



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.


Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com

REVUE DU  
RHUMATISME

Revue du Rhumatisme 75 (2008) 1229–1236

Article original

## Modèle d'impact budgétaire du rituximab utilisé après échec d'un ou de plusieurs agents anti-TNF $\alpha$ dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde<sup>☆</sup>

### Budget-impact model of rituximab after failure of one or more TNF-alpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis

Robert Launois<sup>a,\*</sup>, Stéphanie Payet<sup>a</sup>, Nathalie Saidenberg-Kermanac'h<sup>b,c,d</sup>,  
Camille Francesconi<sup>a</sup>, Lionel Riou França<sup>a</sup>, Marie-Christophe Boissier<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Public health, REES France, 28, rue d'Assas, 75006 Paris, France

<sup>b</sup> Inserm ERI18, Bobigny, France

<sup>c</sup> Université Paris-13, Bobigny, France

<sup>d</sup> Service de rhumatologie, AP-HP, CHU Avicenne, Bobigny, France

Accepté le 21 avril 2008

Disponible sur Internet le 12 novembre 2008

#### Résumé

**Objectifs.** – Estimer l'impact budgétaire dans le système de soins français qu'implique l'introduction du traitement par le rituximab après échec d'un ou de plusieurs agents anti-TNF $\alpha$  dans la polyarthrite rhumatoïde.

**Méthodes.** – Un modèle de Markov reproduit l'évolution, sur une durée de quatre ans, chez des patients traités par infliximab, étanercept, adalimumab ou par rituximab après échec d'un ou de plusieurs traitements anti-TNF $\alpha$  dans une étude multicentrique. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour prendre en compte les patients en troisième ligne ou plus de traitement qui sont supposés consommer plus de soins.

**Résultats.** – Quand le rituximab n'est pas utilisé, le coût annuel total des soins médicaux est de 16 555 € par patient, dont 13 206 € sont liés au coût du médicament en lui-même. Quand le rituximab est le seul traitement utilisé, ces coûts diminuent respectivement à 11 444 € et 7469 €. Les économies globales sont de 5000 € par patient et par an. Sur la période de quatre ans, les économies globales pour l'ensemble de la population concernée sont de 118 millions d'euros. Dans l'analyse de sensibilité, la différence entre H2 et H2-coefficient 2 (20 %) atteint 5 400 000 € en coûts directs globaux pour la première année de simulation. Cette différence diminue au cours de la période pour atteindre 2 400 000 € pour la quatrième année de simulation. Cela est dû au fait que les coûts du traitement par rituximab en lui-même sont indépendants de la ligne de traitement.

**Conclusion.** – Si les agents anti-TNF $\alpha$  étaient les seuls traitements disponibles, le coût annuel global du traitement serait de 16 555 € par patient en comparaison de 11 444 € pour les patients traités uniquement par rituximab. Des économies importantes (– 31 %) sont attendues avec l'utilisation du rituximab après échec d'un ou de plusieurs anti-TNF $\alpha$ . Cette différence est due, principalement, à un plus faible coût du médicament. Ces économies pourraient encore s'accroître dans l'avenir avec une utilisation plus précoce du rituximab dans la PR.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde ; Coûts ; Rituximab ; Anti-TNF $\alpha$  ; Impact budgétaire

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Costs; Rituximab; TNF-alpha inhibitors; Budget impact

#### 1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent en France. Sa prévalence est environ quatre fois supérieure chez la femme par rapport à l'homme et augmente avec l'âge. Elle est estimée entre 0,3 et 1 % de

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2008.04.012).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr (R. Launois).

la population. L'incidence annuelle de la PR est de 20 cas pour 100 000, avec un pic de fréquence se situant entre 25 et 55 ans [1]. La PR est une maladie chronique, caractérisée essentiellement par une inflammation de la synoviale articulaire. En l'absence de traitement, elle peut être responsable de lésions articulaires destructrices et entraîner une asthénie, des douleurs chroniques, une perte de la fonction et un handicap.

Parmi les traitements actuels, on distingue ceux dont l'effet est la diminution des douleurs et de l'inflammation (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, glucocorticoïdes) et ceux dont le but principal est de ralentir ou de stopper les lésions articulaires destructrices, appelés traitements de fond. Les traitements de fond conventionnels, en particulier le méthotrexate (MTX), ont constitué le traitement de référence de la PR. Toutefois, les réponses obtenues sont très instables et les effets indésirables peuvent être importants. Quand les traitements de fond conventionnels sont en échec, les biothérapies sont utilisées. Celles-ci modifient directement le système immunitaire, en inhibant des protéines qui contribuent à l'inflammation. En Europe, trois inhibiteurs du *tumor necrosis-factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) sont disponibles, l'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab, ainsi qu'un inhibiteur de l'interleukine-1, l'anakinra.

