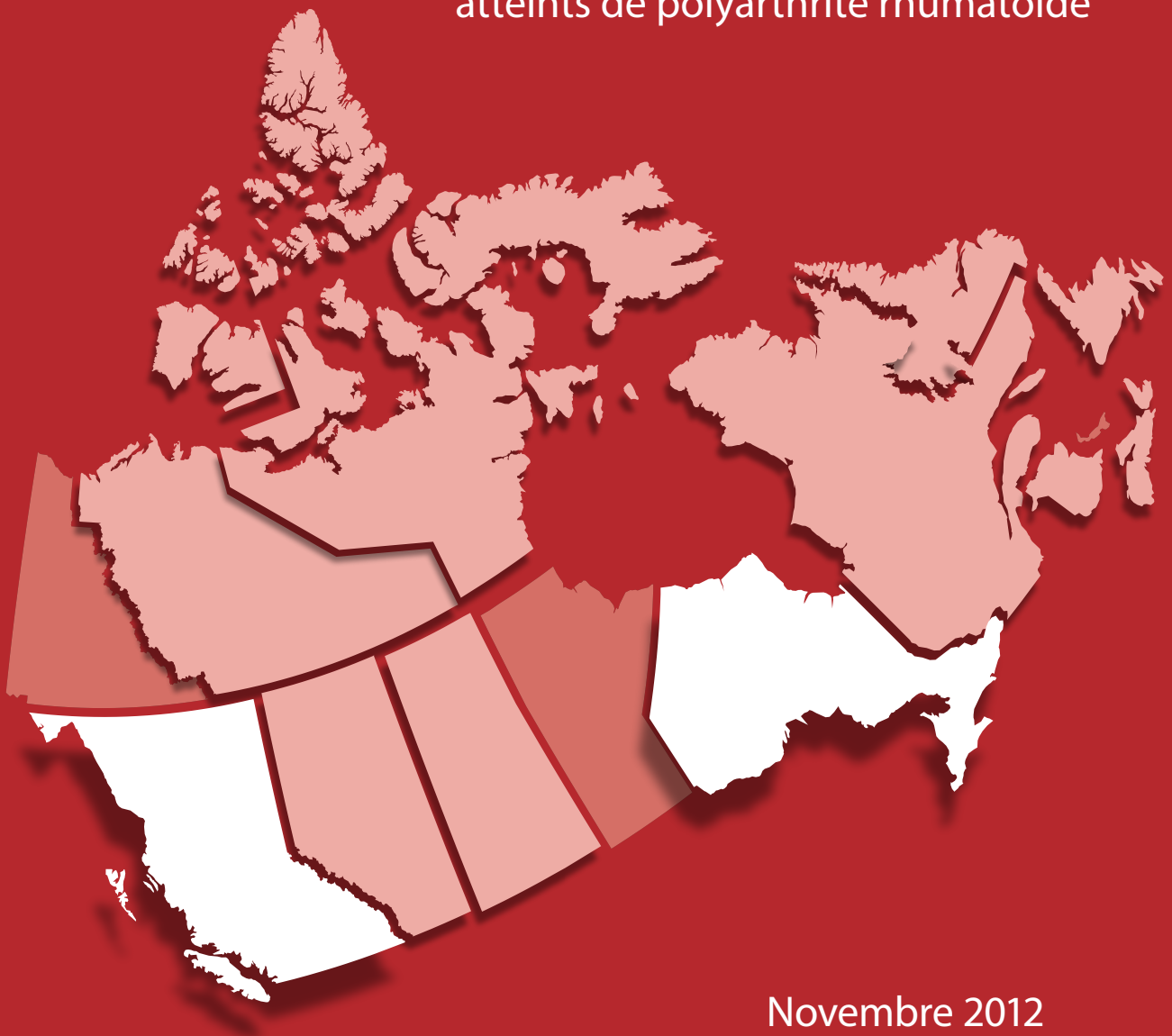


Offrir des chances égales à tous au Canada 2^e édition

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



Novembre 2012

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 Robert C. Offer rhumatologue, Penticton, Colombie-Britannique

