

## Article Original

# Pharmaco économie des stratégies thérapeutiques de la maladie de Crohn active Analyse coût-utilité de l'Infliximab vs adalimumab.

## Pharmaco economics of therapeutic strategies for active Crohn disease: Cost-utility analysis of Infliximab vs adalimumab.

Benbachir. H<sup>1,2</sup>, Guellil.S<sup>1,2</sup>, El mir .Y<sup>3</sup>, bouhaddadja<sup>1,2</sup>, Tighazza. N<sup>1,2</sup>, Fetati. H<sup>1,2</sup>, Mekaouche.NFZ<sup>1,2</sup>, Memou. A<sup>1,2</sup>, Boudia. F<sup>1,2</sup>, Toumi. H<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Service de pharmacovigilance, EHU d'Oran

<sup>2</sup> Laboratoire de Recherche et de Développement Pharmaceutique LRDP

<sup>3</sup> Service d'hépatologie - gastroentérologie

### RESUME

La maladie de Crohn (MC) est une affection chronique, caractérisée par l'inflammation du tube digestif. Son évolution est marquée de périodes de rechute et de remission. Les patients résistants au traitement classique (*Corticoïdes, Immunosuppresseurs*), présentent une altération de la qualité de vie et un séjour prolongé au niveau des établissements de santé publique. La mise au point des thérapies ciblées « anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de nécrose tumorale (TNF a) dont l'infliximab et l'adalimumab », marque une nouvelle ère dans la prise en charge de la MC, mais est également à l'origine d'une problématique liée à la pharmaco-économie « médicaments coûteux / ressources financières limitées ». **L'objectif** : était d'évaluer le coût différentiel lié à l'amélioration de la qualité de vie de l'infliximab par rapport à l'adalimumab dans la prise en charge de la MC active. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective allant de 01 janvier 2018 au 31 décembre 2018. Deux groupes de patients atteints de MC active ont été sélectionnés à partir des dossiers médicaux de service d'hépatologie-gastro-entérologie. Le premier groupe correspond à la stratégie A (infliximab + immunosuppresseur « azathioprine »), le deuxième correspond à la stratégie B (Adalimumab). Pour l'analyse des données, 62 patients atteints de la MC active, suivis au niveau de service d'hépatologie-gastro-entérologie de l'EHUO ont été inclus dans un modèle statistique de Markov, les données sur l'utilité et l'espérance de vie ainsi que les probabilités liées avec l'évolution de la pathologie sont basées sur les résultats des deux essais cliniques CHARM et de ACCENT I. Les données sur les coûts et les modalités d'utilisation des médicaments ont été collectées à partir du système de traçabilité de la pharmacie centrale. **Résultats**: Les patients recevant un traitement d'entretien d'infliximab avaient une QALY de 0,731, contre 0,865 pour l'adalimumab. Cela correspond à une diminution incrémentielle de 0,134 en utilité. Les patients recevant un traitement d'entretien d'infliximab ont engagé des coûts médicaux directs supérieurs de 380 000 DA à ceux recevant une thérapie d'adalimumab, sur une période de 12 mois. Le coût différentiel lié aux années de vie pondérées à la qualité de vie correspond à 2,84 millions DA / QALY. **Conclusion** : Selon le diagramme coûts-utilité, l'utilisation de l'adalimumab a montré une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé chez les patients par rapport à l'infliximab. En plus du gain estimé à 2.84 millions DA pour chaque unité de QALY ajoutée.