De nouvelles biothérapies ont été démontrées efficaces dans la PR, dont l'abatacept [2], le tocilizumab [3] et le rituximab [4,5]. Jusqu'à une période très récente, il n'existait pas d'autorisation de mise sur le marché spécifique pour traiter les patients en échec d'un premier agent anti-TNF $\alpha$ . En conséquence, le traitement de ces patients était basé sur le remplacement empirique d'un agent anti-TNF $\alpha$  par un autre. Le rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B, a reçu en 2006 une autorisation de mise sur le marché européen, en association avec le méthotrexate pour les patients adultes atteints d'une PR sévère et active, ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux autres traitements de fond dont un ou plusieurs agents anti-TNF $\alpha$  [6,7]. Toutes les biothérapies sont des traitements coûteux, en comparaison avec les traitements de fond conventionnels [8–10].

Notre étude a eu pour objectif d'estimer l'impact budgétaire lié à l'utilisation du rituximab après échec d'un ou de plusieurs agents anti-TNF $\alpha$ . Un modèle d'impact budgétaire a été créé à cet effet.

## 2. Méthodes

Pour qu'un nouveau traitement soit remboursé, il doit d'abord répondre aux critères cliniques que sont la tolérance, l'efficacité et la qualité. Le quatrième critère qu'il doit remplir est celui d'un profil médicoéconomique favorable en comparaison aux traitements existants. Et enfin, le nouveau traitement doit être d'un prix abordable. Il est fréquent qu'un traitement réponde aux quatre premiers critères, mais pas au cinquième. Les agences nationales de contrôle, telles que : le National Institute for Clinical Excellence (NICE) en Angleterre et au Pays de Galles, le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) en Australie et les Managed Care Organizations (MCOs) aux États-Unis, demandent, actuellement, aux firmes pharmaceutiques de fournir des estimations du rapport coût/efficacité d'un nouveau

traitement et son impact probable sur les dépenses de santé du pays.

En 2006, peu de données étaient disponibles en France concernant la population spécifique des patients atteints de PR en deuxième ligne, ou plus, de biothérapie dans la mesure où aucun traitement n'était plus particulièrement indiqué dans cette situation. Nous avons donc mené une étude rétrospective d'observation dans le but de recueillir les consommations de soins de santé (étude TC2). Ces consommations ont été incluses dans un modèle de Markov, avec pour objectif d'estimer l'impact budgétaire de traiter par le rituximab des patients en deuxième ligne, ou plus, de biothérapie.

Parfois, les décideurs ne prennent pas en compte les analyses coût/efficacité car elles ne fournissent pas d'information directe sur l'impact d'une nouvelle intervention thérapeutique sur le budget de santé, chaque année après son introduction. Un modèle d'impact budgétaire peut répondre à cette question dans la mesure où il prend en compte une approche simple d'estimation des coûts chez des patients atteints de PR avant l'introduction du rituximab et après la mise en route du rituximab.

### 2.1. Modèle de Markov

Le modèle de Markov a été construit pour simuler précisément le devenir des patients ayant une PR sévère qui ont une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs agents anti-TNF $\alpha$ . Le modèle d'impact budgétaire a été bâti avec l'évolution de la cohorte de patients dans le modèle, accompagnée tous les six mois par la cohorte des nouveaux patients diagnostiqués. Cette méthodologie, utilisant la prévalence, doit être distinguée de l'approche utilisant l'incidence qui est celle classiquement utilisée dans les analyses coût/efficacité. L'approche de prévalence estime l'impact d'un nouveau traitement sur les budgets de santé. La durée du modèle s'étend sur quatre années (2006–2009), avec des cycles d'une durée de six mois. Le modèle comporte quatre états correspondant aux quatre stratégies thérapeutiques (infliximab, éta nercept, adalimumab, rituximab) et un état supplémentaire entrée/sortie (état de *switch*) (Fig. 1).

L'éta nercept et l'adalimumab pouvaient être prescrits seuls ou en association avec le méthotrexate, alors que l'infliximab et le rituximab avaient été prescrits obligatoirement en association avec le méthotrexate.

La ligne de traitement était spécifiée dans la mesure où elle peut influencer le niveau de la consommation médicale. Au cours des six premiers mois de traitement, les patients pouvaient arrêter leur traitement pour insuffisance d'efficacité. Pour les agents anti-TNF $\alpha$ , l'insuffisance d'efficacité était déterminée après 12 semaines de traitement alors que le délai était de 16 semaines pour le rituximab. À la fin de chaque cycle de Markov, un patient pouvait, soit continuer le traitement prescrit si une réponse ACR20 était obtenue, soit avoir changé de traitement (*switch*) pour une nouvelle biothérapie, soit être sorti du modèle (*switch* pour un traitement non biologique ou décès). Des nouveaux patients en deuxième ligne de biothérapie étaient inclus à partir de l'état de *switch*, pour compenser exactement

