

COMMUNICATION

Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde

MOTS-CLÉS : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. ORGANISATIONS ET ÉCONOMIE DES SOINS DE SANTÉ. BIOTHÉRAPIE.

Medical and economic aspects of rheumatoid arthritis

KEY-WORDS (Index medicus) : ARTHRITIS RHEUMATOID. HEALTH CARE ECONOMICS AND ORGANIZATIONS. BIOLOGICAL THERAPY.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Bruno FAUTREL *, Cécile GAUJOUX-VIALA

RÉSUMÉ

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique et invalidante. Sa prise en charge et son retentissement socio-professionnel explique qu'elle engendre des coûts importants, à la fois en termes de consommation de soins (coûts directs) et de perte de productivité (coûts indirects). Les principaux déterminants des coûts ont pendant longtemps été le handicap engendré par la maladie ainsi que les hospitalisations fréquentes (notamment pour le remplacement prothétique des articulations détruites). Depuis quelques années, les thérapeutiques médicamenteuses ont supplanté les hospitalisations. Ces thérapeutiques très efficaces ont permis de réduire la consommation de soins globale des patients souffrant de PR, avec notamment une diminution du recours aux prothèses articulaires. L'impact sur la perte de productivité est favorable sur les arrêts de travail, mais à ce jour, les biothérapies n'ont pas montré leur capacité à réduire la mise en invalidité des patients. De ce fait, leur rapport coût — efficacité reste élevé, ce qui soulève la question de leur prix.

* Université Paris 6 — Pierre & Marie Curie — GRC-08 — EEMOIS (Épidémiologie et Évaluation des Maladies Ostéoarticulaires Inflammatoires et Systémiques). Rhumatologie, AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13 ;
e-mail : bruno.fautrel@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Bruno FAUTREL, même adresse
Article reçu le 20 août 2012, accepté le 8 octobre 2012

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disabling disease that induces substantial costs in terms of healthcare resources (direct costs) and lost productivity (indirect costs). The main cost drivers used to be disability and hospitalization. Recently, however, the cost of new and expensive therapies has exceeded that of hospitalization. These effective treatments have lowered RA-related use of healthcare resources, especially total joint replacement, as well as sick leave. In contrast, they have not yet been shown to reduce the number of patients who become disabled, and their cost-effectiveness ratio thus tends to be unfavorable.

La polyarthrite est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte, avec une prévalence s'établissant selon les études et les pays entre 0,2 et 1 % de la population adulte, avec un gradient décroissant du nord de l'Europe vers le sud. En France, l'étude EPIRHUM a rapporté une prévalence de 0,3 % au début des années 2000. Du fait de cette prévalence non négligeable, ses conséquences économiques sont notables.

CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE LA PR

De nombreuses études sur les coûts annuels de la PR ont été réalisées ces dernières années : elles donnent des résultats assez différents. Cela est dû aux caractéristiques de la population étudiée (taille, caractéristiques de la PR, durée d'évolution de la maladie...), à l'organisation du système de soins et surtout à la méthode de calcul des coûts. Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans le but de dégager une estimation plus homogène des coûts de la PR. Ont été inclus toutes les études (essais contrôlés randomisés et études observationnelles) s'intéressant aux coûts de la maladie d'un point de vue sociétal en Europe occidentale [1]. En tout, trente-six études ont été incluses, la plupart dans la PR établie. Le coût annuel direct moyen de la PR (exprimé en euros 2006) était estimé à 4 170 €. Le coût annuel indirect moyen était de 1 441 € selon la méthode dite des « coûts de friction » et de 8 452 € selon la méthode du capital humain. La variation dans les estimations des coûts indirects vient principalement de la méthode de calcul. La méthode « des coûts de friction » prend en compte les périodes d'arrêt de travail à court terme qui sont importantes dans la PR débutante. Cependant elle ignore les coûts liés à un arrêt maladie prolongé et à l'incapacité fonctionnelle qui sont prépondérantes dans la PR établie [2-4]. Ainsi la méthode des « coûts de friction » sous-estime vraisemblablement l'impact réel de la PR sur la perte de productivité et les coûts indirects. Cette revue systématique rapportait également les coûts annuels directs non liés aux soins médicaux qui étaient estimés à 2 284 €. Ils sont principalement le fait des services à domicile et des aides apportées par la famille et les amis.

