

**20ème Congrès de Rhumatologie**  
CNIT, Paris La Défense, 2-5 décembre 2007

**Modèle d'Impact Budgétaire de l'Utilisation du  
Rituximab Après Échec d'Un ou de Plusieurs Anti-  
TNF dans le Traitement de la Polyarthrite  
Rhumatoïde**

Robert Launois, Stéphanie Payet, Camille Francesconi,  
Lionel Riou França, Marie Christophe Boissier

REES France – Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé

28, rue d'Assas – 75006 Paris – France

Tel: +33 1 44 39 16 90 – Fax: +33 1 44 39 16 92

E-mail : launois.reesfrance@wanadoo.fr - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# Pourquoi une Analyse d'Impact Budgétaire (AIM) Pour le rituximab?

- Les gestionnaires, sans refuser le progrès technique, doivent **planifier leurs échéanciers et tenir leur budget**
- Leurs décisions sont fonction du nombre de cas prévalents par an, du coût unitaire de leur prise en charge et des recettes dont ils disposent.
- Leur raisonnement,
  - implicitement renvoie à la notion de **prévalence annuelle**,
  - néglige les retombées de l'innovation à moyen et long terme pour les malades
  - s'écarte de la logique des études C/E dont la finalité est d'estimer le retour sur investissement dans la santé
- Reprendre à son compte ce raisonnement, permet de s'inscrire d'emblée dans **une logique de programmation des besoins de financement**.

# Matériel et Méthodes

# Etude Observationnelle

- Étude multicentrique rétroclive conduite dans 59 centres pendant 16 semaines. Critères d'inclusion: Patient adulte souffrant de PR (critère ACR), En échec à un anti-TNF  $\alpha$  et traité par un 2<sup>ème</sup> traitement ciblé depuis au moins 4 mois. Critère d'exclusion: traités en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus
- 293 patients issus de 59 centres ont été inclus entre avril et juillet 2006. 277 patients ont déclarés éligibles

*Source: Etude Observationnelle TC2 . Analyse sous SAS*

# Descriptif du Modèle de Simulation

- Population : *cas prévalents de PR en échec d'un anti TNF alpha*
- Perspective : *Système de soins*
- Unité calendaire : *Le semestre*
- Horizon temporel : *4 ans début 2006 à fin 2009*
- Type de simulation : *Markov sur cohorte dynamique*
- Etats de Markov : *3 anti-TNFalpha, 1 anti-lymphocitaireB, « nouveaux malades –sorties d'études»*
- Critères de jugement : *% de patients ayant une réponse ACR20, Coûts*

*Source: Programmation sous TreeAge*

# Scénarios de Comparaison

- Hypothèse 1 : seuls les 3 anti-TNF sont utilisés dans les proportions suivantes :
  - Remicade : 16 % ; Enbrel : 38 %; Humira : 46 %
- Hypothèse 2 : Les parts de marché observées au moment de l'étude sont utilisées pour le premier cycle de simulation :
  - Remicade : 15.2 %; Enbrel : 37.3 %; Humira : 44.1 %; Mabthera : 3.4 %
  - PUIS À CHAQUE CYCLE, MABTHERA REMPLACE SYSTÉMATIQUEMENT TOUT PATIENT EN ECHEC À UN ANTI-TNF
- Hypothèse 3 : Mabthera est le seul traitement utilisé

*Source: Etude Observationnelle TC2*

# Données d'Efficacité et de Tolérance

- ACR 20 utilisé comme critère d'efficacité à partir de 16 études comparant *directement ou indirectement* les 4 traitements ciblés .
  - **hétérogénéité de l'horizon temporel** de mesure de l'efficacité (le plus souvent 24 semaines mais parfois 12, 30 ou 52 semaines);
  - **disparité des populations étudiées** (patients en échec à au moins un anti-TNF, patients résistants au méthotrexate, patient avec PR récente).
- Prise en compte de l'hétérogénéité des études par la méthode des **mélanges de comparaison de traitements** (MTC)
- Les données de tolérance et d'abandon précoce ont été recueillies et calculées sur le même principe