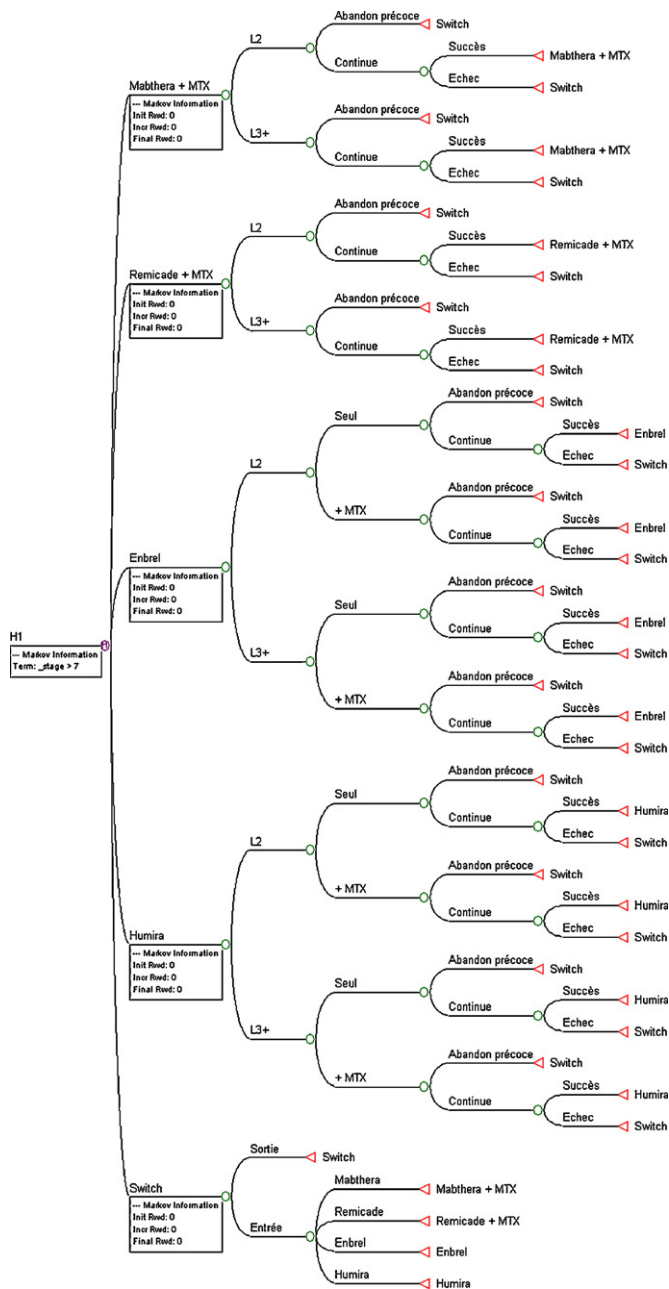


Fig. 1. Schéma du modèle de Markov utilisé pour l'étude.

les patients quittant le modèle. En d'autres termes, nous avons fait en sorte que la population cible soit de taille constante dans le temps.

### 2.2. Hypothèses

Nous avons formulé trois hypothèses concernant la pénétration du marché par le rituximab. L'hypothèse H1 représente la situation où le rituximab n'est pas mis sur le marché et où les parts de marchés sont constantes pour l'infliximab (16%), l'étanercept (38%) et l'adalimumab (46%). L'hypothèse H2 est celle où la pénétration du marché par le rituximab est progressive. Les parts de marché précédentes ont été utilisées pour le premier cycle. Ensuite, chaque patient en échec d'un

agent anti-TNF $\alpha$  est traité par rituximab et chaque nouveau patient en deuxième ligne de biothérapie est traité par rituximab. L'hypothèse H3 correspond à une situation où le seul traitement indiqué pendant toute la période du modèle est le rituximab.

Nous nous sommes basés sur les évaluations de la commission française de transparence [11] et nous avons pris l'option que le nombre de patients atteints de PR éligibles au rituximab pouvait atteindre 5700 patients. Les posologies et les modalités d'administration choisies ont été celles du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque médicament. Les patients recevaient une perfusion de deux flacons de 500 mg de rituximab par hospitalisation. La médiane de durée d'un nouveau traitement par rituximab, indiqué après rechute des symptômes, était de neuf mois. La durée des cycles de Markov était de six mois. Ainsi, pour le traitement par rituximab, quatre hospitalisations étaient nécessaires pour une période de 18 mois, le nombre d'hospitalisations par cycle de Markov était égal à 1,33 ( $4/18 \times 6$ ) et le nombre de flacons de 500 mg par cycle était de 2,66 ( $8/18 \times 6$ ). Le coût des hospitalisations pour traitement par rituximab a été considéré comme identique à celui pour traitement par infliximab. Les autres coûts liés à d'autres hospitalisations, les coûts des soins ambulatoires et des visites médicales ont été fixés comme étant identiques à la moyenne des coûts avec les agents anti-TNF $\alpha$ , à l'exception des visites des infirmières pour lesquelles les coûts de l'infliximab ont été adoptés.

### 2.3. Données concernant l'efficacité et la tolérance

Le modèle nécessite des données relatives d'efficacité selon les traitements pour permettre d'estimer la poursuite ou le changement de traitement. Pour chaque stratégie thérapeutique, le pourcentage de patients arrêtant le traitement pour manque d'efficacité, le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR20 et le pourcentage de patients ayant un effet indésirable sévère ont été obtenus à partir des données publiées. La méthode bayésienne mixte de comparaison des traitements a été utilisée pour synthétiser les informations concernant les quatre stratégies thérapeutiques concernées, dans la mesure où elle n'ont pas été comparées dans un essai face-à-face [12]. Les données d'efficacité ont été extraites de 16 essais thérapeutiques publiés [4,13–26]. L'association méthotrexate et placebo a été considérée comme le comparateur de référence. Parmi ces 16 essais, une hétérogénéité a été observée en terme de durée d'étude (le plus souvent, 24 semaines, mais allant de 12 à 52 semaines) et de populations. Ces différences ont été prises en compte dans la méthode bayésienne précitée. Les pourcentages d'arrêts précoces pour absence d'efficacité ont également été extraits des essais thérapeutiques publiés [13–23,27–30]. Les pourcentages d'arrêts pour effet indésirable ont été définis à partir des mêmes essais thérapeutiques [13–23].

