

Offrir des chances égales à tous au Canada

Vers l'égalité dans le remboursement du
traitement biologique des Canadiens
atteints de polyarthrite rhumatoïde



Mai 2010

Déclaration de principe et recommandations appuyées par :

Dr Anthony S. Russell, professeur émérite, Université de l'Alberta

Madame Cheryl L. Koehn, présidente, Arthritis Consumer Experts

Dr Bob Offer, rhumatologue, Penticton, Colombie-Britannique

Dre Joanne Homik, présidente du comité consultatif médical, La Société de l'arthrite, directrice, division de rhumatologie, Université de l'Alberta

Dr Wojciech P. Olszynski, professeur de médecine clinique, Université de la Saskatchewan

Dr Cory Baillie, professeur adjoint de clinique, Université du Manitoba

Dr Hani El-Gabalawy, professeur de médecine et d'immunologie, titulaire de la chaire de recherche sur la rhumatologie, directeur, Arthritis Centre, Université du Manitoba

Dr Carter Thorne, rhumatologue, Newmarket, Ontario, président de l'Ontario Rheumatology Association

Dr Boulos Haraoui, Institut de rhumatologie, Montréal, Québec

Dr Majed Khraishi, professeur de médecine clinique, Université Memorial, Terre-Neuve

**Le contenu scientifique de ce document a déjà été publié dans la revue
Clinical Rheumatology (mars 2010, p. 29, p. 233-239)
et a été intégré dans le présent document après qu'on a
obtenu une autorisation d'utilisation.**

**Nous aimerions également souligner la contribution
d'Arthritis Consumer Experts et d'Advocacy Solutions.**

1. Aperçu

Le principal objectif du présent document est de fournir une justification permettant aux spécialistes de prescrire le traitement biologique le mieux adapté à un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde (PR) lorsqu'il a été établi qu'un médicament biologique particulier entraîne le meilleur résultat possible chez ce patient. L'objectif secondaire consiste à montrer aux décideurs gouvernementaux du pays les lacunes en matière d'accès équitable et de choix s'offrant aux patients ou aux médecins dans le traitement de la PR par des médicaments biologiques.

La polyarthrite rhumatoïde est la forme la plus grave d'arthrite évolutive et touche de 400 000 à 600 000 adultes canadiens. Les médicaments biologiques représentent le traitement de référence des patients atteints de PR grave dans le monde entier. Néanmoins, aucun traitement biologique n'est efficace chez tous les patients aux prises avec la PR. Bien que l'utilisation à long terme des médicaments biologiques se soit révélée efficace et sûre, comme l'ont montré de nombreuses études cliniques et comme l'illustrent les lignes directrices fondées sur des données probantes, il existe certaines différences dans les profils de manifestations indésirables, et il faut donc peser ces dernières contre le risque associé au fait de ne pas traiter la maladie.

Actuellement au Canada, la majorité des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PR ne sont offerts qu'au cas par cas par les régimes publics d'assurance-médicaments de la plupart des provinces et des territoires. Cependant, il existe des différences nettes dans les médicaments biologiques pouvant être administrés pour le traitement de la PR et les circonstances dans lesquelles le traitement peut être offert. Il en résulte un accès inéquitable aux médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PR à l'échelle du pays et un manque de choix pour les patients et leur médecin dans le traitement de cette maladie.

L'efficacité des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au stade précoce chez les patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale a été démontrée.

Le défi : Offrir aux patients canadiens le traitement de la polyarthrite rhumatoïde le plus efficace qui soit

a. Iniquités dans le remboursement par les régimes publics des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

- Tous les médicaments biologiques approuvés dans le traitement de la PR ne sont pas inscrits sur toutes les listes de médicaments des régimes publics. Cette iniquité doit être corrigée.
- Indépendamment du fait que les médicaments biologiques soient tous inscrits ou non sur une liste de médicaments d'un régime public donné, il existe souvent des restrictions déraisonnables qui empêchent les patients atteints de PR de recevoir le traitement le plus efficace.
- Cela entraîne des lésions articulaires évolutives irréversibles, une invalidité, ainsi qu'une détérioration de la qualité de vie et une réduction de l'espérance de vie pour ces patients.

