution de 2,6 % du MPR (IC à 95 % : 2,0, 3,1) pour les utilisateurs de β-bloqueurs - Diminution de 1,8 % du MPR (IC à 95 % : 1,4, 2,2) pour les utilisateurs d'IECA

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition de la contribution du patient	Résultats
Patterson et coll. (166)	Cohorte rétrospective	30 plans d'assurance médicaments privée à travers les États-Unis	Patients âgés de 50 ans et plus ayant un diagnostic d'insuffisance cardiaque et qui ont au moins une ordonnance d'un IECA, d'un β-bloqueur ou d'un diurétique	- IECA - β-bloqueur - Diurétique	Adhésion mesurée à l'aide du MPR sur une période de 3 ans Adhérent : MPR > 80 %	Sept niveaux de quote-part ont été comparés : < 1 \$ (n = 350) 1 à 5 \$ (n = 1158) 6 à 10 \$ (n = 363) 11 à 15 \$ (n = 276) 16 à 20 \$ (n = 124) 21 à 25 \$ (n = 49) Plus de 26 \$ (n = 25)	Référence : Quote-part < 1 \$ - Quote-part entre 1 et 5 \$ OR = 1,01 (IC à 95 % : 0,79-1,29) - Quote-part entre 6 et 10 \$ OR = 1,00 (IC à 95 % : 0,75-1,34) - Quote-part entre 11 et 15 \$ OR = 1,00 (IC à 95 % : 0,72-1,37) - Quote-part entre 16 et 20 \$ OR = 1,06 (IC à 95 % : 0,72-1,53) - Quote-part entre 21 et 25 \$ OR = 1,64 (IC à 95 % : 1,12-2,42) - Quote-part de plus de 26 \$ OR = 2,54 (IC à 95 % : 1,61-4,00)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition des groupes	Résultats
Maciejewski et coll. (167)	Étude pré-post	<i>4 large tertiary Veterans Affairs medical center 2001-2003</i>	Vétérans avec un diagnostic d'hypertension ou de diabète	Antihypertenseurs (n = 3545)	L'adhésion a été mesurée à l'aide de l'algorithme validé ReComp. ReComp estime la proportion de jours couverts d'un médicament en utilisant la date de délivrance de l'ordonnance et la durée de l'ordonnance	- Vétérans exemptés de la quote-part - Vétérans non exemptés de la quote-part	<p>Adhésion aux antihypertenseurs dans l'année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vétérans exemptés: Augmentation de 4,1 % - Vétérans non exemptés: Augmentation de 5,9 % - Différence entre les deux groupes de -1,8 % (IC à 95 % : -1,8 %, -1,9 %) <p>Adhésion aux antihypertenseurs dans la deuxième année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vétérans exemptés: Diminution de 2,3 % - Vétérans non exemptés: Diminution de 5,4 % - Différence entre les deux groupes de -3,2 % (IC à 95 % : -3,1 %, -3,3 %)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition des groupes	Résultats
Maciejewski et coll. (167)	Études pré-post	<i>4 large tertiary Veterans Affairs medical center 2001-2003</i>	Vétérans avec un diagnostic d'hypertension ou de diabète	Antidiabétiques oraux (n = 1069)	L'adhésion a été mesurée à l'aide de l'algorithme validé ReComp. ReComp estime la proportion de jours couverts d'un médicament en utilisant la date de délivrance de l'ordonnance et la durée de l'ordonnance	- Vétérans exemptés de la quote-part - Vétérans non exemptés de la quote-part	Adhésion aux antidiabétiques oraux dans l'année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement - Vétérans exemptés: Augmentation de 4,1 % - Vétérans non exemptés: Pas de changement - Différence entre les deux groupes de -3,8 % (IC à 95 % : -1,8, -1,9 %) Adhésion aux antidiabétiques oraux dans la deuxième année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement - Vétérans exemptés: Diminution de 0,9 % - Vétérans non exemptés: Diminution de 10,3 % - Différence entre les deux groupes de -9,6 % (IC à 95 % : -9,5 %, -9,8 %)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition des groupes	Résultats
Maciejewski et coll. (167)	Études pré-post	<i>4 large tertiary Veterans Affairs medical center 2001-2003</i>	Vétérans avec un diagnostic d'hypertension ou de diabète	Statines (n = 2029)	L'adhésion a été mesurée à l'aide de l'algorithme validé ReComp. ReComp estime la proportion de jours couverts d'un médicament en utilisant la date de délivrance de l'ordonnance et la durée de l'ordonnance	- Vétérans exemptés de la quote-part - Vétérans non exemptés de la quote-part	<p>Adhésion aux statines dans l'année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vétérans exemptés: Augmentation de 6,6 % - Vétérans non exemptés: Augmentation de 3,5 % - Différence entre les deux groupes de -3,0 % (IC à 95 % : -2,9, -3,1 %) <p>Adhésion aux statines dans la deuxième année suivant l'augmentation de 5 \$ de la quote-part versus la période avant le changement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vétérans exemptés: Augmentation de 1,2 % - Vétérans non exemptés: Diminution de 1,9 % - Différence entre les deux groupes de -3,1 % (IC à 95 % : -3,0 %, -3,2 %)

Auteurs	Devis de l'étude	Source des données	Population à l'étude	Classe de médicaments étudiés	Définition de l'adhésion	Définition des groupes	Résultats
Scheeweiss et coll. (168)	Études pré-post	PharmaCare (Colombie-Britannique)	Personnes âgées traitées avec des statines	Statines	Adhésion mesurée à l'aide du PDC	<p>Trois cohortes de patients ont été comparées:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte de base (avant les changements) (n = 12 545) - Cohorte où il y a l'introduction d'une quote-part de 25 \$ (n = 13 186) - Cohorte où il y a l'introduction d'une coassurance de 25 % (n = 15 830) 	<p>Comparativement à la cohorte de base, la proportion de patients adhérents (PDC > 80%) aux statines était significativement plus faible dans la cohorte quote-part (-5,4%; IC à 95% : -6,4%, -4,4%) et dans la cohorte coassurance (-5,4%; IC à 95% : -6,3%, -4,4%) trois mois après le changement.</p>

2.6. Le régime général d'assurance médicaments du Québec

Dans l'optique d'assurer à tous les Québécois et Québécoises un accès raisonnable et équitable aux médicaments, la loi sur l'assurance médicaments, mise en application au début de l'année 1997, rend obligatoire l'inscription à une assurance médicaments. Ainsi, toute personne admissible à un régime privé doit s'y inscrire et couvrir son conjoint et ses enfants. Pour sa part, le régime public couvre les personnes âgées de 65 ans ou plus, les prestataires d'aide financière et toutes les personnes qui ne sont pas admissibles à une assurance médicaments privée, ce qui fait en sorte que le Québec est la seule province canadienne ayant un régime d'assurance médicaments universel mixte (170). L'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) couvre environ 43 % de la population québécoise. Toutefois, chez les personnes âgées de moins de 65 ans, cette proportion diminue à 30 %, laissant 70 % de cette sous-population couverte par une assurance médicaments privée (170).

2.6.1. Assurance publique

Peu importe si le patient a acheté des médicaments ou non, chaque personne couverte par le régime public d'assurance médicaments devait payer, en 2013, une prime qui variait de 0 \$ à 607 \$, selon le revenu familial net. Lors de l'achat de médicaments à la pharmacie, la contribution versée par la personne assurée au point de service est le total de la franchise mensuelle (16,25 \$) et de la coassurance de 32 %, jusqu'à une contribution mensuelle maximale de 82,66 \$ (992 \$ par année) après quoi le coût des médicaments est complètement payé par l'assurance publique de la RAMQ. La couverture et le prix des médicaments (prix de

vente garantis) pour les personnes assurées avec le régime public sont indiqués dans la liste des médicaments remboursés par la RAMQ.

2.6.2. Assurance privée

Les plans d'assurance privée varient selon le lieu de travail. De façon générale, les primes d'assurance médicaments sont négociées entre l'employeur et l'assureur et sont prélevées directement sur la paie de l'employé tout au long de l'année. Le montant annuel de la franchise varie généralement de 0 \$ à 100 \$, tandis que la coassurance varie de 0 % à 32 %, selon le plan. Les régimes privés doivent couvrir au moins tous les médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec, et la contribution maximale du patient est de 992 \$ par an pour tous les plans. La personne assurée au privé doit payer la franchise et la coassurance au point de service, ou doit payer la totalité du coût du médicament et recevoir un remboursement différé de la part de la compagnie d'assurance.

2.6.3. Procédures de remboursement

Chaque compagnie d'assurance établit ses propres règles de fonctionnement. Il existe trois procédures pour obtenir un remboursement de la part d'un assureur, soit le remboursement immédiat, le remboursement différé sans réclamation et le remboursement différé avec réclamation.

Certaines compagnies d'assurance ont conclu des ententes avec les pharmacies afin que les patients puissent payer seulement le montant de leur contribution à l'achat de leurs médicaments (remboursement immédiat). La compagnie d'assurance paie le reste du coût du

médicament directement au pharmacien. Le patient n'a donc pas besoin de faire une réclamation à son assureur.

D'autres compagnies d'assurance exigent que le patient paie la totalité du coût de ses médicaments au moment de l'achat. Par la suite, le pharmacien envoie une réclamation à l'assureur qui rembourse le patient pour la portion du médicament qu'il assume (remboursement différé sans réclamation). Le patient n'a donc pas besoin de faire une réclamation à son assureur.

Finalement, selon certaines compagnies d'assurance, la personne assurée doit payer la totalité du coût de ses médicaments au moment de l'achat et doit envoyer une réclamation (c'est-à-dire envoyer le reçu ou la facture des médicaments achetés) à la compagnie d'assurance afin d'obtenir le remboursement auquel elle a droit (paiement différé avec réclamation).

2.7. Antihypertenseurs

2.7.1. Prévalence et fardeau économique des antihypertenseurs

Au Québec, 37,3 % des personnes assurées par la RAMQ ont recours à un médicament antihypertenseur (161). Les antihypertenseurs sont principalement prescrits pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) (171). Malgré l'efficacité bien démontrée de ces médicaments, de nombreux patients ont une pression artérielle non contrôlée, et la non-adhésion des patients à leur traitement en représente l'une des principales causes (84, 172). Pour améliorer le contrôle de la pression artérielle, les patients hypertendus peuvent avoir recours à plusieurs antihypertenseurs en même temps, ce qui augmente le fardeau économique associé à l'utilisation des antihypertenseurs (173). En 2009, le coût annuel des

antihypertenseurs était de 589 \$ millions chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec, ce qui représente un coût annuel moyen de 622 \$ par patient (171).

2.7.2. Pharmacologie et indication des antihypertenseurs

Les antihypertenseurs sont une vaste classe de médicaments qui par leurs différents mécanismes d'action réduisent la pression artérielle dans le but de la contrôler de manière continue et stable. Les diurétiques, les β -bloqueurs, les bloqueurs de canaux calciques (BCC), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) représentent les principales sous-classes d'antihypertenseurs.

Les diurétiques diminuent la pression artérielle par l'élimination d'une partie du sodium sérique. Plusieurs types de diurétiques sont disponibles. Les diurétiques thiazidiques produisent un effet hypotenseur en réduisant la résistance vasculaire périphérique à long terme et réduisent le volume sanguin circulant en inhibant la recapture de sodium par le tube contourné distal (174). Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption du sodium dans la partie ascendante de l'anse de Henlé et ont un effet diurétique plus puissant que les thiazides, mais un effet hypotenseur plus faible à cause de la durée d'action beaucoup plus courte (174). Les diurétiques peuvent causer une hypokaliémie à cause de la réduction des niveaux sanguins de potassium, une augmentation de la concentration de l'acide urique dans le sang et une augmentation des concentrations de lipides sériques (174).

Les β -bloqueurs sont des antagonistes compétitifs des récepteurs bêta adrénergiques. L'effet antihypertenseur des β -bloqueurs dépend principalement du blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques qui réduit la pression artérielle en diminuant le débit cardiaque, la contractilité myocardique (diminution du volume d'éjection) et la production de rénine. Deux familles de β -bloqueurs existent. Les β -bloqueurs cardiosélectifs qui possèdent une activité bêtabloquante bêta-1 sélective et les non sélectifs qui bloquent aussi les récepteurs bêta-2 (174).

Les bloqueurs de canaux calciques (BCC) réduisent la pression artérielle par un effet vasodilatateur en limitant la pénétration intracellulaire du calcium, au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. Il existe deux types d'inhibiteurs calciques. Les dihydropyridines (DHP) possèdent un effet vasodilatateur puissant, abaissant la pression artérielle sans effet inotrope négatif (diminution de la contractilité myocardique) et bradycardisant (baisse du rythme cardiaque). Les non-DHP réduisent le tonus du muscle lisse artériel avec un effet bradycardisant, un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et des effets inotropes négatifs.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (effet vasoconstricteur) en mimant la structure de son substrat. Plus précisément, les IECA bloquent directement la formation de l'angiotensine II et inhibent la dégradation de la bradykinine (effet vasodilatateur). Le résultat net de cette inhibition est une réduction de la vasoconstriction, une diminution de la rétention d'eau et de sodium et une augmentation de la vasodilatation. Le

principal effet indésirable lié aux IECA est la toux sèche à cause de l'augmentation de l'activité de la bradykinine (174).

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II inhibent les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II, en exerçant un effet antagoniste compétitif sur les récepteurs de l'angiotensine II. Contrairement aux IECA, les ARA n'entraînent pas une augmentation de l'activité de la bradykinine, ce qui limite l'apparition de toux sèche (174). Les effets indésirables sont peu fréquents avec les ARA (174).

Outre l'HTA, les antihypertenseurs sont prescrits pour plusieurs autres indications telles que présentées au tableau 7.

Tableau 7. Indications pour chacune des sous-classes d'antihypertenseurs

Sous-classe d'antihypertenseurs	Indication
Diurétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (171) • Insuffisance cardiaque (174) • Insuffisance rénale (174)
β-bloqueurs	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (171) • Angine de poitrine (174) • Insuffisance cardiaque (174) • Migraine (175) • Glaucome (176) • Arythmie (174)
Bloqueurs de canaux calciques	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (171) • Hypertrophie ventriculaire gauche (174) • Angine de poitrine (174) • Syndrome de Raynaud (177) • Arythmie (174) • Infarctus du myocarde (174)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (171) • Insuffisance cardiaque (174) • Insuffisance rénale (174) • Infarctus du myocarde (174)
Inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle (171) • Insuffisance cardiaque (174) • Infarctus du myocarde (174)

2.7.3. Principale indication : hypertension artérielle

Selon les lignes directrices de traitement nord-américaines et européennes actuelles, l'HTA est définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg (178-180). Si le patient est diabétique ou atteint d'une néphropathie chronique, l'HTA est définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mm Hg ou une pression artérielle diastolique

supérieure ou égale à 80 mm Hg. Une catégorie préhypertension est aussi définie, car les patients avec une pression artérielle entre 130-139/80-89 mm Hg ont deux fois plus de risque de développer une HTA que les patients avec une pression artérielle normale (181). Selon un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec publié en 2011, 22 % des Québécois âgés de 20 ans et plus souffrent d'HTA (182). Au Canada, 21,8 % des adultes de 18 ans et plus sont atteints d'hypertension, prévalence comparable à ce qu'on observe dans d'autres pays industrialisés (183, 184).

2.7.4. Lignes directrices pour le traitement de l'hypertension

Les lignes directrices du Programme d'éducation canadien en hypertension (PECH) de 2014 sur la prise en charge de l'HTA mettent l'accent sur l'évaluation du risque global de maladie cardiovasculaire chez tous les patients hypertendus (179). Le suivi annuel des personnes ayant une pression artérielle élevée (130/85 à 139/89 mm Hg) est d'autant plus important que plus de la moitié de ces patients développeront une HTA dans les trois ans (185).

L'approche thérapeutique du PECH combine une modification des comportements liés à la santé (alimentation saine, activité physique régulière, diminution de l'apport en sodium, perte de poids, consommation modérée en alcool, environnement exempt de fumée, gestion du stress) et un traitement pharmacologique afin d'atteindre les valeurs cibles de pression artérielle et de diminuer le risque de maladies cardiovasculaires.

Un autre aspect important des lignes directrices du PECH est l'adhésion des patients à leurs traitements, car la non-adhésion aux antihypertenseurs est l'une des principales barrières au contrôle de la pression artérielle et à la prévention de complications associée à l'hypertension.

Les lignes directrices du PECH donnent des conseils pour améliorer l'adhésion des patients à leurs antihypertenseurs en simplifiant le régime thérapeutique (médicament à prise unique quotidienne, à action prolongée ou de combinaison), en favorisant la responsabilisation des patients dans la surveillance régulière de la pression artérielle et en enseignant aux patients à prendre régulièrement leurs médicaments en associant leur prise à des activités de la vie quotidienne.

2.7.5. Traitement de première intention de l'hypertension artérielle non compliquée

Pour les patients avec une HTA non compliquée (personne hypertendue sans diabète, angine, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, antécédent de maladie cérébrovasculaire, maladie rénale chronique ou hypertrophie ventriculaire gauche), les cibles de traitement recommandées sont d'atteindre une pression artérielle de moins de 140/90 mm Hg (179). Le traitement initial doit être une monothérapie avec un diurétique thiazidique, un β -bloqueur (chez les patients âgés de moins de 60 ans), un IECA (chez les personnes qui ne sont pas de race noire), un BCC à action prolongée ou un ARA. L'hypokaliémie doit être évitée chez les patients avec un diurétique thiazidique. Si la monothérapie à dose normale ne permet pas d'atteindre les cibles visées de pression artérielle, un second antihypertenseur doit être ajouté. Les combinaisons recommandées incluent un diurétique thiazidique ou un BCC avec un IECA, un ARA ou un β -bloqueur. Il est également possible d'envisager l'association de deux médicaments de première intention, en traitement initial, si la pression systolique est de 20 mm Hg supérieure aux valeurs cibles ou si la pression diastolique est de 10 mm Hg supérieure aux valeurs cibles. En cas de non-contrôle de la pression artérielle, d'autres antihypertenseurs peuvent être ajoutés.

Pour les patients avec HTA systolique isolée, la thérapie de départ doit être une monothérapie avec un diurétique thiazidique, un BCC à action prolongée ou un ARA. Si les cibles de pression artérielle ne sont pas atteintes avec la monothérapie à dose normale, d'autres antihypertenseurs doivent être ajoutés. Les combinaisons recommandées incluent un diurétique thiazidique ou un BCC de type DHP avec un IECA, un ARA ou un β -bloqueur. En cas de faible réponse, plus de deux antihypertenseurs peuvent être requis.

Chapitre 3 : Objectifs

Les objectifs des deux articles présentés dans ce mémoire sont décrits ci-dessous.

3.1 Objectifs du premier article: Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program.

3.1.1. Objectif principal

- Évaluation de l'impact du type d'assurance médicaments (privée ou publique) sur le niveau d'adhésion aux antihypertenseurs

3.1.2. Objectif secondaire

- Évaluation de l'impact du type d'assurance médicaments (privée ou publique) sur le coût des antihypertenseurs

3.2 Objectifs du deuxième article: Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans.

3.2.1. Objectif principal

- Évaluation de l'impact des procédures de remboursement des médicaments (immédiat ou différée) sur le niveau d'adhésion aux médicaments pour traiter une maladie chronique.

3.2.2 Objectif secondaire

- Évaluation de l'impact de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments sur le niveau d'adhésion aux médicaments pour traiter une maladie chronique.