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

Dr Wojciech P. Olszynski professeur de médecine clinique, Université de Saskatchewan,
directeur, Saskatoon Osteoporosis Centre

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

Dr Carter Thorne Newmarket, Ontario

Dr Boulos Haraoui Institut de rhumatologie, Montréal, Québec

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

Dr Vandana Ahluwalia Brampton, Ontario

Dre Cheryl Barnabe Université de Calgary

Dr Shahin Jamal, Vancouver Coastal Health, Centre Gordon et Leslie Diamond,
Vancouver, Colombie-Britannique

Dr Kam Shojania professeur de médecine clinique et directeur, division de
rhumatologie, Université de la Colombie-Britannique

Le contenu scientifique de ce document a déjà été publié dans la revue *Clinical Rheumatology* (mars 2010, 29, p. 233–239), *Clinical Rheumatology* (2012, 31, p 1289–1292) et a été intégré dans le présent document après l'obtention d'une autorisation d'utilisation.

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

1. Introduction

Le principal objectif du présent document demeure le même que celui évoqué dans la première édition publiée en mai 2010, soit, de fournir une justification permettant aux spécialistes de prescrire le modificateur de la réponse biologique (ou médicament biologique) approuvé par Santé Canada et 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 et d'attirer leur attention sur l'émergence des produits biologiques ultérieurs (PBU) dans le traitement de la PR.

La polyarthrite rhumatoïde est la forme la plus grave d'arthrite auto-immune évolutive et touche de 400 000 à 600 000 adultes canadiens. 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 vie.¹⁻⁷

Le méthotrexate (MTX), qui n'est pas un médicament biologique, 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 médicaments biologiques ont été conçus pour cibler et inhiber des voies pathologiques particulières responsables de l'inflammation et de la destruction articulaires, caractéristiques de la PR.⁸ 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 antirhumatismaux 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 représentent maintenant le traitement de référence des patients atteints de PR de modérée à grave, dans le monde entier. Néanmoins, aucun médicament 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'efficacité de tous les modificateurs de la réponse biologique a été démontrée dans le traitement précoce de la polyarthrite rhumatoïde et chez les patients n'ayant pas bien répondu au méthotrexate, à titre de monothérapie ou en association avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

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. Bien que certains progrès aient été réalisés depuis les deux dernières années comme indiqué à la version à jour de la fiche-rapport du remboursement des médicaments biologiques, 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 reste beaucoup à faire pour résoudre le problème d'accès inéquitable aux médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PR à l'échelle du pays et du manque de choix pour les patients et leur médecin dans le traitement de cette maladie.

Finalement, le recours depuis 2010 aux produits biologiques ultérieurs (PBU) dans certains domaines thérapeutiques (dont la PR) s'est manifesté de plus en plus et est plus largement décrit dans cette deuxième édition. Depuis l'approbation par la Corée le 20 juillet 2012 du Remsima, un PBU de l'agent de la PR Remicade, ces médicaments vont certainement figurer en bonne place dans la gestion de cette maladie chronique au Canada, dans les années à venir. Bien que nous saluions l'avènement de nouveaux médicaments, l'absence de conditions équitables dans le traitement de la PR demeure une préoccupation extrêmement importante.

2. 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 et plus précisément, on constate un accès inéquitable aux médicaments biologiques approuvés dans le traitement de la PR dans les listes de médicaments remboursables par les différents régimes publics.

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.

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

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 traitement.⁸⁻¹⁰ 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 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.