**Mots clés** : Coût-utilité, Maladie de Crohn, Infliximab, Adalimumab, Thérapies, conventionnelles.

### Abstract

Crohn disease (CD) is a chronic condition, characterized by inflammation of the digestive tract. Its evolution is marked by periods of relapse and remission. Patients resistant to conventional treatment (corticosteroids, immunosuppressants), have an impairment in quality of life and a prolonged stay in public health establishments. The development of targeted therapies "monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor (TNF a) including infliximab and adalimumab" marks a new era in the management of CD, but is also at the origin of a problem linked to the pharmaco-economy "expensive drugs / limited financial resources". The objective was to assess the incremental cost related to improving the quality of life of infliximab compared to dalimumab in the management of active CD. The objective was to assess the incremental cost related to improving the quality of life of infliximab compared to adalimumab in the management of active CD. Methods: This is a retrospective study from January 01, 2018 to December 31, 2018. Two groups of patients with active CD were selected from the medical records of hepato-gastroenterology service. The first group corresponds to strategy A (infliximab + immunosuppressant "azathioprine"), the second corresponds to strategy B (Adalimumab). For data analysis, 62 patients with active CD, followed at the service level of hepatogastro enterology of UUS were included in a Markov statistical model, the data on utility and the life expectancy as well as the probabilities linked to the evolution of the pathology are based on the results of the two clinical trials CHARM and ACCENT I. The data on the costs and the methods of use of the drugs were collected from the traceability system of the central pharmacy. Results: Patients receiving maintenance therapy with infliximab had a QALY of 0.731, compared to 0.865 for adalimumab. This corresponds to an incremental decrease of 0.134 in utility. Patients receiving maintenance therapy with Infliximab incurred direct medical costs over DA 380,000 than those receiving therapy with Adalimumab, over a 12-month period. The incremental cost linked to the years of life weighted with the quality of life corresponds to 2.84 million DA / QALY. Conclusion: According to the cost-utility diagram, the use of Adalimumab has shown a significant improvement in the quality of life related to the state of health in patients compared to Infliximab, In addition to an estimated gain 2.84 million DA for each unit of QALY added.

**Keywords**: Cost-utility, Crohn disease, Infliximab, Adalimumab, Therapies, conventional

\* Corresponding author. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.  
E-mail Address: : benbachir\_01@outlook.fr

Article received on:  
Article accepted on:



## 1. Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal. Les symptômes gastro-intestinaux dépendent de l'emplacement, de l'étendue et de la gravité de la maladie. Les symptômes communs sont les douleurs abdominales, l'anorexie, la diarrhée, les nausées et la perte de poids. La MC réfractaire est définie comme «une maladie symptomatique aiguë persistante malgré un traitement anti-inflammatoire ou comme une maladie chronique active nécessitant un traitement continu pour le soulagement des symptômes».

Les patients atteints de MC ont généralement besoin de médicaments en continu et d'un suivi à long terme. La prise en charge médicale de la MC implique un traitement aigu de tous les symptômes inflammatoires, suivi du maintien de la rémission. Les traitements les plus couramment utilisés incluent les agents 5-ASA, la thérapie immunomodulatrice et la thérapie biologique. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire dans les cas de MC aigus mal contrôlés ou récurrents.

L'introduction de traitements anti-TNF- $\alpha$  a modifié l'approche thérapeutique de la MC, en particulier chez les patients atteints de maladies graves et réfractaires. Deux traitements anti-TNF- $\alpha$ , l'infliximab et l'adalimumab, ont été approuvés pour le traitement de la MC. Il a été démontré que l'infliximab et l'adalimumab induisaient et maintenaient une réponse clinique et une rémission chez les patients atteints de MC réfractaire.

Compte tenu de ces coûts élevés et des contraintes budgétaires des plans de santé publique, il convient de prendre en compte le rapport qualité-prix de ces traitements. Cette étude utilise une évaluation économique pour évaluer le rapport coût-utilité du traitement d'induction et d'entretien de l'infliximab et de l'adalimumab à l'EHU d'Oran.

## 2. Méthodes

### 2.1. Vue d'ensemble

Un modèle de Markov a été utilisé pour estimer les coûts attendus et les années de vie ajustées en fonction de la qualité sur 12 mois des traitements suivants pour les patients atteints de la maladie de

Crohn réfractaire: 1) les soins habituels; 2) induction et maintenance par infliximab; et 3) induction et maintenance de l'adalimumab.

Les soins habituels font référence à une variété de produits conventionnels non anti-TNF : Le traitement comprenant des corticostéroïdes et d'autres immunosuppresseurs.

Selon la pratique actuelle, on supposait que le traitement d'induction à l'infliximab comprenait des perfusions de 5 mg / kg aux semaines 0, 2. Le traitement d'entretien à l'infliximab était supposé comprendre des perfusions de 5 mg / kg toutes les 8 semaines.

