

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

06/09/2013 - Pour 12.000 euros de plus par patient et par an dans la polyarthrite rhumatoïde, les biothérapies ne font pas mieux finalement que l'association bon marché de 2 vieilles molécules.

Comment les agences sanitaires, le comité économique des produits de santé (CEPS) et l'assurance maladie ont-ils pu se faire bernier à ce point par les firmes pharmaceutiques et leurs leaders d'opinion ?

L'institut PUPPEM dévoile pour la première fois l'évolution des prescriptions en ville et à l'hôpital des antirhumatismes indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde entre 2005 et 2012

Synthèse / Recommandations

Ce qu'il faut retenir :

- De nouvelles données scientifiques publiées ces 2 dernières années, avec en point d'orgue l'été 2013, établissent avec un bon niveau de preuve l'absence de supériorité tant en termes d'efficacité clinique, qu'en perte de journées travaillées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au stade précoce, pour deux biothérapies coûteuses, l'étanercept et l'infliximab, par rapport à l'association de deux vieilles molécules peu onéreuses, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine,
- La supériorité de la trithérapie méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine sur le méthotrexate en monothérapie, lequel constitue toujours le traitement initial de référence dans la prise en charge thérapeutique de la maladie, était connue dès ... 1996,
- Malgré cela, au début des années 2000, lorsque les firmes pharmaceutiques ont commencé à commercialiser les premières biothérapies onéreuses, puis par la suite, les autorités sanitaires partout dans le monde, dont en France l'ANAES, devenue HAS et l'AFSSAPS, devenue ANSM, ont accepté très complaisamment de définir le progrès thérapeutique de ces médicaments en choisissant opportunément comme comparateur le méthotrexate en monothérapie,
- La « nouvelle donne » scientifique justifierait donc la rétrogradation des améliorations du service médical rendu (ASMR) octroyées si généreusement par la Haute Autorité de Santé, la radiation des spécialités concernées de la liste des médicaments onéreux remboursés en sus des prestations d'hospitalisation pour cette indication, la révision des libellés d'indication AMM, ainsi qu'une révision des recommandations pour la pratique clinique, et qu'une renégociation, en forte baisse, des prix de vente exorbitants que le CEPS avait acceptés de la part des industriels pour ces médicaments en définitive faussement innovants,
- L'impact médico-économique est considérable puisque la différence de coût de traitement est estimée à 12.000 euros par patient et par an, et que la dépense remboursée en ville et à l'hôpital pour les 3 premières biothérapies appartenant à la classe des anti-TNF-alpha s'élevait à 730 millions d'euros en 2012, soit un cumul de 3,8 milliards de remboursements sur la période 2005 à 2012...
- L'ATIH, et nous l'en remercions vivement, a accepté de nous communiquer les données hospitalières dont elle dispose (médicaments onéreux de la liste en sus). En revanche, l'ANSM n'a pas souhaité nous transmettre ses données, ce qui nous prive d'une image complète de la situation (données hospitalières manquantes pour les médicaments non inscrits sur la liste),
- Une question demeure : existerait-il aussi une association de médicaments bon marché permettant de faire jeu égal avec les biothérapies dans leurs autres indications, notamment maladie de Crohn et spondylarthrite ankylosante ?
- Enfin, il serait très opportun que les délégués de l'assurance maladie et les praticiens conseils visitent les rhumatologues pour leur présenter ces nouvelles données et promouvoir une prescription plus efficiente dans la polyarthrite rhumatoïde...

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Suite à la publication « online » le 11 juin 2013 dans le New England Journal of Medicine^{1,2,3,4,5} des résultats d'un premier essai thérapeutique randomisé mené aux USA par le Veterans Affairs, puis d'un second publié aussi online le 1^{er} juillet dans le JAMA Internal Medicine^{6,7} et conduit par des chercheurs suédois, le progrès thérapeutique un peu vite accordé aux biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde devra être singulièrement revu à la baisse...

1. Quelques rappels préliminaires sur la polyarthrite rhumatoïde, ses traitements actuels et leurs coûts

Qu'est-ce que la polyarthrite rhumatoïde ?

La polyarthrite rhumatoïde (rheumatoid arthritis en anglais) constitue le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent et le plus sévère. La PR évolue par poussées, et sans une prise en charge efficace, elle conduit au handicap. Il n'y a pas de traitement curatif, mais la maladie est de mieux en mieux contrôlée. Selon la Cnamts, près de 190.000 patients au 31 décembre 2011 étaient en affection de longue durée « polyarthrite rhumatoïde évolutive grave » (ALD N°22).

L'objectif thérapeutique principal dans la PR est de contrôler au mieux l'activité de la maladie, et si possible d'induire une rémission. Il s'agit de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie⁸.

Quels sont les médicaments du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ?

Les 2 tableaux ci-après permettent d'individualiser les médicaments dits conventionnels (« DMARDs »), des biothérapies onéreuses. Ils reprennent et actualisent les médicaments considérés par la Haute Autorité de Santé comme utilisables en traitement de fond de la PR^{8,9}.

¹ Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. James R. O'Dell et al. N Engl J Med 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1303006](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303006) (publié « online » le 11 juin 2013)

² Making Rational Treatment Decisions in Rheumatoid Arthritis When Methotrexate Fails. Joan M. Bathon and Donald J. McMahon. Editorial. N Engl J Med 2013. DOI: [10.1056/NEJMe1306381](https://doi.org/10.1056/NEJMe1306381) (publié « online » le 11 juin 2013)

³ Additifs à l'étude publiés en annexes (18 pages) :

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1303006/suppl_file/nejmoa1303006_appendix.pdf

⁴ Déclaration des liens d'intérêts (66 pages) :

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1303006/suppl_file/nejmoa1303006_disclosures.pdf

⁵ Protocole de l'étude (201 pages) :

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1303006/suppl_file/nejmoa1303006_protocol.pdf

⁶ Biological vs Conventional Combination Treatment and Work Loss in Early Rheumatoid Arthritis - A Randomized Trial. Jonas K. Eriksson et al. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2013.7801 Published online July 1, 2013.

⁷ Not Better but Quite Good Effects on Work Loss of Combination Treatment for Rheumatoid Arthritis With and Without Biological Agents. Invited Commentary. Edward Yelin. JAMA Intern Med Published online July 1, 2013.

⁸ Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave - Guide ALD - HAS, 04/2008 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf

⁹ Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave - Actes et prestations ALD - HAS, actualisation 11/2012 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_polyarthrite_web.pdf

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Tableau 1 - Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde - DMARDs conventionnels

Spécialité	DCI	Code ATC	Poso max ou entretien (PR) en mg/j	rythme d'admin	Autres indications AMM
IMETH®/ NOVATREX®/ Méthotrexate Gé <i>per os</i>	méthotrexate formes orales	L04AX03	25	hebdomadaire	PS, RP
LEDERTREXATE®/ METOJECT®/ Méthotrexate Gé inj	méthotrexate formes injectables	L01BA01	25	hebdomadaire	PS, RP
SALAZOPYRINE®	sulfasalazine	A07EC01	2.000	quotidien	RH, MC
PLAQUENIL®	hydroxychloroquine	P01BA02	200 à 400 (=>400)	quotidien	LE
ARAVA®	léflunomide	L04AA13	10 à 20 (=> 20)	quotidien	RP
NÉORAL®/SANDIMMUN®	ciclosporine	L04AD01	5mg/kg (=>300)	quotidien	Nombreuses
IMUREL®	azathioprine	L04AX01	150 (poso max)	quotidien	Nombreuses
ALLOCHRYSSINE®	sels d'or	M01CB05	1 amp	hebdomadaire	RIC
TROLOVOL®	pénicillamine D	M01CC01	600 à 900 (=>600)	quotidien	Maladie de Wilson
ACADIONE®	tiopronine	Z	1.000 à 1.500	quotidien	Lithiase cystine
ENDOXAN®	cyclophosphamide	L01AA01	500 à 4.000 mg/m2/cure	1 cure toutes les 3 ou 4 semaines	Nombreuses en Onco- hématologie

PR = polyarthrite rhumatoïde ; PS = psoriasis ; RH = rectocolite hémorragique ; RP = Rhumatisme psoriasique ; MC = Maladie de Crohn ; LE = lupus érythémateux ; SA = Spondylarthrite ankylosante ; RIC = Rhumatisme inflammatoire chronique ; PJC = Polyarthrite juvénile chronique

Nota : Le cyclophosphamide, très peu utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, absent des recommandations internationales (EULAR, ACR, AHRQ, NICE), et possédant de très nombreuses indications notamment en onco-hématologie, n'a pas été retenu pour l'étude de l'évolution de la prescription.

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Tableau 2 - Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde - Biothérapies onéreuses

Spécialité	DCI	Code ATC	Poso max ou entretien (PR) en mg/j	rythme d'admin	Autres indications AMM
ENBREL®	étanercept	L04AB01	25	1 à 2x/sem	RP, SA, PS
REMICADE® (réserve hospitalière)	infliximab	L04AB02	3mg/kg (=> 200)	sem 1, 3, 7, puis 1sem/8 (1/8)	MC, SA, RP, RH, PS
HUMIRA®	adalimumab	L04AB04	40	0,5 à 1x/sem (hebdo)	RP, SA, MC, PS, RH
CIMZIA®	certolizumab	L04AB05	200mg 1 sem/2	400 mg semaines 0, 2, 4 ; puis 200 mg une semaine sur deux	
SIMPONI®	golimumab	L04AB06	50mg/admin	mensuel	RP, SA
KINERET®	anakinra	L04AC03	100	quotidien	aucune
ORENCIA® (réserve hospitalière)	abatacept	L04AA24	500	sem 1, 3, 5, puis 1sem/4	
MABTHÉRA® (réserve hospitalière)	rituximab	L01XC02	1.000	sem 1 et 3	Onco-hématologie
ROACTEMRA® (réserve hospitalière)	tocilizumab	L04AC07	4mg/kg à 8mg/kg (=> 600)	1 sem/4	PJC
XELJANZ® (autorisé par la FDA aux USA, mais pas encore en France, dossier au demeurant bien mal engagé ¹⁰)	tofacitinib	L04AA29 (source : OMS, ici page 119)	10 ou 20 mg/j	en 2 prises par jours	

PR = polyarthrite rhumatoïde ; PS = psoriasis ; RH = rectocolite hémorragique ; RP = Rhumatisme psoriasique ; MC = Maladie de Crohn ; LE = lupus érythémateux ; SA = Spondylarthrite ankylosante ; RIC = Rhumatisme inflammatoire chronique ; PJC = Polyarthrite juvénile chronique

Schématiquement, il est possible de considérer que :

- Les premiers médicaments conventionnels à avoir démontré leur capacité à agir sur l'activité de la maladie et à réduire la progression des lésions articulaires ont été qualifiés de « DMARDs » (pour « disease-modifying antirheumatic drugs ») par les rhumatologues dans les pays anglo-saxons,
- Leur chef de file, utilisé seul **en première intention** dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active, est, et demeure, le méthotrexate. Il est admis qu'environ 30% des patients atteints d'une PR active au stade précoce vont bien répondre au méthotrexate en monothérapie (rémission ou activité faible de la maladie),
- Cependant, d'autres DMARDs, ont été ou sont encore utilisés avec plus ou moins de succès dans la PR, seuls ou en association,: La sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, le léflunomide, la ciclosporine...