Recommandation : S'il y a des signes d'une réponse raisonnablement bonne, mais qui ne satisfait pas tout à fait aux critères établis par les mesures des résultats cliniques, on devrait permettre une prolongation afin de réévaluer la réponse après six mois.

b. Choix des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et remboursement par les régimes publics

- Pour offrir le traitement le plus efficace, le médecin traitant, en collaboration avec le patient atteint de PR, doit avoir le choix de prescrire le médicament biologique qui convient le mieux à ce patient.
- Les personnes atteintes de PR qui répondent à ces traitements peuvent de nouveau mener une vie bien remplie.

Recommandation : Chez les patients qui ont été considérés comme admissibles à un premier traitement biologique, le passage à un deuxième ou à un troisième médicament biologique (si nécessaire) devrait se faire sans heurts et n'exiger aucune nouvelle demande officielle ou formalité clinique.

La politique relative aux listes de médicaments des régimes publics devrait s'appuyer sur les recherches de façon à ce que le spécialiste puisse prescrire le bon médicament biologique au bon moment et au bon patient.

c. Avis d'experts sur le remboursement par les régimes publics des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

- Les spécialistes peuvent définir les conditions préalables adéquates à l'utilisation de médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, y compris l'établissement de critères spécifiques pour chacun des médicaments et dans le cadre du processus de traitement des demandes au cas par cas.
- Un processus de communication ouvert doit être mis en place pour que les décideurs en matière de listes de médicaments des régimes publics disposent de l'information complète.
- Cela permet de s'assurer que les soins offerts aux patients sont de la meilleure qualité qui soit et qu'ils sont dispensés de manière rentable.

Recommandation : Les gouvernements provinciaux et territoriaux devraient demander l'avis des rhumatologues par le biais d'un cadre de travail consultatif officiel visant à déterminer les conditions préalables à une indication.

Classement du remboursement des traitements biologiques	Province	Remarques détaillées
Bon	C.-B. Sask.	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation spéciale de remboursement pour cinq des sept médicaments biologiques approuvés par Santé Canada dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. • Critères de remboursement les moins restrictifs en matière d'autorisation spéciale de remboursement (p. ex., nombre moindre d'échecs d'autres médicaments nécessaires, aucun critère influençant l'ordre de prescription des médicaments). • Délais d'attente les plus courts avant le traitement des demandes d'autorisation spéciale de remboursement. • Nombre le plus bas de demandes de renouvellement exigées pour l'autorisation spéciale de remboursement. • Mécanisme d'appel officiel ou non officiel en place en cas de refus d'autorisation spéciale de remboursement.
Moyen	Alb. Ont. Qc N.-B. N.-É.	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation spéciale de remboursement pour cinq des sept médicaments biologiques approuvés par Santé Canada dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. • Critères quelque peu restrictifs régissant l'autorisation spéciale de remboursement (p. ex., échecs d'autres médicaments, critères influençant l'ordre de prescription des médicaments). • Délais d'attente plus longs avant le traitement des demandes d'autorisation spéciale de remboursement. • Nécessité de présenter les demandes de renouvellement de l'autorisation spéciale de remboursement avant qu'une année complète se soit écoulée depuis le début du remboursement. • Aucun mécanisme d'appel transparent en place en cas de refus d'autorisation spéciale de remboursement.
Faible	Man. T.-N. SSNA T.N.-O. Nt Î.-P.-É Yn	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation spéciale de remboursement pour quatre des sept médicaments biologiques approuvés par Santé Canada dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. • Critères trop restrictifs régissant l'autorisation spéciale de remboursement (p. ex., échecs d'autres médicaments, critères influençant l'ordre de prescription des médicaments). • Délais d'attente les plus longs avant le traitement des demandes d'autorisation spéciale de remboursement. • Nécessité de présenter les demandes de renouvellement de l'autorisation spéciale de remboursement avant qu'une année complète se soit écoulée depuis le début du remboursement. • Aucun mécanisme d'appel en place en cas de refus d'autorisation spéciale de remboursement.

2. Introduction

La PR est une maladie auto-immune débilante qui frappe le plus souvent dans la fleur de l'âge (entre 20 et 50 ans), mais elle peut se manifester à n'importe quel âge. La PR détruit progressivement les articulations synoviales et les tissus avoisinants. Si elle n'est pas traitée, elle provoque des lésions articulaires irréversibles, une douleur chronique et une perte de la fonction articulaire, ce qui entraîne une dégradation importante de qualité de vie (maison, société, travail) et une réduction de l'espérance de vie¹⁻⁷.