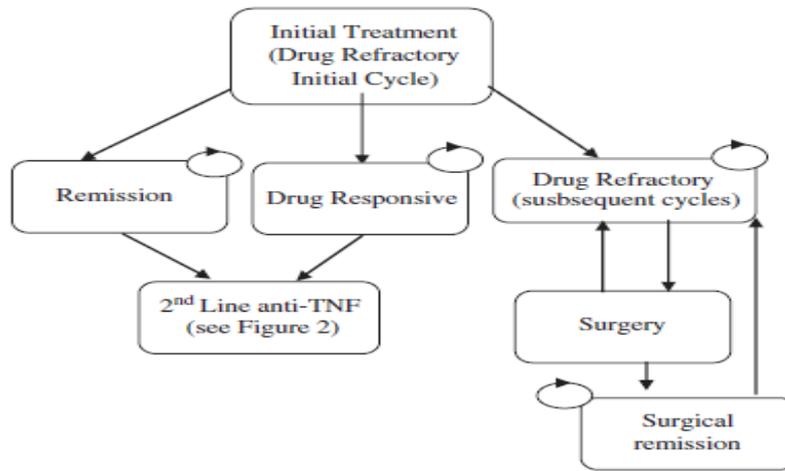
On a supposé que le traitement d'induction par l'adalimumab comprenait une injection sous-cutanée de 80 mg à la semaine 0. On supposait que le traitement d'entretien comprenait des injections sous-cutanées de 40 mg toutes les 2 semaines.

La population entrant dans le modèle était composée de patients adultes atteints de MC réfractaires au traitement conventionnel non anti-TNF, avec un indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) N = 200. La cohorte modèle est supposée être âgée de 37 ans et peser 73 kg.

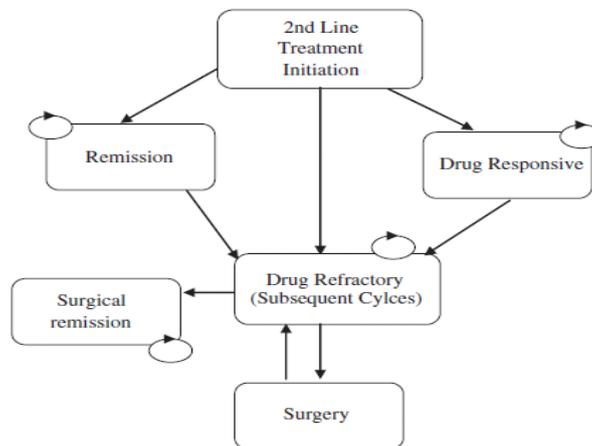
L'analyse a été réalisée du point de vue d'un système de santé financé par l'État. Un horizon temporel de cinq ans a été retenu pour l'analyse de base.

### 2.2. La structure du modèle

Les figures 1 et 2 fournissent une représentation graphique de la structure du modèle et du mouvement entre les états de santé. Comme le montre la figure 1, tous les patients entrent dans le modèle dans un état de santé réfractaire au médicament. Les cycles de modèle suivants durent 8 semaines.



**Figure 1 :** Représentation graphique de la structure du modèle de la maladie de Crohn et du mouvement entre les états de santé après le traitement de 1ère ligne.



**Figure 2 :** Représentation graphique de la structure du modèle de la maladie de Crohn et du mouvement entre les états de santé après le traitement de 2ème ligne.

Après le traitement initial, les patients passent à l'état de santé en rémission (CDAI<sub>b</sub> = 150), à l'état de santé sensible au médicament (amélioration du CDAI N = 70) ou à l'état de santé réfractaire au médicament (cycles suivants). Les patients qui restent pharmaco-réfractaires après un traitement initial le sont toujours au cours des cycles suivants ou subissent une intervention chirurgicale. Après la chirurgie, une proportion de patients obtiendra une rémission chirurgicale, le reste revenant à l'état de santé réfractaire au médicament. Les patients dans l'état de santé de rémission chirurgicale peuvent rester dans l'état de santé de rémission chirurgicale ou passer à l'état de santé réfractaire au médicament en raison d'une rechute. Les patients qui obtiennent une rémission ou répondent à un traitement initial

restent dans ces états de santé lors des cycles suivants ou rechutent.

Les patients en état de rémission ou dans un état de santé sensible aux médicaments sont présumés recevoir un traitement d'entretien anti-TNF- $\alpha$ . Les patients qui rechutent après une réponse initiale à un traitement anti-TNF- $\alpha$  sont supposés commencer le traitement par l'autre thérapie anti-TNF- $\alpha$ . Par exemple, on suppose que les patients qui répondent initialement à l'infliximab, puis qui rechutent au cours du traitement d'entretien, commencent le traitement par l'adalimumab. Dans le groupe « soins habituels », il n'existe aucun traitement d'entretien ni aucun traitement de deuxième intention.

