



Le diabète, les médicaments biologiques et les insulines biosimilaires

Énoncé de position

Les personnes diabétiques doivent être en mesure d'obtenir en temps utile, à un prix abordable et sur un pied d'égalité les médicaments dont elles ont besoin pour gérer leur maladie de façon optimale. Soucieux de les aider à réduire leur risque de complications et à améliorer leurs résultats en matière de santé, Diabète Canada plaide pour qu'elles aient accès à des traitements antidiabétiques personnalisés et fondés sur des données probantes, incluant les médicaments biologiques et les insulines biosimilaires.

Diabète Canada se félicite que les insulines biosimilaires offrent des choix de traitement supplémentaires aux personnes vivant avec le diabète et que certaines d'entre elles privilégient cette option. Cependant, nous estimons également que la décision d'utiliser un médicament biologique ou une insuline biosimilaire doit être prise conjointement par les patients diabétiques et leurs fournisseurs de soins de santé.

Un biosimilaire ne doit pas être considéré comme interchangeable avec son médicament biologique de référence sans égard à la personne ou au contexte clinique. La substitution médicale ne devrait avoir lieu que si les patients et leurs fournisseurs de soins de santé en ont connaissance et y consentent explicitement. Chez les patients

dont les caractéristiques ou la situation contribuent à la labilité des soins diabétologiques, et pour lesquels une substitution est susceptible d'exacerber cette labilité, il peut être déconseillé de substituer le traitement médical.

Diabète Canada recommande aux fournisseurs de soins de santé :

- D'envisager les insulines biosimilaires comme la première option de traitement pour les patients n'ayant encore jamais été traités par insuline, lorsque celles-ci présentent un bon rapport coût-efficacité.
- De discuter et de convenir conjointement avec la personne diabétique du bon usage de l'insuline biosimilaire, en fournissant des renseignements clairs et suffisants.
- D'envisager, en l'absence de circonstances cliniques ou contextuelles néfastes pour la santé du patient, à l'issue d'une discussion avec lui et après obtention de son consentement, de lui prescrire une insuline biosimilaire à condition qu'il réalise des contrôles suffisants et que la substitution puisse se faire avec efficacité et en toute sécurité.
- De ne pas modifier le traitement des patients qui, de leur avis, présentent une situation ou des caractéristiques,



temporaires ou non, susceptibles de contribuer à la labilité des soins diabétologiques ou d'avoir des répercussions négatives sur d'autres résultats de santé.

- De signaler les éventuels effets indésirables des insulines biosimilaires comme des insulines biologiques, à des fins de surveillance après leur mise sur le marché.
- De faciliter, en cas de besoin, l'accès des patients à des services de soutien, d'éducation et de conseil pour garantir le bon déroulement de la transition.
- De préconiser une hausse de la fréquence de l'autosurveillance glycémique (ASG), de passer en revue les symptômes, facteurs déclenchants et traitements de l'hypoglycémie, et de préciser le type et la fréquence des analyses de sang à effectuer pendant la période de transition (hémoglobine A1c (HbA1c), etc.).
- de travailler avec l'ensemble de l'équipe de soins pour soutenir les patients qui passent d'un médicament biologique de référence à une insuline biosimilaire et pour suivre les résultats cliniques dans le cadre de la substitution. Cela contribuera à garantir l'innocuité et l'efficacité du traitement pour les futurs patients.

Diabète Canada recommande aux gouvernements et aux assureurs privés :

- de ne pas mettre en œuvre de politiques de substitution non médicale forcée qui obligeraient les patients suivant un traitement reposant sur un

médicament biologique de référence à passer à une insuline biosimilaire.