Cette analyse met en exergue trois messages :

- d'un point de vue général, les coûts directs liés à la PR s'élevaient autour de 4 000 €, ce qui est cohérent avec les autres revues non systématiques de littérature déjà effectuées sur ce sujet [5, 6] ;
- il n'existe pas de consensus sur la méthode de calcul des coûts indirects ;
- il y a un besoin urgent de consensus sur comment collecter les informations sur la productivité, les rapporter et les valoriser en unités monétaires afin d'améliorer la comparabilité des études et de clarifier l'évaluation médico-économique des maladies chroniques [7-9].

ÉVOLUTION DES COÛTS DE LA PR CES DERNIÈRES ANNÉES

Durant la dernière décennie, les coûts de la PR ont évolués notamment en rapport avec l'émergence des biothérapies. Bien qu'une telle tendance soit difficile à estimer avec précision du fait des difficultés méthodologiques vues plus haut, deux études observationnelles françaises conduites à cinq ans d'intervalle avec une méthodologie assez proche permettent de tirer certaines conclusions. La première étude, l'étude PRACTIS, a été conduite dans plusieurs services de rhumatologie en 2000 et a permis d'établir le coût de la PR en France juste avant le lancement des biothérapies sur le marché [10] : 1 109 patients avec une PR établie ont été inclus et leur consommation de soins a été déterminé sur un an. La deuxième étude, Eco-PR, a été réalisée parmi les membres d'associations de patients en 2005 sur la consommation de soins chez 1 487 patients avec une PR établie. 27 % étaient traités par anti-TNF [11]. La comparaison des deux études a mis en évidence une très nette augmentation des coûts annuels de la PR sur cinq ans : 4 003 € dans PRACTIS contre 11 757 € dans Eco-PR (€ actualisé 2005).

De plus, la répartition des différents coûts a été profondément modifiée avec une diminution des coûts liés à l'hospitalisation mais dans le même temps une forte augmentation des coûts liés aux médicaments due à l'utilisation des biothérapies. Malgré cela, ces médicaments ont été largement acceptés en Europe de part leur efficacité importante qui laisse espérer une diminution des coûts à plus long terme en diminuant le recours aux soins et la perte de productivité.

Une étude dans le registre japonais IORRA a mis en évidence une diminution des interventions chirurgicales orthopédiques dans la PR depuis 2003, date où le premier traitement biologique a été disponible dans ce pays [12].

L'impact de la PR sur le travail est important et ce dès le début de la maladie [13, 14]. Une étude menée en Hollande sur 186 PR a montré que 51 % des patients présentent une altération de leur productivité au travail dès la première année avec 25 % des patients reconnus comme travailleurs handicapés [15]. À trois ans d'évolution, 42 étaient reconnus comme travailleurs handicapés et 25 avaient une baisse de leur revenu [15]. Dans la cohorte française de polyarthrites débutantes ESPOIR, 20 %

des patients sont en congés maladie et 12 % en invalidité trois ans après le début de la maladie [16]. Au bout de dix ans, moins de 50 % des patients atteints de polyarthrite peuvent continuer à travailler ou à vaquer normalement à leurs activités quotidiennes [17]. Alors que les congés maladies prédominent pendant les premières années, la mise en invalidité s'accroît les années suivantes.