Comme le montre la figure 2, les transitions après l'initiation du traitement anti-TNF- $\alpha$  de deuxième

ligne sont presque identiques à celles qui ont suivi l'initiation du traitement anti-TNF- $\alpha$  de première ligne. La seule différence est que les patients qui rechutent après avoir répondu au traitement de deuxième intention ne passent pas à un autre traitement anti-TNF- $\alpha$ .

Les événements indésirables tels que les réactions à la perfusion et les infections au point d'injection n'ont pas été pris en compte dans le modèle en raison de leur impact relativement faible sur les coûts de la qualité de vie.

### 2.3. Entrées du modèle clinique

Une revue systématique de la littérature a été entreprise pour identifier les études rapportant les résultats cliniques des traitements d'induction et d'entretien avec traitement anti-TNF- $\alpha$  chez les patients atteints de la maladie de Crohn réfractaire. Les détails de cette revue systématique sont fournis dans une récente évaluation des technologies de la santé.

Un certain nombre de paramètres d'entrée de modèle clinique différents ont été utilisés pour renseigner le modèle et estimer le nombre de QALY attendus pour chaque stratégie de traitement. Ceux-ci comprennent: les taux de réponse initiale et de rémission; taux de rechute; taux de chirurgie; et les valeurs d'utilité. Ces paramètres sont discutés ci-dessous.

Pour l'infliximab, les taux de réponse initiale et de rémission ont été dérivés des résultats sur 12 semaines du groupe à 5 mg / kg rapportés dans Targan et al. Pour l'adalimumab, ces taux étaient dérivés des résultats sur 4 semaines du groupe à 160 mg / 80 mg du traitement classique. 1 essai.

La probabilité de rechute sous infliximab était basée sur les données de l'essai ACCENT I, qui indiquait que 0,37 patiente restait répondeur après 52 semaines de traitement d'entretien. La probabilité de rechute sous adalimumab provenait de l'essai CHARM, selon lequel 0,43 des patients restaient répondeurs après 52 semaines de traitement d'entretien à l'adalimumab. Ceux qui ne sont pas restés répondeurs ont été supposés avoir rechuté. Les taux de rechute du groupe «soins habituels» ont été calculés à partir des données regroupées des groupes placebo des essais ACCENT I et CHARM. Les taux de rechute à 52 semaines ont été transformés en probabilités à huit

semaines en supposant un taux de risque constant. Les taux de rechute de 8 semaines pour les «soins habituels», l'infliximab et l'adalimumab ont été estimés à 0,24, 0,14 et 0,12, respectivement. Une moyenne des probabilités de rechute de huit semaines d'infliximab et d'adalimumab (0,13) a été supposée pour le traitement d'entretien de 2e ligne anti-TNF- $\alpha$ .

### 2.4. Entrées du modèle d'utilité

Les valeurs d'utilité pour les divers états de santé dans le modèle ont été basées sur des données de Gregor et al. qui a estimé les utilités moyennes pour les patients MC classés comme ayant une atteinte légère (0,82), modérée (0,73) ou grave (0,54). ). Pour notre modèle, des utilités de 0,82, 0,73 et 0,54 ont été attribués aux états de santé de rémission, de réponse au médicament et de statut de réfractaire au médicament, respectivement. La valeur d'utilité. Les valeurs d'utilité variaient dans l'analyse de sensibilité.

### 2.5. Entrées du modèle de coûts de ressources

Les coûts pris en compte dans le modèle incluent ceux liés au traitement initial anti-TNF, traitement, entretien anti-TNF, traitement non anti-TNF, médicaments en consultation externe et coûts de la chirurgie. Le coût unitaire de l'infliximab utilisé dans le modèle était de 62 600 DA par flacon de 100 mg. Ce prix a été fourni par le fabricant. Le prix unitaire utilisé pour l'adalimumab était de 56 600 DA par flacon de 40 mg, sur la base du système de traçabilité de la pharmacie centrale. Les patients devaient assumer le coût d'un e radiographie pulmonaire, d'un test cutané de l'atuberculose et d'un test sanguin de l'hépatite B avant leur premier traitement anti-TNF. Le coût total de ces tests s'est élevé à 9000 DA.

