



# MÉDICATION EN 2019

*Quoi de neuf?*

Dre Isabelle Fortin  
Rhumatologue  
CREQ/CISSS BSL

# LES CATÉGORIES DE MÉDICAMENTS

## Familles de traitement

- Analgésiques

- Anti-inflammatoire

- ARMM

- Agent biologiques

- Thérapie ciblée

## Exemples

Acétaminophène, tylenol, tramadol

Naproxen, diclofenac, celecoxib, ibuprofen, prednisone

Methotrexate, hydroxychloroquine,

Etanercept, adalimumab

Tofacitinib, Baricitinib

ARMM : AntiRhumatismaux Modificateur de la Maladie

# DIFFÉRENTES FORMULATIONS

Comprimés (PO)



Intraveineuse(IV)



Injection sous-cutané (SC)



# FORMULATIONS

Intra-articulaire



Patch

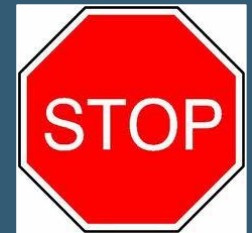


# TRAITEMENT

Objectifs du traitement

# OBJECTIFS DU TRAITEMENT

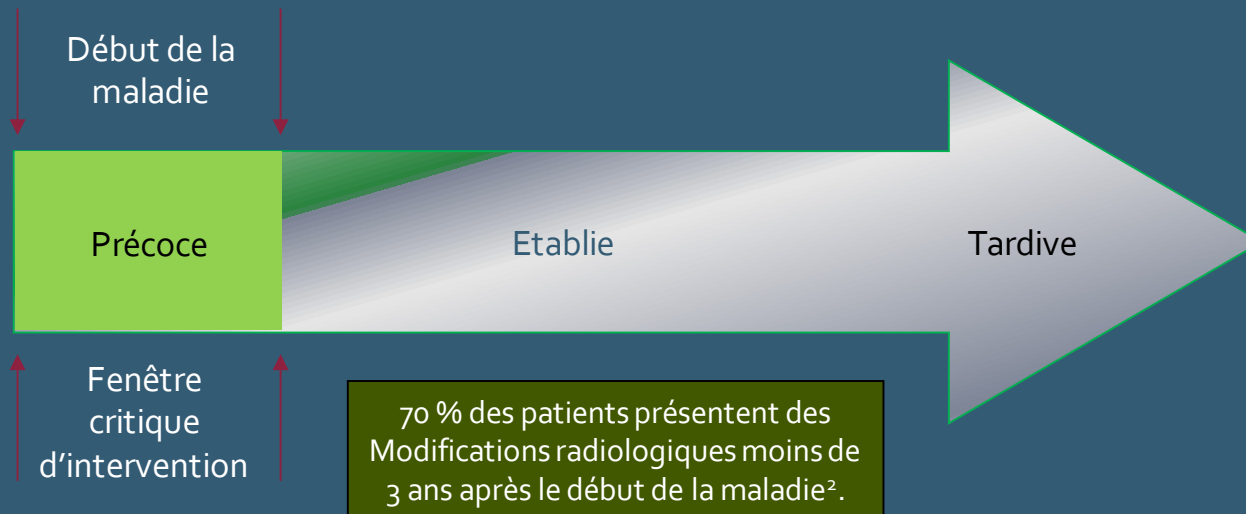
- Obtenir une rémission
- Maîtriser l'activité de la maladie
- Calmer la douleur
- Freiner et ralentir les lésions articulaires
- Maintenir la capacité fonctionnelle et maximiser la qualité de vie.
- Augmenter la survie



# RECOMMANDATIONS DE L'ACR : TRAITEMENT PRÉCOCE ET ÉNERGIQUE DE LA PR

Pour traiter la PR avec succès en vue de limiter l'atteinte articulaire et l'amoindrissement de la capacité fonctionnelle, il faut diagnostiquer la maladie au stade précoce et instaurer un traitement au moment opportun par un ARAL.

Le but du traitement est de stopper l'évolution de la maladie et d'obtenir une rémission<sup>1</sup>.



1. ACR Subcommittee on RA Guidelines: *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):328-46.

2. van der Heijde DM: *Br J Rheumatol* 1995; 34(Suppl 2):74-8.

# LES RISQUES DE L'ARRÊT D'UN TRAITEMENT

⇒ Interrompre un traitement brutalement comporte des risques importants.

Voici les risques si vous arrêtez votre médication sans avertir votre médecin.

- **ARAL classiques:** douleur, progression de la maladie, crise d'arthrite
- **Prednisone:** insuffisance surrénalienne, chute de pression, la mort. Sans oublier le retour de la maladie.
- **Agents biologiques:** douleur, progression de la maladie, crise d'arthrite



# OBSTACLES AU TRAITEMENT

## Manque de motivation

- Je ne vois pas l'utilité de prendre ce médicament
- L'arthrite ne se guérit pas
- Je ne peux rien faire pour améliorer ma situation

## Manque de connaissance

- L'arthrite c'est pas dangereux
- Les médicaments sont plus dangereux que la maladie
- Les médicaments mettent mon système immunitaire à terre
- Les médicaments donnent le cancer

# ADHÉRENCE AU TRAITEMENT

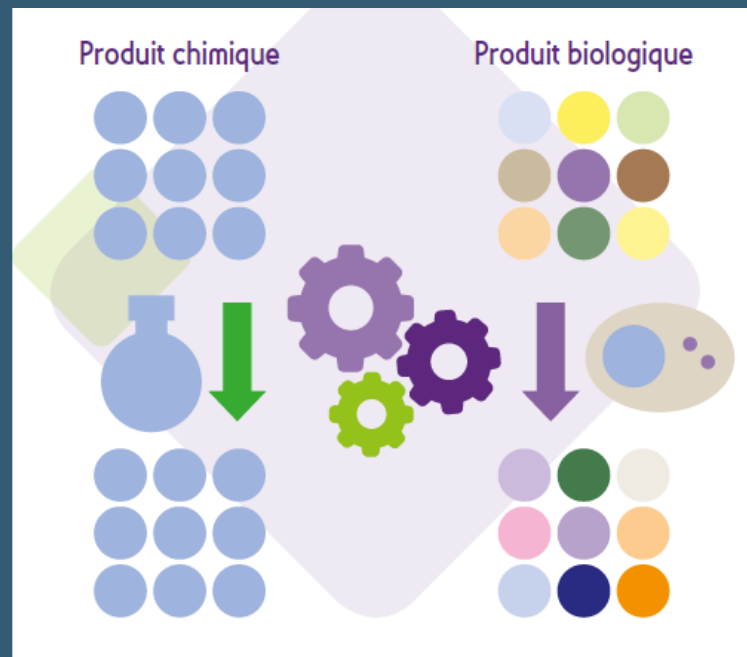
Il y a 3 ingrédients essentiels qui composent une bonne adhérence :

- Remplir la prescription de votre médecin et commencer à prendre le médicament immédiatement
- Prendre le médicament exactement comme votre médecin l'a prescrit (p. ex., tous les jours le matin avant de prendre le petit déjeuner)
- Continuer à prendre vos médicaments exactement comme prescrit au cours des mois et des années à venir