- De fournir aux patients des renseignements et un soutien suffisants et d'obtenir leur consentement libre et éclairé avant la substitution d'un médicament biologique par une insuline biosimilaire.
- De laisser aux patients qui le souhaitent la possibilité de conserver leur traitement actuel, si telle est la décision qu'ils ont prise conjointement avec leur fournisseur de soins de santé.
- De répondre avec diligence aux demandes d'*autorisation spéciale exceptionnelle*, afin de ne pas retarder l'accès des patients à un traitement adapté à leur situation et à leurs besoins personnels. Il importe, par ailleurs, de fournir une explication en cas de rejet de la demande.
- D'effectuer continuellement une surveillance post-commercialisation des insulines biosimilaires, rapports à l'appui, afin d'établir des profils d'innocuité et d'efficacité à long terme après la mise sur le marché.

Diabète Canada recommande aux personnes vivant avec le diabète :

- D'envisager les insulines biosimilaires lorsqu'elles commencent une insulinothérapie.
- De se renseigner adéquatement sur l'utilisation de l'insuline biosimilaire pour qu'elles puissent en discuter en toute connaissance de cause avec un fournisseur de soins de santé; de



participer aux décisions de traitement et d'en assumer la responsabilité.

- Au besoin, de communiquer à leur fournisseur de soins de santé suffisamment de détails et de contexte pour demander une *autorisation spéciale exceptionnelle*, en fonction de la politique de leur assureur.
- De demander, au besoin, des renseignements et du soutien auprès d'un fournisseur et de contrôler leur glycémie plus souvent lorsqu'elles passent à une insuline biosimilaire.
- De signaler les éventuels effets indésirables d'une insuline biosimilaire ou d'une insuline biologique de référence, afin de contribuer à une bonne surveillance de ces produits après leur mise sur le marché.

Pourquoi les politiques sur les médicaments biologiques et les insulines biosimilaires sont-elles importantes pour Diabète Canada?

Au cours des dernières décennies, la prévalence du diabète a considérablement augmenté au Canada et les coûts des soins de santé ont explosé en conséquence. Les décisions de financement visant les systèmes et services de santé se heurtent aujourd'hui à des ressources budgétaires toujours plus limitées. Ce contexte exige la recherche d'un juste équilibre. Tout en prenant acte des contraintes financières, il faut garder les patients au cœur des décisions portant sur les politiques de santé. Il importe en effet d'aider les personnes diabétiques à réaliser leur plein

potentiel de santé, en tenant dûment compte des coûts afférents.

Dans cette optique, les patients n'ayant encore jamais reçu d'insuline peuvent être encouragés à commencer un traitement par insuline biosimilaire. On parle de substitution non médicale lorsque l'on change le traitement médical d'un patient pour des raisons autres que sa santé ou sa sécurité : la volonté d'un organisme gouvernemental ou d'un employeur de réduire les coûts, la recherche de profits accrus dans le cas d'un assureur privé, les termes d'un accord conclu par le payeur et le fournisseur pour favoriser tel ou tel traitement spécifique, etc. Le présent énoncé de position repose sur un examen des données concernant le rôle des politiques de substitution non médicale forcée en faveur des insulines biosimilaires et leur impact sur les personnes diabétiques. Les recommandations ici formulées seront utiles aux fournisseurs de soins de santé, aux gouvernements, aux régimes d'assurance publics et privés et aux personnes diabétiques dans le cadre de leur évaluation des médicaments biologiques et des insulines biosimilaires au sein de leur région.

Diabète Canada a élaboré les présentes recommandations factuelles en adoptant une approche systématique et délibérative. Ce processus comprenait les étapes suivantes :

- Détermination des questions et des résultats prioritaires;
- Extraction des données probantes;
- Évaluation et synthèse des données probantes;
- Formulation des recommandations;



- Examen et contribution des spécialistes; et
- Planification de la communication, de la diffusion, de la mise en œuvre, de l'évaluation et de la mise à jour des recommandations.

Le diabète

Entre 2000 et 2015, le nombre de Canadiennes et de Canadiens ayant reçu un diagnostic de diabète (type 1 et type 2) est passé de 1,3 à 3,1 millions (1). Aujourd'hui au Canada, 11 millions de personnes sont diabétiques ou prédiabétiques, et les coûts directs pour le système de santé s'élèvent à 3 milliards de dollars chaque année (2).