La méthode bayésienne mixte de comparaison des traitements fournit le taux de répondeurs ACR20 selon les différents traitements (Tableau 1). Le traitement le plus efficace est l'association adalimumab et méthotrexate. Mais, l'association rituximab et méthotrexate n'est pas significativement différente

Tableau 1

Résultats du modèle bayésien de comparaison des traitements en terme de répondants ACR20.

Traitement	Médiane (%)	Percentile 2,5 % (%)	Percentile 97,5 % (%)
MTX + RTX <sub>1000</sub>	62,5	42,9	78,3
MTX + ETA <sub>25</sub>	61,1	39,2	79,6
ETA <sub>25</sub>	44,0	18,5	72,3
MTX + ADA <sub>40</sub>	69,8	49,3	85,0
ADA <sub>40</sub>	38,1	12,8	70,5
MTX + INF <sub>3/8</sub>	44,2	28,1	62,7

MTX : méthotrexate ; RTX : rituximab ; ETA : étanercept ; ADA : adalimumab ; INF : infliximab.

Tableau 2

Résultats du modèle bayésien de comparaison des traitements en terme d'arrêt précoce de traitement.

Traitement	Médiane (%)	Percentile 2,5 % (%)	Percentile 97,5 % (%)
MTX + RTX <sub>1000</sub>	3,5	0,5	11,9
MTX + ETA <sub>25</sub>	1,5	0,0	22,7
ETA <sub>25</sub>	6,8	0,3	76,9
MTX + ADA <sub>40</sub>	4,4	0,4	33,6
ADA <sub>40</sub>	7,2	0,0	90,3
MTX + INF <sub>3/8</sub>	5,5	1,3	13,5

de cette dernière (OR = 1,39 ; IC95 % : 0,44–4,79). Les arrêts précoces semblent plus fréquents quand les biothérapies sont utilisées en monothérapie, mais aucune différence ne peut être considérée comme significative (Tableau 2). Le taux d'arrêt précoce du traitement pour inefficacité est supérieur chez les patients traités par placebo (60,8 %), suivis par ceux traités par méthotrexate et placebo (29,5 %). Les arrêts de traitements pour effet indésirable sont plus fréquents chez les patients traités par adalimumab (Tableau 3).

#### 2.4. Données concernant la consommation des soins médicaux

Une étude rétrospective a été menée pour fournir à notre modèle des données concernant la consommation de soins. Une étude d'observation multicentrique a été effectuée entre le 15 avril et le 13 juillet 2006. Y ont été inclus des patients atteints d'une PR sévère, traités depuis au moins quatre mois avec une biothérapie par anti-TNF $\alpha$  prescrite en deuxième ligne. La consommation de soins ambulatoires et hospitaliers au cours des quatre mois précédents a été recueillie auprès de 67 rhu-

Tableau 3

Résultats du modèle bayésien de comparaison des traitements en terme de survenue d'un effet indésirable.

Traitement	Médiane (%)	Percentile 2,5 % (%)	Percentile 97,5 % (%)
MTX + RTX <sub>1000</sub>	14,4	4,1	45,4
MTX + ETA <sub>25</sub>	8,3	1,0	55,3
ETA <sub>25</sub>	8,9	1,0	64,6
MTX + ADA <sub>40</sub>	6,2	1,2	26,2
ADA <sub>40</sub>	45,0	2,0	98,6
MTX + INF <sub>3/8</sub>	6,3	1,9	15,4

matologues à l'aide d'un questionnaire préétabli. Les catégories suivantes de coûts ont été évaluées : traitements administrés, hospitalisations, visites ambulatoires, traitements associés, examens d'imagerie et de biologie, transports domicile-hôpital. Cinquante-neuf centres ont participé à l'étude : 55 centres hospitaliers publics et quatre hôpitaux privés à but non lucratif. Les cliniques n'ont pas été recrutées dans l'étude. Pour réduire les biais de sélection entre les trois groupes de traitement, nous avons pris une méthode d'ajustement, utilisant la méthode du score de propension. Pendant la période de quatre mois, 293 patients ont été inclus.