Chapitre 4 : Méthodes

4.1. Sources de données

Dans le cadre de ce mémoire, trois sources de données ont été utilisées. Au niveau du premier article, l'information utilisée provenait de la base de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la base de données Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED ECHO) et de reMed. Pour le deuxième article, seule la base de données reMed a été utilisée.

4.1.1. Bases de données administratives de la RAMQ

La base de données administrative de la RAMQ, organisme gouvernemental administrant les régimes publics d'assurance maladie et d'assurance médicaments, contient des informations provenant de trois types de fichiers. Premièrement, une série de fichiers sur les bénéficiaires de l'assurance maladie contiennent des informations démographiques telles que l'âge, le sexe, le statut d'aide sociale, de même que les périodes de couverture de l'assurance médicaments publique. Deuxièmement, une autre série de fichiers contiennent des informations sur les services médicaux rémunérés à l'acte pour tous les résidents québécois, telles que la date où le service a été dispensé, le diagnostic, le type d'établissement où le service a été dispensé (clinique médicale, urgence, milieu hospitalier) et la spécialité du médecin traitant. Finalement, un autre fichier contient toutes les informations relatives aux médicaments délivrés aux bénéficiaires de l'assurance médicaments publique, tel que la description complète de la médication (nom, dose, quantité, durée, numéro d'identification du médicament [DIN], code de dénomination commune) le nombre de renouvellements prescrits,

le coût du médicament et la spécialité du médecin prescripteur. Ces bases de données ont été utilisées dans plusieurs études sur l'usage des médicaments et les informations sur les ordonnances délivrées en pharmacie communautaire enregistrée dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ ont été reconnues valides (72, 77, 186-189).

4.1.2. Base de données administrative de MED ECHO

La base de données de MED ECHO couvre tous les résidents québécois couverts par l'assurance maladie et contient des informations relatives aux hospitalisations de courte durée telles que la date d'admission, la durée de séjour, et les diagnostics d'admission, principal et secondaires codés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-9 et CIM-10 depuis le 1er avril 2006).

4.1.3. reMed

reMed est une banque de données qui contient des informations relatives aux médicaments délivrés dans les pharmacies communautaires pour un échantillon de Québécois de moins de 65 ans ayant une assurance médicaments privée, dont les demandes de remboursement se font automatiquement depuis la pharmacie. Ces patients ont été recrutés dans des pharmacies communautaires, des cliniques médicales ou des centres de prélèvement dans plusieurs régions de la province (région de Montréal, de Laval, de la Montérégie et de l'Estrie). Les données relatives aux médicaments enregistrés dans reMed sont achetées des fournisseurs de services informatiques des pharmacies communautaires qui sont responsables de la transmission des informations entre les pharmacies et les compagnies d'assurance. reMed a déjà été utilisé dans d'autres études sur l'usage des médicaments (80, 159).

Pour chaque patient inscrit dans reMed, la base de données contient le numéro d'assurance maladie (NAM), le numéro de la police d'assurance médicaments privée (NPAM), la date de naissance et le sexe, ainsi que le lieu de résidence, le poids, la taille et le statut tabagique du patient au moment du recrutement. Tout comme le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ, reMed contient toutes les informations relatives aux médicaments (nom, dose, quantité, durée), la date d'achat, le nombre de renouvellements disponibles, le coût du médicament et le montant payé par l'assurance médicaments. De plus, pour chaque patient enregistré dans reMed, les données relatives aux médicaments délivrés en pharmacie communautaire dans l'année précédant l'enregistrement dans reMed ont été obtenues. Au 31 décembre 2012, 18 841 patients avec une assurance médicaments privée étaient enregistrés dans reMed et avaient signé un formulaire de consentement. Le taux de participation dans reMed était de 83 %. Le registre reMed peut être lié aux bases de données de la RAMQ et de MED ECHO à l'aide du NAM.

Une étude pilote sur reMed réalisée en 2007 a permis de démontrer que les patients enregistrés dans la base de données étaient représentatifs des Québécois couverts par une assurance médicaments privée et similaires aux patients qui ont décidé de ne pas participer à reMed. L'étude pilote a montré que 34 % des participants à reMed étaient des hommes et que l'âge moyen était 43,8 ans comparativement à 32 % d'homme et un âge moyen de 44,3 ans chez les non-participants (190). Cependant, il y a beaucoup plus de femmes dans reMed que chez l'ensemble des Québécois qui ont une assurance médicaments privée, car le recrutement dans reMed a été effectué à des endroits où la probabilité de recruter des femmes est plus élevée que les hommes. Le statut tabagique et le taux d'obésité étaient comparables entre les participants inscrits dans reMed et la population générale du Québec. Parmi les participants à

reMed, 18 % étaient des fumeurs actifs et 50 % étaient en surpoids ou obèse. Les statistiques correspondantes étaient de 23,3 % et 53,3 % chez les Québécois qui ont participé à l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de 2010 (191, 192). De plus, l'étude pilote a permis de constater que la distribution des classes de médicaments utilisés était similaire entre les participants à reMed et les Québécois couverts par une assurance médicaments privée d'après les données provenant du *2007 Drug Trend Report* de la compagnie de gestion de soins de santé ESI Canada Inc. (190, 193, 194). La moyenne globale du coût des réclamations pour un médicament a été jugée similaire entre les participants de reMed (47,93 \$) et les patients couverts par le rapport d'ESI Canada Inc. (45,76 \$) (190, 193, 194).

4.2. Méthodologie du premier article : Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program.

Cette section fournira des renseignements supplémentaires à la méthodologie présentée dans le premier article de ce mémoire (chapitre 5, section 5.1).

4.2.1. Devis de l'étude

Les bases de données de la RAMQ, de MED ECHO et de reMed ont été croisées pour la création d'une cohorte appariée rétrospective d'utilisateurs d'antihypertenseurs. La cohorte incluait tous les patients enregistrés dans reMed âgés de 18 à 64 ans et qui ont eu au moins une ordonnance d'un antihypertenseur dispensée en pharmacie communautaire (ARA, BCC, IECA, β -bloqueur, diurétique ou une combinaison : IECA/diurétique, ARA/diurétique, β -

bloqueur/diurétique) entre le 15 mars 2008 (début de reMed) et le 28 février 2010. La date d'entrée dans la cohorte des patients reMed correspondait à la date de la première ordonnance d'un antihypertenseur dispensée après leur enregistrement dans reMed. Seulement les patients avec un (incluant les produits de combinaison) ou deux antihypertenseurs à la date d'entrée dans la cohorte étaient inclus dans l'étude. Chaque patient sélectionné dans reMed a été apparié à au moins 10 patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ en fonction de l'âge (18-34, 35-49, 50-64 ans), du sexe, de la région du CLSC et de la date d'entrée dans la cohorte. Les patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ étaient inclus s'ils étaient âgés de 18 à 64 ans et ne recevaient pas d'aide financière de dernier recours (c'est-à-dire les travailleurs et les membres de leur famille qui n'avaient pas accès à une assurance médicaments privée via leur employeur) afin d'assurer la comparabilité avec les travailleurs et les membres de leur famille couverts par une assurance médicaments privée. Pour les patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ, la date d'entrée dans la cohorte était définie comme la date de la première ordonnance délivrée d'un antihypertenseur n'importe quand dans l'intervalle de 4 mois avant et 6 mois après la date d'entrée dans la cohorte du patient reMed auquel ils étaient appariés. De plus, les patients devaient être enregistrés dans les bases de données de la RAMQ et de reMed pour au moins 3 mois après la date d'entrée dans la cohorte. Chaque patient était suivi jusqu'au premier des événements suivants : le 65^e anniversaire de naissance, l'ajout ou le changement d'une sous-classe d'antihypertenseurs, 1 an de suivi, le changement entre l'assurance médicament publique et une assurance médicaments privée, le début d'une aide financière de dernier recours (pour les patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ), une perte au suivi (pour les patients reMed) ou la date de fin d'étude (31 mai 2010).

4.2.2. Exposition aux antihypertenseurs

L'exposition aux antihypertenseurs à l'entrée dans la cohorte a été divisée en trois catégories distinctes : la monothérapie, la combinaison et la bithérapie. La monothérapie englobait tous les patients qui avaient une seule ordonnance d'ARA, d'IECA, de BCC, de β -bloqueur ou de diurétique dispensée à l'entrée dans la cohorte. La catégorie de combinaison incluait tous les patients qui ont rempli une ordonnance pour un ACE/diurétique, un ARA/diurétique ou un β -bloqueur/diurétique à l'entrée dans la cohorte. La catégorie de bithérapie incluait tous les patients qui ont rempli une ordonnance de deux antihypertenseurs différents à l'entrée dans la cohorte. De plus, chaque catégorie a été divisée en deux sous-catégories : les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs prévalents, où les nouveaux utilisateurs étaient définis comme les patients n'ayant aucune ordonnance dispensée d'un antihypertenseur dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte, contrairement aux utilisateurs prévalents qui ont rempli une ordonnance pour un antihypertenseur lors de cette même période.

4.2.3. Issues

4.2.3.1. Issue principale

Pour les patients traités en monothérapie à l'entrée dans la cohorte, l'adhésion à la sous-classe d'antihypertenseurs pendant la première année a été mesurée à l'aide du PDC. Le PDC est défini comme la somme de toutes les journées avec la présence d'un antihypertenseur divisé par la durée du suivi (195). Pour chaque journée où le patient était suivi dans la cohorte, la disponibilité d'un antihypertenseur a été évaluée en utilisant les dates de début et de fin de chaque ordonnance délivrée en pharmacie communautaire pendant le suivi. Par exemple, si un

patient remplit deux ordonnances de 30 jours pour un ARA pendant l'année de suivi, le calcul du PDC donnera un niveau d'adhésion de 16,4 % ($PDC = 60/365 = 16,4\%$), car il y a la présence d'un antihypertenseur (ARA) pendant 60 des 365 jours du suivi. L'utilisation du PDC pour mesurer l'adhésion aux médicaments est recommandée par le *National Quality Forum* et la *Pharmacy Quality Alliance* (57, 196). Pour les patients avec deux antihypertenseurs différents à l'entrée dans la cohorte (bithérapie), l'adhésion a été mesurée en utilisant une version modifiée du PDC pour polythérapie (PDC-P). Le PDC-P, introduit par Zeng et coll., est défini comme la somme de toutes les journées avec la présence des deux antihypertenseurs divisée par la durée de suivi (74).

4.2.3.2. Issues secondaires

Le coût d'acquisition de chacun des antihypertenseurs délivrés en pharmacie communautaire pendant la période de suivi a été obtenue à partir des informations de coûts enregistrées dans les bases de données de la RAMQ et de reMed. Le coût d'acquisition a été défini comme la somme du coût du médicament, de la marge du grossiste et de l'honoraire du pharmacien. Nous avons également évalué si chaque antihypertenseur délivré en pharmacie était un médicament générique ou un médicament de marque.

4.2.4. Variables confondantes

À la date d'entrée dans la cohorte, plusieurs variables potentiellement confondantes, telles que le sexe, le groupe d'âge (20-34, 35-49, 50-64 ans), l'année d'entrée dans la cohorte (2008, 2009) et la sous-classe d'antihypertenseurs utilisés (ARA, BCC, IECA, β -bloqueur, diurétique, combinaison, et bithérapie), ont été mesurées. De plus, à l'aide des informations sur les

ordonnances de médicaments dispensées dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, la présence d'une ordonnance pour traiter le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, les maladies gastro-intestinales, l'inflammation, la dyslipidémie et la dépression et l'anxiété a été évaluée en utilisant les codes du Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). La liste des classes de médicaments incluses dans l'évaluation des comorbidités est disponible à l'annexe 1. Le nombre d'hospitalisations, de visites à l'urgence et de visites médicales en clinique pour toutes causes a été mesuré dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte à l'aide des informations contenues dans le fichier des services médicaux de la RAMQ et dans la banque de données de MED ECHO. Finalement, la présence d'un diagnostic d'hypertension a été évaluée dans la base de données de la RAMQ (code CIM-9 : 401, 402, 403, 404, 405) ou de MED ECHO (code CIM-10 : I10, I11, I12, I13, I15) dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte.

4.2.5. Analyses statistiques

Des analyses statistiques descriptives ont été effectuées pour décrire les principales caractéristiques des patients. Les moyennes du PDC et du PDC-P aux antihypertenseurs ont été calculées séparément pour les patients assurés au privé et au public. La proportion de patients considérés adhérents aux antihypertenseurs (PDC ou PDC-P > 80%) a aussi été estimée (58, 59). Pour les patients en monothérapie, les analyses ont été effectuées séparément chez les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs prévalents à l'entrée dans la cohorte. Pour les patients traités en bithérapie et en combinaison, l'analyse a été réalisée uniquement chez les utilisateurs prévalents, car la taille d'échantillon des nouveaux utilisateurs était trop petite pour ces deux sous-groupes de patients.

Des modèles de régression linéaire ont été utilisés pour comparer le niveau d'adhésion entre les patients avec une assurance médicaments publique et privée, tout en ajustant pour les variables confondantes. Les modèles finaux ont été obtenus en utilisant la procédure d'élimination descendante, à partir d'un modèle qui incluait toutes les variables potentiellement confondantes décrites précédemment. Ainsi, toutes les variables qui n'ont pas agi comme une variable confondante et qui n'étaient pas associées significativement à l'issue ($P > 0,05$) ont été retirées du modèle (197). Une covariable a été considérée comme une variable confondante si son retrait du modèle modifiait la valeur du β associée au type d'assurance médicaments de plus de 10 %. Les analyses de régression linéaire ont été réalisées séparément pour les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs prévalents en monothérapie, et seulement chez les utilisateurs prévalents en combinaison et en bithérapie.

Le coût d'acquisition d'un antihypertenseur à la date d'entrée dans la cohorte a été estimé pour tous les patients assurés au privé et au public. Des tests de t ont été utilisés pour comparer le coût d'acquisition moyen d'un antihypertenseur entre les deux groupes, et la différence de moyenne ajustée a été estimée à l'aide d'un modèle de régression linéaire. La procédure d'élimination descendante a été utilisée pour obtenir le modèle final. De plus, le coût d'une ordonnance de 30 jours pour la classe, les sous-classes et chaque antihypertenseur utilisé a été comparé entre les patients assurés au privé et au public à l'aide de tests de t. L'analyse a été limitée aux ordonnances de 30 jours afin que les deux groupes puissent être directement comparés au niveau des coûts et de la durée des prescriptions. Finalement, des tests de χ^2 ont été utilisés pour comparer les proportions de patients assurés au privé et au public qui ont des antihypertenseurs génériques. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.3. Méthodologie du deuxième article : Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans.

Cette section fournira des renseignements supplémentaires à la méthodologie présentée dans le deuxième article de ce mémoire (chapitre 5, section 5.2).

4.3.1. Devis de l'étude

Une cohorte rétrospective de patients couverts par une assurance médicaments privée a été utilisée pour cette étude. L'utilisation de la base de données reMed dans le cadre de cette étude est pertinente, car 70 % des Québécois âgés de 18 à 64 ans sont couverts par une assurance médicaments privée. De plus, cette cohorte permettra l'évaluation de l'impact des procédures de remboursement et de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments sur l'adhésion aux médicaments puisqu'il y a une grande variabilité au niveau des plans d'assurance au privé, variation très peu présente au niveau de l'assurance médicaments publique.

La cohorte inclut tous les patients enregistrés dans reMed âgés de 18 à 64 ans qui ont rempli au moins une ordonnance pour un médicament qui appartient à l'une des 10 classes de médicaments les plus prévalentes dans reMed associés au traitement d'une maladie chronique entre le 15 mars 2008 et le 31 décembre 2012 (anticoagulants, antidépresseurs, antidiabétiques oraux, antiépileptiques, antihypertenseurs, antipsychotiques, hormones thyroïdiennes, inhibiteurs de la pompe à protons [IPP], statines, traitement pour l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC]). Pour les patients qui avaient rempli une ordonnance pour plus d'un de ces médicaments à la date d'entrée dans la cohorte, un seul

médicament a été choisi au hasard et est devenu le médicament à l'étude. La date d'entrée dans la cohorte a été définie comme la date de la première ordonnance du médicament à l'étude enregistrée dans reMed le ou après le 15 mars 2008. L'analyse a été limitée aux nouveaux utilisateurs, défini comme les patients qui n'ont pas rempli d'ordonnance du médicament à l'étude dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. De plus, les patients devaient être couverts par une assurance médicaments privée pour au moins trois mois après la date d'entrée dans la cohorte. Les patients ont été suivis jusqu'à l'un des événements suivants : 65e anniversaire de naissance, changement du plan d'assurance médicaments privé (nouveau numéro de police d'assurance), 1 an de suivi ou la date de fin d'étude (31 décembre 2013).

4.3.2. Détermination des procédures de remboursement et du niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments

Deux procédures de remboursement ont été évaluées, soit le remboursement immédiat et le remboursement différé. Pour le remboursement immédiat, les patients paient seulement une partie du coût du médicament au point de service (i.e. à la pharmacie) une fois la franchise atteinte, car la partie couverte par la compagnie d'assurance est remboursée immédiatement lors de l'achat du médicament. Pour le remboursement différé, les patients doivent payer la totalité du coût de leur médicament au point de service et la partie couverte par la compagnie d'assurance est remboursée à une date ultérieure. Il est important de noter que dans le cadre de cette étude, seulement les patients dont les demandes de remboursement qui se font automatiquement depuis la pharmacie ont été inclus, car aucune donnée n'était disponible pour les patients qui doivent elles-mêmes faire leurs de demande de remboursement à la compagnie d'assurance.

À cause de l'absence de données directes sur la procédure de remboursement dans la base de données reMed, un algorithme basé sur les informations reliées aux ordonnances dispensées dans les pharmacies communautaires (coût total du médicament, coût remboursé par la compagnie d'assurance, contribution du patient lors de l'achat du médicament et le nombre d'ordonnances du patient) a été développé pour déterminer la procédure de remboursement. L'algorithme a classé tous les patients pour lesquels la compagnie d'assurance payait toujours une partie du coût du médicament au point de service (absence d'une franchise) dans la catégorie remboursement immédiat, peu importe le montant dépensé par le patient à la pharmacie. L'algorithme est cependant un peu plus complexe pour les patients qui ont une franchise, puisque tant que le patient n'a pas atteint le montant de sa franchise, il paie la totalité du coût du médicament au point de service, qu'il ait un remboursement immédiat ou différé. Donc, pour les patients avec une franchise, il a fallu sélectionner ceux qui avaient déboursé un minimum de 100 \$ à la pharmacie afin de s'assurer que la franchise avait été atteinte avant de pouvoir déterminer si le patient payait seulement la coassurance (remboursement immédiat) ou s'il payait la totalité du coût du médicament (remboursement différé) au point de service. Il n'a donc pas été possible de déterminer la procédure de remboursement pour les patients qui avaient déboursé moins de 100 \$ au point de service et ceci a mené à l'exclusion de ces patients. La valeur de 100 \$ a été choisie, car 99 % des patients de reMed qui ont rapporté avoir une franchise ont déclaré qu'elle était égale ou inférieure à 100 \$.

La contribution du patient à l'achat de ses médicaments qui comprenait la franchise et la coassurance a été divisée en cinq catégories. La première catégorie incluait tous les patients qui ne payaient aucune franchise et aucune coassurance lors de l'achat de leurs médicaments.