4. 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 *Rheumatic and Autoimmune Diseases Drug Benefit Advisory and Adjudication Committee* (RADBAAC), 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 RADBAAC 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 le régime public PharmaCare de la C.-B. De plus, dans le cadre du processus amélioré d'évaluation des médicaments de la division des services pharmaceutiques de la C.-B., il existe maintenant

un mécanisme officiel à l'intention des patients atteints de PR, des aidants, des groupes de patients et des médecins leur permettant de participer d'une certaine façon au processus d'évaluation des nouveaux médicaments biologiques dans le traitement de la PR en exprimant leurs commentaires. Ce processus amélioré fait de la Colombie-Britannique un chef de file en matière de consultation élargie des intervenants.

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

Il existe peu d'essais randomisés 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 pas de différences évidentes au chapitre de l'efficacité entre les médicaments biologiques actuellement disponibles.⁸⁻¹³

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 pour cent, 60 pour cent et 45 pour cent, respectivement) que chez ceux qui n'ont pas bien répondu au méthotrexate (60 pour cent, 40 pour cent et 20 pour cent, respectivement).^{11,14-39}

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 démontré 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.^{11,14-18,21,37,38,41-44} 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.

Afin de préserver la santé articulaire, le traitement de la PR devrait être instauré dès que possible après l'établissement du diagnostic.

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 seul 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 seul.¹⁹⁻²² 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.^{28-32,44-46} 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 au traitement biologique

Bien que la plupart des patients répondent au premier agent biologique, 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'y ayant pas bien répondu a été démontrée.^{33,34,36,37,40,47,48} 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, (dont un essai clinique récemment publié appuyant cette hypothèse) 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

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

biologique.^{49,50} Ainsi, l'expérience clinique a montré que cette option était possible. Il n'y eu aucune augmentation des risques avec l'utilisation séquentielle de différents médicaments biologiques, qu'ils appartiennent à la même classe 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.^{51,57,59}

e. **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.^{11,12,14-18,22,25,27,29,31,32,34,35,39-42,45,58,60,61-62} 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.

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 adéquatement ou à l'usage d'autres médicaments comme les corticostéroïdes. 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.⁵²⁻⁵⁸ 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 corticostéroïde; un des objectifs du traitement de la PR est l'arrêt de la prednisone ou le recours à la plus faible dose possible.

7. Produits biologiques ultérieurs

Les médicaments biologiques sont très complexes. Ils sont constitués en faisant appel à la technologie de recombinaison de l'ADN et sont sécrétés par les cellules, les bactéries ou les plantes ayant intégré les gènes appropriés. Les médicaments sont ensuite récoltés à même ces sécrétions. Parfois, une « deuxième génération » d'un biologique est fabriquée et sa structure diffère de la molécule originale. Ces biologiques de deuxième génération sont conçus pour améliorer la performance ou peut-être diminuer l'immunogénicité tout en préservant le mécanisme d'action et sont généralement considérés comme des produits biosimilaires ou « suivis de protéine ». Les produits similaires, ou les produits biologiques ultérieurs (PBU) selon l'appellation utilisée au Canada, sont conçus pour être suffisamment similaires au produit de référence de façon à ne présenter aucune différence cliniquement significative avec lui en matière d'innocuité, de pureté et d'efficacité.

La substitution thérapeutique est le remplacement d'un médicament par un autre moins coûteux, reposant sur l'hypothèse que la version plus économique possède le même effet thérapeutique. Les formes génériques d'un médicament de référence sont généralement mises en marché après l'échéance du brevet de l'agent d'origine. Un médicament générique contient un élément actif, généralement une petite molécule, qui est identique tant en qualité qu'en quantité au produit de référence, bien que les excipients peuvent différer. Puisqu'un générique n'est pas considéré comme une nouvelle molécule dans sa totalité, sa mise en marché profite d'une procédure abrégée. Un PBU n'a pas à être absolument identique au biologique d'origine, mais la séquence aminoacide de la protéine dans les deux produits doit l'être. On s'attend d'un PBU qu'il produise chez un patient donné le même résultat clinique que le médicament de référence.

