

La prescription des biothérapies en Tunisie au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques

Biologics prescription for chronic inflammatory rheumatic diseases in Tunisia

Saoussen Zrou Hassen, Amani Dridi, Rim Grassa, Narimane Ben Chekaya, Ismail Beja

Université de Monastir, Faculté de Médecine de Monastir, CHU Fattouma Bourguiba, Service de rhumatologie

RÉSUMÉ

Objectifs: Analyser les caractéristiques de la prescription des biothérapies (bDMARDs) au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), pris en charge par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) en Tunisie, estimer son coût direct et les facteurs qui en sont associés.

Méthodes: Cent neuf dossiers, consécutifs, de première prescription ou de rotation de bDMARDs, de Janvier à Juin 2022, ont été inclus. Les paramètres cliniques, thérapeutiques et déterminant le choix, ont été collectés. Les coûts mensuels de bDMARDs ont été calculés. Le surcoût est défini par un coût dépassant 2200 dinars Tunisien (DT) par mois par patient.

Résultats: Le RIC était, essentiellement, une spondyloarthrite axiale (SA) dans 44% et une polyarthrite rhumatoïde (PR) dans 37,6% des cas. L'arthrite idiopathique juvénile représentait 2,7% des cas. Les bDMARDs étaient prescrits majoritairement dans les régions côtières, suivant la répartition des rhumatologues. Le certolizumab pégol était le plus prescrit dans 45% des cas. Les dépenses mensuelles totales en bDMARDs sont estimées à 225 535 ± 1269 DT. Aucune association significative n'était observée entre le choix de la molécule de bDMARDs et les caractéristiques des patients, ni des RIC, ni des prescripteurs. Le surcoût était associé de façon significative au DAS28 initial élevé lors de la PR et à l'âge jeune et la prothèse totale de la hanche au cours de la SA.

Conclusion: En Tunisie, la prescription des bDMARDs est inégale en fonction des régions et entraîne un coût élevé. Le RIC le plus fréquemment traité est la SA.

Mots clés: Spondyloarthrite axiale, Polyarthrite rhumatoïde, Assurance Maladie, Coût, Anti-TNF alpha, Traitements ciblés

ABSTRACT

Aims: To analyse the prescription of biologics (bDMARDs) in chronic inflammatory rheumatic diseases (CIRD) from Tunisian National Health Insurance (CNAM) data and to estimate their direct costs and associated factors.

Methods: One hundred and nine consecutive patients who received at least one bDMARDs during a six-month period from January to June 2022 were analysed. Clinical and therapeutic parameters as well as data related to the choice of bDMARDs were identified. Direct costs were assessed. Excess costs were considered if the monthly costs exceeded 2200 Tunisian dinars (TD) per patient.

Results: The most common CIRD was axial spondylarthritis (AS) in 44% and rheumatoid arthritis (RA) in 37.6% of cases. Juvenile idiopathic arthritis represented 2.7% of cases. In Tunisia, prescribing of bDMARDs is concentrated in the coastal regions and follows the distribution of rheumatologists. Certolizumab pegol was the most prescribed agent in 45% of cases. No significant association was found between the choice of bDMARD and the characteristics of patients, CIRD or prescribers. The total monthly cost of bDMARDs was 225,535 ± 1269 TD. Overspending was significantly associated with initial high DAS28 in RA and young age and total hip replacement in AS.

Conclusion: Prescription of bDMARDs in CIRD is mainly for AS and in the coastal regions of Tunisia. The burden is considerable, partly due to the high cost of biologics. Data from this study may enable public health managers to better allocate the limited resources available for patient care and to develop medico-economic strategies to reduce health care costs.

Key words: Axial spondylarthritis, Rheumatoid arthritis, Health Insurance, Cost, Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Molecular targeted therapy

Correspondance

Saoussen Zrou Hassen

Université de Monastir, Faculté de Médecine de Monastir, CHU Fattouma Bourguiba, Service de rhumatologie