En raison de la forte relation entre activité de la maladie et incapacité fonctionnelle d'une part, et productivité au travail d'autre part, une amélioration substantielle de l'impact de la PR sur le travail était attendue avec les biothérapies. Or une étude internationale QUEST-RA a montré que la probabilité de continuer à travailler chez les patients ayant débuté leur maladie dans les années 2000 était de 80 % à deux ans et de 68 % à cinq ans [18]. Il y avait de fortes disparités selon les pays avec des patients toujours en activité dans certains pays alors que dans d'autres, des patients avec une activité similaire ou même inférieure étaient déclarés en invalidité. Ces différences peuvent s'expliquer par des différences dans le système de protection sociale, le type de profession (manuelle,...) et l'accès aux soins incluant le recours aux biothérapies. Une étude très récente a étudié l'évolution de l'incidence de la mise en invalidité chez les patients souffrant de PR entre 1990 et 2010 en Suède. Cette incidence diminuait ces dernières années coïncidant avec l'utilisation de traitements plus précoces et plus agressifs par traitements de fond synthétiques et biologiques. Cette diminution des mises en invalidité se voyait dans toutes les maladies mais elle était plus marquée dans la PR : en 1990, la PR représentait 1,9 % de toutes les causes de mise en invalidité, elle diminuait à 1,5 % en 2000 et à 1 % en 2009. Il peut s'agir d'un effet des traitements mais aussi de changement dans les politiques de santé, dans la structure des âges de la population, l'augmentation du niveau d'éducation ou la diminution de l'investissement physique dans les différents métiers [17].

NOTION DE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DES NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

La mise sur le marché d'une nouvelle thérapeutique nécessite de la part des décideurs et des payeurs une décision qui tient compte de la mise en balance des bénéfices qu'on peut attendre de la molécule en termes de gain de santé et du coût de cette molécule qui, dans le cas des nouvelles thérapeutiques, est généralement élevé.

Repères dans les analyses médico-économiques

Dans deux types de situations, le choix est aisé (Figure 1). Lorsqu'une option A engage plus de ressources et apporte moins de gains pour la santé — en d'autres termes, est plus coûteuse et moins efficace — qu'une option B, on conclut au caractère dominé de l'option A — A est dominée par B ; le développement de l'option A doit donc être arrêté. À l'opposé, lorsque cette option A apporte plus de gains — est plus efficace — tout en mobilisant moins de ressources — en étant moins

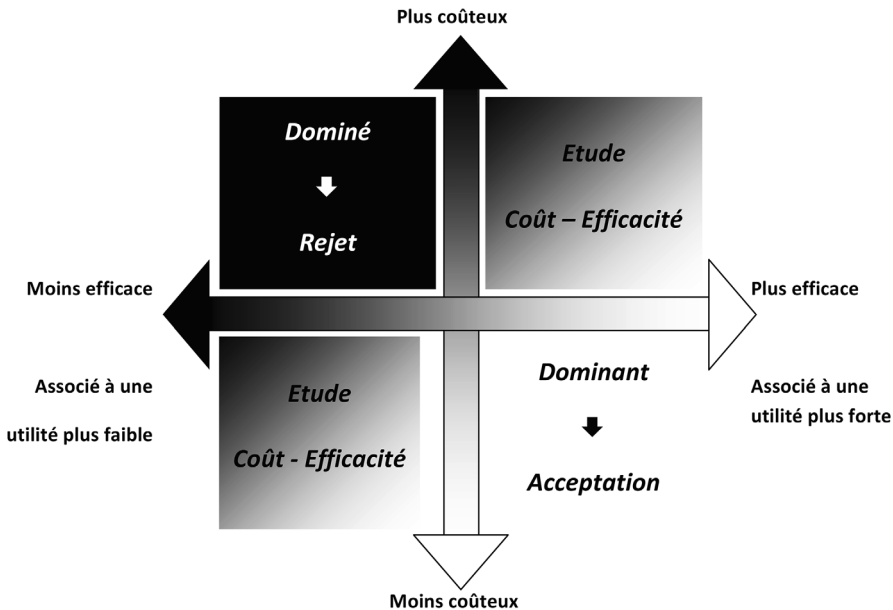


FIG. 1. — Aide à la décision des études médico-économiques comparatives

coûteuse —, on conclut à son caractère dominant, et l'option A doit être développée et mise en pratique.