¹⁰ Extrait du compte-rendu de la réunion du 16 mai 2013 de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM (CR accessible [ici](#)) : « La dernière molécule est le **Xeljanz (tofacitinib)**, indiquée pour la polyarthrite rhumatoïde. La molécule a été approuvée par la FDA en novembre 2012. Il s'agit d'un inhibiteur des voies JAK pas spécifiques. La posologie recommandée est de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'impact est important sur le système immunitaire (cellules T) et le système hématologique. Lors du premier dossier, il y a eu 21 objections majeures, portant principalement sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Les problèmes de qualité ont été levés. En revanche, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque ont été considérés comme insuffisants par le CHMP à l'unanimité. Xeljanz a, d'abord, été indiqué en deuxième ligne, c'est-à-dire chez des patients sous méthotrexate avant anti-TNF, **mais les études n'étaient pas convaincantes. Une indication de troisième ligne a alors été proposée pour laquelle le laboratoire ne disposait d'aucune étude. La sécurité d'emploi pose des problèmes majeurs : augmentation des infections graves pulmonaires et opportunistes, lymphopénie, perforations digestives, atteintes hépatiques, augmentation du bilan lipidique, risque de cancer.** De plus, les essais d'efficacité ont été effectués avec les deux doses, la dose de 2x5 mg préférée du fait des problèmes de sécurité diminuant le bénéfice observé. En outre, il n'y a pas de comparaison directe Xeljanz vs anti-TNF. **Le vote du CHMP a ainsi été, à l'unanimité, négatif.** La firme a toutefois fait appel de cette décision ».

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

- Puis sont apparus successivement au début des années 2000, 5 médicaments de biothérapie, appartenant à la classe des anti-TNF-alpha (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale), utilisés **en deuxième intention** en association en méthotrexate, lorsque celui-ci ne permet pas ou plus de contrôler la maladie. Dans l'ordre chronologique d'obtention des autorisations européennes de mise sur le marché : L'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab pegol, et le golimumab.

- L'anakinra, inhibiteur de l'interleukine introduit sur le marché français en 2003 est également un traitement de deuxième intention, utilisé en cas d'échec du méthotrexate seul.

- Enfin, 3 autres biothérapies réservées à l'hôpital, constituent une alternative de **3^{ème} intention** en cas d'échec de l'association des 6 biothérapies précédentes au méthotrexate. Il s'agit du rituximab, de l'abatacept, et du tocilizumab...

- Pour être complet, le tofacitinib (XELJANZ®, Pfizer), inhibiteur des Janus Kinases (JAK), déjà autorisé par la FDA aux USA, pourrait prochainement être commercialisé en France, et possède déjà sa page sur [Wikipédia](#)...

Quel est le coût des différentes alternatives thérapeutiques ?

Selon une étude publiée par la Cnamts le 8 août 2013¹¹, les dépenses en ville d'antirhumatisme spécifiques traitant notamment la polyarthrite rhumatoïde en 2011 (La Cnamts n'a pas encore analysée les dépenses 2012...), s'élevaient à 609,4 Millions d'euros. Trois biothérapies de la classe des anti-TNF-alpha (HUMIRA®, ENBREL®, CIMZIA®) représentaient 91% de ce montant, alors que le méthotrexate totalisait seulement 6%, et que trois autres anciens médicaments encore utilisés en traitement de fond, PLAQUENIL®, ARAVA® et KINERET®, représentaient 3% de la dépense totale...

Mais là où cela se corse, c'est que d'autres médicaments utilisés dans les mêmes indications sont réservés à l'usage hospitalier et ne sont donc pas comptabilisés par l'assurance maladie dans son étude. La caisse nationale n'analysant pas encore avec finesse les dépenses du champ hospitalier, se bornait à signaler dans son étude la très forte hausse de leurs dépenses en 2011 (16% pour REMICADE®, 17% pour ORENCIA® et 72% pour ROACTEMRA®), données du PMSI que la caisse nationale a obtenues auprès de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation).

Les données de l'ATIH n'étant pas encore accessibles au *pecum vulgaris*, nous avons demandé et remercions vivement cette agence de nous avoir communiqué les données en sa possession. A savoir les volumes et les dépenses afférentes, détaillés par présentations pharmaceutiques pour les médicaments onéreux inscrits sur la liste remboursée en sus des prestations d'hospitalisation, c'est à dire en dehors de la tarification à l'activité (T2A), sur le secteur d'activité MCO (médecine, chirurgie, obstétrique). Concrètement, il s'agit des 5 anti-TNF-alpha, REMICADE®, ENBREL®, HUMIRA®, CIMZIA® et SIMPONI®, et de 3 autres biothérapies, MABTHÉRA®, ORENCIA®, et ROACTEMRA®.

En revanche, l'ANSM, Agence du médicament, qui possède pourtant ces informations qu'elle recueille chaque année directement auprès des firmes pharmaceutiques, ne les diffuse pas, et a refusé de nous les fournir ; La seule information à notre disposition au travers des analyses publiées par l'agence^{12, 13} concerne le classement des médicaments les plus vendus à l'hôpital. En l'occurrence, REMICADE® occupait la 4^{ème} place en 2011, puis la 3^{ème} en 2012, et MABTHÉRA®, qui possède une

¹¹ Points de repère n° 41 - juin 2013 - Une stabilité des dépenses du médicament de ville en 2011. Cnamts, 08/2013 : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_41_Medicament_2011.pdf

¹² Analyse des ventes de médicaments en France en 2011. ANSM, 10/2012 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5d4bb09f0ccc93e438.pdf

¹³ Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. ANSM, 07/2013 : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20b465641b95468471d154b6006eb489.pdf

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

indication dans la polyarthrite rhumatoïde la 6^{ème} en 2011 puis la 7^{ème} en 2012 (Pour mémoire, HUMIRA® et ENBREL® pointaient respectivement aux 6^{ème} et 7^{ème} places du classement des médicaments pour leurs chiffres d'affaires 2011 en ville, puis aux 4^{ème} et 7^{ème} du classement 2012).

Il nous manque donc les données chiffrées des médicaments hospitaliers non inscrits sur la liste en sus.

Nous ne connaissons donc pas le montant exact de dépenses pour ces médicaments. Ainsi, l'usager du système de santé, l'assuré social, le patient ne peut, ne doit pas savoir à quoi sont employées ses laborieuses cotisations.

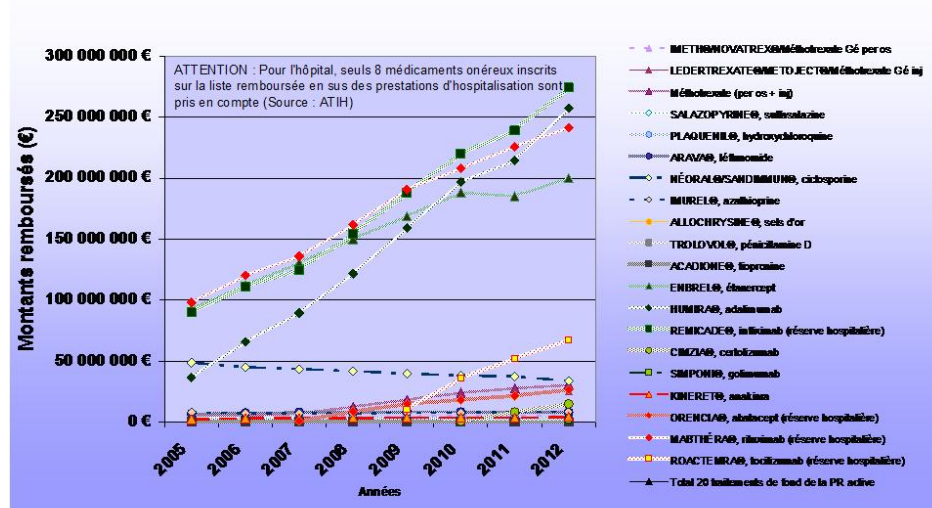
Heureusement, avec l'aide précieuse de l'ATIH nous avons pu approcher le chiffre exact pris en charge par l'assurance maladie (En effet, les médicaments non listés en sus, sont financés principalement par les recettes de la T2A).

Quelle a été l'évolution de la prescription remboursée en ville et à l'hôpital des médicaments du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde entre 2005 et 2012 ?

Les graphiques suivants, sont donc tirés d'une analyse ayant regroupé les données de remboursement en ville entre 2001-2012 (Source : MEDIC'AM) avec celles issues de l'hôpital pour ces 8 molécules inscrites sur la liste en sus, entre 2005 et 2012 pour l'hospitalisation publique (établissements anciennement sous dotation globale) et entre avril 2009 et 2012 pour l'hospitalisation privée (Source : ATIH, données PMSI MCO).

REMICADE®, HUMIRA® et ENBREL® sont les principaux responsables de l'explosion des dépenses en ville et à l'hôpital dans la polyarthrite rhumatoïde. 730 millions d'euros en 2012, 3,8 milliards d'euros cumulés sur la période 2005-2012...

Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger les graphiques sous forme d'un diaporama animé



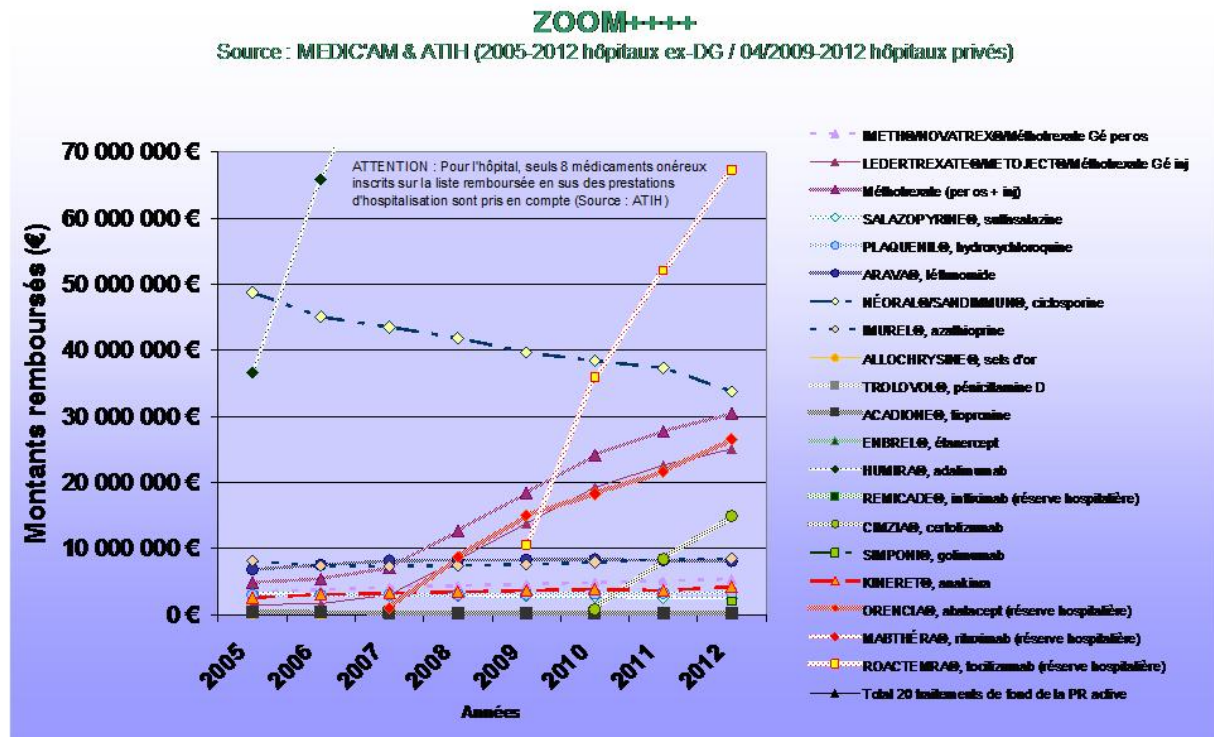
ATTENTION : Données incomplètes, car les médicaments hospitaliers n'appartenant pas à la liste remboursée en sus n'ont pas été comptabilisés (L'ANSM ayant refusé de nous transmettre les données en sa possession)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

L'augmentation (modique en comparaison) des dépenses de méthotrexate, est le fruit d'un recours de plus en plus fréquent à la voie injectable, plus onéreuse.

A noter également le démarrage tonitruant de ROACTEMRA®, CIMZIA® et SIMPONI®, trois biothérapies récemment mises sur le marché, augurant d'une croissance des dépenses qui ne faiblira pas dans les prochaines années...

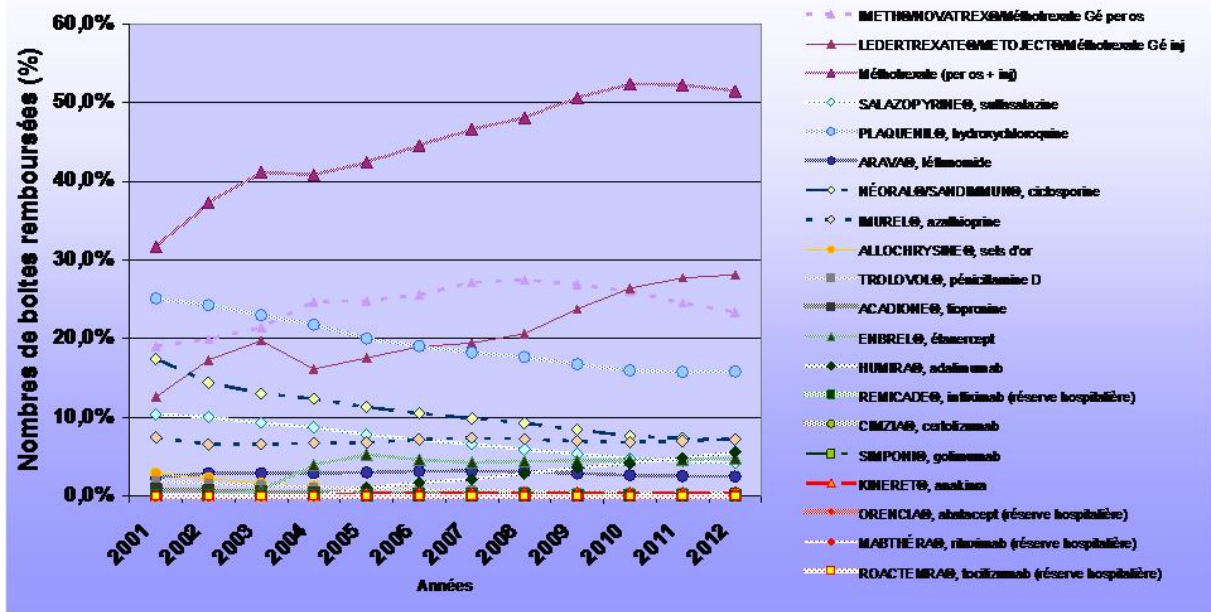
Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger les graphiques sous forme d'un diaporama animé



Retrouver l'article sur le web [ici](#)

En pourcentage des boîtes remboursées, il apparaît clairement que la consommation de méthotrexate est stable depuis 2009, alors que l'utilisation de SALAZOPYRINE® et de PLAQUENIL®, les deux autres médicaments de l'association triple non inférieure aux biothérapies, ne cesse de décliner... (Etude conduite sur la ville uniquement, ne disposant pas des données hospitalières de l'ANSM)

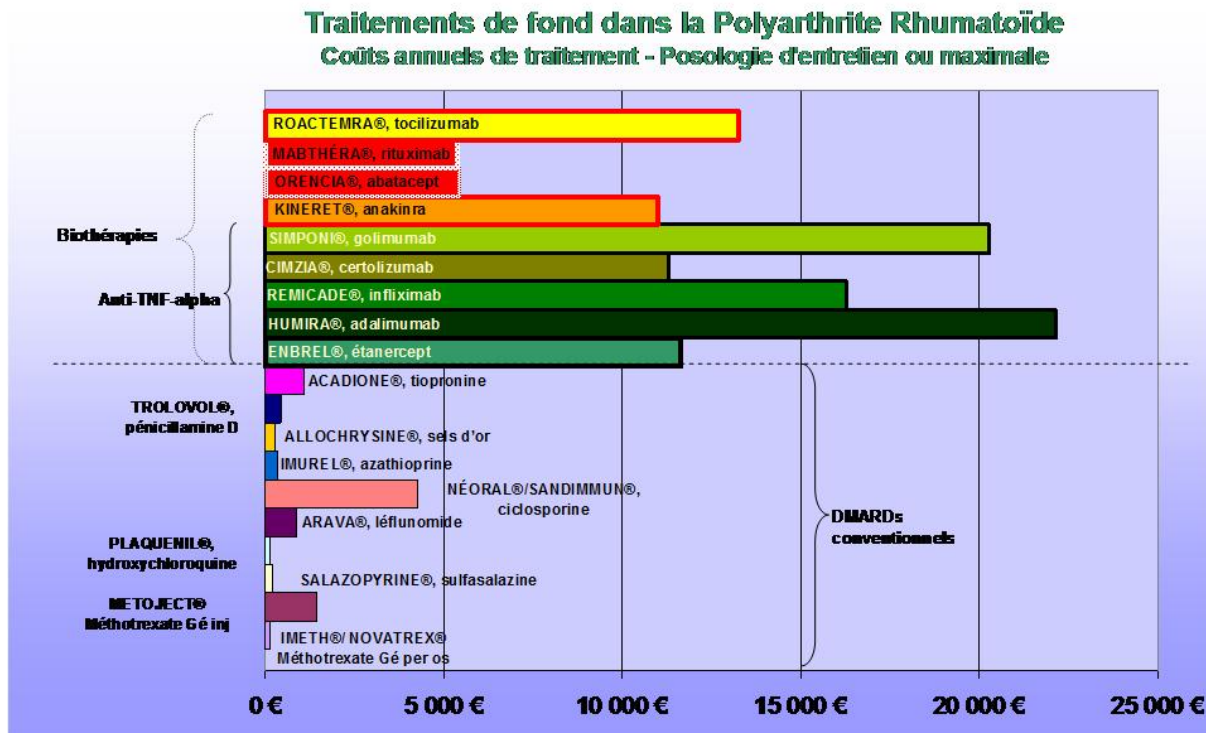
Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger les graphiques sous forme d'un diaporama animé



Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Les différences de coût annuel de traitement entre médicaments conventionnels et biothérapies sont considérables...

Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger les graphiques sous forme d'un diaporama animé



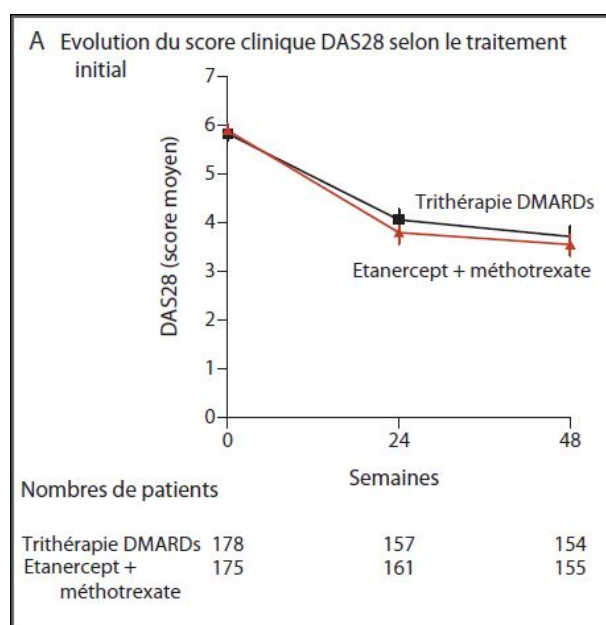
Retrouver l'article sur le web [ici](#)

2. Quels sont les nouvelles données scientifiques qui devraient chambouler le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et remettre en cause la place trop belle accordée aux biothérapies onéreuses ?

2.1. L'étude américaine publiée en ligne le 11 juin 2013 ¹⁻⁵ :

Dans un essai contrôlé et randomisé mené en double aveugle, 353 patients souffrant d'une PR active en échec au traitement par méthotrexate seul, ont été tirés au sort entre juillet 2007 et décembre 2010 pour recevoir soit une trithérapie conventionnelle de DMARDs : méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine, soit l'association méthotrexate + étanercept (ENBREL®) pendant 48 semaines. Les patients qui n'avaient pas obtenu d'amélioration clinique à 24 semaines étaient basculés sur l'autre traitement (en double aveugle) ; Le critère principal de jugement était une amélioration du score d'activité clinique de la maladie portant sur 28 articulations (DAS28¹⁴) à 48 semaines. Cette étude multicentrique, a été conduite aux USA dans 16 hôpitaux du [Veterans Affairs](#) (qui a financé ce travail) et 12 sites du réseau [RAIN](#) (Rheumatoid Arthritis Investigational Network), ainsi que dans 8 centres médicaux canadiens.