*Source: synthèse des données probantes sous WinBUG*

# Vignettes de Coûts

- 4 tarifs de la liste hors T2A d'avril 2006 pour les traitements médicamenteux ciblés
- 82 prix publics TTC des traitements médicamenteux concomittants
- 24 tarifs GHS correspondant aux hospitalisations observées
- 7 tarifs de consultations médicales et paramédicales
- 32 actes d'imagerie, actes de biologie et transports: nomenclatures CCAM, NGAB
- 3 zones tarifaires de transport sanitaire

*Sources: Nomenclatures PMSI, CCAM, NABM, NGAP*

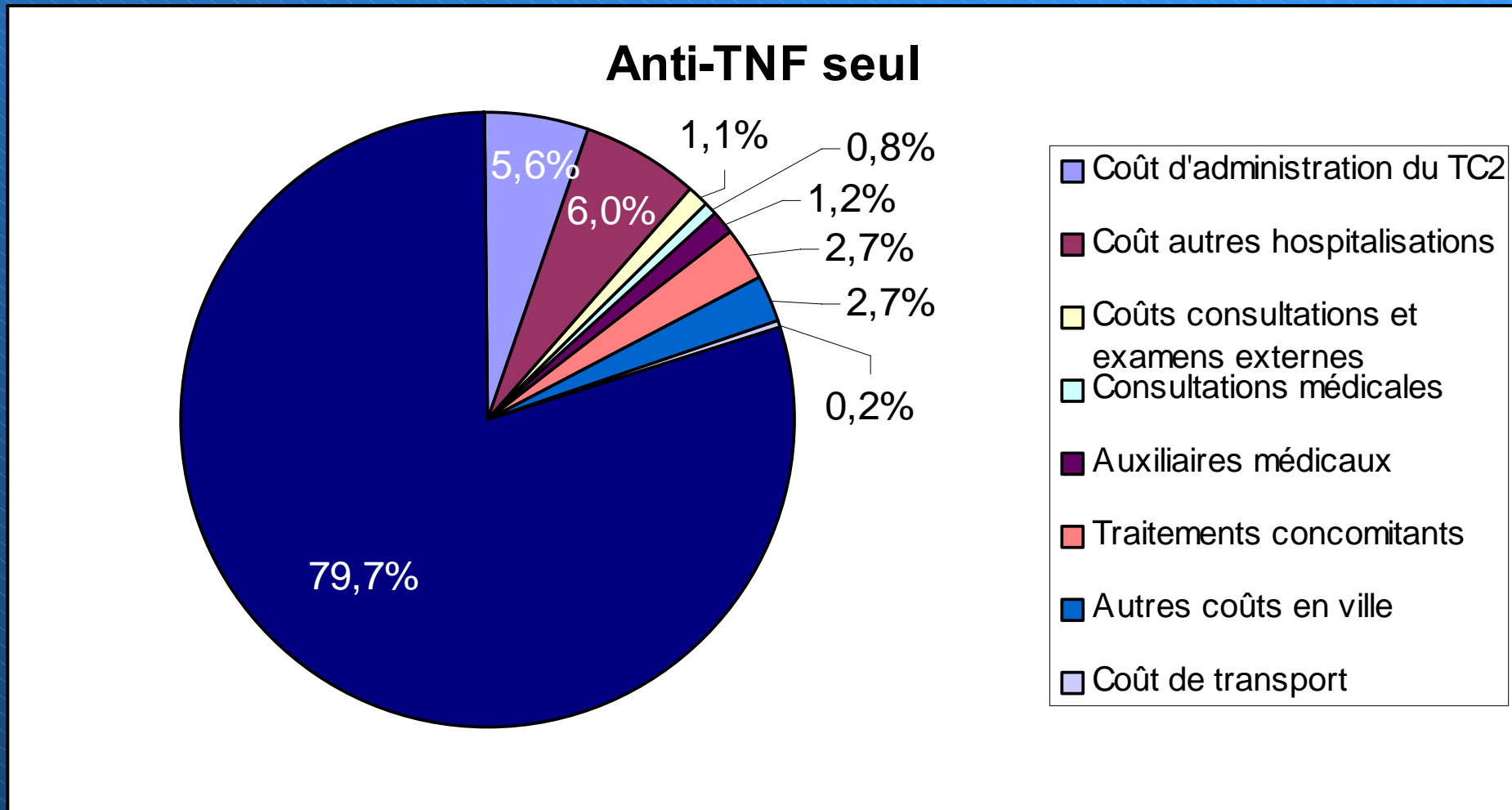
# Résultats

# Coût Annuel par Patient (2009)

Poste de consommation	Anti-TNF Alpha exclusivement (H1) (€)	Tout Mabthera (H3) (€)
<b>Hôpital</b>		
Administration du traitement	915	1 577
Autres hospitalisations	987	992
Examens et consultations externes	176	175
<b>Ambulatoire</b>		
Consultations	136	136
Autres	1 135	1 095
<b>Médicaments ciblés</b>	<b>13 206</b>	<b>7 469</b>
<b>Total</b>	<b>16 555</b>	<b>11 444</b>