Ces situations sont cependant rares et, dans la majorité des cas, un gain en efficacité est contre balancé par un coût supérieur. La difficulté dans ces situations est de déterminer ce qui peut être considéré comme acceptable, c'est-à-dire jusqu'à quel point on peut accroître les ressources dédiées à la santé pour améliorer l'état de santé de la population.

Le débat né au milieu des années 90 autour des statines illustre parfaitement ce dilemme. Cette famille de médicaments a montré sa capacité à diminuer les taux sériques de cholestérol et, par voie de conséquence, à réduire la fréquence de survenue des infarctus du myocarde. Alors que le seuil de traitement communément accepté pour traiter une hypercholestérolémie était de 2,5 g/L, l'une de ces études — l'étude 4S — a montré qu'il existe un bénéfice en termes de réduction des infarctus dès la barre des 2 g/L d'hypercholestérolémie. Dans les mois qui suivirent, une évaluation économique, réalisée au Royaume-Uni, a montré que l'application d'un tel seuil de traitement dépassait les capacités de financement du *National Health Service* [19, 20]. Le choix en pratique est donc souvent complexe, même si l'efficacité du traitement dans l'absolu est démontrée.

L'expérience de l'étude 4S soulève la notion de seuil d'acceptabilité, c'est-à-dire en termes de rapport coût-efficacité d'une nouvelle thérapie. Exprimé autrement, quelle masse d'argent supplémentaire peut-on consacrer à la mise sur le marché d'un

médicament permettant de mettre plus de patients en rémission ? Un tel seuil ne peut être qu'universel quelle que soit la maladie concernée ; il n'est possible de le définir que si l'on utilise une unité commune pour quantifier les bénéfices en santé. Cette unité s'appelle « utilité », avec une valeur de 0 correspondant au pire état de santé possible (a priori la mort) et une valeur de 1 pour un état de santé parfait. La valeur d'utilité, associée à un état de santé, est déterminée par des membres de la population générale (en théorie non directement concernés par la maladie) au cours d'entretiens structurés dans lesquels il leur est demandé de mettre en balance d'une part un état de santé donné (ou une maladie donnée) et d'autre part un risque de mort soit immédiate (risque thérapeutique dans le pari standardisé ou *standard gamble*) ou différée (réduction de l'espérance de vie dans arbitrage temporel ou *time trade-off*) du fait du traitement censé rendre un état de santé parfait, c'est-à-dire guérir la maladie. En pratique, la détermination des valeurs d'utilités liée à une maladie telle que la PR repose sur des auto-questionnaires [21-23], proches des questionnaires de qualité de vie, pour lesquels on dispose d'abaques faisant correspondre aux descriptions des patients les valeurs d'utilités extraites des études en population générale.

L'intégration des valeurs d'utilité au cours du temps se quantifie en QALY pour *Quality-Adjusted Life Years*, c'est-à-dire années de vie ajustées sur la qualité (Figure 2), permettant ainsi de mettre sur un même plan des maladies qui tuent (mortalité, quantité de vie) et des maladies qui handicapent (morbidité, qualité de vie). Il est donc possible de mettre en balance un coût additionnel lié à l'introduction d'une nouvelle thérapeutique à un gain de santé exprimé en QALY et de calculer un rapport coût-efficacité dit incrémentiel (ICER pour *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Sur cette base, certains pays ont déterminé des seuils d'acceptabilité, de l'ordre de 50 000 \$ par QALY gagné pour les États-Unis, 30 à 50 000 £ pour l'Angleterre et 80 000 € pour les Pays-Bas [24]. En France, les évaluations médico-économiques n'étaient pas systématiquement demandées jusqu'à récemment et aucun seuil d'acceptabilité économique n'est utilisé.

Études coût — efficacité dans la PR

Plusieurs revues ont été publiées au cours de la dernière décennie sur l'aspect coût-efficace des biothérapies dans la PR. Récemment une revue systématique de la littérature basée sur une méthodologie clairement définie a été publiée [24]. Il faut noter que la méta-analyse des ratios coût-efficacité ou coût-utilité est difficile en raison d'une hétérogénéité importante des données et du problème soulevé par la combinaison de taux. La recherche dans différentes bases de données jusqu'en septembre 2008 a permis de retenir dix-huit articles [24].