Résultats : Une amélioration clinique (graphique A ci-dessous) a été observée pour les deux groupes à 24 semaines ($p=0,001$ en comparaison aux valeurs initiales). La trithérapie n'est pas inférieure à l'association étanercept + méthotrexate ($p=0,002$)



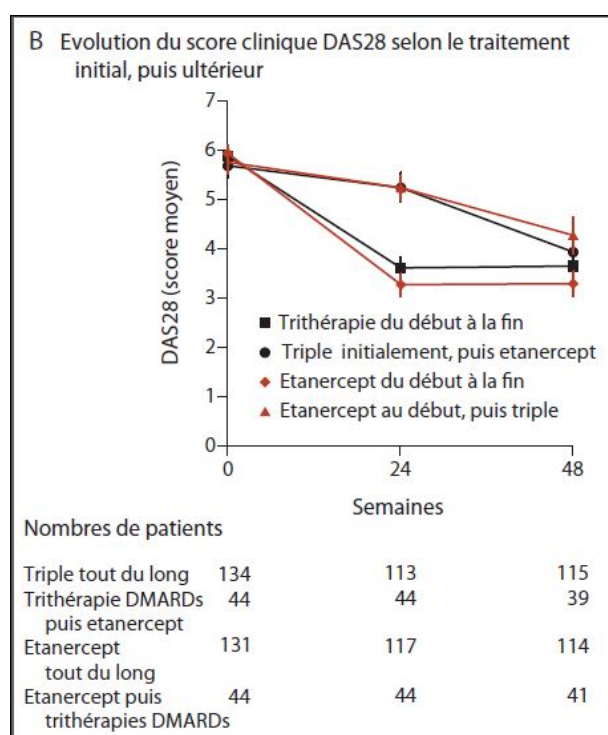
¹⁴ Définition emprunté à l'article « Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde », I. BOUADDI et al. Rev Mar Rhum 2012;19:19-23 (en accès libre [ici](#)) : Le score DAS (Disease Activity Score) repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
 - Le nombre d'articulations gonflées,
 - La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS)
 - L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm ;
- Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations. Les seuils suivants permettent de définir l'activité de la maladie :
- Activité élevée si DAS28 >5,1 ;
 - Activité modérée si DAS28 >3,2 et ≤5,1 ;
 - Activité faible si DAS28 ≤3,2 ;
 - Rémission si DAS28 est <2,6.

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Dans chaque groupe, 27% des patients ont été basculés sur l'autre traitement avec une amélioration ($p < 0,001$) sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,08$). La modification du DAS28 entre l'inclusion dans l'essai et la semaine 48 est similaire dans les deux groupes (-2,1 avec la trithérapie, -2,3 avec l'étaNERCEPT, $p = 0,26$). Aucune différence significative n'a été rapportée sur les critères secondaires de jugement, dont la progression radiographique, la douleur, la qualité de vie, et la fréquence des effets secondaires majeurs.

Un point d'importance : L'amélioration clinique (graphique B ci-dessous) observée chez les patients basculés sous trithérapie après un échec du traitement par étaNERCEPT est comparable à celle obtenue chez les patients placés sous biothérapie après échec de l'association triple ($p < 0,001$ dans les deux cas) et sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,08$). Nous nous souviendrons de cette observation lorsque plus loin nous remettrons en cause la stratégie actuellement privilégiée en cas d'échec avec un anti-TNF-alpha, qui consiste à essayer un autre anti-TNF-alpha ou à recourir à une autre biothérapie...



Des troubles gastro-intestinaux ont été plus fréquents avec l'association triple, tandis que les infections et les atteintes de la peau ou des tissus sous-cutanés sont plus fréquemment associées à l'association méthotrexate + anti-TNF-alpha. Parmi les 12 arrêts de traitement sous trithérapie, 7 étaient dus à un trouble gastro-intestinal, alors que 4 des 5 arrêts sous étaNERCEPT étaient liés à une infection. Bien que la fréquence des effets secondaires graves ait été identique dans les 2 groupes, davantage d'infections sévères ont été constatées sous étaNERCEPT. Parmi les douze infections sévères avec anti-TNF-alpha, une pneumonie a entraîné le décès du patient, une aspergillose pulmonaire et une sinusite fongique récurrente ont été observées avec guérison des patients. Les 4 infections sévères sous trithérapie ont régressé sans séquelles.

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Le tableau ci-après présente le coût des traitements en France pour 24 semaines aux posologies employées dans l'essai américain

Traitement / posologie	Méthotrexate 15mg/sem.	Méthotrexate 25mg/sem.	SALAZOPYRINE® 1 g/j x 6 semaines, puis 2g/j	PLAQUENIL® 400 mg/j	ENBREL® 50mg/semaine	Coût total 24 semaines
Trithérapie conventionnelle	377,28 € TTC	628,80 € TTC	82,73 € TTC	59,70 € TTC		520 à 771 € TTC
Biothérapie	377,28 € TTC	628,80 € TTC			5.736,06 € TTC	6.113 à 6.365 € TTC

Le différentiel de coût pour 24 semaines est donc : 5.593,63 € TTC

Soit un différentiel de coût annuel de traitement égal à : 12.120 € TTC (sans compter les frais infirmiers)

Rares sont les médias à avoir relayé cette information à ce jour... Citons néanmoins, Medscape International¹⁵ et Medscape France¹⁶ qui tiraient au conditionnel, mais ce n'est déjà pas si mal...

2.2. L'étude TEAR publiée un an plus tôt par la même équipe américaine¹⁷

En septembre 2012, Larry MORELAND de l'université de Pittsburgh, en Pennsylvanie, et James O'DELL en second auteur, publiaient dans *Arthritis & Rheumatism*, la revue officielle de l'ACR (American College of Rheumatology) les résultats de l'étude multicentrique TEAR (Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis) qui préfiguraient ceux de l'étude de juin 2013. Cet essai randomisé en double aveugle, conduit chez 755 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active (au moins 4 articulations douloureuses et 4 articulations enflées sur 28), à un stade précoce de la maladie (inclusion en moyenne 3,6 mois après le diagnostic), avec un suivi de deux ans devait répondre à deux questions :

- L'intensification immédiate du traitement donne-t-elle de meilleurs résultats que l'intensification après échec d'une monothérapie au méthotrexate (DAS28 \geq 3,2 après 24 semaines) ?

- L'association étanercept + méthotrexate est-elle supérieure à l'association triple de DMARDs (« méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine ») ?

Dans ce but, les patients ont été répartis au hasard dans 4 bras :

- traitement immédiat par étanercept + méthotrexate (groupe IE)
- traitement immédiat par association triple (groupe IT)
- traitement intensifié par étanercept + méthotrexate après échec à la 24^{ème} semaine de la monothérapie de méthotrexate (groupe SE)
- traitement intensifié par trithérapie conventionnelle après échec à la 24^{ème} semaine de la monothérapie de méthotrexate (groupe ST)

¹⁵ Triple Therapy as Good as Biologics for Rheumatoid Arthritis. Alice Goodman. Medscape.com 17/06/2013 : <http://www.medscape.com/viewarticle/806430>

¹⁶ « PR : une trithérapie conventionnelle ferait jeu égal avec les biothérapies » Dr Isabelle CATALA. Medscape France 02/07/2013 : <http://www.medscape.fr/rhumatologie/articles/1557789/>

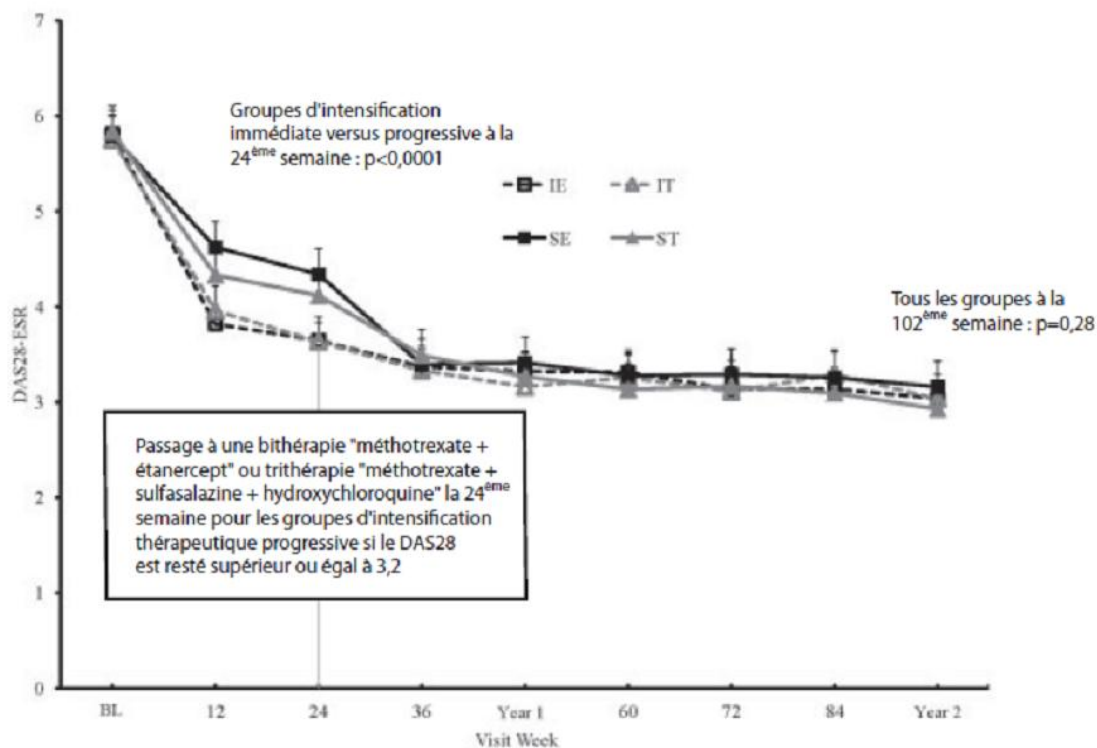
¹⁷ A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis - The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial (TEAR Trial). L. Moreland et al. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 64, No. 9, September 2012, pp 2824-2835 DOI 10.1002/art.34498: http://211.144.68.84:9998/91keshi/Public/File/2/64-9/pdf/34498_ftp.pdf (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement était l'évolution du score d'activité DAS28 entre les semaines 48 et 102.

Le graphique ci-après présente l'évolution de l'activité de la maladie mesurée par le score DAS28 tout au long des 2 ans de suivi pour les 4 groupes de patients.

Cliquer sur l'image pour télécharger l'étude TEAR (en accès libre)



A la 24^{ème} semaine :

- Parmi les patients des deux bras ayant reçu du méthotrexate seul (groupes SE et ST), 28% sont en rémission,
- Les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif d'emblé, présentaient une plus forte réduction de l'activité de la maladie (3,6 versus 4,2 ; $p < 0,0001$), sans différence entre les différents traitements médicamenteux.

Cette différence disparaissait entre les semaines 48 et 102, quelque soit le traitement.

Aucune différence significative n'est observée sur le DAS28 entre les patients ayant reçu la trithérapie de DMARDs conventionnels et ceux traités par l'association étanercept + méthotrexate.

