



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SERVICE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ET SANTÉ PUBLIQUE

**Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge
de la polyarthrite rhumatoïde**

ANNEXES

Rapport final

15 avril 2019

Haute Autorité de Santé

5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	1
ANNEXES	1
Annexes chapitre 1	5
Annexe A1.1. Saisine	5
Annexe A1.2. Synthèse sur les traitements de fond biologiques et ciblés. Source : avis CT – HAS	11
Annexe A1.3. Liste des membres du groupe de travail (GT PR)	18
Annexe A1.4. Liste des membres du groupe de lecture et des organisations sollicitées	19
Annexe A1.5. Critères EULAR/ACR 2010	21
Annexe A1.6. Le score de l'activité de la maladie DAS 28	22
Annexe A1.7. Le questionnaire du patient HAQ (<i>Health Assessment Questionnaire</i>)	23
Annexes chapitre 2	25
Annexe A2.1. Exemple de stratégie de recherche	25
Annexes chapitre 3	27
Annexe A3.1. Références de la revue systématique du NICE (2013) identifiées dans la revue systématique HAS & SchARR	27
Annexe A3.2. Revue systématique de littérature HAS & Sheffield : Études exclues	29
Annexe A3.3. Évaluation de la qualité des essais cliniques retenus dans la mise à jour de la revue systématique réalisée par la HAS	33
Annexe A3.4. Ancienneté de la PR dans les études retenues dans les méta-analyses en réseau HAS & SchARR	51
Annexe A3.5. Données ACR et EULAR incluses dans les méta-analyses de 2013	53
Annexe A3.6. Synthèse des réponses ACR et EULAR utilisées dans les méta-analyses HAS & SchARR	59
Annexe A3.7. Analyses de sensibilité – les réseaux de preuves	66
Annexe A3.8. Résultats des méta-analyses en réseau obtenus en se fondant sur des distributions prédictives	71
Annexe A3.9. Probabilités de classement des interventions	110
Annexe A3.10. Méthodes et résultats des méta-régressions	128
Annexe A3.11. Résultats des méta-analyses en réseau : patients naïfs de MTX	129
Annexes chapitre 4	150
Annexe A4.1. Éléments de stratégie de recherche documentaire et liste complète des sites interrogés	150
Annexe A4.2. Grille CHEERS adaptée à la PR et grilles de lecture de la revue systématique de littérature économique	153
Annexe A4.3. Analyse critique de la qualité de la description des items cliniques et économiques selon les recommandations de la grille CHEERS adaptée à la PR	157
Annexe A4.4. Grille OMERACT simplifiée (2002)	160
Annexe A4.5. Caractéristiques globales de l'évaluation économique selon la grille n° 1 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique	163
Annexe A4.6. Sources de données mobilisées dans l'évaluation économique selon la grille n° 2 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique	172
Annexe A4.7. Principales caractéristiques et choix structurants de l'évaluation économique selon la grille n° 3 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique	187

Annexe A4.8. Résultats, exploration de l'incertitude et conclusions de l'évaluation économique selon la grille n° 4 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique	203
Annexe A4.9. Revue systématique de littérature économique : évaluations économiques intégrant des séquences de traitements sélectionnées	215
Annexe A4.10. Résultats de l'analyse critique de la qualité de la description des items cliniques et économiques selon les recommandations CHEERS.....	221
Annexes chapitre 5	224
Annexe A5.1. Les séquences de traitements	224
Annexe A5.2. Suivi des patients dans la cohorte ESPOIR.....	228
Annexe A5.3. Protocole d'analyse de la cohorte ESPOIR.....	229
Annexe A5.4. Protocole « profils et coûts des événements indésirables relatifs à l'administration des traitements de fond dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ».....	243
Annexes chapitre 6	251
Annexe A6.1. Structure des coûts et séquences de traitements.....	251
Annexe A6.2. Synthèse du rapport de vérification du modèle PR France	253
Annexe A6.3. Analyses probabilistes – Distribution des séquences selon les niveaux du bénéfice monétaire net.....	256
Annexe A6.4. Les modèles de décision de l'ICER (2017) et de Sheffield (2016)	258
Annexe A6.5. Les probabilités de réponses ACR transformées en probabilités de réponses EULAR	263
Références	265

Annexes chapitre 1

Annexe A1.1. Saisine

Formulaire de demande d'inscription au programme de travail 2016 - 2018

Date de la demande : Janvier 2016

1. Intitulé de la demande :

Évaluation médico-économique des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde

2. Demandeur(s)

Organisme(s) demandeur(s) (citer l'ensemble des demandeurs officiels)	
Direction(s) / Service(s) ou bureau(x) à l'origine de la demande :	Direction de la Sécurité sociale
	Sous-direction du financement du système de soins (SD1)
	Bureau des produits de santé (1C)
Personne(s) chargée(s) du dossier	
Nom(s) et prénom(s) : Mme Claire BIOT	
Téléphone : 01 40 56 42 05 Télécopie :	
Courriel : Claire.BIOT@sante.gouv.fr	

Partenaire(s) éventuellement associé(s) à la demande (précisez les autres directions, services, organismes, sociétés savantes, associations d'usagers, etc., qui ne sont pas demandeurs officiels mais qui sont, à votre connaissance, intéressés par le sujet) :

.....

3. Justification de la demande ***Exposé général visant à expliciter la demande ***

L'utilisation des biothérapies est de plus en plus fréquente dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'évaluation scientifique de ces produits ne met pas en évidence de différence majeure et significative concernant leur efficacité et/ou leur tolérance. Pour autant, le prix de ces produits diffère de manière non négligeable sans pour autant qu'il apparaisse de justification claire et évidente à cette diversité. Le prix de ces molécules est élevé et leur coût pour la collectivité majeur. Dans ce contexte, il nous apparaît important de disposer d'une évaluation médico-économique de l'ensemble de ces produits dans le cadre de la prise en charge de la PR, visant à dégager la prise en charge la plus efficiente. Cette évaluation constituerait, dans l'attente de la mise à jour des recommandations HAS concernant la prise en charge de cette pathologie, un outil d'aide à la décision très utile aux prescripteurs, tant le poids actuel et futur de ces thérapies est important pour l'assurance maladie.

Données chiffrées venant à l'appui de la demande * (données sur les pratiques professionnelles, données de consommation, données de prescription, données épidémiologiques, données budgétaires) :

Sur la base des données du GERS, le chiffre d'affaires HT des anti-TNF en ville s'élevait à plus de 600 millions d'euros au cours de l'année 2013, toutes molécules et indications confondues. Il est à noter que certains de ces produits sont de plus en plus accessibles en ville à travers de nouvelles formes d'administration, notamment sous-cutanée.

Connaissance par le demandeur d'outils nouveaux pouvant modifier les pratiques professionnelles

Recommandations de bonnes pratiques professionnelles éditées par la HAS (attente d'une prochaine mise à jour), la Société française de rhumatologie et *The European League Against Rheumatism*.

Travaux publiés * (Travaux d'autres organismes, notamment institutionnels, sur le sujet ou publications récentes disponibles)

Des travaux ont été réalisés et publiés mais aucun émanant d'une institution française.

4. Finalité du travail attendu *

- **Améliorer les pratiques** ☒
- **Aider à la décision publique en matière**
 - d'organisation des soins ☐
 - d'actions et de programmes de santé publique ☐
 - de modes de prise en charge des biens et services remboursables ☒
- **Autre :**

Expliciter dans tous les cas *

La comparaison de l'efficacité des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde sera un outil utile qui permettra une orientation des choix thérapeutiques sur des critères à la fois cliniques et économiques. Cette étude participera ainsi à l'amélioration des pratiques, dans un contexte de contrainte budgétaire.

5. Explicitation des enjeux principaux du travail attendu

- **Enjeux pour les professionnels (structuration de la profession ou amélioration des pratiques)** ☒
- **Enjeux pour les patients ou les usagers du système de santé** : par exemple, nécessité de prendre en compte leurs questions, leurs attentes et de les impliquer dans la réalisation du projet, amélioration attendue de leurs connaissances (permettant une plus grande implication dans leur propre prise en charge) ☐
- **Enjeux politiques** : par exemple, demande du cabinet du Ministre, des parlementaires, des associations, etc. ☐
- **Enjeux de santé publique** : par exemple, événements évitables, mésusage, impact sur la morbi/mortalité, qualité de vie, risques d'incapacités ou de handicaps, compensation d'un handicap, objectifs de la loi de santé publique, plans de santé publique, risques émergents ou crises, implication des usagers et patients, etc. ☐
- **Enjeux d'organisation des soins** : par exemple, délégation de tâches, transfert ville/hôpital, alternative à l'hospitalisation, accès aux soins, qualité et sécurité des soins ☒
- **Enjeux financiers** : par exemple, estimation des économies réalisables, niveau de la consommation de soins de la population concernée, etc. ☒
- **Enjeux éthiques** ☐
- **Enjeux sociaux** ☐
- **Autres enjeux** : ... ☐

Pour les deux principaux enjeux choisis, merci de préciser

Ce travail permettra d'orienter les choix thérapeutiques, participant ainsi à l'amélioration des pratiques professionnelles tout en garantissant un choix économiquement pertinent. De plus, il permettra d'évaluer la pertinence du transfert de plus en plus fréquent d'une prise en charge hospitalière vers l'ambulatorio de la PR.

6. Autres informations utiles

Connaissance de travaux de recherche en cours (préciser si ces travaux sont financés dans le cadre de PHRC, STIC)

/

Liens avec des travaux de la HAS antérieurs ou en cours

- HAS, Guide ALD, Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Avril 2008.
- HAS, Guide ALD, Prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde, vivre avec une polyarthrite rhumatoïde. Décembre 2008.
- HAS, Polyarthrite rhumatoïde : Diagnostic et prise en charge initiale. Recommandations. Sept. 2007.
- HAS, Synthèse des recommandations professionnelles. Polyarthrite rhumatoïde : Aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie – Aspects médico-sociaux et organisationnels. 2007.

Aspects réglementaires

Non

La demande a-t-elle été déjà faite auprès d'un autre organisme ?

☐ OUI

☒ NON

Préciser auprès de quel organisme :

NA

7. Impact(s) attendu(s) de la demande *

7.1 Quels sont les impacts attendus de la demande ? *

- **Modification des comportements ou des pratiques professionnelles** ☒
- **Prise de décision :**
 - **intervention en santé publique** ☐
 - **modifications réglementaires** ☐
 - **modification de l'organisation des soins** ☒
 - **modalités de prise en charge d'une technologie de santé** ☐
- **Impact budgétaire ou économique** ☒
- **Autres** ☐

Expliciter dans tous les cas *

Évaluer la pertinence de l'ensemble des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde, sur des critères associant efficacité, tolérance et efficience, permettra d'orienter des choix thérapeutiques alliant meilleur bénéfice possible au patient au coût le plus juste.
L'efficience pourra être appréhendée sur des critères de résultat final (année de vie gagnée, retard dans l'évolution anatomique ou fonctionnelle, année de vie gagnée ajustée sur la qualité).
Il pourrait être intéressant aussi de modéliser l'arrivée des biosimilaires (notamment celui de l'infliximab) et leur impact sur cette question d'efficience.

7.2 Quelles sont les mesures d'accompagnement prévues ? Quelles en sont les modalités de mise en œuvre et le calendrier prévisionnel ? *

Diffusion des recommandations aux professionnels et communication institutionnelle à envisager.

7.3 Quelle est la mesure de l'impact du travail attendu prévue ?

L'évolution de la répartition du marché entre les différentes biothérapies pourra aussi être un indicateur de l'impact du travail.

8. Délais souhaités¹ *

- **Date souhaitée de mise à disposition du livrable *** : Décembre 2017

- **Justification de l'échéance proposée *** :

- Impact financier important des biothérapies avec contrainte budgétaire élevée
- Recul suffisant des données cliniques concernant les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde
- Toutefois, il convient d'attendre l'inscription/tarification du biosimilaire d'inflixumab début 2015 ainsi que la montée en charge de l'administration sous-cutanée des biothérapies (développement de formes sous-cutanées visant à contourner la biosimilarisation)

9. Autres éléments fournis par le demandeur :

Tout document ou information complémentaire peut être joint à ce formulaire.

¹ Les délais proposés seront discutés dans le cadre des réunions d'interface Ministère/CNAMTS/HAS, des arbitrages seront à prévoir au regard de l'ensemble des demandes retenues.

Annexe A1.2. Synthèse sur les traitements de fond biologiques et ciblés. Source : avis CT – HAS

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Inhibiteurs d'interleukines					
Anti-IL-6 (même classe pharmaco- thérapeutique que KEVZARA) ROACTEMRA <u>SC</u> 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie (SC) Tocilizumab <i>Roche</i>	En association au méthotrexate (MTX) 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 (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.	07/12/2016	N/A La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité ROACTEMRA 162 mg solution injectable en seringue préremplie dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable et n'est pas agréée aux collectivités dans l'indication : « en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX ».		Non
Anti-IL-6 ROACTEMRA <u>IV</u> 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	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). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF. Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Tocilizumab <i>Roche</i>	monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.			l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique. En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	
	ROACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.	16/12/2015	Insuffisant	N/A	Non
Anti-IL-1					
KINERET Anakinra <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Anti-JAK					
OLUMIANT Baricitinib <i>Lilly</i>	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017	Important	Prenant en compte : - la supériorité démontrée d'OLUMIANT (baricitinib) en association au MTX par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2 ^{ème} intention, c'est-à-dire après échec du MTX ; - mais l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3 ^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable ; - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardio-vasculaires	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
				et carcinogènes ; OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	
XELJANZ Tofacitinib Pfizer	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	27/09/2017	Important	Prenant en compte : - la non-infériorité de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2 ^{ème} intention, c'est-à-dire après échec du MTX ; - l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3 ^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable ; - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardio-vasculaires et carcinogènes ; la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	
Anti-TNF					
HUMIRA Adalimumab AbbVie	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate ; - le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A (naïfs)	Non
ENBREL Étanercept Pfizer	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication). ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. <i>ENBREL est également indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</i>	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
BENEPALI Étanercept Biogen Idec		02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
ERELZI Étanercept Sandoz	Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	19/07/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).	Oui
			Insuffisant	N/A	Non
CIMZIA Certolizumab pegol UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques, dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNFα (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	association au MTX.				
	CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).	07/09/2016	Insuffisant	N/A	Non
SIMPONI Golimumab MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARDs, y compris le MTX, a été inadéquate ; - le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important (échec du MTX)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui
		09/11/2016 (naïfs)	Insuffisant (naïfs)	N/A	Non
REMICADE Infliximab MSD France	En association avec le MTX, 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 DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée ; - les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ni les autres DMARDs.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	Oui
		20/07/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
FLIXABI Infliximab Biogen	Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
INFLECTRA Infliximab Hospira France		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
REMSIMA Infliximab Celltrion		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
		19/10/2016 (naïfs)	Insuffisant	N/A	Non
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Abatacept Bristol-Myers Squibb	En association avec le MTX, 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 (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	18/07/2007 14/0/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications : PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC 125 mg, solution injectable Abatacept Bristol-Myers Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	04/12/2013	Important	Compte tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-lymphocytes B					
MABTHERA Rituximab <i>Roche</i>	En association au MTX, est indiqué pour le traitement de la 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). Il a été montré que MABTHERA, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui
		18/07/2007		Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (13 décembre 2006).	
TRUXIMA Rituximab <i>Biogaran</i>		19/04/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	Oui
RIXATHON Rituximab <i>Sandoz</i>		27/09/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA, solution à diluer pour perfusion.	En cours

Annexe A1.3. Liste des membres du groupe de travail (GT PR)

- **Morgane Beck.** Pharmacienne, mission Innovation, Agence régionale de santé, Grand Est.
- **Dr Aymeric Binard.** Rhumatologue, CHU Brest et membre de la Commission de transparence (CT) à la Haute Autorité de Santé (HAS).
- **Dr François Bocquet.** Maître de conférences des universités, praticien hospitalier (MCU-PH), membre de l'Institut droit et santé, Université Paris Descartes.
- **Franck Maunoury.** Docteur en économie, statisticien-économiste, Directeur de la société de conseil STATESIA et enseignant au Conservatoire national des arts et métiers (Cnam).
- **Dr Yves-Marie Pers.** Rhumatologue, praticien hospitalo-universitaire CHRU Montpellier, INSERM Unité 1183.
- **Sandrine Rollot.** Directrice adjointe, Association française des polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFPric).
- **Hans-Martin Spath.** Économiste de la santé, maître de conférences à l'université de Lyon 1.

Expert auditionné (ne faisant pas partie du groupe de travail PR) :

- **Bruno Fautrel.** Professeur de Rhumatologie, Chef du service de rhumatologie à l'hôpital universitaire Pitié Salpêtrière.

Annexe A1.4. Liste des membres du groupe de lecture et des organisations sollicitées

1.4.1. Membres du groupe de lecture

- **Francis Berenbaum.** Professeur de rhumatologie, Chef du service de rhumatologie à l'hôpital Saint-Antoine, AP-HP.
- **Irina Cleemput.** Docteur en économie de la santé, économiste de la santé senior, Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique.
- **Bernard Combe.** Professeur de rhumatologie, Chef du pôle os et articulations, CHU de Montpellier.
- **Isabelle Durand-Zaleski.** Professeur en santé publique, Directrice de l'URC Eco Île-de-France.
- **Bruno Fautrel.** Professeur de rhumatologie, Chef du service de rhumatologie à l'hôpital universitaire Pitié Salpêtrière.
- **Cecile Gaujoux-Viala.** Professeur de rhumatologie, Chef de service de rhumatologie, CHU de Nîmes.
- **Gwenaël le Teuf.** Docteur en statistiques, Institut Gustave Roussy (IGR).
- **Gérard de Pouvourville.** Professeur d'économie de la santé, Directeur de l'Institut de santé, ESSEC Business School, Cergy-Pontoise.
- **Mathilde Peron.** Docteur en économie, chercheuse-enseignante, Département d'économie et des études reliées (*Department of Economics and Related Studies*), Université de York, Royaume-Uni.
- **Nathalie Rincheval.** Statisticienne, coordinatrice nationale de la cohorte ESPOIR, équipe EA2415, Montpellier.
- **Alain Saraux.** Professeur de rhumatologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHRU, Brest.

1.4.2. Organismes sollicités

Liste des sociétés savantes

- Collège des économistes de la santé (CES) ;
- Société française de rhumatologie (SFR) ;
- Société française en économie de la santé (SFES) ;
- Ligue européenne contre le rhumatisme « *European League Against Rheumatism* » (EULAR) ;
- Collège américain de rhumatologie « *American College of Rheumatology* » (ACR) ;

- Société britannique de rhumatologie « *British Society for Rheumatology* » (BSR).

Liste des institutions

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

Liste des associations

- Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) ;
- Association française des polyarthritiques (AFP).

Annexe A1.5. Critères EULAR/ACR 2010

Les critères EULAR/ACR 2010 de diagnostic et de classification de la PR peuvent être utilisés afin d'identifier précocement les malades atteints d'une PR débutante. Un score égal ou supérieur à 6 est synonyme de diagnostic positif.

Atteinte articulaire (0-5)

- une grosse articulation = 0
- de 2 à 10 grosses articulations = 1
- de 1 à 3 petites articulations (grosses articulations non comptées) = 2
- de 4 à 10 petites articulations (grosses articulations non comptées) = 3
- plus de 10 articulations (au moins une petite articulation) = 5

Sérologie (0-3)

- FR négatif et anticorps anti-CCP négatif = 0
- FR faiblement positif (1 à 3 fois la normale) ou anticorps anti-CCP faiblement positif (1 à 3 fois la normale) = 2
- FR fortement positif (plus de 3 fois la normale) ou anticorps anti-CCP fortement positif (plus de 3 fois la normale) = 3

Durée des symptômes (0-1)

- moins de 6 semaines = 0
- au moins 6 semaines = 1

Biologie inflammatoire (0-1)

- α normal et VS normale = 0
- CRP anormale ou VS anormale = 1

Les « petites articulations » sont les MCP, IPP, MTP 2 à 5, MCP du pouce et les poignets ; plus largement, les articulations temporo-mandibulaires, sterno et acromio-claviculaires font également partie des petites articulations. Ont été définis comme grosses articulations, l'épaule, le coude, la hanche, le genou et la cheville.

Annexe A1.6. Le score de l'activité de la maladie DAS 28

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS (*Disease Activity Score*), indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) et développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie.

L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (dix métacarpo-phalangiennes, huit interphalangiennes proximales des mains, deux interphalangiennes des pouces, deux poignets, deux genoux, deux coudes, deux épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation, le résultat de la vitesse de sédimentation (VS) et la valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique présentée ci-après (EVA) :

Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \times \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})].$$

TJC : *tender joint count* ; SJC : *swollen joint count*.

Ou

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Un exemple calculé du DAS 28 est donné ci-dessous :

- nombre d'articulations douloureuses [0-28] : 9
- nombre de synovites [0-28] : 17
- VS à la première heure en mm/h : 41
- EVA patient en mm : 80

$$\text{DAS} = [0,56 \times \sqrt{(9)}] + [0,28 \times \sqrt{(17)}] + [0,7 \times \text{Ln}(41)] + [0,014 \times (80)] = 6,55.$$

N.B :

Le DAS 28-CRP intègre, dans sa formule de calcul, la protéine C réactive (CRP) à la place de la vitesse de sédimentation. La formule du DAS 28-CRP est :
$$\text{DAS 28-CRP} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,36 \times \text{Ln}(\text{CRP}+1)] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})].$$

Annexe A1.7. Le questionnaire du patient HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et sur huit domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, deux à trois items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelques difficultés, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

La figure 1 synthétise le contenu du questionnaire HAQ. Elle est fondée sur l'article de Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR, « *Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum* », 1980 23(2) : 137-45.

Figure 1. Questionnaire HAQ. Source : éléments synthétisés à partir de Fries *et al.* (1980) (1)

êtes-vous capable de :	Sans aucune difficulté	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
> Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
> Vous lever d'une chaise ?				
> Vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
Les repas				
> Couper votre viande ?				
> Porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> Ouvrir une brique de lait ou de jus de fruits ?				
La marche				
> Marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> Monter 5 marches ?				
Hygiène				
> Vous laver et vous sécher entièrement ?				
> Prendre un bain ?				
> Vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
> Prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				

Préhension				
> Ouvrir une porte de voiture ?				
> Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> Ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
> Faire vos courses ?				
> Monter et descendre de voiture ?				
> Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

Annexes chapitre 2

Annexe A2.1. Exemple de stratégie de recherche

Tableau 1 : Stratégie de recherche. Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » ([2](#))

Base de données : Epub avant impression, en cours de traitement et autres citations non indexées, Ovid MEDLINE (R) Daily et Ovid MEDLINE (R) <1946 à aujourd'hui>

```
-----
1      adalimumab.af. (6384)
2      humira.af. (191)
3      d 2e7.af. (0)
4      d2e7.af. (25)
5      331731-18-1.rn. (0)
6      etanercept.af. (7788)
7      enbrel.af. (273)
8      185243-69-0.rn. (0)
9      infliximab.af. (12784)
10     remicade.af. (305)
11     170277-31-3.rn. (0)
12     ta650.af. (0)
13     ta 650.af. (1)
14     certolizumab pegol.af. (799)
15     cimzia.af. (27)
16     cdp870.af. (26)
17     428863-50-7.rn. (0)
18     1132819-27-2.rn. (0)
19     czp.af. (381)
20     abatacept.af. (3447)
21     orencia.af. (55)
22     213252-14-3.af. (0)
23     332348-12-6.af. (0)
24     bms188667.af. (0)
25     bms 188667.af. (13)
26     ctla4ig.af. (556)
27     ctla 4ig.af. (146)
28     golimumab.af. (828)
29     cnto148.af. (1)
30     cnto 148.af. (5)
31     simponi.af. (16)
32     476181-74-5.af. (0)
33     tocilizumab.af. (2177)
34     atlizumab.af. (19)
35     actemra.af. (33)
36     roactemra.af. (13)
37     375823-41-9.af. (0)
38     tofacitinib.af. (650)
39     xeljanz.af. (13)
40     tasocitinib.af. (14)
41     cp690550.af. (5)
42     cp 690550.af. (33)
43     540737-29-9.af. (0)
44     rituximab.af. (19819)
```

45 rituxan.af. (291)
 46 mabthera.af. (171)
 47 174722-31-7.rn. (0)
 48 atacicept.af. (96)
 49 845264-92-8.rn. (0)
 50 unii-k3d9a0icq3.af. (0)
 51 uniik3d9a0icq3.af. (0)
 52 taci-fc5.af. (0)
 53 tacifc5.af. (1)
 54 taci-ig.af. (43)
 55 taciig.af. (0)
 56 Inflectra.af. (32)
 57 Remsima.af. (46)
 58 CT-P13.af. (104)
 59 Benepali.af. (0)
 60 SB.af. (138)
 61 IFX biosimilars.af. (1)
 62 B72HH48FLU.rn. (9109)
 63 OP401G7OJC.rn. (5452)
 64 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52
 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 (44888)
 65 rheumatoid arthritis.tw. (99664)
 66 exp Arthritis, Rheumatoid/ (112421)
 67 65 or 66 (143362)
 68 64 and 67 (9062)
 69 randomized controlled trial.pt. (508490)
 70 controlled clinical trial.pt. (98223)
 71 randomized.ab. (438894)
 72 placebo.ab. (204910)
 73 drug therapy.fs. (2137076)
 74 randomly.ab. (299032)
 75 trial.ab. (471548)
 76 groups.ab. (1835174)
 77 or/69-76 (4387536)
 78 exp animals/ not humans.sh. (4854866)
 79 77 not 78 (3787022)
 80 68 and 79 (7438).

Annexes chapitre 3

Annexe A3.1. Références de la revue systématique du NICE (2013) identifiées dans la revue systématique HAS & SchARR

Les références retenues dans la revue systématique originale du NICE ont été mentionnées dans le rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2).

Table A1. Études incluses dans la revue systématique originale du NICE – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essai clinique	Références identifiées dans la revue systématique HAS & SchARR
ACT-RAY	Dougados <i>et al.</i> 2013
ACQUIRE	Genovese <i>et al.</i> 2014
ADACTA	Gabay <i>et al.</i> 2013b Gabay <i>et al.</i> 2013c
AMBITION	Khraishi <i>et al.</i> 2014 Jones <i>et al.</i> 2013
AMPLE	Fleischmann <i>et al.</i> 2013 Fleischmann <i>et al.</i> 2016d Maldonado <i>et al.</i> 2013 Schiff <i>et al.</i> 2016 Schiff <i>et al.</i> 2014 Sokolove <i>et al.</i> 2016 Weinblatt <i>et al.</i> 2013c
BeST	Akdemir <i>et al.</i> 2016 Broek <i>et al.</i> 2013 Markusse <i>et al.</i> 2015 Markusse <i>et al.</i> 2013
COMET	Dougados <i>et al.</i> 2014
DE019	Keystone <i>et al.</i> 2013c Keystone <i>et al.</i> 2013b
GO-BEFORE	Emery <i>et al.</i> 2013 Emery <i>et al.</i> 2015c Emery <i>et al.</i> 2015b Emery <i>et al.</i> 2016a
GO-FORTH	Tanaka <i>et al.</i> 2016b Tanaka <i>et al.</i> 2016c
GO-FORWARD	Keystone <i>et al.</i> 2016
JESMR	Kameda <i>et al.</i> 2013
LARA	Machado <i>et al.</i> 2016
LITHE	Bay-Jensen <i>et al.</i> 2016

	Kremer <i>et al.</i> 2016
OPTIMA	Kavanaugh <i>et al.</i> 2013b Kavanaugh <i>et al.</i> 2013a Smolen <i>et al.</i> 2014b Smolen <i>et al.</i> 2016d Smolen <i>et al.</i> 2016e Smolen <i>et al.</i> 2014c
ORAL STANDARD	Strand <i>et al.</i> 2016 Van Vollenhoven <i>et al.</i> 2016
PREMIER	Keystone <i>et al.</i> 2014c Keystone <i>et al.</i> 2014c Keystone <i>et al.</i> 2013a Keystone <i>et al.</i> 2014d Keystone <i>et al.</i> 2014e Keystone <i>et al.</i> 2014f Keystone <i>et al.</i> 2014g Keystone <i>et al.</i> 2014g
RA0025	Kang <i>et al.</i> 2013
RAPID1	Kavanaugh <i>et al.</i> 2013d Keystone <i>et al.</i> 2014a Keystone <i>et al.</i> 2014b
RAPID2	Smolen <i>et al.</i> 2014a Smolen <i>et al.</i> 2015 Smolen <i>et al.</i> 2013
SWEFOT	Eriksson <i>et al.</i> 2016 Karlsson <i>et al.</i> 2013 Kastbom <i>et al.</i> 2016 Levitsky <i>et al.</i> 2015
TACIT	Scott <i>et al.</i> 2014a Scott <i>et al.</i> 2015 Scott <i>et al.</i> 2014b Scott <i>et al.</i> 2013
TEAR	Charles-Schoeman <i>et al.</i> 2017

Annexe A3.2. Revue systématique de littérature HAS & Sheffield : Études exclues

Le tableau **A1** est extrait du rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » qui a été réalisé en collaboration avec l'Université de Sheffield (2).