##### 2.4.1. Caractéristiques des patients

Les patients inclus étaient traités à l'hôpital dans des services de rhumatologie ou de médecine interne. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient adulte, PR répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR), traitement depuis au moins quatre mois par un second agent anti-TNF $\alpha$  après échec d'un premier traitement anti-TNF $\alpha$  (mais pas en troisième ligne ou plus). La représentativité de l'échantillon était correcte avec une forte corrélation entre l'activité régionale de prescription des anti-TNF $\alpha$  et le nombre de patients inclus par région ( $R=0,88$  ;  $p<0,0001$ ). Sur les 293 patients, 16 ont été exclus : un patient en troisième ligne de biothérapie, 11 patients traités par rituximab (dans un programme d'accès précoce) et quatre patients traités depuis plus de quatre mois. La population était âgée en moyenne de 54,5 ans et avait une large prédominance féminine (79,1 %). La plupart des patients présentaient une PR active et érosive et la médiane d'ancienneté de la PR était de 13,2 ans. Le score DAS28 moyen était de 5,4. Le pourcentage de positivité était de 82,9 % pour le facteur rhumatoïde et de 77,5 % pour les anticorps anti-CCP (Tableau 4). Au moment de l'étude, la durée moyenne du traitement anti-TNF $\alpha$  était de 19 mois.

Tableau 4

Caractéristiques cliniques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) à l'inclusion dans l'étude d'observation TC2.

État de la PR	Population globale (n = 277)	Infliximab (n = 43)	Étanercept (n = 132)	Adalimumab (n = 102)
Ancienneté (ans) <sup>a</sup>	13,2 ± 8,5	12,8 ± 8,5	13,6 ± 8,7	12,7 ± 8,4
DAS28 <sup>a</sup>	5,4 ± 1,2	5,7 ± 0,9	5,3 ± 1,2	5,4 ± 1,2
Facteur rhumatoïde positif	82,9 %	80,6 %	85,2 %	80,9 %
PR érosive	90,5 %	85,0 %	91,2 %	92,2 %
Anti-CCP positives	77,5 %	80,0 %	81,0 %	71,9 %

<sup>a</sup> Moyenne ± déviation standard.

#### 2.4.2. Consommation des soins

Le nombre d'administrations par cycle (6 mois) a été calculé pour chaque stratégie thérapeutique selon les consommations de soins observées dans l'étude TC2. Le premier cycle d'infliximab a comporté 5,25 perfusions, alors que ce chiffre diminuait à 3,6 perfusions pour les cycles suivants. Les patients traités par étanercept ont reçu en moyenne 26,5 injections à 25 mg et 9,5 injections à 50 mg par cycles. Pour l'adalimumab, le nombre d'injections par cycle atteignait 13,9.

Les modalités suivantes d'intensification thérapeutique ont été observées : 4,7 % des patients traités par infliximab recevaient des administrations plus fréquentes que celles recommandées, alors que 18,6 % avaient des posologies supérieures ; 11,4 % des patients traités par étanercept avaient reçu plus de 32 injections à 25 mg ; néanmoins, 23 patients recevaient moins de 32 injections d'étanercept (17,4 %) ; 24,5 % des patients traités par adalimumab avaient reçu plus de huit injections.

#### 2.5. Estimation des coûts médicaux directs

Les soins médicaux consommés dans chaque groupe de traitement dans l'étude TC2 ont été valorisés de la manière suivante : dans la mesure où la raison et la durée de l'hospitalisation étaient documentées, nous avons pu trouver les groupes homogènes de malades correspondants pour estimer le coût de l'hospitalisation. Le coût du traitement médicamenteux a été compté en surplus du coût de l'hospitalisation, dans la mesure où ces médicaments coûteux sont remboursés en supplément par la Sécurité sociale. Les prix publics ont été utilisés pour évaluer le coût des traitements associés et délivrés en dehors de l'hôpital. Le coût des visites médicales, des examens d'imageries, des examens biologiques et des transports sanitaires a été évalué d'après les tarifs édités par la sécurité sociale française. Le coût médical total pour un patient traité par un agent anti-TNF $\alpha$  était de 16 000 € par an. La répartition du coût était la suivante : 81 % pour les médicaments administrés (environ 13 000 €), 12 % pour les hospitalisations et 7 % pour les coûts ambulatoires.

#### 2.6. Analyse de sensibilité

L'objectif de l'analyse de sensibilité était de comparer le niveau de consommation médicale des patients en deuxième ligne de traitement par rapport aux patients en troisième ligne ou plus. À cet effet, des facteurs de multiplication ont été appliqués aux différentes sources de soins médicaux, afin de traduire l'augmentation de la consommation chez ces patients plus avancés dans les lignes de biothérapie.

Tout d'abord, nous avons regardé dans l'étude TC2 les modalités d'administration intensive (augmentation de fréquence des perfusions ou des injections et/ou augmentation des posologies recommandées dans les caractéristiques des produits) pour certains patients en deuxième ligne de biothérapie. Nous avons émis l'hypothèse que ces phénomènes seraient amplifiés pour les patients en troisième ligne ou plus. Pour chacun des agents anti-TNF $\alpha$ , un facteur de multiplication (coefficient 1) a été cal-

culé d'après les différences entre le nombre d'administrations observé et celui recommandé. Le coefficient 1 a été appliqué aux nouveaux traitements anti-TNF $\alpha$  chez les patients en échec de plus d'une biothérapie. Il n'a pas été fait d'ajustement pour le rituximab dans la mesure où ses modalités d'administration ne semblent pas être influencées par le nombre d'échecs antérieurs de biothérapie.