À l'instar du traitement du cancer, qui vise à éradiquer la tumeur, le traitement de la PR vise à réduire au minimum l'activité de la maladie dans tout l'organisme, prévenant ainsi la dégradation des articulations et réduisant au minimum le risque d'affections comorbides graves, comme les maladies cardiaques et les AVC. Il est clair qu'il faut intervenir tôt dans les cas confirmés de PR afin de préserver la fonction articulaire⁵⁻⁷. Par exemple, une étude évaluant l'hydroxychloroquine a montré qu'un retard dans l'instauration d'un agent antirhumatismal même faible entraînait des lésions articulaires accrues encore perceptibles après plusieurs années⁵.

Le méthotrexate (MTX) est le pivot de la prise en charge moderne de la PR. Bien que nombre de patients atteints de PR obtiennent une réponse au méthotrexate en monothérapie, jusqu'à un tiers des patients ne répondent pas à ce médicament (réponse inadéquate [RI]) ou n'obtiennent qu'une maîtrise à court terme avant que la maladie ne recommence à évoluer. En outre, certains patients peuvent ne pas tolérer les doses complètes de méthotrexate en raison des effets secondaires.

Les traitements biologiques ont été conçus pour cibler et inhiber des voies pathologiques particulières responsables de l'inflammation et de la destruction articulaires, caractéristiques de la PR⁸. Les médicaments biologiques ont permis de réaliser des progrès énormes en matière de prise en charge de la PR, et on observe une maîtrise clinique complète de la maladie et un arrêt de l'apparition des lésions articulaires évolutives chez de nombreux patients, tant chez ceux dont la maladie est au stade précoce que chez ceux qui ont obtenu une réponse inadéquate aux antirhumatismeux modificateurs de la maladie classiques, y compris le méthotrexate. On reconnaît deux sous-classes générales de médicaments biologiques : ceux qui inhibent le facteur de nécrose tumorale (étanercept, infliximab, adalimumab, golimumab et certolizumab) et ceux qui ne l'inhibent pas (anakinra, abatacept, rituximab et tocilizumab). Les médicaments biologiques actuels sont une classe liée, leur action ciblée nécessitant une synthèse complexe. Par conséquent, l'approbation de chaque médicament exige que celui-ci ait fait l'objet d'essais cliniques et que son efficacité clinique ait été prouvée. À la différence des produits chimiques plus simples, la similarité apparente d'une structure à celle d'un agent (biosimilaire) connu est en soi insuffisante pour montrer l'efficacité ou l'innocuité.

3. Iniquités dans le remboursement par les régimes publics des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Selon le dictionnaire Larousse, la discrimination est « le fait de distinguer et de traiter différemment (le plus souvent plus mal) quelqu'un ou un groupe par rapport au reste de la collectivité ou par rapport à une autre personne. » Nombre de différents groupes subissent une discrimination pour une multitude de raisons : âge, sexe, race, orientation sexuelle, religion, invalidité. Ces types de discrimination sont généralement reconnus et compris par le public. Ce que l'on reconnaît moins souvent, c'est le fait que les personnes vivant avec certaines maladies subissent fréquemment un traitement injuste et inégal selon le type de maladie dont elles sont atteintes. L'arthrite est une de ces maladies.

Tout simplement, les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde subissent une discrimination au quotidien.

Celle-ci prend différentes formes : un ami peut refuser de croire qu'un enfant pourrait être atteint d'arthrite, un employeur peut refuser de modifier un espace de travail, un niveau de gouvernement peut refuser de payer les traitements approuvés par un autre niveau.

Les personnes atteintes d'arthrite qui font l'objet d'une discrimination jour après jour peuvent avoir l'impression que cette discrimination vient de toutes parts. Les effets négatifs de la discrimination à l'égard de ces personnes vont des sentiments de solitude et d'isolement au chômage, à la pauvreté, à l'invalidité, à la destruction articulaire et même à la mort.

4. Choix des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et remboursement par les régimes publics

The L'utilisation des médicaments biologiques est considérée comme appropriée chez les patients atteints de PR qui remplissent les conditions thérapeutiques préalables et lorsque le rhumatologue et le patient ont convenu qu'un traitement à base d'agent biologique est souhaitable.