Tableau A1. Études exclues de la revue systématique de littérature HAS & Sheffield – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude	Références	Intervention	Raisons d'exclusion
OPERA	Brahe <i>et al.</i> 2016 Hetland <i>et al.</i> 2013 Horslev-Petersen <i>et al.</i> 2016 Krintel <i>et al.</i> 2016 Ornbjerg <i>et al.</i> 2016a Ornbjerg <i>et al.</i> 2016b Sode <i>et al.</i> 2015	ADA	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi
ALTARA	Kennedy <i>et al.</i> 2013 Kennedy <i>et al.</i> 2014	ADA	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi
Yount	Yount <i>et al.</i> 2007	ADA	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi
Horslev-Petersen	Horslev-Petersen <i>et al.</i> 2013	ADA	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi
ACCOMPANY	Nash <i>et al.</i> 2013	ABT	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi
EXXELERATE	Smolen <i>et al.</i> 2016a	CTZ vs ADA	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude
Deodhar	Deodhar <i>et al.</i> 2016a Deodhar <i>et al.</i> 2016b	ETN	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (phase de randomisation)
REALISTIC	Pope <i>et al.</i> 2015 Weinblatt <i>et al.</i> 2015	CTZ	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (phase de randomisation)
Zayat	Zayat <i>et al.</i> 2016	TCZ	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (phase de randomisation)
HIKARI NCT00791921	Zayat <i>et al.</i> 2016	CTZ	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (phase de randomisation)
ORAL Sync study	An <i>et al.</i> 2015	TOF	Absence de données ACR ou

Étude	Références	Intervention	Raisons d'exclusion
(NCT00856544)	Kremer <i>et al.</i> 2013		EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (ensuite traitements de secours)
ORAL Scan NCT00847613	Fleischmann <i>et al.</i> 2016a Fleischmann <i>et al.</i> 2016b Fleischmann <i>et al.</i> 2015a Strand <i>et al.</i> 2013b Vollenhoven <i>et al.</i> 2013	TOF	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude (ensuite traitements de secours)
Zhang	Zhang <i>et al.</i> 2013	TCZ	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 12 semaines d'étude
Iannone	Iannone <i>et al.</i> 2014	ETN	Données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi non utilisables, données EULAR non associées aux différents bras
Castaneda-Hernandez Taylor (cohort of Castaneda-Hernandez)	Castaneda-Hernandez <i>et al.</i> 2016 Chopra <i>et al.</i> 2015 Kay <i>et al.</i> 2015a Kay <i>et al.</i> 2014 Kay <i>et al.</i> 2015b Taylor <i>et al.</i> 2016	Biosim IFX (BOW015, Epirus)	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, 16 semaines d'étude (phase de randomisation) Biosimilaire non autorisé
Moctezuma	Moctezuma <i>et al.</i> 2013	Biosim ETN (Infinitam)	Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi Biosimilaire non autorisé
HERA trial NCT01270997	Bae <i>et al.</i> 2016 Bae <i>et al.</i> 2016 Bae <i>et al.</i> 2014a Bae <i>et al.</i> 2014b Bae <i>et al.</i> 2014c Bae <i>et al.</i> 2017	Biosim ETN (HD203)	Biosimilaire non autorisé
NCT02115750	O'Dell <i>et al.</i> 2016 Kivitz <i>et al.</i> 2016	Biosim ETN (CHS-0214)	Biosimilaire non autorisé
AVERT	Bykerk <i>et al.</i> 2015a Bykerk <i>et al.</i> 2015b Emery <i>et al.</i> 2015a Peterfly, 2016 Yazici <i>et al.</i> 2015	ABT	Non conforme à l'indication autorisée : ABT non autorisé pour la population des patients naïfs de MTX
GO-MONO	Takeuchi <i>et al.</i> 2013a Takeuchi <i>et al.</i> 2011	GOL	Non conforme à l'indication autorisée : GOL non autorisé en monothérapie
ORAL START NCT01039688	Fleischmann <i>et al.</i> 2015b Fleischmann <i>et al.</i> 2016c Lee <i>et al.</i> 2014a	TOF	Non conforme à l'indication autorisée : TOF non indiqué pour les patients naïfs de MTX

Étude	Références	Intervention	Raisons d'exclusion
	Lee <i>et al.</i> 2013 Fleischmann <i>et al.</i> 2016e Huizinga <i>et al.</i> 2013 Strand <i>et al.</i> 2013a		
GO-FURTHER NCT00973479	Bingham <i>et al.</i> 2015 Weinblatt <i>et al.</i> 2013a Weinblatt <i>et al.</i> 2014	GOL	Non conforme à l'indication autorisée : GOL non indiqué en i.v.
C-OPERA NCT01451203	Atsumi <i>et al.</i> 2015 Atsumi <i>et al.</i> 2016 Tanaka <i>et al.</i> 2016a	CTZ	Non conforme à l'indication autorisée : CTZ non indiqué pour la population des patients naïfs de MTX
Doyle	Doyle <i>et al.</i> 2013	GOL	Non conforme à l'indication autorisée
TOMERA	Durez <i>et al.</i> 2013	TCZ	Non conforme à l'indication autorisée : patients naïfs de MTX et DAS<5,1
VEDERA NCT02433184	Dumitru <i>et al.</i> 2016	ETN	Non conforme à l'indication autorisée : patients naïfs de MTX et DAS<5,1, étude en cours
U-ACT-EARLY NCT01034137	Bijlsma Johannes, 2016	TCZ	Non conforme à l'indication autorisée : patients naïfs de MTX et DAS<5,1 (certains patients ont un DAS>5,1, mais pas de données ACR ou EULAR pour ce sous-groupe)
FUNCTION	Burmester <i>et al.</i> 2016a	TCZ	Non conforme à l'indication autorisée : patients naïfs de MTX et DAS<5,1
Burmester	Burmester <i>et al.</i> 2013	TCZ	Non conforme à l'indication autorisée : naïfs de MTX et DAS<5,1
NOR-SWITCH	Goll <i>et al.</i> 2016	IFX biosim	Indication en 2 ^e ligne bDMARD Autres pathologies que la PR
HOPEFUL2	Tanaka <i>et al.</i> 2016d	ADA	Indication en 2 ^e ligne bDMARD (LTE of HOPEFUL1)
OPTIMISE	Leeb <i>et al.</i> 2015	TCZ	Indication en 2 ^e ligne bDMARD
NCT00661661	Yamanaka <i>et al.</i> 2016	TOF	Indication en 2 ^e ligne bDMARD
Emery	Emery <i>et al.</i> 2014	ETN	Indication en 2 ^e ligne bDMARD
Takeuchi	Takeuchi <i>et al.</i> 2013c	ABT	Indication en 2 ^e ligne bDMARD
ACT-STAR	Weinblatt <i>et al.</i> 2013b	TCZ	Indication en 2 ^e ligne bDMARD
PRIZE	Emery <i>et al.</i> 2015d	ETN	Design d'étude : non ECR
Atchia	Atchia and Walker, 2013	ABT	Design d'étude : non ECR
GO-MORE	Alonso <i>et al.</i> 2015	GOL	Design d'étude : non ECR

Étude	Références	Intervention	Raisons d'exclusion
NCT00975130	Combe <i>et al.</i> 2014		
Graudal	Graudal and Jurgens, 2015	ETN	<i>Design</i> d'étude : non ECR
DRESS	den Broeder <i>et al.</i> 2013	ADA and ETN	<i>Design</i> d'étude : étude de réduction de dose
MATSURI	Ohta <i>et al.</i> 2014	TCZ	<i>Design</i> d'étude : non ECR
Optimisation of adalimumab	Pope <i>et al.</i> 2013	ADA	<i>Design</i> d'étude : non ECR (essai comparatif randomisé en grappes – traitements ciblés « <i>treat to target therapy</i> »)
MUSICA	Ahmed <i>et al.</i> 2013	ADA	<i>Design</i> d'étude : comparateurs non pertinents
NCT00202852	Kim <i>et al.</i> 2013	IFX	Mesure de DAS 28 à l'inclusion non rapportée
Kremer	Kremer <i>et al.</i> 2003	ABT	Mesure de DAS 28 à l'inclusion non rapportée
Lim	Lim <i>et al.</i> 2013	TCZ	Mesure de DAS 28 à l'inclusion non rapportée
ORAL SOLO NCT00814307	Strand <i>et al.</i> 2015	TOF	N'est pas compatible avec le réseau de la méta-analyse Selon les critères d'inclusion de la revue, les essais portant sur le TOF ont été seulement inclus dans les analyses de sensibilité (cette étude compare le TOF avec le placebo). Absence de données ACR ou EULAR à 22-30 semaines de suivi, étude de 3 mois, ensuite tous les patients ont été traités par le TOF

Annexe A3.3. Évaluation de la qualité des essais cliniques retenus dans la mise à jour de la revue systématique réalisée par la HAS

Les tableaux **A1-A8** sont extraits du rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield », qui a été réalisé en collaboration avec l'équipe SchARR de l'Université de Sheffield (2).

Tableau A1. Caractéristiques à l'inclusion des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur / Année	Bras de traitement	Âge (années) : Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique	Ancienneté de la PR (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR or CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)
HOPEFUL1 NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> 2014b	ADA + MTX (n=171)	54,0 ± 13,1	84,2	Japonaise	0,3 ± 0,4	6,6 ± 0,9	85,4
	MTX+PBO (n=163)	54,0 ± 13,2	78,5	Japonaise	0,3 ± 0,4	6,6 ± 1,0	83,4
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> 2014	IFX + MTX (n=55)	53,7 ± 13,0	65,5	NR	Médiane (mois) (IQR) 1,2 (0,7 ; 1,7)	6,15 ± 1,29 N=54 (information fournie par les auteurs)	49,1
	MTX + MP (n=57)	52,9 ± 12,8	71,9	NR	Médiane (mois) (IQR) 1,2 (0,7 ; 2,1)	5,94 ± 1,28 N=56 (information fournie par les auteurs)	60,7

Étude / Auteur / Année	Bras de traitement	Âge (années) : Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique	Ancienneté de la PR (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR or CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)

Tableau A2. Caractéristiques à l'inclusion des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur / année	Bras de traitement	Âge (années) Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique (%)	Durée de la maladie (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR ou CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013 Iwahashi <i>et al.</i> 2014	ABT s.c. + MTX (n=59)	56,1 ± 12,3	64,4	Japonaise 98,3 % Autres : Asiatique 1,7 %	7,5 ± 9,2	DAS 28-CRP 5,6 ± 0,8	NR
	ABT i.v. + MTX (n=59)	55,2 ± 13,6	81,4	Japonaise 100 %	5,3 ± 7,3	DAS 28-CRP 6,0 ± 0,9	NR
NCT00445770 Takeuchi <i>et al.</i> 2013d	MTX + PBO (n=176)	50,4 ± 11,9	79,6	NR	3,0 ± 2,7	5,8 ± 1,1	75,6
	ETN mono + PBO (n=182)	51,8 ± 11,1	79,7	NR	3,0 ± 2,6	5,8 ± 1,0	78,0
NCT01120366 SURPRISE Kaneko <i>et al.</i> 2016	TCZ mono (n=115)	NR	NR	NR	4,0 ± 0,3	5,2 ± 0,1 ESR	NR
	TCZ + MTX (n=118)	NR	NR	NR	3,8 ± 0,3	5,1 ± 0,1 ESR	NR
BREVACTA Kivitz <i>et al.</i> 2014b	TCZ s.c. + csDMARDs (n=437)	52,1 ± 11,45	85,8	NR	11,1 ± 8,24	6,7 ± 0,92	80,8

Étude / Auteur / année	Bras de traitement	Âge (années) Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique (%)	Durée de la maladie (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR ou CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)
	PBO s.c. + csDMARDs (n=219)	52,0 ± 11,71	82,6	NR	11,1 ± 8,39	6,6 ± 9,94	81,7
MUSASHI Ogata <i>et al.</i> 2014	TCZ i.v. + PBO (s.c.) (n=173)	N=156 (population per protocole) 51,8 ± 11,8	N=156 (population per protocole) 82,1	NR	N=156 (population per protocole) 8,0 ± 7,3	N=156 (population per protocole) DAS 28-ESR 6,2 ± 0,9	N=156 (population per protocole) 84,0
	TCZ s.c. + PBO (i.v.) (n=173)	N=159 (population per protocole) 52,1 ± 12,6	N=159 (population per protocole) 83,6	NR	N=159 (population per protocole) 7,3 ± 7,5	N=159 (population per protocole) DAS 28-ESR 6,1 ± 0,9	N=159 (population per protocole) 79,2
SUMMACTA NCT01194414 Burmester <i>et al.</i> 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01194414	TCZ i.v. + PBO (s.c.) + csDMARDs (n=631)	52,8 ± 12,53	82,6	NR	N=537 (population per protocole) 8,7 ± 7,94	N=537 (population per protocole) 6,7 ± 1,01	N=625 (population de tolérance) 74,4
	TCZ s.c. + PBO (i.v.) + csDMARDs (n=631)	52,7 ± 12,35	82,4	NR	N=558 (population per protocole) 8,7 ± 8,18	N=620 (population de tolérance) 6,6 ± 1,00	N=558 (population per protocole) 73,5

Étude / Auteur / année	Bras de traitement	Âge (années) Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique (%)	Durée de la maladie (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR ou CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)
NCT01895309 Emery <i>et al.</i> 2015e	Biosimilaire ETN (SB4) + MTX (n=299)	52,1 ±11,72	83,3	Caucasiens : 93,3 Amérindiens / Natifs d'Alaska : 1,7 Asiatiques : 3,7 Autres : 1,3	6,0 ± 4,20	6,5 ± 0,91	79,3
	ETN50 + MTX (n=297)	51,6 ± 11,63	85,2	Caucasiens : 91,9 Amérindiens / Natifs d'Alaska : 2,4 Asiatiques : 4,4 Autres : 1,3	6,2 ± 4,41	6,5 ± 0,88	77,8
PLANETRA NCT01217086 Yoo <i>et al.</i> 2013b	Biosimilaire IFX + MTX (n=302)	Médiane 50 (range 18 - 75)	81,1	Asiatiques : 11,3 Africains : 0,7 Caucasiens : 72,8 Autres : 15, 2	NR (tous les patients ont une durée > 1 an)	DAS 28-CRP 5,9 ± 0,8	74,5 (Yoo <i>et al.</i> , 2016)
				Asiatiques :	NR (tous les patients ont	DAS 28-CRP	72,4 (Yoo <i>et al.</i> ,

Étude / Auteur / année	Bras de traitement	Âge (années) Moyenne ± écart-type	Genre (F) (%)	Origine ethnique (%)	Durée de la maladie (années) Moyenne ± écart-type	DAS 28 à l'inclusion (ESR ou CRP) Moyenne ± écart-type	Facteur rhumatoïde (%) des (+)
	IFX + MTX (n=304)	Médiane 50 (range 21 - 74)	84,2	12,2 Africains : 0,3 Caucasiens : 73 Autres : 14,5	une durée > 1 an)	5,8 ± 0,9	2016)
NCT01936181 Choe <i>et al.</i> 2017	IFX biosimilaire (SB2) + MTX (n=291)	51,6 ± 11.9	79,7	Caucasiens : 86,6 %	6,3 ± 5,9	6,5 ± 0,8	73,9
	IFX + MTX (n=293)	52,6 ± 11.7	80,5	Caucasiens : 86,7 %	6,6 ± 6,0	6,5 ± 0,8	71,0

Tableau A3. Caractéristiques des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – DMARDs antérieurs colligés à l’inclusion – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Traitements antérieurs DMARDs	(%) des patients recevant des AINS à l’inclusion	(%) des patients recevant des stéroïdes à l’inclusion
HOPEFUL1 NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> , 2014b	ADA + MTX (n=171)	100 % naïfs du MTX, csDMARDs antérieurs 43,3 %	NR	33,9
	MTX+PBO (n=163)	100 % naïfs du MTX, csDMARDs antérieurs 53,4 %	NR	30,1
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> , 2014	IFX + MTX (n=55)	100 % naïfs du MTX, 100 % naïfs des csDMARDs	NR	0
	MTX + MP (n=57)	100 % naïfs de MTX, 100 % naïfs de csDMARDs	NR	0

Tableau A4. Caractéristiques des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – DMARDs antérieurs à l'inclusion – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Traitements antérieurs DMARDs	(%) des patients recevant des AINS à l'inclusion	(%) des patients recevant des stéroïdes à l'inclusion
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> , 2013 Iwahashi <i>et al.</i> , 2014	ABT s.c. + MTX (n=59)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
	ABT i.v. + MTX (n=59)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
NCT00445770 Takeuchi <i>et al.</i> , 2013d	MTX + PBO (n=176)	61,4 % des patients ont été traités par MTX, 84,1 % des patients ont été traités par d'autres csDMARDs et 100 % ont été traités par au moins un cDMARD	93,2 (prescription antérieure)	59,7 (prescription antérieure)
	ETN mono + PBO (n=182)	67,0 % des patients ont été traités par MTX, 84,6 % des patients ont été traités par d'autres cDMARDs et 100 % ont été traités par au moins un cDMARD	92,9 (prescription antérieure)	59,9 (prescription antérieure)
NCT01120366 SURPRISE Kaneko <i>et al.</i> , 2016	TCZ mono (n=115)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
	TCZ + MTX (n=118)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
BREVACTA Kivitz <i>et al.</i> , 2014b	TCZ s.c. + csDMARDs (n=437)	82,6 % des patients ont été traités par MTX, 17,4 % des patients ont été traités par d'autres csDMARDs, 20,4 % des patients ont été traités par un bDMARD	NR	NR
	PBO s.c. + csDMARDs (n=219)	79,5 % des patients ont été traités par MTX, 19,6 % des patients ont été traités par d'autres csDMARDs, 21,5 % des patients ont été traités par un bDMARD	NR	NR
MUSASHI	TCZ i.v. + PBO (s.c.) (n=173)	100 % des patients ont été traités par des DMARDs Population per protocole n=156	NR	N=156 (population per protocole)

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Traitements antérieurs DMARDs	(%) des patients recevant des AINS à l'inclusion	(%) des patients recevant des stéroïdes à l'inclusion
Ogata <i>et al.</i> , 2014		82,7 % MTZ à l'inclusion, 23,7 % ont été traités par des anti-TNF		59,0
	TCZ s.c. + PBO (i.v.) (n=173)	100 % des patients ont été traités par des DMARDs Population per protocole n=159 80,5 % MTZ à l'inclusion, 18,9 % ont été traités par des anti-TNF	NR	N=159 (population per protocole) 69,2
SUMMACTA NCT01194414 Burmester <i>et al.</i> , 2014	TCZ i.v. + PBO (s.c.) + csDMARDs (n=631)	100 % des patients ont été traités par des DMARDs, 81,5 % MTX à l'inclusion (ITT) Population per protocole n=537, 20,9 % ont été traités par des anti-TNF	NR	N=537 (population per protocole) 54,0
	TCZ s.c. + PBO (i.v.) + csDMARDs (n=631)	100 % des patients ont été traités par des DMARDs, 79,7 % MTX à l'inclusion (ITT) Population per protocole n=558, 21,7 % ont été traités par des anti-TNF	NR	N=558 (population per protocole) 53,8
NCT01895309 Emery <i>et al.</i> , 2015e	Biosimilaire ETN (SB4) + MTX (n=299)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
	ETN50 + MTX (n=297)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
PLANETRA NCT01217086 Yoo <i>et al.</i> , 2013b	Biosimilaire IFX + MTX (n=302)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
	IFX + MTX (n=304)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
NCT01936181 Choe <i>et al.</i> , 2017	IFX biosimilaire (SB2) + MTX (n=291)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR
	IFX + MTX (n=293)	100 % des patients ont été traités par MTX	NR	NR

Tableau A5. Caractéristiques des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – *Design* des essais cliniques – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Design (ex. : phase, extension)	Durée de l'essai	Bras de traitement (nombre de patients randomisés par bras de traitement)	Critère principal	Source de publication principale et publications supplémentaires (auteur, année, type de publication (ex. : complète, résumé))
HOPEFUL1 NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> , 2014b	ECR double aveugle, phase 3	26 semaines	ADA + MTX (n=171)	Inhibition de la progression radiographique (Différences entre les scores totaux de Sharp modifié à 26 semaines de suivi et à l'inclusion)	- Takeuchi, 2014, papier complet : Takeuchi <i>et al.</i> 2014b - Yamanka, 2014, papier complet : Yamanaka <i>et al.</i> 2014
			MTX + PBO (n=163)		
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> , 2014	ECR double aveugle, suivi par <i>by</i> « <i>treat to target</i> approche » pour une escalade de doses, phase 4	26 semaines	IFX + MTX (n=55)	Score total de Sharp-van der Heijde (mTSS) à la semaine 50	- Nam, 2014, papier complet : Nam <i>et al.</i> 2014 - Nam, 2013, conférence - Résumé : Nam <i>et al.</i> 2013 - Conférence : Nam <i>et al.</i> 2012 - Résumé : Nam <i>et al.</i> 2012

Tableau A6. Caractéristiques des études retenues dans la revue systématique HAS & ScHARR – *Design* des essais cliniques – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur / Année	Design (ex. : phase, extension)	Durée de l'essai	Bras de traitement (nombre de patients randomisés par bras de traitement)	Critère principal	Source de publication principale et publications supplémentaires (auteur, année, type de publication (ex. : complète, résumé))
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013 Iwahashi <i>et al.</i> 2014	ECR en double aveugle, suivi par une extension de long terme, phase 2/3	24 semaines	ABT s.c. + MTX (n=59)	Réponse ACR20 à 24 semaines	- Matsubara, 2013, résumé : Matsubara <i>et al.</i> 2013 - Iwahashi, 2014, publication complète : Iwahashi <i>et al.</i> 2014 - Amano, 2015, publication complète : Amano <i>et al.</i> 2015
			ABT i.v. + MTX (n=59)		
NCT00445770 Takeuchi <i>et al.</i> 2013d	ECR en double aveugle, phase 3	56 semaines	MTX + PBO (n=176)	Variation du mTSS entre la semaine 52 et l'inclusion	- Takeuchi, 2013, full paper : Takeuchi <i>et al.</i> 2013d - Données 24 semaines provenant de clinicaltrials.gov (NCT00445770) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00445770
			ETN mono + PBO (n=182)		
SURPRISE NCT01120366 Kaneko <i>et al.</i> 2016	ECR de non-infériorité, ouvert, phase 4	24 semaines	TCZ i.v. mono (n=115)	Non-infériorité de TCZ+MTX vs. TCZ mono évalué par le taux de rémission en fonction du DAS 28 pour chaque groupe à 24 semaines avec une marge de non-infériorité de 10 % définie sur la population per protocole	- Kaneko, 2016, publication complète : Kaneko <i>et al.</i> 2016 - Takeuchi, 2013, résumé : Takeuchi <i>et al.</i> 2013b - Takeuchi, 2014, résumé : Takeuchi <i>et al.</i> 2014a
			TCZ i.v. + MTX (n=118)		
			PBO + MTX (n=72)		

Étude / Auteur / Année	Design (ex. : phase, extension)	Durée de l'essai	Bras de traitement (nombre de patients randomisés par bras de traitement)	Critère principal	Source de publication principale et publications supplémentaires (auteur, année, type de publication (ex. : complète, résumé))
BREVACTA Kivitz <i>et al.</i> 2014b	ECR double aveugle, phase 3	24 semaines	TCZ s.c. + csDMARDs (n=437)	ACR20 à la semaine 24	- Kivitz <i>et al.</i> 2014b : publication complète - Kivitz <i>et al.</i> 2013 : résumé
			PBO s.c. + csDMARDs (n=219)		
MUSASHI Ogata <i>et al.</i> 2014	ECR double aveugle, phase 3 à double placebo	24 semaines	TCZ i.v. + PBO (s.c.) (n=173)	ACR 20 à la semaine 24, non-infériorité de TCZ s.c. to TCZ i.v.	- Ogata <i>et al.</i> 2014 : publication complète
			TCZ s.c. + PBO (i.v.) (n=173)		
SUMMACTA NCT01194414 Burmester <i>et al.</i> 2014	ECR double aveugle, phase 3, suivi d'une re-randomisation pour évaluer le changement de traitement	24 semaines	TCZ i.v. + PBO (s.c.) + csDMARDs (n=631)	ACR20 à la semaine 24, non-infériorité de TCZ s.c. to TCZ i.v.	- Burmester 2014, publication complète : Burmester <i>et al.</i> 2014 - Burmester 2016, publication contenant tous les résultats après re-randomisation : Burmester <i>et al.</i> 2016b
			TCZ s.c. + PBO (i.v.) + csDMARDs (n=631)		
NCT01895309 Emery <i>et al.</i> 2015e	ECR double aveugle, phase 3, suivi par une phase d'extension d'étude	52 semaines	Biosimilaire ETN (SB4) + MTX (n=299)	ACR20 à 24 semaines, non-infériorité	- Emery 2015, publication complète : Emery <i>et al.</i> 2015e - Emery 2016, résumé de conférence : Emery <i>et al.</i> 2016b - Emery 2016, résumé de conférence : Emery <i>et al.</i> 2016c - Vencovsky 2015, résumé de conférence : Vencovsky <i>et al.</i>

Étude / Auteur / Année	Design (ex. : phase, extension)	Durée de l'essai	Bras de traitement (nombre de patients randomisés par bras de traitement)	Critère principal	Source de publication principale et publications supplémentaires (auteur, année, type de publication (ex. : complète, résumé))
			ETN50 + MTX (n=297)		2015a - Vencovsky 2015, résumé de conférence : Vencovsky <i>et al.</i> 2015b
PLANETRA NCT01217086 Yoo <i>et al.</i> 2013b	ECR en double aveugle, phase 3, suivi par une extension de long terme	54 semaines	Biosimilaire IFX + MTX (n=302) IFX + MTX (n=304)	ACR20 à 30 semaines, non-infériorité	- Yoo, 2013, publication complète : Yoo <i>et al.</i> 2013b - Hanyang, 2013, résumé conférence : Hanyang <i>et al.</i> 2013 - Lee, 2014, résumé conférence : Lee <i>et al.</i> 2014b - Yoo, 2012, résumé conférence : Yoo <i>et al.</i> 2012 - Yoo, 2013, résumé conférence : Yoo <i>et al.</i> 2013a - Yoo, 2014, résumé conférence : Yoo <i>et al.</i> 2014 - Yoo, 2016, publication complète, résultats à 54 semaines : Yoo <i>et al.</i> 2016
NCT01936181 Choe <i>et al.</i> 2017	ECR en double aveugle, phase 3, suivi par une re-randomisation du groupe IFX	54 semaines	Biosimilaire IFX (SB2) + MTX (n=291)	ACR20 à 30 semaines, non-infériorité	- Choe, 2015, publication complète : Choe <i>et al.</i> 2015a - Choe, 2015, résumé : Choe <i>et al.</i> 2015b - Choe, 2016, résumé : Choe <i>et al.</i> 2016 - Durex, 2016, résumé : Durez <i>et al.</i> 2016 - Smolen, 2016, résumé : Smolen <i>et al.</i> 2016c - Smolen, 2016, résumé : Smolen <i>et al.</i> 2016b - Choe, 2017, publication complète : Choe <i>et al.</i> 2017

Tableau A7. Caractéristiques des études retenues dans la revue systématique HAS & SchARR – Administration de traitements et localisation géographique des essais – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Dose de MTX durant l'essai clinique (mg/semaine) Moyenne ± écart-type	Traitements Concomitants	Procédure d'arrêt de traitement signalée ?	Localisation géographique	Source de financement
HOPEFUL1 NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> 2014b	ADA 40 mg pour toutes les autres semaines + MTX (n=171)	6,2 ± 0,8	Acide folique/voie orale 5 mg/semaine	Oui	94 centres Japon	Abbott Japan Co. (Tokyo, Japon) et Eisai Co. (Tokyo, Japan)
	MTX + PBO (n=163)	6,6 ± 0,6				
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> 2014	IFX 3 mg/kg + MTX (n=55)	-10 mg/semaine augmentée à -20 mg ou un maximum de dose tolérée à la semaine 6	Acide folique 5 mg/jour exception faite du jour où le MTX est pris	Non	4 centres Royaume-Uni	Financée en partie par une subvention par Merck Sharp & Dohme Limited
	MTX + MP i.v. 250 mg (n=57)	-10 mg/semaine augmentée à -20 mg ou un maximum de dose tolérée à la semaine 6				

Tableau A8. Caractéristiques des études retenues dans la mise à jour de la revue systématique HAS & SchARR – Administration de traitements et localisation géographique des essais – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Dose de MTX durant l'étude (mg/semaine) moyenne $\pm$ écart-type	Traitements concomitants	Procédure d'arrêt de traitement signalée	Localisation géographique	Source de financement
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013 Iwahashi <i>et al.</i> 2014	ABT s.c. (125 mg/semaine, IV dose de chargement $\sim$ 10 mg/kg jour 1) + MTX (n=59)	7,3 $\pm$ 1,0	Faibles doses orales stables de corticoïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont permis	NR	34 centres japonais	Bristol-Myers Squibb
	ABT i.v. ($\sim$ 10 mg/kg, toutes les 4 semaines) + MTX (n=59)	7,3 $\pm$ 1,0				
NCT00445770 Takeuchi <i>et al.</i> 2013d	MTX + PBO (n=176)	$\leq$ 8 mg/semaine – moyenne (SD) dose hebdomadaire 6,54 (0.83), médiane 6,0 mg	Permet une dose stable $\leq$ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent et/ou un AINS à une dose inférieure à la dose maximale recommandée jusqu'à la semaine 24	Non	Japon	Wyeth (Pfizer)
	ETN 25 mg deux doses/semaine monothérapie + PBO (n=182)	N/A				
SURPRISE NCT01120366 Kaneko <i>et al.</i> 2016 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/r	TCZ i.v. 8 mg/kg toutes les 4 semaines monothérapie (n=115)	N/A	NR	Non	Tokyo (Japon)	SURPRISE Study Group

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Dose de MTX durant l'étude (mg/semaine) moyenne $\pm$ écart- type	Traitements concomitants	Procédure d'arrêt de traitement signalée	Localisation géographique	Source de financement
<i>ecord/NCT01120366</i>	TCZ i.v. + MTX (n=118)	8,6 $\pm$ 0,2				
BREVACTA Kivitz <i>et al.</i> 2014b	TCZ s.c. 162 mg chaque semaine + csDMARDs (n=437)	NR	Glucocorticostéroïdes par voie orale (jusqu'à 10 mg/jour prednisone ou équivalent) et des anti- inflammatoires non stéroïdiens (jusqu'à la dose maximale recommandée) ont été autorisés si les patients ont été traités selon une dose stable au moins 4 semaines avant l'inclusion.	Oui	Amérique du Nord, Amérique du Sud, Europe, Asie, Australie	Roche
	PBO s.c. + csDMARDs (n=219)	NR				
MUSASHI Ogata <i>et al.</i> 2014	TCZ i.v. 8 mg/kg chaque 4 semaines + PBO (s.c.) (n=173)	N/A	NR	Non	Japon	Chugai Pharmaceuti cal Co., Ltd.
	TCZ s.c. 162 mg chaque 2 semaines + PBO (i.v.) + (n=173)	N/A				

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Dose de MTX durant l'étude (mg/semaine) moyenne $\pm$ écart-type	Traitements concomitants	Procédure d'arrêt de traitement signalée	Localisation géographique	Source de financement
SUMMACTA NCT01194414 Burmester <i>et al.</i> 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT011944141	TCZ i.v. 8 mg/kg chaque 4 semaines + PBO (s.c.) + csDMARDs (n=631)	Dose stable de csDMARDs	Glucocorticostéroïdes par voie orale (jusqu'à 10 mg/jour prednisone ou équivalent) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (jusqu'à la dose maximale recommandée) ont été autorisés si les patients ont été traités selon une dose stable au moins 4 semaines avant l'inclusion	Non	États-Unis, Argentine, Australie, Brésil, Bulgarie, Canada, Colombie, France, Allemagne, Guatemala, Hong Kong, Italie, Lituanie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Pérou, Philippines, Pologne, Porto Rico, Roumanie, Russie, Singapour, Afrique du Sud, Espagne, Thaïlande, Royaume-Uni	F. Hoffmann-La Roche, Ltd. (Roche)
	TCZ s.c. 162 mg par semaine + PBO (i.v.) + csDMARDs (n=631)	Dose stable de csDMARDs				
NCT01895309 Emery <i>et al.</i> 2015e	Biosimilaire ETN(SB4) 50 mg par semaine + MTX (n=299)	15,6 $\pm$ 4,52	Des AINS et des glucocorticoides pris par voie orale (équivalent à $\leq$ 10 mg prednisolone) sont autorisés si le patient reçoit une dose stable au moins 4 semaines	Non	73 centres dans 10 pays en Europe, Amérique latine et Asie.	Samsung Bioepis Co., Ltd.
	ETN 50 mg/semaine + MTX (n=297)	15,5 $\pm$ 4,60				

Étude / Auteur, année	Bras de traitement	Dose de MTX durant l'étude (mg/semaine) moyenne $\pm$ écart- type	Traitements concomitants	Procédure d'arrêt de traitement signalée	Localisation géographique	Source de financement
			avant la randomisation			
PLANETRA NCT01217086 Yoo <i>et al.</i> 2013b	Biosimilaire IFX 3 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 et à chaque 8 ^e semaines + MTX (n=302)	15,6 $\pm$ 3,1	Glucocorticostéroïdes par voie orale (jusqu'à 10 mg/jour prednisone ou équivalent) et des anti- inflammatoires non stéroïdiens (jusqu'à la dose maximale recommandée) ont été autorisés si les patients ont été traités selon une dose stable au moins 4 semaines avant la pré-sélection	Non	100 centres dans 19 pays en Europe, Asie, Amérique latine et Moyen-Orient : Yoo <i>et al.</i> 2016	CELLTRION Inc.
	IFX 3 mg/kg aux semaines 0, 2, 6 et à chaque 8 ^e semaine + MTX (n=304)	15,6 $\pm$ 3,2				
NCT01936181 Choe <i>et al.</i> 2017	IFX biosimilaire (SB2) + MTX (n=291)	14,7 $\pm$ 4,2	Des anti- inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes ($\leq$ 10 mg prednisolone) ont été autorisés si une dose stable a été prise 4 semaine avant la randomisation	Non	73 centres dans 11 pays (Europe et Asie)	Samsung Bioepis Co., Ltd.