La sévérité de la PR est également un critère important qui nécessite d'être pris en compte. Dans la mesure où l'aggravation du handicap lié à la maladie est directement associée à une augmentation des coûts liés à la maladie, nous avons émis l'hypothèse que plus le patient était en échec de traitements, plus sa PR était sévère et plus les coûts liés à la maladie seraient élevés, et ce, quel que soit le traitement utilisé. Un deuxième facteur de multiplication, le coefficient 2, a donc été appliqué aux coûts autres que ceux liés directement à l'administration du médicament chez les patients en échec de plus d'une biothérapie, et cela, aussi bien pour ceux traités par le rituximab que pour ceux traités par anti-TNF $\alpha$ . Dans la mesure où il n'existe pas d'estimation disponible concernant ce coefficient, nous l'avons fait varier de 5 à 20 %.

### 3. Résultats

#### 3.1. Analyse des soins de base

Si les agents anti-TNF $\alpha$  étaient les seules biothérapies utilisables (hypothèse H1), le coût annuel total du traitement serait de 16 555 € par patient, alors que ce coût serait de 11 444 € si la seule biothérapie utilisée était le rituximab (hypothèse H3). Cette différence est due essentiellement au coût du médicament lui-même, qui est réduit de 43 % avec le rituximab par rapport aux agents anti-TNF $\alpha$ . L'augmentation du coût de l'administration du rituximab (+ 72 % par rapport à celle des anti-TNF $\alpha$ ) est largement compensée par le plus faible coût du médicament lui-même. Avec le traitement par rituximab, l'économie globale par patient est de 5000 € par an.

L'analyse a ensuite été orientée sur l'évolution des dépenses de santé selon les hypothèses de pénétration du marché, H1, H2 et H3, entre 2006 et 2009. Dans l'hypothèse H2 (le rituximab remplace progressivement les agents anti-TNF $\alpha$ ), les coûts médicaux directs globaux diminuent progressivement, atteignant le niveau des coûts de l'hypothèse H3 à la fin de la période de quatre ans (Tableau 5).

Dans les hypothèses H1 et H3, les coûts sont presque constants sur la période de quatre ans. Les coûts directs sur l'ensemble de la période sont estimés à 378 millions d'euros dans l'hypothèse H1 et 260 millions d'euros dans l'hypothèse H3 (Tableau 6). L'évolution des coûts médicaux directs est très fortement influencée par les coûts liés au traitement et à son administration qui représentent 80 % du coût total pour les agents anti-TNF $\alpha$  et 65 % pour le rituximab. L'économie globale, avec l'utilisation du rituximab, atteindrait 118 millions d'euros, ce qui représente une diminution de 31 % des dépenses médicales si ce traitement remplaçait les traitements anti-TNF $\alpha$  dans cette population.

Tableau 5

Coûts annuels par patient dans les hypothèses H1 et H3.

	Traitement uniquement par un agent anti-TNF $\alpha$ H1 (€)	Traitement uniquement par le rituximab H3 (€)
Coûts liés à l'hospitalisation		
Coûts de l'administration	915	1577
Autres hospitalisations	987	992
Visites et tests ambulatoires	176	175
Coûts extrahospitaliers		
Consultations	136	135
Autres	1135	1095
Prix du traitement	13 206	7469
Total	16 555	11 444

### 3.2. Analyse de sensibilité

Dans la population de patients en échec d'une première biothérapie anti-TNF $\alpha$ , l'augmentation, en pourcentage, entre le nombre d'administrations théorique et le nombre d'administration observé a permis de calculer le coefficient 1 pour chacun des agents anti-TNF $\alpha$ . Il faut remarquer ici que l'augmentation était nettement plus importante concernant l'adalimumab (22 %). Au cours de la première année de simulation dans l'hypothèse H2, la différence des coûts directs globaux entre H2 et H2-coefficient 1 atteint 3 362 000 €. Plus la pénétration du marché par le rituximab est importante, plus l'écart entre ces deux hypothèses est réduit, la différence diminuant à 131 000 € au cours de la dernière année de simulation.

Nous envisagerons maintenant l'hypothèse H2 avec un coefficient 2 de 20 %, comme seul scénario pour une meilleure lecture des résultats. Au cours de la première année de simulation dans l'hypothèse H2, la différence des coûts directs globaux entre H2 et H2-coefficient 2 atteint 5 400 000 €. Cette différence diminue au cours de la période, étant de 2 400 000 € au cours de la dernière année de simulation. Cela est dû, principalement, au fait que les coûts du traitement par rituximab et de son administration sont indépendants de la ligne de biothérapie. La pénétration progressive du marché par le rituximab réduit le surcoût lié aux patients en troisième ligne ou plus de biothérapie.

Tableau 6

Coûts cumulatifs sur quatre ans dans les trois hypothèses H1, H2 et H3.