Toutes les données obtenues à ce jour confirment généralement l'impression selon laquelle il y a peu de différences entre les médicaments biologiques pour ce qui est de l'efficacité de la prise en charge de la PR, l'efficacité comparative devrait donc avoir peu d'importance dans le choix du traitement⁸⁻¹⁰. Lorsqu'il choisit un médicament biologique donné, le clinicien devrait discuter avec le patient des différences d'accès (remboursement par les régimes public ou privé), d'administration (voie intraveineuse, sous-cutanée) et d'innocuité (manifestations indésirables, manifestations indésirables

Le choix des médicaments biologiques devrait se faire entre le médecin et le patient, en se fondant sur les caractéristiques particulières de la maladie du patient et en tenant compte de ses affections comorbides et de ses risques spécifiques.

graves, infections, cancer) entre les médicaments de cette classe, tout en tenant compte du profil clinique particulier du patient, y compris la durée de sa maladie et ses affections comorbides.

5. Efficacité des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Il n'existe aucun essai randomisé comparant directement les traitements biologiques entre eux; il est donc impossible de classer de façon définitive les médicaments en fonction de leur efficacité ou de leur innocuité. De plus, les analyses statistiques poussées et les revues systématiques ont conclu qu'il n'y avait aucune différence importante au chapitre de l'efficacité entre les médicaments biologiques actuellement disponibles⁸⁻¹³.

L'efficacité et l'innocuité de médicaments biologiques donnés sont généralement étudiées dans l'un des trois groupes de patients suivants : patients atteints de PR au stade précoce, patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate et patients n'ayant pas bien répondu aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale. L'efficacité clinique est généralement surveillée à l'aide d'échelles d'évaluation (p. ex., échelles de l'American College of Rheumatology ou indice de l'activité de la maladie) et de l'évaluation radiographique des lésions (p. ex., score de Sharp). Les mesures de l'efficacité (à savoir réponses ACR [American College of Rheumatology] 20, 50 et 70 à six mois) des différents médicaments biologiques sont essentiellement comparables, tant chez les patients atteints de PR n'ayant jamais reçu de méthotrexate (70 %, 60 % et 45 %, respectivement) que chez ceux qui n'ont pas bien répondu au méthotrexate (60 %, 40 % et 20 %, respectivement)^{11,14-40}.

a. Efficacité des médicaments biologiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au stade précoce

Le traitement efficace de la PR aussitôt que possible après le diagnostic est essentiel à la préservation de l'intégrité articulaire, car on a montré que les lésions articulaires commencent dans les six semaines suivant l'apparition de la PR. Les médicaments biologiques ont apporté des bienfaits importants dans le traitement de la PR au stade précoce (patients n'ayant jamais reçu de méthotrexate) et, lorsqu'elle a été évaluée, l'utilisation d'un traitement biologique en association avec le méthotrexate s'est révélée meilleure que les monothérapies par un médicament biologique ou le méthotrexate^{11,14-18,21,38,39,42-45}. Ces résultats montrent le potentiel de l'administration des médicaments biologiques en association avec le méthotrexate tôt au cours de la maladie afin de maintenir la fonction et d'éviter l'invalidité.

A fin de préserver la santé articulaire, le traitement de la PR devrait être instauré dès que possible après que le diagnostic a été posé.

b. Efficacité des médicaments biologiques dans le traitement des patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate

Bien que le méthotrexate représente indéniablement un élément clé de l'arsenal thérapeutique dans le traitement la PR, une grande proportion de patients obtiennent une

réponse inadéquate au méthotrexate en monothérapie ou en association avec un autre antirhumatismal modificateur de la maladie. Chez ceux qui n'ont pas bien répondu au méthotrexate, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale se sont révélés nettement plus efficaces pour réduire les signes et symptômes cliniques de la PR que le méthotrexate seul¹⁹⁻²². La durée de la réponse aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale est bonne chez ces patients, bien que certains registres nationaux semblent indiquer qu'il pourrait y avoir des différences entre les divers médicaments. Le suivi dans les études de prolongation ouvertes – qui a duré jusqu'à dix ans pour certains médicaments – n'a révélé aucune nouvelle préoccupation manifeste relative à l'innocuité.

