

## Leçon 2 : Médicaments novateurs « par classe »

Dans la leçon 1 du cours **Éducation JointHealth™ : Médicaments novateurs pour le traitement de l'arthrite inflammatoire**, vous avez appris que le terme DMARD ou ARMM (antirhumatismaux modificateurs de la maladie) est utilisé pour classer certains médicaments qui inhibent le processus pathologique entraînant l'aggravation de certaines formes d'arthrite inflammatoire, comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique. Ces médicaments modifient en quelque sorte le cours naturel de la maladie. Les ARMM réduisent l'inflammation, ralentissent les dommages articulaires, réduisent le niveau d'auto-anticorps et ont des effets positifs sur le résultat fonctionnel à long terme. Comme nous en avons discuté à la leçon 1, toutes les personnes ne répondent pas adéquatement au traitement par des médicaments de la classe des ARMM, aussi connue comme la classe des ARMM-sc (csDMARD). C'est dans ce contexte que l'utilisation de médicaments novateurs devrait être envisagée.

Afin de vous permettre d'avoir une conversation approfondie à propos des médicaments novateurs, la leçon 2 offre de l'information importante au sujet de deux « classes » de médicaments novateurs disponibles aujourd'hui : les biologiques et les médicaments à petite molécule cible. Le test questionnaire est un document PDF interactif et imprimable.



### Éléments clé pour les patients débutant un traitement aux médicaments novateurs

Lorsque vous et votre rhumatologue reconnaissez que votre maladie s'aggrave (car l'inflammation est mal contrôlée et pour d'autres raisons évoquées à la leçon 1) et que votre ARMM a cessé d'être efficace, il est peut-être temps d'entamer des discussions à propos de la transition vers un médicament novateur, comme un biologique ou un médicament à petite molécule cible. Lorsqu'il s'agit de commencer ou non un traitement avec un médicament novateur, les patients devraient pouvoir prendre des décisions en toute connaissance de cause. Ils devraient être en mesure d'évaluer les risques et avantages de prendre (ou ne pas prendre) un médicament et être outillés pour discuter avec leur équipe de soins afin de peser le pour et le contre de tous les traitements envisagés.

#### Les biologiques (d'origine ou biosimilaires)

Les modificateurs de la réponse biologique ont transformé la vie des patients atteints d'arthrite inflammatoire qui en ont besoin. Aujourd'hui, en Amérique du Nord, en Europe

et en Asie, plus de biologiques – d’origine ou biosimilaires – sont utilisés pour le traitement de l’arthrite inflammatoire que pour n’importe quelle autre maladie. Au Canada, depuis les 21 dernières années, les biologiques sont devenus une option de traitement salubre pour les patients atteints d’arthrite inflammatoire et dont la maladie s’est révélée réfractaire ou a présenté des résultats non satisfaisants au traitement conventionnel par antirhumatismaux modificateurs de la maladie ARMM-sc (*csDMARD*).

Les biologiques sont fabriqués à partir d’organismes vivants, comme des cellules vivantes, modifiés par des processus biotechnologiques. Ces processus permettent ensuite aux cellules et organismes vivants de produire une substance active (l’élément qui sert à traiter la maladie) du médicament biologique. Cette substance active communément appelée « protéine » est ensuite prélevée sur les cellules productrices. Les biologiques fabriqués à partir de protéines sont plus complexes et plus gros que les médicaments conventionnels à petite molécule offerts en vente libre, comme l’ibuprofène (Advil), ou sur ordonnance comme la méthotrexate. La plupart du temps, les patients prennent leur biologique en association avec de la méthotrexate. Cependant, certains biologiques sont aussi efficaces seuls qu’en association.

À l’expiration du brevet des biologiques d’origine, les biosimilaires peuvent faire leur entrée sur le marché tout comme le font les médicaments génériques à l’expiration du brevet d’un médicament de marque déposée.