Les quatre autres catégories représentaient les quartiles de la contribution du patient qui ont déboursé une partie du coût de leurs médicaments. Dans le cadre de cet article, deux définitions de la contribution du patient ont été utilisées. La première définition représentait la contribution du patient à l'achat du médicament à l'étude à la date d'entrée dans la cohorte où les cinq catégories étaient : 0,00 \$, 0,01 \$ à 3,59 \$, 3,60 \$ à 8,11 \$, 8,12 \$ à 14,40 \$ et 14,41 \$ à 89,99 \$. La deuxième représentait la contribution du patient pour l'achat de tous les médicaments délivrés le même jour que le médicament à l'étude (c'est-à-dire tous les médicaments achetés à la date d'entrée dans la cohorte) où les cinq catégories étaient : 0,00 \$, 0,01 \$ à 5,60 \$, 5,61 \$ à 11,78 \$, 11,79 \$ à 21,02 \$ et 21,03 \$ à 287,60 \$. Ce mode de classification a permis d'obtenir cinq catégories de contribution du patient avec un nombre de patients similaires.

4.3.3. Issues

L'adhésion aux médicaments a été mesurée à l'aide du PDC. Le PDC a été mesuré pour le médicament à l'étude.

4.3.4. Variables confondantes

Les variables mesurées à l'entrée dans la cohorte étaient le groupe d'âge (18-34, 35-49, 50-64 ans), le sexe, l'année d'entrée dans la cohorte (2008-2012), et la classe du médicament à l'étude. De plus, l'indice de masse corporelle du patient (IMC) en utilisant le système de classification de l'OMS (maigre, $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$; normal, $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 25.0 \text{ kg/m}^2$; surpoids, $25.0 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30.0 \text{ kg/m}^2$; et obésité, $IMC \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) et le statut tabagique (non-fumeur, ex-fumeur, fumeur) tel qu'enregistré à l'inscription dans reMed

ont été considérés. Finalement, à partir des ordonnances de médicaments dispensés dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte, le nombre de médicaments différents utilisés par patient (0-2, 3-4, 5-6, 7 et plus) a été calculé en utilisant les codes ATC à 7 positions.

4.3.5. Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été effectuées pour décrire les caractéristiques des patients. Le PDC moyen a été calculé séparément pour les patients avec un remboursement différé et un remboursement immédiat. Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour comparer le niveau d'adhésion entre les patients avec un remboursement différé et immédiat, tout en ajustant pour les variables potentiellement confondantes. Le modèle final a été obtenu à l'aide de la procédure d'élimination descendante.

L'analyse du niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments a été limitée aux patients avec un remboursement immédiat, car il n'était pas possible de calculer la contribution du patient pour les patients avec un remboursement différé. En effet, les données sur les ordonnances enregistrées dans reMed pour ces patients indiquaient une valeur de zéro pour le montant payé par la compagnie d'assurance, car le montant couvert par l'assurance était remboursé après l'enregistrement des données dans reMed. Le PDC moyen pour les cinq catégories de contribution du patient a été calculé pour le médicament à l'étude. De la même façon que pour le premier objectif, des modèles de régression linéaire avec une procédure d'élimination descendante ont été utilisés pour évaluer l'association entre le niveau de contribution du patient à l'achat de ses médicaments et l'adhésion au médicament à l'étude tout en ajustant pour les variables confondantes.

Chapitre 5 : Résultats

Les résultats des études réalisées dans le cadre de ce mémoire sont présentés dans les deux articles suivant :

5.1. Premier article

Després F, Perreault S, Lalonde L, Forget A, Kettani FZ, Blais L, Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program., *The Canadian journal of cardiology*, 30(5), 560-567.

5.2. Deuxième article

Després F, Forget A, Kettani FZ, Blais L. Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on treatment adherence in patients covered by private drug insurance. Soumis pour publication à *Value in Health*.

5.1. Premier article: Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program

François DESPRÉS^a - MSc candidate, Sylvie PERREAULT^a - PhD, Lyne LALONDE^a - PhD,
Amélie FORGET^{a,b} - MSc, Fatima-Zohra KETTANI^{a,b} - MSc, Lucie BLAIS^{a,b,c} - PhD

^aFaculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^bResearch Center,
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^cEndowment Pharmaceutical

Chair AstraZeneca in Respiratory Health, Montreal, Quebec, Canada

Correspondence and reprint requests to: Lucie Blais

Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec), Canada, H3C 3J7

Tel: (514) 343-6111 (ext. 1-3786)

Fax: (514) 343-6120



Running head: Drug plans and antihypertensive use

Word count: 4468

5.1.1. Abstract

Background: To assess the impact of the type of drug plan on adherence to and the cost of antihypertensive medications within universal drug insurance programs.

Methods: To compare adherence to and the cost of antihypertensive medications between adults with public and private drug insurance in the province of Quebec, Canada, we reconstructed a matched retrospective cohort by linking data recorded in three administrative databases between March 2008 and May 2010. The cohort included 186 privately and 1,747 publicly insured patients aged 18–64 years who were treated with 1 or 2 antihypertensive medications. Adherence measured with the proportion of days covered (PDC) over 1 year and the cost of antihypertensive medications were evaluated for new and prevalent users separately.

Results: Over 70% of patients were 50–64 years old and 90% of the publicly and 72% of the privately insured patients had only 1 antihypertensive medication. The mean PDC among new users of 1 antihypertensive medication was 58.8% for privately insured patients and 65.0% for publicly insured patients, but the difference wasn't statistically significant. However, privately insured patients treated with 2 antihypertensive medications were more likely to be adherent (PDC-P: 15.0%, 95% confidence interval [CI]: 7.0, 24.0). Privately insured patients (CAN\$41.52) had to pay significantly more for their antihypertensive medications than publicly insured patients (CAN\$32.21).

Conclusion: The cost of antihypertensive medications was higher for patients with private drug insurance, although adherence was similar in both groups. The results may reflect regulation of dispensing fees for publicly insured patients.

5.1.2. Introduction

Hypertension is a common medical problem that affects >20% of adult Canadians and Americans.^{1,2} Despite the well-recognized efficacy of antihypertensive medications, many patients have uncontrolled blood pressure,³ which is strongly associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. It is also a major economic burden in industrialized countries, accounting for CAN\$2.4 billion in 2003 for direct healthcare costs in Canada, and US\$76.6 billion in 2010 for direct and indirect healthcare costs in the USA.^{3,4} Although there are many causes of poor blood pressure control, poor adherence to antihypertensive therapy is a major contributor.⁵⁻⁷

In North American studies, the mean adherence to antihypertensive medications over 1 year ranged from 35% to 78% among new users who were covered by public or private drug insurance plans.⁸⁻¹⁴ Moreover, two studies in the USA revealed better adherence for privately insured patients than for publicly insured patients.^{10,12} However, these results cannot be generalized to the Canadian healthcare system because of major differences in access to care and prescribed medications, as well as socioeconomic disparities, between privately and publicly insured patients in the USA.

In 1997, the government of Quebec introduced a universal drug insurance program that requires by law that all resident of Quebec must be covered by a drug insurance being either private or by public (Prescription Drug Insurance Plan governed by the *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMQ)). Taking advantage of this quite unique set up, we performed a database cohort study to evaluate the impact of the type of drug plan on adherence to and the cost of antihypertensive medications. We also evaluated whether drug studies that comprised

either privately insured patients or publicly insured patients alone can be generalized to the entire population.

5.1.3. Methods

5.1.3.1. Drug plans

In 2010, 43% of the Quebec population was covered by the public drug insurance while the rest of the population was covered by private plans.¹⁵ When purchasing medications at the pharmacy, publicly insured person must pay the total of the monthly deductible (CAN\$16) and the co-payment (32%), up to a maximum monthly contribution of CAN\$80.25 (CAN\$963 per year), after which the public insurance fully pays medications. Privately insured patients paid a yearly deductible ranging from CAN\$0 to CAN\$100, while the co-payment varies from 0% to 32%, with a maximum contribution of CAN\$963.

5.1.3.2. Source of data

This study was performed using the RAMQ, *Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière* (MED-ECHO), and reMed databases. The RAMQ databases include sociodemographic data and claims data on prescriptions filled at pharmacies by patients publicly insured, while reMed contains similar information for a sample of patients aged <65 years who subscribe to a private drug plan.. Also, the RAMQ and the MED-ECHO database include claims data of medical services and data on acute care hospitalizations for all residents of Quebec, respectively. These databases were linked using the patient's unique healthcare number that is recorded in all of these databases.

5.1.3.3. Ethical considerations

This study was approved by the Scientific and Ethics Committee of the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* and the *Commission de l'Accès à l'Information du Québec*.

5.1.3.4. Study design

A matched cohort design was used for this study. The cohort included all registered reMed patients aged 18–64 years who filled at least one prescription for an antihypertensive medication between March 15, 2008 and February 28, 2010. Cohort entry was defined as the date of the first prescription for an antihypertensive medication filled after the entry in the reMed database. Only patients who filled one or two antihypertensive medications at cohort entry were eligible for this study. Each privately insured patient was matched with up to 10 patients not receiving any form of social assistance and covered by the public drug insurance for age, sex, and cohort entry, defined as the date of the first prescription of an antihypertensive medication filled any time between 4 months before and 6 months after the cohort entry of the matched reMed patient. Patients were followed until the first of the following events: the 65th birthday, addition or substitution of an antihypertensive medication from a different subclass, a switch between private and public drug insurance, receipt of social assistance, loss to follow-up, 1 year of follow-up, or May 31, 2010.

5.1.3.5. Exposure to antihypertensive medications

The exposure to antihypertensive medications at cohort entry was classified as monotherapy (only one antihypertensive medication), combination (ACE/diuretic, ARB/diuretic, or β -blocker/diuretic) and bitherapy (two different antihypertensive medications). Each category

was divided new users and prevalent users, where new users were defined as patients who did not fill a prescription for an antihypertensive medication in the year before cohort entry.

5.1.3.6. Outcome variables

For patients treated with a monotherapy at cohort entry, adherence was measured as the Proportion of Days Covered (PDC).¹⁰ The PDC is defined as the total days' supply that was dispensed during the follow-up period divided by the number of days of follow-up.¹⁶ For patients treated with a bitherapy, adherence was assessed using a modified version of the PDC for polytherapy (PDC-P). The PDC-P, introduced by Zeng et al.,¹⁰ was defined as the total days' supply that was dispensed during the follow-up period divided by the number of days of follow-up, where a day's supply is only counted if the duration of the prescription of the two different antihypertensive medications overlapped.

The acquisition cost of antihypertensive medications was retrieved from cost information's recorded in the RAMQ and reMed databases and defined as the sum of the medication cost, the mark-up, and the dispensing fees. We also assessed whether each antihypertensive medication dispensed was a generic brand or a brand-name medication.

5.1.3.7. Potential confounders

The variables retrieved at cohort entry were sex, age, calendar year, and the subclass of antihypertensive medication dispensed (i.e. ARB, ACEI, β -blocker, CCB, diuretic, drug combinations, and bitherapy). We used prescriptions filled at pharmacies within 1 year before the index date to determine whether each patient had a prescription for diabetes mellitus, depression/anxiety, cardiovascular disease (except hypertension), respiratory disease,

gastrointestinal disease, inflammation, or dyslipidemia using Anatomical Therapeutic Chemical Classification System codes. We also assessed the presence of all-cause hospitalizations, emergency department visits, ambulatory medical visits and the presence of a diagnosis of hypertension 1 year prior cohort entry.

5.1.3.8. Statistical analyses

Patient characteristics were summarized using descriptive statistics. The mean PDC and PDC-P for antihypertensive medications were estimated for privately and publicly insured patients separately. The proportion of patients considered to be adherent to medication (PDC or PDC-P >80%) was also estimated.¹⁷ These analyses were performed among new and prevalent users of monotherapy, separately. For patients with bitherapy or combination therapy, the analysis was performed only among prevalent users because there were too few new users of these therapies in the cohort.

Linear regression models were used to compare the level of adherence between patients with private and public drug insurance, while adjusting for confounding variables using a backward selection procedure.

The mean cost of antihypertensive medications per patient was estimated for all privately and publicly insured patients and compared using *t* tests and a linear regression model. In addition, the cost of prescriptions covering 30 days for the entire class, subclasses, and individual antihypertensive medications was compared between privately and publicly insured patients using *t* tests. Finally, we used χ^2 tests to compare the proportions of privately and publicly

insured patients using generic antihypertensive medications. All analyses were performed using SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5.1.4. Results

Of 1,933 patients included in the study, 186 had private and 1,747 had public drug insurance. Over 70% of the patients were aged 50–64 years and 43% were male (Table 1). The two groups were comparable for sex, but privately insured patients were less likely to be treated with an ARB or a CCB, and were more likely to receive antihypertensive bitherapy and to be new users of antihypertensive medications at the index date. Moreover, privately insured patients were more likely to be hospitalized for any cause and to fill prescriptions to treat other cardiovascular diseases within 1 year before cohort entry.

In the cohort, 17 privately insured and 83 publicly insured patients were new users of antihypertensive monotherapy comparatively to 90 privately insured and 1153 publicly insured patients who were prevalent users of antihypertensive monotherapy. For combination therapy, 27 prevalent users with private drug insurance and 328 prevalent users with public drug insurance were included in the adherence analysis. For users of bitherapy, 52 prevalent users with private and 183 prevalent users with public drug insurance were included in the adherence analysis.

Table 2 presents the crude adherence to antihypertensive medications. We found small non-significant differences in adherence between privately and publicly insured patients among new and prevalent users of antihypertensive monotherapy. For patients treated with combination therapy, we also found small differences in adherence between patients privately

and publicly insured. However, we observed that privately insured patients treated with an antihypertensive bitherapy were significantly more likely to be adherent (92.9% versus 80.7%) and to have a PDC >80% (88.5% versus 73.8%) compared with publicly insured patients.

As shown in Table 3, after adjusting for confounding variables, we found no significant differences in PDC between privately and publicly insured patients for new and prevalent users treated with monotherapy and for prevalent users treated with combination therapy. However, among patients treated with bitherapy, linear regression analysis revealed an adjusted mean difference in PDC-P of 15.0% (95% confidence interval [CI]: 7.0, 24.0) in favor of privately insured patients.

Among all patients included in the cohort, the mean monthly cost of antihypertensive medications per patient was higher for privately insured patients than for publicly insured patients (CAN\$41.52 versus CAN\$32.21, respectively; $P < 0.001$). After adjusting for confounding variables, we found a mean difference in cost of CAN\$10.16 (95% CI: 7.40, 12.92), implying that the cost of antihypertensive medications was 28.9% higher for privately insured patients. Figure 1 presents the mean costs of prescriptions covering 30 days for the entire class of antihypertensive medications, each subclass, and individual medications. The cost of antihypertensive medications was higher for privately insured patients than for publicly insured patients, except for labetalol and triamterene.

Finally, 35.3% of all privately insured patients and 32.1% of all publicly insured patients were using a generic antihypertensive medication at the index date ($P = 0.427$). Corresponding values during the follow-up period were 36.7% and 34.8%, respectively ($P = 0.640$).

5.1.5. Discussion

The present results showed that the type of drug insurance had no effect on the level of adherence to antihypertensive monotherapy and combination therapy. However in bitherapy, privately insured patients were found to be more adherent to their treatment. Also, the cost of antihypertensive medications was higher for privately insured patients, while the use of generic medications was similar between the two groups.

The level of adherence for new users of antihypertensive medications was similar to earlier studies where adherence ranged from 35% to 78% during the 1st year of treatment.^{8-12,14} Also, our results were similar to those of an American study by Bramley et al. that reported an adherence of 87% among all users (new and prevalent users combined) of antihypertensive medications among patients with private drug insurance.¹⁸ Furthermore, the results of our study showed that patients treated with combination therapy (two antihypertensive medications in the same pill) were more adherent to their treatment than those who took two antihypertensive medications separately which is consistent with three meta-analyses that showed a better adherence with combination therapy of antihypertensive medication.¹⁹⁻²¹ The higher medication adherence found among privately insured patients treated with bitherapy could be explained by the fact that, even if the overall drug cost was higher for privately insured patients, the amount paid by the patient at the pharmacy when the medication is dispensed may be higher for publicly insured patients because of the fixed co-payment of 32% and the monthly deductible of CAN\$16. This explanation is supported by the results of a study by Choudhry et al. who found that the elimination of copayments in a private drug insurance plan significantly improved the level of adherence to antihypertensive medications.²²

Moreover, several studies have shown that adherence to antihypertensive medications could be affected by the level of cost sharing.²³⁻²⁶ Furthermore, patients treated with bitherapy were often prescribed expensive brand-name antihypertensive medications, including ARBs, CCBs, and combinations rather than cheaper generics.

The results of the adherence to combination therapy and bitherapy were based on prevalent users of antihypertensive medications because there were too few new users of these therapies in the cohort. The low number of new users for both antihypertensive combination and bitherapy could be explained by the Canadian guidelines for the treatment of hypertension that recommend using one antihypertensive medication for patients newly treated for high blood pressure except for patients with very high blood pressure (>20 mmHg systolic or >10 mmHg diastolic above 140/90 mmHg).²⁷

We found that the cost of antihypertensive medications was 28.9% higher for privately insured patients. This cost difference is likely due to dispensing fees that are fixed for medications reimbursed by the public drug insurance and are not regulated in private plans.

Our study had some limitations. We used claims data to assess medication adherence, but this does not necessarily represent the consumption of prescribed medications. Even with a participation rate of 83% in reMed, a volunteer bias could be present because of active recruitment in reMed and mandatory registration in the RAMQ database which may overestimate the true difference in adherence between the groups, assuming that study's volunteer tend to be more adherent. Furthermore, residual confounding might be present because we were unable to adjust for race or ethnicity, family income, or educational level; these variables could affect adherence to antihypertensive medications, as demonstrated in

other studies.²⁸⁻³⁰ Finally, although the present results can be generalized to workers and their family members, it might be difficult to generalize the results to other populations.

Our study also has several strengths. This is the first Canadian study to compare adherence to and the cost of antihypertensive medications between patients with private and public drug insurance. Conducting the study within a population of workers and family members minimized socioeconomic differences between privately and publicly insured patients. The presence of residual confounding was reduced by adjusting for markers of co-morbidities and the use of healthcare services, in the analysis. Finally, the RAMQ database includes valid medication data that are prospectively collected independently of the study outcome, eliminating the possibility of recall bias.³¹

Overall, our study has shown that privately insured patients showed similar adherence to antihypertensive medications than publicly insured patients, even though the cost of antihypertensive medications was found to be 28.9% higher. The results of our study suggest that users of antihypertensive medications with public drug insurance who do not receive social assistance represent the working population for medication adherence, and that studies including these patients alone can be generalized to the entire working population. It's reassuring that the type of drug insurance did not significantly affect adherence, but further studies with other classes of medications are needed to confirm this conclusion.

5.1.6. Acknowledgments

We thank the *Régie de l'assurance maladie du Québec* and MED-ECHO for assistance with the data. We are grateful to the *Commission d'accès à l'information du Québec* for authorising the study.

5.1.7. Funding sources

This study was funded by the *Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM)*.

5.1.8. Disclosures

Lucie Blais received research grants from Pfizer and Sanofi-Aventis for the construction of the reMed database. Lucie Blais received research grants from Novartis, Pfizer and Merck for other research projects. Lucie Blais holds the Endowment Research Chair AstraZeneca on Respiratory Health. Lyne Lalonde is a senior research scholar of the *Fonds québécois de recherche – Santé (FQR-S)*. She has unrestricted educational and research funding from Amgen Canada, AstraZeneca Canada Inc., Janssen-Ortho Inc., Merck Frosst Canada Ltd., Pfizer Canada Inc., Purdue Pharma Canada, and Leo Pharma.