Annexe A3.4. Ancienneté de la PR dans les études retenues dans les méta-analyses en réseau HAS & SchARR

Tableau A1. Ancienneté de la PR dans les études incluses (en semaines) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essai clinique	Ancienneté de la PR (semaines)
<i>Patients n'ayant pas été traités par cDMARD</i>	
<i>Analyse principale</i>	
HIT HARD	7
OPTIMA	18
COMET	Non rapportée
ERA	52
Durez 2007	21
GO-BEFORE	166
PREMIER	38
BeST	Non rapportée
HOPEFUL1	15,6
IDEA	5,1
<i>Analyse de sensibilité : incluant des études avec une proportion de patients qui avaient été traités par des csDMARDs</i>	
TEAR	18
TEMPO	345
<i>Patients ayant été traités par csDMARD</i>	
<i>Analyse principale</i>	
AIM	449
DE019	569
ARMADA	607
Kim2007	356
STAR	541
AUGUST II	447
Certain	239
Weinblatt 1999	676
CREATE Iib	419
GO-FORWARD	421
GO-FORTH	455
ATTRACT	Non rapportée
START	Non rapportée
TOWARD	510
SATORI	447
SAMURAI	119
AMPLE	94

van de Putte 2004	577
CHANGE	477
ADACTA	354
LARA	430
O'Dell	271
JESMR	485
De Filippis 2011	Non rapportée
Mathias 2000	598
ACT-RAY	676
ATTEST	405
ETN309 : Combe 2006	341
TACIT	Non rapportée
NCT01001832	333,7
NCT00445770	156,4
SURPRISE	203,4
NCT00202852	448,4
<i>Analyses de sensibilité : supposant que les traitements biosimilaires n'étaient pas similaires à leurs molécules mères</i>	
NCT01895309	318,1
PLANETRA	Non rapportée
NCT01936181	332,8
<i>Analyses de sensibilité : incluant des études avec un usage antérieur des bDMARDs</i>	
NCT00254293	483
LITHE	476
OPTION	398
Yamamoto 2014	296
RAPID1	319
RAPID2	308
RA0025	303
ACQUIRE	398
van der Heijde 2013	467
Kremer 2012	444
ORAL STANDARD	402
SUMMACTA	453,6
BREVACTA	Non rapportée
MUSASHI	Non rapportée
<i>Analyses de sensibilité : incluant des études avec usage antérieur des bDMARDs, y compris AMBITION</i>	
AMBITION	330
<i>Analyses de sensibilité : incluant des études avec une proportion des patients qui n'avaient pas été traités par des csDMARDs</i>	
TEAR	18
TEMPO	345

Annexe A3.5. Données ACR et EULAR incluses dans les méta-analyses de 2013

1. Analyses principales

1.1. Réponses ACR

Tableau A1. Description des réponses ACR – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% réalisant une réponse ACR20	% réalisant une réponse ACR50	% réalisant une réponse ACR70
HIT HARD	PBO + MTX	24 semaines	85	67,6	48,7	26,8
	ADA + MTX	24 semaines	87	79,0	63,8	48,0 a
OPTIMA	PBO + MTX	26 semaines	517	57	34	17
	ADA + MTX	26 semaines	515	70 b	52 b	35 b
PREMIER <i>Clinicaltrials.gov</i>	PBO + MTX	26 semaines	257	61,5	40,5	22,2
	ADA mon + PBO	26 semaines	274	53,3	35,0	19,7
	ADA + MTX	26 semaines	268	68,7	58,6	42,5
COMET	PBO + MTX	24 semaines	268	169	102	47
	ETN + MTX	24 semaines	274	224	167	103
ERA	PBO + MTX	6 mois	217	58,2	31,54	14,24
	ETN + PBO	6 mois	207	65,42	40,14	20,94 a
GO-BEFORE	PBO + MTX	24 semaines	160	49,4	29,4	15,6
	GOL + MTX	24 semaines	159	61,6 a	40,3 a	23,9
BeST	Sequential monotherapy	6 mois	126	49,69	NR	15,9
	Step-up combination therapy[MTX then add SSZ then add HCQ]	6 mois	121	60,04	NR	11,77
	Initial combination therapy[MTX + SSZ] + prednisone	6 mois	133	70,63	NR	26,58
	Initial combination therapy + IFX	6 mois	128	74,3	NR	31,15
Durez 2007	MTX	22 semaines	14	28,13	7,69	0
	MTX + i.v. MP	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	IFX + MTX	22 semaines	15	86,72 a	66,85 a	33,79 a

a = P<0,05 ; b = P<0,001, N/A: non applicable

Tableau A2. Description des réponses ACR – Patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% réalisant une réponse ACR20	% réalisant une réponse ACR50	% réalisant une réponse ACR70
ATTEST	PBO + MTX	28 semaines	110	41,8	20	9,1
	IFX + MTX	28 semaines	165	59,4 a vs PBO	37 a vs PBO	24,2 a vs PBO
	ABT i.v. + MTX	28 semaines	156	66,7 b vs PBO	40,4 b vs PBO	20,5 a vs PBO
AMPLE	ABT s.c.	28 semaines	328	66,13	45,7	24,19
	ADA	28 semaines	318	64,52	42,47	22,58
ADACTA	TCZ + s.c. PBO	24 semaines	163	65,0 a	47,2 a	32,5 a
	ADA + i.v. PBO	24 semaines	162	49,4	27,8	17,9
De Filippis 2011	ETN + MTX	22 semaines	15	60	26	7
	IFX + MTX	22 semaines	15	60	33	7
AIM	PBO + MTX	6 mois	219	39,7	16,8	6,5
	ABT i.v. + MTX	6 mois	433	67,9	39,9	19,8
AUGUST II	PBO + MTX	26 semaines	76	46	15	5
	ADA + MTX	26 semaines	79	71 b	38 b	18 a
CHANGE	PBO	24 semaines	87	13,8	5,7	1,1
	ADA mon	24 semaines	91	44	24,2	12,1
DE019	PBO + MTX	24 semaines	200	29,5	9,5	2,5
	ADA + MTX	24 semaines	207	63,3	39,1	20,8
STAR	PBO + csDMARDs	24 semaines	318	34,9	11,3	3,5
	ADA + csDMARDs	24 semaines	318	52,8 a	28,9 a	14,8 a
van de Putte 2004	PBO s.c.	26 semaines	110	19,1	8,2	1,8
	ADA mon	26 semaines	113	46,0 b	22,1 a	12,4 a
ARMADA	PBO + MTX	24 semaines	62	14,5	8,1	4,8
	ADA + MTX	24 semaines	67	67,2	55,2	26,9
Kim 2007	PBO + MTX	24 semaines	63	36,5	14,3	7,9
	ADA + MTX	24 semaines	65	61,5	43,1	21,5
CERTAIN	PBO + csDMARDs	24 semaines	98	15,3	7,1	3,1
	CTZ + DMARDs	24 semaines	96	36,5 a	20,8 a	9,4
CREATE IIb	PBO + DMARD	24 semaines	65	32,3	16,9	4,6
	ETN50 + DMARD	24 semaines	64	65,6	46,9	23,4
ETN309	PBO + SSZ	24 semaines	50	28,0	14,0	2,0
	ETN + PBO	24 semaines	103	73,8 a vs SSZ	46,6	21,4
	ETN + SSZ	24 semaines	101	74,0 a vs SSZ, NS vs ETN+PBO	52,0 a vs SSZNS vs ETN+PBO	25,0 a vs SSZNS vs ETN+PBO
	ETN + SSZ	104 semaines	101	77 a vs SSZ	58 a vs SSZ-c	27 a vs SSZ-c
JESMR	ETN mon	24 semaines	69	63,8	47,8	26,1
	ETN + MTX	24 semaines	73	90,4 b	64,4	38,4
LARA	MTX + cDMARD	24 semaines	142	50	23,2	11,3
	ETN50 + MTX	24 semaines	279	83,2 b	62 b	34,8 b
Moreland 1999	PBO	6 mois	80	11	5	1
	ETN + PBO	6 mois	78	59 b	40 b	15 b
RACAT	MTX + SSZ + HCQ	24 semaines	159	55,97	25,79	5,03
	ETN50 + MTX	24 semaines	163	55,21	35,58	15,95 a

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% réalisant une réponse ACR20	% réalisant une réponse ACR50	% réalisant une réponse ACR70
Weinblatt 1999	PBO + MTX	24 semaines	30	27	3	0
	ETN + MTX	24 semaines	59	71 <i>b</i>	39 <i>b</i>	15 <i>a</i>
GO-FORTH	PBO + MTX	24 semaines	88	33,0	14,8	5,7
	GOL + MTX	24 semaines	86	70,9 <i>b</i>	41,9 <i>b</i>	26,7 <i>b</i>
GO-FORWARD	PBO + MTX	24 semaines	133	27,8	13,5	5,3
	GOL + MTX	24 semaines	89	59,6 <i>b</i>	37,1 <i>b</i>	20,2 <i>b</i>
ATTRACT	PBO + MTX	30 semaines	84	20	5	0
	IFX + MTX	30 semaines	83	50	27 <i>b</i>	8 <i>a</i>
START	PBO + MTX	22 semaines	363	25,5	9,7	4,7
	IFX + MTX	22 semaines	360	58,0 <i>b</i>	32,1 <i>b</i>	14,0 <i>b</i>
ACT-RAY	TCZ + oral PBO	24 semaines	276	70,3	40,2	25,4
	TCZ + MTX	24 semaines	277	71,5	45,5	24,5
SAMURAI	csDMARDs	24 semaines	145	38,67	17,64	6,86
	TCZ	24 semaines	157	82,06	57,27	33,82
SATORI	PBO + MTX	24 semaines	64	25,0	10,9	6,3
	TCZ + PBO capsules	24 semaines	61	80,0	49,2	29,5
TOWARD	PBO + stable csDMARDs	24 semaines	413	24,5	9	2,9
	TCZ + stable DMARDs	24 semaines	803	60,8 <i>b</i>	37,6 <i>b</i>	20,5 <i>b</i>

a = P<0,05 b = P<0,001 c = estimation réalisée à l'aide des représentations graphiques des données

1.2. Réponses EULAR

Tableau A3. Description des réponses EULAR – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% de patients avec non réponse EULAR	% réalisant une réponse EULAR modérée	% réalisant une bonne réponse EULAR	% répondeurs réponse EULAR [modérée/bonne]
GO-BEFORE	PBO + MTX	24 semaines	160	38,7	NR	NR	61,3
	GOL + MTX	24 semaines	159	27	NR	NR	73 <i>a</i>

a = P<0,05 rapportée

Tableau A4. Description des réponses EULAR – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX)
 – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques- auteur- année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% de patients avec non réponse EULAR	% réalisant une réponse EULAR modérée	% réalisant une bonne réponse EULAR	% répondeurs réponse EULAR [modérée/bonne]
ATTEST	PBO + MTX	Jour 197	102	45,1	44,1	10,8	54,9
	ABT + MTX	Jour 197	150	23,3	56,7	20,0	76,7
	IFX + MTX	Jour 197	156	34,0	42,9	23,1	66,0
ADACTA	TCZ + PBO	24 semaines	163	22,1	26,4	51,5 a	77,9
	ADA + PBO	24 semaines	162	45,1	35,1	19,8	54,9
AUGUST II	MTX + PBO	26 semaines	76	41	NR	NR	59
	ADA + MTX	26semaines	79	19	NR	NR	81 a
van de Putte 2004	PBO	26 semaines	110	73,6	22,8	3,6	26,4
	ADA	26 semaines	113	44,2	47,0	8,8	55,8
JESMR	ETN	24 semaines	69	29,0	37,7	33,3	71,0
	ETN + MTX 6-8 mg/week	24 semaines	73	4,1 b	43,8 b	52,1 b	95,9
LARA	MTX + DMARD	24 semaines	142	35,2	NR	12	64,8
	ETN50 + MTX	24 semaines	279	8,2	NR	47 b	91,8 b
CERTAIN	cDMARD	24 semaines	69	60,9	23,2	15,9	39,1
	CTZ + MTX	24 semaines	79	22,8	40,5	36,7	77,2
GO-FORTH	PBO + MTX	6 mois	84	51,2	35,7	13,1	48,8
	GOL + MTX	6 mois	81	16,0	37,0	46,9	84,0
GO-FORWARD	PBO + MTX	24 semaines	133	57,9	NR	NR	42,1
	GOL + MTX	24 semaines	89	28,1	NR	NR	71,9 b
START	PBO + MTX	5,5 mois	332	56	NR	NR	44
	IFX + MTX	5,5 mois	333	25	NR	NR	75
Swefot	SSZ + HCQ + MTX	23,8 semaines	130	NR	NR	23,8	NR
	IFX + MTX	23,8 semaines	128	NR	NR	33,6	NR
ACT-RAY	TCZ + PBO	24 semaines	276	13,8	34,8	51,4	86,2
	TCZ + MTX	24 semaines	277	10,5	27,8	61,7	89,5
SATORI	MTX	6 mois	64	60,3	36,5	3,2	39,7
	TCZ	6 mois	61	3,4	31,1	65,5	96,6
TOWARD	PBO + stable csDMARDs	24 semaines	413	62,5	NR	NR	37,5

Essais cliniques- auteur- année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% de patients avec non réponse EULAR	% réalisant une réponse EULAR modérée	% réalisant une bonne réponse EULAR	% répondeurs réponse EULAR [modérée/bonne]
	TCZ + stable DMARDs	24 semaines	803	20,3	NR	NR	79,7 b
TACIT	AiC	DC	DC	DC	DC	DC	DC

a = P<0,05 rapportée ; b = P<0,01 ; DC = données confidentielles, NR : non renseignée

2. Analyses de sensibilité

2.1. Réponses ACR

Tableau A5. Description des réponses ACR – Patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques- auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% réalisant une réponse ACR20	% réalisant une réponse ACR50	% réalisant une réponse ACR70
ACQUIRE	ABT s.c. + PBO + MTX	26 semaines	736	74,8	50,2	25,8
	ABT i.v. + PBO +MTX	26 semaines	721	74,3	48,6	24,2
NCT00254293	PBO + MTX	25,7 semaines	119	35,3	11,8	1,7
	ABT i.v.+ MTX	25,7 semaines	115	60 a	36,5 a	16,5 a
ORAL STANDARD	PBO + MTX	26 semaines	106	28,3	12	2
	TOF5 + MTX	26 semaines	196	51,5	36	20
	TOF10 + MTX	26 semaines	196	52,6	33	22,5
	ADA + MTX	26 semaines	199	47,2	27	9,5
Yamamoto 2014 / JRAPID	PBO + MTX	24 semaines	77	24,7	16,9	1,3
	CTZ + MTX	24 semaines	82	73,2 b	54,9 b	29,3 b
RA0025	PBO + MTX	24 semaines	40	27,5	20	2,5
	CTZ + MTX	24 semaines	81	66,7 b	43,2 a	17,3 a
RAPID1	PBO + MTX	24 semaines	199	13,6	7,6	3
	CTZ + MTX	24 semaines	393	58,8 b	37,1 b	21,4 b
RAPID2	PBO + MTX	24 semaines	127	8,7	3,1	0,8
	CTZ + MTX	24 semaines	246	57,3 b	32,5 b	15,9 a [comparison of ORs from logistic regressions]
TEAR	MTX mon	24 semaines	379	39,39	19	3,43
	MTX + SSZ + HCQ	24 semaines	132	55,32	31,14	8,52
	ETN50 + MTX	24 semaines	244	55,7	32,3	12,04
TEMPO	MTX mon	24 semaines	228	74,18	41,31	15,9
	ETN mon	24 semaines	223	71,58	41,31	17,98
	ETN + MTX	24 semaines	231	82,53	60,09	36,65
LITHE	PBO + MTX	24 semaines	393	27	10	2

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% réalisant une réponse ACR20	% réalisant une réponse ACR50	% réalisant une réponse ACR70
OPTION	TCZ + MTX	24 semaines	398	56 <i>b</i>	32 <i>b</i>	13 <i>b</i>
	PBO + MTX	24 semaines	204	26	11	2
	TCZ + MTX	24 semaines	205	59 <i>b</i>	44 <i>b</i>	22 <i>b</i>
AMBITION	MTX [MTX experienced subgroup]	24 semaines	88	47,7	30,7	15,9
	TCZ [MTX experienced subgroup]	24 semaines	89	71,9 <i>a</i>	40,4	28,1
van der Heijde 2013	PBO + MTX	26 semaines	160	25,3	8,4	1,3
	TOF5 + MTX	26 semaines	321	51,5 <i>b</i> ajoutée vs PBO+MTX	32,4 <i>b</i> ajoutée vs PBO+MTX	14,6 <i>b</i> vs PBO+MTX
	TOF10 + MTX	26 semaines	316	61,8 <i>b</i> ajoutée vs PBO+MTX	43,7 <i>b</i> ajoutée vs PBO+MTX	22,3 <i>b</i> ajoutée vs PBO+MTX
Kremer 2012	PBO + MTX	24 semaines	69	24,62	23,08	19,87
	TOF5 + MTX	24 semaines	71	47,44	33,33	19,23 <i>a</i> ajoutée vs PBO+MTX
	TOF10 + MTX	24 semaines	74	54,49 <i>a</i> ajoutée vs PBO+MTX	34,62	16,67 <i>a</i> added vs PBO+MTX

a = P<0,05 rapportée ; *b* = P<0,01 rapportée

2.2. Réponses EULAR

Tableau A6. Description des réponses ACR – Patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Essais cliniques-auteur-année	Bras de traitement pour lesquels l'extraction de données a été effectuée	Temps d'évaluation	N de patients analysés	% de patients avec non réponse EULAR	% réalisant une réponse EULAR modérée	% réalisant une bonne réponse EULAR	% répondeurs réponse EULAR [modérée/bonne]
JRAPID	PBO + MTX	24 semaines	77	70,1	NR	NR	29,9
Yamamoto 2014 / JRAPID	CTZ + MTX	24 semaines	82	14,6	NR	NR	85,4
OPTION	PBO+MTX	24 semaines	205	64,9	32,2	2,9	28,8
OPTION	TCZ+ MTX	24 semaines	204	20,6	41,2 <i>b</i>	38,2 <i>b</i>	79,4

b = P<0,01 rapportée

Annexe 3.6. Synthèse des réponses ACR et EULAR utilisées dans les méta-analyses HAS & SchARR

Tableau A1. Réponses ACR et EULAR utilisées dans les méta-analyses en 2013 – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Réponse ACR	Réponse EULAR
BeST Broek <i>et al.</i> 2013	IFX+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
COMET Emery <i>et al.</i> 2008	ETN+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
Durez 2007 Durez <i>et al.</i> 2007	FX+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
ERA Bathon <i>et al.</i> 2000	ETN+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
GO-BEFORE Emery <i>et al.</i> 2009	GOL+	Patients naïfs de MTX	Oui	Oui *
HIT HARD Detert <i>et al.</i> 2013	ADA+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
OPTIMA Kavanaugh <i>et al.</i> 2013c	ADA+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
PREMIER Breedveld <i>et al.</i> 2006	ADA, ADA+	Patients naïfs de MTX	Oui	Non
ACT-RAY Dougados <i>et al.</i> 2012	TCZ, TCZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
ADACTA Gabay <i>et al.</i> 2013a	ADA, TCZ	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
AIM Russell <i>et al.</i> 2007	ABT i.v.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
AMPLE Fleischmann <i>et al.</i> 2012	ADA+, ABT s.c.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
ARMADA Weinblatt <i>et al.</i> 2003	ADA+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
ATTEST Schiff <i>et al.</i> 2008	IFX+, ABT i.v.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui

Étude (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Réponse ACR	Réponse EULAR
ATTRACT Maini <i>et al.</i> 1999	IFX+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
AUGUST II van Vollenhoven R.F, 2011	ADA+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
CERTAIN Smolen <i>et al.</i> 2011	CTZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
CHANGE Miyasaka <i>et al.</i> 2008	ADA	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
DE019 Keystone <i>et al.</i> 2004	ADA+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
DeFilippis 2006 DeFilippis <i>et al.</i> 2006	ETN+, IFX+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
Etude ETN 309 Combe <i>et al.</i> 2009 Combe <i>et al.</i> 2006	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
GO-FORTH Tanaka <i>et al.</i> 2012	GOL+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
GO-FORWARD Keystone <i>et al.</i> 2010	GOL+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
IIBCREATE Keystone <i>et al.</i> 2012	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
JESMR Kameda <i>et al.</i> 2010	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
Kim 2007 Kim <i>et al.</i> 2007	ADA+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
LARA Machado	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
Moreland 1999 Moreland <i>et al.</i> 1999 Mathias <i>et al.</i> 2000	ETN	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non

Étude (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Réponse ACR	Réponse EULAR
RACAT/ O'Dell O'Dell <i>et al.</i> 2012 O'Dell <i>et al.</i> 2013	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
SAMURAI Nishimoto <i>et al.</i> 2007	TCZ	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
SATORI Nishimoto <i>et al.</i> 2009	TCZ	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
STAR Furst <i>et al.</i> 2003	ADA+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
START Westhovens <i>et al.</i> 2006	IFX	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
Swefot van Vollenhoven <i>et al.</i> 2009	IFX+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Non	Oui
TOWARD Genovese <i>et al.</i> 2008	TCZ	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
van de Putte 2004 van de Putte <i>et al.</i> 2004	ADA	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
Weinblatt 1999 Weinblatt <i>et al.</i> 1999	ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
TACIT Scott <i>et al.</i> 2015	bDMARDs+ groupés (choix clinique ADA ou ETN ou IFX, tous en association avec MTX)	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Non	Oui [données confidentielles fournies par les auteurs]

(*) Données disponibles mais dans l'étude initiale c'était le seul essai portant sur les patients naïfs de MTX avec des données ne permettant pas un lien dans le réseau. Il n'a pas été utilisé dans la méta-analyse initiale. Cependant, cet essai est inclus dans la méta-analyse HAS & SchARR.

(+) : indique une association du bDMARD avec des cDMARDs.

Tableau A2. Réponses ACR et EULAR utilisées dans les méta-analyses en réseau HAS & ScHARR –Analyses principales – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Réponse ACR	Réponse EULAR
HOPEFUL1 NCT01120366 Takeuchi <i>et al.</i> 2014b	ADA+	Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)	Oui	Oui
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> 2014	IFX+	Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)	Oui	Non
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013	ABT s.c.+, ABT i.v.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013	ETN	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Non
NCT01001832 Matsubara <i>et al.</i> 2013	TCZ i.v., TCZ i.v.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Oui	Oui

(+) : indique une association avec des cDMARDs.

Tableau A3. Réponses ACR et EULAR utilisées dans les analyses de sensibilité des méta-analyses en réseau du NICE en 2013 – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Études (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Rationnel d'exclusion dans l'analyse principale	Réponse ACR	Réponse EULAR
ACQUIRE Genovese <i>et al.</i> 2011	ABT i.v.+ , ABT s.c.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	3,4-6 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
AMBITION Jones <i>et al.</i> 2010	TCZ	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	5-9 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
Yamamoto/JRAPID Yamamoto <i>et al.</i> 2014	CTZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	16 % ont pris des bDMARDs	Oui	Oui
LITHE Kremer <i>et al.</i> 2011	TCZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	11 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
NCT00254293 Kremer <i>et al.</i> 2005	ABT i.v.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	2,6 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
OPTION Smolen <i>et al.</i> 2008	TCZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	5-9 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Oui
ORAL Standard van Vollenhoven <i>et al.</i> 2012	ADA+, TOF+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	10 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
RA0025 Kang <i>et al.</i> 2012	CTZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	15 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Non
RAPID1 Keystone <i>et al.</i> 2008	CTZ+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	4 % des patients ont pris des bDMARDs	Oui	Oui
RAPID2	CTZ+	Patients ayant	1,6 % des patients		Non

Études (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Rationnel d'exclusion dans l'analyse principale	Réponse ACR	Réponse EULAR
Smolen <i>et al.</i> 2009		été traités par csDMARDs (MTX)	ont pris des bDMARDs	Oui	
TEAR Moreland <i>et al.</i> 2012	ETN+	Mélange de patients non traités et traités par MTX	Mélange de populations 1 et 2, une proportion de patients (<30 %) dans la population 2 a pris un cDMARD	Oui	Non
TEMPO Klareskog <i>et al.</i> 2004	ETN, ETN+	Mélange de patients non traités et traités par MTX	Mélange de populations 1 et 2 avec une réponse inadéquate	Oui	Non
Kremer 2012 Kremer <i>et al.</i> 2012	TOF+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Produit non autorisé au moment de l'analyse	Oui	Non
van der Heijde van der Heijde <i>et al.</i> 2013	TOF+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Produit non autorisé au moment de l'analyse	Oui	Non

(+) : indique une association avec des csDMARDs.