## Les biosimilaires

Un biosimilaire est un biologique présentant une efficacité, une innocuité, un profil d’immunogénicité et une qualité similaires à son biologique d’origine et qui fournit aux patients les mêmes avantages thérapeutiques que son biologique d’origine. Les biosimilaires sont généralement prescrits aux patients par un rhumatologue. Par exemple :

- l’adalimumab (Amgevita®), l’adalimumab (Hadlima®), l’adalimumab (Hulio®), l’adalimumab (Hyrimoz®) et l’adalimumab (Idacio®) sont des versions biologiques biosimilaires du biologique d’origine de l’adalimumab (Humira®);
- l’étanercept (Brenzys®) et l’étanercept (Erelzi®) sont des versions biologiques biosimilaires du biologique d’origine de l’étanercept (Enbrel®);
- l’infliximab (Avsola®), l’infliximab (Inflectra®), l’infliximab (Remsima®) et l’infliximab (Renflexis®) sont des versions biologiques biosimilaires du biologique d’origine de l’infliximab (Remicade®);
- le rituximab (Riabni®), le rituximab (Riximyo®), le rituximab (Ruxience®) et le rituximab (Truxima®) sont des versions biologiques biosimilaires du biologique d’origine du rituximab (Rituxan®)

Étant donné la taille, la complexité et la variabilité naturelle des médicaments biologiques et puisque les médicaments biologiques sont créés à partir de cellules vivantes plutôt qu'avec des produits chimiques, un biosimilaire et son médicament biologique d'origine peuvent être semblables, sans être identiques.

Par exemple, le procédé de fabrication de l'étanercept rend impossible la fabrication d'une copie exacte de la molécule. Voilà un élément qui distingue ce médicament des autres médicaments sous forme de comprimés que vous avez pu prendre auparavant. Les médicaments tels que la méthotrexate et l'ibuprofène sont fabriqués à partir de petites molécules chimiques, et non de protéines. On ne peut alors en fabriquer une copie exacte. Ces médicaments génériques, des médicaments à petite molécule synthétisée chimiquement, contiennent des ingrédients médicinaux identiques à leurs produits de référence brevetés.

Un biologique biosimilaire est un biologique qui a fait son entrée sur le marché après l'expiration du brevet du biologique d'origine, tout comme le fait un médicament générique à petite molécule après l'expiration du brevet du médicament de marque. Et tout comme les médicaments génériques sont moins dispendieux que leur version d'origine, c'est aussi le cas pour les biosimilaires. Par exemple, le produit générique de l'aspirine, comme l'acétaminophène, est moins cher que le produit de marque Tylenol, bien que les deux soient identiques quant à leur profil de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Bien que les biosimilaires ne puissent être identiques à leur biologique d'origine respectif, le concept est le même.



## Injection ou infusion : les avantages et les désavantages

Les deux voies d'administration d'un biologique – injection ou infusion – sont toutes deux efficaces et sécuritaires. En général, les patients doivent savoir que l'administration de leur biologique par injection prend moins de temps (moins de 15 minutes) et est plus pratique. Par contre, l'administration doit être plus fréquente (une injection aux deux semaines) comparativement à l'administration par infusion (aux 2 mois). L'administration par infusion prend peut-être un peu plus de temps, mais vos visites à la clinique d'infusion seront moins fréquentes, soit à tous 1 à 4 mois environ.



## Processus de traitement avec un biologique d'origine ou un biologique biosimilaire

Les biologiques ou les biosimilaires sont généralement prescrits pour un an à la fois, avec une période d'évaluation de trois à six mois pour juger de leur efficacité pour chaque patient. Bien qu'il s'agisse habituellement d'une exigence des régimes d'assurance-médicaments publics et privés, cette façon de faire respecte la règle d'or des lignes directrices d'un traitement normalisé. L'évaluation par votre rhumatologue ou par le professionnel prescripteur très tôt dans le processus de traitement est très importante.

Si l'état de la maladie s'améliore chez un patient, le rhumatologue parlera de poursuivre le traitement au biologique à plus long terme, jusqu'à ce que l'arthrite inflammatoire du patient soit sous contrôle. Le patient et le rhumatologue commenceront alors à envisager une réduction de la dose du médicament et peut-être même l'arrêt de la prise du biologique. Environ de 50 à 70 pour cent des patients atteints d'arthrite inflammatoire répondent très rapidement – en quelques semaines – au traitement à l'aide d'un biologique.

En raison de sa spécificité, si un biologique n'agit pas pour un patient, un autre pourrait très bien être efficace. Pour des raisons qui ne sont pas encore bien comprises, chaque patient répond différemment aux médicaments novateurs. Si un biologique n'est pas efficace dans votre cas, passer à un biologique différent ou à un médicament à petite molécule cible constitue certainement la prochaine étape de votre traitement pour atteindre votre objectif de rémission. Le patient et son fournisseur de soins devraient viser la réduction de l'activité de l'arthrite inflammatoire au plus bas niveau possible, vous permettant de récupérer une bonne partie sinon toute votre qualité de vie.