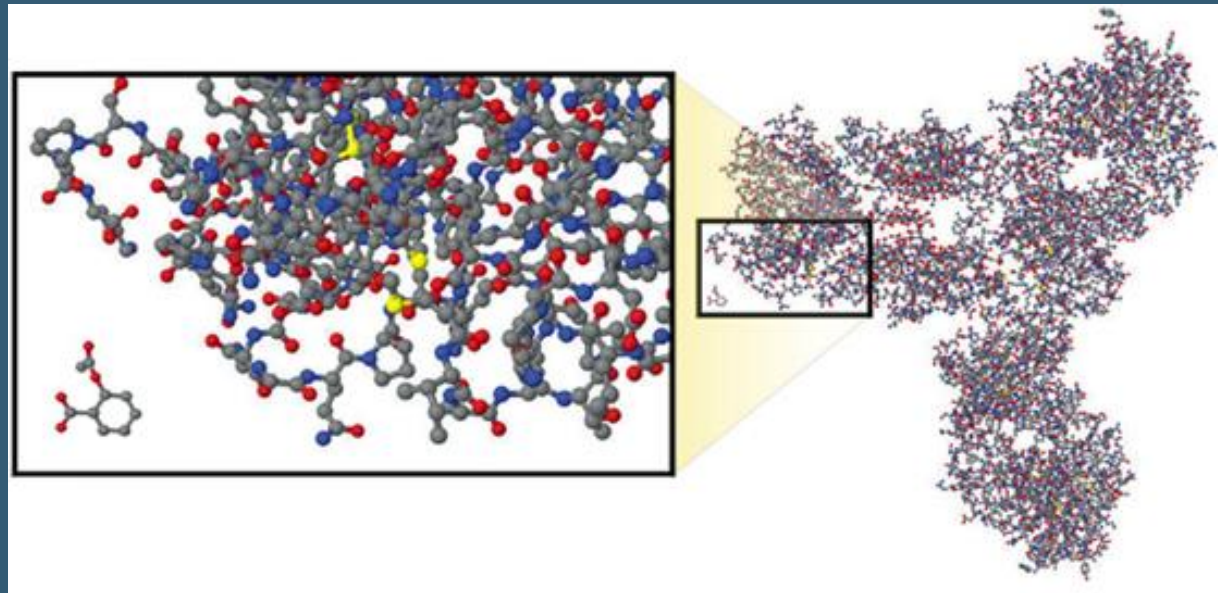
# CHIMIQUE? BIOLOGIQUE?

Naturel?

# CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE?!?



# ARMM VS AGENT BIOLOGIQUE



# CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE?

## Médicament chimique

- Produit par synthèse chimique
- Petite taille
- Structure bien définie
- En grande partie indépendant du procédé de fabrication
- Caractérisé totalement
- Stable
- Plupart du temps non immunogène

## Médicament biologique

- Produit par des cultures de cellules vivantes
- Taille importante
- Structure complexe
- Fortement dépendant du procédé de fabrication
- Impossible de caractériser totalement
- Instable
- Immunogène

# MÉDICAMENTS POUR TRAITER L'ARTHRITE



Prednisone 5mg



Methotrexate 2.5mg



Methotrexate 10mg



Apo-folic 5mg



Pms sulfasalazine ec-500mg



Apo-hydroxychloroquine 200mg



Leflunomide 20mg



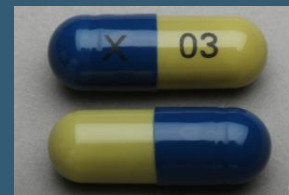
Xeljanz 5mg



Celecoxib 200mg



Apo-naproxen 500mg



Duloxetine 60mg



Apo-amitriptyline 10mg

# ARMM: AGENTS ANTIRHUMATISMAUX MODIFICATEURS DE LA MALADIE

Nom (commercial)	Posologie (dose)	Indication
Methotrexate (MTX, metoject)	7,5-25mg PO par semaine	PAR, APs
Hydroxychloroquine, Choroquine(Plaquenil, Aralen)	200 à 400 par jour	PAR
Leflunomide (Arava)	10-20 mg par jour	PAR, APs
Sulfasalazine (Salazopyrin)	500 mg BID à 1g TID	PAR, APs