Le diabète est une affection caractérisée par une élévation du taux de glucose (sucre) dans le sang due soit à un manque d'insuline, soit à une efficacité réduite de sa propre insuline (3). Les personnes diabétiques doivent gérer leur taux de glucose pour atteindre leur cible glycémique (3). Les cibles glycémiques sont personnalisées en fonction de l'âge, des méthodes de traitement et des autres problèmes de santé coexistants (3). Le diabète est l'une des principales causes de cécité, de maladie rénale au stade terminal, de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'amputation non traumatique chez les adultes canadiens (3).

Il existe deux principaux types de diabète. Le diabète de type 1 survient lorsque les cellules bêta du pancréas ne fonctionnent plus, ce qui entraîne une carence en insuline (3). En conséquence, le glucose s'accumule dans le

sang au lieu de pénétrer les cellules pour être utilisé comme énergie (3). Environ 5 à 10 % des personnes diabétiques ont un diabète de type 1. Le diabète de type 1 se développe habituellement pendant l'enfance ou l'adolescence, mais il peut survenir à l'âge adulte (3). L'insulinothérapie, qui se décline en plusieurs modes d'administration, est nécessaire au traitement du diabète de type 1 et au maintien de la vie (4).

On parle de diabète de type 2 lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser adéquatement l'insuline libérée par le pancréas, ou lorsqu'il ne produit pas suffisamment d'insuline (3). En conséquence, le glucose s'accumule dans le sang au lieu de pénétrer les cellules pour être utilisé comme énergie (3). Plus de 90 % des personnes diabétiques présentent un diabète de type 2. Le diabète de type 2 se développe le plus souvent à l'âge adulte, mais les enfants en sont de plus en plus atteints. Plusieurs options de traitement existent, comme les conseils nutritionnels et l'activité physique, la prise de médicaments hypoglycémifiants et l'insulinothérapie (5). Le plan de traitement prescrit par un clinicien dépend des objectifs, du mode de vie, du régime alimentaire, de l'âge et de l'état de santé général du patient (5).

Les médicaments biologiques et biosimilaires

Les médicaments biologiques sont fabriqués au moyen de la biotechnologie, à partir d'organismes vivants ou de leurs cellules (6-11). Ils sont de grande taille et ont une



structure complexe, ils ont une variété de fonctions qui influent sur la progression de la maladie et l'état de santé, et ils sont généralement administrés par injection (6,12). La complexité d'un médicament biologique est déterminée par ses propriétés chimiques, biologiques ou microbiologiques, qui dépendent grandement de son processus de fabrication (7,8,12). Chaque médicament biologique est donc unique, ce qui rend impossible sa reproduction à l'identique (7-12).

Les médicaments biologiques sont de plus en plus disponibles au Canada et offrent de nouvelles options de traitement. Toutefois, leur coût élevé suscite l'inquiétude croissante des patients et des régimes d'assurance publics et privés. Les médicaments biologiques représentent 26,2 % du marché pharmaceutique canadien. Parmi les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), le Canada se classe au deuxième rang sur le plan des dépenses par habitant en médicaments biologiques, avec 141 \$ (13).

Récemment, les fabricants ont mis au point de nouveaux produits, appelés « médicaments biosimilaires », censés reproduire le plus fidèlement possible les médicaments biologiques dits de référence (6-11). Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament biologique de référence, et il est produit après l'expiration du brevet de ce dernier (6-11). Les biosimilaires sont parfois qualifiés à tort de « génériques » de médicaments biologiques de référence. Toutefois, les biosimilaires sont

semblables, mais pas identiques aux médicaments biologiques de référence (6-11), en raison de la complexité de leur processus de fabrication (6-11). Les biosimilaires sont souvent moins chers que les médicaments biologiques de référence.

L'insulinothérapie est un traitement vital pour toutes les personnes ayant un diabète de type 1 et pour les personnes ayant un diabète de type 2 nécessitant de l'insuline (4,5). Les préparations d'insuline, qui sont des protéines, sont fabriquées à l'aide de la technique de l'ADN recombinant et sont présentées comme étant des produits biologiques (par exemple, les insulines de référence et les insulines biosimilaires) (4,10). Conçues pour aider à réguler la glycémie, elles diffèrent par leur durée d'action (4).