Source: Modèle de simulation

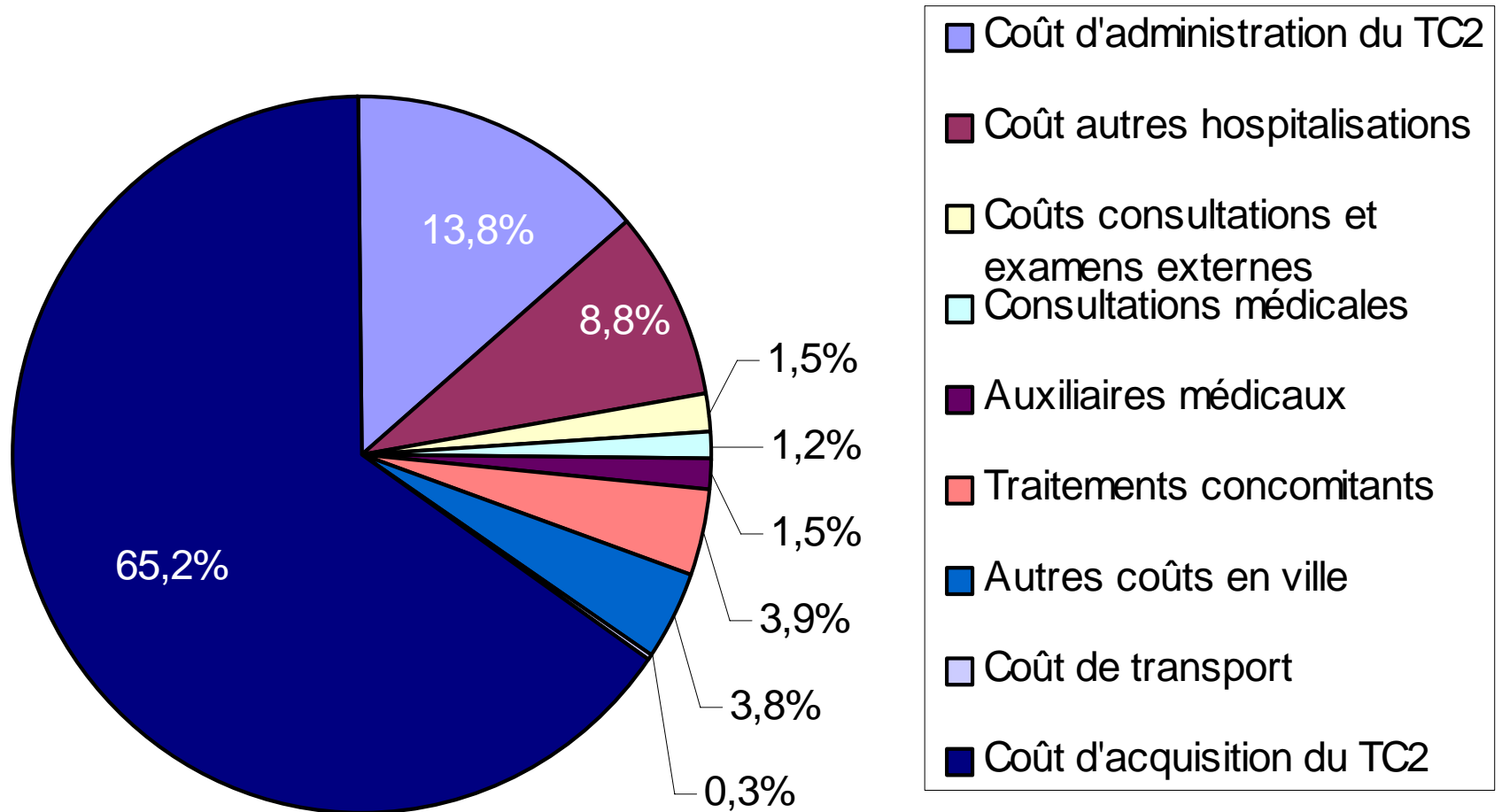
# Structure des Coûts Cumulés 2006-2009



Source: Modèle de simulation

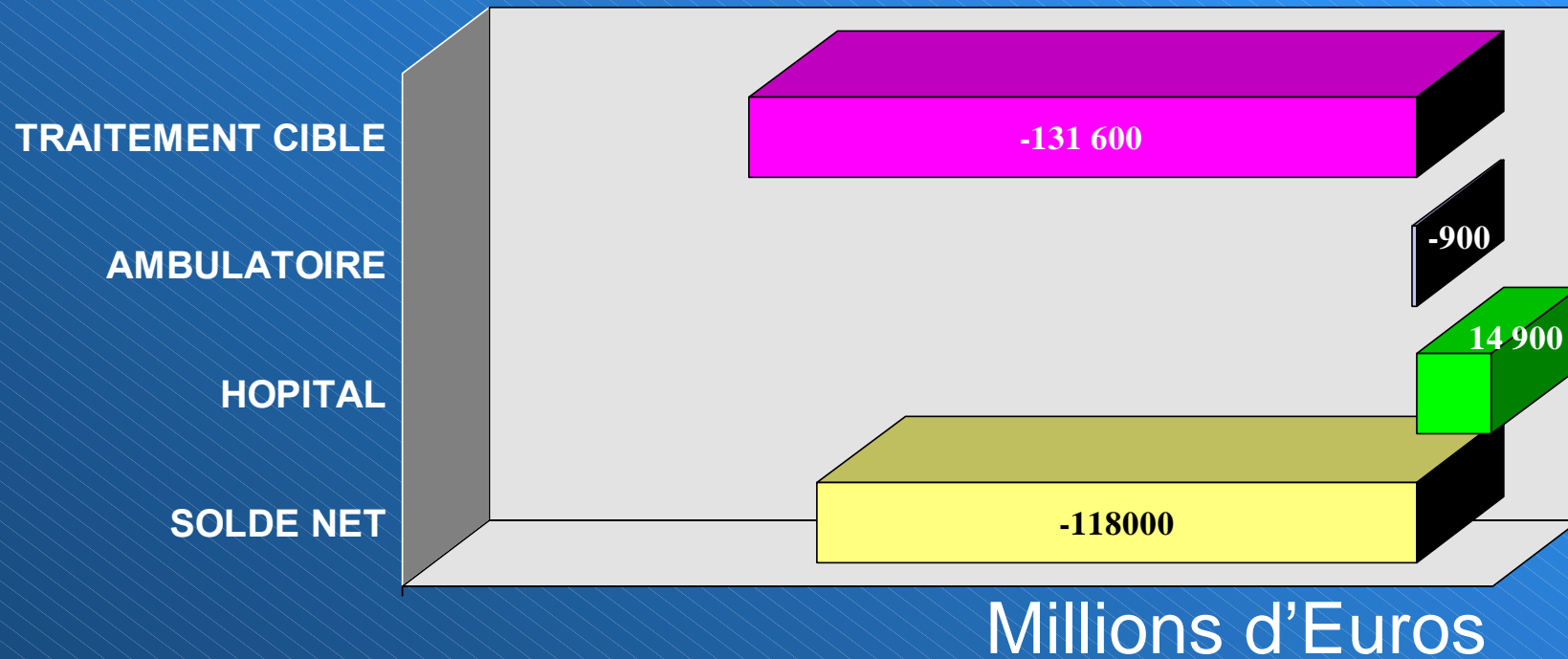
# Structure des Coûts Cumulés 2006-2009

## Mabthera seul



Source: Modèle de simulation

# Economies Réalisables Sur 4 ans: 117,6 Millions d'Euros



Source: Modèle de simulation

# Conclusion

- Le coût du traitement de la PR est essentiellement fonction du coût annuel de la prise en charge médicamenteuse
- Lorsque tous les patients sont traités anti-TNF $\alpha$ , la dépense par patient et par an s'élève à **16 555 €**
- Quand le rituximab est le seul traitement utilisé, les mêmes dépenses n'excèdent pas **11 444 €**
- L'économie annuelle par patient traité dépasse sur le seul poste du médicament les 5 000 €.
- Sur 4 ans, l'économie totale cumulée pour l'ensemble de la population cible s'élève à **118 M€**
- Rituximab, malgré une administration à l'hôpital, permet une prise en charge moins coûteuse que les anti-TNF administrés en ville par voie sous-cutanée

# Remerciements aux 66 Centres Investigateurs

Dr Z. ALAOUI (CHU Hautepierre – Strasbourg), Dr N. ASSOUS (CHU Cochin – Paris), Dr N. BALANDRAUD (CHU de la Conception – Marseille), Dr JC BALBLANC (CH Belfort-Montbéliard), Pr T. BARDIN (CHU Lariboisière – Paris), Dr A. BENMANSOUR (CHR Chateauroux), Dr JM BERTHELOT (CHU Hôtel-Dieu – Nantes), Dr M. BERTHIER (Hôpital St Luc St Joseph – Lyon), Dr P. BERTIN (CHU Limoges), Pr O. BLETRY (CH Foch – Suresnes), Pr MC BOISSIER (CHU Avicenne – Paris), Dr BOUTEILLER (CH Auch), Dr JF BRANTUS (CH Villefranche-sur-Saône), Dr D. BRIANCON (Hôpital Reine Hortense - Aix-les-Bains), Dr C. BROUSSE (CH Foch – Suresnes), Dr A. BRUNS (CHU Bichat – Paris), Pr A. CANTAGREL (CHU Rangueil – Toulouse), Dr A. CHERASSE (CH Macon), Dr N. CLEENEWERCK (CH Béthune), Dr P COQUERELLE (CH Béthune), Dr CORMIER (CH Les Oudairies - La Roche Sur Yon), Dr F. COUTHEOUX (CHU Côte de Nacre – Caen), Dr M. DE BANDT (CHI Robert Ballanger - Paris), Dr V. DESCHAMPS (CHU Lapeyronie – Montpellier), Dr DURAND (CHU Jean-Bernard Miletrie – Poitiers), Pr L. EULLER-ZIEGLER (CHU L'Archet – Nice), ADRAR - Dr JL FELDMANN (CH Victor Dupouy – Argenteuil), Dr R.M. FLIPO (CHU Roger Salengro – Lille), Dr V. GARDIN (CHI Annemasse-Bonneville), Dr P. GAUDIN (CHU A. Michallon – Grenoble), Dr J.S. GIRAUDET- LE QUINTREC (CHU Cochin - Paris), A.T.R.C.T. Rhumatologie - Pr P. GOUPILLE (CHU Trousseau – Tours), Dr L. GRIMAUT (CH Macon), Dr C. GUEDES (CH Bretagne-Atlantique – Vannes), Dr S. GUIIS (CHU de la Conception – Marseille), Dr A. HENNETTE (CH Robert Boulin – Libourne), Dr P. HILLIQUIN (CHSF Corbeil-Essonnes), Dr S. HOANG (CH Bretagne-Atlantique – Vannes), Pr C. JORGENSEN (CHU Lapeyronie – Montpellier), Dr P. LAFFORGUE (CHU de la Conception – Marseille), Dr J.P. LARBRE (Hôpital de Lyon Sud), Dr S. LASSOUED (CH Jean Rougier – Cahors), Dr F. LIFERMANN (CH Dax), Dr M. LUC (CHU de la Conception – Marseille), Pr JF MAILLEFERT (Hôpital Général – Dijon), Dr A. MARTIN (CH St Briec), Dr O. MEJJAD (CHU Rouen), Dr MOINEUSE (CH Auch), Pr Ph. ORCEL (CHU Lariboisière – Paris), Dr B. PALLOT-PRADES (CHU Bellevue -St Etienne), Dr E. PERTUISET (CH René Dubos – Pontoise), Dr JL POIRIER (CH Rodez), ADERR - Dr JM RISTORI (Hôpital G. Montpied - Clermont-Ferrand), Dr SA ROUIDI (CHR Dreux), Dr B. SAINT-MARCOUX (CHI Robert Ballanger - Paris), Dr JB THOREL (CH Bretagne-Sud – Lorient), Dr ROUAGHE SAAD (CH Jean Verdier – Bondy), Pr T. SCHAEVERBEKE (CHU Pellegrin-Tripode – Bordeaux), Dr G. TANGUY (CH Les Oudairies - La Roche Sur Yon), Dr E. TOUSSIROT (CHU Jean Minjoz – Besancon), A.T.R.C.T. Rhumatologie - Pr JP VALAT (CHU Trousseau – Tours), Dr VARIN (CH Les Oudairies - La Roche Sur Yon), Dr AJ WEBER (CHI Eure-Seine – Evreux), Dr D. WENDLING (CHU Jean Minjoz – Besancon), Dr Charles ZARNITSKY (CH Jacques Monod - Le Havre), Dr JM ZIZA (CH Diagoness La Croix Saint-Simon – Paris)