PAR: Polyarthrite Rhumatoïde

APs: Arthrite Psoriasique

SPA: Spondylite Ankylosante

BID: 2 fois par jour

TID: 3 fois par jour

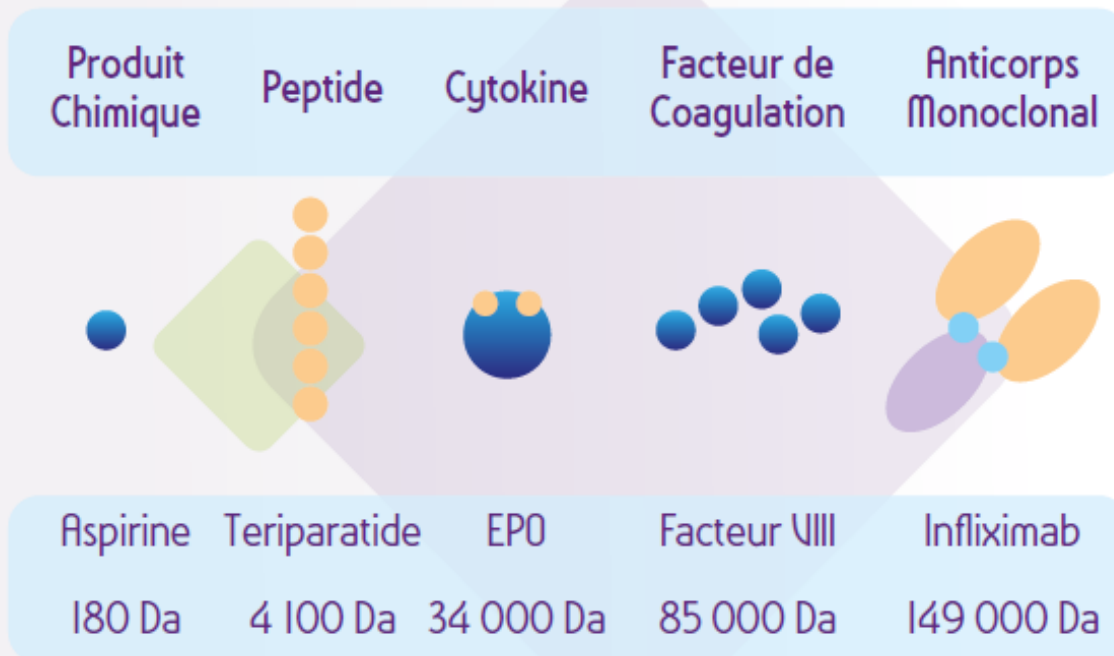


# AGENTS BIOLOGIQUES: EXEMPLES

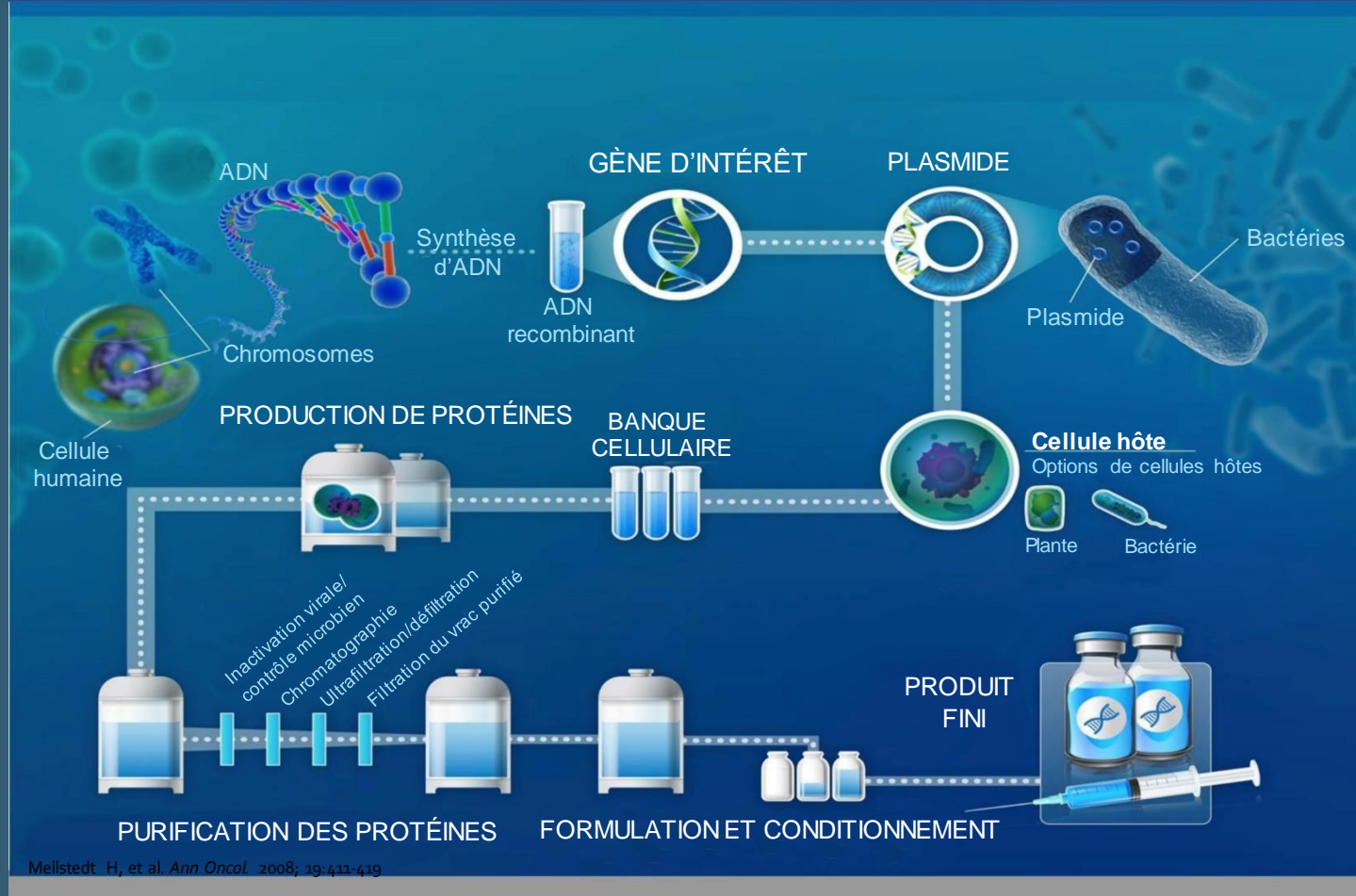
- Insuline (1978)
- Cytokines, ex.: G-CSF (Neupogen)
- Anticorps monoclonaux, ex.: anti-TNF (etanercept)
- Antiocagulants, ex.: héparine
- Tériparatide (Forteo)
- Vaccins

# AGENTS BIOLOGIQUES: EXEMPLES

Figure 2: les substances biologiques sont des molécules complexes tant par leur taille que leur conformation spatiale et leur formule chimique



# Fabrication des médicaments biologiques



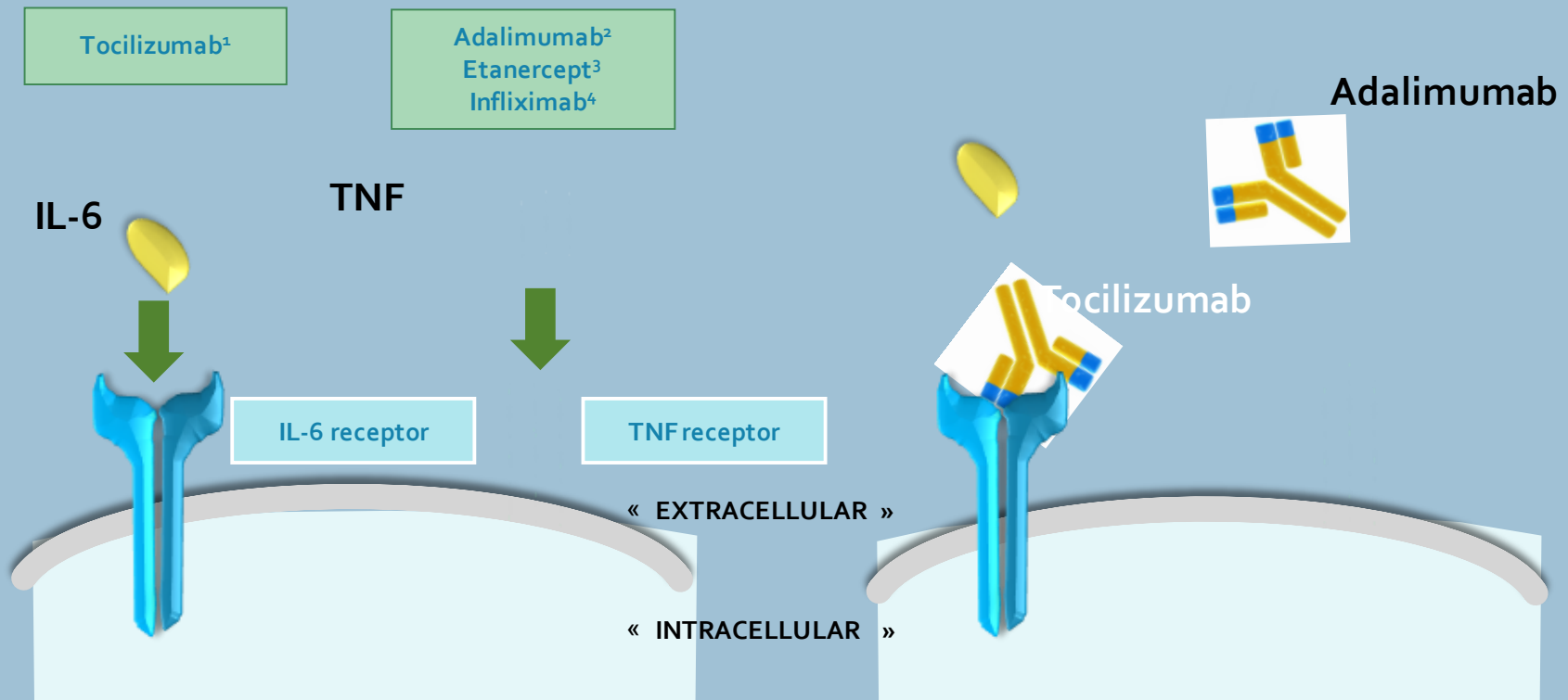
# AGENTS BIOLOGIQUES: ANTI-TNF

Agent Biologique	Nom (administration)	Indication
Adalimumab	Humira (SC)	PAR, SpA, APs
Certozilumab	Cimzia(SC)	PAR, SpA, APs
Eterncept	Enbrel(SC)	PAR, SpA, APs
Golimumab	Simponi(SC,IV)	PAR, SpA, APs
Infliximab	Remicade(IV)	PAR, SpA, APs