Pas de différence significative n'ont plus sur la proportion des patients dans chaque groupe en rémission (IE = 56,6%, IT = 59,1%, SE = 52,9%, ST = 56,5%, $p=0,93$), quelque soit le moment d'intensification du traitement, immédiat ou après échec de la monothérapie initiale ($p=0,36$) ou le traitement reçu, trithérapie ou étanercept + méthotrexate ($p=0,43$).

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Aucune différence n'était observée à l'inclusion et pendant l'essai en termes de corticothérapie. La tolérance était comparable dans les deux groupes (même si la tendance n'est pas favorable à l'éta nercept, avec deux fois plus d'événements indésirables graves, d'infections, les différences ne franchissent pas le seuil de significativité)

Les données radiographiques à la 102^{ème} semaine montrent une modeste différence, statistiquement significative (p=0,047) dans la progression moyenne des dommages articulaires en faveur de l'éta nercept. Néanmoins, la progression du score de Sharp, supérieure d'un seul point avec la trithérapie (0,64 versus 1,69), est considérée sans effet de signification clinique en termes d'invalidité selon les auteurs de l'étude.

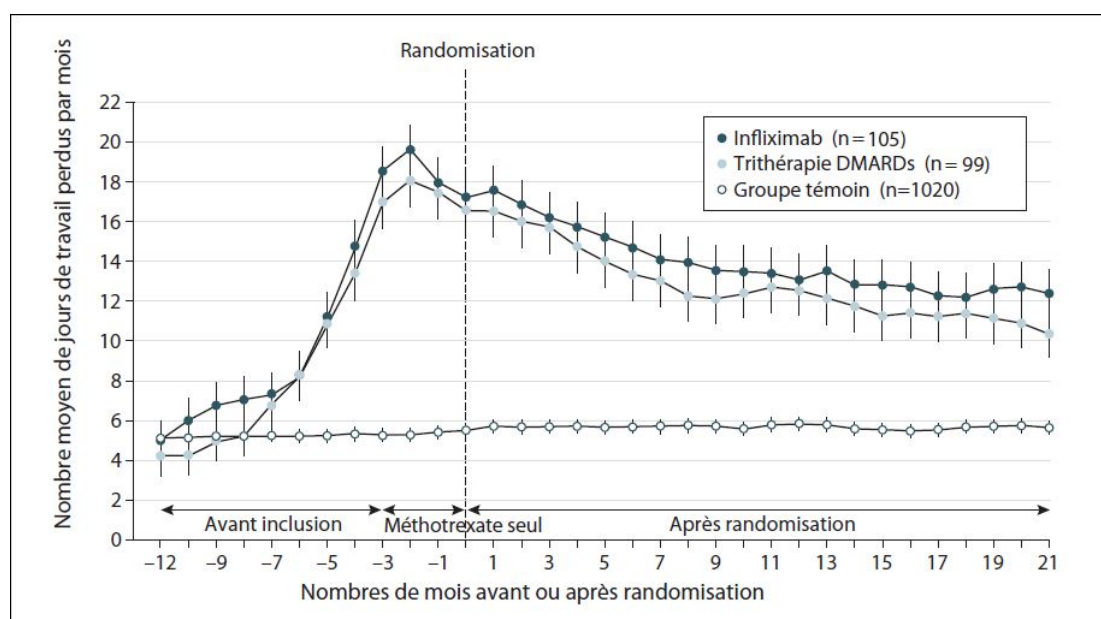
Les auteurs jugent donc l'efficacité clinique de la trithérapie équivalente à celle obtenue avec l'association méthotrexate + éta nercept

L'étude a également permis d'établir que si les patients ne répondent pas à la monothérapie initiale de méthotrexate, dès la 12^{ème} semaine il est opportun d'intensifier le traitement ¹⁸.

2.3. L'étude suédoise publiée en ligne le 1^{er} juillet 2013 ^{6,7} :

En prolongement aux résultats déjà publiés de l'essai « Swefot » (Cf. infra), ce travail se proposait de mesurer objectivement l'effet comparé d'un traitement par association infliximab (REMICADE®) + méthotrexate versus trithérapie méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine dans la polyarthrite rhumatoïde au stade précoce, sur l'incapacité au travail (nombres de jours en arrêt de travail et pension d'invalidité), en exploitant le registre de la sécurité sociale suédoise.

Le graphique ci-dessous présente le nombre de jours de travail perdus chez les patients inclus dans l'essai Swefot et dans un groupe témoin exempt de polyarthrite rhumatoïde pendant toute la durée de l'étude.



¹⁸ Clinical Response within 12 Weeks as a Predictor of Future Low Disease Activity in Early RA Patients: Results from the TEAR Trial. J.R. Curtis et al. J Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2013 June 27. Published in final edited form as: J Rheumatol. 2013 May; 40(5): 572–578. Published online 2013 April 15. doi: 10.3899/jrheum.120715 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694569/pdf/nihms479364.pdf> (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Les principaux résultats sont :

- En intention de traiter, la diminution du nombre de jours de travail perdus au 21^{ème} mois était de -4,9 j/mois avec l'infliximab + mtx et de -6,2 j/mois pour la trithérapie (sans différence statistiquement significative),
- Entre l'inclusion et le 21^{ème} mois, la proportion de patients sans perte de travail a augmenté de 27% à 42% dans le groupe infliximab + mtx ($p < 0,001$) et de 32% à 47% dans le groupe trithérapie conventionnelle ($p < 0,001$), sans différence entre les deux groupes ($p = 0,42$),
- Simultanément, la proportion des patients en arrêt total de travail a baissé de 33% à 24% ($p < 0,001$) et de 41% à 20% ($p < 0,001$) respectivement, également sans différence entre les deux groupes ($p = 0,54$) ;

La conclusion de ce travail est sans appel : « le traitement par biothérapie n'est pas supérieur au traitement conventionnel en termes de perte de jours de travail »

2.3. Les publications antérieures de l'étude suédoise « Swefot »

Les résultats cliniques de l'étude précédente avaient fait l'objet auparavant de deux publications successives. Un premier article présentant les résultats à un an de suivi, publié dans le Lancet en août 2009¹⁹, puis dans un second les résultats après 24 mois de suivi dans le Lancet en mars 2012²⁰.

Dans cet essai randomisé, mais non conduit en double aveugle contrairement aux travaux de l'équipe américaine, 255 patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde active à un stade précoce (durée de moins d'un an) pris en charge dans 15 unités de rhumatologie en Suède entre décembre 2002 et décembre 2006, et qui après 3 à 4 mois d'instauration initiale d'un traitement par méthotrexate oral à la dose 20 mg/semaine, présentaient un DAS28 supérieur à 3,2, ont été tirés au sort pour recevoir en plus du méthotrexate soit de l'infliximab (3mg/kg, les semaines 0, 2 et 6, puis ultérieurement toutes les 8 semaines), soit 2 g de sulfasalazine en 2 prises, et 400 mg d'hydroxychloroquine (mêmes posologies que dans les essais américains). Le critère principal de jugement de l'efficacité clinique était le nombre de patients « bon-répondeurs » tel que défini par l'EULAR. A savoir, une baisse du score d'activité DAS28 de 1,2 point au moins et un DAS28 inférieur ou égal à 3,2.

Alors qu'une différence statistiquement significative était observée sur le critère de jugement principal en faveur de l'infliximab après 12 mois de traitement (50/128 soient 39% sous infliximab, versus 32/130, soient 25% pour la trithérapie, $p = 0,016$), cette différence n'était plus significative après 18 mois (49/128, soient 38% versus 38/130, soient 29%), et après 24 mois (49/128, soient 38% versus 40/130, soient 31%, $p = 0,204$). A 18 et 24 mois, aucune différence significative n'est également observée sur les autres critères de jugement d'efficacité (ACR20, ACR50, ACR70, Critères de réponse modérée à bonne définis par l'EULAR).

Une progression plus soutenue du score radiologique de Sharp est aussi constatée avec la trithérapie. Mais les auteurs n'écartent pas l'hypothèse d'une destruction articulaire beaucoup plus importante pendant la période initiale de traitement avec le méthotrexate seul qui aurait été préjudiciable aux patients sous trithérapie, laquelle pensent-ils demande un peu plus de temps pour être pleinement efficace que la biothérapie.

¹⁹ Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. R Van Vollenhoven et al. Lancet 2009;374:459-66: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2809%2960944-2/abstract>

²⁰ Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. R Van Vollenhoven et al. Lancet 2012;379:1712-20: http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2812%2960027-0/fulltext#article_upsell

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

L'absence de double aveugle dans l'essai Swefot a été critiqué par l'équipe américaine, mais aussi par les suédois qui reconnaissent eux-mêmes l'existence de ce biais : « Une des limites de notre étude concerne la connaissance par les patients et les cliniciens des traitements alloués, du fait de la voie d'administration injectable pour l'infliximab et orale pour les médicaments de la trithérapie conventionnelle. Il est possible que les patients aient pu être plus fréquemment désireux d'arrêter le traitement par trithérapie conventionnelle au profit de la biothérapie, et que les médecins aient pu être influencés dans leurs évaluations du fait de ce biais ».

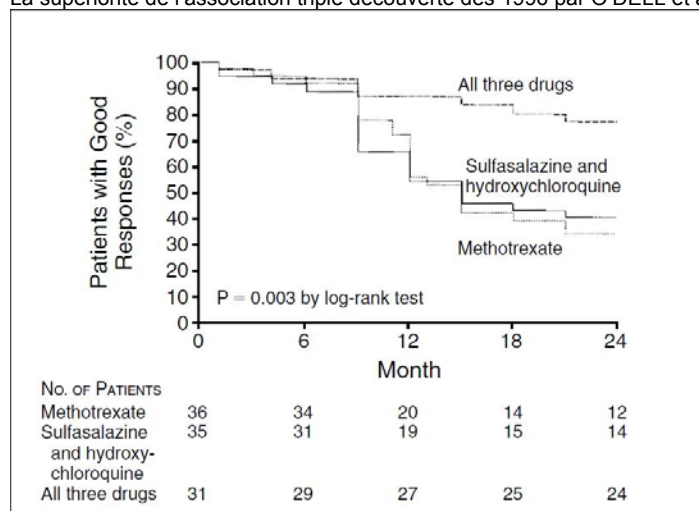
Quoiqu'il en soit, la conclusion de l'étude à 24 mois publiée en 2012 est sans équivoque : « Un traitement biologique (biothérapie) est une option valable pour les patients en échec d'un traitement initial par méthotrexate seul. Cependant, l'amélioration clinique à 12 mois et les meilleurs résultats radiologiques après 24 mois, doivent être mis en balance avec l'absence de différence clinique convaincante à 24 mois et les coûts très supérieurs. Ainsi, pour de nombreux patients en échec au méthotrexate seul, l'ajout des DMARDs conventionnels est une option approuvée ».