Tableau A4. Réponses ACR et EULAR utilisées dans les analyses de sensibilité des méta-analyses en réseau HAS & SchARR – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

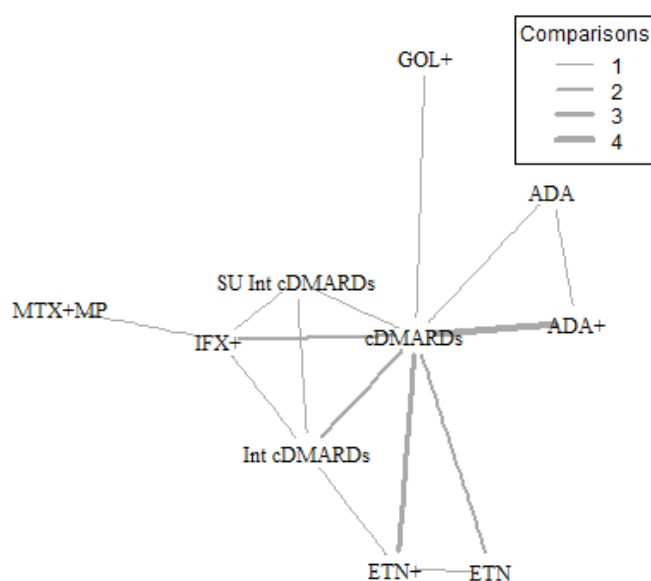
Etude (1 ^{re} publication)	Intervention	Population	Rationnel d'exclusion dans l'analyse de référence	Réponse ACR	Réponse EULAR
BREVACTA Kivitz <i>et al.</i> 2014b	TCZ s.c.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	20 % des patients ont pris des anti-TNF	Oui	Non
MUSASHI Ogata <i>et al.</i> 2014	TCZ i.v., TCZ s.c.	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	20 % des patients ont pris des anti- TNF	Oui	Non
SUMMACTA NCT01194414 Burmester <i>et al.</i> 2014	TCZ i.v., TCZ s.c.+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	20 % des patients ont pris des anti-TNF	Oui	Non
NCT01895309 Emery <i>et al.</i> 2015e	Biosimilaire ETN+ (SB4), ETN+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Biosimilaire	Oui	Oui
PLANETRA NCT01217086 Yoo <i>et al.</i> 2013b	Biosimilaire IFX+ (CT- P13), IFX+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Biosimilaire	Oui	Oui
NCT01936181 Choe <i>et al.</i> 2017	Biosimilaire IFX+ (SB2), IFX+	Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX)	Biosimilaire	Oui	Oui

(+) : indique une association avec des csDMARDs.

Annexe A3.7. Analyses de sensibilité – les réseaux de preuves

1. Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 1A. Réponses ACR : Réseau de preuves – Analyses de sensibilité – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) + proportion de patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



2. Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 2A. Réponses ACR : Réseau de preuves – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

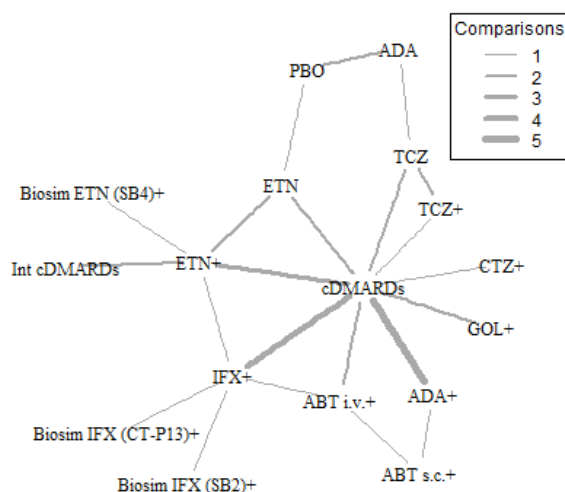


Figure 3A. Réponses ACR : Réseau de preuves – Patients ayant été traités par des csDMARDs + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

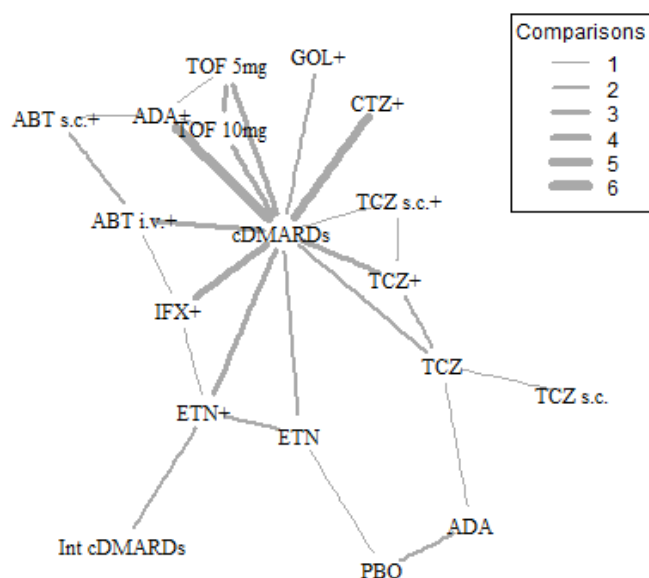


Figure 4A. Réponses ACR : Réseau de preuves – Patients ayant été traités par des csDMARDs + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs (y compris l'étude AMBITION) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

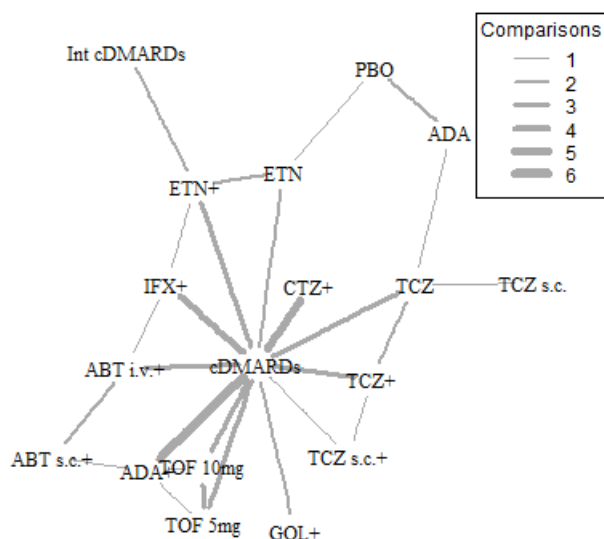


Figure 5A. Réponses ACR : Réseau de preuves – Patients ayant pris des csDMARDs + proportion de patients n'ayant pas pris des cDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

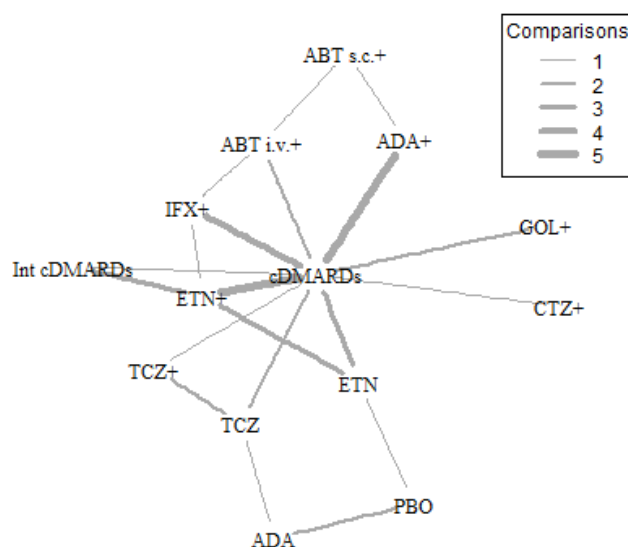


Figure 6A. Réponses EULAR : Réseau de preuves – Patients ayant été traités par des csDMARDs + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

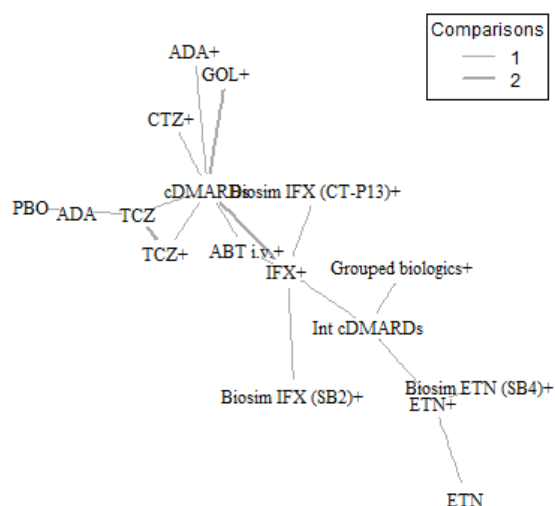
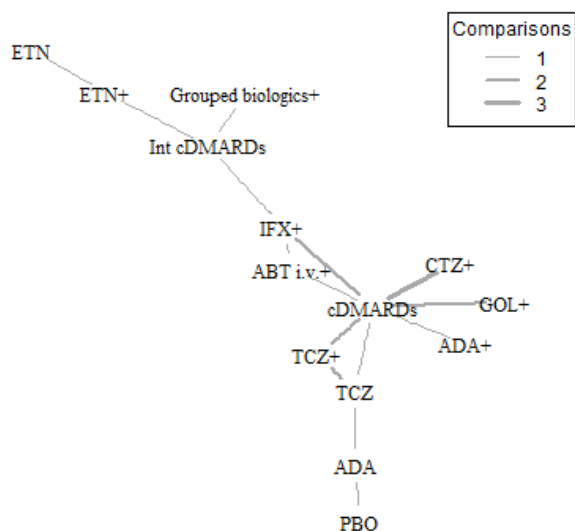


Figure 7A. Réponses EULAR – Patients ayant pris des csDMARDs + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



Annexe A3.8. Résultats des méta-analyses en réseau obtenus en se fondant sur des distributions prédictives

Cette annexe présente les effets des interventions relativement aux comparateurs selon une échelle probit et en se fondant sur des distributions prédictives. Les valeurs négatives des différences indiquent un effet en faveur des interventions vs les comparateurs en question (ex. : csDMARDs). Quatre-vingt-quinze pour cent PrI représente l'intervalle de prédiction à 95 %.

1. Analyses principales

1.1. Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 1A1. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

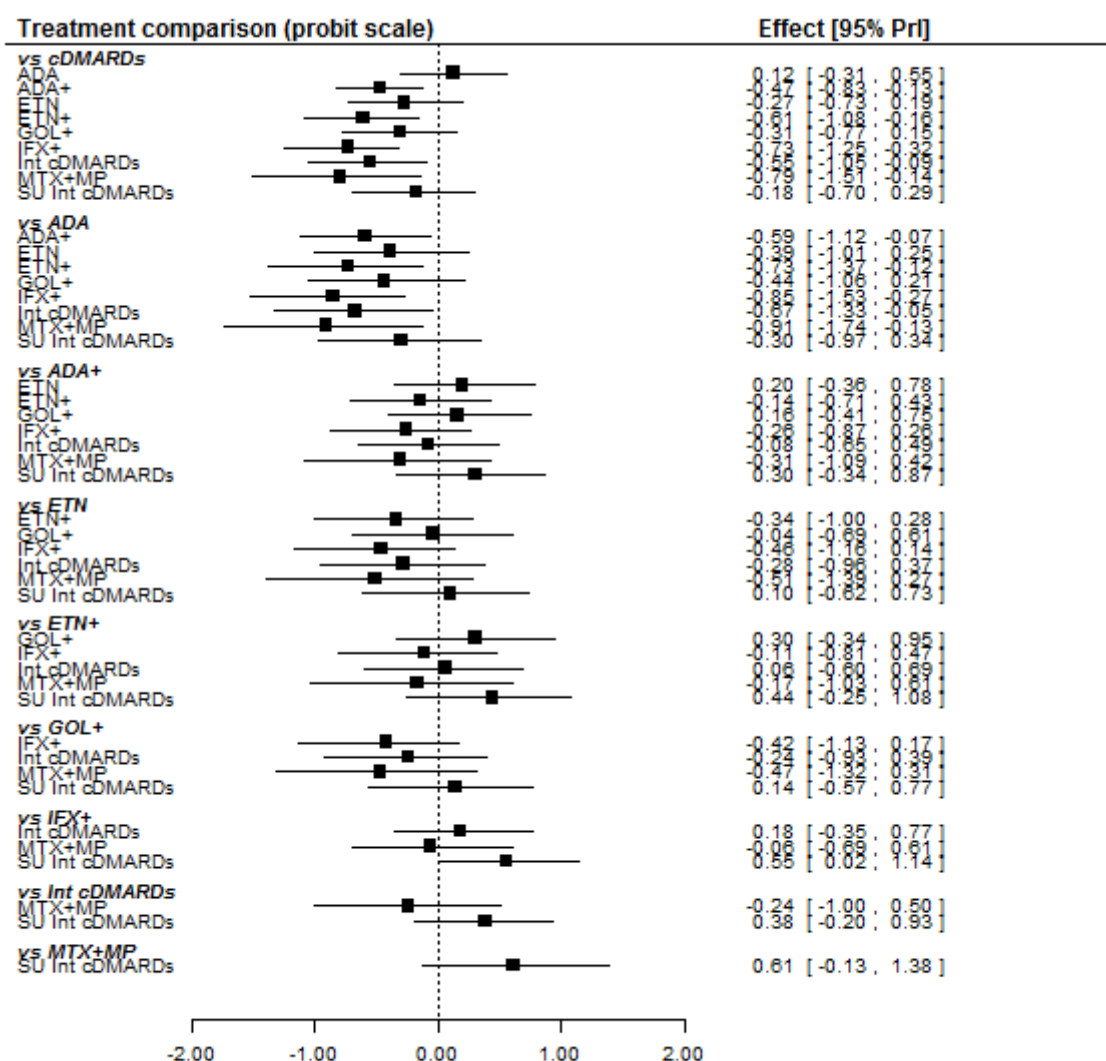


Tableau 1A. Réponses ACR : Probabilités – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 (95 % PrI)	ACR50 (95 % PrI)	ACR70 (95 % PrI)
csDMARDs	0,57 [0,52 - 0,61]	0,36 [0,31 - 0,42]	0,19 [0,15 - 0,23]
ADA	0,52 [0,35 - 0,69]	0,32 [0,18 - 0,50]	0,16 [0,07 - 0,29]
ADA+	0,74 [0,62 - 0,85]	0,55 [0,41 - 0,69]	0,34 [0,22 - 0,49]
ETN	0,67 [0,49 - 0,82]	0,47 [0,29 - 0,65]	0,27 [0,14 - 0,45]
ETN+	0,78 [0,63 - 0,90]	0,61 [0,42 - 0,77]	0,39 [0,23 - 0,58]
GOL+	0,69 [0,50 - 0,83]	0,49 [0,30 - 0,67]	0,28 [0,15 - 0,46]
IFX+	0,82 [0,68 - 0,92]	0,65 [0,48 - 0,82]	0,44 [0,28 - 0,65]
Int csDMARDs	0,77 [0,60 - 0,89]	0,58 [0,39 - 0,77]	0,37 [0,21 - 0,57]
MTX+MP	0,83 [0,62 - 0,95]	0,67 [0,41 - 0,88]	0,46 [0,22 - 0,74]
SU Int csDMARDs	0,64 [0,45 - 0,81]	0,43 [0,26 - 0,64]	0,24 [0,12 - 0,43]

Figure 2A1. Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

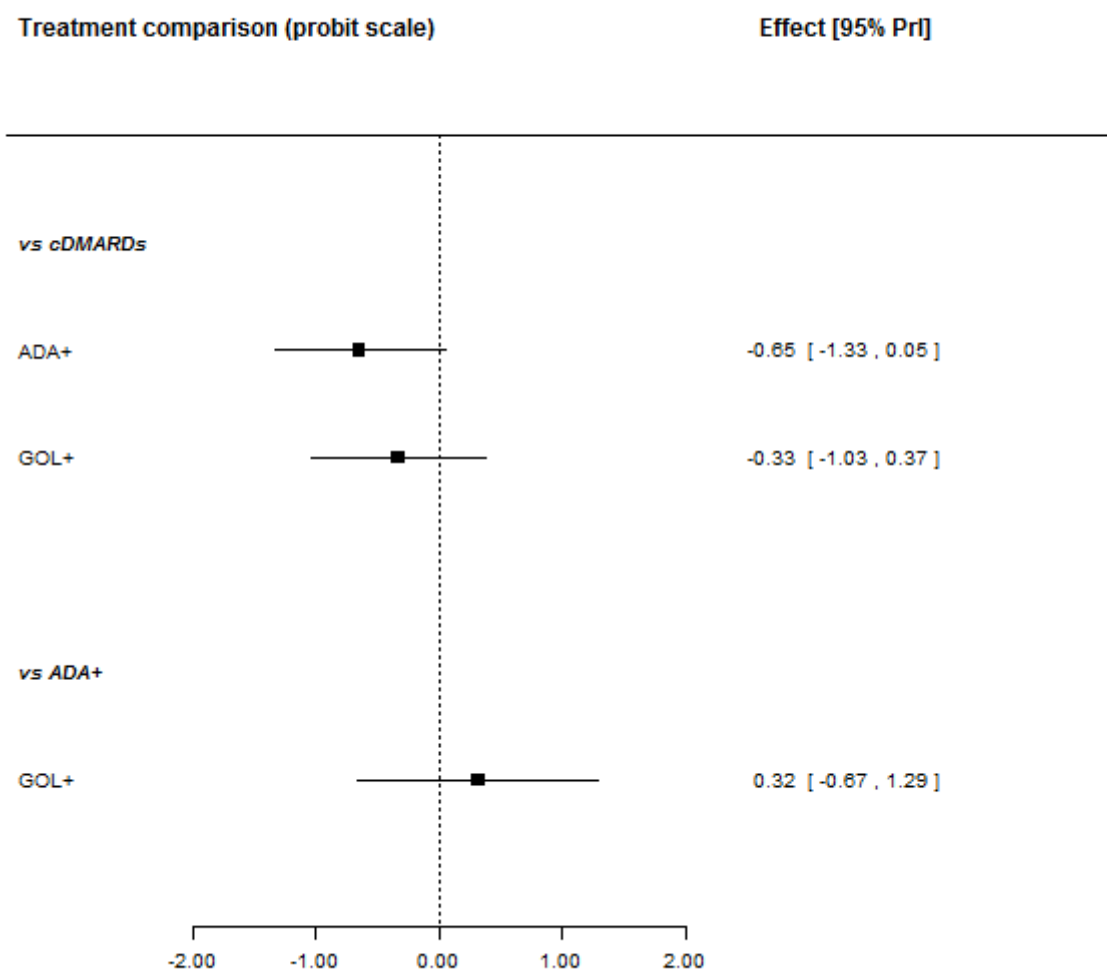
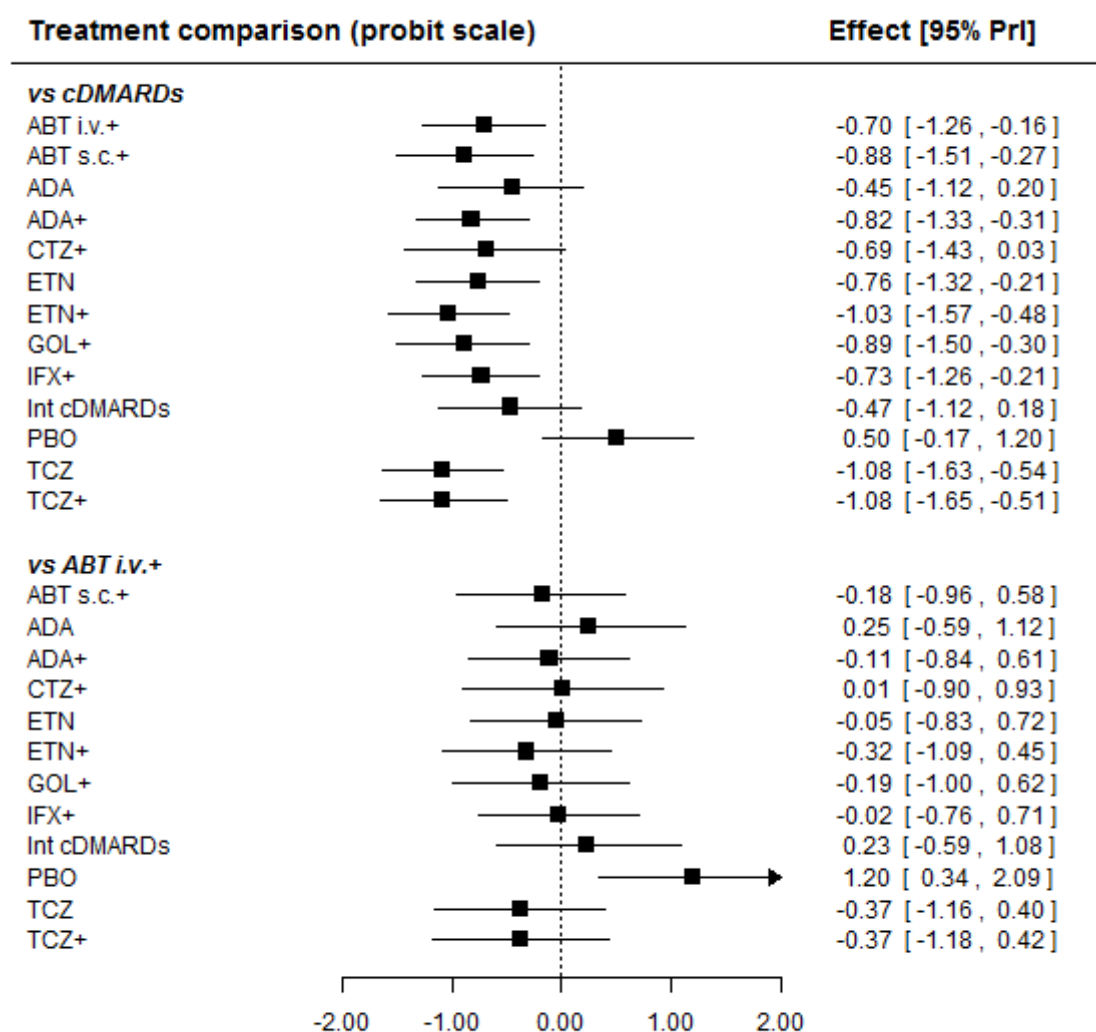


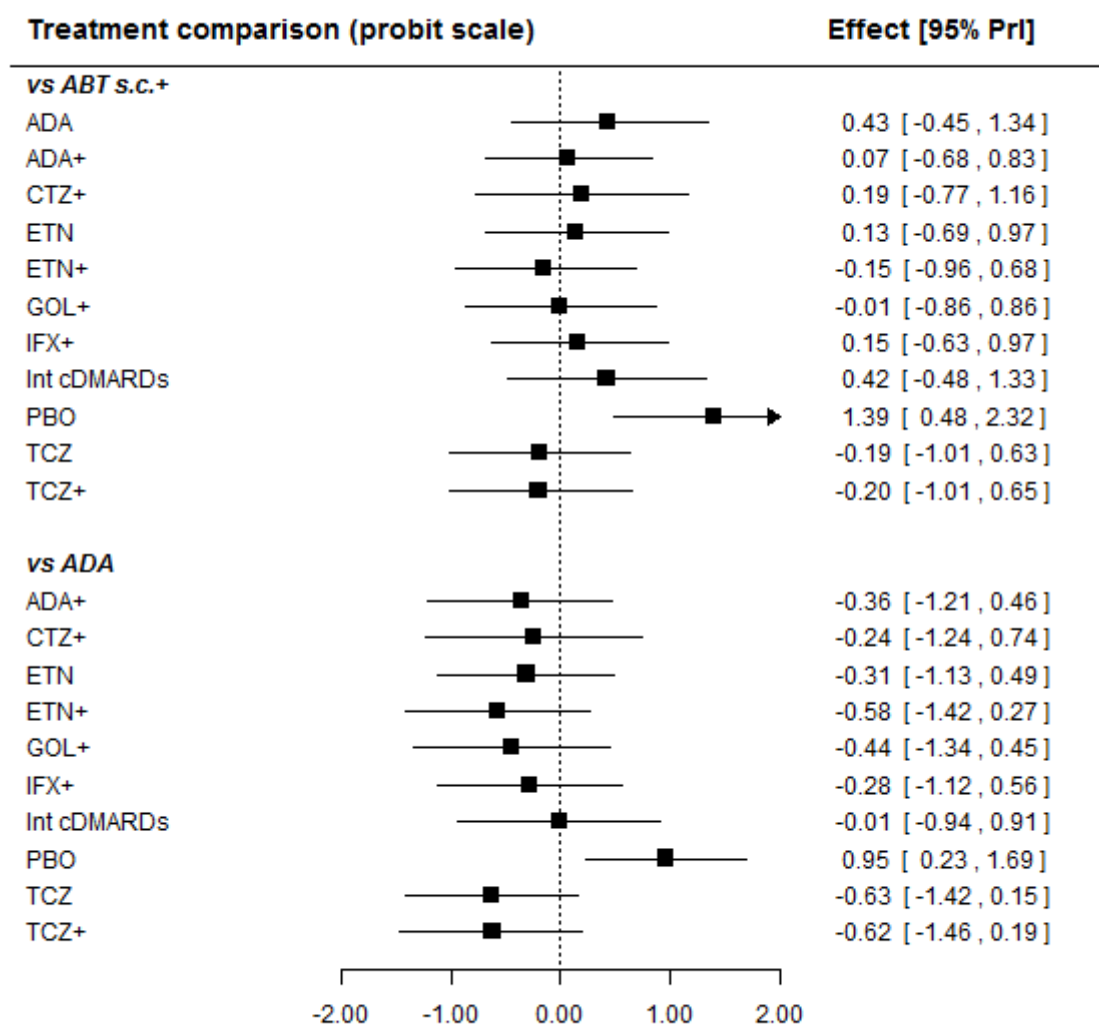
Tableau 2A. Réponses EULAR : Probabilités – Patients n’ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

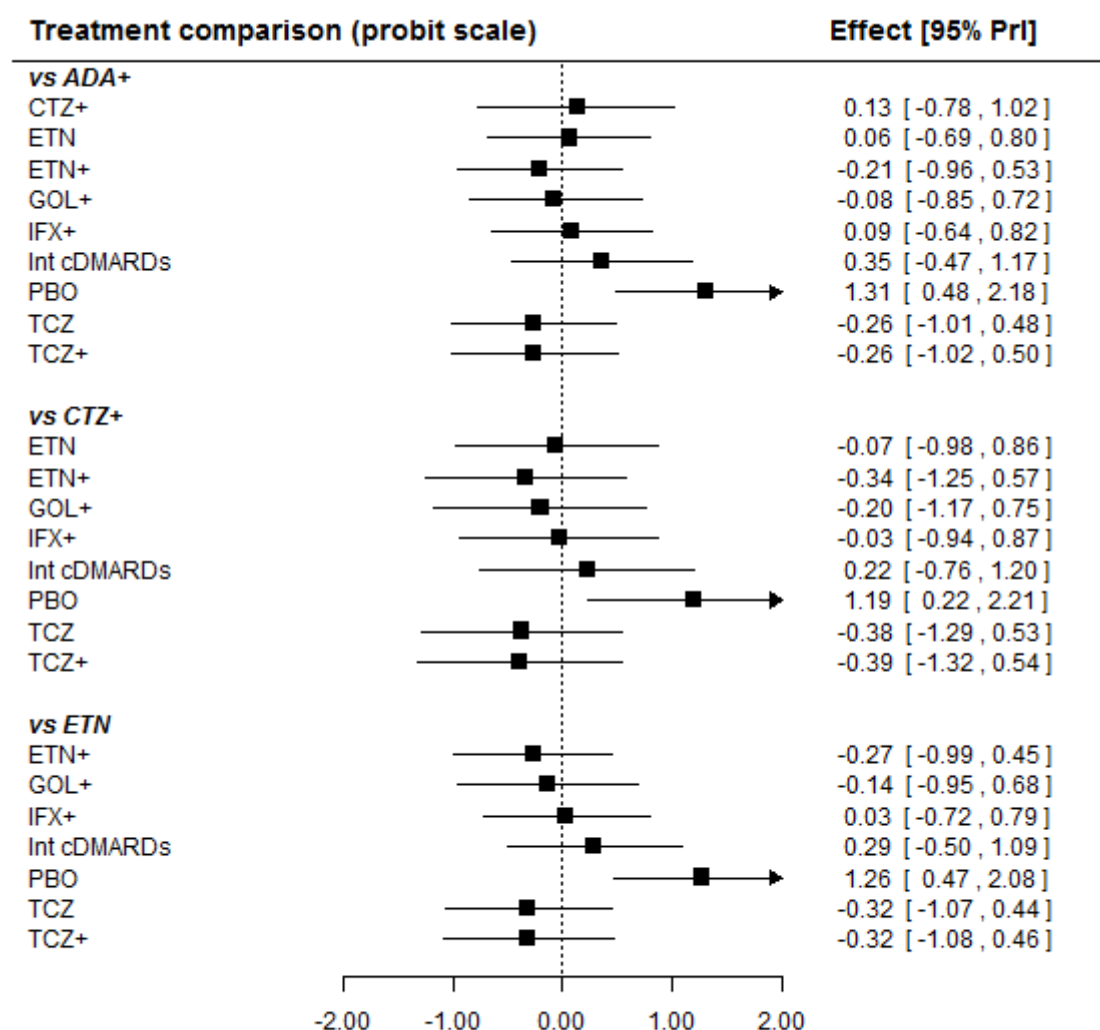
Intervention	Au moins une réponse modérée (95 % PrI)	Au moins une réponse bonne (95 % PrI)
csDMARDs	0,62 [0,52 - 0,72]	0,01 [0,00 - 0,43]
ADA+	0,83 [0,59 - 0,95]	0,04 [0,00 - 0,71]
GOL+	0,74 [0,46 - 0,92]	0,02 [0,00 - 0,58]

1.2. Patients ayant été traités par des csDMARDs

Figure 3A1. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)