# AGENTS BIOLOGIQUES

Agent Biologique	Nom (administration)	Indication
Abatacept	Orencia(SC,IV)	PAR, APs
ixékizumab	Taltz(SC)	APs
Rituximab	Rituxan(IV)	PAR, VASCULITES
Sarilumab	Kevzara(SC)	PAR
Secukinumab	Cosentyx(SC)	SpA, APs
Tocilizumab	Actemra(SC,IV)	PAR, artérite temporale
Ustekinumab	Stelara(SC)	APs

# BIOLOGIC DMARDS TARGET SINGLE CYTOKINES IN THE EXTRACELLULAR SPACE



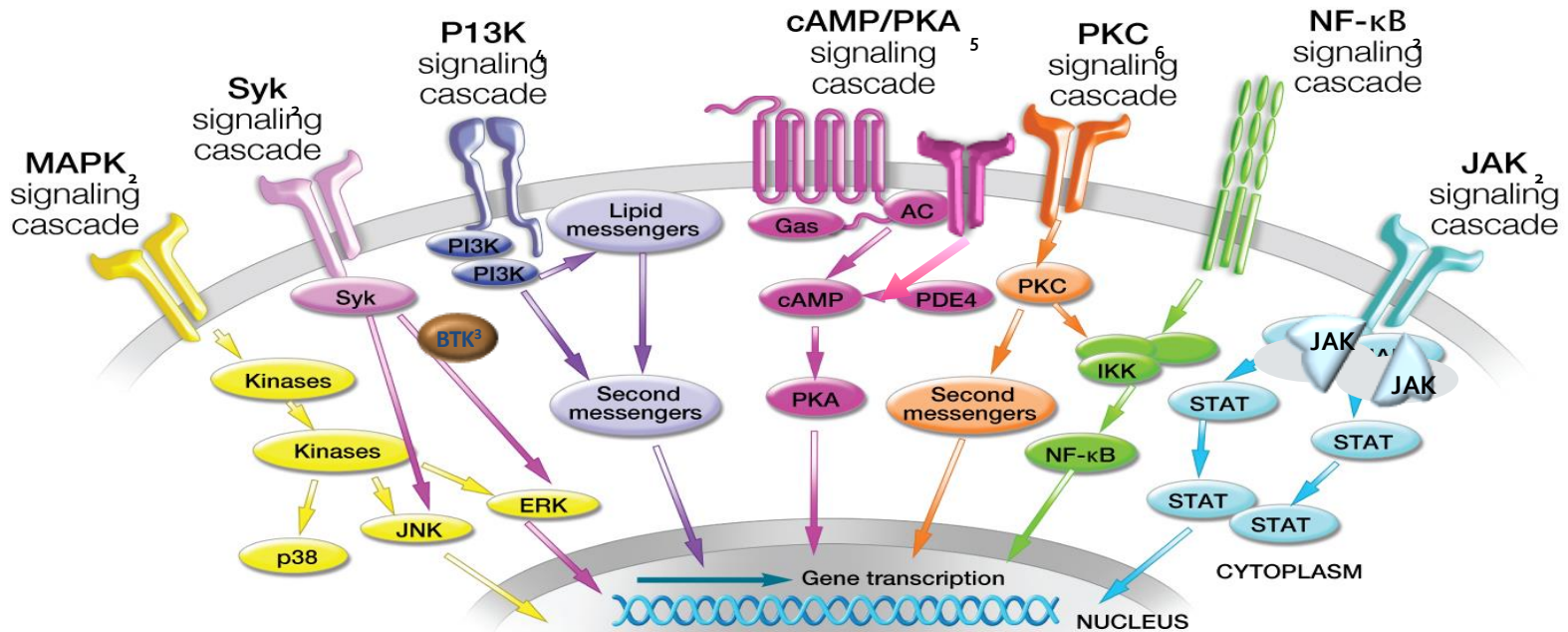
"Pfizer confidential and proprietary information – Prepared in response to an unsolicited request – Not for further distribution"

IL=interleukin; TNF=tumor necrosis factor.

1. Actemra® (tocilizumab). Prescribing Information. Genentech, Inc. 2011; 2. Humira® (adalimumab). Prescribing Information. Abbott Laboratories. 2011; 3 Enbrel® (etanercept). Prescribing Information. Immunex. 2011; 4. Remicade® (infliximab). Prescribing Information. Janssen Biotech, Inc. 2011;

# CYTOKINES SIGNAL THROUGH DIFFERENT INTRACELLULAR PATHWAYS

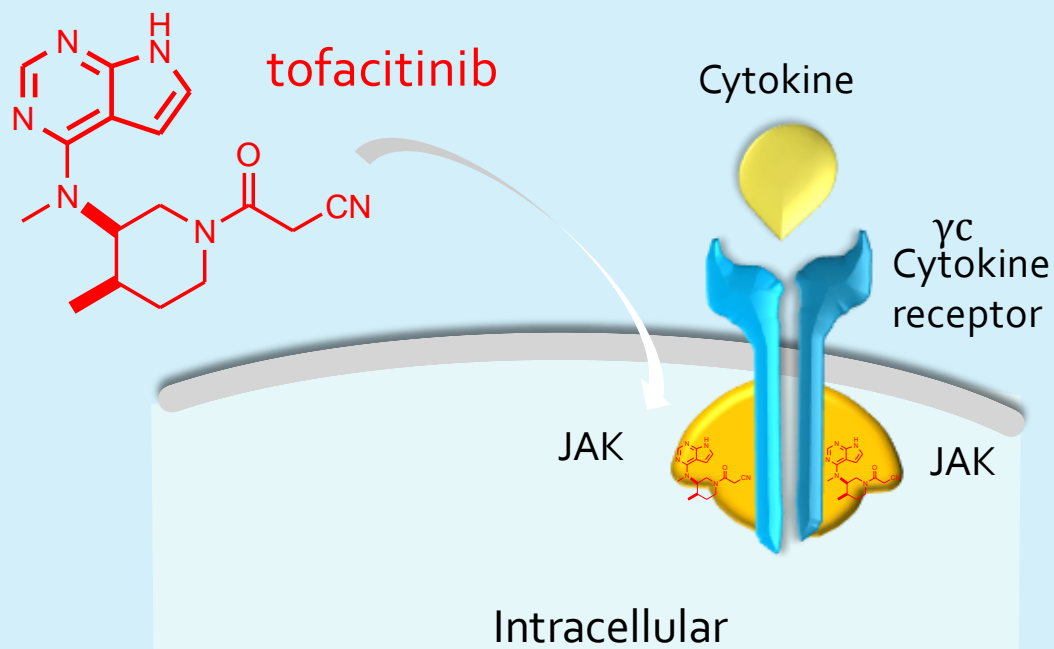
Many cytokine receptors lack intrinsic kinase activity, instead relying on associated tyrosine kinases, such as JAKs, to transmit signals from the extracellular environment to the nucleus<sup>1</sup>