La question cruciale est donc de savoir comment déterminer qu'une copie est suffisamment à la hauteur pour être utilisée en lieu et place de l'original, particulièrement au moment où les brevets de plusieurs des agents biologiques les plus vendus en rhumatologie arriveront à échéance au cours des prochaines années.

À l'heure actuelle, les essais cliniques des PBU sont en cours au Canada. Parmi les inquiétudes soulevées par leur émergence, mentionnons :

- Le produit sera-t-il aussi efficace que le médicament de référence ?
- Sera-t-il aussi sécuritaire que le médicament de référence, autant à court qu'à long terme ?
- Sera-t-il aussi bien toléré que le médicament de référence ?
- Les vitesses de perfusion et (ou) les réactions au site d'injection seront-elles similaires ?
- La substitution d'un médicament prescrit par un PBU entraînera-t-elle un impact négatif ?

- Quel sera l'impact du prix des PBU sur le coût global des médicaments de la catégorie des biologiques et utilisés dans le traitement de la PR ?
- Où se fera leur administration et exigeront-ils des médicaments en association similaires tout comme le médicament de référence ?

a. Fabrication

Autant pour le PBU que pour le produit de référence, il est essentiel de développer un processus de fabrication qui aboutira à la production d'un produit de qualité constante, respectant la norme de lot normal ou de variation acceptable, particulièrement en ce qui a trait aux caractéristiques structurelles les plus importantes pour la fonction du PBU. Les PBU doivent être « hautement similaires au produit de référence en dépit de différences mineures dans les composants cliniquement inactifs » et ne doivent démontrer « aucune différence cliniquement significative entre le produit biologique et le produit de référence en matière d'innocuité, de pureté et d'efficacité du produit ». ⁶³⁻⁶⁷

b. Indications étendues

La question demeure controversée. Dans l'éventualité où le PBU aurait démontré son équivalence à un produit de référence dans le traitement de patients atteints de PR, doit-il également démontrer son équivalence dans le traitement des autres maladies pour lesquelles le produit de référence a été approuvé ? Puisque des données seront nécessaires pour trancher la question, il convient d'examiner cette hypothèse au moment de la réglementation initiale et probablement dans les premières étapes, où on ne peut parler de procédure courante. Cependant, une fois le développement plus avancé, ces indications étendues pourraient devenir plus courantes.

c. Immunogénicité

L'immunogénicité potentielle du produit représente un problème considérable dans la mise au point d'un mécanisme réglementaire abrégé. Lorsqu'il s'agit de protéines endogènes, les préoccupations relatives à l'immunogénicité sont renforcées. Prenons le cas, par exemple, de l'érythropoïétine où l'immunogénicité a déjà eu des conséquences sérieuses, entraînant des cas d'érythroblastopénie chez un petit nombre de patients. Le développement d'anticorps menant à une réaction croisée avec l'érythropoïétine endogène aurait très bien pu être attribué à une modification dans la formulation au moment de la recombinaison de l'érythropoïétine humaine, c'est-à-dire une altération du stabilisateur de la protéine qui serait passé de l'albumine au polysorbate.⁶⁸ Toutefois, dans le cas des protéines non endogènes, la préoccupation sera plutôt centrée sur les manifestations indésirables liées à l'immunogénicité et sur l'immunogénicité modifiant de façon significative la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique d'un PBU. En corollaire, le PBU devrait disposer de sa propre dénomination, comme « infliximab-celltrion » plutôt que simplement « infliximab ».

d. Cadre de réglementation

Le cadre de réglementation des PBU varie d'un pays à l'autre.⁶³⁻⁶⁷ Plusieurs ont établi des mécanismes pour PBU ou à tout le moins, des projets de lignes directrices. Établi en 2005 par

EMA (European Master Agreement), le premier cadre de réglementation a servi de base pour l'établissement d'autres cadres de réglementation. Certains médicaments ont été rejetés.⁶⁷