2.5. Les autres travaux antérieurs :

En examinant d'un peu plus près la bibliographie fournie avec les résultats de l'étude américaine ¹, quelle n'est pas notre surprise de tomber sur un premier travail marquant, publié en 1996 par O'DELL et al. ²¹. Nous apprenons alors que la supériorité de l'association triple de DMARDs sur le méthotrexate seul dans la polyarthrite rhumatoïde active était déjà connue 17 ans auparavant...

Nous allons découvrir en « tirant sur la pelote de laine » que la ténacité de James R. O'DELL force vraiment l'admiration...

La supériorité de l'association triple découverte dès 1996 par O'DELL et al. ²¹



Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger l'étude « pivot²² »

Une seconde étude²³ provenant du même groupe, publiée en 2002, avec également O'DELL comme premier auteur, confirme la nette supériorité après 2 années de suivi de l'association triple sur les

²¹ Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. O'DELL et al. N Engl J Med 1996;334:1287-91 : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199605163342002> (accès libre)

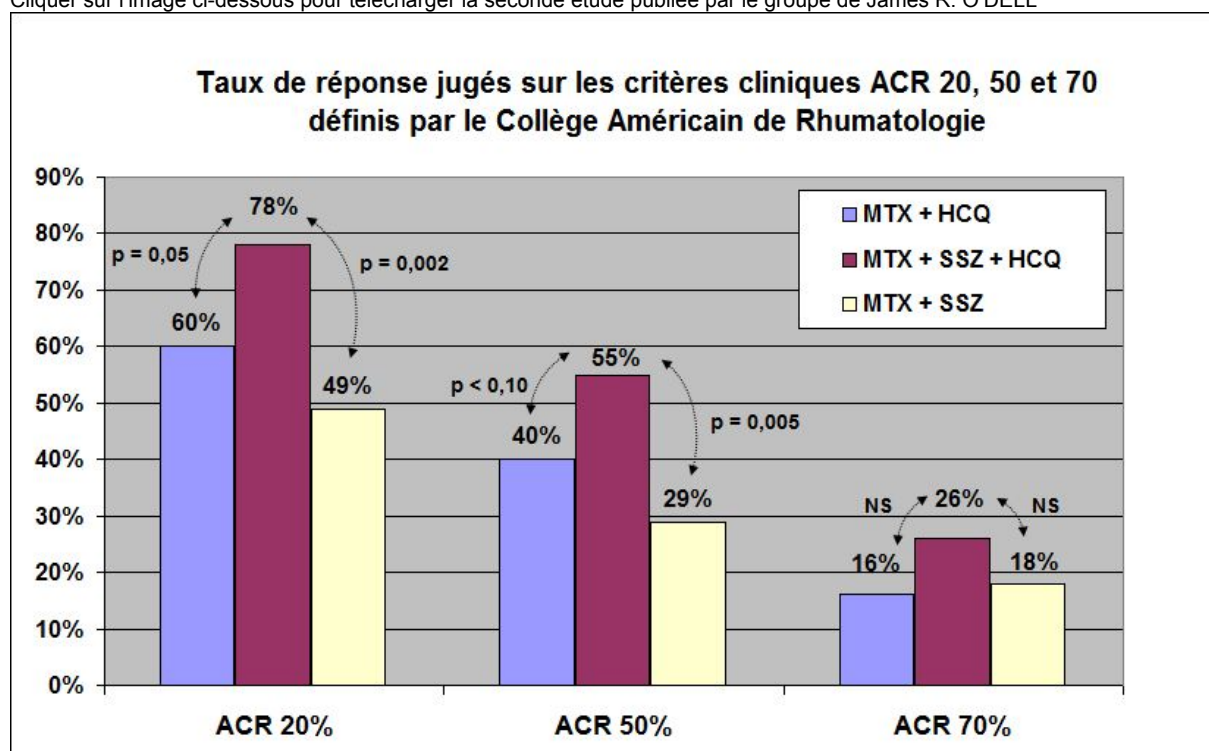
²² Etude pivot = Caractérise un essai clinique capital pour le développement d'un médicament (source : [ici](#))

²³ Treatment of Rheumatoid Arthritis With Methotrexate and Hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulfasalazine, or a Combination of the Three Medications. Results of a Two-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. O'DELL et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM. Vol. 46, No. 5, May 2002, pp 1164-1170 : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10228/pdf> (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

associations binaires méthotrexate + sulfasalazine et méthotrexate + hydrochloroquine, ainsi que son excellente tolérance, puisque les arrêts de traitement sont comparables dans chaque groupe. Ci-dessous le graphique synthétisant les principaux résultats de ce travail en termes d'efficacité clinique :

Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger la seconde étude publiée par le groupe de James R. O'DELL²³



ACR 20% signifie qu'une amélioration de 20% a été obtenue grâce au traitement sur les nombres d'articulations douloureuses, les nombres de synovites, et sur au moins 3 des 5 items suivants : évaluation de la douleur du patient (échelle visuelle analogique), appréciation globale par le patient, par le praticien, auto questionnaire évaluant le handicap fonctionnel, marqueur biologique de l'inflammation. MTX = méthotrexate ; HCQ = hydrochloroquine ; SSZ = sulfasalazine. Les différences sont significatives pour un certain nombre d'items pris séparément, comme par exemple le nombre d'articulations douloureuses, la durée de raideur matinale, la vitesse de sédimentation (mesure de l'inflammation).

Cette seconde étude avait été conçue pour répondre aux questions soulevées par la première, et notamment celle de savoir si la triple thérapie était supérieure à chacune des deux bithérapies.

Il y a lieu de noter que la réponse ACR 20% obtenue avec la triple association chez 78% des patients, était parfaitement comparable aux 75% de répondants atteints avec l'éтанercept (ENBREL®), dans une étude prise en compte la même année 2002 par la commission de la transparence (cf. infra) pour accorder à cette biothérapie une ASMR III par rapport au méthotrexate seul (progrès certes « modeste », mais qui lui garantissait à la fois le remboursement et aussi l'inscription ultérieurement sur la liste tant convoitée des médicaments onéreux remboursés en dehors de la tarification à l'activité, mais tout de même, faut-il le rappeler, à partir de nos cotisations...)

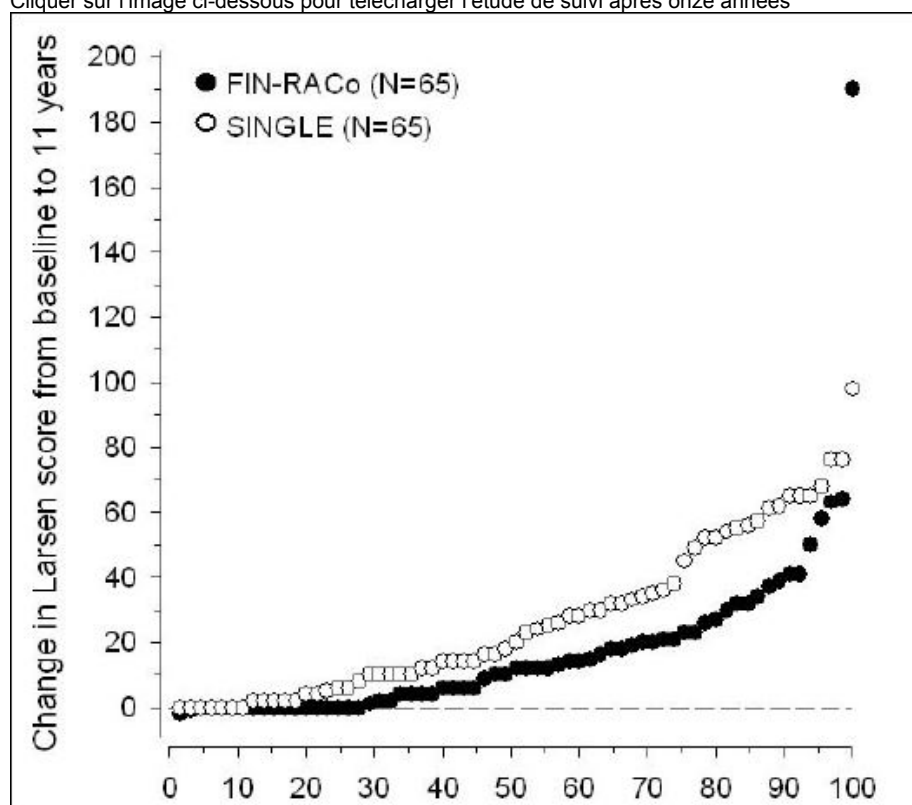
Les auteurs soulignaient dès 2002 la faiblesse des essais réalisés par les firmes, notamment en vue de l'enregistrement par la FDA des biothérapies aux USA (étanercept et infliximab), alors que ces stratégies n'avaient pas été comparées aux thérapeutiques (les plus) efficaces... (Cf. infra, les firmes ont constamment établi l'efficacité de leurs biothérapies sur la base de comparaisons au placebo ou au mieux au méthotrexate seul)

Ils rapportaient aussi les travaux publiés dans l'intervalle depuis leur « étude pivot » sur la triple association par deux autres groupes indépendants d'investigateurs, l'un finlandais, l'autre turque.

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

L'étude finlandaise, baptisée « FIN-RACo » (pour Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial) avait été publiée, s'il vous plait, dans la prestigieuse revue The Lancet en 1999²⁴. Cette étude multicentrique randomisée chez 199 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde à un stade précoce, a comparé la triple association à une monothérapie débutée par la sulfasalazine, substituée par la suite par du méthotrexate chez 51 des 98 patients. L'obtention d'une rémission clinique à deux ans (critère principal de jugement), est 2 fois plus fréquente avec l'association triple (odds ratio 2,7 ; p = 0,003). La proportion de patients atteignant un ACR 50% après un et deux ans de traitement est respectivement de 75% et 71% pour l'association des trois molécules, contre 60% et 58% avec les monothérapies (p = 0,028 et 0,058). Les auteurs soulignent aussi dans une analyse publiée postérieurement²⁵, que les complications vertébrales de la polyarthrite rhumatoïde sont retardées avec la triple association. Les résultats du suivi à long terme (onze années après leur inclusion dans l'essai) des patients de l'étude finlandaise ont été publiés en 2010²⁶. Ils confirment la supériorité de cette stratégie initiale de traitement sur les monothérapies.

Cliquer sur l'image ci-dessous pour télécharger l'étude de suivi après onze années



Pourcentage cumulé de l'augmentation du score de Larsen (calculé à partir des radiographies des mains et des pieds obtenues à l'inclusion dans l'essai et 11 ans plus tard pour 130 patients initialement randomisés pour recevoir un traitement par l'association triple ou une monothérapie). D'après Rantalaïho et al²⁶.