"Pfizer confidential and proprietary information – Prepared in response to an unsolicited request – Not for further distribution"

1. O'Sullivan LA, et al. *Molec Immunol.* 2007;44:2497-2506; 2. Mavers M, et al. *Curr Rheum Rep.* 2009;11(5):378-385; 3. Qiu Y et al. *Oncogene.* 2000;19:5651-5661; 4. Rommel C, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:191-201; 5. Taskén K, et al. *Physiol Rev.* 2004;84(1):137-167; 6. Baier G, et al. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):262-267.

# TOFACITINIB IS A NOVEL INHIBITOR OF JAKS



JAK=Janus kinase.

Shuai K, Liu B. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-911; Flanagan ME et al, *J Med Chem* 2010; 53:8468-8484

"Pfizer confidential and proprietary information – Prepared in response to an unsolicited request – Not for further distribution"



# THÉRAPIES CIBLÉES

Nom (commercial)	Dose	Indication
Apremilast (Otezla)	30 mg BID	APs
Baricitinib ( Olumiant)	2mg par jour	PAR
Tofacitinib (Xeljanz)	5 mg BID	PAR,APs

# AGENTS BIOSIMILAIRES OU PRODUITS BIOLOGIQUES ULTÉRIEURS

Agent biologique	Agent de Référence	Biosimilaire
Etanercept	Enbrel	Brenzys, Erelzi
Infliximab	Remicade	Inflectra, Renflexis
Adalimumab	Humira	A venir

# LES BIOSIMILAIRES

Versus les génériques

# DÉFINITIONS

- Drogue innovante= nouveaux médicaments de marque déposée
- Exemples: apo-celecoxib est un générique de celebrex, teva-alendronate est un générique de fosamax
- Médicament générique: copie d'un médicament de marque déposée qui est l'équivalent sur le plan pharmaceutique
  - Ingrédients médicinaux identiques
  - Dans la même quantité
  - Dans une forme posologique comparable
  - Peut contenir des médicaments non médicinaux différents

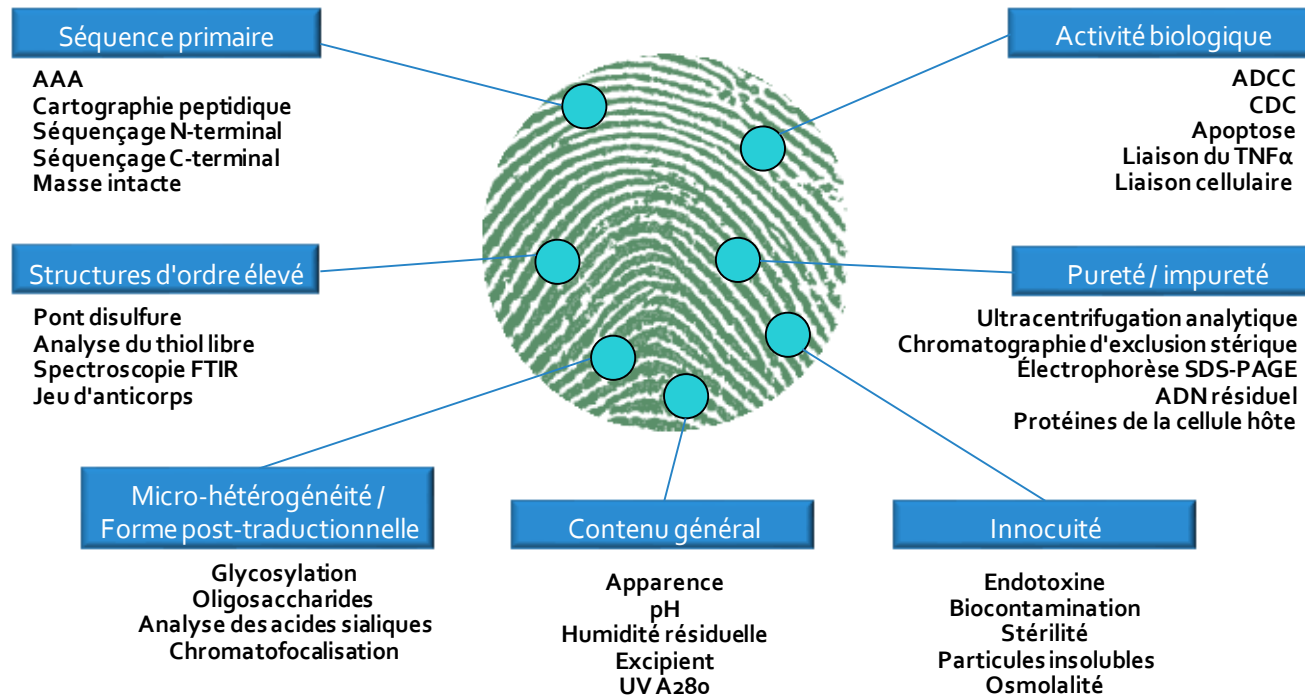
# DÉFINITIONS

- Agent biologique: Les produits biologiques sont dérivés de l'activité métabolique d'organismes vivants
- Structure complexe
- Médicament biologique de référence: Médicament biologique autorisé après l'examen d'un ensemble de données cliniques, non cliniques et sur la qualité auquel un médicament biosimilaire est comparé
- Médicament biologique biosimilaire: Médicament biologique pour lequel on a obtenu une autorisation de mise en marché suite à une version déjà autorisée au Canada

# LIGNES DIRECTRICES DE SANTÉ CANADA POUR L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES BIOSMILAIRES

- Détermination de la similarité: Les deux produits sont SIMILAIRES et non identiques
  - La différence ne devrait avoir aucun effet négatif
  - Les données cliniques sur l'agent biologique de référence s'appliquent également au biosimilaire