L'évaluation de la similarité avec le produit de référence est effectuée tout au long du développement du produit et couvre les propriétés physicochimiques, l'activité biologique, les propriétés immunochimiques, les impuretés reliées au procédé et au produit de même que la stabilité. Les études précliniques devraient être menées au stade final de la formulation d'un PBU, destiné à une utilisation clinique. La démonstration de similarité pharmacocinétique entre un PBU et le produit de référence est une composante essentielle de ce programme.⁶⁹ De même, les évaluations de la pharmacodynamique sont choisies en fonction de leur capacité de prévoir les résultats cliniques. Enfin, la similarité de l'efficacité entre le PBU et le produit de référence devra être démontrée dans des essais aléatoires et contrôlés appropriés. Toutefois, il est clair que ces études n'exigeront pas de composante placebo.

Santé Canada a élaboré des documents d'orientation et des éclaircissements sur les PBU pouvant avoir des répercussions plus vastes.⁶⁸ Selon Santé Canada :

- Les PBU ne sont pas à proprement parler des « médicaments biologiques génériques ».
- L'approbation pour la commercialisation d'un PBU « n'est pas une déclaration d'équivalence pharmaceutique ou d'équivalence thérapeutique avec le produit innovant ».
- Chaque PBU approuvé « est considéré comme un nouveau produit à part entière (produit autonome) et est assujéti à toutes les exigences réglementaires applicables ».
- « Des essais cliniques comparatifs sont essentiels pour démontrer la similarité dans les profils d'efficacité et d'innocuité » entre un PBU et la nouvelle drogue. Cela signifie qu'ils doivent être testés chez les humains et que les tests doivent être suffisamment robustes pour détecter les différences.
- Dans le cas des médicaments génériques, on exige des pharmaciens qu'ils s'assurent de fournir la version la moins coûteuse du composé chimique même si le médecin a prescrit le médicament d'origine. Cette substitution correspond à la notion d'interchangeabilité. Dans le cas des médicaments biologiques, Santé Canada n'approuve pas l'interchangeabilité et la substitution (comme c'est le cas pour la plupart des génériques ou des médicaments à petites molécules) et recommande qu'en matière d'ordonnance, « les médecins prennent des décisions éclairées sur la substitution thérapeutique ».

À l'heure actuelle, l'hormone de croissance humaine recombinante Omnitrope est le seul médicament approuvé à titre de PBU par Santé Canada. La plupart des systèmes de santé provinciaux et les professionnels de la santé considèrent l'Omnitrope comme une nouvelle option de traitement appartenant à une classe de médicaments bien établis. Pourtant, peu de provinces ont annoncé le mécanisme d'examen et de remboursement des PBU. Le régime public PharmaCare de la C.-B a décrété que les PBU doivent être soumis au programme commun d'évaluation des médicaments avant d'être évalués. Toutefois, la Colombie-Britannique ne s'est pas prononcée sur le niveau de robustesse qui sera exigé du programme d'essai clinique des PBU ou sur la possibilité de remboursement préférentiel des PBU au détriment d'autres médicaments biologiques dans le traitement de la PR. L'Alberta est la seule province ayant spécifiquement exclu la possibilité de considérer les PBU comme interchangeables.

8. Défi et recommandations

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.
- Et pour ceux inscrits sur la liste 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.

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.

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.

Recommandation : Le choix du médicament biologique doit faire l'objet d'une décision partagée entre le médecin et son patient et doit être prise en fonction des caractéristiques particulières de la maladie du patient et de ses préférences et après avoir pris en considération les comorbidités et les risques qui lui sont particuliers.

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.

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 truchement d'un cadre de travail consultatif officiel visant à déterminer les conditions préalables à une indication.