Les rhumatologues sont généralement à l'aise avec la transition d'un biologique ou d'un médicament à petite molécule cible à un autre. Vous entendrez peut-être parler d'une période « d'élimination » pendant la transition (c.-à-d. attendre qu'un médicament soit totalement éliminé de votre organisme avant d'entreprendre le traitement avec le nouveau médicament). De façon générale, la recherche suggère que les patients peuvent commencer la prise d'un nouveau biologique ou d'un nouveau médicament à petite molécule cible lorsque la dose suivante de leur biologique actuel est prévue, à la condition qu'aucun problème d'innocuité lié au biologique précédent ne persiste.

Si un patient obtient une rémission, son rhumatologue s'assurera que les symptômes de son patient se maintiennent au niveau d'une rémission pendant au moins un an avant de réduire sa dose de médicament. Pour les patients, être en rémission signifie avoir l'impression de « vivre comme avant ». Un petit nombre de patients obtenant une rémission peuvent même être en mesure de réduire la dose ou de cesser la prise de médicaments pendant une période, mais cette décision doit être accompagnée d'un suivi attentif. Si les symptômes réapparaissent – comme la fatigue, la raideur matinale persistant plus de 45 minutes après le lever et une articulation ou plus enflée, raide et douloureuse – une visite chez le médecin s'impose avant que la maladie redevienne plus active.

## **Effets secondaires fréquents et plus rares des biologiques (d'origine ou**

## biosimilaires)

L'infection est le plus grand risque associé à la prise d'un biologique. La probabilité de souffrir d'infection ou de tout autre effet secondaire varie d'une personne à l'autre. Les biologiques rendent plus difficile pour votre système immunitaire de combattre les infections. Ils peuvent même vous empêcher de repérer les premiers signes d'une infection.

Tout comme pour les patients suivant un traitement par médicament à petite molécule cible (voir ci-dessous), votre rhumatologue exigera des analyses de laboratoire régulières si vous prenez un biologique afin d'exercer une surveillance de votre formule sanguine et de tout effet secondaire, comme une infection.

Les effets secondaires les plus courants mais sans gravité à surveiller dans le processus de traitement avec un biologique – et notez qu'ils varient en fonction du type de biologique – comprennent les réactions au site d'injection, un risque accru d'infection, une éruption cutanée, de la difficulté à dormir, des infections respiratoires, de l'hypertension et autres. Demandez à votre rhumatologue de vous fournir un feuillet de renseignements sur les signes à repérer dans le cas du biologique que vous prenez.

Les effets secondaires plus graves et plus rares – et notez qu'ils varient en fonction du type de biologique – comprennent les infections graves, la tuberculose, des anomalies ou problèmes hépatiques, des symptômes de type sclérose en plaques et un risque accru de perforation intestinale.

Il existe également des risques d'interaction entre les biologiques et d'autres médicaments pris pour le traitement d'autres affections ou maladies chroniques comme les troubles respiratoires chroniques, le diabète, les maladies de cœur et les accidents vasculaires cérébraux.

Si vous avez l'impression de souffrir d'un effet secondaire important, communiquez avec votre rhumatologue. Il sera en mesure d'évaluer si cet effet est dû au médicament ou à toute autre raison.



## Les ARMM de synthèse ciblés (ARMM-sci) (tsDMARD) (« médicaments à petite molécule cible »)

Parce que deux personnes atteintes d'arthrite inflammatoire ne répondront pas de la même façon à un médicament — et plusieurs ne répondent pas du tout ou pas de façon satisfaisante — il est nécessaire de pouvoir compter sur d'autres médicaments

pour traiter ce groupe de maladies graves. La recherche d'options de traitement a mené à l'introduction sur le marché d'un médicament novateur appelé ARMM de synthèse ciblée (tsDMARD) ou médicaments à petite molécule cible.

Se présentant sous forme de comprimés, ces médicaments novateurs ont un tout nouveau mécanisme d'action. Contrairement aux biologiques qui ciblent l'inflammation à l'extérieur des cellules, ces médicaments novateurs préviennent l'inflammation en bloquant le déclenchement de la réponse du système immunitaire à l'intérieur des cellules en diminuant la capacité de votre système immunitaire de fabriquer certaines enzymes pouvant mener à des symptômes de polyarthrite rhumatoïde (PR).