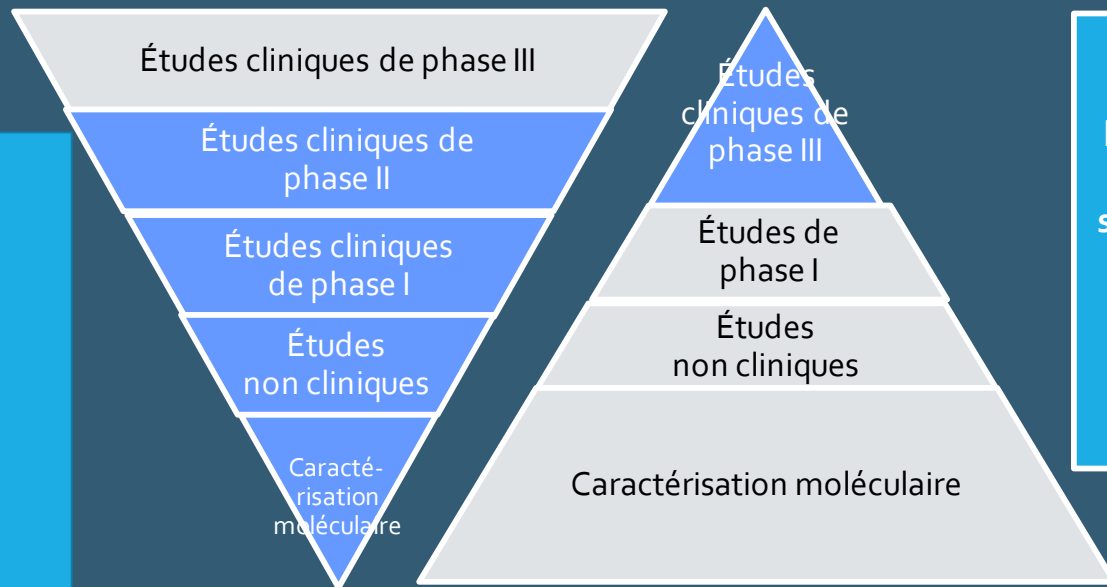
# UNE BATTERIE DE TESTS A CONFIRMÉ UN DEGRÉ ÉLEVÉ DE SIMILARITÉ EN CE QUI CONCERNE LA QUALITÉ



Globalement, des centaines de tests  
Sont réalisés

# MISE AU POINT DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES : QUANTITÉ DE PROBANTES EXIGÉES POUR L'HOMOLOGATION

La mise au point des nouveaux médicaments est axée sur la démonstration de leur efficacité clinique pour traiter la maladie visée.



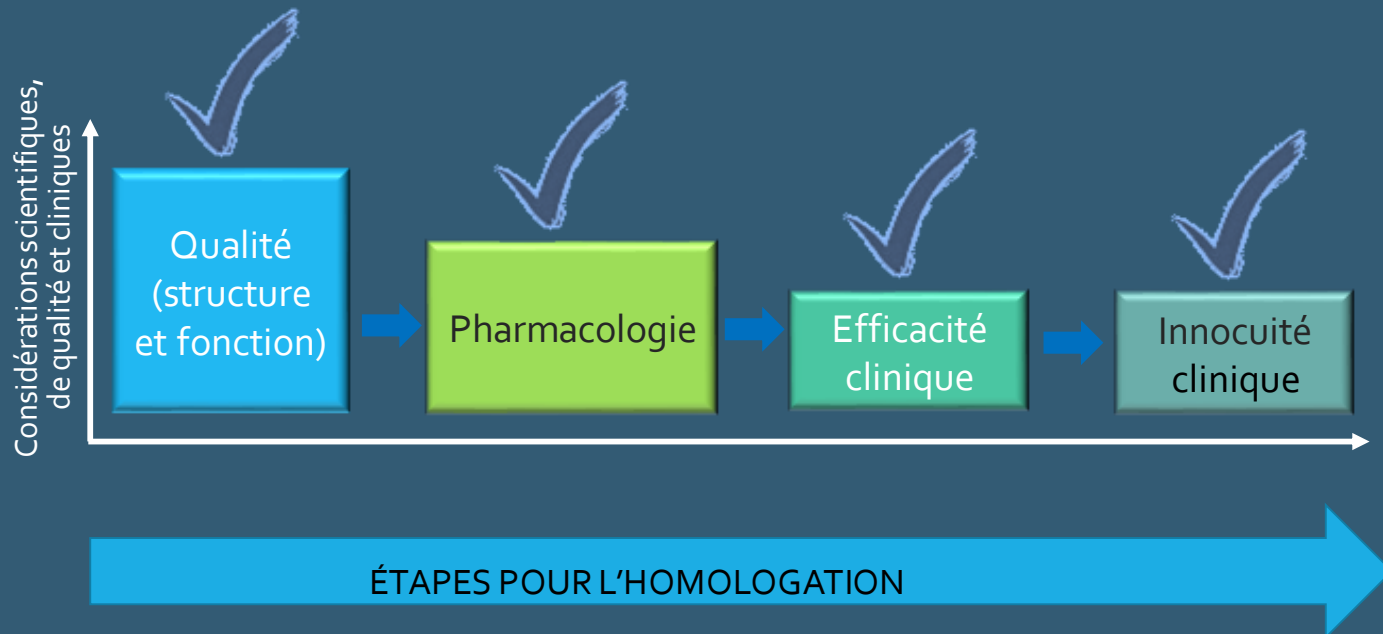
La mise au point des médicaments biosimilaires est axée sur la démonstration de la similarité au médicament biologique de référence, ce qui justifie un plus petit nombre d'études non cliniques et cliniques.

Adapté de : Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs. Disponible à l'adresse suivante : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/bietherap/applic-demande/guid/es/s eb-nbu/s eb-nbu\\_2010\\_fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/bietherap/applic-demande/guid/es/s eb-nbu/s eb-nbu_2010_fra.php) ; Adapté de : <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405382.htm>, consulté en février 2016.

La quantité de travail nécessaire pour mettre au point un médicament biosimilaire dépend des exigences réglementaires.



# MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES : ÉVALUATION PAR ÉTAPES DE LA TOTALITÉ DES DONNÉES PROBANTES



# DIRECTIVES DE SANTÉ CANADA CONCERNANT L'EXTRAPOLATION

*« Une justification scientifique détaillée qui traite adéquatement des avantages et des risques de cette proposition doit être fournie afin d'appuyer adéquatement l'extrapolation des données. »*

L'extrapolation devrait être justifiée en se fondant sur :

**Mécanisme d'action**

**Mécanisme physiopathologique**

**Profil d'innocuité des affections et/ou populations respectives**

**Expériences cliniques liées au médicament biologique de référence**

L'extrapolation de l'indication est possible en fonction de la preuve démontrant la comparabilité globale

# ÉCONOMIES POTENTIELLES POUR LES RÉGIMES D'ASSURANCE-MÉDICAMENTS AU CANADA

INFLECTRA<sup>MC</sup>

650,00 \$

vs

REMICADE<sup>MC</sup>

987,60 \$

Prix payé par le régime public en Ontario

DIMINUTION DE

34 %

239,1 millions de \$  
VENTES\*  
de REMICADE<sup>MC</sup>  
(2014)



81,3 millions de \$  
En réduction de coûts

[ÉCONOMIES DE **9 MILLIONS DE \$**  
DE QUOTE-PART\*\* POUR LES PATIENTS]

\*Comprend toutes les ventes de REMICADE<sup>MC</sup> au Canada pour le traitement de la PR et la SA.

\*\*D'après une quote-part de 20 % pour les patients assurés par un régime privé.

PR : polyarthrite rhumatoïde; SA : spondylarthrite ankylosante.

650 \$ et 987,60 \$ sont les prix courants des fabricants par fiole.