Dans quatre articles, l'efficacité était évaluée sur une mesure clinique (augmentation du coût pour une réponse ACR dans trois études et augmentation du coût pour une année de vie supplémentaire dans une étude). Dans seize articles, les bénéfices en santé étaient exprimés en QALY (augmentation du coût pour un QALY). Selon les études, il y avait de un à vingt traitements comparés, pour un total de cent seize

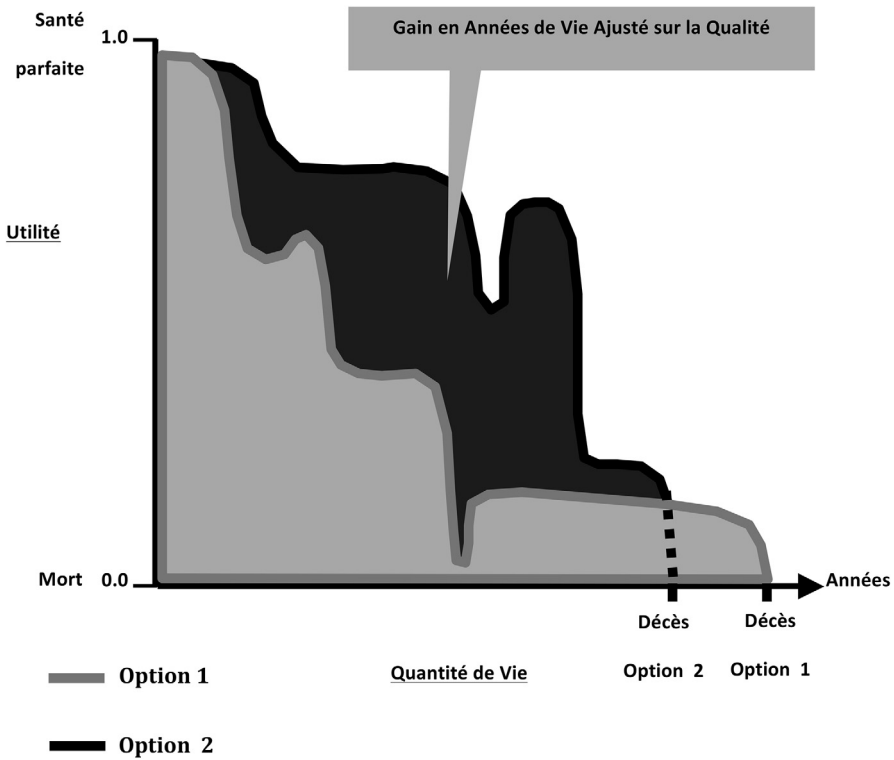


FIG. 2. — Principe des QALY

comparaisons. Les biothérapies (anti-TNF en monothérapie ou en combinaison) étaient comparées avec un traitement de fond synthétique en monothérapie. L'horizon temps considéré variait entre un an et la vie entière. La plupart des analyses avaient lieu aux États-Unis suivi par l'Angleterre. Les études étaient très hétérogènes que ce soit en termes de population, de sévérité, de durée d'évolution, de traitement antérieur (par exemple, PR résistante au méthotrexate). Alors que toutes les études ont pris en compte les coûts directs, onze ont aussi inclus les coûts indirects (point de vue sociétal). La majorité des données d'efficacité provenait d'un nombre limité d'essais contrôlés randomisés. Les données à long terme étaient issues de registres et d'études ouvertes. L'industrie pharmaceutique était présente dans onze études, que ce soit dans la réalisation de l'analyse statistique ou en tant que promoteur. La qualité des études était en général faible. Les résultats ont été stratifiés en (i) patients avec une PR débutante traités par biothérapie en première position ou après un traitement de fond synthétique, (ii) patients en échec de méthotrexate monothérapie et (iii) patients souffrant de PR établie en échec d'une combinaison de traitement de fond synthétique. Les résultats étaient donnés en dollars canadiens (1 Can\$ = 0,7 €).