5.1.9. References

1. Dai S, Robitaille C, Bancej C, Loukine L, Waters C, Baclic O. Executive summary--report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: hypertension in Canada, 2010. *Chronic.Dis.Can.* 2010;31:46-7.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:46-215.
3. Walker RL, Chen G, Campbell NR, et al. Canadian provincial trends in antihypertensive drug prescriptions between 1996 and 2006. *Can.J.Cardiol.* 2011;27:461-7.
4. Joffres MR, Campbell NR, Manns B, Tu K. Estimate of the benefits of a population-based reduction in dietary sodium additives on hypertension and its related health care costs in Canada. *Can.J.Cardiol.* 2007;23:437-43.
5. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med.Care.* 2005;43:521-30.
6. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am.Heart J.* 2008;155:772-9.

7. Rizzo JA, Simons WR. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin.Ther.* 1997;19:1446-57.
8. Dragomir A, Cote R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med.Care.* 2010;48:418-25.
9. Jing S, Naliboff A, Kaufman MB, Choy M. Descriptive analysis of mail interventions with physicians and patients to improve adherence with antihypertensive and antidiabetic medications in a mixed-model managed care organization of commercial and Medicare members. *J.Manag.Care Pharm.* 2011;17:355-66.
10. Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr.Med.Res.Opin.* 2010;26:2877-87.
11. Chang J, Yang W, Kahler KH, et al. Compliance, persistence, healthcare resource use, and treatment costs associated with aliskiren plus ARB versus ACE inhibitor plus ARB combination therapy: in US patients with hypertension. *Am.J.Cardiovasc.Drugs.* 2011;11:21-32.
12. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ.Cardiovasc.Qual.Outcomes.* 2009;2:451-7.

13. Lamb DA, Eurich DT, McAlister FA, et al. Changes in adherence to evidence-based medications in the first year after initial hospitalization for heart failure: observational cohort study from 1994 to 2003. *Circ.Cardiovasc.Qual.Outcomes*. 2009;2:228-35.
14. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am.J.Med.* 2009;122:961.e7-.e13.
15. Rapport annuel de gestion 2010-2011. *Régie de l'assurance maladie du Québec*. 2011.
16. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann.Pharmacother.* 2006;40:1280-8.
17. 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. *Curr.Med.Res.Opin.* 2009;25:2303-10.
18. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J.Manag.Care Pharm.* 2006;12:239-45.
19. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am.J.Med.* 2007;120:713-9.

20. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
21. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J.Clin.Hypertens.(Greenwich.)*. 2011;13:898-909.
22. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2011;365:2088-97.
23. Eaddy MT, Cook CL, O'Day K, Burch SP, Cantrell CR. How patient cost-sharing trends affect adherence and outcomes: a literature review. *P.T.* 2012;37:45-55.
24. Goldman DP, Joyce GF, Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA*. 2007;298:61-9.
25. Maciejewski ML, Bryson CL, Perkins M, et al. Increasing copayments and adherence to diabetes, hypertension, and hyperlipidemic medications. *Am.J.Manag.Care*. 2010;16:20-34.
26. Yoon J, Ettner SL. Cost-sharing and adherence to antihypertensives for low and high adherers. *Am.J.Manag.Care*. 2009;15:833-40.

27. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2--therapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2009;25:287-98.
28. Kressin NR, Orner MB, Manze M, Glickman ME, Berlowitz D. Understanding contributors to racial disparities in blood pressure control. *Circ.Cardiovasc.Qual.Outcomes*. 2010;3:173-80.
29. Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in ontario. *Am.J.Med*. 2010;123:173-81.
30. Meneton P, Lanoe JL, Menard J. Health insurance coverage is the single most prominent socioeconomic factor associated with cardiovascular drug delivery in the French population. *J.Hypertens*. 2012.
31. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J.Clin.Epidemiol*. 1995;48:999-1009.

Table 1. Characteristics of patients with private and public drug insurance

	Privately insured patients <i>n</i> (%)	Publicly insured patients <i>n</i> (%)	<i>P</i>
<i>n</i>	186 (100.0)	1747 (100.0)	
Measured at the index date			
Age group (years)			
20–34	10 (5.4)	32 (1.8)	0.005
35–49	44 (23.6)	386 (22.1)	
50–64	132 (71.0)	1329 (76.1)	
Male	79 (42.5)	763 (43.7)	0.753
Index date			
2007–2008	166 (89.3)	1517 (86.8)	0.351
2009	20 (10.7)	230 (13.2)	
Subclasses of antihypertensive medications ¹			
ACEI	29 (15.6)	297 (17.0)	≤0.001
ARB	24 (13.0)	337 (19.3)	
β-blocker	24 (13.0)	247 (14.1)	
CCB	9 (4.8)	174 (10.0)	
Diuretic	20 (10.8)	175 (10.0)	
Combinations	28 (15.1)	334 (19.1)	
Bitherapy	52 (28.0)	183 (10.5)	
New users of antihypertensive medications	18 (9.7)	83 (4.8)	0.004
In the year before cohort entry			
≥1 hospitalization (all causes)	29 (15.6)	174 (9.9)	0.017
≥1 emergency department visit (all causes)	43 (23.1)	353 (20.2)	0.350
Ambulatory medical visits (all causes) (mean ± SD)	8.5 ± 8.9	6.7 ± 6.8	0.074
≥1 hypertension diagnosis	96 (51.6)	947 (54.2)	0.500
Filled prescription for the treatment of			
Diabetes	28 (15.1)	349 (20.0)	0.107
Depression and anxiety	60 (32.3)	492 (28.2)	0.240

Cardiovascular diseases ²	37 (19.9)	243 (13.9)	0.028
Respiratory diseases	36 (19.4)	256 (14.7)	0.089
Gastrointestinal diseases	45 (24.2)	358 (20.5)	0.238
Inflammation	55 (29.6)	424 (24.3)	0.112
Dyslipidemia	83 (44.7)	719 (41.2)	0.362
Measured during the follow-up (up to 1 year)			
≥1 hospitalization (all causes)	18 (9.7)	134 (7.7)	0.334
≥1 emergency department visit (all causes)	35 (18.8)	296 (16.9)	0.519
Ambulatory medical visits (all causes) (mean ± SD)	7.1 ± 7.3	6.0 ± 6.4	0.051
Follow-up in days (mean ± SD)	339.5 ± 66.5	347.8 ± 54.8	0.008

¹ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; drug combinations = ACEI/diuretic, ARB/diuretic, β-blocker/diuretic.

²Excluding antihypertensive medications.

Table 2. Adherence to antihypertensive medications

	Privately insured patients	Publicly insured patients	Mean % difference	<i>P</i>
	Mean % ± SD ⁷	Mean % ± SD ⁷		
Monotherapy⁴				
New users, number of patients	17	83		
PDC ¹	58.8 ± 37.9	65.0 ± 41.4	-6.2	0.571
% with a PDC >80% ²	41.2	56.6	-15.4	0.244
Prevalent users, <i>n</i>	90	1153		
PDC ¹	94.7 ± 18.6	95.3 ± 17.8	-0.6	0.180
% with a PDC >80% ²	92.2	93.3	-1.1	0.689
Combination⁵				
Prevalent users, <i>n</i>	27	328		
PDC ¹	95.2 ± 13.7	96.8 ± 14.9	-1.6	0.006
% with a PDC >80% ²	88.9	95.4	-6.5	0.137
Bitherapy⁶				
Prevalent users, <i>n</i>	52	183		
PDC-P ³	92.9 ± 14.2	80.7 ± 29.6	12.2	0.044
% with a PDC-P >80% ²	88.5	73.8	14.7	0.026

¹PDC = proportion of days covered: total days' supply dispensed during the follow-up period divided by the number of days of follow-up.

²% with a PDC >80% = proportion of patients with a PDC/PDC-P >80%.

³PDC-P = proportion of days covered for polytherapy: total days' supply dispensed during the follow-up period divided by the number of days of follow-up, where a day's supply is counted only if the duration of the prescription of the two different antihypertensive medications overlap.

⁴Monotherapy = patients prescribed with one antihypertensive medication, excluding combination products, at the index date.

⁵Combination = patients prescribed with combination products, at the index date. Only prevalent users were evaluated because there was only 1 privately and 6 publicly insured patients who were new users.

⁶Bitherapy = patients prescribed with two different antihypertensive medications at the index date. Only prevalent users were evaluated because there was only one privately insured patient who was a new user.

⁷SD = standard deviation.

Table 3. Associations between the type of drug insurance and adherence to antihypertensive medications (final models)

	Private versus public drug insurance	
	Adjusted mean difference in PDC (%) ¹	95% CI ²
Monotherapy		
New Users ⁴	4.0	(-18.0, 27.0)
Prevalent users ⁵	0.0	(-4.0, 4.0)
Combination		
Prevalent users ⁶	-2.0	(-7.0, 4.0)
Bitherapy		
Prevalent users ⁷	15.0 ³	(7.0, 24.0)*

¹ PDC = proportion of days covered.

² CI = confidence interval.

³ In bitherapy, the result represents the adjusted mean difference in PDC-P (%).

⁴ The model was adjusted for age, diagnostic for hypertension, year of cohort entry and treatment for dyslipidemia.

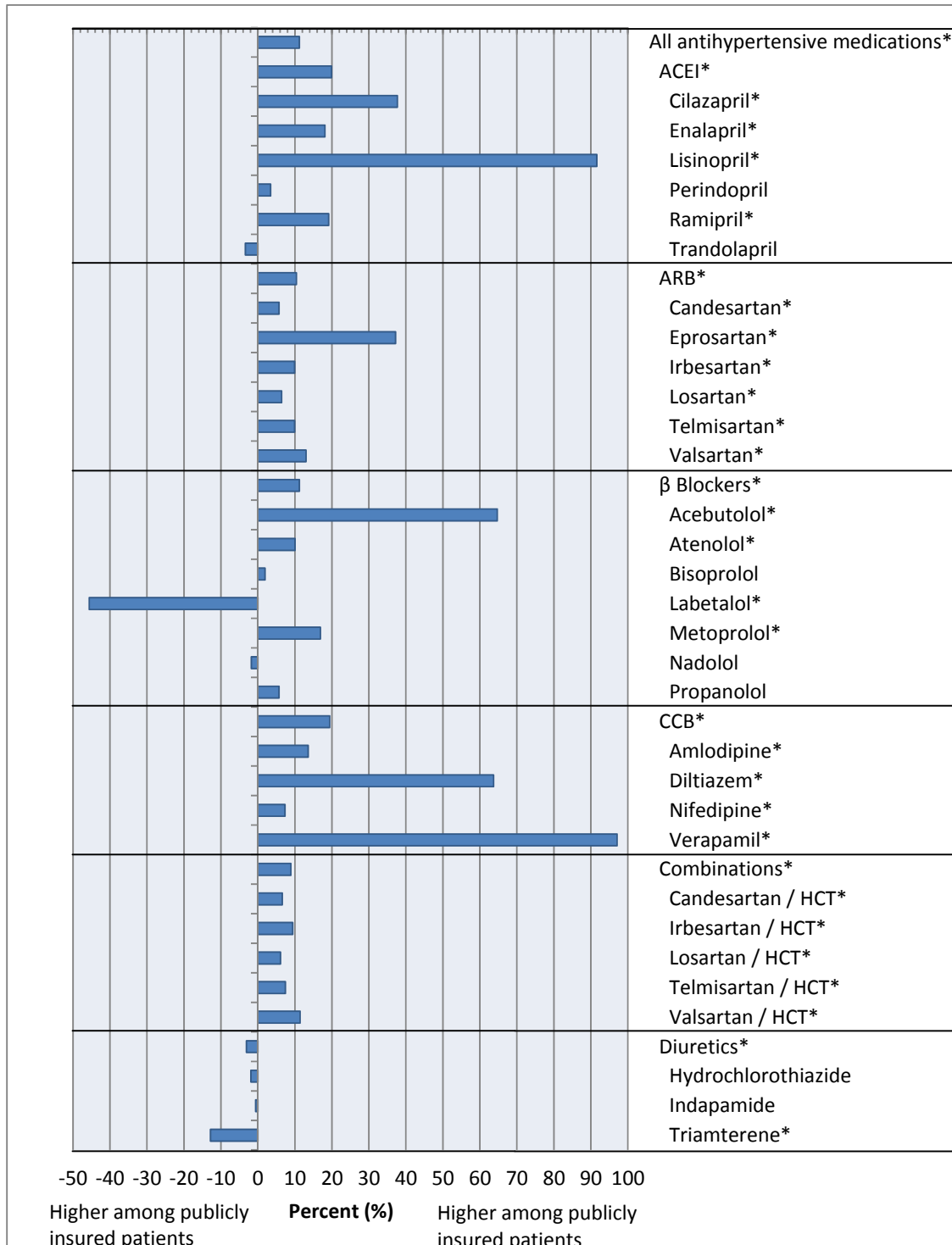
⁵ The model was adjusted for age.

⁶ No variable were retained in the model except the primary outcome.

⁷ The model was adjusted for age and treatment for diabetes.

* p-value = 0.0003

Figure 1. Difference in mean percent cost of prescriptions of antihypertensive medications covering 30 days between privately insured and publicly insured patients.



* $P < 0.05$ for the difference between privately insured and publicly insured patients. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; drug combinations = ACEI/diuretic, ARB/diuretic, β -blocker/diuretic; HCT = hydrochlorothiazide.

5.2. Deuxième article: Impact of drug reimbursement procedures and out-of-pocket expenses on medication adherence in patients covered by private drug insurance plans

François Després¹ - MSc candidate, Amélie Forget^{1,2} - MSc, Fatima-Zohra Kettani^{1,2} - MSc,
Lucie Blais^{1,2,3} - PhD

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada; ²Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Quebec, Canada; ³Endowment Pharmaceutical Chair AstraZeneca in Respiratory Health, Montréal, Quebec, Canada

Correspondence and reprint requests to: Lucie Blais

Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec), Canada, H3C 3J7

Tel: (514) 343-6111 (ext. 3786)

Fax: (514) 343-6120



Financial support: This study was funded by Pfizer Canada Inc.

Keyword: Medication adherence, out-of-pocket expense, reimbursement procedure, cohort study, private drug insurance

Running head: Drug reimbursement and medication adherence

5.2.1. Abstract

Objectives: To compare adherence to prescribed medications in privately insured patients from Quebec, Canada, with different reimbursement procedures and levels of out-of-pocket expenses.

Methods: A retrospective cohort was constructed by selecting privately insured patients aged 18–64 years from the reMed database (2008–2012) who filled at least one prescription for a medication belonging to one of the 10 drug classes most prescribed for chronic diseases. Reimbursement procedures were classified as immediate (immediate reimbursement at the point of service of the portion of the medication cost covered by the insurer) or deferred (reimbursed at a later time). Out-of-pocket expenses for patients with immediate reimbursement were categorized into five levels. Medication adherence was measured as the proportion of days covered. Linear regression models were used to compare medication adherence between groups.

Results: There was no difference in medication adherence between the immediate-reimbursement (n = 1345) and the deferred-reimbursement (n = 437) groups (difference, 0.0%; 95% confidence interval [CI], –3.0 to 3.0). Patients with the highest out-of-pocket expenses were less adherent than those with the lowest out-of-pocket expenses (difference, –19.0%; 95% CI, –24.0 to –13.0); however, patients with no out-of-pocket expenses were less adherent than those with low out-of-pocket expenses (difference, –9.0%; 95% CI, –15.0 to –2.0).

Conclusion: Patients' adherences to prescriptions appeared to be unaffected by reimbursement timing, but were affected by the level of out-of-pocket expenses for patients with immediate reimbursement. The absence of a correlation between medication adherence and timing of

reimbursement might be explained by the relatively rapid reimbursement of expenses by insurance companies.

5.2.2. Introduction

Low adherence to prescribed medications used in the treatment of chronic diseases is a topic of concern. One meta-analysis examining measures of adherence in various diseased populations reported an average non-adherence level of 24.8% (1). According to the World Health Organization, adherence is a multidimensional phenomenon, influenced by an interplay of factors that can be grouped under five dimensions (2): patient-related factors (demographic and psychosocial), social and economic factors (health literacy, family income, and social support), health care system factors (drug costs and copayment options), condition- or disease-related factors (severity of symptoms), and therapy-related factors (complexity of medication regimen and the presence of medication side effects) (2–5). Within the health care system factors, the type of drug insurance plan is likely to affect adherence to prescribed medications, as plans vary greatly in terms of drug coverage, reimbursement procedures, and out-of-pocket expenses that includes copayments (the fixed amount paid by the patient when a prescription is filled), coinsurance (the fixed percentage of the cost of the filled prescription), and deductibles (the amount spent by the patient before the drug insurance company begins to pay).

A literature review revealed that lack of drug insurance coverage and high out-of-pocket expenses can both reduce adherence to prescribed medications (6). Indeed, several studies have shown that an increase in copayment is associated with a significant decrease in medication adherence (7–19). However, most of the studies that evaluated the impact of out-

of-pocket expenses on medication adherence did not consider drug insurance plans with deductibles. In addition, we found no studies that evaluated the impact of drug reimbursement procedures on medication adherence, despite the fact that deferred drug reimbursement may reduce medication adherence because patients must pay the entire cost of the medication at the point of service, before reimbursement by their insurance plan.

The aim of this study was to compare adherence to prescribed medications in patients with deferred reimbursement versus in those with immediate reimbursement at the point of service. We also evaluated the impact of out-of-pocket expenses, including coinsurance and deductibles, on medication adherence. The study was performed within a cohort of Canadians from the province of Québec covered by private drug insurance.

5.2.3. Methods

5.2.3.1. Drug plans in Quebec

In 1997, a universal drug insurance program was introduced by the government of Québec, Canada, requiring by law that every citizen of the province be covered either by private or public drug insurance. In 2012, 57% of the Quebec population was covered by private drug insurance plans through their employer or their spouses' employer, while the remaining 43% were covered by the public drug insurance plan (20).

Private plans vary in terms of premiums, deductibles, and coinsurance amounts, with the deductible generally ranging from \$0 to \$100 per year (all costs are expressed in Canadian dollars), and coinsurance ranging from 0% to 32%. In 2012, the yearly maximum out-of-pocket expense for a patient on a private plan was \$963. In addition, patients on private plans

either pay the deductible and the coinsurance at the point of service (immediate reimbursement) or they pay the entire cost of the medication and are reimbursed at a later time (deferred reimbursement).

5.2.3.2. Source of data

The reMed database was used for this study; the database stores information related to prescribed medications filled at community pharmacies for a sample of residents of Quebec; the sample consists of patients who were recruited in community pharmacies, medical clinics, and blood sampling centers in several areas in the province (Montreal area, Laval area, Montérégie, and the Eastern Townships), who are less than 65 years old, are covered by private drug insurance, and who have their medication claims electronically transferred by the pharmacist to the insurance company. The reMed database has been previously used in similar drug utilization studies (21–23).