Les économies projetées sont seulement une estimation. Puisque les économies projetées sont basées sur les prix payés par le régime public en Ontario, les économies réelles peuvent varier selon le prix des médicaments dans les autres provinces et territoires.

# IMPACT DU BIOSIMILAIRE POUR LE PATIENT

- Le patient ne perçoit pas de différence
  - Dose, voie administration, fréquence sont les mêmes
- L'efficacité est similaire
- La tolérance est similaire
- Le suivi est le même

# INTERCHANGEABILITÉ

- A considérer et discuter avec le patient si les conditions suivantes sont remplies:
  - Le patient doit être informé
  - Le patient doit donner son accord
- Besoin de surveillance clinique
- Traçabilité sur le produit assurée
- Elle n'est pas obligatoire au Québec (INESSS)

# NOUVEAUX TRAITEMENTS

# METHOTREXATE



Efficacité supérieure en SC  
Moins d'effets secondaires

# TALTZ



Traitement de l'arthrite psoriasique



# COSENTYX



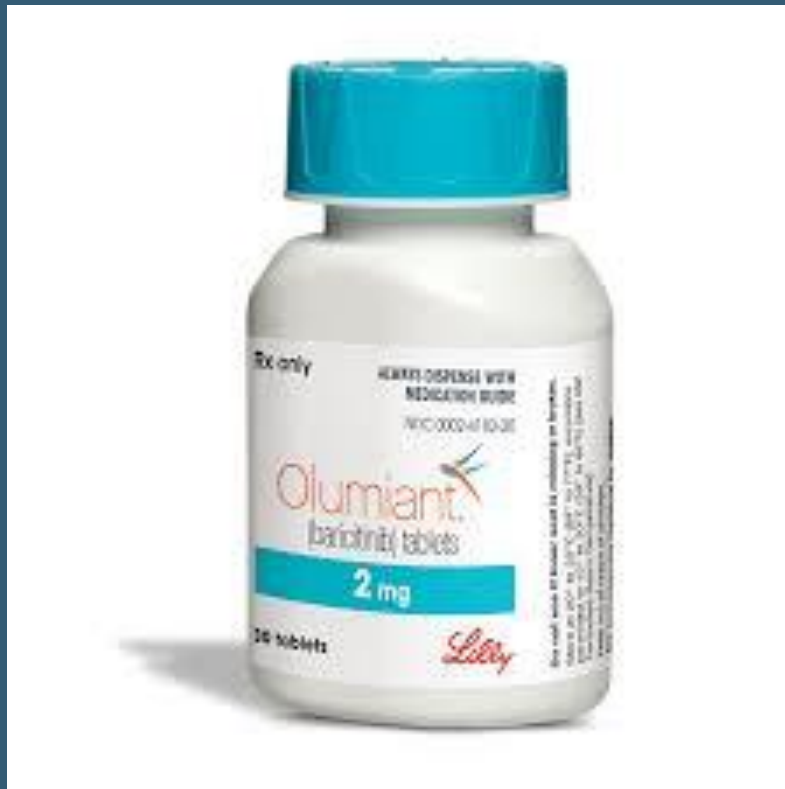
Traitement de l'arthrite  
psoriasique

# KEVZARA



Traitement de la PAR

# INHIBITEURS DU JAK



Traitement de la PAR



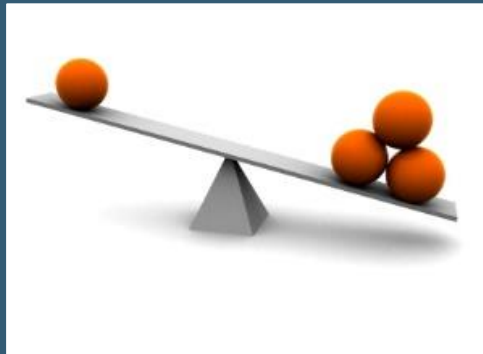
# NOUVELLE APPROCHE

Adhérence

# LA MÉDICATION ET SES EFFETS

## Effets négatifs

- Effets secondaires
- Manque d'efficacité
- Affecte l'estime de soi
- Complique la vie quotidienne



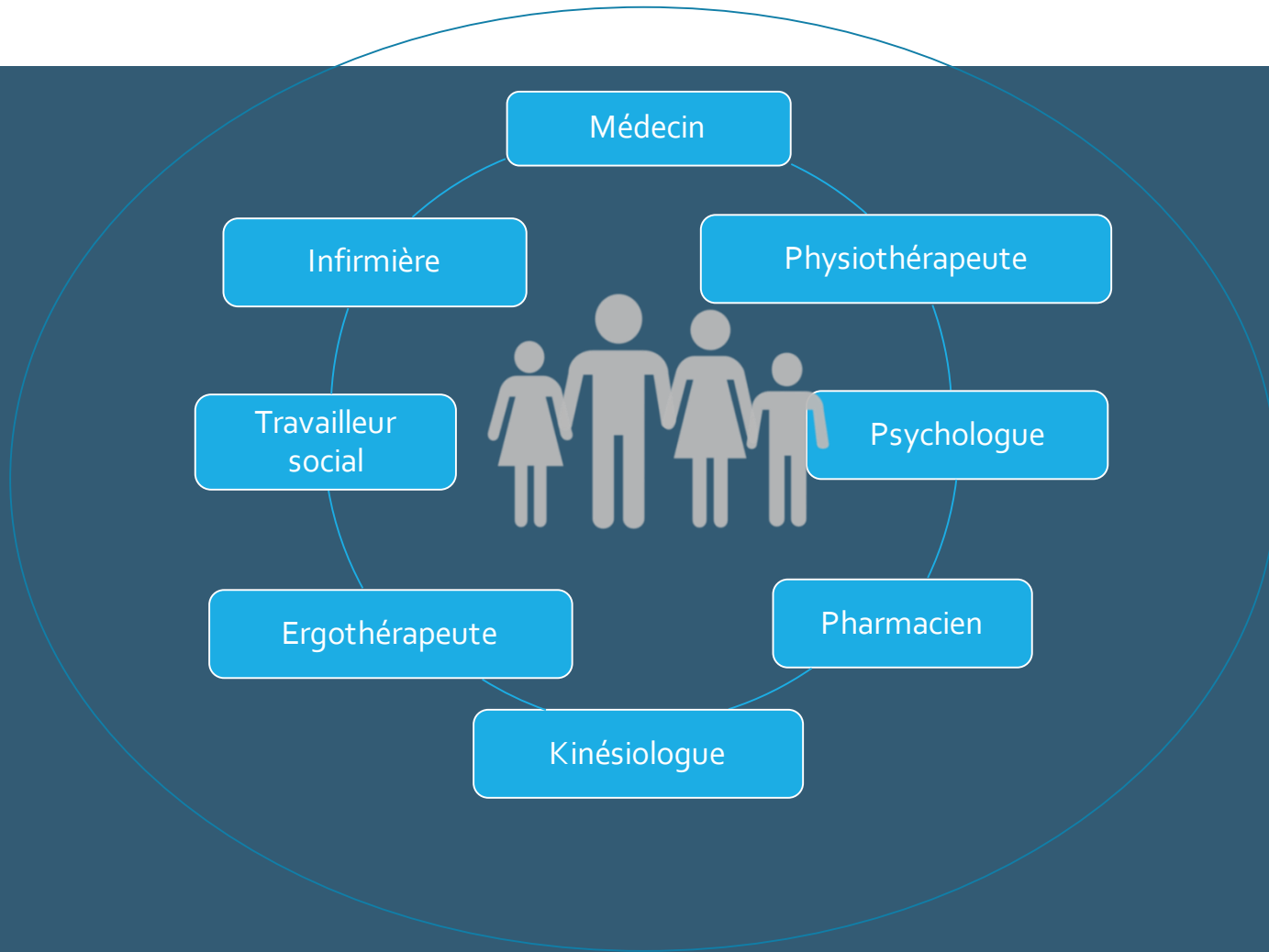
## Effets positifs

- Diminution de la douleur
- Retarder la progression de la maladie
- Améliorer et maintenir la fonction
- Augmenter la qualité de vie
- Augmente la survie