Les principaux résultats des études coût-utilité étaient les suivants :

- dans la PR débutante, les rapports coût-utilité des biothérapies utilisées en première ligne étaient compris entre 118 629 Can\$ et 1 775 640 Can\$ par QALY. Ces ratios ne sont pas considérés comme coût-efficace par aucune société. Une publication récente a confirmé ces résultats [25]. Une seule étude rapportait un ratio un peu plus acceptable à 84 267 Can\$ par QALY mais dans cette étude, les coûts de traitement substitutif en cas d'échec du nouveau traitement n'étaient pas inclus. Il faut préciser que toutes les études étaient réalisées par les autorités de santé ou académiques. Toutes les études, excepté celle publiée après la revue [25], étaient basées sur le point de vue du payeur. De plus, même l'étude incluant de possibles baisses de coût liée à l'amélioration de la productivité n'a pas permis de diminuer le ratio dans un rapport acceptable.
- chez les patients en échec de méthotrexate, l'ajout d'une biothérapie (toujours l'infliximab) par rapport à la poursuite du méthotrexate en monothérapie (vingt comparaisons) donnait des rapports coût-utilité du point de vue du payeur entre 6 000 Can\$ et 9 200 Can\$, ce qui est considéré comme coût-efficace par certaines sociétés. Pour sept des douze comparaisons d'un point de vue sociétal et deux des huit comparaisons d'un point de vue du payeur, l'ajout d'une biothérapie avait un rapport coût-utilité inférieur à 50 000 Can\$.

Si l'on considère qu'un rapport coût-utilité jusqu'à 100 000 Can\$ est coût-efficace, cette revue systématique concluait que les anti-TNF étaient coût-efficaces en cas d'échec du méthotrexate monothérapie, mais il n'y avait pas de traitement actif comme comparateur. Chez les patients souffrant de PR débutante, n'ayant encore jamais reçu de méthotrexate, initier une biothérapie n'était pas coût-efficace par rapport à un traitement de fond synthétique. Chez les patients en échec de traitement de fond synthétique, la majorité des comparaisons entre biothérapies et autre traitement de fond synthétique montraient des rapports coût-utilité (trop) élevés. Bien que la prise en compte des coûts indirects (productivité) améliorerait ces rapports, les biothérapies n'étaient pas toujours coût-efficaces d'un point de vue sociétal.

Depuis cette revue, plusieurs autres études ont été publiées sur les traitements biologiques hors anti-TNF. Certaines ont étudié le rapport coût-efficacité du changement de biothérapie en cas d'échec d'un anti-TNF. Chez les patients en échec d'un premier anti-TNF, le rituximab était coût-efficace (rapport coût-utilité en dessous de 50 000 €) en comparaison avec un autre anti-TNF, que ce soit d'un point de vue sociétal ou du payeur [26-30]. Un rapport récent commissionné par le National Institute for Clinical Excellence (NICE), a étudié les rapports coût-utilité des différentes biothérapies disponibles en cas d'échec d'un premier anti-TNF en comparaison avec un traitement de fond synthétique (non encore essayé). Malgré l'incertitude du modèle, principalement due au manque de données sur l'efficacité comparative à long terme des différentes biothérapies, les rapports coût-utilité étaient en dessous de 30 000 £ par QALY pour le rituximab et allaient de 34 300 à

38 800 £ par QALY pour l'étanercept, l'abatacept, l'adalimumab et l'infliximab. Le rituximab était le traitement biologique le plus « coût efficace » en deuxième ligne de biothérapie, après échec d'un anti-TNF ; cela s'est traduit par une recommandation officielle du NHS (*National Health Service*) pour l'utilisation préférentielle de cette molécule [29].