Recommandation : Un mécanisme d'appel satisfaisant pour les patients, les médecins et le gouvernement devrait être établi de façon à examiner à la fois les demandes d'approbation générale d'un médicament donné et les besoins de patients particuliers le cas échéant.

LE DÉFI – Utiliser de façon appropriée les produits biologiques ultérieurs dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients canadiens

d. Les PBU doivent démontrer un profil d'innocuité et d'efficacité acceptable

- Des données significatives provenant d'essais cliniques comportant des résultats reconnus doivent être exigées pour démontrer un profil d'innocuité satisfaisant pour chaque PBU.
- À cette étape, le fabricant d'un PBU devrait fournir la même information sur l'innocuité et l'efficacité de son produit que le produit d'origine pour lequel il déclare présenter une similarité, et ce, pour chaque indication diagnostique spécifique.

Recommandation : Que le PBU en question puisse toujours être comparé pour similarité à un médicament biologique d'origine approuvé à l'échelle nationale.

e. Les PBU ne devraient pas être considérés comme interchangeables les uns avec les autres, ni avec les médicaments biologiques d'origine

- Étant donné la complexité des procédés de fabrication des produits biologiques et les questions liées à l'innocuité soulignées par les demandes pour PBU non approuvées et rejetées par les États-Unis, les PBU ne peuvent être considérés comme « interchangeables » avec les médicaments biologiques d'origine.
- Bien que Santé Canada ait clairement indiqué que les PBU doivent être considérés comme « similaires » aux médicaments biologiques d'origine, les régimes publics des provinces n'ont pas encore défini la même politique.

Recommandation : Que les médecins et les patients conservent leur liberté de choisir le médicament biologique le plus approprié aux besoins du patient et à ses antécédents en matière de réponse clinique et d'utilisation sans risque.

Recommandation : Que les décisions de substituer à un produit un autre produit similaire ne soient prises qu'à la lumière du jugement du médecin.

f. Un nom de produit unique doit être attribué à chaque médicament biologique

- Étant donné que les PBU ne sont pas toujours identiques aux produits innovants et pourraient avoir des résultats cliniques très différents pour les patients, les médecins et autres professionnels de la santé associés doivent être en mesure de distinguer les PBU en fonction de leurs noms.
- L'attribution d'un nom unique facilitera la prescription et la distribution précises des PBU et étayera les efforts du gouvernement en matière de surveillance des manifestations indésirables.
- Sans noms distincts, les PBU pourraient prêter à confusion chez les patients, médecins et pharmaciens et entraîner un risque de substitution du mauvais produit par inadvertance.

Recommandation : Que l'on attribue à chaque PBU un nom unique et distinct en vertu du programme de dénominations communes internationales (DCI) de l'Organisation mondiale de la santé et qui ne porte pas à confusion.

g. La notion de coût ne doit pas prévaloir sur les notions d'innocuité et d'efficacité

- Le coût de production d'un PBU est nettement en dessous de celui du médicament biologique auquel il est similaire.
- S'assurer que les patients disposent d'un choix peut s'avérer problématique dans le cas de patients qui doivent compter uniquement sur les médicaments biologiques remboursés par leur régime public. Les médecins prescripteurs peuvent être encouragés ou contraints de prescrire un PBU moins coûteux, compromettant ainsi potentiellement le choix du patient, les résultats et l'innocuité.

Recommandation : Que les PBU ne disposent pas d'un statut préférentiel dans la liste des médicaments remboursables par les régimes provinciaux si ce statut est octroyé au détriment de la sécurité du patient, d'une efficacité démontrée du produit et de l'exercice du choix du médecin et du patient.

h. Application rigoureuse de la surveillance après la mise en marché

- Le nom unique d'un PBU assure sa traçabilité.
- Un registre, similaire ou intégré à ceux utilisés actuellement, sera nécessaire pour assurer une surveillance à long terme de chaque PBU.