Normes cliniques : innocuité et efficacité des médicaments biosimilaires

Les médicaments biologiques sont plus variables et ont une structure plus complexe que les médicaments synthétisés par voie chimique, car ils sont dérivés d'organismes vivants (6). Le processus d'approbation des biosimilaires par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques (6). En vertu du processus établi par Santé Canada dans le cadre de l'homologation réglementaire des biosimilaires, les fabricants doivent fournir des renseignements démontrant la similitude de leur biosimilaire avec le médicament biologique de référence (6). À cette fin, ils doivent mener des études comparatives en



suivant une approche graduelle : d'abord en réalisant des études structurelles et fonctionnelles, puis en conduisant des études cliniques sur des sujets humains (6).

Pour autoriser un biosimilaire, Santé Canada évalue si les renseignements fournis par le fabricant sont complets et s'ils prouvent que : [1] le biosimilaire et le médicament biologique de référence sont très semblables; et [2] il n'existe pas de différence clinique importante sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence (6). Une fois qu'un biosimilaire a été autorisé à la vente, Santé Canada émet un avis de conformité et délivre un numéro unique d'identification du médicament (DIN) (6).

Interchangeabilité, substitution automatique et changement

L'interchangeabilité désigne la possibilité d'échanger en toute sécurité, dans le cadre d'une pratique clinique, deux traitements médicaux qui sont équivalents sur le plan thérapeutique, comme le fait de remplacer un médicament biologique de référence par un biosimilaire (6-9,11,14,15). La substitution automatique désigne le fait de remplacer un médicament par un autre à la pharmacie, sans consulter le prescripteur (7-9,11,14,15). L'autorisation d'un biosimilaire par Santé Canada ne signifie pas qu'il est interchangeable avec le médicament biologique de référence (6). Au Canada, il incombe à chaque province et territoire de déclarer si deux produits sont interchangeables ou automatiquement

substituables en fonction de ses propres règles et règlements (6).

Le remplacement (ou « substitution ») renvoie à l'échange, par un fournisseur de soins de santé, d'un traitement médical par un autre ayant les mêmes indications thérapeutiques (6-9,11,14,15). Il s'agit donc de passer de la prise régulière d'un médicament biologique de référence à la prise d'un biosimilaire, sans qu'il y ait de différences cliniques prévues en matière d'efficacité et d'innocuité (6-9,11,14,15).

Politiques visant à accroître l'utilisation des biosimilaires

Comme le souligne l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), divers pays et organisations partout dans le monde, dont le Canada, ont adopté et continuent d'adopter des politiques visant à accroître l'utilisation des biosimilaires et à renforcer la confiance des professionnels de la santé à l'égard de ce type de médicaments (15). Ces politiques contiennent des dispositions relatives à la substitution non médicale forcée, aux désignations d'interchangeabilité et à la substitution automatique (15). L'adoption accrue des biosimilaires comme option moins coûteuse que les médicaments biologiques s'inscrit dans une logique d'économies de coûts pour les systèmes de santé locaux et nationaux. Toutefois, le recours accru aux biosimilaires et la réalisation d'économies dépendent de plusieurs facteurs, comme la connaissance et l'acceptation des biosimilaires par le patient et le fournisseur de soins de santé, le prix des



biosimilaires, la prise en charge par l'assureur et les politiques d'interchangeabilité, de substitution automatique et de remplacement (15).

Incidence sur les fournisseurs de soins de santé

Certains fournisseurs de soins de santé ne connaissent pas bien les biosimilaires ou hésitent à les prescrire à des patients qui n'ont pas encore reçu de traitement ou qui prennent actuellement des médicaments biologiques de référence (16). Or, le manque d'aisance des fournisseurs de soins de santé pour éduquer les patients et prescrire des biosimilaires limite l'acceptation de ce type de médicaments par les patients (16). La prescription des biosimilaires se heurte à d'autres obstacles, comme les préoccupations en matière d'innocuité et d'efficacité, l'opinion des patients et l'affectation des économies réalisées grâce au recours aux biosimilaires (11,17).