CONCLUSION

L'impact économique de la PR s'est grandement modifié au cours des dix à quinze dernières années. Les coûts de prise en charge de la maladie, hors médicament, ont été réduits de façon substantielle. Cette réduction de coût a cependant été effacée par le coût des nouvelles thérapeutiques qui représentent désormais le poste de dépense le plus important. Un tel surcoût est-il justifié ? D'un point de vue humain et médical, la réponse est positive tant ces nouvelles thérapeutiques ont changé le pronostic de la maladie. D'un point de vue sociétal, certains éléments sont en faveur d'une réponse positive, tels que l'amélioration du fait des biothérapies de la productivité des patients en âge de travailler grâce à ces traitements (réduction du nombre de journées de travail perdues, amélioration de la productivité au travail). Cependant, alors que le nombre de biothérapies ne fait qu'augmenter, on peut se poser la question de la justification du coût moyen très élevé des biothérapies (entre 6 000 et 15 000 € par patients et par an).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FRANKE L.C., AMENT A.J., VAN DE LAAR M.A., *et al.* — Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2009, 27 (4 Suppl 55), 118-23.
- [2] BJORK M., THYBERG I., RIKNER K., *et al.* — Sick leave before and after diagnosis of rheumatoid arthritis — a report from the Swedish TIRA project. *J. Rheumatol.*, 2009, 36(6), 1170-9.
- [3] MAU W., LISTING J., HUSCHER D., *et al.* — Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(4), 721-8.
- [4] XIE F. — The need for standardization: a literature review of indirect costs of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, 59(7), 1027-33.
- [5] FAUTREL B. — Economic benefits of optimizing anchor therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012, 51 Suppl 4, 21-6.
- [6] FAUTREL B., VERSTAPPEN S.M., BOONEN A. — Economic consequences and potential benefits. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 2011, 25(4), 607-24.
- [7] DRUMMOND M., MAETZEL A., GABRIEL S., *et al.* — Towards a reference case for use in future economic evaluations of interventions in osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2003, 68, 26-30.
- [8] GABRIEL S., DRUMMOND M., MAETZEL A., *et al.* — OMERACT 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(4), 886-90.

- [9] MERKESDAL S., RUOF J., HUELSEMANN J.L., *et al.* — Development of a matrix of cost domains in economic evaluation of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28(3), 657-61.
- [10] GUILLEMIN F., DURIEUX S., DAURES J.P., *et al.* — Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *J. Rheumatol.* 2004, 31(7), 1297-304.
- [11] KOBELT G., WORONOFF A.S., RICHARD B., *et al.* — Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(4), 408-15.
- [12] MOMOHARA S., INOUE E., IKARI K., *et al.* — Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(1), 312-3.
- [13] VERSTAPPEN S.M., BIJLSMA J.W., VERKLEIJ H., *et al.* — Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum.*, 2004, 51(3), 488-97.
- [14] VERSTAPPEN S.M., BOONEN A., VERKLEIJ H., *et al.* Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(12), 1754-60.
- [15] ALBERS J.M., KUPER H.H., VAN RIEL P.L., *et al.* — Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(5), 423-30.
- [16] DADOUN S., LUCIER S., DE ROSA M., *et al.* — Rheumatoid Arthritis (RA) Impact on Work and RA-Related Indirect Costs during the First Three Years after RA Diagnosis. An Economic Analysis from the ESPOIR Cohort. In: *ACR 2010* ; Atlanta (GA), 2010.
- [17] HALLERT E., HUSBERG M., BERNFORT L. — The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents. *Rheumatology (Oxford)*, England, 2012, 338-46.
- [18] SOKKA T., KAUTIAINEN H., PINCUS T., *et al.* — Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res. Ther.*, 2010, 12(2), R42.
- [19] 4S investigators — Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344 (8934), 1383-9.
- [20] LAUPACIS A., ANDERSON G., O'BRIEN B. — Drug policy: making effective drugs available without bankrupting the healthcare system. *Healthc. Pap.*, 2002, 3(1), 12-30.
- [21] MARRA C.A., ESDAILE J.M., GUH D., *et al.* — A comparison of four indirect methods of assessing utility values in rheumatoid arthritis. *Med. Care*, 2004, 42(11), 1125-1131.
- [22] GAUJOUX-VIALA C., RAT A.C., GUILLEMIN F., *et al.* — Comparison of the EQ-5D and the SF-6D utility measures in 813 patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J. Rheumatol.*, 2011, 38(8), 1576-84.
- [23] GAUJOUX-VIALA C., RAT A.C., GUILLEMIN F., *et al.* — Responsiveness of EQ-5D and SF-6D in patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71(9), 1478-83.
- [24] VAN DER VELDE G., PHAM B., MACHADO M., *et al.* — Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2011, 63(1), 65-78.
- [25] FINCKH A., BANSBACK N., MARRA C.A., *et al.* — Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 151(9), 612-21.