On a également rapporté le succès du traitement par des médicaments biologiques qui n'inhibent pas le facteur de nécrose tumorale chez des patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate^{28-32,45-47}. À l'instar de ce qui a été observé avec la PR au stade précoce, dans la majorité des essais sur les traitements biologiques, on a obtenu une meilleure réponse avec l'association d'un médicament biologique et du méthotrexate qu'avec le médicament biologique ou le méthotrexate en monothérapie.

c. Efficacité des médicaments biologiques dans le traitement des patients n'ayant pas bien répondu aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale

Bien que la plupart des patients répondent aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, un grand nombre de patients obtiennent une réponse insatisfaisante au premier traitement biologique (généralement un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). Parfois, la perte d'efficacité peut refléter la formation d'anticorps dirigés contre l'agent utilisé. L'efficacité de tous les médicaments biologiques n'inhibant pas le facteur de nécrose tumorale chez les patients n'ayant pas bien répondu aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale a été démontrée^{33,34,36,38,41,48,49}. Par conséquent, l'échec d'un médicament biologique ne devrait pas être considéré comme une perte d'effet de classe, car d'autres médicaments biologiques ayant des modes d'action différents permettent souvent d'obtenir une réponse clinique.

d. Utilisation séquentielle ou concomitante des traitements biologiques

Il n'existe aucune donnée probante appuyant de façon définitive (c.-à-d. des données tirées d'essais randomisés et contrôlés) le passage d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale à un autre en cas d'un échec thérapeutique du premier agent, qu'il soit primaire ou secondaire. Il existe néanmoins une grande quantité de données provenant de registres cliniques qui laissent à penser qu'une telle stratégie pourrait être efficace, même si l'observance et l'efficacité pourraient se révéler réduites avec le deuxième médicament biologique⁵⁰. Ainsi, l'expérience clinique a montré que cette option était possible. De plus, des données récentes tirées d'un essai randomisé et contrôlé ont montré l'efficacité d'un anticorps inhibiteur du facteur de nécrose tumorale dans le traitement des patients n'ayant pas bien répondu à un traitement antérieur différent par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale³⁷. Il n'y eu aucune augmentation des risques avec l'utilisation séquentielle de différents médicaments biologiques, qu'ils appartiennent à la même classe

Il n'existe aucune préoccupation accrue quant aux manifestations indésirables lors de l'administration séquentielle de médicaments biologiques.

ou non. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale peuvent donc être administrés sans danger après un traitement par le rituximab ou l'abatacept, et inversement. Étant donné que plusieurs tentatives d'association de médicaments biologiques ont été liées à un risque accru relativement à l'innocuité, il y a lieu d'éviter cette approche^{51,56,57}.

6. Médicaments biologiques et manifestations indésirables

Lorsqu'on envisage un médicament biologique particulier chez un patient donné, le clinicien doit en soupeser les bienfaits particuliers et les risques appréhendés. Ces manifestations indésirables peu fréquentes doivent aussi être comparées au risque associé au fait de ne pas traiter la maladie. Des données sur les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale tendent à indiquer une incidence accrue de manifestations indésirables par rapport au méthotrexate en monothérapie^{9,16,52-57}. Par conséquent, bien que les cas d'infection puissent être plus fréquents, en particulier à des doses plus élevées, certains inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale sont moins susceptibles que d'autres d'être associés à des infections dites « opportunistes » (tuberculose, infections à *Listeria* ou à champignons). À ce jour, les données tirées des registres ne montrent pas une plus grande incidence de néoplasie, y compris de lymphome, hormis une petite augmentation du risque de cancers cutanés autres que le mélanome, risque que l'on juge par ailleurs acceptable. Les plus longs suivis consignés dans les registres et effectués dans le cadre d'études de prolongation ouvertes n'ont révélé aucune augmentation, dans le temps, des préoccupations relatives à l'innocuité avec les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, mais plutôt la situation inverse.

En ce qui concerne les agents qui n'inhibent pas le facteur de nécrose tumorale, on ne dispose d'aucune donnée tendant à indiquer que l'administration d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale avant ou après d'autres agents n'inhibant pas le facteur de nécrose tumorale (c.-à-d. l'abatacept, le rituximab, le tocilizumab) nuirait à l'innocuité. En fait, c'est plutôt l'inverse qui serait vrai. Un médicament biologique ayant un mode d'action différent pourrait être administré immédiatement après un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale³⁶ ou après un certain temps, sans causer de préoccupations excessives au chapitre de l'innocuité.

Il est clair que le risque d'infection augmente avec l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes; un des objectifs du traitement de la PR est l'arrêt de la prednisone ou le recours à la plus faible dose possible.