Email: saoussenzrou@yahoo.fr

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, la rhumatologie a connu des progrès spectaculaires dans la prise en charge des différents rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) et ces progrès ne cessent de se développer via la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques [1-2]. La découverte du rôle majeur de certaines cytokines dans le processus inflammatoire notamment de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et des spondyloarthrites (SpA), dont la forme axiale (SA), telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 17 (IL17) et autres, a permis le développement de thérapies ciblées (Biological disease modifying anti-rheumatic drugs ou bDMARDs) [3-4]. Leurs indications se sont rapidement élargies à de nombreuses autres pathologies dont l'arthrite idiopathique juvénile (AIJ) [2]. Ces traitements permettent de contrôler les symptômes, réduire l'inflammation, limiter la destruction articulaire, induire la rémission clinique, prévenir le handicap fonctionnel et ainsi réduire la morbi-mortalité et améliorer la qualité de vie des patients au cours de ces maladies graves [5-7]. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir incluant les traitements synthétiques ciblés (targeted synthetic DMARDs), les biosimilaires et autres en cours de développement [1, 8].

L'ensemble de ces thérapeutiques est soumis à des recommandations nationales et internationales accessibles [9-12]. Ces recommandations évoquent entre autres la stratégie « Treat To Target » qui consiste à un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes tant que l'objectif thérapeutique n'est pas atteint. Ce concept de contrôle serré vise la rémission ou le faible niveau d'activité.

En Tunisie, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) couvre intégralement les dépenses de santé, liés aux RIC via une prise en charge complète (APCI 17) et notamment les bDMARDs par le biais d'une demande préalablement approuvée.

Du fait de son coût élevé, la prescription des bDMARDs se fait, obligatoirement, à travers la CNAM sauf pour un nombre réduit de patients indigents où l'hôpital peut délivrer gratuitement le bDMARD. Cette dernière situation ne représente qu'une faible proportion des prescriptions (<20% selon le contrat signé avec les laboratoires pharmaceutiques de l'access program). Ainsi, les données de la CNAM concernant l'usage des bDMARDs pour les RIC reflète les données de la vraie vie en Tunisie.

Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation des bDMARDs dans la prise en charge des RIC en Tunisie [13-15] et aucune n'a évalué cette prescription et ses déterminants dans la vraie vie et sur tout le territoire Tunisien.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer les caractéristiques de la prescription médicale des bDMARDs au cours des RIC, d'estimer son coût direct en fonction du type de RIC et les facteurs qui en sont associés.

MÉTHODES

Étude descriptive transversale des données de la CNAM portant sur 109 patients consécutifs, atteints de RIC et ayant reçu au moins une biothérapie sur une période de six mois allant de janvier 2022 à fin juin 2022. Nous avons inclus tous les patients bénéficiant d'un traitement biologique soumis à l'accord préalable de la CNAM ayant ou non l'APCI 17 et ayant reçu une première biothérapie ou ayant bénéficié d'une rotation de biothérapie après une réponse inadéquate à un premier agent biologique. Le recueil des données a été réalisé par la même personne à partir des dossiers médicaux archivés au centre de Tunis de la CNAM en utilisant une fiche préétablie et en précisant quelques caractéristiques des prescripteurs (lieu d'exercice sur la Tunisie, secteur privé ou étatique, spécialiste ou universitaire).

Les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des patients ont été précisées. La comorbidité est définie par la présence simultanée d'une ou de plusieurs maladies chez le même patient évoluant depuis plus de 6 mois.

Le niveau socioéconomique, a été défini en se basant sur la classe de revenus à laquelle appartient l'assuré.

Les données cliniques ont inclus la nature du RIC (PR, SpA, AIJ), la durée de son évolution, les paramètres d'évaluation de son activité et les différents traitements utilisés, notamment les traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARDs) et biologiques (bDMARD).

L'indication de bDMARD, sa nature et le lieu de sa prescription sur la Tunisie ont été notées. La densité des rhumatologues par gouvernorat a été estimée selon la dernière carte sanitaire publiée par la direction des études et de planification du ministère de la santé publique en avril 2021. Les dernières statistiques des populations des différents gouvernorats annoncées en 2021 par l'institut national de statistique ont été utilisées pour apprécier la variation de la prescription des bDMARDs sur toute la Tunisie. Pour chaque traitement biologique, nous avons détaillé la spécialité, la posologie, le motif d'introduction, la date de début, le motif d'arrêt, et les données d'efficacité (rémission complète, réponse partielle, inefficacité (échec primaire), rechute sous traitement (échec secondaire ou échappement)) selon les critères de l'EULAR [9, 12]. Le taux de maintenance thérapeutique a été évalué à 6 mois uniquement. Il s'agit du pourcentage de patients sous même bDMARD depuis plus que 6 mois sur la demande de renouvellement administrée à la CNAM. La notion antérieure de switch ou non vers une deuxième voire une troisième biothérapie a été également noté.