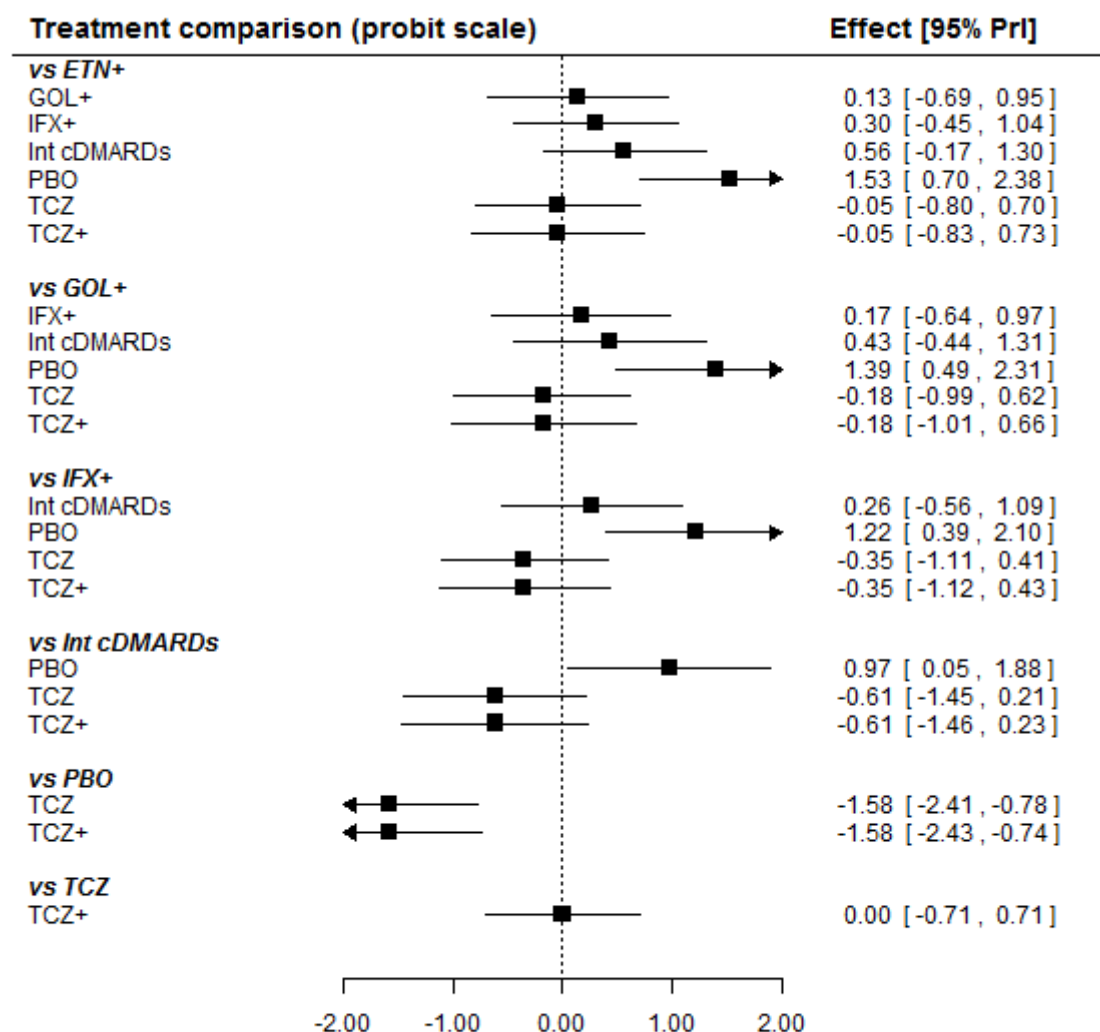
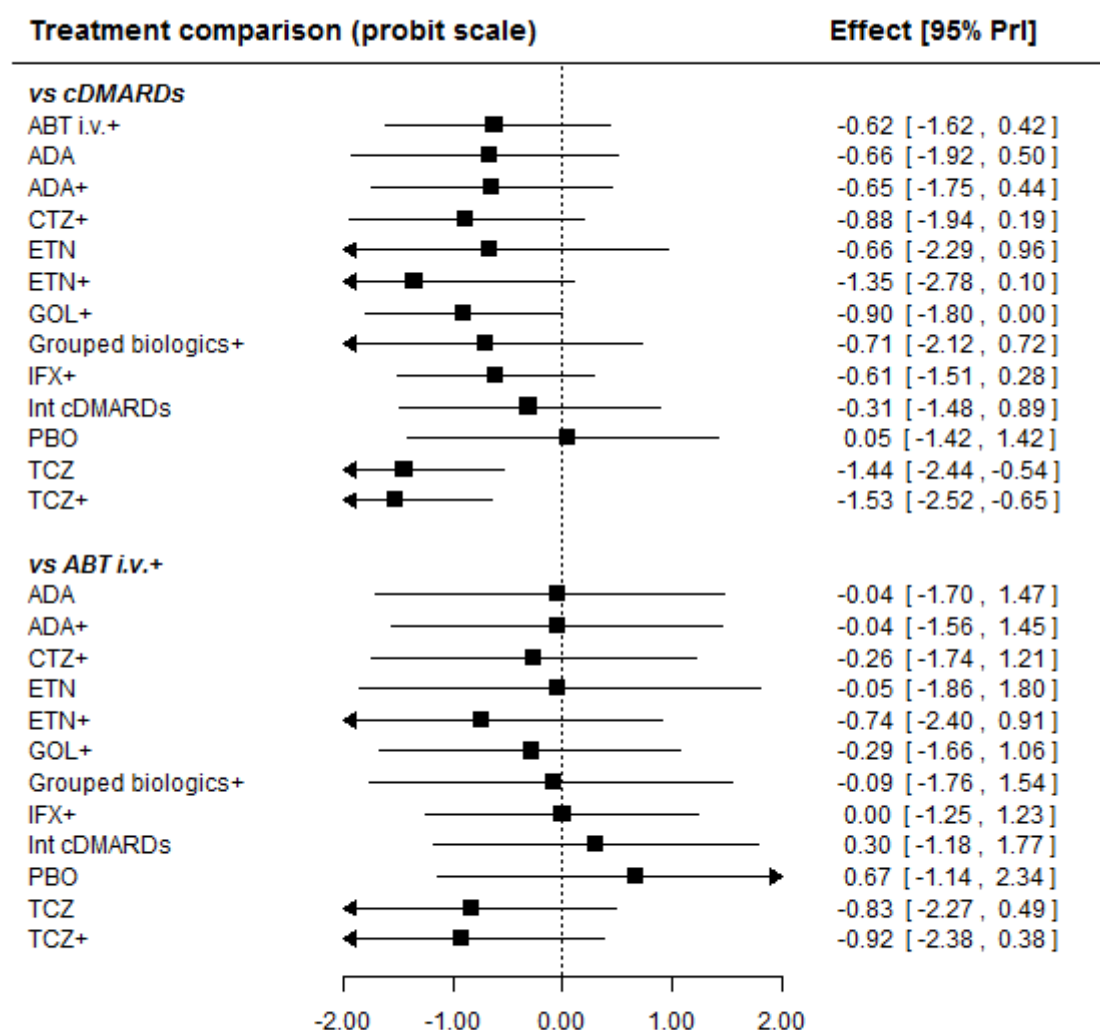
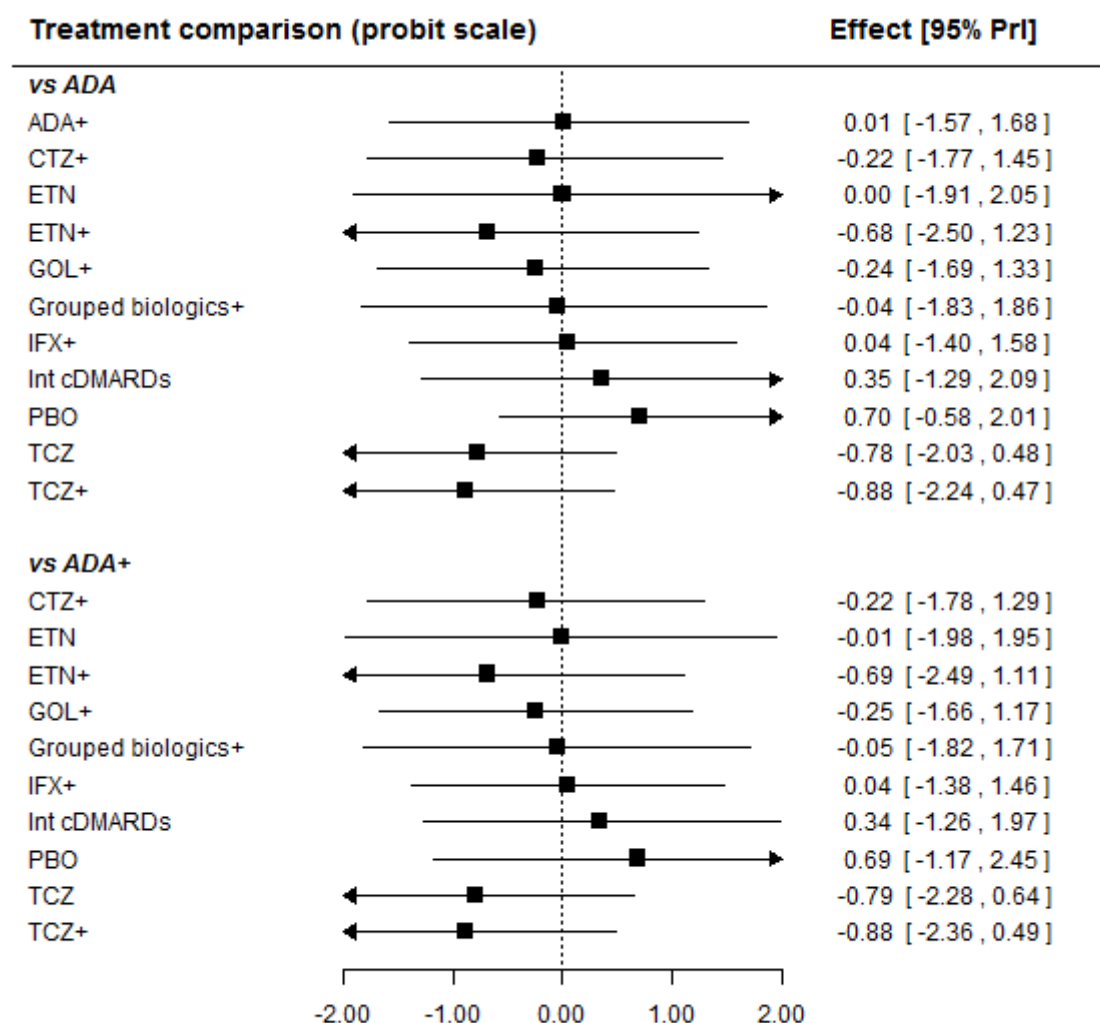


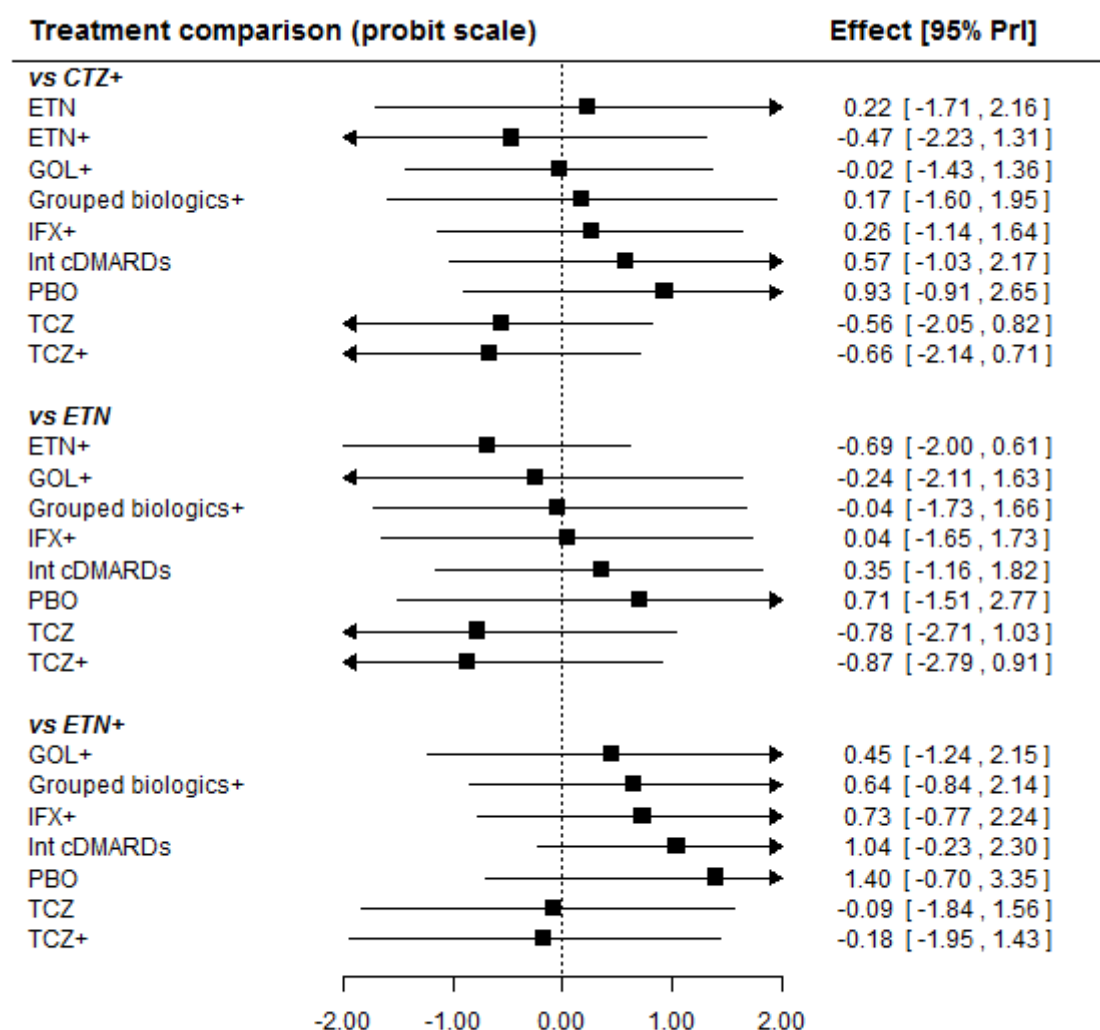
Tableau 3A. Réponses ACR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 (95 % PrI)	ACR50 (95 % PrI)	ACR70 (95 % PrI)
csDMARDs	0,31 [0,26 - 0,36]	0,13 [0,10 - 0,17]	0,04 [0,03 - 0,06]
ABT i.v.+	0,58 [0,36 - 0,78]	0,34 [0,16 - 0,56]	0,16 [0,06 - 0,34]
ABT s.c.+	0,65 [0,41 - 0,85]	0,41 [0,20 - 0,65]	0,21 [0,07 - 0,43]
ADA	0,48 [0,24 - 0,74]	0,25 [0,09 - 0,50]	0,11 [0,03 - 0,28]
ADA+	0,63 [0,42 - 0,80]	0,38 [0,20 - 0,59]	0,19 [0,08 - 0,36]
CTZ+	0,58 [0,29 - 0,83]	0,34 [0,12 - 0,63]	0,16 [0,04 - 0,40]
ETN	0,61 [0,39 - 0,80]	0,36 [0,18 - 0,58]	0,17 [0,07 - 0,35]
ETN+	0,70 [0,49 - 0,87]	0,46 [0,26 - 0,68]	0,25 [0,11 - 0,46]
GOL+	0,66 [0,42 - 0,85]	0,41 [0,20 - 0,65]	0,21 [0,08 - 0,42]
IFX+	0,59 [0,38 - 0,78]	0,35 [0,18 - 0,56]	0,17 [0,06 - 0,33]
Int csDMARDs	0,49 [0,25 - 0,74]	0,26 [0,09 - 0,50]	0,11 [0,03 - 0,28]
PBO	0,16 [0,04 - 0,38]	0,05 [0,01 - 0,17]	0,01 [0,00 - 0,06]
TCZ	0,72 [0,51 - 0,88]	0,48 [0,28 - 0,70]	0,27 [0,12 - 0,48]
TCZ+	0,72 [0,50 - 0,88]	0,48 [0,26 - 0,71]	0,27 [0,11 - 0,48]

Figure 4A. Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)







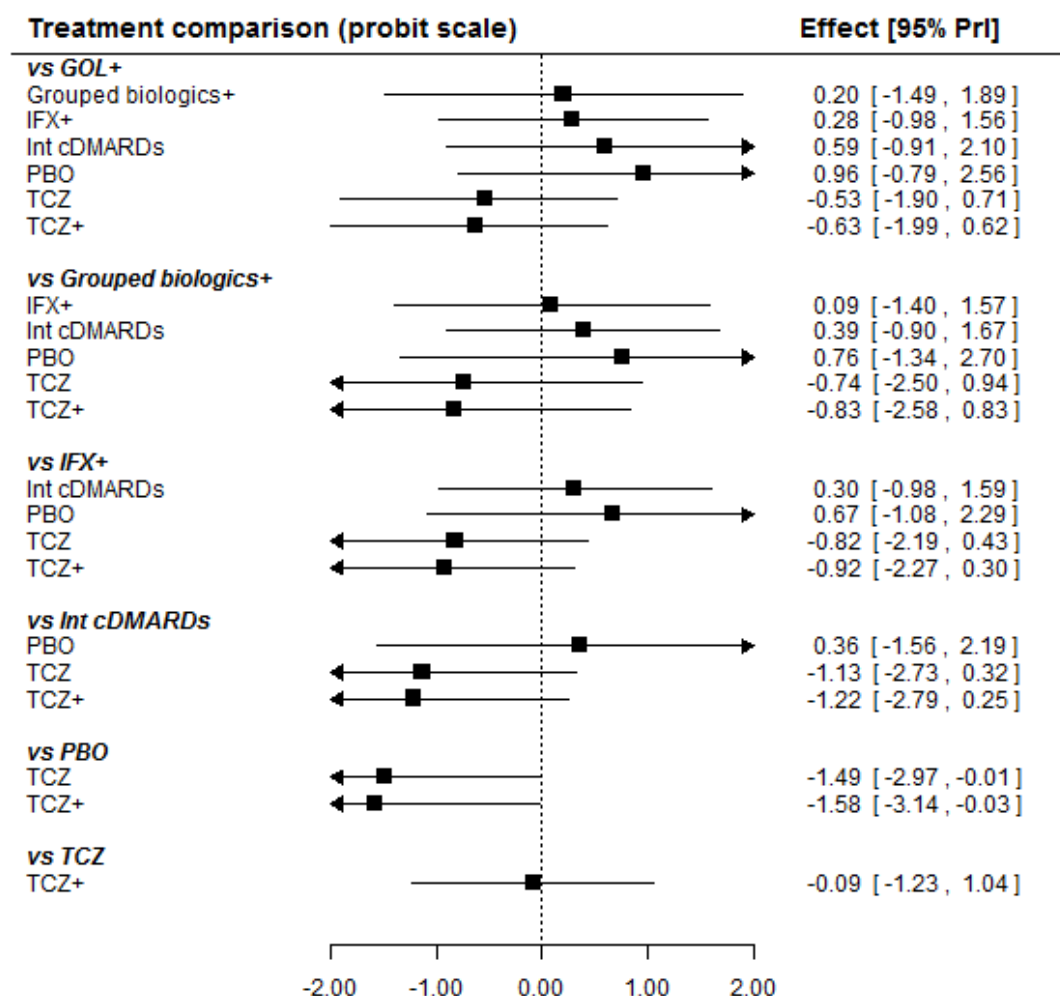


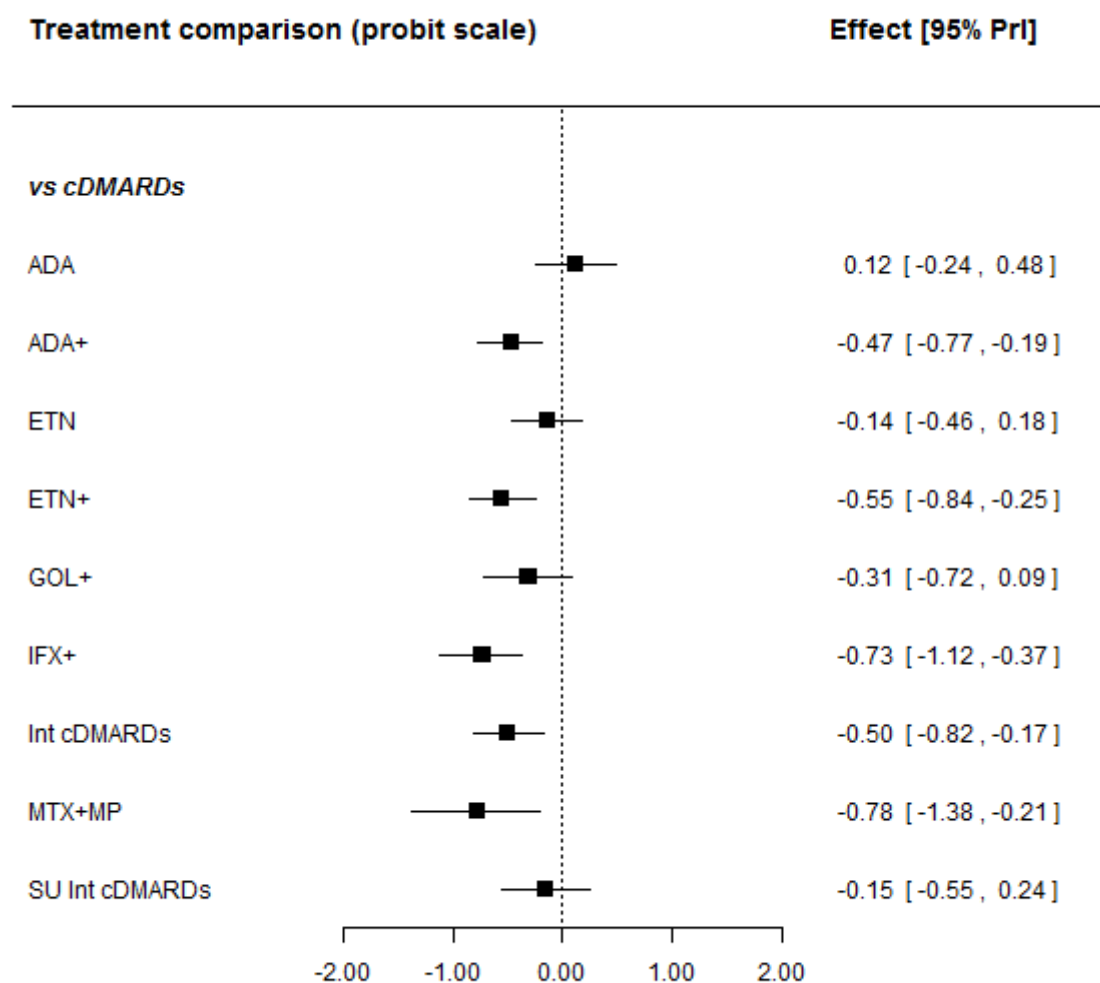
Tableau 4A: Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

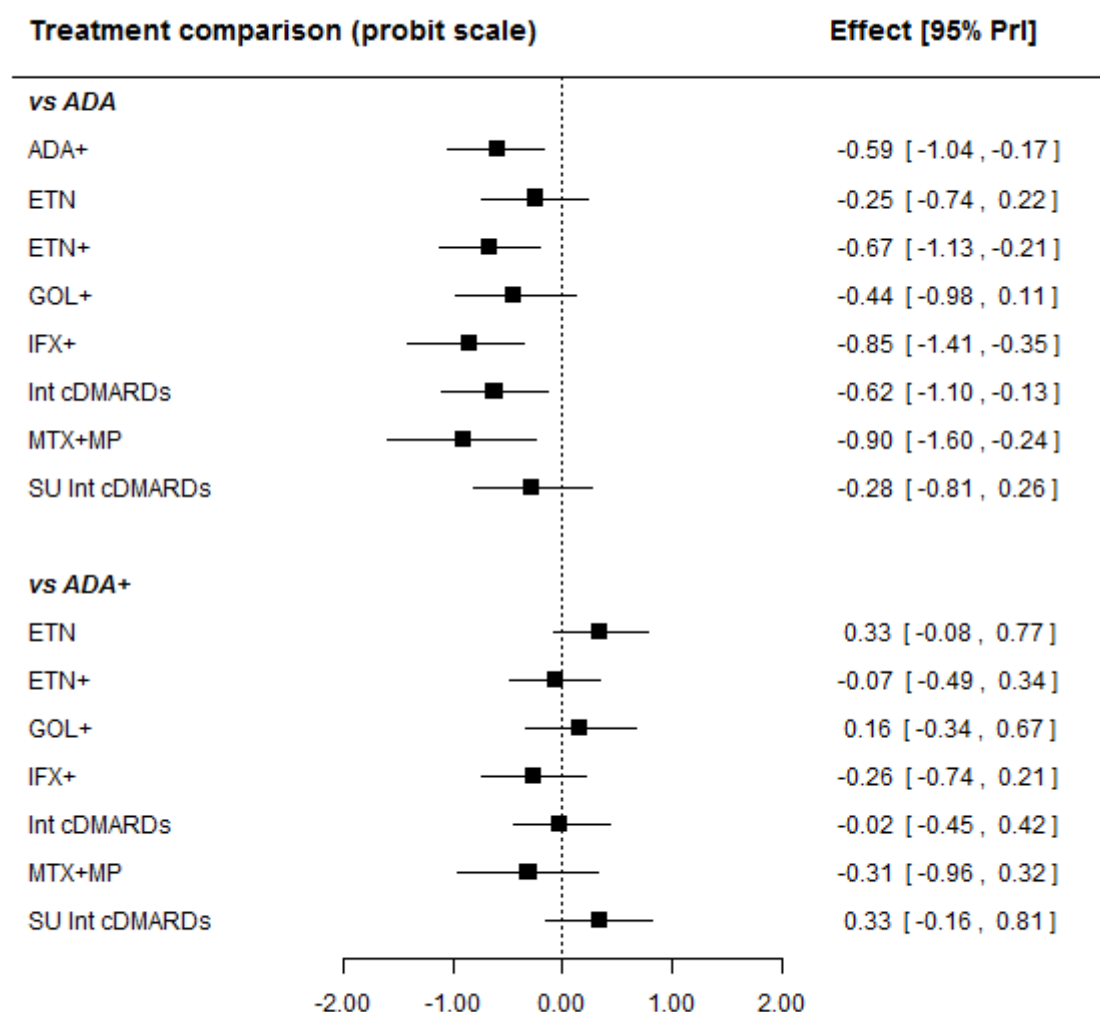
Intervention	Au moins une réponse modérée [95 % PrI]	Au moins une bonne réponse [95 % PrI]
csDMARDs	0,45 [0,38 - 0,52]	0,12 [0,08 - 0,17]
ABT i.v.+	0,69 [0,29 - 0,93]	0,28 [0,05 - 0,67]
ADA	0,70 [0,27 - 0,96]	0,30 [0,04 - 0,77]
ADA+	0,70 [0,28 - 0,95]	0,29 [0,05 - 0,72]
CTZ+	0,77 [0,37 - 0,97]	0,38 [0,08 - 0,78]
ETN	0,70 [0,14 - 0,99]	0,30 [0,02 - 0,87]
ETN+	0,89 [0,41 - 1,00]	0,56 [0,10 - 0,94]
GOL+	0,78 [0,44 - 0,95]	0,39 [0,11 - 0,74]
Grouped biologics+	0,72 [0,20 - 0,98]	0,31 [0,03 - 0,83]
IFX+	0,69 [0,34 - 0,92]	0,28 [0,07 - 0,63]
Int csDMARDs	0,57 [0,15 - 0,92]	0,19 [0,02 - 0,63]
PBO	0,43 [0,06 - 0,91]	0,11 [0,00 - 0,60]
TCZ	0,91 [0,65 - 0,99]	0,60 [0,25 - 0,90]
TCZ+	0,92 [0,70 - 0,99]	0,63 [0,29 - 0,91]

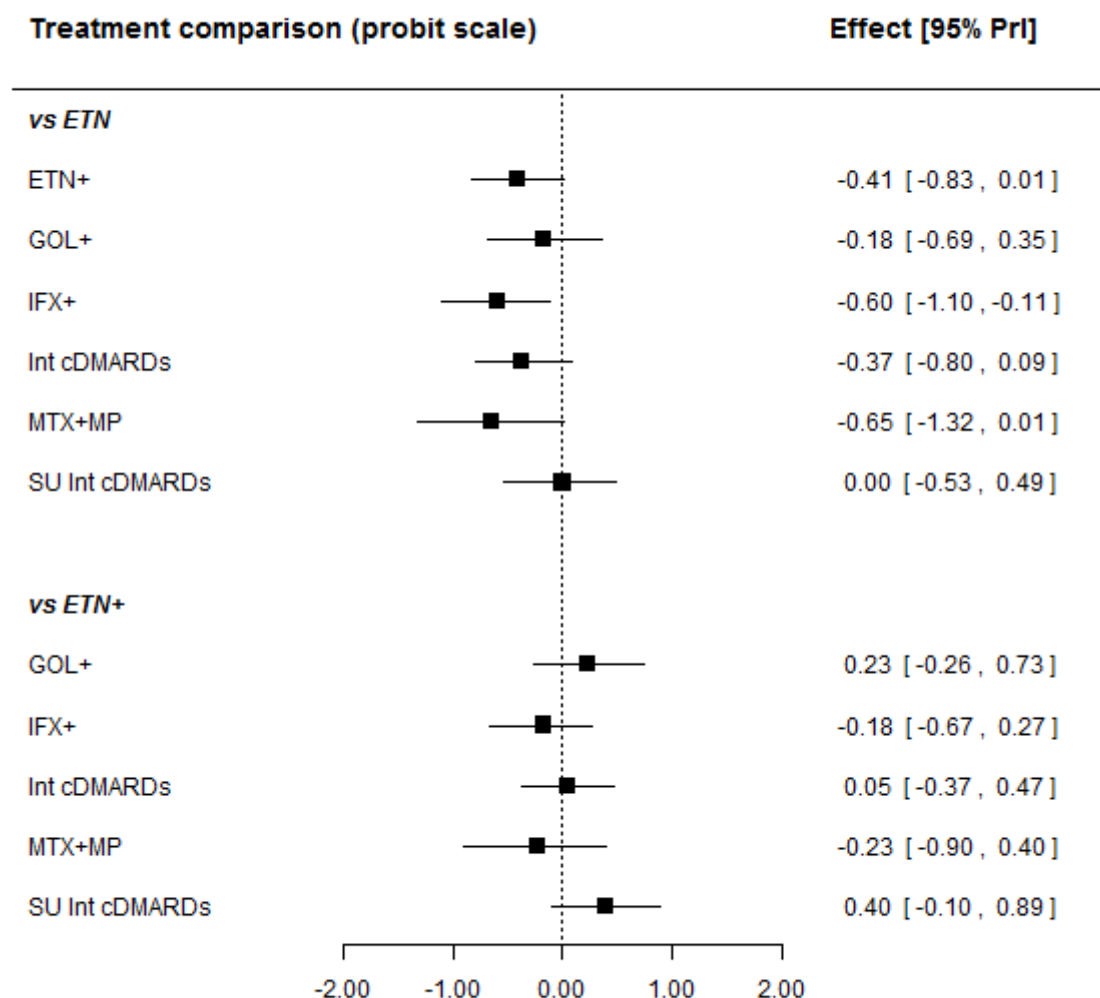
2. Analyses de sensibilité

2.1. Patients naïfs de MTX

Figure 5A. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients naïfs de MTX + proportion de patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » ([2](#))