For each patient enrolled in reMed, the database contains the patient's health care number (NAM), private insurance policy number (PIP), date of birth, and sex, as well as data on the area of residence, weight, height, and smoking status at time of recruitment. The information in the database related to prescribed medications includes the name, dose, formulation, and quantity of the prescribed medication, the date the prescription was dispensed, an anonymized pharmacy and prescriber identifier, cost of the medication, and the amount paid by insurance. As of December 31, 2012, a total of 18,841 privately insured patients were registered in reMed; a signed consent form is on record for all patients. This study was approved by the Scientific and Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

5.2.3.3. Study design

A retrospective cohort of privately insured patients selected from reMed was used in this study. Privately insured patients were chosen because they represent 70% of Quebecers aged 18–64 years, and use of this group allows the evaluation of the impact of reimbursement procedures and out-of-pocket expenses across multiple drug plans. The cohort included all patients registered in reMed aged 18–64 years who filled at least one prescription for a medication belonging to one of the 10 drug classes most prescribed for chronic diseases (antidepressants, antiepileptics, antihypertensives, antipsychotics, asthma and chronic obstructive pulmonary disease medications, antithrombotics, proton pump inhibitors, oral antidiabetics, statins, and thyroid hormones) between March 15, 2008 and December 31, 2012. For patients with more than one prescription for the most prescribed classes, one medication was randomly selected. The cohort entry date was defined as the date of the first filled prescription of the selected medication recorded in reMed on or after March 15, 2008. We restricted our analysis to new users of a medication, defined as patients who did not fill a prescription for the medication under study during the year before cohort entry. Additionally, enrollment in the private drug insurance plan for at least 3 months after the date of cohort entry was required for inclusion. Patients were followed until the earliest of the following events: their 65th birthday, change from a private to a public drug insurance plan, a change of the private drug insurance plan, 1 year of follow-up, or the date December 31, 2013.

5.2.3.4. Reimbursement procedures and out-of-pocket expenses

The classification of reimbursement procedures was based on prescriptions filled at community pharmacies, which consist of either immediate reimbursement (i.e. the portion of

the cost of the medication covered by the insurance company is reimbursed immediately at the point of service) or deferred reimbursement (i.e. the portion of the cost covered by the insurance company is reimbursed at a later time). The out-of-pocket expenses related to the medication under study at cohort entry, which included the deductible and the coinsurance, were categorized into five levels (null category and quartiles): \$0, \$0.01–\$3.59, \$3.60–\$8.11, \$8.12–\$14.40, and \$14.41–\$89.99. We also considered the out-of-pocket expenses related to all medications dispensed on the same day as the medication under study (i.e. at cohort entry), which were categorized (null category and quartiles) as \$0, \$0.01–\$5.60, \$5.61–\$11.78, \$11.79–\$21.02, and \$21.03–\$287.60.

5.2.3.5. Outcome variable

Patient's adherence, which was defined as “the extent to which patients take medications as prescribed by their physicians”, was measured for up to 1 year following cohort entry using the proportion of days covered (PDC) (5). The PDC, which is defined as the number of days' supply of dispensed medication during the follow-up period divided by the number of days of follow-up, is the measure of drug adherence recommended by the National Quality Forum and Pharmacy Quality Alliance (24, 25). The PDC was measured for the medication under study.

5.2.3.6. Potential confounders

The variables measured at cohort entry were age (18–34, 35–49, 50–64 years), sex, calendar year (2008–2012), and class of the medication under study. We also recorded the patient's body mass index (BMI) using the World Health Organization classification system (underweight, $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$; normal, $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 25.0 \text{ kg/m}^2$; overweight, 25.0

kg/m² ≤ BMI < 30.0 kg/m²; and obese, BMI ≥ 30.0 kg/m²) and smoking status (non-smoker, ex-smoker, or smoker), as recorded at registration in reMed. Finally, we used filled prescriptions recorded in reMed in the year before cohort entry to determine the number of different medications used per patient (0–2, 3–4, 5–6, and 7+) using the Anatomic Therapeutics Chemical Classification System codes.

5.2.3.7. Statistical analyses

Patients' characteristics were summarized using means and standard deviations for continuous variables and proportions for categorical variables. The mean PDC and standard deviation were estimated separately for patients with deferred and immediate drug reimbursement. In addition, linear regression models were used to compare the levels of adherence between patients with deferred and immediate drug reimbursement while adjusting for confounding variables. The final model was obtained using a backward selection procedure, starting with a model that included all the potential confounders listed above. We removed every covariate that did not act as a confounder as well as those that were not significantly associated with the outcome ($p > 0.05$) (26). A covariate was considered as a confounder if its removal from the model modified the β value associated with the reimbursement procedure by >10%.

The out-of-pocket expense analysis was restricted to patients with immediate reimbursement, as it was not possible to calculate the patient's contribution in cases of deferred reimbursement. We estimated the means and standard deviations of the PDCs within each of the five categories of out-of-pocket expenses for the medication under study and for all medications dispensed the same day as the medication under study. As above, linear

regression models with a backward selection procedure were used to estimate the association between out-of-pocket expenses and adherence while adjusting for confounding variables.

5.2.4. Results

As shown in Figure 1, 18,841 patients were registered in reMed when we selected the study cohort. We excluded 9,307 patients because they did not meet the inclusion criteria, 6,662 patients that used the medication under study prior to cohort entry, and 1,090 patients because it was not possible to assess their drug reimbursement procedure due to lack of data.

Among the 1,782 patients included in the study, 1,345 received immediate drug reimbursement and 437 received deferred reimbursement. More than 40% of patients were 35–49 years old, more than 26% were men, and more than 15% were smokers (Table 1). The two groups were similar in the majority of variables except for calendar year at cohort entry and BMI.

Among new users of the 10 drug classes most prescribed for chronic diseases in reMed, adherence to medications was $38.7\% \pm 35.3\%$ in patients with immediate reimbursement and $39.4\% \pm 35.3\%$ for patients with deferred reimbursement. As shown in Table 2, after adjusting for confounding variables, we found no significant difference in adherence between patients with deferred and immediate drug reimbursement (difference in PDC, 0.0%; 95% CI, -3.0 to 3.0]).

Table 3 presents medication adherence for each selected medication according to the level of out-of-pocket expense. For the medication under study, the mean adherence was 38.4% for patients with no out-of-pocket expenses, 45.7% for patients with low out-of-pocket expenses,

and 28.0% for patients with the highest level of out-of-pocket expenses. Similar trends were found when we considered out-of-pocket expenses related to all medications dispensed at cohort entry.

As shown in Table 4, after adjusting for confounding variables, we found that adherences in patients with the two highest levels of out-of-pocket expenses for the medication under study were significantly lower than in those with a low level of out-of-pocket expenses, with differences being -19.0% (95% CI, -24.0 to -13.0) and -10.0% (95% CI, -16.0 to -4.0), respectively. However, we also found that adherences in patients with a low level of out-of-pocket expenses for the medication under study were significantly higher than adherences in patients with no out-of-pocket expenses (difference, -9.0%; 95% CI, -15.0 to -2.0). Similar results were found when we considered out-of-pocket expenses related to all medications dispensed at cohort entry.

5.2.5. Discussion

The results of this study showed that drug reimbursement procedures had no impact on adherence to medications in patients enrolled in private drug insurance plans. However, we found that the level of out-of-pocket expense did have an impact on adherence: patients who paid small amounts were significantly more adherent than those who paid large amounts and those who had no out-of-pocket expenses.

The observed low levels of medication adherence found in this paper could be explained by the fact that the PDC assumed that the medication is prescribed over the entire follow-up period. However, this assumption may not be met by certain drug classes (ex: PPI), especially

in the context of new use, which would underestimate the level of adherence of these medications because the denominator of the PDC (number of days of follow-up) would be longer than the actual period of time when the medication was prescribed.

While procedures for obtaining reimbursement vary among private drug insurance plans, no previous study has evaluated the impact of such procedures on medication adherence. The absence of an impact of drug reimbursement procedures on adherence, as observed in this study, is likely to be explained by the relatively rapid reimbursement of prescription expenses by insurance companies, which minimizes copayment-like effects on adherence (7–19).

The inverse relationship between the out-of-pocket expense and medication adherence observed in patients with non-null out-of-pocket expenses is in line with the results of other studies. Indeed, most studies have demonstrated that an increase in copayment is significantly associated with a decrease in medication adherence (7–19). However, in this study, we also observed that patients with no out-of-pocket expenses were less adherent than those with small out-of-pocket expenses; this finding is novel, as no other study has evaluated the impact of a null out-of-pocket expense on medication adherence. However, we can hypothesize that patients with no out-of-pocket expenses at the point of service might be patients who had reached the yearly maximum out-of-pocket expense (\$ 963). In this sense, these patients may be sicker than patients who do not reach the yearly maximum out-of-pocket expense and thus be less adherent to their medications.

Our results should be interpreted in light of the following limitations. We used claims data to assess adherence, but this does not necessarily represent the actual consumption of prescribed medications. Furthermore, residual confounding effects might be present, as we were unable

to adjust for race, ethnicity, family income, or level of education, variables that have been shown in other studies to be associated with medication adherence (27). Patients who need to fill an insurance claim to have their medications reimbursed were not included in our cohort because we did not have access to data for these patients; however, these patients are likely to be the most affected by higher out-of-pocket expenses, because of the expected delay between the purchase of the medication and the reimbursement by the insurance company. Finally, although the present results can be generalized to workers and their family members with private drug insurance, caution must be exercised in extending this generalization to patients on a public drug insurance plan.

Despite these limitations, our study has the following important strengths. The study is the first to compare medication adherence among patients with deferred and immediate drug reimbursement at the point of service. Also, the reMed database provided the possibility to study patients with drug insurance plans from several insurance companies, and which that differed in terms of coinsurance and deductibles, thereby increasing the generalizability of the results.

Overall, our study has shown that drug reimbursement procedures do not have an impact on medication adherence. However, we found that patients with high and those with no out-of-pocket expenses were less adherent than patients with small out-of-pocket expenses. Therefore, drug insurers and employers must be cautious when implementing out-of-pocket expense plans that might affect adherence in the short-term and patients' health and productivity in the long-term.

5.2.6. References

1. DiMatteo R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004; 42: 200-9.
2. Burkhardt PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003; 35: 207.
3. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000; 40: 475-85.
4. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 331-42.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005; 353: 487-97.
6. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008; 4: 269-86.
7. Domino ME, Martin BC, Wiley-Exley E, et al. Increasing time costs and copayments for prescription drugs: an analysis of policy changes in a complex environment. *Health ServRes*. 2011; 46: 900-19.
8. Patterson ME, Blalock SJ, Smith AJ, et al. Associations between prescription copayment levels and beta-blocker medication adherence in commercially insured heart failure patients 50 years and older. *ClinTher*. 2011; 33: 608-16.

9. Maciejewski ML, Bryson CL, Perkins M, et al. Increasing copayments and adherence to diabetes, hypertension, and hyperlipidemic medications. *AmJManagCare*. 2010; 16: e20-e34.
10. Yoon J, Ettner SL. Cost-sharing and adherence to antihypertensives for low and high adherers. *AmJManagCare*. 2009; 15: 833-40.
11. Chernew M, Gibson TB, Yu-Isenberg K, et al. Effects of increased patient cost sharing on socioeconomic disparities in health care. *JGenInternMed*. 2008; 23: 1131-36.
12. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J. The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *JOccupEnvironMed*. 2008; 50: 535-41.
13. Ye X, Gross CR, Schommer J, et al. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. *ClinTher*. 2007; 29: 2748-57.
14. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, et al. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 1157-64.
15. Gibson TB, Mark TL, Axelsen K, et al. Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures. *AmJManagCare*. 2006; 12 Spec no.:SP11-9.: SP11-SP19.
16. Gibson TB, Mark TL, McGuigan KA, et al. The effects of prescription drug copayments on statin adherence. *AmJManagCare*. 2006; 12: 509-17.

17. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, et al. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *AmJManagCare*. 2006; 12: 678-83.
18. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *AmJManagCare*. 2010; 16: 589-600.
19. Schneeweiss S, Patrick AR, Maclure M, et al. Adherence to statin therapy under drug cost sharing in patients with and without acute myocardial infarction: a population-based natural experiment. *Circulation*. 2007; 115: 2128-35.
20. Rapport annuel de gestion 2010-2011. Régie de l'assurance maladie du Québec. 2011.
21. Assayag J, Forget A, Kettani FZ, et al. The impact of the type of insurance plan on adherence and persistence with antidepressants: a matched cohort study. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2013; 58: 233-9.
22. Cyr MC, Beauchense MF, Lemiere C, et al. Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la thérapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2013; 20: 30.
23. Despres F, Perreault S, Lalonde L, et al. Impact of drug plans on adherence to and the cost of antihypertensive medications among patients covered by a universal drug insurance program. *The Canadian journal of cardiology*. 2014; 30: 560-7.

24. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *AnnPharmacother.* 2006; 40: 1280-88.
25. Zeng F, Patel BV, Andrews L, et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *CurrMedResOpin.* 2010; 26: 2877-87.
26. Austin PC. Bootstrap model selection had similar performance for selecting authentic and noise variables compared to backward variable elimination: a simulation study. *JClinEpidemiol.* 2008; 61: 1009-17.
27. Alsabbagh MH, Lemstra M, Eurich D, et al. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2014; 17: 288-96.

Figure 1. Flow chart of the study cohort.

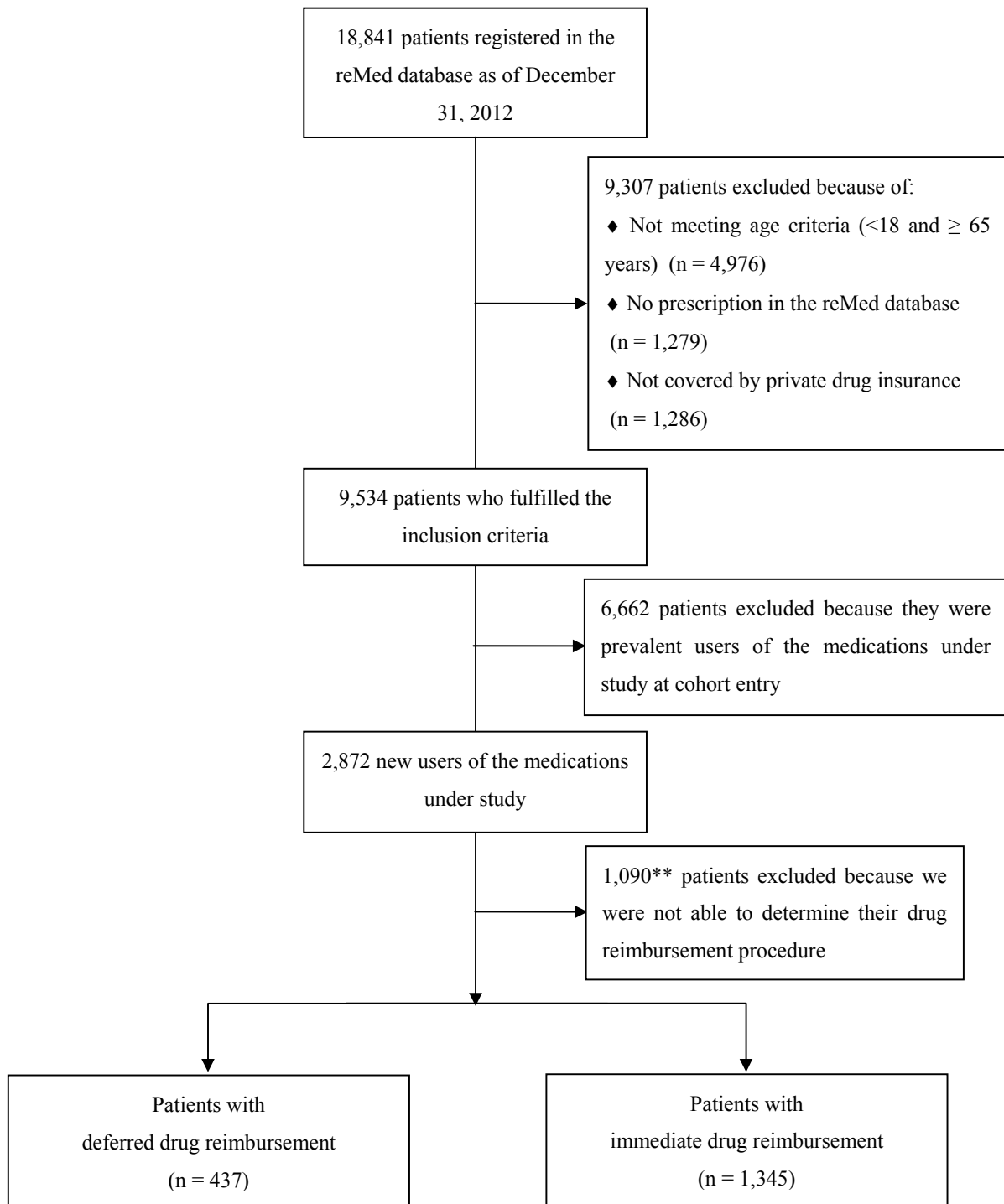


Figure 1. Selection of patients included in the cohort. **Insufficient prescription data to classify the drug reimbursement as deferred or immediate.

Table 1. Patient characteristics.

	Deferred drug reimbursement	Immediate drug reimbursement	p-value
	n (%)	n (%)	
Number of patients	437 (100.0)	1 345 (100.0)	
At cohort entry			
Age (years)			0.188
18–34	121 (27.7)	419 (31.2)	
35–49	187 (42.8)	583 (43.4)	
50–64	129 (29.5)	343 (25.5)	
Male	133 (30.4)	348 (25.9)	0.062
Calendar year at cohort entry			<0.001
2008	47 (10.8)	63 (4.7)	
2009	55 (12.6)	181 (13.5)	
2010	110 (25.2)	386 (28.7)	
2011	133 (30.4)	357 (26.5)	
2012	92 (21.1)	358 (26.6)	
Smoking status at recruitment in reMed			0.355
Non-smoker	230 (52.6)	735 (54.7)	
Ex-smoker	140 (32.0)	376 (28.0)	
Smoker	67 (15.3)	233 (17.3)	
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	
Body mass index at recruitment in reMed			0.008
Underweight	8 (1.8)	34 (2.5)	
Normal	201 (46.0)	536 (39.9)	
Overweight	143 (32.7)	399 (29.7)	
Obese	74 (16.9)	328 (24.4)	
Missing	11(2.5)	48 (3.6)	
Medication classes dispensed at cohort entry			0.779
Antidepressants	76 (17.4)	199 (14.8)	
Antiepileptics	48 (11.0)	155 (11.5)	
Antihypertensives	27 (6.2)	94 (7.0)	
Antipsychotics	23 (5.3)	73 (5.4)	

Treatment for asthma and COPD ¹	81 (18.5)	264 (19.6)	
Anticoagulants	5 (1.1)	20 (1.5)	
Proton pump inhibitors	117 (26.8)	351 (26.1)	
Oral antidiabetics	10 (2.3)	49 (3.6)	
Statins	34 (7.8)	84 (6.3)	
Thyroid hormones	16 (3.7)	56 (4.2)	
In the year prior to cohort entry			
Filled prescriptions to treat			
Diabetes	22 (5.0)	81 (6.0)	0.422
Hypertension	60 (13.7)	197 (14.7)	0.636
Cardiovascular diseases	20 (4.6)	69 (5.1)	0.645
Respiratory diseases	74 (16.9)	255 (19.0)	0.343
Gastrointestinal diseases	60 (13.7)	206 (15.3)	0.418
Inflammation	123 (28.2)	384 (28.6)	0.871
Dyslipidemia	55 (12.6)	137 (10.2)	0.160
Anxiety & Depression	119 (27.2)	337 (25.1)	0.365
Number of different medications dispensed ³ , mean ± SD ²	4.5 ± 3.3	4.7 ± 3.7	0.222
Follow-up (days), mean ± SD ²	296.3 ± 90.7	293.2 ± 91.8	0.541

¹Inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta agonists (LABA), ICS + LABA, anticholinergics.

²SD: standard deviation.

³Using the Anatomical Therapeutic Chemical Classification system (ATC).