7. Évaluation radiographique des lésions articulaires au fil du temps

Le ralentissement ou l'arrêt de l'apparition des lésions visibles à la radiographie constitue l'une des nouvelles références pour évaluer les traitements de la PR, puisqu'il a été montré que la préservation de la structure articulaire diminuait de manière significative les risques d'invalidité permanente. On a montré que le traitement par des médicaments biologiques permettait d'arrêter ou de ralentir l'apparition de lésions visibles à la radiographie pendant une période pouvant aller jusqu'à cinq ans, et ce, dans la majorité des cas traités^{11,12,14-18,22,25,27,29,31,32,34,35,40-43,46,58,62}. Au fil du temps, la radiographie montre que les médicaments biologiques représentent le traitement le plus efficace chez les patients atteints de PR.

Avec le temps, la radiographie montre que les médicaments biologiques sont les plus efficaces dans le traitement des patients atteints de PR. C'est pour cette raison qu'ils sont devenus le traitement de référence de la PR évolutive à l'échelle mondiale.

8. Avis d'experts sur le remboursement par les régimes publics des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Le processus en Colombie-Britannique illustre la façon dont les experts peuvent donner des avis précieux et efficaces relativement au remboursement par les régimes publics des médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PR. Par l'intermédiaire du Rheumatoid Arthritis Drug Benefit Adjudication Advisory Committee, un rhumatologue étudie une demande individuelle relative à un médicament biologique contre la PR, et une recommandation est présentée au BC PharmaCare concernant le remboursement du médicament par le régime public. Le Rheumatoid Arthritis Drug Benefit Adjudication Advisory Committee donne également son avis au gouvernement dans des cas difficiles de compassion ou d'exception ou de nouveaux cas, en plus de contribuer à établir des critères. Bien que leur travail soit uniquement de nature consultative, leurs recommandations ont constamment été suivies par BC PharmaCare.

9. Résumé et recommandations

Les médicaments biologiques sont particulièrement efficaces dans le traitement de la PR, notamment dans les cas au stade précoce ainsi que chez les patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate et aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale⁶³. Les médicaments biologiques suscitent certaines préoccupations liées à l'augmentation des infections et des manifestations indésirables, en particulier aux doses élevées. Il faut toutefois soupeser les risques et les bienfaits potentiels au cas par cas. Le plus souvent, les médicaments biologiques maintiennent et, fréquemment, améliorent la qualité de vie et la fonction des patients atteints de PR.

Il existe des lignes directrices bien décrites en matière de traitement de la PR qui sont fondées sur des données probantes^{13,63,64}. En l'absence d'études comparatives directes, il est impossible de dire si un médicament biologique donné est meilleur qu'un autre. Les mesures de l'efficacité à six mois sont comparables lorsque les agents sont administrés à des patients comparables (p. ex., PR au stade précoce, patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale). Cependant, il existe des raisons claires pour lesquelles on peut préférer une classe thérapeutique ou un médicament plutôt qu'un autre dans des cas individuels. Les médecins devraient donc avoir la liberté de choisir le médicament qu'ils veulent administrer en premier lieu et le médicament auquel ils veulent faire passer les patients ensuite, et ce, en s'entendant avec les patients, en fonction de leurs préférences et de leur état de santé général, y compris des affections comorbides.

Au Canada, la réponse aux médicaments biologiques est généralement évaluée selon des critères cliniques. Alors que nombre de patients obtiennent rapidement une réponse aux médicaments biologiques, certains autres répondent plus lentement et affichent des bienfaits importants un peu plus tard au cours du traitement. Environ 85 % de patients présenteront une telle réponse dans un délai de trois mois, mais environ 15 % des patients qui auraient obtenu une telle réponse plus tard ne seront pas identifiés.

S'il y a des signes d'une réponse raisonnablement bonne, mais qui ne satisfont pas tout à fait aux critères établis en matière de mesures de résultats cliniques, nous recommandons de permettre une prolongation afin de réévaluer la réponse après six mois.

On a montré que le traitement de la PR au stade précoce préserve mieux la fonction qu'un traitement de la maladie avancée instauré plus tard. Après avoir interrompu le traitement par un médicament en raison d'une réponse inadéquate, il est donc inapproprié d'attendre une poussée avant d'instaurer un autre traitement.