	Traitement uniquement par anti-TNF $\alpha$ H1 (€)	Anti-TNF $\alpha$ et rituximab H2 (€)	Traitement uniquement par rituximab H3 (€)	Différence H3 – H1 (€)
Coûts liés à l'hospitalisation				
Coûts de l'administration	21 229 782	30 927 500	35 918 183	14 688 401
Autres hospitalisations	22 694 003	22 915 328	22 874 045	180 042
Visites et tests ambulatoires	4 010 283	3 974 787	3 979 668	– 30 615
Coûts extrahospitaliers				
Consultations	3 102 241	3 100 885	3 102 100	– 141
Autres	25 832 513	25 202 024	24 496 058	– 886 455
Prix du traitement	301 644 646	204 412 229	170 062 585	– 131 582 061
Total	378 513 468	290 532 754	260 882 640	– 117 630 828

## 4. Discussion

Les coûts engendrés par le traitement de la PR dans notre étude peuvent être comparés aux résultats de deux études récentes. Kobelt et al. [29] ont étudié le coût des traitements par anti-TNF $\alpha$  en Suède entre 1999 et 2002. À cette époque, l'étaercept et l'infliximab étaient les deux seuls agents anti-TNF $\alpha$  disponibles en Suède et tous les patients étaient traités en première ligne de biothérapie. Néanmoins, les résultats de cette étude sont très proches des nôtres. Les coûts des traitements anti-TNF $\alpha$  (étaercept ou infliximab) et de leur administration atteignait 14 704 €. Dans notre analyse d'impact budgétaire, ces coûts étaient en moyenne de 13 206 €. Les coûts directs totaux étaient de 17 900 et 16 555 €, respectivement, dans l'étude de Kobelt et al. et dans la nôtre. Nous avons fait l'hypothèse que les coûts directs étaient plus élevés chez les patients en échec d'une première ligne de biothérapie par rapport à ceux naïfs de biothérapie. Mais, les différences entre les études peuvent être dues à des spécificités nationales. L'étude rapportée par Fautrel et al. [30] en 2005 avait comparé les coûts de deux agents anti-TNF $\alpha$ , l'infliximab et l'étaercept dans trois hôpitaux français. Les patients qui avaient été inclus dans cette étude étaient atteints d'une PR sévère et active, justifiant la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ , soit en monothérapie, soit en association avec un traitement de fond conventionnel. Le traitement anti-TNF $\alpha$  devait avoir été poursuivi au moins un an sans arrêt de traitement, au cours d'une période allant de 1999 à juillet 2002. Les patients pouvaient être naïfs de biothérapie (1<sup>re</sup> ligne) ou en deuxième ligne ou plus d'un traitement anti-TNF $\alpha$ . Les coûts directs globaux étaient similaires entre les deux traitements : 19 469 € pour l'infliximab et 19 619 € pour l'étaercept. Ces coûts sont supérieurs aux nôtres, puisque nous avons observé un coût total direct de 16 555 €.

L'étendue des coûts que nous avons pris en compte peut avoir influencé les résultats. En fait, seuls les coûts susceptibles d'être différents entre les deux traitements ont été inclus dans l'étude, supposant que les méthodes de surveillance sont les mêmes. Les prix d'achats étaient différents : 711 € pour 100 mg d'infliximab et 145 € pour 25 mg d'étaercept dans l'étude de Fautrel et al. (prix hospitaliers), alors que dans notre étude, ces coûts étaient, respectivement, de 561 et 126 € (ancien prix de vente des firmes pharmaceutiques).

Nous avons mené une étude d'observation pour fournir des données à notre modèle concernant la consommation médicale des patients en échec d'une première biothérapie par anti-TNF $\alpha$ . Les lignes ultérieures de traitement avaient été exclues, ce qui constitue une limite du modèle car rien ne garantit que les biens médicaux consommés sont identiques entre les lignes de traitement. Mais, nous avons voulu éviter une analyse statistique non robuste qui aurait été faite sur une sous-population de patients en échec de plus d'une biothérapie anti-TNF $\alpha$ , et cela, dans la mesure où nous nous attendions à ce qu'ils soient sous-représentés au sein de l'échantillon. Pour surmonter cette limite méthodologique, nous avons appliqué des coefficients d'augmentation aux coûts des traitements anti-TNF $\alpha$  et à leur administration (coefficient 1), ainsi qu'aux autres dépenses médicales pour chaque option thérapeutique (coefficient 2). Il était possible d'envisager deux approches pour modéliser l'évolution des patients atteints de PR en échec de traitements anti-TNF $\alpha$  au sein d'un modèle de Markov. La première, la plus utilisée, est de prendre en compte une cohorte de patients déjà close. Mais, dans le contexte de la PR, cette approche ne reflète pas la structure de la population cible en terme de ligne de traitement, ce qui représente une donnée informative essentielle dans la mesure où elle influe sur les dépenses médicales.

Nous avons donc privilégié une seconde approche qui consiste à suivre une cohorte en évolution. Pour chaque nouveau cycle du modèle, certains patients quittent le modèle et d'autres y rentrent, en respectant les proportions des patients entre chaque ligne thérapeutique. La principale faiblesse de cette approche est qu'un patient en échec d'une biothérapie peut recevoir exactement le même traitement lors du *switch*. Toutefois, les évolutions individuelles ne nous importent pas ici, mais c'est l'impact budgétaire global du rituximab sur l'ensemble de la population qui nous intéresse. Nous avons donc choisi un modèle permettant une estimation précise de l'impact budgétaire global plutôt qu'un modèle donnant plus de précisions sur les différents types de patients, mais incapable de respecter les répartitions des populations entre les lignes de traitement.