Table 2. Association between drug reimbursement procedures and adherence to prescribed medications, as measured by proportion of days covered (PDC).

	Adjusted mean difference in PDC ¹ (%)	95% CI
Deferred vs immediate drug reimbursement	0.0	(-3.0 to 3.0)
Age (years)		
18–34	Reference	
35–49	3.0	(0.0 to 6.0)
50–64	8.0	(4.0 to 12.0)
Body mass index at recruitment in reMed		
Underweight	1.0	(-9.0 to 10.0)
Normal	Reference	
Overweight	3.0	(0.0 to 6.0)
Obese	3.0	(0.0 to 7.0)
Medication under study at cohort entry		
Antidepressants	27.0	(23.0 to 31.0)
Antihypertensive drugs	31.0	(25.0 to 37.0)
Antipsychotics	11.0	(4.0 to 17.0)
Treatment for asthma and COPD²	-11.0	(-15.0 to -7.0)
Antithrombotics	37.0	(25.0 to 49.0)
Proton pump inhibitors	Reference	
Oral antidiabetics	33.0	(25.0 to 42.0)
Statins	48.0	(42.0 to 53.0)
Thyroid hormones	55.0	(47.0 to 62.0)

¹PDC: proportion of days covered.

²Inhaled corticosteroids (ICS), long-acting beta agonists (LABA), ICS + LABA, anticholinergics.

Table 3. Medication adherence as related to out-of-pocket expenses for the medication under study and all medications dispensed at cohort entry.

	n	Mean PDC ¹ (%) ± SD ²	p-value
Medications under study at cohort entry			
\$0.00	220	38.4 ± 34.9	0.001
\$0.01–\$3.59	281	45.7 ± 39.1	
\$3.60–\$8.11	280	45.1 ± 37.5	
\$8.12–\$14.40	283	36.3 ± 33.8	
\$14.41–\$89.99	280	28.0 ± 28.4	
All medications dispensed at cohort entry			
\$0.00	216	38.2 ± 34.8	0.001
\$0.01–\$5.60	283	46.5 ± 38.2	
\$5.61–\$11.78	280	39.1 ± 35.7	
\$11.79–\$21.02	282	38.3 ± 35.7	
\$21.03–\$287.60	283	31.4 ± 31.1	

¹PDC: proportion of days covered.

²SD: Standard deviation.

Table 4. Association between out-of-pocket expenses and medication adherence for the medication under study and all medications dispensed at cohort entry.

	Adjusted mean difference in PDC ¹ (%)	95% CI
Medication under study at cohort entry		
Out-of-pocket expenses (\$)		
\$0.00	-9.0*	(-15.0 to -2.0)
\$0.01– \$3.59	Reference	
\$3.60– \$8.11	-2.0*	(-8.0 to 4.0)
\$8.12– \$14.40	-10.0*	(-16.0 to -4.0)
\$14.41– \$89.99	-19.0*	(-24.0 to -13.0)
All medications dispensed at cohort entry		
Out-of-pocket expenses (\$)		
\$0.00	-9.0*	(-15.0 to -2.0)
\$0.01– \$5.60	Reference	
\$5.61– \$11.78	-8.0*	(-14.0 to -2.0)
\$11.79– \$21.02	-8.0*	(-14.0 to -2.0)
\$21.03– \$287.60	-15.0*	(-21.0 to -9.0)

¹PDC: proportion of days covered

*Adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, and the number of different medications filled in the year before cohort entry.

Chapitre 6 : Discussion

Ce chapitre présente une discussion sur les résultats présentés dans les deux articles inclus dans ce mémoire. De plus, ce chapitre inclura une discussion sur la contribution des résultats des deux études au domaine de l'adhésion. Finalement, les forces et les faiblesses des deux études présentées dans ce mémoire seront discutées.

6.1. Discussion générale

L'adhésion des patients à leurs médicaments est l'un des aspects importants de l'usage optimal des médicaments surtout pour le traitement des maladies chroniques. Malgré son importance, l'OMS a estimé que l'adhésion aux médicaments dans les pays industrialisés pour les patients qui traitent une maladie chronique est d'environ 50 % (14). Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats et l'assurance médicaments représente un de ses facteurs qui est relié au système de santé. Les plans d'assurance médicaments varient beaucoup au niveau des procédures de remboursement et de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments et permettent de mettre en évidence l'influence de l'assurance médicaments sur l'adhésion.

Les travaux présentés dans ce mémoire visaient à évaluer l'impact du type d'assurance médicaments (privée ou publique) sur l'adhésion et le coût des antihypertenseurs. De plus, ce mémoire visait à évaluer l'impact des procédures de remboursement des médicaments (immédiat ou différé) et de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments sur l'adhésion aux médicaments pour traiter une maladie chronique.

6.2. Contribution des résultats des deux études au domaine de l'adhésion

Une revue de la littérature sur l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux antihypertenseurs a permis de trouver deux études américaines qui montrent des résultats contradictoires (74, 158). À l'inverse de Rice et coll., une étude publiée par Zeng et coll. a trouvé que les patients couverts par une assurance médicaments publique étaient moins adhérents aux antihypertenseurs que les patients assurés au privé (74, 158). Cependant, ces résultats sont difficilement généralisables au système de santé canadien en raison de grandes différences au niveau de l'accès aux soins de santé et aux médicaments prescrits, ainsi que d'importantes disparités socio-économiques entre les patients assurés au privé et au public aux États-Unis.

Les résultats du premier article de ce mémoire montrent que les patients assurés au privé avait un niveau d'adhésion aux antihypertenseurs similaire aux patients assurés au public chez les nouveaux utilisateurs (4,0; IC 95 % : -18,0-27,0) et chez les utilisateurs prévalents (0,0; IC 95 % : -4,0-4,0) en monothérapie et chez les utilisateurs prévalents en combinaison (-2,0; IC 95 % : -7,0-4,0). Par contre, les patients avec une assurance privée traités en bithérapie étaient plus adhérents aux antihypertenseurs que les patients avec l'assurance publique de la RAMQ. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par le fait que même si le coût des antihypertenseurs était plus élevé pour les patients avec une assurance privée, le montant déboursé par le patient lors de l'achat des médicaments à la pharmacie est plus élevé pour les patients assurés à la RAMQ. Ce plus grand montant payé à la pharmacie pourrait s'expliquer par le fait que les patients avec une assurance médicaments publique doivent payer une franchise mensuelle de 16 \$ et une coassurance de 32 % comparativement aux patients assurés au privé où la

coassurance varie entre 0 % et 32 % et la franchise annuelle varie entre 0 \$ et 100 \$. De plus, une étude sur l'utilisation et le coût des médicaments délivrés aux patients ayant une assurance médicaments privée a démontré que la majorité des patients enregistrés dans reMed et qui ont rapporté avoir une franchise et une coassurance avaient une coassurance de 20 % et n'avait pas de franchise à payer (198).

Le coût d'acquisition d'un antihypertenseur (coût de la molécule + honoraire du pharmacien) était 28,9 % plus élevé en moyenne pour les patients couverts par une assurance privée que pour les patients assurés au public (différence moyenne de 10,16 \$; IC 95 % : 7,40-12,92). Cette différence de coût à médicament égal entre les deux types d'assurance provient des honoraires des pharmaciens qui sont fixes pour les médicaments remboursés par la RAMQ et qui ne sont pas réglementés dans les régimes privés.

Dans l'ensemble, les résultats du premier article montrent que les travailleurs québécois avec une assurance médicaments privée ont un niveau d'adhésion aux antihypertenseurs similaire aux travailleurs québécois avec une assurance médicaments publique et que le coût d'acquisition des antihypertenseurs est 28,9 % plus élevé au privé, en moyenne. Ce résultat va dans le même sens que les résultats d'une autre étude basée aussi sur les bases de données de la RAMQ et de reMed qui a démontré que les patients assurés au privé n'étaient pas moins adhérents aux antidépresseurs que les patients assurés avec le régime public de la RAMQ, même si le coût d'acquisition d'un antidépresseur était plus élevé au privé (80). Cependant, une autre étude utilisant les mêmes bases de données qui s'est concentrée sur les antiasthmatiques a trouvé que les patients assurés par l'assurance médicaments publique avaient un niveau d'adhésion plus élevée que les patients avec une assurance médicaments

privée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le nombre élevé de patients avec une assurance médicaments privée qui doivent payer la totalité du coût des antiasthmatiques au point de service avant de recevoir un remboursement différé par la compagnie d'assurance pourrait expliquer ce résultat (159).

L'hypothèse émise dans cette étude a été testée dans le deuxième article de ce mémoire. Cette hypothèse se base sur le fait que les patients avec un remboursement différé doivent payer la totalité du coût du médicament à la pharmacie avant de recevoir un remboursement alors que les patients bénéficiant d'un plan à remboursement immédiat n'ont qu'à payer la contribution de l'utilisateur qui s'applique. Une revue de la littérature sur l'impact des procédures de remboursement sur l'adhésion aux médicaments n'a pas permis de trouver d'étude sur le sujet. Cependant, contrairement à l'hypothèse émise ci-dessus, les résultats du deuxième article démontrent que les procédures de remboursement des médicaments n'influencent pas l'adhésion. L'absence d'impact peut être expliquée par le remboursement relativement rapide du montant couvert par les compagnies d'assurance, ce qui minimise l'impact de l'augmentation temporaire du niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments pour ceux qui ont un remboursement différé (160-168).

Une revue de la littérature sur l'impact du niveau de la contribution du patient sur l'adhésion aux médicaments a permis de trouver neuf études qui ont montré une relation inverse entre les deux variables (160-168). Une seule étude publiée a évalué l'impact du niveau de la contribution du patient avec une catégorie de patients qui n'ont ni franchise ni coassurance à payer comme c'est le cas pour l'étude incluse dans ce mémoire. Patterson et coll. ont évalué l'association entre le niveau de la contribution du patient et l'adhésion aux β -bloqueurs chez

des patients de plus de 50 ans assurés au privé et qui souffrent d'insuffisance cardiaque. Des analyses logistiques multivariées ont montré que comparé aux patients qui ont contribué moins d'un dollar pour leur β -bloqueur, les patients qui payaient entre 21 et 25 \$ avaient 1,6 fois plus de risque (OR = 1,6, IC à 95 % [1,1; 2,4]) et ceux qui payaient entre 26 et 30 \$ avaient 2,5 fois plus de risque (OR = 2,5, IC à 95 % [1,6; 4,0]) d'être non-adhérent (MPR < 80 %) au traitement (166).

Les résultats du deuxième article présenté dans ce mémoire montrent que les patients avec les deux plus hauts niveaux de contribution pour l'achat du médicament à l'étude étaient significativement 10 à 19 % moins adhérents que les patients avec le plus petit niveau de contribution. Ces résultats sont en accord avec les résultats trouvés dans la littérature qui montrent la relation inverse entre la contribution du patient à l'achat de ses médicaments et l'adhésion. Cependant, les patients qui n'avaient rien à déboursier pour le médicament à l'étude étaient 9 % moins adhérents que les patients avec le plus petit niveau de contribution. Ce résultat n'avait jamais été observé jusqu'à maintenant. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les patients qui n'avaient pas besoin de déboursier de somme pour obtenir leurs médicaments étaient des patients qui avaient atteint la limite de la contribution maximale (963 \$, en 2012). En ce sens, ces patients pourraient être plus malades que les patients qui n'atteignent pas la contribution maximale et, être ainsi, moins adhérents à leurs médicaments. Des résultats similaires ont été observés lorsqu'on a étudié la contribution du patient pour tous les médicaments délivrés à l'entrée dans la cohorte.

Les niveaux d'adhésion anormalement faibles retrouvés dans le deuxième article de ce mémoire (adhésion moyenne de 40 % pour les nouveaux utilisateurs de l'une des 10 classes de

médicaments les plus prescrits pour traiter une maladie chronique) pourraient s'expliquer par le fait que la mesure d'adhésion utilisé dans le cadre de cette étude, le PDC, assume que le médicament est prescrit à long-terme. Cependant, cette hypothèse risque de ne pas être rencontrée par certaines classes de médicament, notamment les IPP, ce qui aurait pour effet de sous-estimer le niveau d'adhésion de ces médicaments en utilisant au dénominateur du PDC, une durée de suivi beaucoup trop longue. Ce phénomène risque d'être d'autant plus présent dans un contexte de nouvelle utilisation où les arrêts pour manque d'efficacité ou intolérance peuvent être fréquents.

Les résultats présentés dans ce mémoire montrent que l'assurance médicaments peut influencer l'adhésion aux médicaments. Plus précisément, en analysant conjointement les résultats des deux études nous en sommes venus à la conclusion que le type d'assurance médicaments (privée ou publique) n'est peut-être pas la meilleure variable pour prédire le niveau d'adhésion des patients, car les caractéristiques des plans d'assurance privée varient beaucoup d'un plan à l'autre. En effet, en comparant l'assurance médicaments publique et privée, on obtient des effets moyens qui peuvent camoufler des effets réels observés seulement dans un sous-groupe de plans privés. En ce sens, il est probablement préférable d'évaluer directement l'impact des caractéristiques spécifiques des plans d'assurance médicaments sur l'adhésion. Cependant, il est important de noter qu'il est impossible d'interpréter la signification de ces résultats, car on ne dispose pas de toutes les données sur les caractéristiques des patients et des plans d'assurance (niveau de coassurance et montant de la franchise) inclus dans nos études.

6.3. Forces et faiblesses

Les forces et les faiblesses des deux études ont été énumérées et discutées dans chacun des manuscrits, mais sont résumées dans cette section.

6.3.1. Forces

6.3.1.1. Utilisation des bases de données administratives

L'une des principales forces des deux études incluses dans ce mémoire est l'utilisation des données recueillies de façon prospective par les bases de données administratives. L'utilisation des trois bases de données québécoises (RAMQ, reMED et MED ECHO) pour mesurer l'adhésion aux médicaments et l'utilisation des services de santé procure plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes de mesure de l'adhésion comme les mesures rapportées par le patient (199-201). Premièrement, les données sur les ordonnances délivrées en pharmacie et sur les services médicaux ont été recueillies de manière prospective, évitant un biais de rappel. Deuxièmement, ces bases de données permettent d'obtenir des informations sur l'utilisation des médicaments sur de longues périodes (un an avant et un an après la date d'entrée dans la cohorte), et ce, pour un très grand nombre de patients. Troisièmement, plusieurs études dans la littérature ont démontré qu'une majorité de patients ont de la difficulté à rapporter des détails sur leurs médicaments, tels que la dose et la quantité de médicaments consommées (202-204). Quatrièmement, l'utilisation de bases de données administratives permet d'obtenir de vastes échantillons de patients en peu de temps et à peu de frais. Cinquièmement, l'utilisation des bases de données administratives pour mesurer l'adhésion permet d'obtenir des données qui reflètent la réalité (c'est-à-dire le comportement réel des patients), contrairement aux données

obtenues lors d'études cliniques où les patients sont dans conditions qui ne reflètent pas la réalité. Finalement, les bases de données de la RAMQ ont été utilisées dans plusieurs études sur l'usage des médicaments et les informations sur les ordonnances délivrées en pharmacie communautaire enregistrées dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ ont été reconnues valides (72, 77, 186-188, 205).

6.3.1.2. Représentativité des patients reMed

Une autre force des deux études est que les patients enregistrés dans la base de données reMed sont représentatifs des Québécois couverts par une assurance médicaments privée et sont similaires aux patients qui ont décidé de ne pas participer à reMed, ce qui minimise la possibilité d'un biais de sélection. Une étude pilote sur le projet reMed, réalisé en 2007, a montré que 34 % des participants à reMed étaient des hommes et que l'âge moyen était 43,8 ans comparativement à 32 % d'homme et un âge moyen de 44,3 ans chez les non-participants (190). Cependant, il y a beaucoup plus de femmes dans reMed que chez l'ensemble des Québécois qui ont une assurance médicaments privée, car le recrutement dans reMed a été effectué à des endroits où la probabilité de recruter des femmes est plus élevée que les hommes. Le statut tabagique et le taux d'obésité étaient comparables entre les participants inscrits dans reMed et la population générale du Québec. Parmi les participants à reMed, 18 % étaient des fumeurs actifs et 50 % étaient en surpoids ou obèse. Les chiffres correspondants étaient de 23,3 % et 53,3 % chez les Québécois qui ont participé à l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de 2010 (191, 192). De plus, l'étude pilote a permis d'observer que la distribution des classes de médicaments utilisés était similaire entre les participants à reMed et les Québécois avec une assurance médicaments privée d'après les

données provenant du *2007 Drug Trend Report* de la compagnie de gestion de soins de santé ESI Canada Inc. (190, 193, 194). La moyenne globale du coût des réclamations pour un médicament a été jugée similaire entre les deux groupes avec une moyenne de 47,93 \$ pour les participants à reMed et 45,76 \$ pour les patients couverts par le rapport d'ESI Canada Inc. (190, 193, 194).

Finalement, le taux de participation dans reMed de 83 % limite la possibilité d'un biais de participation où les patients qui acceptent de participer à reMed pourraient être plus soucieux de leur état de santé et pourraient être plus adhérents à leurs médicaments que ceux qui ont refusé de participer à reMed.

6.3.1.3. Réduction de la possibilité d'un biais de confusion

L'existence de biais de confusion constitue l'un des obstacles majeurs dans les études pharmacoépidémiologiques. Les bases de données administratives fournissent de l'information sur de nombreux facteurs qui peuvent influencer l'adhésion des patients à leurs médicaments. En ce sens, l'appariement des patients avec une assurance médicament privée et publique au niveau du sexe, de l'âge, de la région du CLSC et de la date d'entrée dans la cohorte a permis de réduire le biais de confusion. De plus, la présence d'un effet résiduel de confusion a été réduite en ajustant pour toutes les variables disponibles qui peuvent influencer l'adhésion aux médicaments comme les marqueurs de comorbidités et l'utilisation des services de santé dans l'analyse du premier article et pour l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et le nombre de médicaments différents utilisés par chaque patient dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte dans l'analyse du deuxième article. Finalement, nous avons minimisé les différences socioéconomiques en comparant les patients couverts par une

assurance médicaments privée aux patients couverts par l'assurance médicaments qui ne recevaient pas d'aide financière de dernier recours.

6.3.2. Faiblesses

L'utilisation des bases de données administratives du Québec présente également quelques limites qui doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats.

6.3.2.1. Biais de sélection

Le biais de sélection représente une erreur systématique qui découle des procédures utilisées pour sélectionner les patients et les facteurs qui influencent la participation à l'étude (199, 200). Lorsque ce biais est présent, l'association entre l'exposition et l'issue diffère pour ceux qui participent et ceux qui ne participent pas à l'étude. Le biais de sélection doit être contrôlé lors de la planification de l'étude, car il est difficile d'y remédier lors de l'analyse statistique.

L'utilisation de patients qui utilisent un médicament depuis un certain temps (c'est-à-dire les utilisateurs prévalents) pour estimer le niveau d'adhésion peut introduire une surestimation de l'adhésion (biais de prévalence). Les utilisateurs prévalents de médicaments sont plus susceptibles d'être adhérents à leurs médicaments que les nouveaux utilisateurs, car seulement les patients qui continuent de renouveler leurs ordonnances jusqu'à la date d'entrée dans la cohorte seront inclus dans le groupe des utilisateurs prévalents (199). L'analyse de l'adhésion chez les nouveaux utilisateurs d'un médicament permet d'éliminer la présence de ce biais. Conséquemment, les analyses sur l'impact des procédures de remboursement des médicaments et de la contribution du patient sur l'adhésion et la majorité des analyses sur

l'impact du type d'assurance médicaments sur l'adhésion aux antihypertenseurs ont été réalisées chez des nouveaux utilisateurs de médicaments.