- [26] HALLINEN T.A., SOINI E.J., EKLUND K., *et al.* — Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(4), 767-77.
- [27] KIELHORN A., PORTER D., DIAMANTOPOULOS A., *et al.* — UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008, 24(9), 2639-50.
- [28] LINDGREN P., GEBOREK P., KOBELT G. — Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2009, 25(2), 181-9.
- [29] MALOTTKI K., BARTON P., TSOURAPAS A., *et al.* — Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 2011, 15(14), 1-278.
- [30] MERKESDAL S., KIRCHHOFF T., WOLKA D., *et al.* — Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur. J. Health Econ.*, 2010, 11(1), 95-104.

DISCUSSION

M. Iradj GANDJBAKHCH

Étant donné le coût et la possibilité de complications, qui peut prescrire ces médicaments ? L'initialisation est-elle toujours hospitalière ?

Ces médicaments sont à prescription initiale hospitalière.

M. Jean-Jacques HAUW

A-t-on un espoir de voir diminuer le prix des anti-TNF ? En Grande Bretagne, la fixation d'un coût admissible, en fonction du bénéfice obtenu, a permis de limiter le coût proposé par les laboratoires pharmaceutiques. Pensez-vous que cette stratégie pourrait être adoptée en France ?

Il existe d'ores et déjà de nombreuses discussions entre les industriels et l'assurance maladie avec notamment l'adaptation du prix en fonction du volume de médicament vendu. L'arrivée de biosimilaires pourrait également participer à une baisse de prix.

M. Jean-Pierre OLIÉ

Le constat d'un décalage entre réduction des symptômes et des jours d'arrêt maladie d'une part, et poursuite d'augmentation des cas d'invalidité d'autre part, ne pose-t-il pas la question de la pertinence de cet index (les taux d'invalidité) pour évaluer une thérapeutique ? Et les taux d'invalidité sont-ils les mêmes quel que soit le système de couverture sociale ?

Le taux d'invalidité n'est pas *per se* un critère d'évaluation de ces thérapeutiques. En revanche, c'est un indicateur pertinent du point de vue sociétal et il est important de

montrer que les médicaments peuvent améliorer une maladie mais non pas en effacer toutes les conséquences sociales directes ou indirectes.

M. Pierre GODEAU

Reste-t-il une place pour les traitements locaux des synoviorthèses, par infiltration de corticoïdes ? A-t-il été proposé de prendre en compte dans les évaluations économiques des formes évolutives chroniques de PR aboutissant à des états de dépendance fonctionnelle avec inflation du besoin de kinésithérapie et de rééducation ?

La place des traitements locaux s'est réduite mais reste néanmoins réelle, en ce qui concerne les infiltrations corticoïdes. Les états de dépendance comptabilisés dans les évaluations médico-économiques. Quand plusieurs pathologies importantes en sont responsables ; il est alors impossible d'attribuer la dépendance spécifiquement à une maladie ou une autre.

M. Charles-Joël MENKÈS

Que pensez-vous du problème économique lié au développement des traitements ciblés très onéreux, pour les cancers, qui viennent s'ajouter aux médicaments biologiques des rhumatismes inflammatoires ?

C'est un vrai défi pour la société ainsi que pour les industriels qui ont des molécules onéreuses dans plusieurs indications. Cela pose le problème des coûts d'opportunité ; ce qui est dépensé pour une maladie n'est plus disponible pour une autre.