# Conflits d'intérêt

- Intérêts financiers

(Exemple laboratoire A) Alcon, Alliance-Médica, Aventis, Bayer Diagnostics, Bristol Myers Squibb Company, Eli-Lilly, Pierre Fabre Médicaments, Glaxo-SmithKline, IMS Health, Innothera, Lipha SA, Lundbeck, Medpass International, Merck Sharp & Dohme Chibret, Roche, Rhône Poulenc Rorer, Sanofi-Aventis, Sanofi-Synthelabo, Serono International, Servier, Solvay Pharma, Wyeth, Association Alfis, Les Entreprises du Médicament (LEEM)

- Liens durables ou permanents

**Aucun**

- Interventions ponctuelles

- Intérêts indirects

**Aucun**

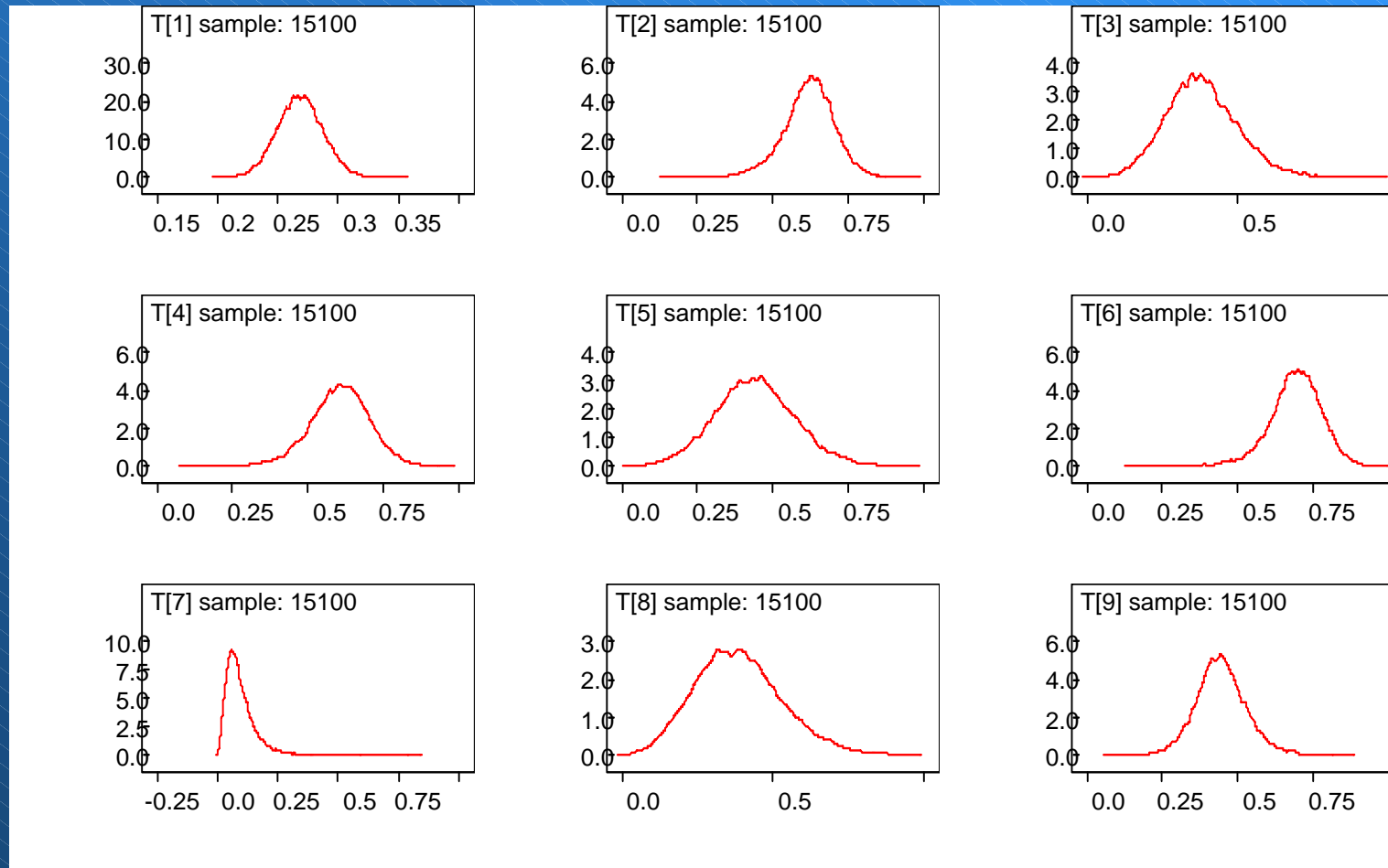
# Back Up

# Le Moteur de la Simulation

- Un paramètre clé : le taux de réponse ACR20. Trois façons de faire la synthèse des données probantes
- Comparaisons indirectes « naïves »
  - On prend un bras dans deux essais différents et on les rapproche comme s'ils étaient issus d'un même essai
  - « **Raboutage** » **inacceptable** puisqu'il brise la randomisation
- Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun
  - On travaille sur les **différences d'effet** par rapport à un comparateur commun, ce qui neutralise l'hétérogénéité des populations (Butcher 1997)
  - On mesure l'efficacité relative plutôt que le bénéfice absolu
- Mélange de comparaisons de traitements
  - Méta-analyse Bayésienne : **différences d'effet + probabilités a priori + effet aléatoire**
  - C'est la méthode que nous avons utilisé (Lu and Ades 2004)

# Synthèse Quantitative des Données Probantes

*Distribution a posteriori des Taux ACR20 Obtenus  
Par les 9 Traitements Mis en Œuvre dans les 16 Essais Analysés*



Source: Programmation sous WinBug



# Programme de la Méta analyse

## 9 traitements 16 essais

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	r[,6]	n[,6]	r[,7]	n[,7]	r[,8]	n[,8]	r[,9]	n[,9]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]
36	201	152	298	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	2
34	122	66	122	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	2
NA	1	29	40	15	40	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	2	3	NA	2
8	30	NA	1	NA	1	42	59	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	4	NA	2
NA	1	NA	1	141	217	NA	1	149	207	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	5	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	46	78	NA	1	9	80	NA	1	NA	1	5	7	NA	2
NA	1	NA	1	171	228	196	231	169	223	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	5	3
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	278	442	NA	1	NA	1	56	90	NA	1	5	8	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	141	239	NA	1	NA	1	86	165	NA	1	5	8	NA	2
59	200	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	131	207	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	7	70	40	70	NA	1	7	8	NA	2
9	62	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	45	67	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	21	110	52	113	NA	1	7	8	NA	2
18	88	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	43	86	1	9	NA	2
147	274	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	219	351	1	9	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	76	127	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	37	85	4	9	NA	2