Les patients qui ont besoin d'envoyer une réclamation pour obtenir le remboursement de la portion du médicament couvert par la compagnie d'assurance n'ont pas été inclus, car aucune donnée n'était disponible pour ces patients. Leur inclusion dans la cohorte aurait été intéressante, car ces patients sont les plus susceptibles d'être touchés par la contribution du patient à l'achat de ses médicaments, en raison du délai possible entre l'achat des médicaments et le remboursement par la compagnie d'assurance.

6.3.2.2. Biais d'information

Le biais d'information est relié à la qualité de la mesure des différentes variables à l'étude (expositions, issues et variables confondantes) et peut conduire à des erreurs de mesures (199, 200). Ces erreurs de mesures peuvent être différentielles (l'évaluation de l'exposition est influencée par la connaissance de l'issue) ou non différentielles (l'erreur de classification est indépendante de la relation entre l'exposition et l'issue) (199, 200).

Dans le cadre des deux études présentées dans ce mémoire, il est possible qu'il y ait la présence d'un biais d'information non différentiel au niveau de l'exposition aux médicaments, c'est-à-dire la mesure de l'adhésion. En effet, les bases de données de la RAMQ et de reMed donnent de l'information sur les ordonnances délivrées en pharmacie communautaire. Cependant, ces bases de données ne permettent pas de savoir si le patient a réellement consommé ses médicaments et de quelle manière le patient les a pris. Cette erreur de mesure peut mener à une surestimation de l'adhésion des patients à leurs médicaments, car on assume

que la totalité des médicaments délivrés à la pharmacie a été consommée ce qui n'est pas toujours le cas. Toutefois, le renouvellement continu des ordonnances de médicaments à la pharmacie à intervalle régulier représente un indicateur raisonnable que les patients consomment leurs médicaments surtout s'ils paient une coassurance. De plus, l'utilisation des ordonnances délivrées en pharmacie pour mesurer la présence de comorbidités peut entraîner une erreur de mesure, car il est possible qu'en utilisant cette méthode des patients diagnostiqués pour une des comorbidités, mais non traités, ne soient pas considérés comme ayant la comorbidité en question.

Au niveau du deuxième article, il est possible qu'il y ait des erreurs de classification au niveau de la détermination des procédures de remboursement des médicaments. À cause de l'absence de données directes sur la procédure de remboursement dans la base de données reMed, un algorithme basé sur les informations reliées aux ordonnances dispensées dans les pharmacies communautaires a été développé pour déterminer la procédure de remboursement. L'algorithme a classé tous les patients pour lesquels la compagnie d'assurance payait toujours une partie du coût du médicament au point de service (absence d'une franchise) dans la catégorie remboursement immédiat. L'algorithme est cependant un peu plus complexe pour les patients qui ont une franchise, puisque tant que le patient n'a pas atteint le montant de sa franchise, il paie la totalité du coût du médicament au point de service, qu'il ait un remboursement immédiat ou différé. Donc, pour les patients avec une franchise, il a fallu sélectionner ceux qui avaient déboursé un minimum de 100 \$ à la pharmacie afin de s'assurer que la franchise avait été atteinte avant de pouvoir déterminer si le patient payait seulement la coassurance (remboursement immédiat) ou s'il payait la totalité du coût du médicament (remboursement différé) au point de service. Cependant, il est possible que des patients avec

une franchise très élevée (plus de 100 \$) aient été classés comme des patients avec un remboursement différé alors que ces patients ont un remboursement immédiat. L'erreur de classification étant causée par la limite de 100 \$ pour la franchise imposée par l'algorithme. Toutefois, la présence de cette erreur de classification est peu probable, car 99 % des patients de reMed qui ont rapporté avoir une franchise ont déclaré qu'elle était égale ou inférieure à 100 \$. De plus, l'exclusion des patients qui avaient déboursé moins de 100 \$ au point de service a permis de réduire l'erreur de classification de la procédure de remboursement des médicaments. Il faut tout de même noter que l'exclusion de ces patients ne permet pas de généraliser nos résultats aux patients qui achètent peu de médicaments.

Les données relatives aux médicaments enregistrés dans reMed sont achetées des fournisseurs de services informatiques des pharmacies communautaires. Cependant, il est important de noter que les informations sur les ordonnances délivrées de certaines pharmacies communautaires ne sont pas accessibles dans reMed, car aucune entente n'a été conclue avec les fournisseurs de services informatiques de ces pharmacies communautaires. En ce sens, il est possible que des patients soient considérés comme des nouveaux utilisateurs d'un médicament erronément, car le patient pourrait acheter ce médicament d'une pharmacie pour lequel reMed ne reçoit pas les données relatives aux médicaments. Cependant, l'occurrence de ce biais est limitée, car reMed a des ententes avec la grande majorité des fournisseurs de services informatiques présents au Québec.

6.3.2.3. Biais de confusion

À cause de l'absence de randomisation qui assure la comparabilité des groupes comparés, des biais de confusion résiduels peuvent être présents dans les deux études présentées dans ce

mémoire. Le biais de confusion se produit lorsque l'association entre l'exposition et l'issue est modifiée par la présence d'une tierce variable associée avec l'issue et l'exposition. La confusion se produit lorsque ces variables ne sont pas balancées entre les groupes d'exposition. Ces facteurs de confusion peuvent expliquer une portion ou la totalité de l'association entre l'exposition et l'issue ou parfois même masquer l'association (199, 200).

Malgré l'ajustement de plusieurs variables présentes dans les bases de données administratives, une confusion résiduelle pourrait toujours être présente à cause de l'impossibilité d'ajuster pour le revenu familial disponible et le niveau d'éducation. Ces deux variables sont citées par l'OMS comme des facteurs pouvant influencer l'adhésion des patients à leurs médicaments (14). Même si l'analyse a été limitée aux patients de la RAMQ qui ne recevaient pas d'aide financière de dernier recours, il est possible que les patients couverts par l'assurance publique aient un revenu familial et un niveau d'éducation plus faible que les patients couverts par une assurance privée. Étant donné qu'on a observé que les patients ayant un revenu familial et un niveau d'éducation plus faible peuvent être moins adhérents aux médicaments (91-98, 100, 135, 138, 139), ne pas ajuster pour ces deux caractéristiques pourrait conduire à une surestimation de la vraie différence d'adhésion entre les patients couverts par une assurance médicaments privée et publique, si on assume que le niveau d'éducation et le revenu sont plus élevés parmi les patients couverts par une assurance médicaments privée.

De plus, il est possible qu'il y ait la présence d'un biais de confusion résiduel dû à l'âge au niveau de la comparaison entre les types d'assurance et l'adhésion, car les intervalles d'âge utilisés lors de l'appariement sont très larges (15 ans). En ce sens, il est possible que les patients à l'extrémité supérieure de la catégorie d'âge (i.e. plus âgées) puissent avoir un niveau

d'adhésion différent des patients plus jeunes de la catégorie, non seulement en raison de leur âge, mais aussi en raison de leur expérience antérieure avec le médicament. Les patients plus âgés de la catégorie sont plus susceptibles d'être des utilisateurs à long terme que les plus jeunes, donc être plus adhérents.

6.3.2.4. Validité externe

La validité externe désigne généralement la capacité à généraliser les résultats d'une étude à la population cible (199).

Afin de limiter les différences socioéconomiques entre les patients avec une assurance médicaments privée et publique, l'analyse du premier article sur l'impact du type d'assurance a été limitée aux patients couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ qui ne recevaient pas d'aide financière de dernier recours. Cependant, la constitution de la cohorte du premier article ne permet de généraliser les résultats qu'aux travailleurs québécois et leur famille. Au niveau du deuxième article, les résultats pourraient être plus difficilement généralisables aux patients qui ont une assurance médicaments publique, car ils n'ont pas été inclus dans l'étude, ils pourraient avoir un niveau socio-économique moins élevé que les patients qui ont une assurance médicaments privée et un niveau socioéconomique moins élevé a été associé à un niveau d'adhésion plus faible aux médicaments (91-98).

Chapitre 7 : Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce mémoire sont reliés à l'étude des facteurs qui influencent l'adhésion des patients à leurs médicaments. Plus précisément, ce mémoire s'est penché sur l'impact que peut avoir l'assurance médicaments sur l'adhésion. Les résultats de nos études montrent que les patients couverts par une assurance médicaments privée avaient un niveau d'adhésion aux antihypertenseurs similaire aux patients couverts par l'assurance publique et que le coût des antihypertenseurs était 28,9 % plus élevé au privé. De plus, ce mémoire a permis de démontrer que l'adhésion n'est pas affectée par les procédures de remboursement des médicaments. Finalement, le niveau de contribution du patient à l'achat de ses médicaments s'est révélé comme étant un facteur qui pouvait faire varier l'adhésion. Les patients qui devaient payer une plus grande partie du coût de leurs médicaments avaient un niveau d'adhésion moins élevée que les patients qui devaient payer une petite partie du coût de leurs médicaments. De plus, les patients qui n'avaient rien à déboursier pour leurs médicaments avaient un niveau d'adhésion moins élevé que les patients qui devaient payer une petite partie du coût de leurs médicaments.

En analysant conjointement les résultats des deux études, nous en sommes venus à la conclusion que le type d'assurance médicaments (privée ou publique) n'est peut-être pas la meilleure variable pour prédire le niveau d'adhésion des patients, car les caractéristiques des plans d'assurance privée varient beaucoup d'un plan à l'autre. En effet, en comparant l'assurance médicaments publique et privée, on obtient des effets moyens qui peuvent camoufler des effets réels observés seulement dans un sous-groupe de plans privés. En ce sens,

il est probablement préférable d'évaluer directement l'impact des caractéristiques spécifiques des plans d'assurance médicaments sur l'adhésion.

À la lumière des résultats des deux études, on pourrait conclure que ce n'est pas le coût du médicament qui influence l'adhésion des patients, mais bien ce que le patient doit déboursier lors de l'achat du médicament. Ceci pourrait expliquer pourquoi les patients avec une assurance médicaments privée n'étaient pas moins adhérents aux antihypertenseurs, même si le coût des médicaments était plus élevé. En effet, la contribution des patients couverts par une assurance publique n'était peut-être pas plus élevée en moyenne que celle des patients couverts par l'assurance publique.

Les niveaux d'adhésion retrouvés dans le deuxième article sont très bas avec une adhésion moyenne de 40 % pour les nouveaux utilisateurs de l'une des 10 classes de médicaments les plus prescrits pour traiter une maladie chronique, ce qui est encore moins élevé que le 50 % rapporté par l'OMS. Ces résultats sont préoccupants et les professionnels de la santé devraient être mieux outillés pour détecter les patients qui sont susceptibles d'avoir une faible adhésion afin de pouvoir intervenir et améliorer l'adhésion.

Les travaux présentés dans ce mémoire ouvrent diverses perspectives de recherche. Premièrement, l'inclusion de patients avec une assurance médicaments publique qui ne reçoivent pas d'aide financière de dernier recours dans l'analyse de l'impact du niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments permettrait d'augmenter la taille d'échantillon de l'étude et d'augmenter la validité externe de l'étude (généralisation des résultats pour l'ensemble des travailleurs du Québec et leurs familles).

Deuxièmement, il serait intéressant d'augmenter la taille de la cohorte provenant de reMed afin d'étudier l'association entre la contribution du patient à l'achat de ses médicaments et l'adhésion pour des classes de médicaments séparément et voir si certaines classes de médicaments sont plus ou moins affectées par le niveau de la contribution du patient.

Finalement, il serait intéressant de développer des outils de mesure de l'adhésion facilement utilisables par les professionnels de la santé (surtout les pharmaciens et les médecins) pour identifier les patients non adhérents et développer des interventions efficaces et applicables en pratique clinique pour améliorer l'adhésion aux médicaments.

En conclusion, les résultats de ce mémoire montrent que l'assurance médicaments peut influencer l'adhésion des patients à leurs médicaments et que les compagnies d'assurance, tout comme les professionnels de la santé, ont un rôle à jouer dans l'usage optimal des médicaments. Les compagnies d'assurance et les employeurs devraient être prudents dans l'élaboration des plans d'assurance, surtout au niveau de la contribution du patient à l'achat de ses médicaments, car cela pourrait affecter l'adhésion à court terme et la santé et la productivité des patients à long terme.

Bibliographie

1. Institut canadien d'information sur la santé. Drug Expenditure in Canada, 1985 to 2012. Canadian Institute for Health Information. 2013.
2. Institut canadien d'information sur la santé. Drivers of Prescription Drug Spending in Canada. Canadian Institute for Health Information. 2012.
3. Institut canadien d'information sur la santé. Drug Expenditure in Canada, 1985 to 2011. Canadian Institute for Health Information. 2012.
4. Keehan SP, Cuckler GA, Sisko AM, Madison AJ, Smith SD, Lizonitz JM, et al. National health expenditure projections: modest annual growth until coverage expands and economic growth accelerates. *Health Aff(Millwood)*. 2012;31(7):1600-12.
5. Levit K, Cowan C, Lazenby H, Sensenig A, McDonnell P, Stiller J, et al. Health spending in 1998: signals of change. The Health Accounts Team. *Health Aff(Millwood)*. 2000;19(1):124-32.
6. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PloS one*. 2013;8(3):e57854.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Jama*. 2003;289(19):2534-44.

8. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:Cd008986.
9. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Archives of internal medicine*. 2000;160(16):2447-52.
10. Tassé M, Dumont S. L'usage optimal des médicaments, une cible d'équipe. *Le Médecin du Québec*. 2011;46(2):49-54.
11. Abdul Rashid AR. Suboptimal treatment in chronic diseases--time to go back to basics. *The Medical journal of Malaysia*. 2008;63(3):185-7.
12. Sirois C, Moisan J, Poirier P, Gregoire JP. Suboptimal use of cardioprotective drugs in newly treated elderly individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(7):1880-2.
13. Al-Omran M, Mamdani MM, Lindsay TF, Melo M, Juurlink DN, Verma S. Suboptimal use of statin therapy in elderly patients with atherosclerosis: a population-based study. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(3):607-12.
14. Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau*. 2003;35(3):207.
15. Iskedjian M, Addis A, Einarson T. Estimating the economic burden of hospitalization due to patient nonadherence in Canada. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002;5:470-1.

16. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2005;7(1):4.
17. National Pharmaceutical Council. (1992). *Noncompliance with medication regimens: An economic tragedy. Emerging issues in pharmaceutical cost containing*, (pp. 1–16). Washington, DC: National Pharmaceutical Council.
18. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2003;60(7):657-65.
19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005;353(5):487-97.
20. American College of Preventive Medicine . Medication adherence - Improving health outcomes. A Resource from the American College of Preventive Medicine. 2011:1-17.
21. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(1):44-7.
22. Munro S, Lewin L, Swart T, Volmink J. A review of health behavior theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BioMed Central Public Health*. 2007; 7:104.

23. Leventhal H, Cameron L. Behavioral theories and the problem of compliance. *Patient Education and Counseling*. 1987;10:117–138.
24. Blackwell B: Compliance. *Psychotherapy and psychosomatics* 1992, 58:161-169.
25. Gebhardt WA, Maes S: Integrating social-psychological frame-works for health behaviour research. *Am J Health Beh* 2001, 25:528-536.
26. Bandura, A. J. and K. M. Simon (1977). "The role of proximal intentions in self-regulation of refractory behavior." *Cognitive Therapy and Research* 1: 177 - 184.
27. Becker, M. and L. Maiman (1979). Patient perceptions and compliance; recent studies of the Health Belief Model. Baltimore,MD, In:Haynes RB,Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in health care*. Johns Hopkins University Press.
28. Ajzen, I. and M. Fishbein (1980). *Understanding attitudes and prediciting social behavior*. Englewood Cliffs, NJ,, Prentice Hall
29. Rogers, R. and S. Prentice-Dunn (1997). *Protection Motivation Theory*. . New York, NY, In: Gochman G, eds. *Handbook of health behavior research: Vol. 1. Determinants of health behavior: Personal and social*.
30. Weinstein ND: The precaution adoption process. *Health Psychol* 1988, 7:355-386.
31. Edgar KA, Skinner TC: Illness representations and coping as predictors of emotional wellbeing in adolescents with Type I diabetes. *J Pediatr Psychol* 2003, 28:485-493.

32. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical therapeutics*. 1999;21(6):1074-90; discussion 3.
33. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *The Annals of pharmacotherapy*. 1998;32(7-8):749-54.
34. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *Journal of clinical pharmacology*. 1994;34(9):944-9.
35. Craig HM. Accuracy of indirect measures of medication compliance in hypertension. *Research in nursing & health*. 1985;8(1):61-6.
36. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):126-32.
37. Park LC, Lipman RS. A comparison of patient dosage deviation reports with pill counts. *Psychopharmacologia*. 1964;6(4):299-302.
38. Gordis L, Markowitz M, Lilienfeld AM. The inaccuracy in using interviews to estimate patient reliability in taking medications at home. *Medical care*. 1969;7(1):49-54.
39. Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, DiMatteo MR, Kravitz RL. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *Journal of behavioral medicine*. 1992;15(5):447-68.

40. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24(1):67-74.
41. Culig J, Leppee M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Collegium antropologicum*. 2014;38(1):55-62.
42. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophrenia research*. 2008;100(1-3):53-9.
43. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Current medical research and opinion*. 2008;24(7):2127-38.
44. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, Guimaraes P, Fraser D, Deppen P, et al. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(6):822-7.
45. Afonso NM, Nassif G, Aranha AN, Delor B, Cardozo LJ. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among high-risk patients: Does a combined intervention targeting patients and providers work? *The American journal of managed care*. 2006;12(10):589-94.
46. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *British journal of clinical pharmacology*. 2000;50(2):166-71.

47. Gao X, Nau DP. Congruence of three self-report measures of medication adherence among HIV patients. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000;34(10):1117-22.
48. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2011;51(1):90-4.
49. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*. 1999;37(2):113-24.
50. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia research*. 2000;42(3):241-7.
51. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Progress in cardiovascular nursing*. 2000;15(3):90-6.
52. Hawkshead J, Krousel-Wood A. Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings: Advantages and Limitations. *Dis Manage Health Outcome*. 2007;15(2):109-18.
53. Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2003;2(3):219-28.

54. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Medical care*. 1999;37(9):846-57.
55. Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Current opinion in cardiology*. 2004;19(4):357-62.
56. 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*. 2006;40(7-8):1280-88.
57. Blais L, Kettani FZ, Beauchesne MF, Lemiere C, Perreault S, Forget A. New measure of adherence adjusted for prescription patterns: the case of adults with asthma treated with inhaled corticosteroid monotherapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(3):335-41.
58. 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*. 2009;25(9):2303-10.
59. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *The Journal of the American Medical Association*. 1990; 263(12): 1653-7.
60. Wroth TH, Pathman DE. Primary medication adherence in a rural population: the role of the patient-physician relationship and satisfaction with care. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2006;19(5):478-86.

61. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *American journal of hospital pharmacy*. 1991;48(9):1978-88.
62. Bukstein DA, Henk HJ, Luskin AT. A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy. *Clinical therapeutics*. 2001;23(9):1589-600.
63. Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel DA. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma-related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. *Clinical therapeutics*. 2008;30(3):560-71.
64. Ivanova JI, Birnbaum HG, Hsieh M, Yu AP, Seal B, van der Molen T, et al. Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. *The American journal of managed care*. 2008;14(12):801-9.
65. Stempel DA, Mauskopf J, McLaughlin T, Yazdani C, Stanford RH. Comparison of asthma costs in patients starting fluticasone propionate compared to patients starting montelukast. *Respiratory medicine*. 2001;95(3):227-34.
66. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(6):1288-93.
67. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry VK, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for

their patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(2):225-31, 31.e1-4.

68. Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW, Raaijmakers JA, Herings RM. Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. *Respiratory medicine*. 2004;98(8):752-9.

69. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2007;14(1):25-9.

70. Dorais M, Blais L, Chabot I, LeLorier J. Treatment persistence with leukotriene receptor antagonists and inhaled corticosteroids. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2005;42(5):385-93.

71. Marceau C, Lemiere C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(3):574-81.

72. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Medical care*. 2010;48(5):418-25.

73. Jing S, Naliboff A, Kaufman MB, Choy M. Descriptive analysis of mail interventions with physicians and patients to improve adherence with antihypertensive and antidiabetic

medications in a mixed-model managed care organization of commercial and Medicare members. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2011;17(5):355-66.

74. Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Current medical research and opinion*. 2010;26(12):2877-87.

75. Chang J, Yang W, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Bensimon AG, et al. Compliance, persistence, healthcare resource use, and treatment costs associated with aliskiren plus ARB versus ACE inhibitor plus ARB combination therapy: in US patients with hypertension. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2011;11(1):21-32.

76. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2009;2(5):451-7.

77. Lamb DA, Eurich DT, McAlister FA, Tsuyuki RT, Semchuk WM, Wilson TW, et al. Changes in adherence to evidence-based medications in the first year after initial hospitalization for heart failure: observational cohort study from 1994 to 2003. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2009;2(3):228-35.

78. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, Montori VM, Thomas RJ, Wagie AE, et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *The American journal of medicine*. 2009;122(10):961.e7-13.

79. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 5A:27s-34s.
80. Assayag J, Forget A, Kettani FZ, Beauchesne MF, Moisan J, Blais L. The impact of the type of insurance plan on adherence and persistence with antidepressants: a matched cohort study. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2013;58(4):233-9.
81. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Zhang Y, Roy A, Yu-Isenberg K, Hughes DA, et al. A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs. *Clinical therapeutics*. 2009;31(2):421-35.
82. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(9):2149-53.
83. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Jama*. 2007;297(2):177-86.
84. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *American heart journal*. 2008;155(4):772-9.
85. Sanson-Fisher R, Bowman J, Armstrong S. Factors affecting nonadherence with antibiotics. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1992;15(4 Suppl):103s-9s.

86. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *Journal of the American Pharmaceutical Association* (Washington,DC : 1996). 2000;40(4):475-85.
87. Connelly CE. Compliance with outpatient lithium therapy. *Perspectives in psychiatric care*. 1984;22(2):44-50.
88. Shaw E, Anderson JG, Maloney M, Jay SJ, Fagan D. Factors associated with noncompliance of patients taking antihypertensive medications. *Hospital pharmacy*. 1995;30(3):201-3, 6-7.
89. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *Journal of general internal medicine*. 2004;19(6):638-45.
90. Ponnusankar S, Surulivelrajan M, Anandamoorthy N, Suresh B. Assessment of impact of medication counseling on patients' medication knowledge and compliance in an outpatient clinic in South India. *Patient education and counseling*. 2004;54(1):55-60.
91. Degoulet P, Menard J, Vu HA, Golmard JL, Devries C, Chatellier G, et al. Factors predictive of attendance at clinic and blood pressure control in hypertensive patients. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983;287(6385):88-93.
92. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, Sanson-Fisher RW. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987;295(6602):814-8.

93. Shea S, Misra D, Ehrlich MH, Field L, Francis CK. Correlates of nonadherence to hypertension treatment in an inner-city minority population. *American journal of public health*. 1992;82(12):1607-12.
94. Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 1994;8(6):550-7.
95. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(6 Pt 1):1810-7.
96. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Jama*. 2002;288(4):455-61.
97. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Garduno-Espinosa J, Gonzalez-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud publica de Mexico*. 2003;45(3):191-7.
98. Mishra P, Hansen EH, Sabroe S, Kafle KK. Socio-economic status and adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a district of Nepal. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(10):1134-9.
99. Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, Castaldo L, Coyne T, Doroshenko L, et al. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995;95(11):1295-300.

100. Okuno J, Yanagi H, Tomura S, Oka M, Hara S, Hirano C, et al. Compliance and medication knowledge among elderly Japanese home-care recipients. *European journal of clinical pharmacology*. 1999;55(2):145-9.
101. Kyngas H, Rissanen M. Support as a crucial predictor of good compliance of adolescents with a chronic disease. *Journal of clinical nursing*. 2001;10(6):767-74.
102. Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics*. 2005;115(4):969-73.
103. Voils CI, Steffens DC, Flint EP, Bosworth HB. Social support and locus of control as predictors of adherence to antidepressant medication in an elderly population. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2005;13(2):157-65.
104. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *Jama*. 1989;261(22):3273-7.
105. Kass MA, Meltzer DW, Gordon M, Cooper D, Goldberg J. Compliance with topical pilocarpine treatment. *American journal of ophthalmology*. 1986;101(5):515-23.
106. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Archives of internal medicine*. 1990;150(9):1881-4.

107. Cramer JA. Enhancing patient compliance in the elderly. Role of packaging aids and monitoring. *Drugs & aging*. 1998;12(1):7-15.
108. Sung JC, Nichol MB, Venturini F, Bailey KL, McCombs JS, Cody M. Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic medications in an HMO population. *The American journal of managed care*. 1998;4(10):1421-30.
109. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):555-67.
110. Iihara N, Tsukamoto T, Morita S, Miyoshi C, Takabatake K, Kurosaki Y. Beliefs of chronically ill Japanese patients that lead to intentional non-adherence to medication. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2004;29(5):417-24.
111. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(5):1408-12.
112. Christensen DB. Drug-taking compliance: a review and synthesis. *Health services research*. 1978;13(2):171-87.
113. Kaplan RC, Bhalodkar NC, Brown EJ, Jr., White J, Brown DL. Race, ethnicity, and sociocultural characteristics predict noncompliance with lipid-lowering medications. *Preventive medicine*. 2004;39(6):1249-55.
114. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimens. *Seizure*. 1997;6(2):87-93.

115. Linden M, Gothe H, Dittmann RW, Schaaf B. Early termination of antidepressant drug treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20(5):523-30.
116. Norman SA, Marconi KM, Schezel GW, Schechter CF, Stolley PD. Beliefs, social normative influences, and compliance with antihypertensive medication. *American journal of preventive medicine*. 1985;1(3):10-7.
117. Kim YS, Sunwoo S, Lee HR, Lee KM, Park YW, Shin HC, et al. Determinants of non-compliance with lipid-lowering therapy in hyperlipidemic patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(7):593-600.
118. Senior V, Marteau TM, Weinman J. Self-reported adherence to cholesterol-lowering medication in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of illness perceptions. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2004;18(6):475-81.
119. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clinical therapeutics*. 2005;27(7):1064-73.
120. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *American journal of public health*. 1996;86(12):1805-8.

121. Viller F, Guillemin F, Briancon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(10):2114-22.
122. Christensen AJ, Smith TW. Personality and patient adherence: correlates of the five-factor model in renal dialysis. *Journal of behavioral medicine*. 1995;18(3):305-13.
123. Caspard H, Chan AK, Walker AM. Compliance with a statin treatment in a usual-care setting: retrospective database analysis over 3 years after treatment initiation in health maintenance organization enrollees with dyslipidemia. *Clinical therapeutics*. 2005;27(10):1639-46.
124. Lacasse Y, Archibald H, Ernst P, Boulet LP. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2005;12(4):211-7.
125. Balbay O, Annakkaya AN, Arbak P, Bilgin C, Erbas M. Which patients are able to adhere to tuberculosis treatment? A study in a rural area in the northwest part of Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*. 2005;58(3):152-8.
126. Burkhart PV, Dunbar-Jacob J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R. *Chronic illness in children: An evidence-based approach*. New York: Springer; 2002. p. 199-229.
127. Fotheringham MJ, Sawyer MG. Adherence to recommended medical regimens in childhood and adolescence. *Journal of paediatrics and child health*. 1995;31(2):72-8.

128. McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, Fritz GK. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28(5):323-33.
129. Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer*. 1993;71(10 Suppl):3441-9.
130. Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The IPPB Study Group. *Intermittent Positive Pressure Breathing*. *Chest*. 1995;108(2):394-400.
131. Thomas LK, Sargent RG, Michels PC, Richter DL, Valois RF, Moore CG. Identification of the factors associated with compliance to therapeutic diets in older adults with end stage renal disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2001;11(2):80-9.
132. Yu YF, Nichol MB, Yu AP, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california medicaid program. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2005;8(4):495-505.
133. Raiz LR, Kilty KM, Henry ML, Ferguson RM. Medication compliance following renal transplantation. *Transplantation*. 1999;68(1):51-5.

134. Leggat JE, Jr., Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, et al. Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(1):139-45.
135. Ghods AJ, Nasrollahzadeh D. Noncompliance with immunosuppressive medications after renal transplantation. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2003;1(1):39-47.
136. Spikmans FJ, Brug J, Doven MM, Kruizenga HM, Hofsteenge GH, van Bokhorst-van der Schueren MA. Why do diabetic patients not attend appointments with their dietitian? *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2003;16(3):151-8.
137. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(2):303-12.
138. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(8):589-94.
139. Yavuz A, Tuncer M, Erdogan O, Gurkan A, Cetinkaya R, Akbas SH, et al. Is there any effect of compliance on clinical parameters of renal transplant recipients? *Transplantation proceedings*. 2004;36(1):120-1.
140. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respiratory medicine*. 1999;93(11):763-9.

141. Kyngas HA. Compliance of adolescents with asthma. *Nursing & health sciences*. 1999;1(3):195-202.
142. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2(6):757-64.
143. Abbott J, Dodd M, Webb AK. Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(12):1233-8.
144. McLane CG, Zyzanski SJ, Flocke SA. Factors associated with medication noncompliance in rural elderly hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 1995;8(2):206-9.
145. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS. Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2001;52(12):1615-20.
146. Loffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer MC. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3):105-12.
147. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *The European respiratory journal*. 2004;24(3):461-5.

148. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1999;49(443):463-4.
149. Kyngas H, Lahdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *Journal of advanced nursing*. 1999;29(4):832-9.
150. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health education quarterly*. 1988;15(2):175-83.
151. Matthews D, Hingson R. Improving patient compliance: a guide for physicians. *The Medical clinics of North America*. 1977;61(4):879-89.
152. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(7):504-11.
153. Wai CT, Wong ML, Ng S, Cheok A, Tan MH, Chua W, et al. Utility of the Health Belief Model in predicting compliance of screening in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(10):1255-62.
154. Lawson VL, Lyne PA, Harvey JN, Bundy CE. Understanding why people with type 1 diabetes do not attend for specialist advice: a qualitative analysis of the views of people with insulin-dependent diabetes who do not attend diabetes clinic. *Journal of health psychology*. 2005;10(3):409-23.

155. Moore PJ, Sickel AE, Malat J, Williams D, Jackson J, Adler NE. Psychosocial factors in medical and psychological treatment avoidance: the role of the doctor-patient relationship. *Journal of health psychology*. 2004;9(3):421-33.
156. Briesacher BA, Gurwitz JH, Soumerai SB. Patients at-risk for cost-related medication nonadherence: a review of the literature. *Journal of general internal medicine*. 2007;22(6):864-71.
157. Safran DG, Neuman P, Schoen C, Montgomery JE, Li W, Wilson IB, et al. Prescription drug coverage and seniors: how well are states closing the gap? *Health affairs (Project Hope)*. 2002;Suppl Web Exclusives:W253-68.
158. Rice T, Lavarreda SA, Ponce NA, Brown ER. The impact of private and public health insurance on medication use for adults with chronic diseases. *Medical care research and review : MCRR*. 2005;62(2):231-49.
159. Cyr MC, Beauchense MF, Lemiere C, Blais L. Comparison of the adherence and persistence to inhaled corticosteroids among adult patients with public and private drug insurance plans. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2013;20(1):e26-41.
160. Taira DA, Wong KS, Frech-Tamas F, Chung RS. Copayment level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care. *AmJManagCare*. 2006;12(11):678-83.

161. Ye X, Gross CR, Schommer J, Cline R, St Peter WL. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. *ClinTher.* 2007;29(12):2748-57.
162. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J. The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *JOcupEnvironMed.* 2008;50(5):535-41.
163. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, Wang SS, Waddell JL, Bouchard JR, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *AmJManagCare.* 2010;16(8):589-600.
164. Gibson TB, Mark TL, Axelsen K, Baser O, Rublee DA, McGuigan KA. Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures. *AmJManagCare.* 2006;12 Spec no.:SP11-9.:SP11-SP9.
165. Cole JA, Norman H, Weatherby LB, Walker AM. Drug copayment and adherence in chronic heart failure: effect on cost and outcomes. *Pharmacotherapy.* 2006;26(8):1157-64.
166. Patterson ME, Blalock SJ, Smith AJ, Murray MD. Associations between prescription copayment levels and beta-blocker medication adherence in commercially insured heart failure patients 50 years and older. *ClinTher.* 2011;33(5):608-16.
167. Maciejewski ML, Bryson CL, Perkins M, Blough DK, Cunningham FE, Fortney JC, et al. Increasing copayments and adherence to diabetes, hypertension, and hyperlipidemic medications. *AmJManagCare.* 2010;16(1):e20-e34.

168. Schneeweiss S, Patrick AR, Maclure M, Dormuth CR, Glynn RJ. Adherence to statin therapy under drug cost sharing in patients with and without acute myocardial infarction: a population-based natural experiment. *Circulation*. 2007;115(16):2128-35.
169. Eaddy MT, Cook CL, O'Day K, Burch SP, Cantrell CR. How patient cost-sharing trends affect adherence and outcomes: a literature review. *PT*. 2012;37(1):45-55.
170. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2010-2011. Régie de l'assurance maladie du Québec. 2011.
171. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. *ETMIS*. 2012;8(6):1-45.
172. Rizzo JA, Simons WR. Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *ClinTher*. 1997;19(6):1446-57.
173. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Rabkin SW, McAlister FA, Bell CM, et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24(6):465-75.
174. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32(1):3-107.

175. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*. 2008;48(1):118-25.
176. Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. *Clinical pharmacological aspects. Drugs & aging*. 1992;2(3):208-21.
177. Smith CR, Rodeheffer RJ. Treatment of Raynaud's phenomenon with calcium channel blockers. *The American journal of medicine*. 1985;78(2b):39-42.
178. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-20.
179. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravani P, Daskalopoulou SS, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(5):485-501.
180. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.

181. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72.
182. Blais C, Rochette L. Surveillance de l'hypertension au Québec : incidence, prévalence et mortalité. *Institut national de santé publique du Québec*. 2011;3:1-19.
183. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
184. Wilkins K, Campbell NR, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health reports*. 2010;21(1):37-46.
185. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1685-97.
186. Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *Journal of internal medicine*. 2009;266(2):207 - 18.
187. Gregoire JP, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A, Gaudet M, et al. Determinants of discontinuation of new courses of antihypertensive medications. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(7):728-35.

188. Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24(4):269-73.
189. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *JClinEpidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
190. Cyr MC, Blais L, Beauchense MF. The use of prescribed medications among residents of Quebec covered by a private drug insurance plan: results from the reMed pilot study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18:184.
191. Infocentre de santé publique à l'Institut national de santé publique du Québec. Indice de masse corporelle, selon le sexe. Disponible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/sante-bien-etre/index.php?Indice-de-masse-corporelle-selon-le-sexe> (Récupé le 11 décembre 2014).
192. Infocentre de santé publique à l'Institut national de santé publique du Québec. Évolution de la proportion de la population fumant actuellement, selon le sexe. Disponible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/statistiques/sante-bien-etre/index.php?Evolution-de-la-proportion-de-la-population-fumant-actuellement-selon-le-sexe>. (Récupé le 11 décembre 2014).
193. ESI Canada. ESI Canada 2007 Drug Trend Report. Disponible à : http://www.esicanada.com/aboutus/outcomes/2008/ESI_Canada_2007_Drug_Trend_Report.pdf. (Récupé le 11 décembre 2014).

194. ESI Canada. Health Newsflash-Therapeutics Class Ranking (Top 100 Ranked by Claim Cost) Prescriptions filled from 01/2006 through 01/2007 Quebec. Disponible à : http://www.esicanada.com/aboutus/news/health_newsflashes/Volume_10_Issue2_TherapyClasses_Qc.pdf. (Récupé le 11 décembre 2014).
195. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *AnnPharmacother*. 2006;40(7-8):1280-8.
196. Zeng F, Patel BV, Andrews L, Frech-Tamas F, Rudolph AE. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *CurrMedResOpin*. 2010;26(12):2877-87.
197. Austin PC. Bootstrap model selection had similar performance for selecting authentic and noise variables compared to backward variable elimination: a simulation study. *JClinEpidemiol*. 2008;61(10):1009-17.
198. Blais L. Impact of drug reimbursement policies on medication access and use of health care services in Quebec - Report for objective 5: Use and cost of medications dispensed to patients with private drug insurance in Quebec. Université de Montréal, 23 avril 2013.
199. Rothman K. *Epidemiology, an introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
200. Rothman K, Greenland S. *Modern epidemiology*. Second ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

201. Hennekens C, Buring J, Mayrent S. *Epidemiology in medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1987.
202. Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *American journal of epidemiology*. 1982;116(1):114-22.
203. Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van de Crommert S. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharmaceutisch weekblad Scientific edition*. 1991;13(2):91-6.
204. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *American journal of epidemiology*. 1995;142(10):1103-12.
205. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(8):999-1009.

Annexes

Annexe 1 : Classes de médicament incluses dans l'évaluation des comorbidités

Comorbidité	Classes Incluses		Exceptions
Hypertension	Inhibiteurs Rénine-Angiotensine	C09****	
	Bloqueurs canaux calciques	C08****	C08CA05
	Bêtabloquants	C07****	C07AA05, 06, 07 C07AB07, 09 C07AG**
	Diurétiques	C03****	C03BA08 C03AA01 C03CA02 C03DA** C03CC**
	Hypotenseurs	C02****	C02AA** C02CC** C02DD** C02KX**
	Urologie	G04AA01	
	Divers	V03AA01	
Autres maladies cardiovasculaires	Thérapie cardiovasculaire	C01****	
	Bêtabloquants	C07AA05, 06, 07 C07AB07, 09 C07AG**	
	Diurétiques	C03BA08 C03AA01 C03CA02 C03DA**	

		C03CC**	
Diabète	Antidiabétiques	A10****	
Anxiolytiques	Anxiolytiques	N05BA** N05BE** N05CD** N05CD**	N05BA05
	Dérivés de benzodiazépine	N03AE01	
Antidépresseurs	Antidépresseurs	N06A*** N06CA**	N06AX02
Maladies respiratoires	Médicaments pour maladies respiratoires obstructives	R03****	
	Anti-histaminiques	H02****	H02AB01 H02AB08 H02AA02
Troubles gastro-intestinaux	Anti-acides	A02****	A02AA01
Inflammation chronique	Anti-inflammatoires	M01A**	M01AE12 M01AG01
Dyslipidémie	Hypolipémiants	C10AA** C10AB** C10AC** C10AD** C10AX** C10BA** C10BX**	
	Vitamines	A11HA**	