Le coût mensuel et annuel en fonction du schéma thérapeutique usuel et recommandé selon le type de RIC a été calculé pour chaque patient sur la base des prix unitaires de janvier 2022, communiqués par la CNAM (annexe 1). Nous définissons par coût mensuel de bDMARD pour le patient, les dépenses financières associées exclusivement à la prescription du bDMARD au cours d'un mois, excluant les frais de consultations médicales, des examens complémentaires ainsi que les frais d'hospitalisation. Par la suite, nous avons calculé

le coût annuel moyen pour chaque patient traité, en fonction du type du RIC, la molécule choisie, la dose administrée et le schéma thérapeutique correspondant à chaque molécule (Annexe 2).

Ainsi, le coût mensuel total de prescription de bDMARDs au cours des RIC sur toute la Tunisie a pu être estimé par la somme du coût mensuel pour chaque patient.

Afin de simplifier l'analyse, la médiane des coûts mensuels des patients a été prise comme valeur seuil pour déterminer les bDMARDs associés à une surcharge financière pour la CNAM (puisque près de 50% des patients ont un cout supérieur à cette valeur) ; variable appelée surcoût.

Pour la comparaison des moyennes, nous avons utilisé le test t de Student pour les séries indépendantes et le test paramétrique de Mann et Whitney en cas de faible effectif.

Pour la comparaison des pourcentages, nous avons utilisé le test de chi-deux de Pearson et le test exact de Fisher. La signification statistique est retenue si $p < 0,05$.

Pour l'analyse univariée, nous avons divisé les molécules de biothérapie en deux groupes : le groupe des anti-TNF α et le groupe molécules autres que anti-TNF α . Nous avons cherché une association entre les différents paramètres épidémiologiques, cliniques et le choix de la molécule de biothérapie. Chaque RIC a été étudié à part. Ensuite, nous avons effectué l'analyse univariée des facteurs associés au surcoût au cours de la PR et des SpA.

RÉSULTATS

Le RIC était une SA dans 44%, une PR dans 37,6%, une SpA associée au psoriasis dans 8,2%, une SpA associée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) dans 7,3% et une arthrite juvénile idiopathique dans 2,7 % des cas. L'âge moyen des patients était de $47,2 \pm 14,3$ ans (9-71). La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30-60 ans (61% des cas). La prédominance féminine est notée dans 57% des cas. La majorité des patients vivait en milieu urbain (78%), avait un niveau éducationnel élevé (enseignement secondaire ou universitaire) (70%), avait un statut socio-économique moyen (77%) et une filière publique de la couverture CNAM (77%). Des comorbidités existaient chez 37% des cas. Les caractéristiques des patients en fonction du RIC sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients en fonction du type du rhumatisme inflammatoire chronique.

RIC	F (%)	Age début (ans)	Durée d'évolution (ans)
SA	35	34±12	7,5±6
PR	85,5	43±12,5	11,5±7
SpA pso	66,5	45±14	7,8±4
SpA MICI	25	35±15	6,1±3
AJ	66,5	11±3	3,6±2

RIC: rhumatisme inflammatoire chronique; PR : polyarthrite rhumatoïde; SA : spondyloarthrite axiale; SpA MICI: spondyloarthrite liée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales; SpA pso : spondyloarthrite liée au psoriasis; AJ: arthrite idiopathique juvénile; F: femme; % : pourcentage

A l'initiation du bDMARD, 66% des patients étaient sous csDMARDs où le méthotrexate seul ou en association

était prescrit dans 80% des cas. L'échec thérapeutique avec persistance d'une maladie active était la principale indication dans 94,5% des cas. Dans le reste des cas, il s'agit d'une contre-indication absolue au traitement AINS en cas de SpA associée aux MICI. Les différents bDMARDs prescrits sont illustrés par la figure 1.