Recommandation : Que la surveillance des PBU respecte les mêmes normes rigoureuses utilisées pour les médicaments biologiques d'origine.

Depuis mai 2010, il y a eu du mouvement dans le classement pour six juridictions :

Le statut de l'Ontario a remonté de moyen à bon :

- En 2010, la province remboursait 5 des 7 médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la PR
- En 2012, le remboursement s'est étendu aux 8 médicaments biologiques disponibles
- En dépit de progrès considérables récemment en cette matière, il existe encore des délais pour accéder en temps opportun aux médicaments biologiques
- La province a également imposé des critères trop restrictifs et onéreux pour le remboursement d'un des produits remboursé

Classement du remboursement des médicaments biologiques	Province ou Territoire	Remarques détaillées
Bon	C.-B. Ont.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autorisation spéciale de remboursement pour les 8 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 et aucun critère influençant l'ordre de prescription des médicaments). ■ Délais d'attente les plus courts avant le traitement des demandes d'autorisations spéciales 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. Sask. Qc N.-B. N.-É. T.-N. SSNA Nt T.N.-O.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autorisation spéciale de remboursement pour 7 des 8 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'autorisations spéciales de remboursement. ■ Obligation de présenter les demandes de renouvellement de l'autorisation spéciale de remboursement avant l'échéance d'une année complète depuis le début de couverture. ■ Aucun mécanisme d'appel transparent en place en cas de refus d'autorisation spéciale de remboursement.
Faible	Man. Î.-P.-É. Yn	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autorisation spéciale de remboursement pour 6 ou moins de 6 des 8 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'autorisations spéciales de remboursement. ■ Obligation de présenter les demandes de renouvellement de l'autorisation spéciale de remboursement avant l'échéance d'une année complète depuis de début de couverture. ■ Aucun mécanisme d'appel transparent en place en cas de refus d'autorisation spéciale de remboursement.

Le statut de la Saskatchewan est descendu de bon à moyen :

- En 2010, la province remboursait 5 des 7 médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la PR
- En 2012, elle en rembourse 7 sur 8

Le statut de Terre-Neuve, du Nunavut, des Territoires du Nord-Ouest et du programme SSNA est passé de faible à moyen :

- En 2010, les quatre régimes publics remboursaient 4 des 7 médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la PR
- En 2012, ils remboursent 7 des 8 disponibles

NOTE : La question de transparence reste un élément préoccupant, pour tous les régimes publics. Par exemple, aucun régime ne publie de renseignements concernant la rapidité d'accès d'un médicament biologique utilisé pour le traitement de la PR. Cette information, de même que sa mise à jour régulière et en temps opportun, devrait être disponible pour tous les patients et les médecins.

9. Résumé

Tel qu'indiqué en 2010, 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 tumorale. Il existe des lignes directrices bien décrites en matière de traitement de la PR qui sont fondées sur des données probantes.¹³

Au cours des deux dernières années, certaines juridictions canadiennes ont amélioré l'accès aux médicaments biologiques dans le traitement de la PR. Et en ce sens, il s'agit d'évolution positive. Cependant, les défis restent nombreux. L'inégalité d'accès pour le patient partout au pays demeure une caractéristique regrettable accolée à ces médicaments, en plus des délais et obstacles que posent certains régimes publics. Aucune province ou territoire n'a cherché à imiter la Colombie-Britannique qui accueille les commentaires d'experts lors de l'examen des demandes d'inscription, sollicite de manière officielle les commentaires de patients et d'aidants dans le cadre du processus d'examen des médicaments biologiques et s'assure d'un processus cohérent et transparent des décisions de remboursement.

L'émergence des produits biologiques ultérieurs pose un défi supplémentaire en matière d'accès équitable aux médicaments utilisés dans le traitement de la PR. Dans la mesure où chaque régime public aura le dernier mot quand à l'interchangeabilité, il sera important de s'assurer, avec autant de détermination, que les médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la PR soient subventionnés de façon équitable et appropriée.