On manque de données concernant les risques liés au remplacement d'un médicament biologique de référence par une insuline biosimilaire chez les personnes diabétiques qui sont déjà sous traitement avec un médicament biologique. Les effets à long terme du remplacement d'un médicament biologique par un biosimilaire, puis de nouveau par un médicament biologique, si le biosimilaire s'avère inefficace pour une raison quelconque, ou bien d'un biosimilaire par un autre, n'ont pas été examinés de manière approfondie au sein de la population diabétique. Il sera donc

essentiel d'effectuer une surveillance post-commercialisation pour garantir l'efficacité et l'innocuité des insulines biosimilaires, en plus d'évaluer toute immunogénicité accrue du produit (9,18). On pourra notamment surveiller « en temps réel » l'efficacité des insulines biosimilaires dans le cadre de la gestion du diabète, ainsi que tout résultat indésirable et effet secondaire, grâce aux contrôles de la glycémie.

Incidence sur les régimes d'assurance publics et privés

Les biosimilaires peuvent être moins chers que les médicaments biologiques de référence et donc représenter un coût moindre pour le système de santé, ce qui permettrait de consacrer plus de fonds à la prévention, au traitement et à la prise en charge du diabète et des maladies chroniques. Certains régimes publics d'assurance médicaments commencent à couvrir les insulines biosimilaires, plutôt que leurs médicaments biologiques de référence. Cette tendance semble s'expliquer en grande partie par le coût moindre des biosimilaires pour les régimes provinciaux et, partant, par la possibilité d'optimiser les ressources (19). Plusieurs régimes privés semblent suivre cette tendance.

Incidence sur les personnes vivant avec le diabète

On ne dispose pas de données suffisantes concernant les sous-groupes (enfants, femmes enceintes, personnes âgées fragiles,



personnes ayant d'importants problèmes de santé mentale) qui peuvent être exposés à des risques de préjudices en cas de substitution non médicale forcée. Certaines données donnent également à penser qu'une modification du plan de traitement, notamment lorsque ce dernier s'est avéré efficace, peut grandement perturber et déconcerter certains patients et avoir des répercussions négatives sur le plan psychologique (20). Certes, une telle modification n'aura pas forcément un impact préjudiciable pour tous les patients, mais il importe d'envisager la substitution au cas par cas, en tenant compte de la situation particulière du patient et des facteurs contextuels.

Conclusion

Diabète Canada préconise une approche personnalisée et axée sur les besoins et la sécurité des personnes vivant avec le diabète. Ces dernières devraient être en mesure de se procurer à un coût abordable des options de traitement sûres et efficaces. Les fournisseurs de soins de santé et les personnes diabétiques doivent avoir la possibilité de prendre une décision commune, en toute connaissance de cause, sur le traitement à adopter.

Les insulines biosimilaires représentent une option de traitement sûre et efficace pour toutes les personnes ayant un diabète de type 1 et certaines personnes ayant un diabète de type 2. Les patients qui n'ont encore jamais reçu d'insuline peuvent être encouragés à commencer un traitement par

insuline biosimilaire. Le remplacement d'un médicament biologique de référence par une insuline biosimilaire doit se fonder sur la décision conjointe du patient et de son fournisseur de soins de santé. Diabète Canada estime que la substitution non médicale forcée, consistant à remplacer un médicament biologique de référence par une insuline biosimilaire sans tenir compte de facteurs individuels, n'est pas dans l'intérêt des personnes diabétiques.

Diabète Canada examinera régulièrement le présent énoncé de politique pour en garantir l'exactitude et s'assurer de la prise en compte des données probantes les plus récentes.