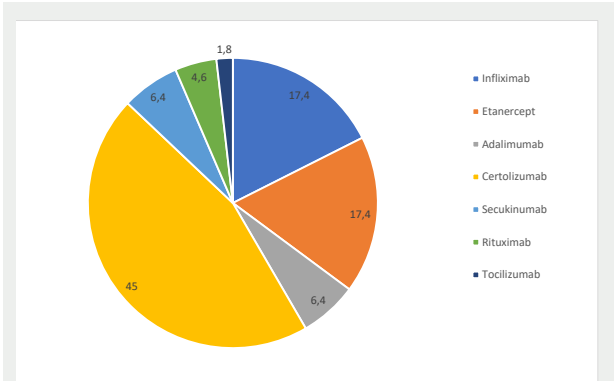


Figure 1. Répartition des patients selon le traitement biologique en pourcentage

Le certolizumab pégol était la molécule la plus prescrite dans 45% des cas. En fonction des régions de la Tunisie, la prescription de bDMARDs par rapport à la population générale était estimée à 6% au nord, 4,6% au centre et 3,5% au sud. Cette prescription se fait essentiellement dans les régions côtières et suit la répartition des rhumatologues prescripteurs selon leurs lieux d'exercice. La répartition des prescripteurs des bDMARDs sur le territoire Tunisien est illustrée par la figure 2.

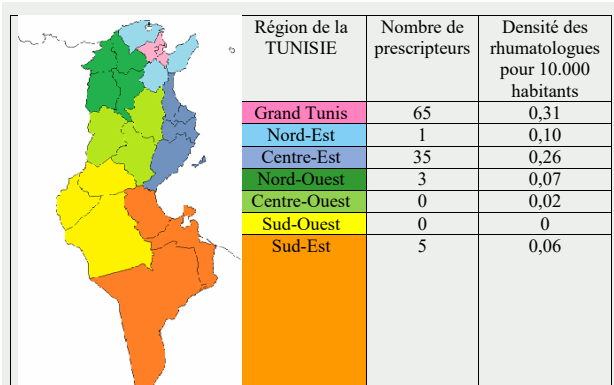


Figure 2. La répartition des médecins prescripteurs de biothérapie en Tunisie selon le lieu d'exercice

Durant la période de l'étude, 78,9% ont eu un seul bDMARD et 21,1% ont nécessité un switch de bDMARDs. Parmi les patients nécessitant le switch, 1,8% ont eu recours à un 3ème bDMARD. Les causes de switch vers une autre biothérapie sont notées dans le tableau 2. Le taux de maintenance thérapeutique était de 76% à 6 mois.

Tableau 2. Motifs d'arrêt de la première biothérapie

Motifs d'arrêt	%
Échappement primaire	34,8
Échappement secondaire	43,5
Apparition d'un psoriasis paradoxal	17,4
Céphalées	4,3

La séquence thérapeutique la plus fréquente était le passage d'un anti-TNF à un autre anti-TNF dans 78,2% des cas.

Les dépenses mensuelles moyennes en biothérapie pour le traitement des RIC s'élevaient à 225535 ±1269 DT. Après ajustement en fonction du schéma thérapeutique de chaque RIC, le coût direct moyen du bDMARD par patient et par an est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Coût annuel moyen par biothérapie et par patient en dinars Tunisiens

	INF	ETA	ADA	CERTO	SECU	TOCI	RITUX
PR	14808	28114	36132	25354	-	24528	26172
SA	21596	28114	36132	25354	20162	-	-
SpA MICI	17276	-	36132	25354	-	-	-
SpA pso	-	28114	-	25354	20162	-	-
AIJ	4112	-	-	-	-	-	-

PR : polyarthrite rhumatoïde ; SA : spondyloarthrite axiale ; SpA MICI : spondyloarthrite liée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales ; SpA pso : spondyloarthrite liée au psoriasis ; AIJ : arthrite idiopathique juvénile ; INF : Infliximab ; ETA : étanercept ; ADA : adalimumab ; CERTO : certolizumab ; SECU : sécukinumab ; TOCI : tocilizumab ; RITUX : rituximab

La valeur médiane du cout était 2200 DT. Nous considérons comme surcoût les dépenses directes dépassant les 2200 DT par mois et par patient.

Le surcoût était noté dans 26 cas de RIC (13 SA, 7 PR, 5 SpA liée au psoriasis et 1 SpA liée à MICI) prenant l'étanercept ou l'adalimumab comme bDMARD.