²⁴ Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. Timo Möttönen et al. Lancet 1999;353:1568–73 : <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2898%2908513-4/abstract>

²⁵ Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations. MH Neva et al. Arthritis Rheum 2000;43:2397–401 : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131%28200011%2943:11%3C2397::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-V/pdf> (accès libre)

²⁶ Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. V. Rantalaïho et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R122 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2911916/pdf/ar3060.pdf> (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

L'étude turque, également publiée en 1999²⁷, dans une revue certes moins prestigieuse, ce qui ne nous a pas empêché de la retrouver pour vous, puisque PubMed ne permet que d'accéder à son résumé ([ici](#)). Ce travail mené chez 180 patients avec un suivi de 2 ans, confirme la supériorité de l'association triple sur les 3 monothérapies et les 2 bithérapies à base de méthotrexate, quelque soient les critères de jugement cliniques, biologiques et radiologiques (raideur matinale, doses requises d'AINS, nombre et proportion d'articulations douloureuses ou enflées, évaluation globale par le patient, par le praticien, Protéine C Réactive, vitesse de sédimentation, pourcentage de patient en rémission selon les critères de l'ACR, pourcentage de patients sans progression radiologique). Par exemple, les pourcentages de patients ayant atteints l'ACR 50% ont été respectivement de 31,5%, 44,6%, et 60,3% pour les monothérapies, bithérapies et la trithérapie (p=0.007 entre monothérapies et bithérapies, monothérapies et trithérapie et entre bithérapies et trithérapie).

Une recherche avancée dans PubMed avec les mots clés « rheumatoid arthritis ; methotrexate ; sulfasalazine ; hydroxychloroquine » :

Cliquer sur l'image ci-dessous pour lancer la recherche dans PubMed

Une brève recherche bibliographique complémentaire effectuée par nos soins le 29/07/2013 dans PubMed (cliquer [ici](#)) retrouvait 234 résumés et citations, ainsi que 15 articles complets disponibles sur PubMed Central.

En se limitant à cette dernière sélection, il est alors possible d'établir que :

L'association triple (méthotrexate, sulfasalazine et hydrochloroquine), avait été reconnue supérieure au méthotrexate seul, car apportant une amélioration de 30% du rapport efficacité/tolérance, dans un article canadien proposant une revue générale et une méta-analyse de 19 essais randomisés, publié en ligne le 3 décembre 2008²⁸ et dont les auteurs avaient retenu justement l'essai précité de O'DELL et al., publié en 1996²¹.

²⁷ Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. M. Çalgüneri et al. Clin. Exp Rheumatol. 1999 Nov-Dec;17(6):699-704 : <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=1958>

²⁸ Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. W Katchamart et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1105-1112 ; Published online 03/12/2008 : <http://ard.bmj.com/content/68/7/1105.full.pdf+html> (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

2.6. Les recommandations internationales

Elles seraient toutes à revoir pour prendre en compte les nouvelles données :

Les recommandations du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) :

- Prise en charge médicamenteuse de la polyarthrite rhumatoïde, actualisation 2012 des recommandations 2008, publiées en mai 2012²⁹ (La recherche bibliographique s'est arrêtée au 26 février 2010 ! Même si la trithérapie est citée, noyée dans les innombrables associations possibles, elle ne fait l'objet d'aucune recommandation spécifique),
- Mesure de l'activité de la maladie dans la PR, publiées en mai 2012³⁰

La revue d'efficacité comparative des médicaments dans la PR réalisée par l'AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality, équivalente à notre Haute Autorité de Santé, à ceci près qu'elle n'est pas habilitée à produire elle-même des recommandations pour la pratique clinique...), publiée en avril 2012³¹ (Un document de 1.073 pages ! La recherche bibliographique a été réalisée sur la période 1980 - février 2011. Elle conclue en l'absence de différence importante d'efficacité entre les différents DMARDs (méthotrexate, sulfasalazine, leflunomide), et pour les biothérapies entre abatacept et infliximab. Néanmoins, l'association de plusieurs DMARDs est reconnue comme plus efficace que le méthotrexate en monothérapie... Selon l'agence américaine, le nombre limité d'études comparatives ne permet pas de recommander un traitement plutôt qu'un autre...

La dernière recommandation du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume Uni, publiée en février 2009³². Un peu moins copieux avec ses 275 pages, ce texte reconnaît que pour les symptômes, la qualité de vie, les chances d'obtenir une rémission, et le ralentissement de la destruction articulaire, « des associations variées de DMARDs » semblent supérieures au méthotrexate en monothérapie. Cependant, la trithérapie n'est pas citée. A l'époque, une place de choix avait été réservée aux biothérapies par le NICE.

Les recommandations de l'EULAR, association européenne de lutte contre le rhumatisme :

Les nouvelles recommandations de l'EULAR annoncées à grand fracas le 3 juillet 2013³³, ne sont toujours pas en ligne deux mois plus tard, tant l'embaras doit être grand (rappelons que le travail suédois a été publié le 1^{er} juillet) : http://www.eular.org/index.cfm?framePage=/recommandations_management.cfm

Les précédentes dataient de 2010³⁴. Selon le récent communiqué de presse³³, elles soutiendraient même l'autorisation par l'agence européenne du médicament de biothérapie de Pfizer, le tofacitinib dont nous avons vu l'accueil glacial réservé par l'agence française...

²⁹ 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. J. Singh et al. Arthritis Care & Research. Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625–639 DOI 10.1002/acr.21641: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21641/pdf> (accès libre)
[Annexes](#)

³⁰ Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. J. Anderson et al. Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 640–647 DOI 10.1002/acr.21649: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21649/pdf> (accès libre)

³¹ Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. Comparative Effectiveness Reviews, No. 55. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 04/2012 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/cer55/pdf/> (accès libre)

³² Rheumatoid Arthritis - National clinical guideline for management and treatment in adults. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Funded to produce guidelines for the NHS by NICE). Published by the Royal College of Physicians. 02/2009 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/nicecg79/pdf/> (accès libre)

³³ EULAR issues updated rheumatoid arthritis (RA) management recommendations. Press Release. EULAR, 3 July 2013: <http://www.eular.org/myUploadData/files/EULAR%20RA%20recommendations%20FINAL.pdf> (accès libre)

³⁴ EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Josef Smolen et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964–975. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Published Online First 5 May 2010: <http://ard.bmj.com/content/69/6/964.full.pdf+html> (accès libre)

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Les recommandations françaises 2007 de la HAS (Polyarthrite rhumatoïde - [Diagnostic et prise en charge initiale](#) et [Traitements de fond](#)) ont été suspendues en raison de la mauvaise gestion des conflits d'intérêts des experts suite à une action intentée et « gagnée » par l'association [FORMINDEP](#) (pour une formation et une information médicales indépendantes de toute autre intérêt que celui de la santé des personnes) devant le Conseil d'Etat... La HAS planche actuellement pour les réactualiser, espérons qu'elle profite de cette opportunité pour intégrer à la fois l'efficacité comme critère supplémentaire et les nouvelles données issues de la science. Ce qu'elle a bien réussi à faire avec les nouvelles recommandations portant sur le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 publiées en début d'année 2013...

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

2. En quoi les autorités sanitaires se sont-elles laissées abuser par les firmes ?

La commission de la transparence, mais aussi de nombreuses autres agences sanitaires dans le monde, ont accepté sans sourcilier de prendre en compte les études fournies par les firmes, comparant leurs biothérapies onéreuses au méthotrexate seul, voire au placebo, alors même que la nette supériorité de la triple association méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine sur le méthotrexate seul était établie depuis 1996²¹...

Le lecteur pourra lire chacun des avis de la commission de la transparence portant sur la totalité des biothérapies indiquées dans la PR (REMICADE®^{35,36,37}, ENBREL®^{38,39,40}, HUMIRA®^{41,42,43,44}, CIMZIA®⁴⁵, SIMPONI®⁴⁶, KINERET®^{47,48}, MABTHÉRA®⁴⁹, ORENCIA®^{50,51,52}, ROACTEMRA®⁵³), pour constater que le comparateur dans chaque essai thérapeutique randomisé est systématiquement le méthotrexate en monothérapie, voire un placebo (sauf une étude pour ENBREL® où le comparateur était la sulfasalazine seule⁴⁰)...

Alors que depuis 17 ans le comparateur qui s'imposait était la trithérapie méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine, pourquoi avoir eu autant de sollicitude à l'égard des firmes ?

³⁵ REMICADE®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription au remboursement), HAS, 08/11/2000 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010389.pdf>

³⁶ REMICADE®, avis de la commission de la transparence (motif : Modification des conditions d'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde notamment), HAS, 01/09/2004 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031623.pdf>

³⁷ REMICADE®, avis de la commission de la transparence (motif : Nouvelle indication dans la polyarthrite rhumatoïde chez les naïfs de méthotrexate, notamment), HAS, 26/04/2006 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032588.pdf>

³⁸ ENBREL®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription au remboursement), HAS, 02/10/2002 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021184.pdf>

³⁹ ENBREL®, avis de la commission de la transparence (motif : dépôt de nouvelles données dans l'indication « Polyarthrite rhumatoïde »), HAS, 16/07/2008 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5041_enbrel.pdf

⁴⁰ ENBREL®, avis de la commission de la transparence (motif : renouvellement de l'inscription au remboursement), HAS, 04/02/2009 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/enbrel_-_ct-5041.pdf

⁴¹ HUMIRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription au remboursement), HAS, 16/06/2004 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031580.pdf>

⁴² HUMIRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Nouveau libellé d'indication), HAS, 15/09/2004 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031648.pdf>

⁴³ HUMIRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Nouvelles indications, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde chez le patient naïf de méthotrexate), HAS, 02/11/2005 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032293.pdf>

⁴⁴ HUMIRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Renouvellement de l'inscription au remboursement), HAS, 05/05/2010 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf

⁴⁵ CIMZIA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités), HAS, 10/03/2010 : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938150/fr/cimzia-ct7358

⁴⁶ SIMPONI®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités), HAS, 01/02/2012 : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1218486/fr/simoni-01022012-avis-ct11419

⁴⁷ KINERET®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Collectivité), HAS, 10/07/2002 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021116.pdf>

⁴⁸ KINERET®, avis de la commission de la transparence (motif : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux), HAS, 06/02/2008 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5203_kineret.pdf

⁴⁹ MABTHÉRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels incluant le MTX » et ajout des pédiatres comme prescripteurs), HAS, 13/12/2006 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mabthera.pdf>

⁵⁰ ORENCIA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Collectivité), HAS, 18/07/2007 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5592_orencia_.pdf

⁵¹ ORENCIA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription remboursement, sortie de réserve hospitalière), HAS, 08/07/2009 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/orencia_-_ct-6601.pdf

⁵² ORENCIA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels incluant le MTX » et ajout des pédiatres comme prescripteurs), HAS, 14/03/2012 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/orencia_14032012_avis_ct10284.pdf

⁵³ ROACTEMRA®, avis de la commission de la transparence (motif : Inscription Collectivités), HAS, 09/09/2009 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra_-_ct-6352.pdf

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Conclusions et recommandations :

Pour clore cette revue d'efficacité clinique des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, voici quelles sont nos préconisations.