## Inhibiteurs de Janus kinase (JAK)

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) sont l'un des types de médicaments à petite molécule cible qui attaquent spécifiquement le JAK1 et le JAK3, des éléments du groupe des Janus kinases (enzymes) et s'appliquent à perturber le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde pour réduire la douleur, le gonflement et l'inflammation causant les dommages articulaires.

Premier inhibiteur JAK au Canada, le tofacitinib (Xeljanz) a été approuvé en 2014 par Santé Canada et utilisé pour le traitement de la PR chez les patients qui ne tolèrent pas la méthotrexate et (ou) n'ont pas répondu adéquatement à un autre csDMARD pris en association. Présenté sous forme de comprimés, il est administré par voie orale, deux fois par jour. Comme pour les biologiques, plusieurs patients répondent très bien aux inhibiteurs JAK et peuvent commencer à ressentir une amélioration de leurs symptômes en seulement deux semaines.

D'autres inhibiteurs de JAK approuvés pour le traitement de l'arthrite inflammatoire au Canada sont le baricitinib (Olumiant®) et l'upadacitinib (Rinvoq®).



## Autres médicaments à petite molécule cible

Se présentant également sous forme de comprimés, le médicament à petite molécule cible apremilast (Otezla) a démontré qu'il pouvait réduire les signes et symptômes de l'arthrite psoriasique. À raison d'un comprimé deux fois par jour, ce médicament bloque l'action de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4), une enzyme que l'on retrouve dans les cellules immunes.



## Prendre la décision de commencer un traitement avec un médicament à petite molécule cible

Comme c'est le cas avec les biologiques, lorsqu'on envisage un traitement aux médicaments à petite molécule cible, il s'agit de peser le pour et le contre. La principale différence entre les biologiques et les médicaments à petite molécule cible est la démonstration faite par des études que chez beaucoup de patients, le médicament à petite molécule cible est efficace en association ou non avec la méthotrexate. Si vous ne pouvez tolérer la méthotrexate ou qu'elle n'a donné aucun résultat pour vous, votre rhumatologue peut alors prescrire un médicament à petite molécule cible, et ce, avant même d'essayer un biologique si vous êtes tous les deux d'avis que c'est ce qui vous conviendra le mieux.



## Effets secondaires fréquents et plus rares des médicaments à petite molécule cible

Si vous prenez un médicament à petite molécule cible, votre rhumatologue exigera des analyses de laboratoire régulières, tout comme pour les patients prenant un biologique, afin d'exercer une surveillance de votre formule sanguine et de tout effet secondaire, comme une infection.

Les effets secondaires les plus courants mais sans gravité à surveiller dans le processus de traitement avec un médicament à petite molécule cible sont la nausée, l'indigestion, la diarrhée, les maux de tête et les infections des voies respiratoires supérieures (comme le rhume et les maux de gorge).

Les effets secondaires plus graves et plus rares sont les infections graves, une baisse de la numération des globules blancs et des globules rouges, des anomalies hépatiques, un risque accru de perforation intestinale et un risque de dégradation de la fonction rénale.

Si vous avez l'impression de souffrir d'un effet secondaire important, communiquez avec votre rhumatologue. Il sera en mesure d'évaluer si cet effet est dû au médicament ou à toute autre raison.



## Rappels généraux (et discrets) à propos des effets secondaires

Bien qu'il soit important de savoir que tout médicament peut avoir des effets secondaires, il est encore plus important pour vous de savoir qu'un contrôle inadéquat de l'arthrite inflammatoire entraîne des dommages aux articulations, de l'incapacité, et dans le pire des scénarios, un décès prématuré. Par conséquent, les avantages de bien contrôler la maladie sont immenses et durent toute votre vie.

Si vous consultez des ouvrages de référence sur les médicaments, gardez également à l'esprit que ces sources d'information doivent rapporter tous les effets secondaires signalés, même lorsqu'ils n'ont affecté qu'un seul patient dans le monde entier. En fait, même un médicament aussi largement utilisé que l'acétaminophène (Tylenol® et autres) peut sembler risqué à la lecture des effets secondaires énumérés dans un tel ouvrage de référence. La prise de tout médicament est associée à un risque. Cependant, pour une personne atteinte d'arthrite inflammatoire, le risque qu'entraîne la décision de ne pas prendre les médicaments dont elle a besoin est beaucoup plus grave que celui posé par les effets secondaires.