Aucune association significative n'a été observée entre le choix de la molécule de biothérapie et les caractéristiques des patients, ni des RIC, ni des prescripteurs.

La comparaison des patients ayant un surcoût par rapport à ceux ayant un coût mensuel de bDMARD < à 2200 DT, montre qu'au cours de la SA, le surcoût était associé à un âge jeune lors du passage à la première biothérapie (p=0,03) et à la présence d'une coxite évoluée traitée par prothèse totale de hanche (p=0,01) et que le surcoût au cours de la PR était associé au DAS 28 élevé (Tableau 4).

Tableau 4. Les facteurs associés au surcoût de la biothérapie au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques en Tunisie

Paramètres	Polyarthrite rhumatoïde	Spondyloarthrite
Age jeune lors du passage à la biothérapie	P = 0,072	P=0,032
Présence d'une coxite traitée par prothèse	P= 0,416	P=0,01
DAS 28 élevé	P= 0,037	-

DISCUSSION

Les bDMARDs étaient prescrits majoritairement dans les régions côtières, suivant la répartition des rhumatologues. Les patients atteints de RIC traités par bDMARDs au cours du premier semestre de l'année 2022 étaient âgés de 47 ± 14 ans avec une légère prédominance féminine (57% des cas) ; toutefois, la variation de l'âge et prédominance en genre varie en fonction du type de RIC et suit les données de la littérature [16-29]. Nos patients étaient majoritairement atteints de spondyloarthrite et notamment dans sa forme axiale (44% des cas). La principale indication de bDMARD était l'inefficacité thérapeutique et/ou l'intolérance ou la

contre-indication des médicaments usuels, notamment csDMARDs dans la PR et AINS dans la SA. La biothérapie la plus prescrite était le certolizumab pegol dans 45% des cas ; ceci peut s'expliquer par ses indications multiples, la réglementation de la CNAM Tunisienne à cette période, qui le met en première intention du fait de son coût plus faible par rapport aux autres bDMARDs administrés par voie sous cutanée. Il faut noter aussi, la différence de la date d'introduction des différents bDMARDs en Tunisie, notamment l'introduction plus récente de l'anti-IL17.

L'arrivée de nouveaux bDMARDs de mécanisme d'action différents entraîne une situation complexe en matière de prescription médicale. Dans notre étude, le choix de la biothérapie n'a pas été associé à aucune caractéristique ni des malades, ni de la maladie, ni du prescripteur. Toutefois, la plupart des prescripteurs en Tunisie, optent pour les anti-TNF en première intention quel que soit le type de RIC, vu essentiellement le recul de ces biologiques et leur large expérience.

Plusieurs recommandations internationales orientent le choix de la biothérapie [9-12].

Ce choix doit reposer sur plusieurs facteurs notamment les caractéristiques du patient, ses comorbidités et ses antécédents ; l'activité de la maladie et son type ; les préférences du patient et du prescripteur dans le cadre d'une décision partagée et le coût de la biothérapie dans un contexte économique difficile.

En Tunisie, ce cout direct mensuel moyen total de bDMARDs pour le traitement des RIC s'élevait à 225535 ± 1269 DT. Le cout direct mensuel moyen par patient variait en fonction du RIC. Le surcoût de bDMARDs était associé au DAS28 initial élevé au cours de la PR. Ce surcoût était associé à l'âge jeune lors du passage à la biothérapie et à la présence de coxite évoluée traitée par prothèse au cours de la SA. Bien évidemment, les RIC les plus graves et actifs entraînent des dépenses plus importantes (explorations, hospitalisations, traitements, suivi, accompagnement...). Dans la présente étude le surcoût était lié à la prescription de bDMARDs plus chers (étanercept et adalimumab), souvent prescrits en deuxième intention après échec du premier anti-TNF. Toutefois, il faut souligner que pour les bDMARDs nécessitant la voie intra-veineuse tels que l'infliximab, le tocilizumab et le rituximab, l'évaluation du coût n'a pas considéré les frais d'hospitalisation et de transport des patients, ce qui complique l'évaluation exacte de ce paramètre dans la présente étude.

Notre étude révèle que la forte activité de la PR et le début précoce de SA avec présence de coxite sont des facteurs de risque de surcoût financier à la société. Ainsi, tous les efforts doivent être déployés pour le dépistage et le traitement précoce de ces maladies graves et handicapantes. Avec l'avènement des biosimilaires, on peut espérer diminuer le coût des RIC [8, 30]. Au cours de la période de notre étude, un seul biosimilaire existe en Tunisie et est d'introduction récente.