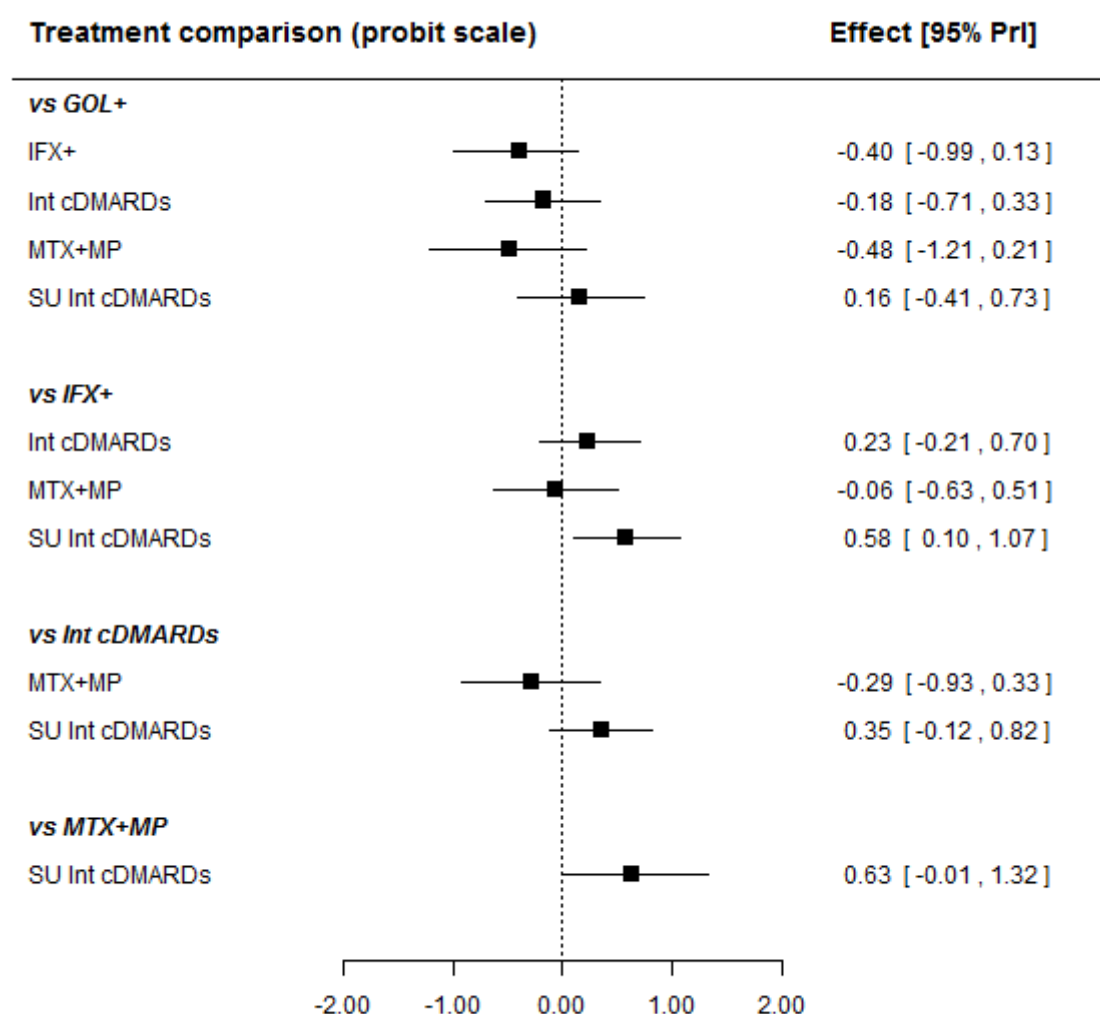
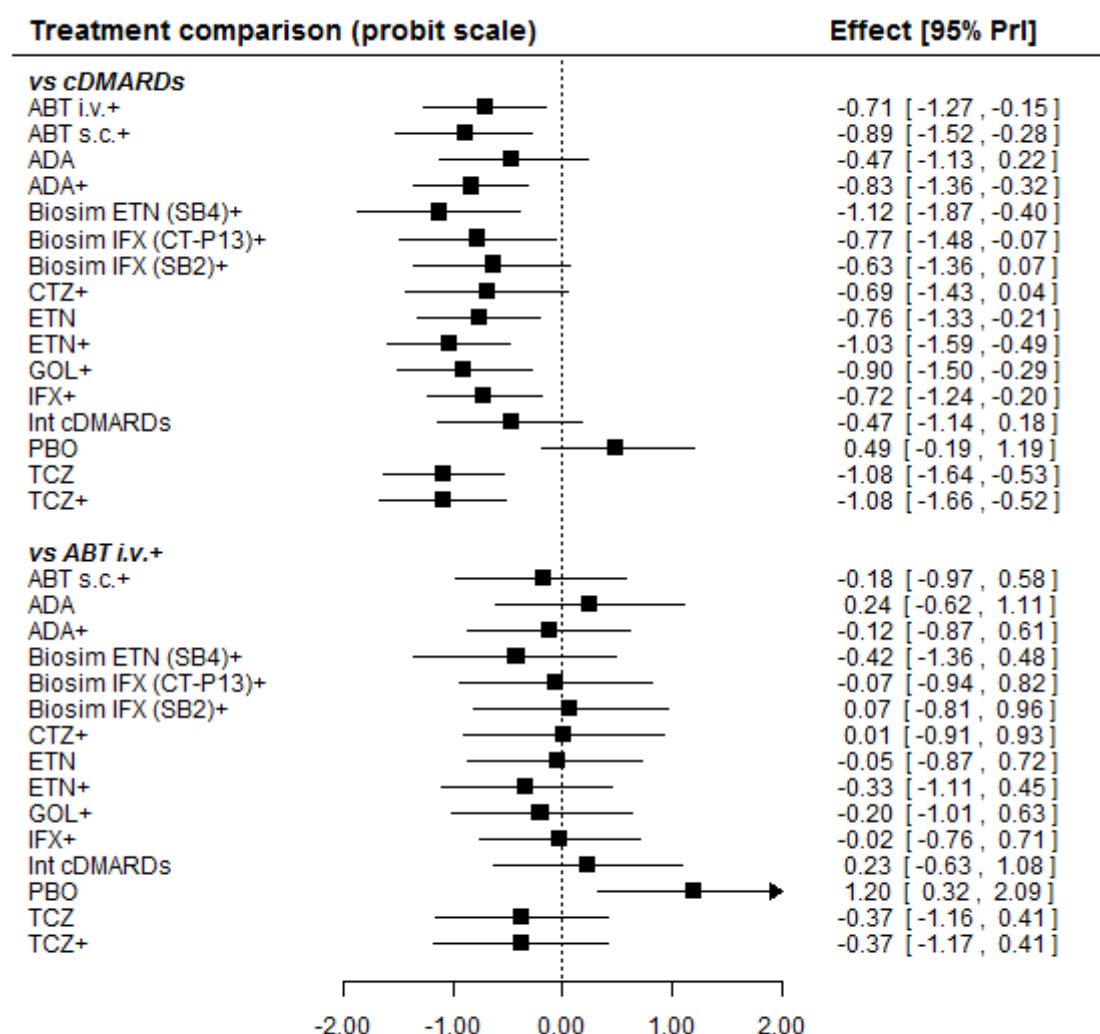


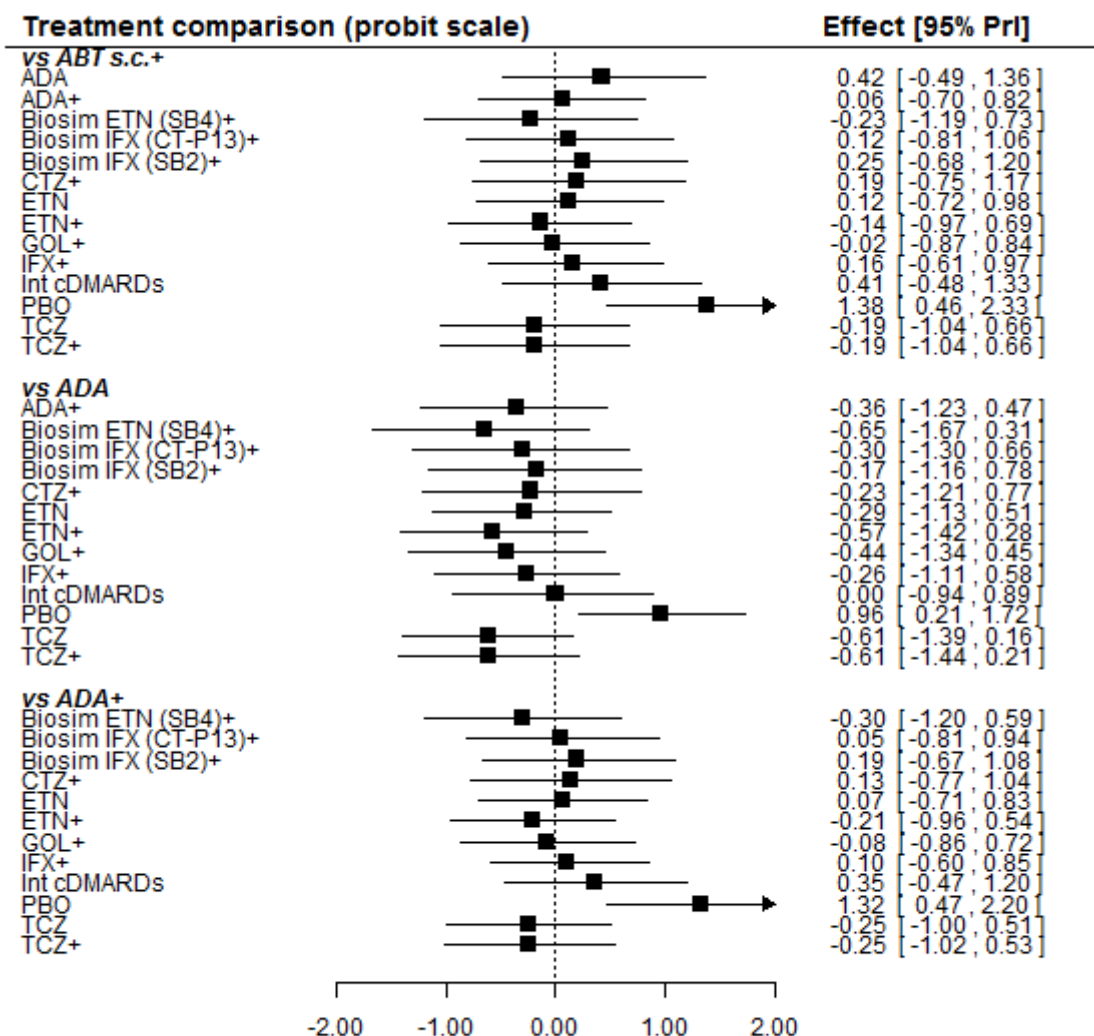
Tableau 5A. Réponses ACR : Probabilités – Patients naïfs de MTX + proportion des patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % PrI]	ACR50 [95 % PrI]	ACR70 [95 % PrI]
csDMARDs	0,56 [0,48 - 0,64]	0,34 [0,26 - 0,43]	0,16 [0,11 - 0,22]
ADA	0,51 [0,35 - 0,67]	0,30 [0,17 - 0,45]	0,13 [0,06 - 0,24]
ADA+	0,73 [0,61 - 0,83]	0,53 [0,39 - 0,66]	0,30 [0,19 - 0,44]
ETN	0,61 [0,47 - 0,75]	0,39 [0,26 - 0,55]	0,20 [0,11 - 0,32]
ETN+	0,76 [0,64 - 0,85]	0,56 [0,41 - 0,69]	0,33 [0,21 - 0,47]
GOL+	0,68 [0,50 - 0,82]	0,46 [0,29 - 0,64]	0,25 [0,13 - 0,42]
IFX+	0,81 [0,68 - 0,91]	0,62 [0,46 - 0,78]	0,40 [0,25 - 0,57]
Int csDMARDs	0,74 [0,61 - 0,85]	0,54 [0,38 - 0,69]	0,31 [0,19 - 0,46]
MTX+MP	0,83 [0,63 - 0,94]	0,65 [0,41 - 0,84]	0,42 [0,21 - 0,67]
SU Int csDMARDs	0,62 [0,45 - 0,77]	0,40 [0,24 - 0,58]	0,20 [0,10 - 0,35]

2.2. Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 6A. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)





Treatment comparison (probit scale)

Effect [95% PrI]

vs Biosim ETN (SB4)+

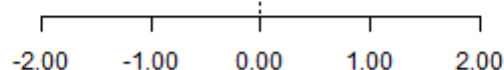
Biosim IFX (CT-P13)+	0.36 [-0.65, 1.36]
Biosim IFX (SB2)+	0.49 [-0.52, 1.52]
CTZ+	0.42 [-0.60, 1.49]
ETN	0.36 [-0.52, 1.24]
ETN+	0.09 [-0.70, 0.90]
GOL+	0.22 [-0.73, 1.18]
IFX+	0.40 [-0.48, 1.32]
Int cDMARDs	0.65 [-0.23, 1.56]
PBO	1.61 [0.65, 2.63]
TCZ	0.04 [-0.88, 0.97]
TCZ+	0.05 [-0.87, 0.98]

vs Biosim IFX (CT-P13)+

Biosim IFX (SB2)+	0.14 [-0.80, 1.09]
CTZ+	0.08 [-0.93, 1.11]
ETN	0.01 [-0.90, 0.90]
ETN+	-0.26 [-1.15, 0.62]
GOL+	-0.13 [-1.04, 0.79]
IFX+	0.05 [-0.75, 0.86]
Int cDMARDs	0.30 [-0.66, 1.25]
PBO	1.26 [0.29, 2.25]
TCZ	-0.31 [-1.22, 0.60]
TCZ+	-0.31 [-1.23, 0.60]

vs Biosim IFX (SB2)+

CTZ+	-0.06 [-1.09, 0.96]
ETN	-0.13 [-1.04, 0.77]
ETN+	-0.40 [-1.28, 0.49]
GOL+	-0.27 [-1.18, 0.67]
IFX+	-0.09 [-0.90, 0.72]
Int cDMARDs	0.16 [-0.80, 1.13]
PBO	1.13 [0.14, 2.13]
TCZ	-0.44 [-1.36, 0.45]
TCZ+	-0.44 [-1.37, 0.47]



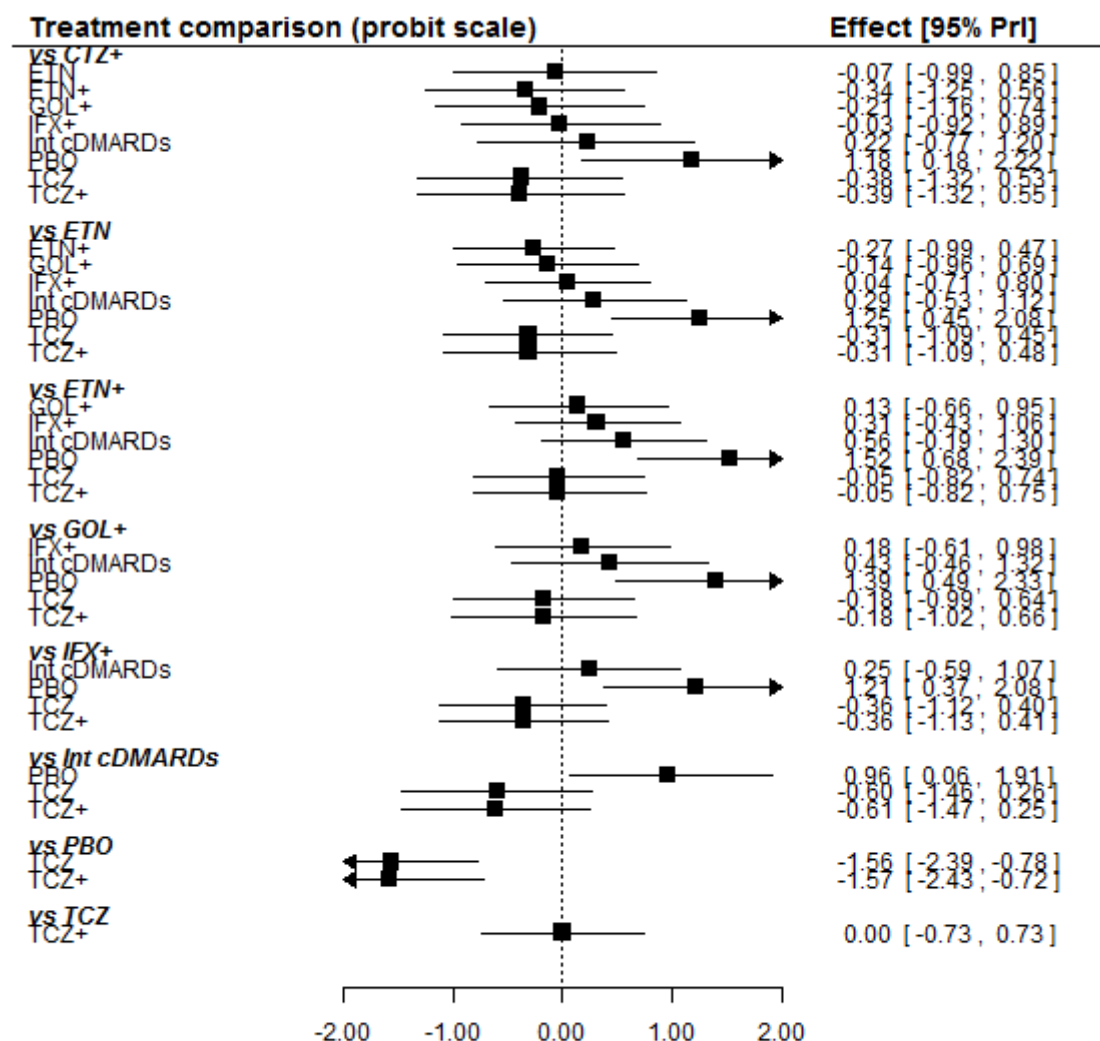
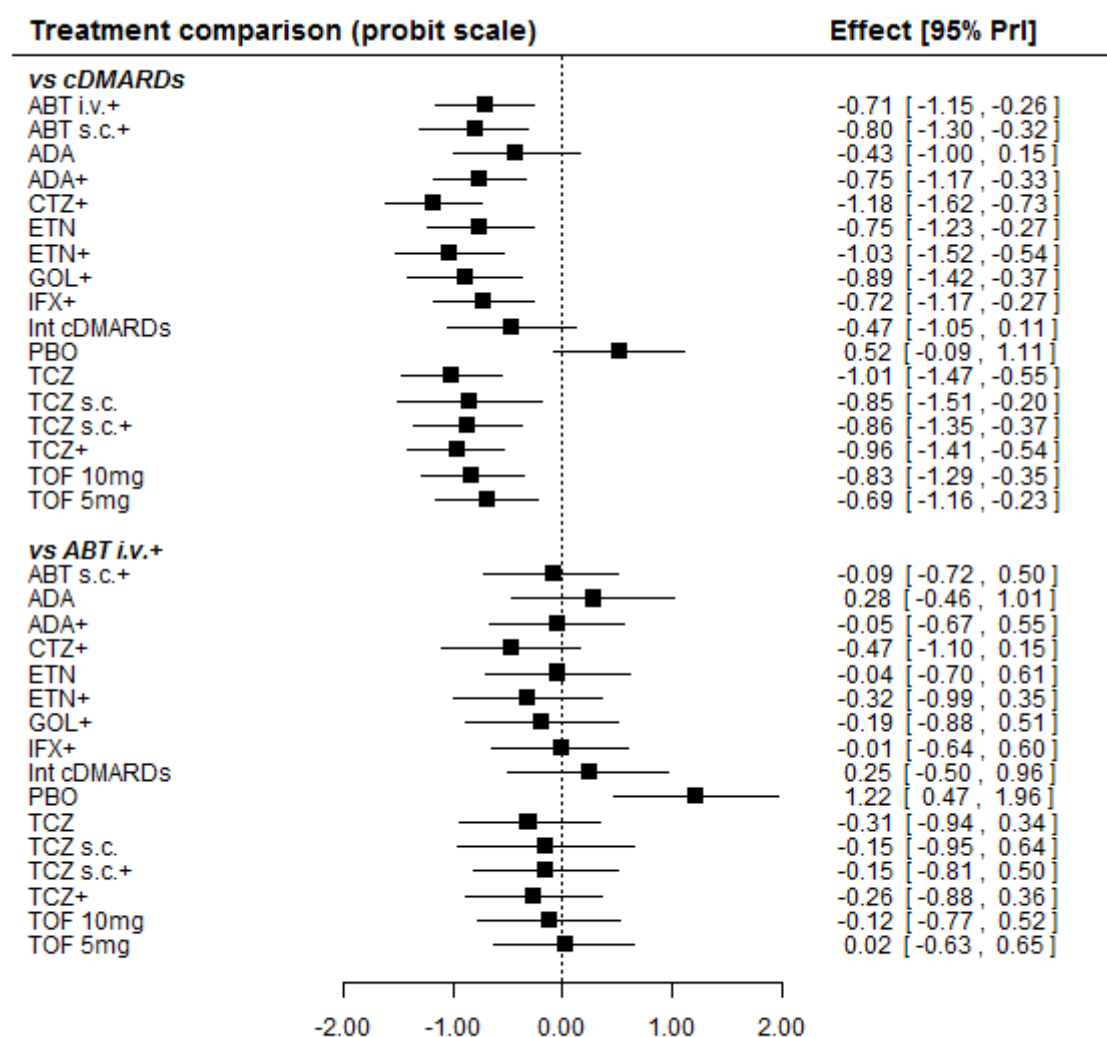
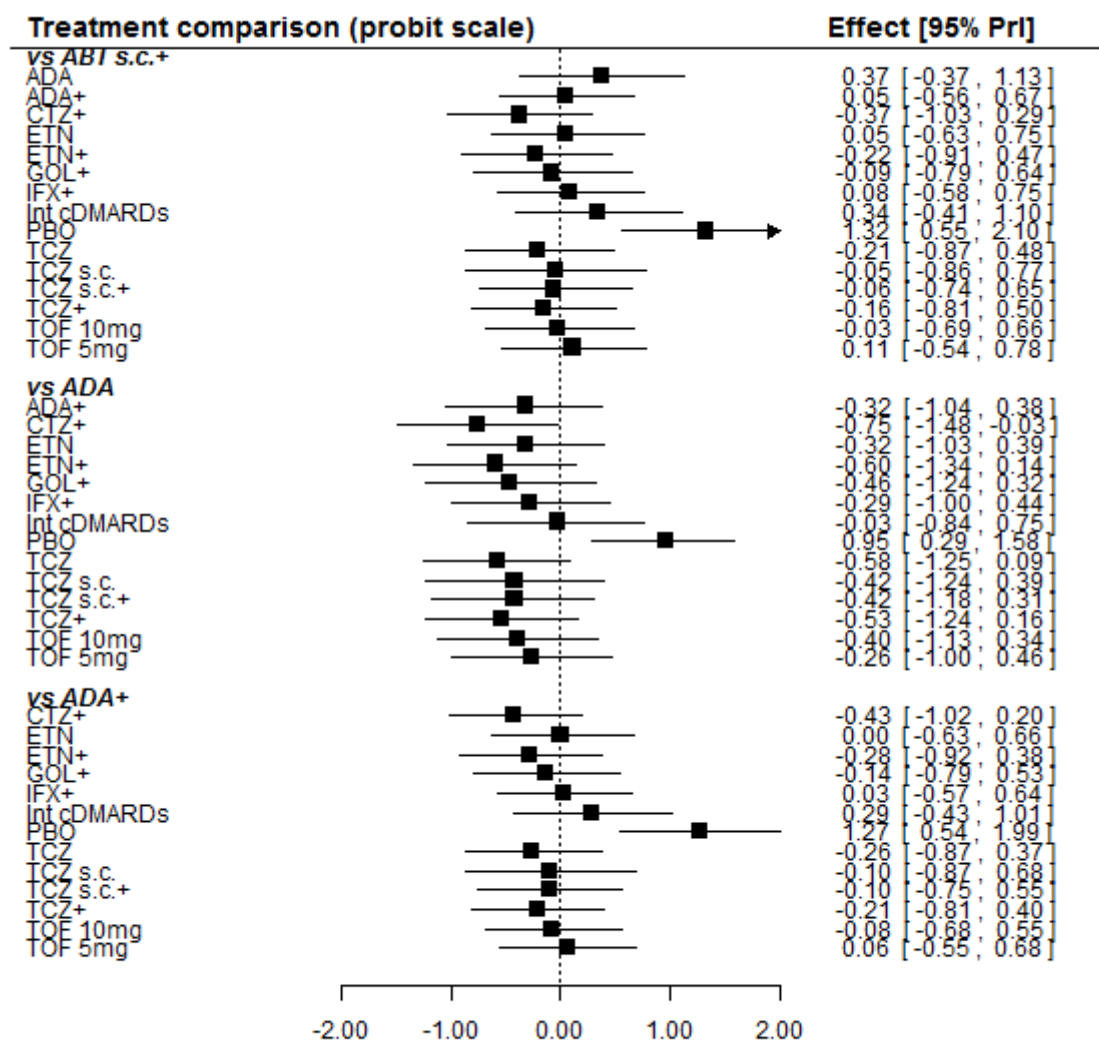