En France, le coût médical direct du traitement par rituximab se monte à près de 11 444 € par patient et par an, un coût inférieur de 31 % à celui d'un traitement anti-TNF $\alpha$  utilisé en deuxième ligne de biothérapie. D'importantes économies sont attendues avec l'utilisation du rituximab après échec d'un ou de plusieurs agents anti-TNF $\alpha$ . Cette différence est principalement liée à un moindre coût du traitement, 7469 € par an, ce qui est inférieur de 43 % à celui des agents anti-TNF $\alpha$ . Même si le coût de l'administration du traitement est augmenté, le rituximab reste moins cher en regard des importantes économies faites sur le prix d'achat. Ces économies pourraient augmenter avec une utilisation plus précoce du rituximab dans la stratégie thérapeutique de la PR.

### Conflits d'intérêts

L'étude a bénéficié de subventions de Roche (France). Les auteurs et les investigateurs ont reçu des subventions de recherche et/ou des honoraires pour leur participation. Leur

contribution à l'étude (recueil des données, interprétation) a été strictement indépendante de ces subventions.

### Remerciements

Z. Alaoui (Strasbourg), N. Assous (Paris), N. Balandraud (Marseille), J.-C. Balblanc (Montbéliard), T. Bardin (Paris), A. Benmansour (Chateauroux), J.-M. Berthelot (Nantes), M. Berthier (Lyon), P. Bertin (Limoges), O. Bletry (Suresnes), M.-C. Boissier (Bobigny), Bouteiller (Auch), J.-F. Brantus (Villefranche-sur-Saône), Briancon (Aix-les-Bains), C. Brousse (Suresnes), Bruns (Paris), A. Cantagrel (Toulouse), A. Cherasse (Macon), N. Cleenewerck (Béthune), P. Coquerelle (Béthune), Cormier (La Roche-Sur-Yon), F. Coutheoux (Caen), M. de Bandt (Aulnay), V. Deschamps (Montpellier), Durand (Poitiers), L. Euller-Ziegler (Nice), J.-L. Feldmann (Argenteuil), R.-M. Flipo (Lille), V. Gardin (Annemasse-Bonneville), P. Gaudin (Grenoble), J.-S. Giraudet-le Quintrec (Paris), P. Goupille (Tours), L. Grimault (Macon), C. Guedes (Vannes), S. Guis (Marseille), A. Hennette (Libourne), P. Hilliquin (Corbeil-Essonnes), S. Hoang (Vannes), C. Jorgensen (Montpellier), P. Lafforgue (Marseille), J.-P. Larbre (Lyon), S. Lassoued (Cahors), F. Lifermann (Dax), M. Luc (Marseille), J.-F. Maillefert (Dijon), A. Martin (St-Brieuc), O. Mejjad (Rouen), Moineuse (Auch), P. Orcel (Paris), B. Pallot-Prades (St-Étienne), E. Pertuiset (Pontoise), J.-L. Poirier (Rodez), J.-M. Ristori (Clermont-Ferrand), S.A. Roudi (Dreux), B. Saint-Marcoux (Aulnay), J.B. Thorel (Lorient), Rouaghe Saad (Bondy), T. Schaeverbeke (Bordeaux), G. Tanguy (La Roche-Sur-Yon), E. Toussiro (Besançon), J.-P. Valat (Tours), Varin (La Roche-Sur-Yon), A.-J. Weber (Évreux), D. Wendling (Besançon), C. Zarnitsky (Le Havre), J.-M. Ziza (Paris).

### Références

- [1] Kahn MF. Can we estimate the incidence, prevalence and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Joint Bone Spine* 2004;71: 95–7.
- [2] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor agonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–29.
- [3] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- [4] Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
- [5] Alain Saraux, Valérie Devauchelle, Sandrine Jousse, et al. Rituximab in rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2007;74:4–6.
- [6] Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
- [7] Falgarone G, Duclos M, Boissier MC. TNF $\alpha$  antagonists in rheumatoid arthritis patients seen in everyday practice. *Joint Bone Spine* 2007;74:523–6.
- [8] Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004;71:518–24.
- [9] Maravic M, Bergé C, Daurès JP, et al. Survey of practices regarding management of early rheumatoid arthritis by rheumatologists in France. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:319–27.



- [10] Maravic M, Bergé C, Daurès JP, et al. Practices for managing a flare of long-standing rheumatoid arthritis: survey among French rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:36–42.
- [11] <http://www.has-sante.fr/portail/display>.
- [12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105–24.
- [13] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–806.
- [14] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.
- [15] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
- [16] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
- [17] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
- [18] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
- [19] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400–11.
- [20] van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–16.
- [21] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al., Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- [22] St Clair EW, van der Heijde DM, Smole JS. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.
- [23] Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075–86.
- [24] Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, et al. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174.
- [25] 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.
- [26] Geborek P, Crnkic M, Peterson IF, et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:793–8.
- [27] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.
- [28] Kavanaugh A. Is there a pharmacoeconomic argument supporting the use of tumor necrosis factor inhibitors in early rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:346–7.
- [29] Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: cost and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2004;63:4–10.
- [30] Fautrel B, Woronoff-Lemsi MC, Ethgen M, et al. Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNF $\alpha$  biological therapy in France. *Joint Bone Spine* 2005;72:550–6.