Les biothérapies sont onéreuses pour la Sécurité sociale et leur coût ne saurait être comparé à celui infiniment moindre du méthotrexate qui doit rester l'immunomodulateur systémique de première intention dans la PR et du psoriasis modéré à sévère. En effet, le coût des biologiques est estimé 20 fois plus le coût

des synthétiques [31]. Cependant, ces considérations financières ne doivent en aucun cas priver nos patients d'un traitement efficace et moderne auquel ils ont légitimement droit.

Les études médico-économiques au cours des RIC sont rares et de réalisation difficile en l'absence de suivi de cohorte au long cours dans la vraie vie et de la grande variabilité méthodologique. Les évaluations économiques émanent souvent de modèles hypothétiques utilisant des décisions analytiques et se basent fréquemment sur l'évaluation de la qualité de vie (cost per quality-adjusted life-year (QALY)). Dans une étude anglaise, on a montré un gain sur le coût différentiel par rapport à QALY des bDMARD par rapport aux csDMARD seuls pour les personnes atteintes de PR sévère de plus de 40 000 £. Ce chiffre augmente pour les patients qui ne peuvent pas tolérer le méthotrexate (50 000 £) et est > 60 000 £ par QALY lorsque les bDMARD ont été utilisés avant les csDMARD. Les valeurs pour les personnes atteintes de PR modérée à sévère étaient plus élevées que celles atteintes de PR sévère [32]. Une autre étude anglaise suggère que le gain économique n'est acceptable que pour les PR de mauvais pronostic [33]. Aux USA, le Tofacitinib après échec du méthotrexate ou comme 3ème ligne après échec de bDMARD produit moins de coût et améliore la qualité de vie en comparaison avec les autres thérapeutiques utilisées habituellement [34].

Dans une étude Iranienne plus récente et utilisant Markov model, l'infliximab présente un meilleur ratio coût/efficacité par rapport à l'Adalimumab et l'Etanercept, comme suggéré par notre étude. De ce fait, les recommandations locales doivent placer l'infliximab en priorité [35]. Dans une étude Japonaise [36], les b/tsDMARDs avec faible coût montrent les meilleurs rapports coût /efficacité.

En comparant les dépenses de santé pour PR de 2010-2011 à 2019, on a montré que le coût a diminué de 34% malgré l'augmentation annuelle des prix des traitements et l'apparition de nouveaux bDMARDs [37].

Au cours des MICI, l'usage des biothérapies a montré une supériorité dans l'efficacité thérapeutique et le gain économique par rapport aux thérapeutiques classiques [38].

De plus, une revue systématique de la littérature, révèle que le dosage sérique des anti-TNF est associé à une efficacité thérapeutique plus élevée et à un gain économique en comparaison avec le suivi empirique chez les patients atteints de RIC [39].

Pour aider le rhumatologue à considérer le versant médico-économique dans ses prescriptions, L'EULAR a établi 5 principes et a suggéré 20 points à considérer pour le bon maniement des traitement ciblés b/ts DMARDs afin de limiter au mieux leur coût [40].

Notre étude présente certaines limites. En effet, le caractère transversal dans une période limitée de 6 mois venant juste après l'épidémie COVID réduit la pertinence des résultats et empêche l'analyse de certaines données telles que la qualité de vie, l'absentéisme au travail, les complications des biologiques au long cours, l'impact des manifestations extra-articulaires, l'évaluation radiologique... De plus, le nombre faible de patients dans

chaque catégorie de RIC et l'évaluation partielle du coût puisqu'on s'est intéressé uniquement au coût direct de la biothérapie.

Toutefois, ce travail traduit la prescription dans la vraie vie de bDMARDs sans biais de sélection ou de recrutement. Cette étude révèle, pour la première fois, une cartographie réelle de la prescription médicale de bDMARDs sur toute la Tunisie et montre bien le gap important en fonction des régions. Elle fournit aussi, une estimation des dépenses de santé dans la prise en charge des RIC et a identifié quelques facteurs de risque susceptibles d'augmenter ces dépenses. D'autres études médico-économiques sont nécessaires pour améliorer la prise en charge globale des RIC tout en limitant le coût de santé. Ces études permettront d'adapter les recommandations d'usage des bDMARDs à notre contexte national.