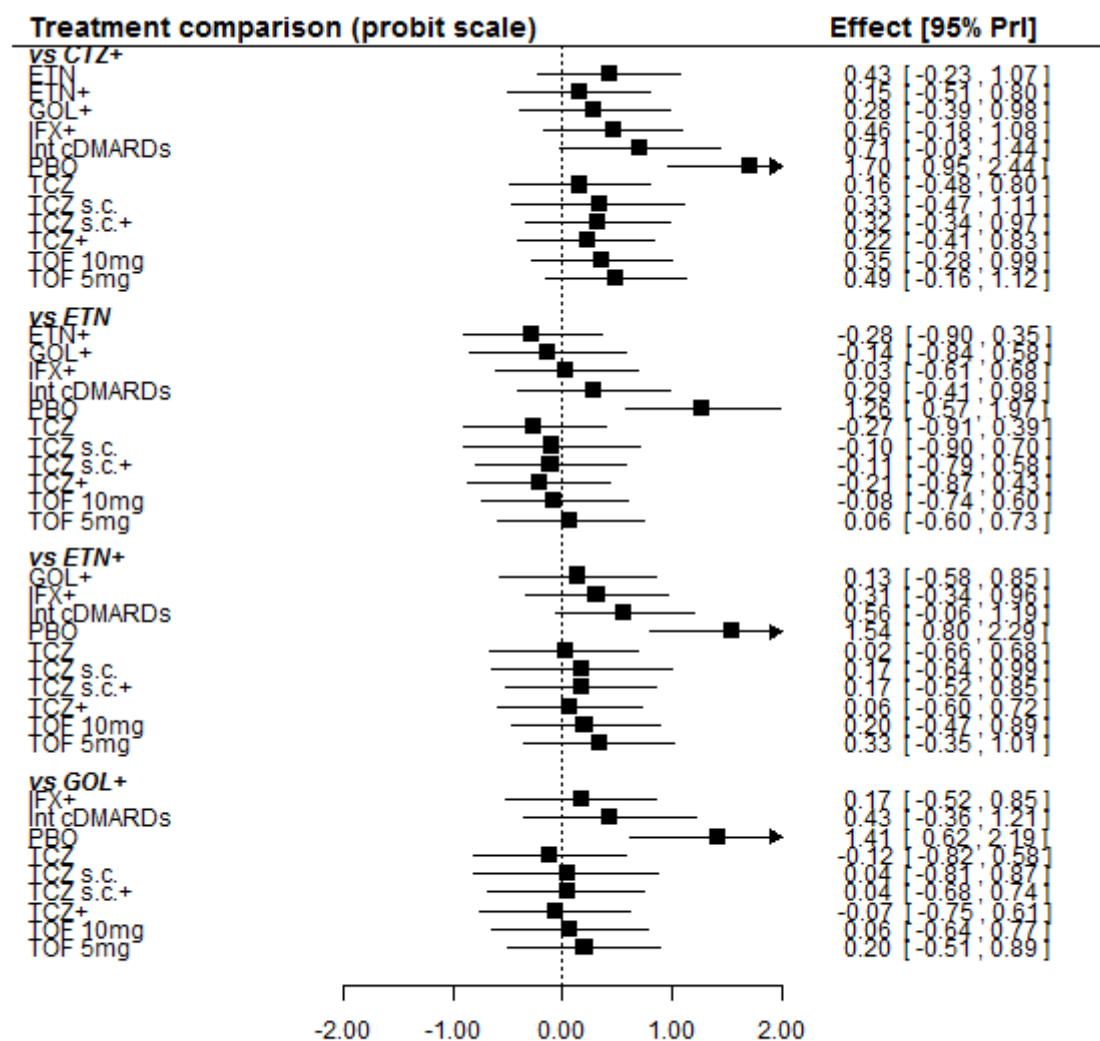
Tableau 6A : Réponses ACR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % Pr]	ACR50 [95 % Pr]	ACR70 [95 % Pr]
csDMARDs	0,31 [0,26 - 0,36]	0,13 [0,10 - 0,16]	0,04 [0,03 - 0,06]
ABT i.v.+	0,58 [0,36 - 0,79]	0,33 [0,16 - 0,56]	0,16 [0,06 - 0,34]
ABT s.c.+	0,65 [0,41 - 0,85]	0,40 [0,19 - 0,66]	0,21 [0,07 - 0,43]
ADA	0,49 [0,24 - 0,74]	0,25 [0,09 - 0,51]	0,11 [0,03 - 0,29]
ADA+	0,63 [0,42 - 0,81]	0,38 [0,20 - 0,60]	0,19 [0,08 - 0,37]
Biosim ETN [SB4]+	0,74 [0,46 - 0,92]	0,50 [0,23 - 0,77]	0,28 [0,09 - 0,57]
Biosim IFX [CT-P13]+	0,61 [0,33 - 0,84]	0,36 [0,14 - 0,64]	0,17 [0,05 - 0,41]
Biosim IFX [SB2]+	0,56 [0,28 - 0,81]	0,31 [0,11 - 0,59]	0,14 [0,04 - 0,37]
CTZ+	0,58 [0,30 - 0,83]	0,33 [0,12 - 0,62]	0,15 [0,04 - 0,40]
ETN	0,61 [0,38 - 0,80]	0,36 [0,18 - 0,58]	0,17 [0,07 - 0,36]
ETN+	0,71 [0,49 - 0,87]	0,46 [0,25 - 0,68]	0,25 [0,11 - 0,46]
GOL+	0,66 [0,41 - 0,85]	0,41 [0,20 - 0,65]	0,21 [0,08 - 0,42]
IFX+	0,59 [0,38 - 0,78]	0,34 [0,17 - 0,55]	0,16 [0,06 - 0,33]
Int csDMARDs	0,49 [0,25 - 0,74]	0,25 [0,09 - 0,51]	0,11 [0,03 - 0,29]
PBO	0,16 [0,05 - 0,38]	0,05 [0,01 - 0,17]	0,01 [0,00 - 0,07]
TCZ	0,72 [0,51 - 0,88]	0,48 [0,27 - 0,70]	0,26 [0,11 - 0,48]
TCZ+	0,72 [0,50 - 0,88]	0,48 [0,26 - 0,71]	0,26 [0,11 - 0,49]

Figure 7A. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)







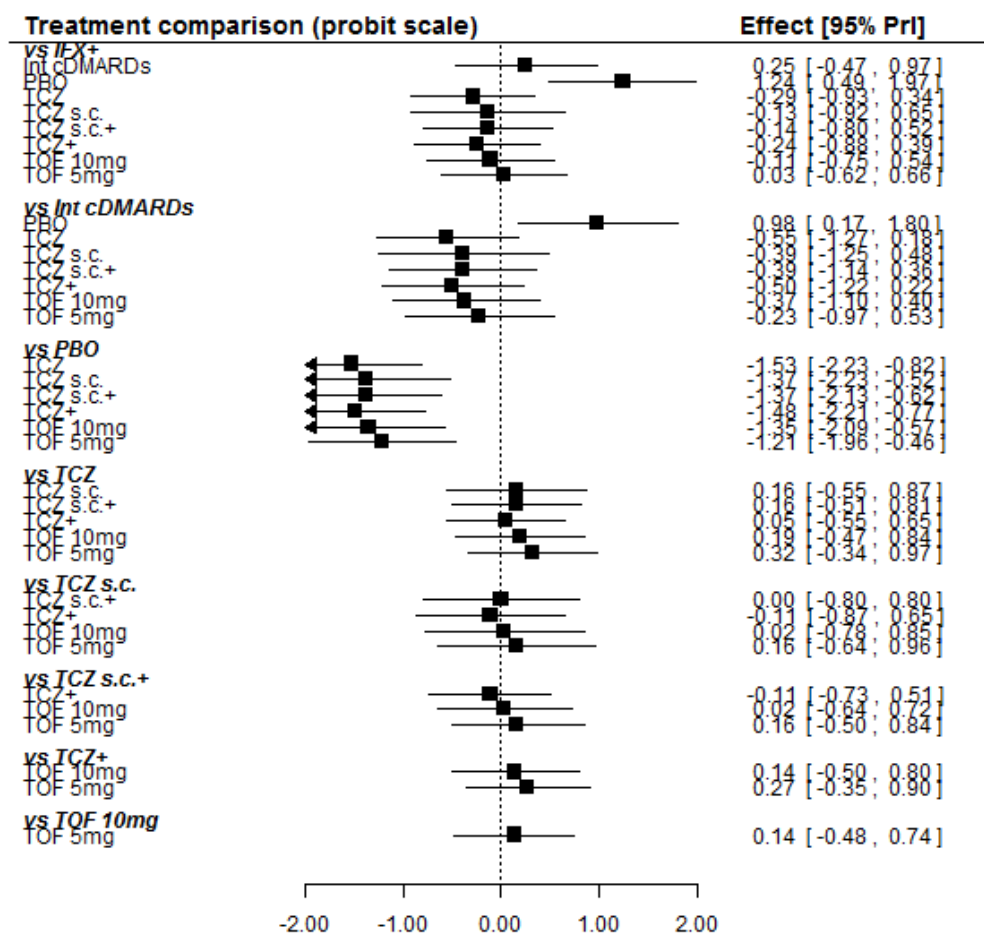
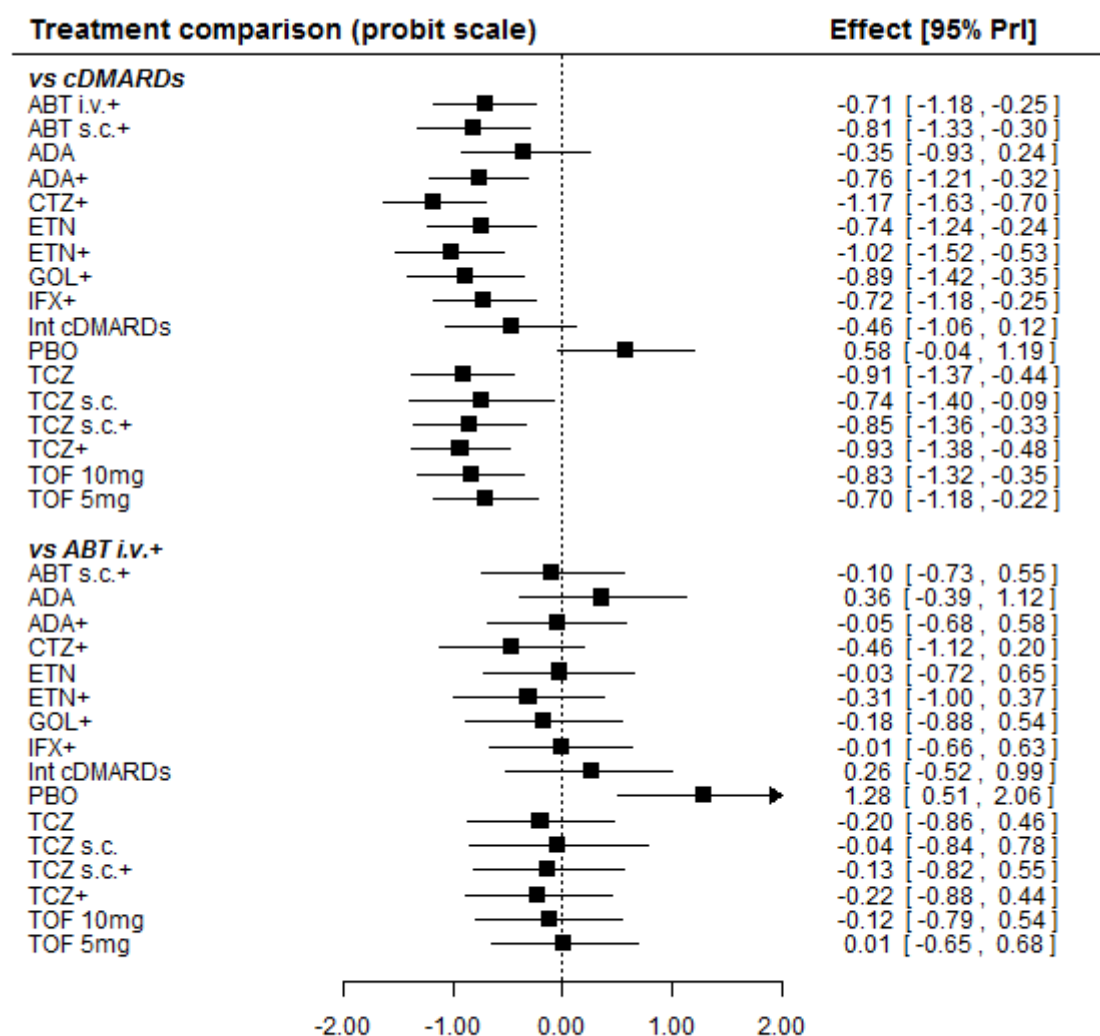
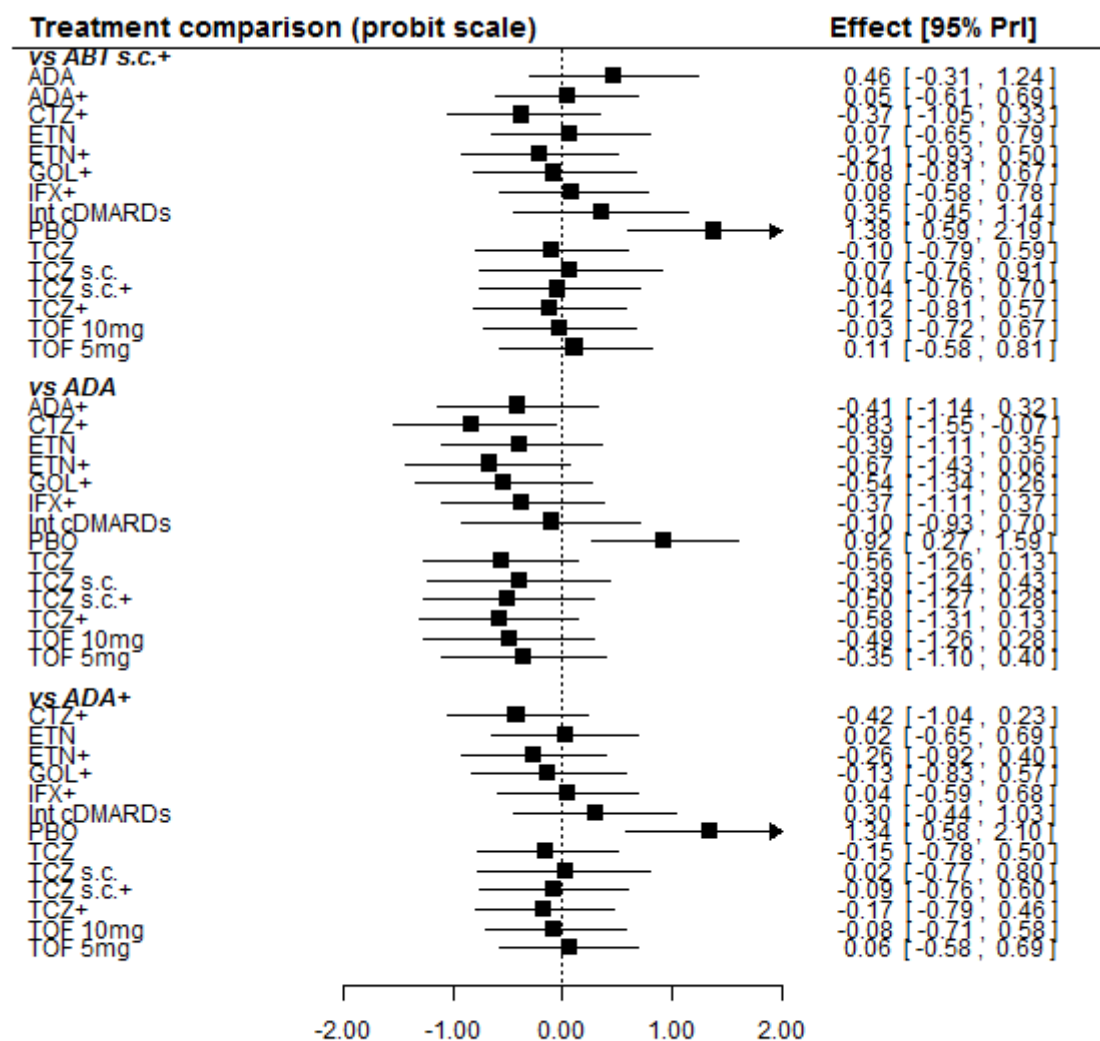


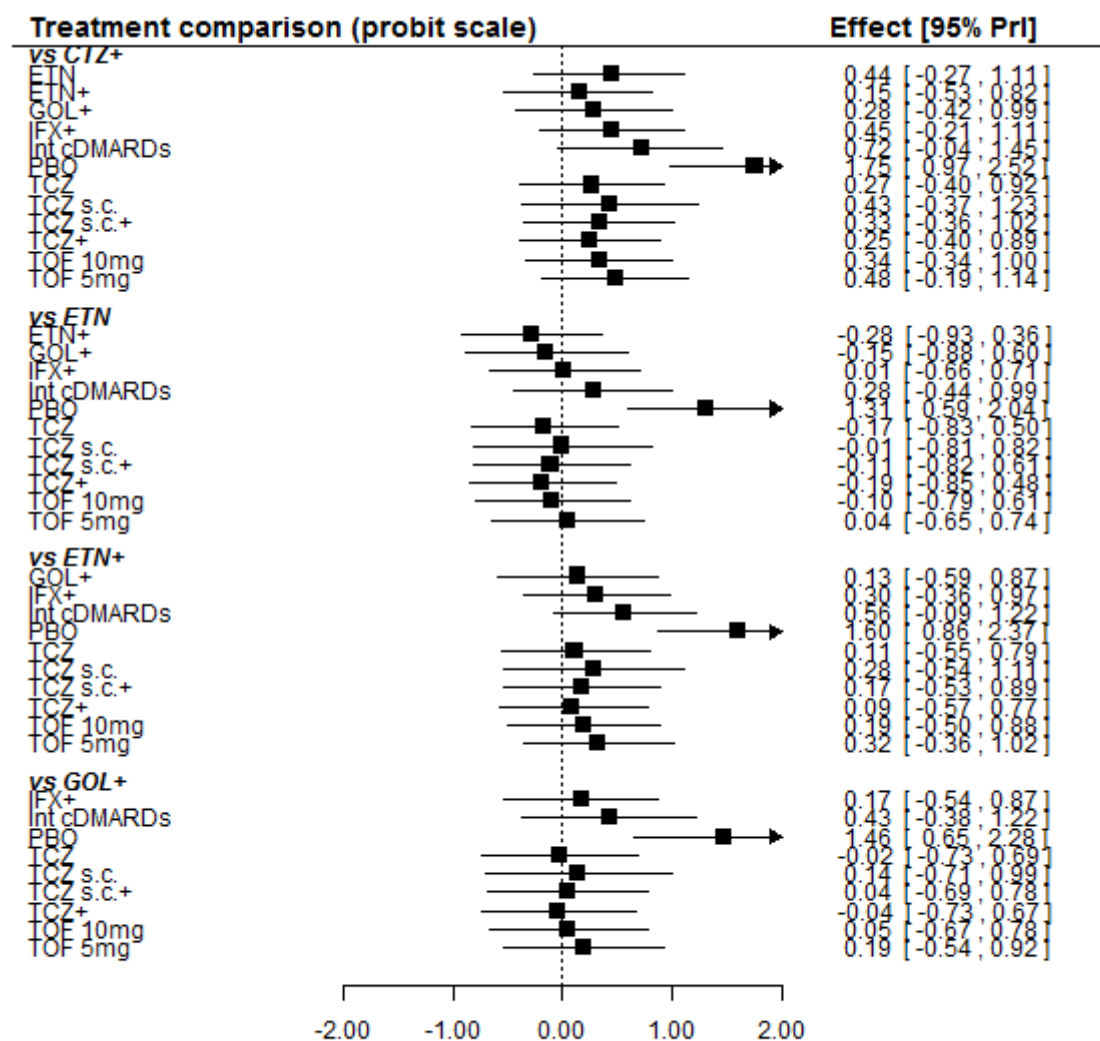
Tableau 7A. Réponses ACR : Probabilités – Patients ayant été traités par csDMARDs (MTX) + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % PrI]	ACR50 [95 % PrI]	ACR70 [95 % PrI]
csDMARDs	0,28 [0,25 - 0,32]	0,12 [0,10 - 0,15]	0,04 [0,03 - 0,05]
ABT i.v.+	0,55 [0,37 - 0,73]	0,32 [0,18 - 0,50]	0,14 [0,06 - 0,28]
ABT s.c.+	0,59 [0,40 - 0,77]	0,36 [0,19 - 0,56]	0,17 [0,07 - 0,32]
ADA	0,44 [0,24 - 0,67]	0,23 [0,09 - 0,44]	0,09 [0,03 - 0,23]
ADA+	0,57 [0,40 - 0,73]	0,34 [0,20 - 0,51]	0,16 [0,07 - 0,28]
CTZ+	0,73 [0,56 - 0,86]	0,50 [0,32 - 0,68]	0,28 [0,15 - 0,45]
ETN	0,57 [0,38 - 0,75]	0,34 [0,18 - 0,53]	0,16 [0,07 - 0,30]
ETN+	0,68 [0,48 - 0,83]	0,44 [0,26 - 0,64]	0,23 [0,11 - 0,40]
GOL+	0,63 [0,41 - 0,80]	0,39 [0,21 - 0,60]	0,19 [0,08 - 0,37]
IFX+	0,56 [0,38 - 0,73]	0,32 [0,18 - 0,50]	0,15 [0,07 - 0,28]
Int csDMARDs	0,46 [0,24 - 0,69]	0,24 [0,10 - 0,46]	0,10 [0,03 - 0,24]
PBO	0,14 [0,05 - 0,32]	0,05 [0,01 - 0,14]	0,01 [0,00 - 0,05]
TCZ	0,67 [0,49 - 0,82]	0,44 [0,26 - 0,62]	0,23 [0,11 - 0,39]
TCZ s.c.	0,61 [0,35 - 0,83]	0,37 [0,16 - 0,64]	0,18 [0,06 - 0,40]
TCZ s.c.+	0,61 [0,42 - 0,79]	0,38 [0,21 - 0,58]	0,18 [0,08 - 0,35]
TCZ+	0,65 [0,48 - 0,80]	0,42 [0,26 - 0,60]	0,21 [0,11 - 0,36]
TOF 10 mg	0,60 [0,41 - 0,77]	0,37 [0,20 - 0,55]	0,17 [0,08 - 0,32]
TOF 5 mg	0,55 [0,36 - 0,73]	0,32 [0,17 - 0,50]	0,14 [0,06 - 0,28]

Figure 8A. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + patients ayant été traités par des bDMARDs (y compris AMBITION) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield» (2)







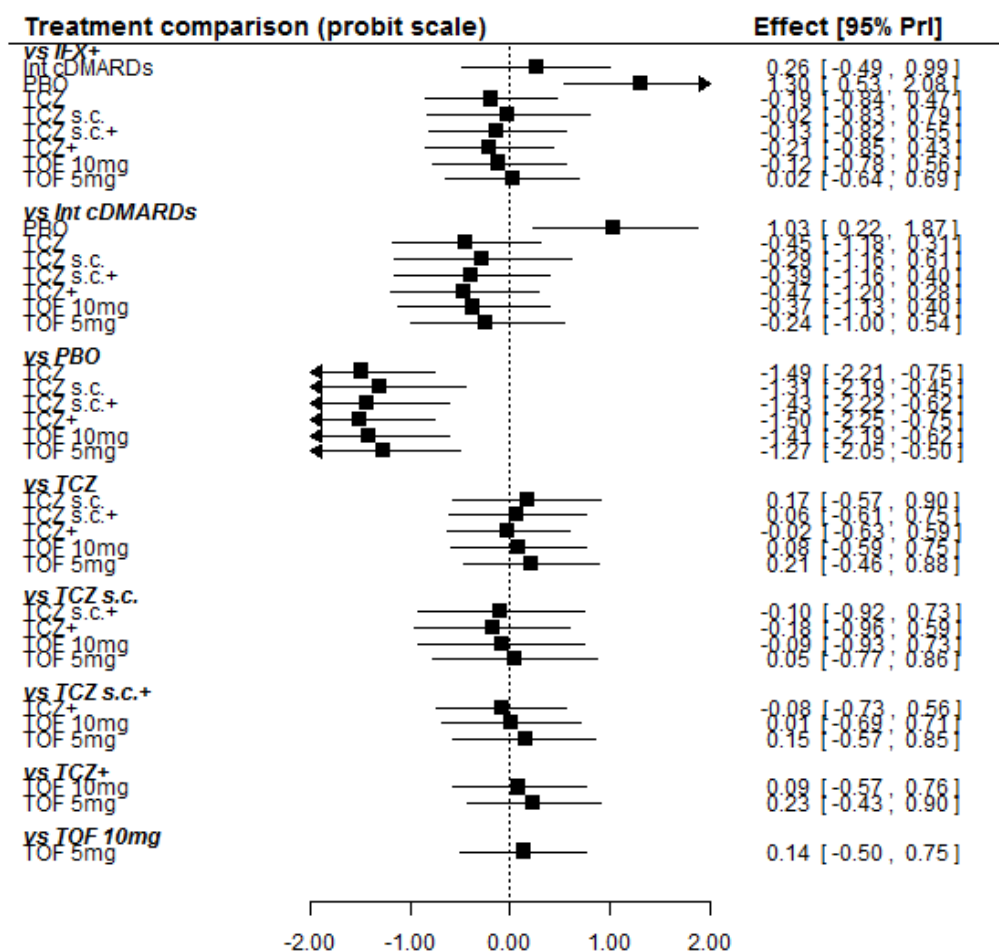
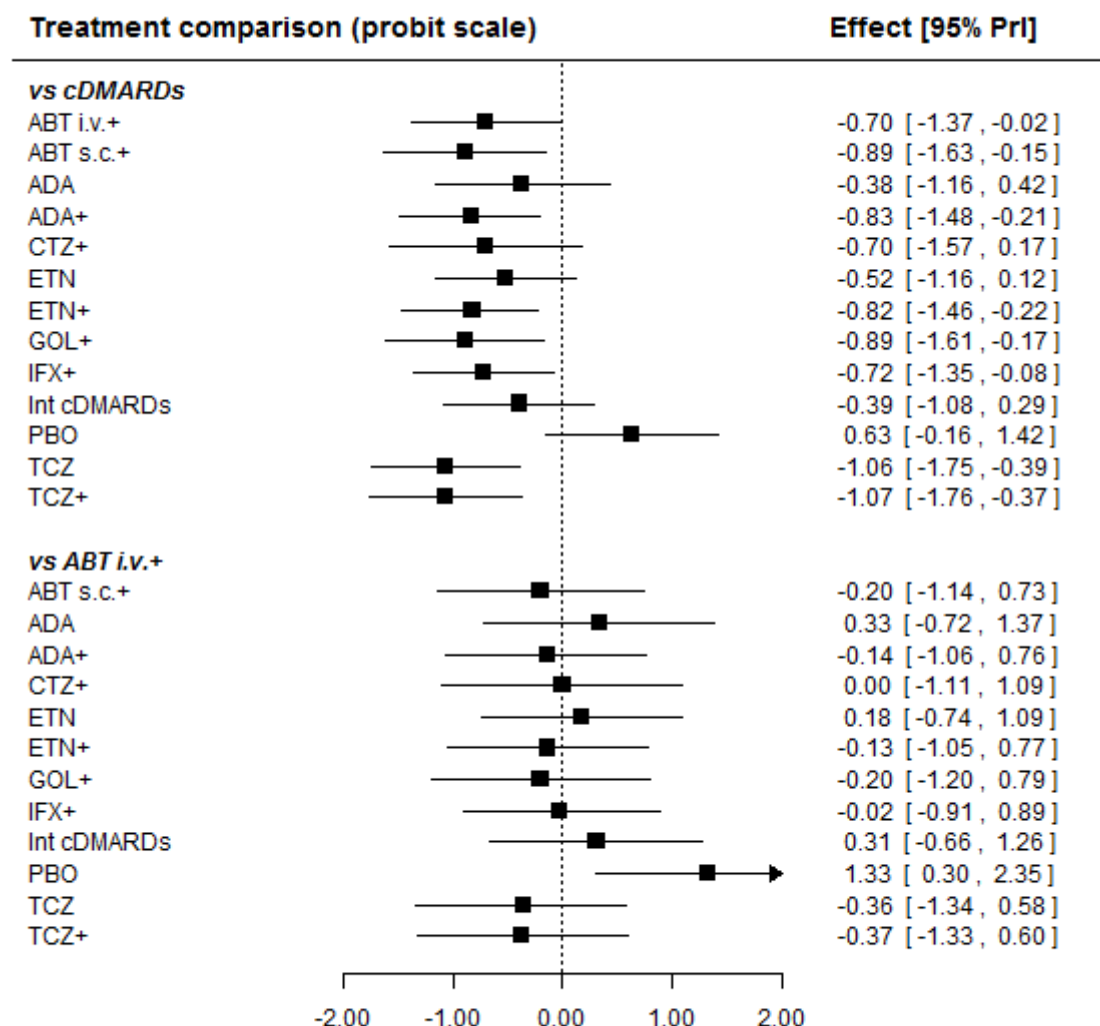


Tableau 8A. Réponses ACR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs (y compris AMBITION) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % PrI]	ACR50 [95 % PrI]	ACR70 [95 % PrI]
csDMARDs	0,28 [0,25 - 0,32]	0,12 [0,10 - 0,15]	0,04 [0,03 - 0,05]
ABT i.v.+	0,55 [0,37 - 0,73]	0,32 [0,18 - 0,50]	0,14 [0,06 - 0,28]
ABT s.c.+	0,59 [0,40 - 0,77]	0,36 [0,19 - 0,56]	0,17 [0,07 - 0,32]
ADA	0,44 [0,24 - 0,67]	0,23 [0,09 - 0,44]	0,09 [0,03 - 0,23]
ADA+	0,57 [0,40 - 0,73]	0,34 [0,20 - 0,51]	0,16 [0,07 - 0,28]
CTZ+	0,73 [0,56 - 0,86]	0,50 [0,32 - 0,68]	0,28 [0,15 - 0,45]
ETN	0,57 [0,38 - 0,75]	0,34 [0,18 - 0,53]	0,16 [0,07 - 0,30]
ETN+	0,68 [0,48 - 0,83]	0,44 [0,26 - 0,64]	0,23 [0,11 - 0,40]
GOL+	0,63 [0,41 - 0,80]	0,39 [0,21 - 0,60]	0,19 [0,08 - 0,37]
IFX+	0,56 [0,38 - 0,73]	0,32 [0,18 - 0,50]	0,15 [0,07 - 0,28]
Int csDMARDs	0,46 [0,24 - 0,69]	0,24 [0,10 - 0,46]	0,10 [0,03 - 0,24]
PBO	0,14 [0,05 - 0,32]	0,05 [0,01 - 0,14]	0,01 [0,00 - 0,05]
TCZ	0,67 [0,49 - 0,82]	0,44 [0,26 - 0,62]	0,23 [0,11 - 0,39]
TCZ s.c.	0,61 [0,35 - 0,83]	0,37 [0,16 - 0,64]	0,18 [0,06 - 0,40]
TCZ s.c.+	0,61 [0,42 - 0,79]	0,38 [0,21 - 0,58]	0,18 [0,08 - 0,35]
TCZ+	0,65 [0,48 - 0,80]	0,42 [0,26 - 0,60]	0,21 [0,11 - 0,36]
TOF 10 mg	0,60 [0,41 - 0,77]	0,37 [0,20 - 0,55]	0,17 [0,08 - 0,32]
TOF 5 mg	0,55 [0,36 - 0,73]	0,32 [0,17 - 0,50]	0,14 [0,06 - 0,28]

Figure 9A. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



Treatment comparison (probit scale)

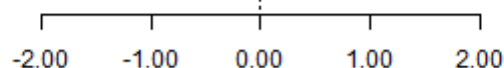
Effect [95% PrI]