Encore une fois, nous accueillons favorablement l'ajout d'options qui donnent accès à tous les médicaments biologiques aux patients atteints de PR et à leurs médecins partout au Canada.

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;34:1241-1247.
- 4 **Sokka T, Abelson B, Pincus T.** Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:S35-S61.
- 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;64:52-55.
- 6a **Van Der kooij et al.** *Ann Rheum Disease.* 2009 68 914-21. Treating early, especially treating to a defined target is much more likely to achieve remission than prior approaches.
- 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;31:1532-1537.
- 7a **B Haraovi H El-Gabalawy M Khareshi.** 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;33:2398-2408.
- 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, 787-796.
- 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;46:1140-1147.
- 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;59:762-784.
- 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;343:1586-1593.
- 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;54:1063-1074.
- 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;32:1232-1242.
- 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;50:3432-3443.

- 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;65:1478-1483.
- 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;340:253-259.
- 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;363:675-681.
- 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;354:1932-1939.
- 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;62:1168-1177.
- 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;50:1400-1411.
- 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;58:964-975.
- 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;58:3319-3329.
- 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;350:2572-2581.
- 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;343:1594-1602.
- 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;58:2968-2980.
- 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;30:2563-2571.
- 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;144:865-876.
- 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;52:2263-2271.

- 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;67:1084-1089.
- 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;67:1516-1523.
- 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;54:2793-2806.
- 37 **Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-1123.
- 38 **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.
- 39 **Schiff M, Keiserman M, Codding 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;67:1096-1103.
- 40 **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;371:987-997.
- 41 **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;66:1162-1167.
- 42 **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;68:216-221.
- 43 **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;35:394-397.
- 44 **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.
- 45 **Breedveld FC, Emery P, Keystone E et al.** Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:149-155.
- 46 **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;45:1505-1513.
- 47 **Westhovens R; Robles M, Xincenes A C, 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, 1870-1877
- 48 **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;58:953-963.
- 49 **Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, Murphy FT, Zhou Y, Hsia EC, Doyle MK.** *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1671-9.
- 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;36:736-742.

- 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;67:547-554.
- 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;59:785-793.
- 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;66:893-899.
- 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;66:228-234.
- 55 **Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC et al.** Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol.* 2006;33:854-861.
- 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;67:182-188.
- 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;54:1075-1086.
- 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;295:2275-2285.
- 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;50:1412-1419.
- 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;56:3928-3939.
- 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;52:3381-3390.
- 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 **Colbert RA, Cronstein BN.** Biosimilars: the debate continues. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2848-2850.
- 64 **Mullard A.** Hearing shines spotlight on biosimilar controversies. *Nature Rev (Drug Discovery).* 2010;9:905-906.
- 65 **Sekhon BS, Saluja V.** Biosimilars: an overview. *Biosimilars.* 2011;1:1-11.
- 66 **Kogan LA.** Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Physicians India.* 2011;59 suppl:44-47.
- 67 **Joshi SR.** The US biologics price competition and Innovation Act of 2009 triggers public debate, regulatory/policy risks and international trade concerns. *Global Trade Customs J.* 2011;6:1-34.
- 68 **Gu N, Yi S, Kim T-E, Shin S-G, Jang I-J, Yu K-S.** Comparative pharmacokinetics and tolerability of branded etanercept (25 mg) and its biosimilar (25 mg): a randomized, open-label, single-dose, two-sequence cross-over study in healthy Korean male volunteers. *Clin Therapeutics.* 2011;33:2029-2037.
- 69 **Jelkmann W.** Biosimilar erythropoietins and other follow-on biologics: update on the European experience. *Am J Haematol.* 2010;85:771-780.



1228 Hamilton Street, Bureau 200 A
Vancouver, C.-B. V6B 6L2
t: 604.974.1366

© ACE Planning & Consulting Inc. 2012