Annexe. Indication, schéma thérapeutique et prix de remboursement des traitements biologiques pris en charge par la CNAM durant la période d'étude janvier-juin 2022

Molécule	AMM	Voie et posologie d'entretien	Prix en Dinar Tunisien (DT)
Etanercept 50mg B/4	PR/ SpA pso	SC/semaine	2342,798
Infliximab 100mg B/1	PR/SpA/ SpA pso	IV PR :3mg/kg/ perfusion S0, S2, S6, puis toutes les 8 semaines SpA :5mg/kg/ perfusion S0 S2 S6 puis toutes les 6 à 8 semaines	514,165
Adalimumab 40mg B/2	PR/SpA/ SpA pso	SC/2 semaines	3010,696
Certolizumab 200mg B/2	PR/SpA/ SpA pso	SC 400mg S0, S2, S4, puis 200mg toutes les 2 semaines	1950,312
Tocilizumab 400mg B/1	PR	IV 8mg/kg/mois	2043,557
Rituximab 500mg B/1	PR	IV 1g S0, S2 puis à 6 mois et à 1an	3271,616
Secukinumab 150mg B/2	SpA/ SpA pso	SC 150mg S0, S1, S2, S3, S4, puis 150 mg / mois	2520,261

PR : Polyarthrite rhumatoïde ; SpA : Spondyloarthrite ; SpA pso : Spondyloarthrite liée au psoriasis. S0 : semaine zéro, S1 : semaine 1..., B/4 : boîte de 4 ampoules, B/1 : boîte d'une ampoule.

RÉFÉRENCES

- Smolen J S. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun* 2020;110:102425.
- Chen J, Wang X, Liu Y, Zhang X. Recent advances on neutrophil dysregulation in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2024;36:142-7.
- Atzeni F, Carriero A, Boccassini L, D'Angelo S. Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Immunotargets Ther* 2021;10:141-153.