L'ASMR des biothérapies devrait être rétrogradée, et les spécialités concernées, radiées de la liste en sus pour cette indication (Voir : [ici](#))

Ces nouvelles données acquises de la science doivent faire reconsidérer l'ASMR de niveau III (progrès modeste) accordé par la commission de la transparence aux « anti-TNF- α » dans la polyarthrite rhumatoïde. En effet, si l'on substituait au comparateur « méthotrexate seul » imposé opportunément par les firmes, l'association « méthotrexate + hydroxychloroquine + sulfasalazine », alors le progrès deviendrait nul...

Idem pour les biothérapies autres que les anti-TNF-alpha. Par exemple, l'ASMR de niveau II (progrès important) octroyé au MABTHÉRA® par la commission de la transparence⁴⁹, sur la base des résultats de l'étude REFLEX dans laquelle il était comparé au méthotrexate en monothérapie chez 520 patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNF-alpha pendant 24 semaines. Dans la mesure où l'étude américaine publiée en juin 2013 montrait également une amélioration clinique significative avec la trithérapie chez les patients en échec au traitement par étanercept, et en l'absence d'étude réalisée avec le MABTHÉRA® versus la trithérapie, il est difficile d'apprécier la pertinence du niveau d'ASMR qui lui a été accordé...

Les recommandations pour la pratique clinique devraient aussi évoluer :

Si l'instauration initiale du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active au stade précoce peut encore faire appel au méthotrexate en monothérapie (à la dose de 25 mg/sem.), il semble que dès la 12^{ème} semaine, la trithérapie conventionnelle puisse être proposée en 2^{ème} intention aux patients non répondeurs (DAS28 > 3,2). Les biothérapies ne devant être envisagées qu'en 3^{ème} (anti-TNF-alpha) et 4^{ème} (autres biothérapies) intention chez les patients qui ne répondent plus ou toujours pas au traitement.

Les libellés des indications AMM dans la PR devraient être précisés

Pour les anti-TNF-alpha :

Pour HUMIRA® le libellé d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde est le suivant : « Ce médicament, en association au méthotrexate, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte **lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate** »

Pour ENBREL® : « Ce médicament en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte **en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate** »

Pour REMICADE® : « Ce médicament, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active **lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée** »

Pour CIMZIA® : « Ce médicament, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, **lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate** »

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Pour SIMPONI® : « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, **lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate** »

Pour les autres biothérapies :

Pour KINERET® : « KINERET est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients **dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante** »

Pour MABTHERA® : « PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté **une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF** (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale) »

Pour ORENCIA® : « Ce médicament, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu **une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)** »

Pour ROACTEMRA® : « Ce médicament, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté **soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)** »

Il conviendrait donc à présent de remplacer « méthotrexate », par « association méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine » pour les anti-TNF-alpha.

Le prix exorbitant des biothérapies devrait être renégocié à la baisse par le CEPS

Les prix astronomiques qui ont été accordés aux firmes pour, en définitive, une amélioration nulle du service médical rendu par rapport à la trithérapie conventionnelle, devraient être renégociés par l'Etat français...

La promotion auprès des rhumatologues de la prescription de la trithérapie conventionnelle devrait être organisée par les pouvoirs publics

Les nouvelles données devraient être présentées aux rhumatologues en ville comme à l'hôpital, et une promotion de la prescription de la trithérapie conventionnelle auprès de ces praticiens devrait être réalisée en y mettant les moyens adéquats, vus les enjeux financiers, puisque les laboratoires Pfizer et Sanofi-Aventis qui commercialisent SALAZOPYRINE® (AMM en 1986) et PLAQUENIL® (AMM en 1962, source [BDM IT](#)) ne font et ne feront aucun effort pour promouvoir leurs vieilles molécules qui rapportent « peanuts »

Une mission de plus à confier aux DAM (délégués de l'assurance maladie) et aux praticiens conseils des caisses ?

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

Remarque importante : Nous avons sollicité en vain pour l'instant l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments pour obtenir les données importantes dont elle dispose, et qui seules permettraient d'avoir une compréhension complète de l'évolution de la prescription des médicaments de traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde dans leur ensemble (mais aussi, pour de nombreuses autres classes thérapeutiques). Devant son manque de coopération et l'opacité dans laquelle manifestement elle préfère laisser les citoyens, usagers, patients, enfreignant la [Loi du 17 juillet 1978](#), nous saisissons vraisemblablement la Commission d'accès aux documents administratifs (CADA) dans les délais légaux.

Annexes - Détail du calcul des coûts annuels de traitement

Sources : Posologie dans [Thériaque®](#), coûts des médicaments donnés par la [BdM IT](#) (base des médicaments et informations tarifaires) de la Cnamts pour les DMARDs conventionnels, donnés par le [fichier des médicaments onéreux](#) tenu à jour par l'ATIH pour les spécialités inscrites sur la liste en sus. Les posologies d'entretien ou maximales ont été prises en compte dans le calcul.

- **MÉTHOTREXATE voie orale** : IMETH® 10 mg 10 comprimés sécables : 10,48 € TTC ; Posologie = 25mg par semaine >>> 2,5 cpr x 52/10 = 13 boîtes = **136,24 € TTC**

- **MÉTHOTREXATE voie injectable** : METOJECT 10 MG/ML 1 Boîte de 1, 2,5 ml en seringue préremplie + aiguille d'injection, solution injectable = 27,65 € TTC depuis le 1^{er} janvier 2012 >>> **1.437,80 € TTC**

- **SALAZOPYRINE® 500 MG 1 Boîte de 100**, Comprimés enrobés gastro-résistants = 14,07 € TTC depuis le 1^{er} janvier 2012. Posologie : 4 cpr /j >>> 4x365/100 = 14,6 boîtes / an = **205,42 € TTC**

- **PLAQUENIL® 200 mg boîte 30 comprimés** : 5,33 € TTC depuis le 1^{er} janvier 2012 ; Posologie 200 à 400 mg/j >>> 2 comprimés par jour >>> 365 x 2 / 30 = 24,33 boîtes / an = **129,70 € TTC**

- **ARAVA® 20 MG Boîte de 30, comprimés pellicules** : 71,98 € TTC ; Posologie 20 mg /j >>> 365/30 = 12,167 boîtes / an = **875,76 € TTC**

- **Cyclosporine** : **NEORAL 100 MG 1 Boîte de 60, capsules molles** = 6.000 mg par boîte = 232,93 € TTC depuis le 1^{er} janvier 2012 >>> 3x365/60 = 18,25 boîtes = **4.250,97 € TTC** (A 216,46 € TTC la boîte de 50 capsules, SANDIMMUN® est plus cher)

- **IMUREL 50 MG Boîte de 100, comprimés pellicules** : 29,81 € TTC la boîte ; Posologie 150mg/j >>> 3 x 365 / 100 = 10,95 boîtes = **326,42 € TTC**

- **ALLOCHRYSSINE® 25, 50 ou 100 mg 1 Ampoule de 2 ml + 8 ml de diluant en ampoule, solution injectable IM** : 4,17 à 5,33 € TTC par ampoule ; Posologie 25, 50 ou 100 mg par semaine >>> 52 ampoules = **277,16 € TTC**

- **TROLOVOL 300 MG 1 Boîte de 30, comprimés pellicules** : 17,55 € TTC ; Posologie = 600 mg /j >>> 2 x 365 / 30 = 24,333 boîtes/an = **427,05 € TTC**

- **ACADIONE® 250 MG 1 Boîte de 120, comprimés enrobés** : 58,18 € TTC ; Posologie 1.000 à 1.500 mg/j >>> 4 à 6 cpr/j >>> 6 x 365 / 120 = 18,25 boîtes/an = **1.061,79 € TTC**

- **ENBREL® 50mg** = 223,602 € TTC le flacon, soient 894,41 € TTC les 4 flacons depuis le 24/04/2013 50mg/sem >>> 52 flacons/an = **11.627 € TTC**

- **HUMIRA® 40mg** = 425,762 € TTC le flacon à compter du 01/08/2013 40mg/sem ou toutes les 2 semaines >>> 26 à 52 flacons/an = **11.070 à 22.140 € TTC**

Retrouver l'article sur le web [ici](#)

- **REMICADE® 100mg** = 520,169 € TTC le flacon depuis le 01/10/2010, 492,806 € TTC depuis le 01/06/2011 >>> 1 an de traitement = pour 70 kg
En cas de réponse : 3mg/kg >> 210 mg arrondis à 200 mg = 2 flacons les semaines 1, 3, 7, 15, 23, 31, 39, 47 = 16 flacons = **7.885 € TTC**
En cas de non réponse, 2 schémas
- 4,5 à 7,5mg/kg toutes les 8 semaines >>> 315 à 525 mg, soient 3 à 5 flacons toutes les 8 semaines = 20 à 33 flacons = **9.856 à 16.263 € TTC**
- 3mg/kg toutes les 4 semaines >>> 210 mg, soient 2 flacons toutes les 4 semaines = 26 flacons = **12.813 € TTC**

- **CIMZIA® 200 mg** = 390,022 € TTC, la seringue injectable depuis le 30/11/2010 >>> Coût de traitement la 1^{ère} année : 3 premières injections à 400 mg, puis 23 injections à 200mg, soient 29 seringues = **11.311 € TTC**

- **SIMPONI® 50mg** = 845,388 € TTC la seringue ou le stylo injectables depuis le 28/09/2012 >>> 1 an de traitement = 12 (posologie usuelle = 50 mg/mois ; posologie maximale pour les patients de plus de 100 kg qui n'obtiennent pas de réponse clinique satisfaisante après 3 ou 4 doses = 100 mg/mois) administrations mensuelles d'une dose, soient 12 à 24 seringues ou stylos = **10.145 € TTC à 20.289 € TTC**

- **MABTHÉRA® 500 mg** = 1.346, 035 € TTC le flacon de 500mg ; Posologie usuelle : 1.000 mg à deux semaines d'intervalle + éventuel nouveau cycle à la 24^{ème} semaine >>> 2 x 2 flacons = **5.384 € TTC** (hors prémédications qui doivent être systématiques : corticoïdes + analgésique/antipyrétique (ex : paracétamol) + antihistaminique (ex : diphenhydramine))

- **ROACTEMRA® 20MG/ML INJ FL 10ML** = 340,034 € TTC le flacon de 10ml depuis le 1^{er} avril 2013 8mg/kg >>> 600mg 1 semaine sur 4 >>> 3 flacons x 13 = **13.261 € TTC**

- **ORENCIA® 250MG PDR INJ FL** = 373,849 € TTC depuis le 11 janvier 2013. Posologie initiale = 500 mg/admin une semaine sur 2 pendant les 6 premières semaines ; posologie d'entretien = 500mg /admin. toutes les 4 semaines >>> 14,5 administrations par an = **5.421 € TTC**

- **KINERET 100MG/0,67ML SOL INJ SER** = 844,58 € TTC la boîte de 28 seringues depuis le 1er janvier 2012 ; Posologie : injection quotidienne >>> 13 boîtes/an = **10.980 € TTC**