# RÉSULTATS ATTENDUS DU TRAITEMENT

- Soulagement de la douleur : 70%
- Élimination de l'inflammation
- Prévention des lésions articulaires : 95%
- Rétablissement de la fonction articulaire normale
- Préservation de la qualité de vie
- Maintien de l'emploi: 60%
- Rémission: 20%
- Diminution de la mortalité

# LE PATIENT (ET SA FAMILLE) AU CŒUR DE L'INTERDISCIPLINARITÉ



# UN PATIENT EXPERT?

- *Le patient expert désigne celui qui, atteint d'une maladie chronique, a développé au fil du temps une connaissance fine de sa maladie et a appris à vivre avec. Le patient expert est avant tout acteur de sa propre santé, mais il peut aussi intervenir en tant que personne ressource pour les autres (Grimaldi, 2010)*
- *Patient partenaire ou Patient ressource*
- Complémentarité entre expertise scientifique et expertise profane (savoir scientifique, savoir professionnel et savoir expérientiel)



# LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

# APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

- Autogestion par le patient
- Ergothérapie, ergonomie
- Pharmacothérapie
- Psychothérapie
- Physiothérapie
- Traitements locaux
- Thérapies complémentaires
  - Acupuncture, chiropractie, massage, etc..



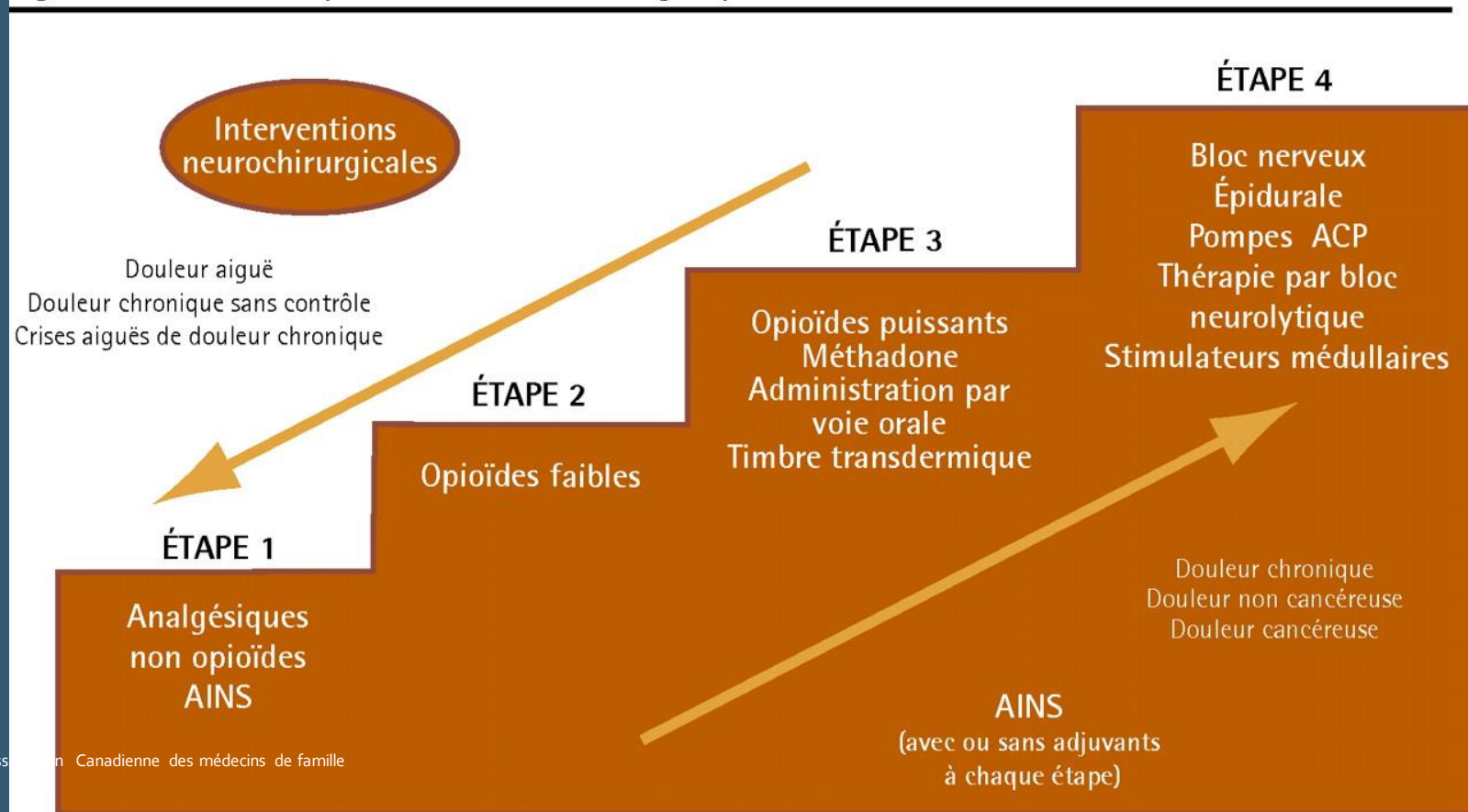
# TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES



Classe de médicament	Sous-classes	Exemples
Analgésiques	Action central	Acetaminophène, Tylenol, Atasol
	Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)	Advil, Aleve, Naprosyn, Celecoxib
Analgésiques opiacés	Typiques	Morphine, Statex, oxycodone, Fentanyl
	Atypiques	Tramadol, Tapentadol
Antidépresseurs	Tricyclique ISRS	Elavil, Aventyl, Tofranil Cymbalta, Duloxetine
Anticonvulsivants	Nouvelle génération Traditionnels	Neurontin, Gabapentin, pregabalin Epival, Tegretol, Topamax
Cannaboides	Synthétique Non-Synthétiques	Cesamet, nabilone Cannabis médical

# LES OPIACÉS SONT PEU EFFICACES POUR LA DCNC

Figure 2. Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique



Association Canadienne des médecins de famille

AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, ACP – analgésiques contrôlés par le patient

# LES MÉDICAMENTS CONTRE L'ARTHRITE

- <https://www.youtube.com/watch?v=XuFhyrDJRnU>