4. Listing J, Kekow J, Manger B et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415-21.
5. Walsh J A, Magrey J M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2021;27:e547-60.
6. Stouten V, Pazmino S, Verschueren P et al. Comorbidity burden in the first three years after diagnosis in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or spondyloarthritis : a general practice registry-based study. *RMD Open* 2021;7:e001671.
7. Albrecht K, Regierer A C, Strangfeld A, Marschall U, Callhoff J. High burden of polypharmacy and comorbidity in persons with psoriatic arthritis: an analysis of claims data, stratified by age and sex. *RMD Open* 2023;9:e002960.
8. Schreiber S, Puig L, Gonçalves J, Mease PJ, Panaccione R, Emery P. Critical appraisal and future outlook on anti-inflammatory biosimilar use in chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152023.
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
10. Fraenkel L, Bathon JM, England BR et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1108-23.
11. Wendling D, Hecquet S, Fogel O et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2022;89:105344.
12. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
13. Mahmoud I, Ben Tekaya A, Roueched L et al. Is improvement of fatigue in rheumatoid arthritis a proper effect of biologics? *Rom J Intern Med.* 2021 Mar 5;59(1):58-65. doi: 10.2478/rjim-2020-0028.
14. Faza A, Makhlof Y, Ben Ouhiba A et al. Adherence to biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with rheumatic diseases. *Therapie.* 2021 Sep-Oct;76(5):467-474. doi: 10.1016/j.therap.2020.08.003
15. Mahmoud I, Moalla M, Ben Tekaya A et al. Impact of FCGR2A R131H, FCGR3A F158V and FCGR3B NA1/NA2 polymorphisms on response to Fc-containing TNF inhibitors in Tunisian rheumatoid arthritis patients. *Drug Metab Pers Ther.* 2023 Mar 16;38(2):155-162. doi: 10.1515/dmpt-2022-0176.
16. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:174-87
17. Hajjaji-Hassouni N. La polyarthrite rhumatoïde au Maroc: d'hier à d'aujourd'hui. *Int J Med Surg* 2017;4:41-4.
18. Claudepierre P, Fagnani F, Cukierman G et al. Le fardeau des spondyloarthrites graves en France : évaluation de la prévalence, des comorbidités et des coûts à l'échelle nationale. *Rev Rhum* 2019;86:490-6.
19. Almoallim H, Hassan R, Cheikh M et al. Rheumatoid Arthritis Saudi Database (RASD) : Disease characteristics and remission rates in a tertiary care center. *Rheumatol Res Rev* 2020; 12:139-45.
20. Mutlu MY, Tascilar K, Schett G. Rationnel, état des lieux et perspectives des combinaisons de traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. *Rev Rhum* 2023 ;90 :721-9
21. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol* 2016;8:737-42.
22. Yahya F, Gaffney K, Hamilton L et al. Tumour necrosis factor inhibitor survival and predictors of response in axial spondyloarthritis-findings from a United Kingdom cohort. *Rheumatology* 2018;57:619-24.
23. Maniscalco V, Maccora I, Girodo F et al. Anti-IL17 treatment in childhood chronic rheumatic diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23:429-41.
24. Dougados M, Lucas J, Desfleurs E et al. Factors associated with the retention of secukinumab in patients with axial spondyloarthritis in real-world practice: results from a retrospective study (FORSYA). *RMD Open* 2023;9:e002802.
25. Vegas L P, Sbidian E, Wendling D et al. Factors associated with remission at 5-year follow-up in recent-onset axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Rheumatology* 2022;61:1487-95
26. Vegas L P, Hoisnard L, Bastard L, Sbidian E, Claudepierre P. Long-term persistence of second-line biologics in psoriatic arthritis patients with prior TNF inhibitor exposure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS). *RMD Open* 2022;8:e002681.
27. Dumaine C, Bekkar S, Belot A et al. Événements indésirables infectieux chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et traités en vie réelle par biothérapies : données issues de la JIR cohorte. *Rev Rhum* 2021;88:443-9.
28. Cherif Chefchaoui A, Moutaouakkil Y, Mejdoub S et al. État des lieux de l'utilisation des anti-TNF α : adalimumab et étanercept chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) dans une unité de pharmacie à l'hôpital. *Pharm Hosp Clin* 2021;56:193-200.
29. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médico-économiques. *Bull Acad Natl Med* 2020;204:877-83.
30. Freites-Núñez D, Baillet A, Rodriguez-Rodriguez L et al. Efficacy, safety and cost-effectiveness of a web-based platform delivering the results of a biomarker-based predictive model of biotherapy response for rheumatoid arthritis patients: a protocol for a randomized multicenter single-blind active controlled clinical trial (PREDIRA). *Trials* (2020) 21:755 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04683-7>
31. Stevenson M, Archer R, Tosh J et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-610.
32. Stevenson M D, Willoo A J, Tosh J C et al. The Cost-effectiveness of Sequences of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in England for Patients with Rheumatoid Arthritis Who Can Tolerate Methotrexate. *J Rheumatol* 2017;44:973-80.
33. Claxton L, Taylor M, Gerber R A et al. Modelling the cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in the United States. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1991-2000.
34. Gholami A, Azizpoor J, Aflaki E, Rezaee M, Keshavarz K. Cost-Effectiveness Analysis of Biopharmaceuticals for Treating Rheumatoid Arthritis: Infliximab, Adalimumab, and Etanercept. *BioMed Research International* 2021 ;4450162 : 12 p
35. Kuwana M, Tamura N, Yasuda S et al. Cost-effectiveness analyses of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic diseases in patients with rheumatoid arthritis: Three approaches with a cohort simulation and real-world data. *Mod Rheumatol* 2023;33:302-11.
36. Erath A, Dusetzina S B. Assessment of Expected Out-of-Pocket Spending for Rheumatoid Arthritis Biologics Among Patients Enrolled in Medicare Part D, 2010-2019. *JAMA Network Open* 2020; 3: e203969.
37. Odes S, Greenberg D. A medicoeconomic review of early intervention with biologic agents in the treatment of inflammatory bowel diseases. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2014;6:431-443.
38. Dong W, Hu X, Wu C et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring (TDM) for TNF inhibitor therapy in rheumatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2023;63:152302.
39. Van der Togt CJT, Van den Bemt B, Aletaha D, Alten R, Chatzidionysiou K, Galloway J. Points to consider for cost-effective use of biological and targeted synthetic DMARDs in inflammatory rheumatic diseases: results from an umbrella review and international Delphi study. *RMD Open* 2023;9:e002898.