### 2.6 Analyse de sensibilité

La variabilité des résultats coût-efficacité en fonction des caractéristiques du patient a été évaluée à l'aide d'analyses de sensibilité unidirectionnelles. Plus précisément, le modèle a été exécuté en supposant différents poids de patients. Le poids du patient influe sur la posologie de l'infliximab et, par conséquent, sur les coûts.

L'incertitude structurelle du modèle a également été évaluée à l'aide d'une analyse de sensibilité unidirectionnelle.

Des analyses de sensibilité unidirectionnelles ont été effectuées sur la durée du modèle, les valeurs d'utilité et les coûts de l'infliximab et de l'adalimumab.

Les distributions normales ont été utilisées pour les différences de rémission et les taux de réponse de l'infliximab et de l'adalimumab par rapport aux soins habituels.

### 3. Résultats

Les résultats coût-utilité de base sont présentés dans le tableau 2. Comme indiqué, la stratégie infliximab avait les coûts attendus les plus élevés, alors que la branche de soins habituelle avait les coûts les plus bas. Les coûts des stratégies d'adalimumab et d'infliximab étaient respectivement de **2 003 200 DA**, **1 641 400 DA**. L'adalimumab avait les QALY attendues les plus élevées, bien que les QALY pour l'infliximab et l'adalimumab soient presque identiques. Les QALY estimées pour les stratégies de soins habituels, d'adalimumab et d'infliximab étaient respectivement de **0.521**, **0.865**, **0.731**.

**Tableau 01 : Les couts médicaux directs des deux stratégies**

Stratégie médicamenteuse		Protocole A	Protocole B
DCI		Infliximab	Adalimumab
Forme galénique		Poudre pour perfusion	injection pré-remplie
Dosage		100 mg	40 mg
Posologie	Traitement d'induction	J1, J15 : 5 mg/kg	J1 : 80 mg
	Traitement d'entretien	5mg/ kg / 8 semaines	40 mg/ 2 semaines
<b>Coûts engagés</b>			
Prix unitaire du traitement		62600 Da	56600 Da
Nombre de cure par an		9	29
Nombre de flacons consommés		32	29
<b>Prix total du traitement</b>		<b>2 003 200 Da</b>	<b>1 641 400 da</b>
Coût du traitement associé (Azathioprine 150 mg/j)		15802 DA	
Coût du consommable		3015 DA	
<b>Coût total engagé</b>		<b>2 022 017 DA</b>	<b>1 641 400 DA</b>

**Tableau 02 : Calcule du ratio coût / utilité incrémentiel**

Stratégies	Coût (DA)	Coût incrémentiel	QALYs*	QALYs incrémentiels	ICUR* Infliximab vs Adalimumab
A : Infliximab	2 022 017 DA	380 617 DA	0.731	- 0.134	- 2 840 425 DA/QALY
B : Adalimumab	1 641 400 DA		0.865		

QALYs : qualité de vie pondérée aux années de vie  
 ICUR : le ratio coût/ utilité incrémentiel,  
 $ICUR = (Coût\ stratégie\ A - coût\ stratégie\ B) / (utilité\ stratégie\ A - utilité\ stratégie\ B)$

#### 4. Discussion

La différence dans les QALY entre l'adalimumab et l'infliximab peut être surprenante étant donné que l'infliximab avait des taux de rémission et de réponse initiaux plus élevés. Cependant, l'adalimumab avait des taux de rechute plus faibles, ce qui signifie que les patients retenus bénéficiaient plus longtemps du médicament par rapport à l'infliximab.

La colonne 7 du tableau 2, présente les ratios coûts / utilité incrémentiels (ICUR) des trois stratégies basées sur la frontière Utilité coût / Utilité. Le coût-

utilité de l'adalimumab par rapport à l'infliximab est estimé à - 2 840 425 DA par QALY.

Sur la base de ces résultats, l'adalimumab est la stratégie la plus rentable sur un plan clinique et économique.

**5. Conclusion :** Selon le diagramme coûts-utilité, l'utilisation de l'Adalimumab a montré une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé chez les patients par rapport à l'Infliximab, En plus d'un gain estimé à 2.84 millions DA pour chaque unité de QALY ajoutée.

#### 6. Références :

1. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, 17th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 2008.
2. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006.
3. Remicade. Notices of compliance. Ottawa: Health Canada; 2008.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9)
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, ACCENT ISG. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002.
6. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006.
7. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical and cost-effectiveness analyses. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
8. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004.
9. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results from the CHARM Study. *Gastroenterology* 2008.