10. Liste de références

- 1 **Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL.** Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:37-48.
- 2 **Scott DL.** What have we learnt about the development and progression of early RA from RCTs? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:13-24.
- 3 **Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, Kvien TK.** Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2007;34:1241-7.
- 4 **Sokka T, Abelson B, Pincus T.** Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S35-61.
- 5 **Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA et al.** Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623-9.
- 6 **Breedveld FC, Han C, Bala M et al.** Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:52-5.
- 6a **Van Der kooij et al.** Treating early, especially treating to a defined target is much more likely to achieve remission than prior approaches. *Ann Rheum Disease* 2009;68:914-21.
- 7 **Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB.** Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004;31:1532-7.
- 7a **Haraoui B, El-Gabalawy H, Khraishi M.** Is the Canadian Health care system neglecting a significant proportion of the Rheumatoid Arthritis population. *J Rheumatoid* 2009;36:2841-2.
- 8 **Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN.** The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
- 9 **SINGH JH, Christensen R, WELLS GA et al.** A network metaanalysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Chochrane review. *CMAJ* 2009;181:787-96.
- 10 **Nixon R, Bansback N, Brennan A.** The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1140-7.
- 11 **Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH.** Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii13-6.:ii13-ii16.
- 12 **Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P.** Efficacy of biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology* 2009;83:1-9.
- 13 **Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al.** American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.

- 14 **Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al.** A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- 15 **van der HD, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al.** Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.
- 16 **Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM et al.** Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232-42.
- 17 **St Clair EW, Van Der Heijde DM, Smolen JS et al.** Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
- 18 **Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al.** The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- 19 **van Riel PL, Taggart AJ, Sany J et al.** Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-83.
- 20 **Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al.** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- 21 **Klareskog L, van der HD, de Jager JP et al.** Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
- 22 **Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al.** Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- 23 **van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC et al.** Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-77.
- 24 **Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al.** Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
- 25 **Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al.** Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
- 26 **Kay J, Matteson EL, Dasgupta B et al.** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:964-75.

- 27 **Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr. et al.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
- 28 **Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al.** Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- 29 **Lipsky PE, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al.** Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- 30 **Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
- 31 **Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM et al.** Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
- 32 **Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.** Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
- 33 **Kremer JM, Dougados M, Emery P et al.** Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
- 34 **Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R et al.** Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084-89.
- 35 **Emery P, Keystone E, Tony HP et al.** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
- 36 **Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al.** Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
- 37 **Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG.** Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-9.
- 38 **Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- 39 **Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al.** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009.

- 40 **Schiff M, Keiserman M, Coddling C et al.** Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
- 41 **Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al.** Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
- 42 **Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al.** Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
- 43 **Keystone E, Emery P, Peterfy CG et al.** Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
- 44 **Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Perez-Garcia C, Carbonell J.** Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. *J Rheumatol* 2008;35:394-7.
- 45 **Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al.** Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
- 46 **Breedveld FC, Emery P, Keystone E et al.** Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
- 47 **Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K et al.** Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1505-13.
- 48 **Westhaven R; Robles M, Xincenes AC et al.** Clinical Efficacy and safety of abatacept in methotrexate naive patients with early Rheumatoid Arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
- 49 **Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al.** Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;58:953-63.
- 50 **Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW et al.** Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-42.
- 51 **Genovese MC, Schiff M, Luggen M et al.** Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-54.
- 52 **Keystone E, Burmester GR, Furie R et al.** Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:785-93.

- 53 **Furst DE, Gaylis N, Bray V et al.** Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:893-99.
- 54 **Weinblatt M, Schiff M, Goldman A et al.** Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.
- 55 **Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC et al.** Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience.
- 56 **van der HD, Burmester G, Melo-Gomes J et al.** The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:182-88.
- 57 **Westhovens R, Yocum D, Han J et al.** The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075-86.
- 58 **Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V.** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- 59 **Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al.** Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
- 60 **van der HD, Klareskog L, Landewe R et al.** Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3928-39.
- 61 **Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al.** Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
- 62 **Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA.** Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S-82.
- 63 **Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW et al.** Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
- 64 **Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al.** Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:47-53.
- 65 **Luqmani R, Hennell S, Estrach C et al.** British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:436-9.
- 66 **Scott DL, Steer S.** NICE guidelines on anti-tumor necrosis factor therapy for RA. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:16-7.



Arthritis Consumer Experts™

1228 Hamilton Street, Bureau 200 B
Vancouver, C.-B. V6B 6L2
t: 604.974.1366 f: 604.974.1377
tf: 1.866.974.1366

© ACE Planning & Consulting Inc. 2010