Bibliographie

1. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC), 2017 [consulté le 13 septembre 2019]. Disponible sur : <https://sante-infobase.canada.ca/scsmc/outil-de-donnees/>.
2. Diabète Canada. *2015 Report on Diabetes – Driving Change*, 2015.
3. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Punthakee, Z., R. Goldenberg et P. Katz. « Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique ». *Can J Diabetes*, avril 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S10-S15.
4. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. McGibbon, A., L. Adams, K. Ingersoll, T. Kader et B. Tugwell. « Prise en charge



- de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1 ». *Can J Diabetes*, avril 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S80-S87.
5. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. Lipscombe, L., G. Booth, S. Butalia, K. Dasgupta, D.T. Eurich et coll. « Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 ». *Can J Diabetes*, avril 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S88-S103.
 6. Santé Canada. « Médicaments biologiques biosimilaires au Canada : Fiche d'information », 2019 [consulté le 13 septembre 2019]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/fiche-renseignements-biosimilaires.html>.
 7. McKinnon, R.A., M. Cook, W. Liauw, M. Marabani, I.C. Marschner, N.H. Packer et coll. « Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review ». *BioDrugs*, 2018, vol. 32, n° 1, p. 27-52.
 8. Wiland, P., B. Batko, M. Brzosko, E.J. Kucharz, W. Samborski, J. Świerkot et coll. « Biosimilar switching – current state of knowledge ». *Reumatologia*, 2018, vol. 56, n° 4, p. 234-242.
 9. White, J., et J. Goldman. « Biosimilar and Follow-on Insulin: The Ins, Outs, and Interchangeability ». *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech*, février 2019, vol. 35, n° 1, p. 25-35.
 10. Blumer, I., et S. Edelman. « Biosimilar insulins are coming: the top 10 things you should know ». *Postgrad Med*, mai 2014, vol. 126, n° 3, p. 107-110.
 11. James, J., R.K. Pollom, I. Hadjiyianni, G. Buchholz et B.L. Reed. « Biosimilar insulins: What do you need to know? ». *Int Diabetes Nurs*, janvier 2017, vol. 14, n° 1, p. 32-35.
 12. Vulto, A.G., et O.A. Jaquez. « The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? ». *Rheumatol Oxf Engl*, 2017, vol. 56, suppl. 4, p. iv14-iv29.
 13. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. « Les biosimilaires au Canada : l'environnement actuel et les possibilités futures », 2019 [consulté le 16 septembre 2019]. Disponible sur : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1456&lang=fr>.
 14. Heinemann, L. « Biosimilar Insulin and Costs: What Can We Expect? ». *J Diabetes Sci Technol*, septembre 2015, vol. 10, n° 2, p. 457-462.
 15. Pant., S., L. de Léséleuc, et C. Spry. *Environmental Scan: International Policies on the Appropriate Use of Biosimilar Drugs*. ACMTS, octobre 2018 [consulté le 16 septembre 2019], p. 22. Rapport n° 88. Disponible sur : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/es0333_international-policies-on-use-of-biosimilar-drugs.pdf.
 16. Kaida-Yip, F., K. Deshpande, T. Saran et D. Vyas. « Biosimilars: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine ». *World J Clin Cases*, août 2018, vol. 6, n° 8, p. 161-166.



-
17. Chapman, S.R., R.W. Fitzpatrick et M.I. Aladul. « Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey ». *BMJ Open*, juin 2017, vol. 7, n° 6, e016730.
 18. Dolinar, R.O., S. Edelman, L. Heinemann, P. Home, S. Goyal, W.H. Polonsky et coll. « Impact of Biosimilar Insulins on Clinical Practice ». *J Diabetes Sci Technol*, janvier 2014, vol. 8, n° 1, p. 179-185.
 19. Ministère de la Santé de la Colombie-Britannique. « Biosimilars Initiative for Patients ». Province de la Colombie-Britannique, 2019 [consulté le 13 septembre 2019]. Disponible sur : <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/health-drug-coverage/pharmacare-for-bc-residents/what-we-cover/drug-coverage/biosimilars-initiative-patients>.
 20. Rezk, M.F., et B. Pieper. « Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect ». *Rheumatol Ther*, octobre 2017, vol. 4, n° 2, p. 209-218.

Dernière mise à jour : janvier 2020