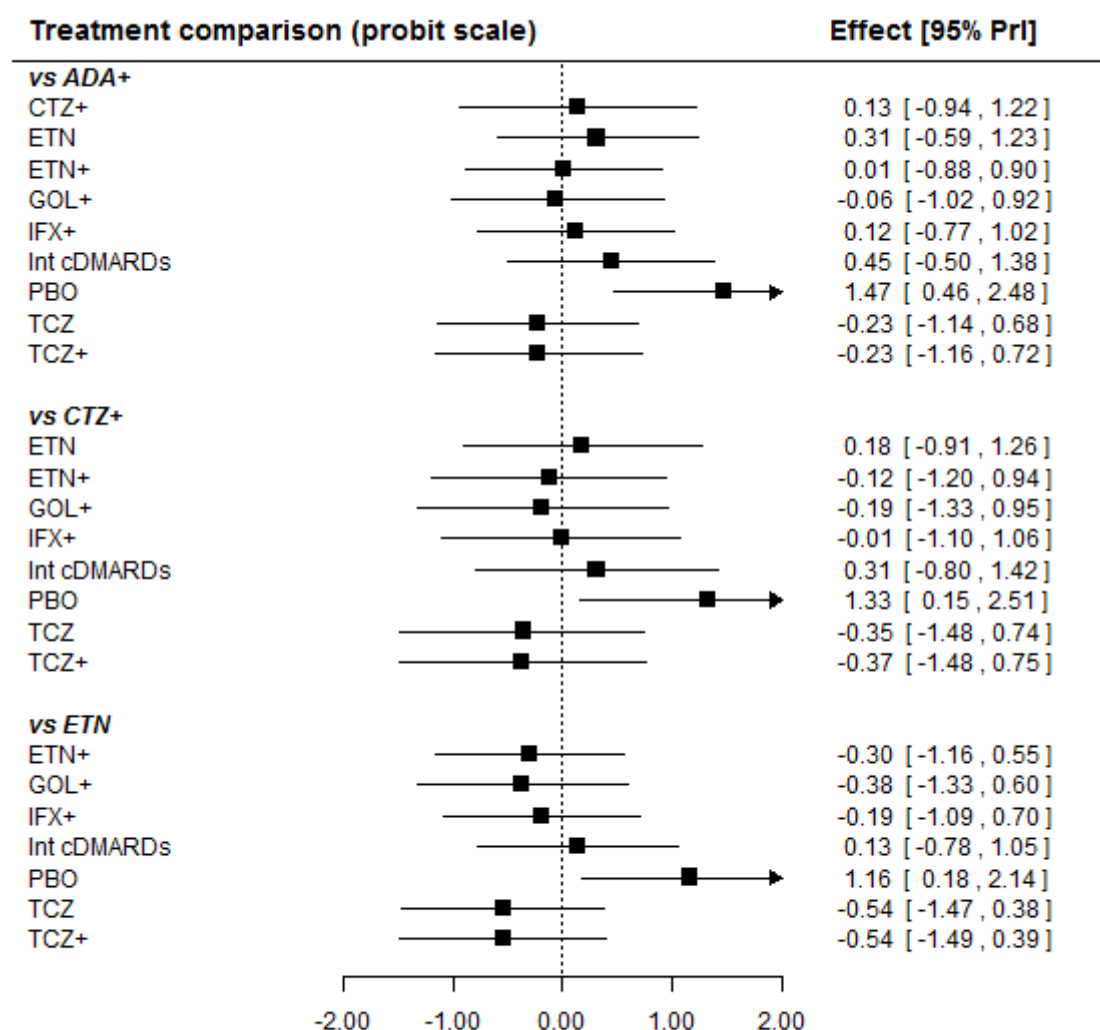
vs ABT s.c.+

ADA	0.52 [-0.57, 1.62]
ADA+	0.06 [-0.87, 0.97]
CTZ+	0.19 [-0.97, 1.35]
ETN	0.37 [-0.63, 1.35]
ETN+	0.08 [-0.92, 1.03]
GOL+	0.00 [-1.03, 1.02]
IFX+	0.18 [-0.78, 1.13]
Int cDMARDs	0.51 [-0.50, 1.51]
PBO	1.52 [0.44, 2.62]
TCZ	-0.17 [-1.17, 0.84]
TCZ+	-0.18 [-1.19, 0.84]

vs ADA

ADA+	-0.46 [-1.49, 0.53]
CTZ+	-0.33 [-1.52, 0.85]
ETN	-0.15 [-1.15, 0.83]
ETN+	-0.45 [-1.46, 0.55]
GOL+	-0.52 [-1.59, 0.54]
IFX+	-0.34 [-1.36, 0.67]
Int cDMARDs	-0.01 [-1.07, 1.01]
PBO	1.01 [0.09, 1.91]
TCZ	-0.69 [-1.65, 0.24]
TCZ+	-0.69 [-1.71, 0.29]





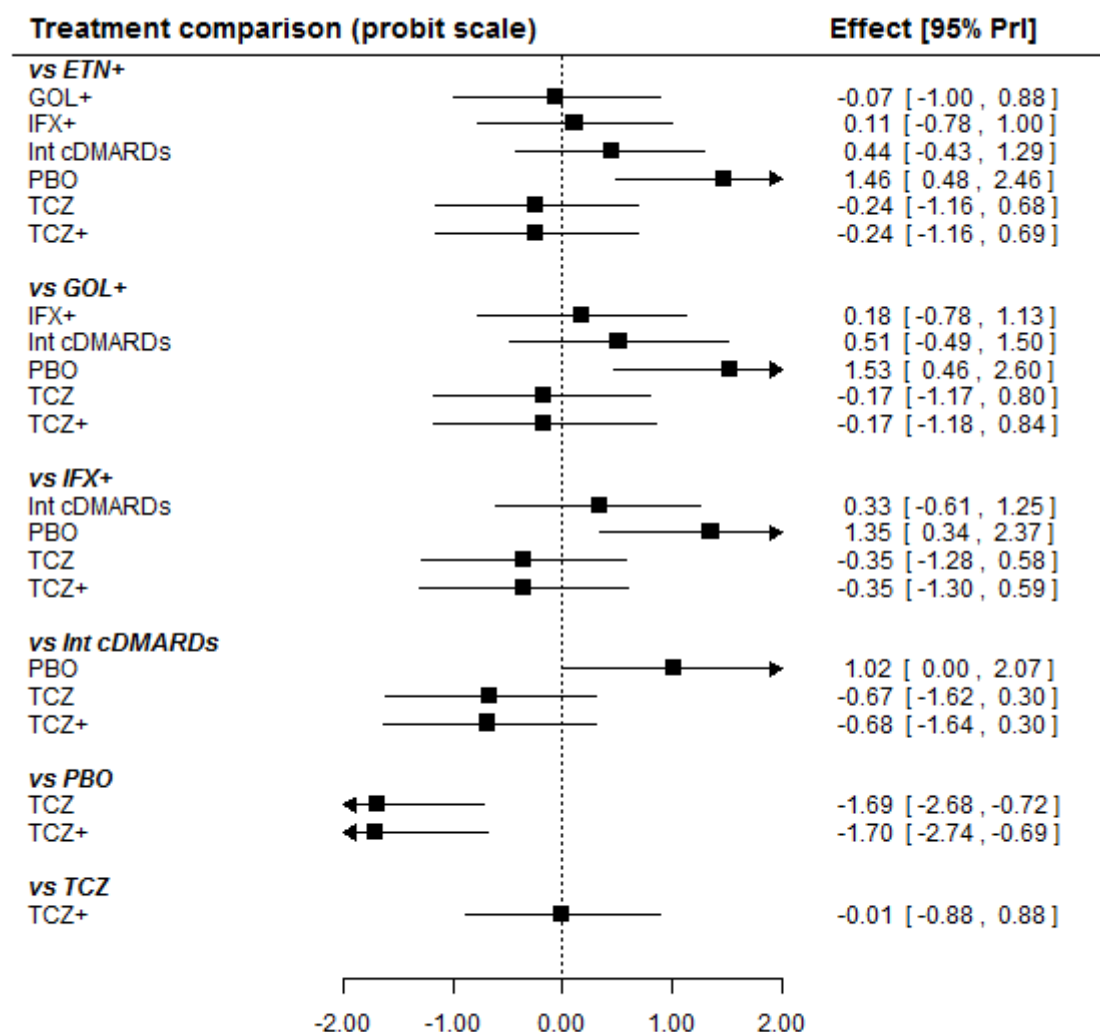
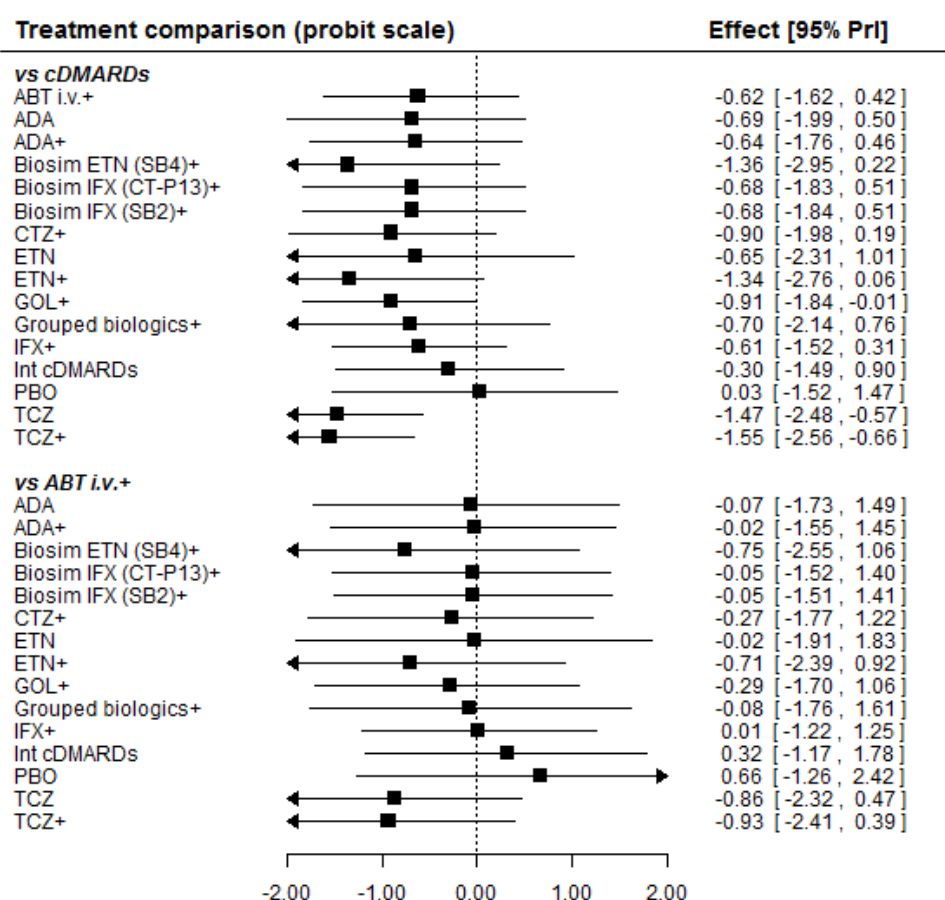
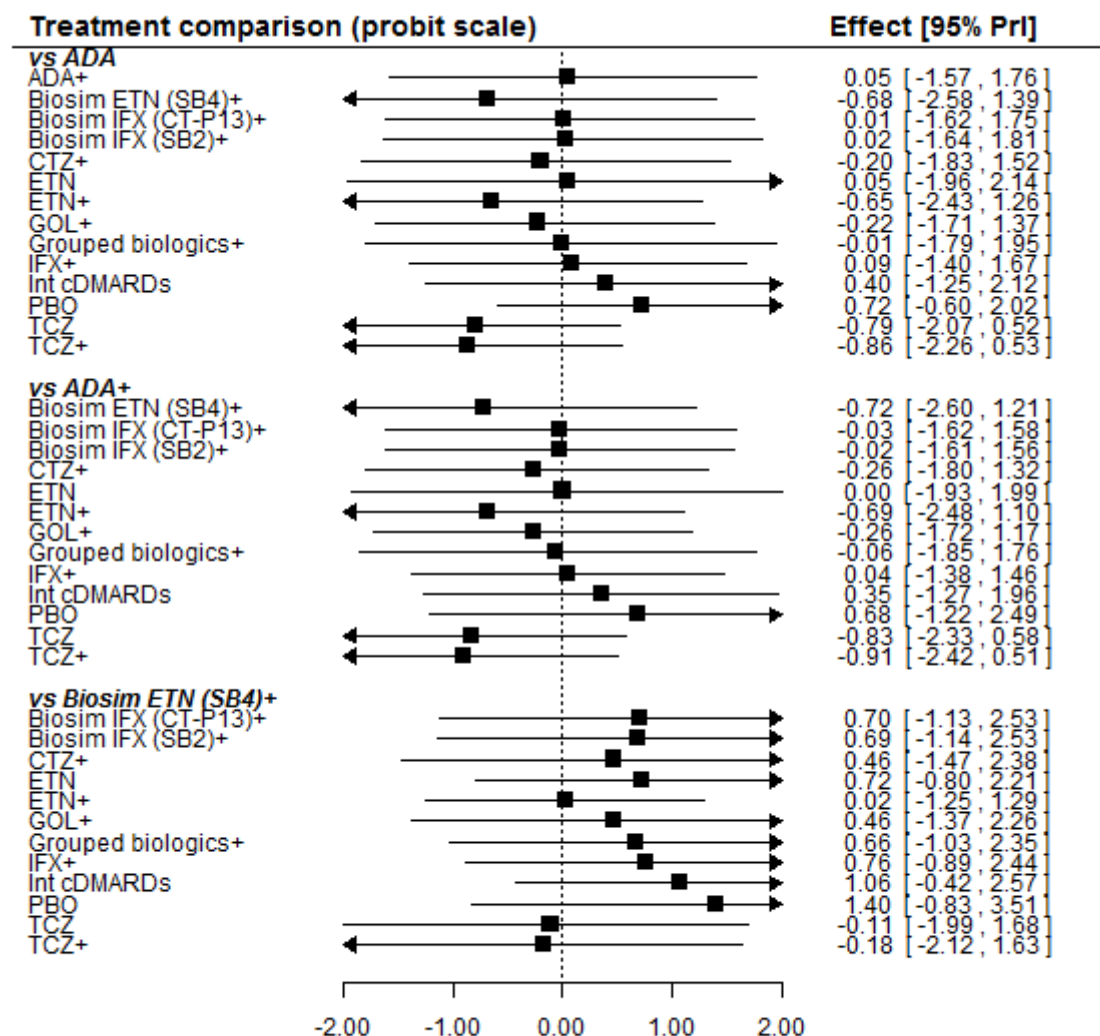


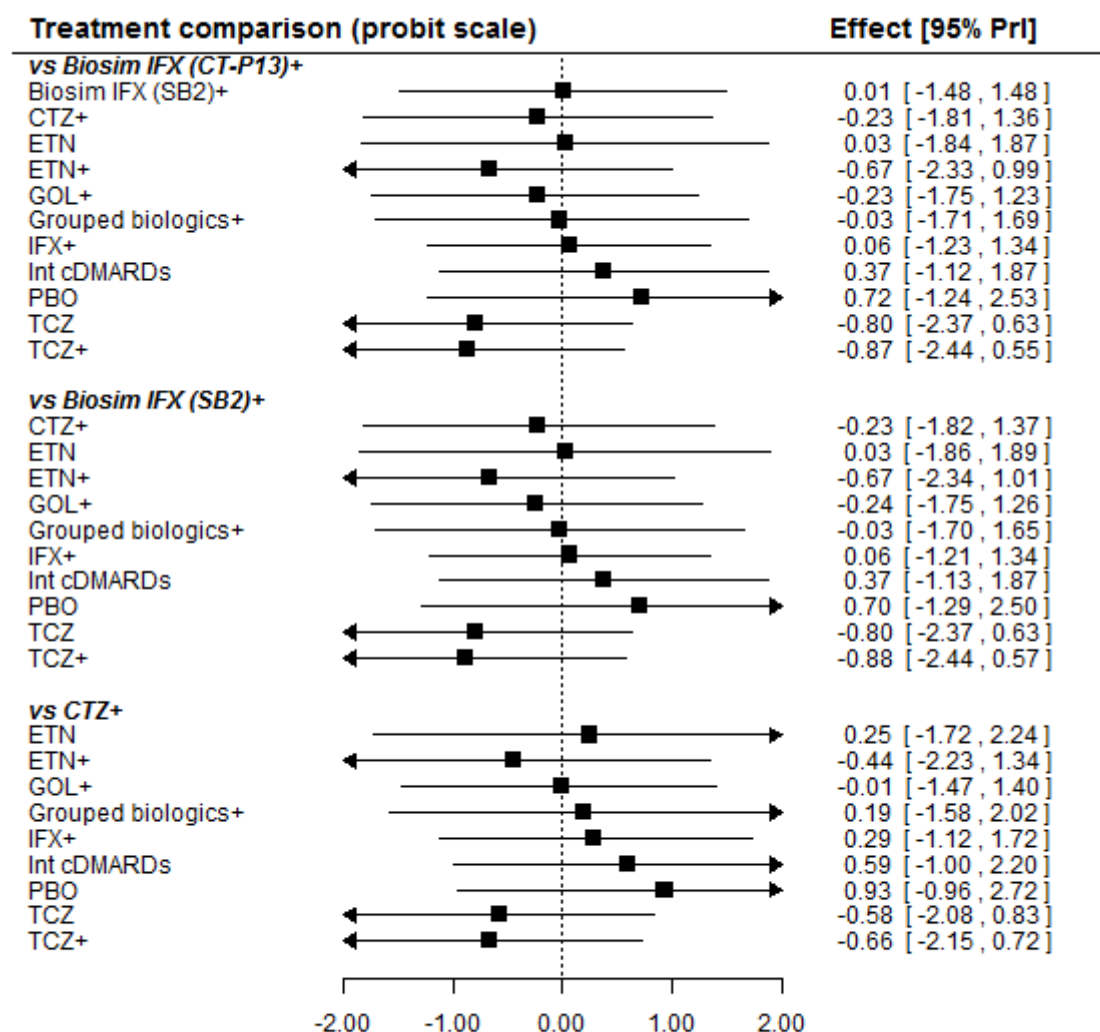
Tableau 9A. Réponses ACR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + proportion de patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % PrI]	ACR50 [95 % PrI]	ACR70 [95 % PrI]
csDMARDs	0,33 [0,27 - 0,40]	0,14 [0,11 - 0,19]	0,05 [0,03 - 0,07]
ABT i.v.+	0,60 [0,33 - 0,83]	0,36 [0,14 - 0,62]	0,17 [0,05 - 0,39]
ABT s.c.+	0,68 [0,38 - 0,89]	0,43 [0,17 - 0,72]	0,22 [0,06 - 0,49]
ADA	0,48 [0,19 - 0,77]	0,24 [0,07 - 0,54]	0,10 [0,02 - 0,31]
ADA+	0,66 [0,40 - 0,86]	0,41 [0,19 - 0,66]	0,20 [0,07 - 0,43]
CTZ+	0,61 [0,27 - 0,88]	0,36 [0,10 - 0,70]	0,17 [0,03 - 0,47]
ETN	0,53 [0,28 - 0,77]	0,29 [0,11 - 0,55]	0,13 [0,04 - 0,32]
ETN+	0,65 [0,40 - 0,85]	0,40 [0,19 - 0,66]	0,20 [0,07 - 0,42]
GOL+	0,68 [0,39 - 0,89]	0,43 [0,18 - 0,72]	0,22 [0,06 - 0,49]
IFX+	0,61 [0,35 - 0,83]	0,36 [0,16 - 0,62]	0,17 [0,05 - 0,39]
Int csDMARDs	0,48 [0,23 - 0,75]	0,25 [0,08 - 0,51]	0,10 [0,02 - 0,29]
PBO	0,14 [0,03 - 0,40]	0,04 [0,01 - 0,19]	0,01 [0,00 - 0,07]
TCZ	0,74 [0,47 - 0,91]	0,50 [0,24 - 0,76]	0,27 [0,10 - 0,54]
TCZ+	0,74 [0,47 - 0,91]	0,50 [0,24 - 0,76]	0,27 [0,09 - 0,55]

Figure 10A. Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)







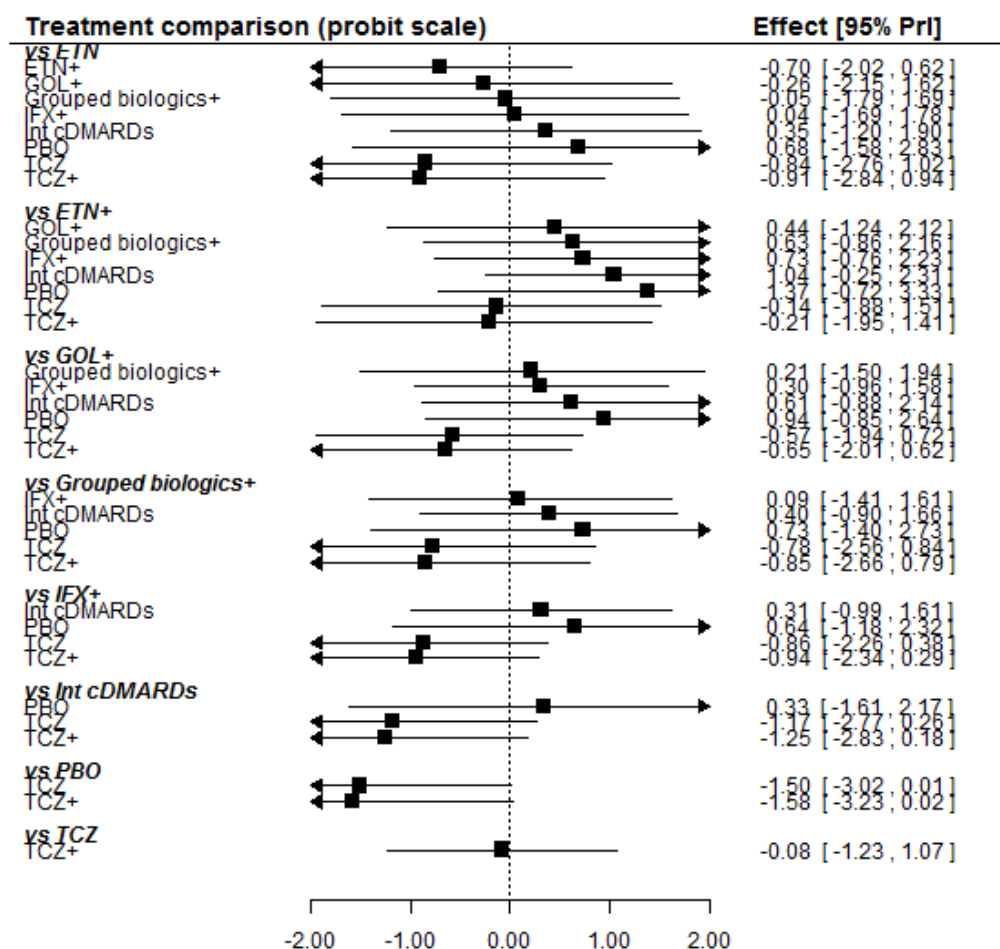
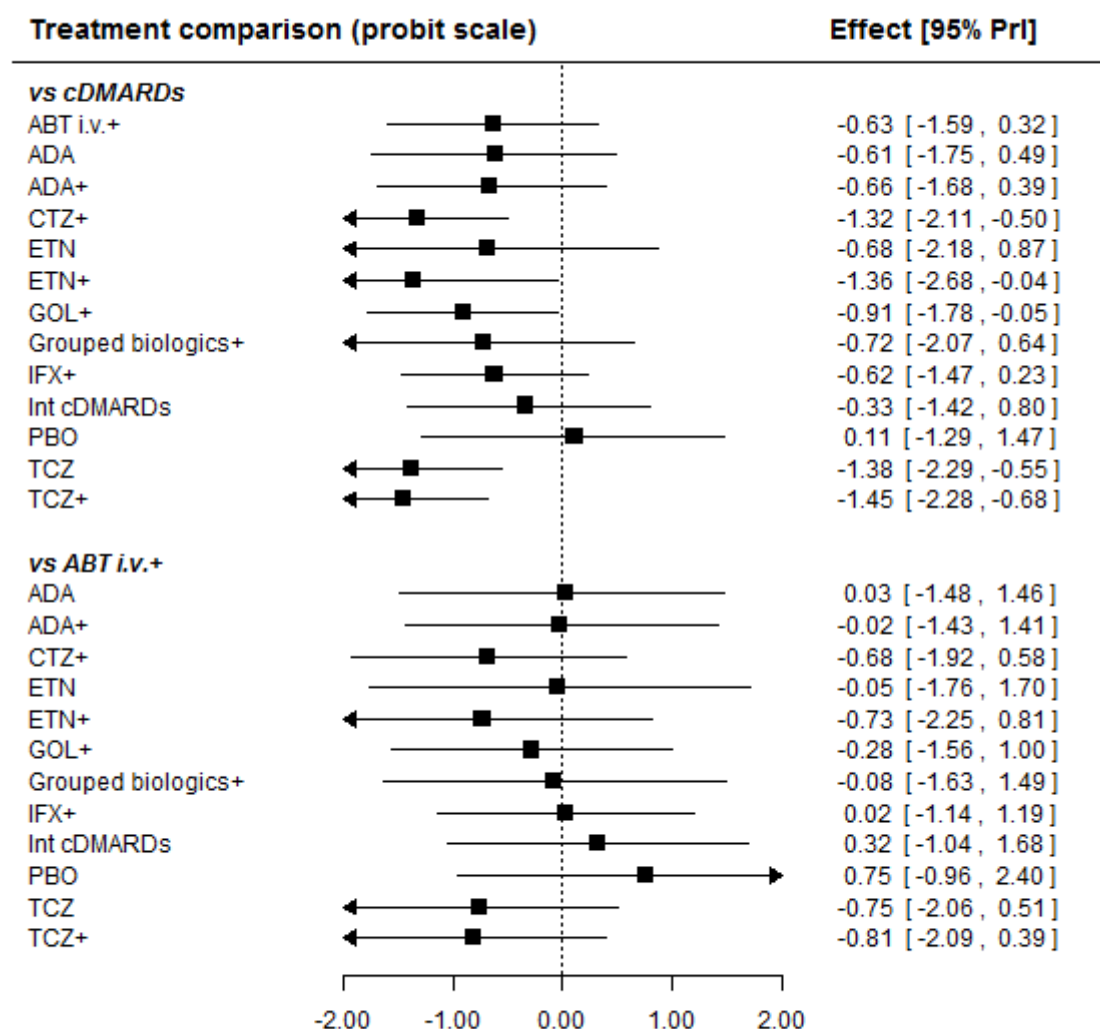
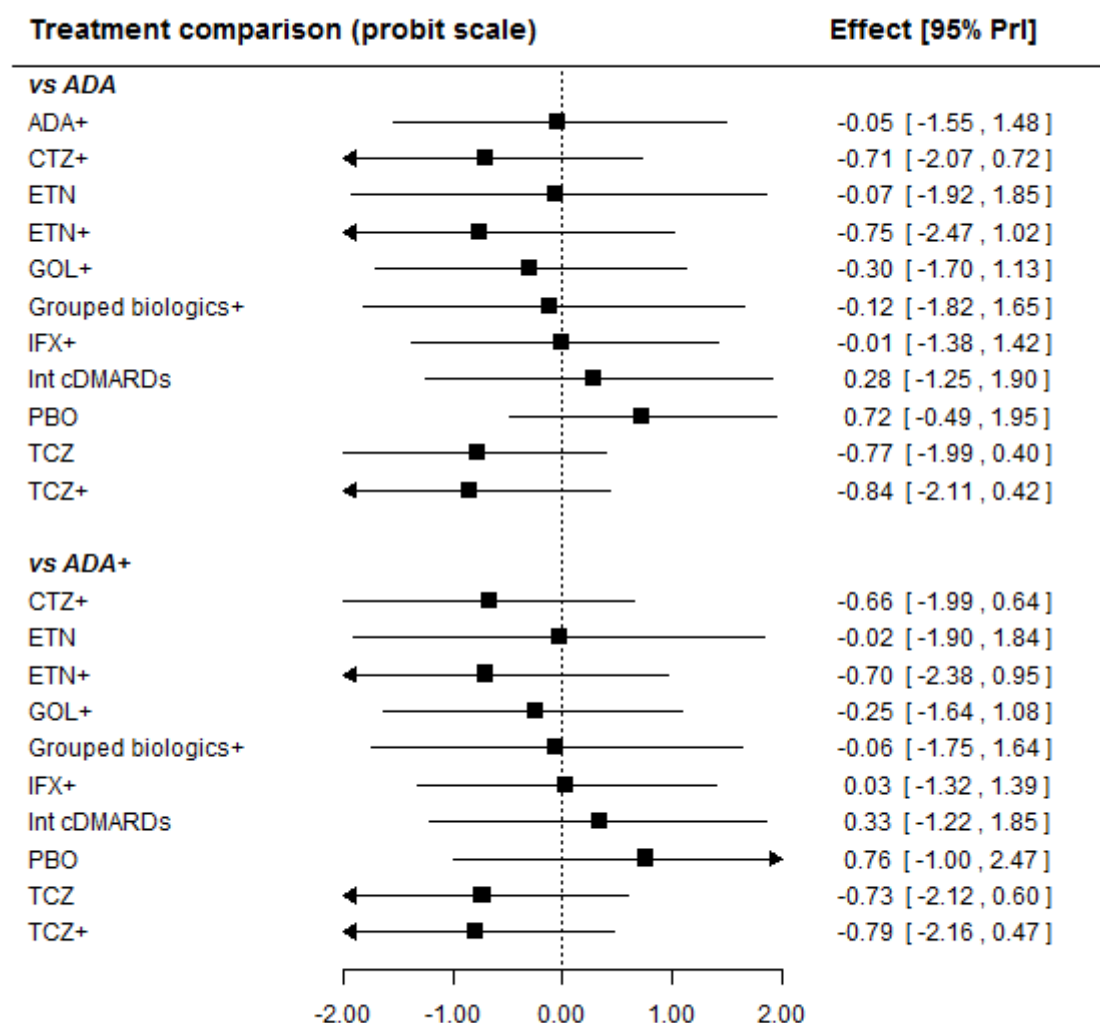


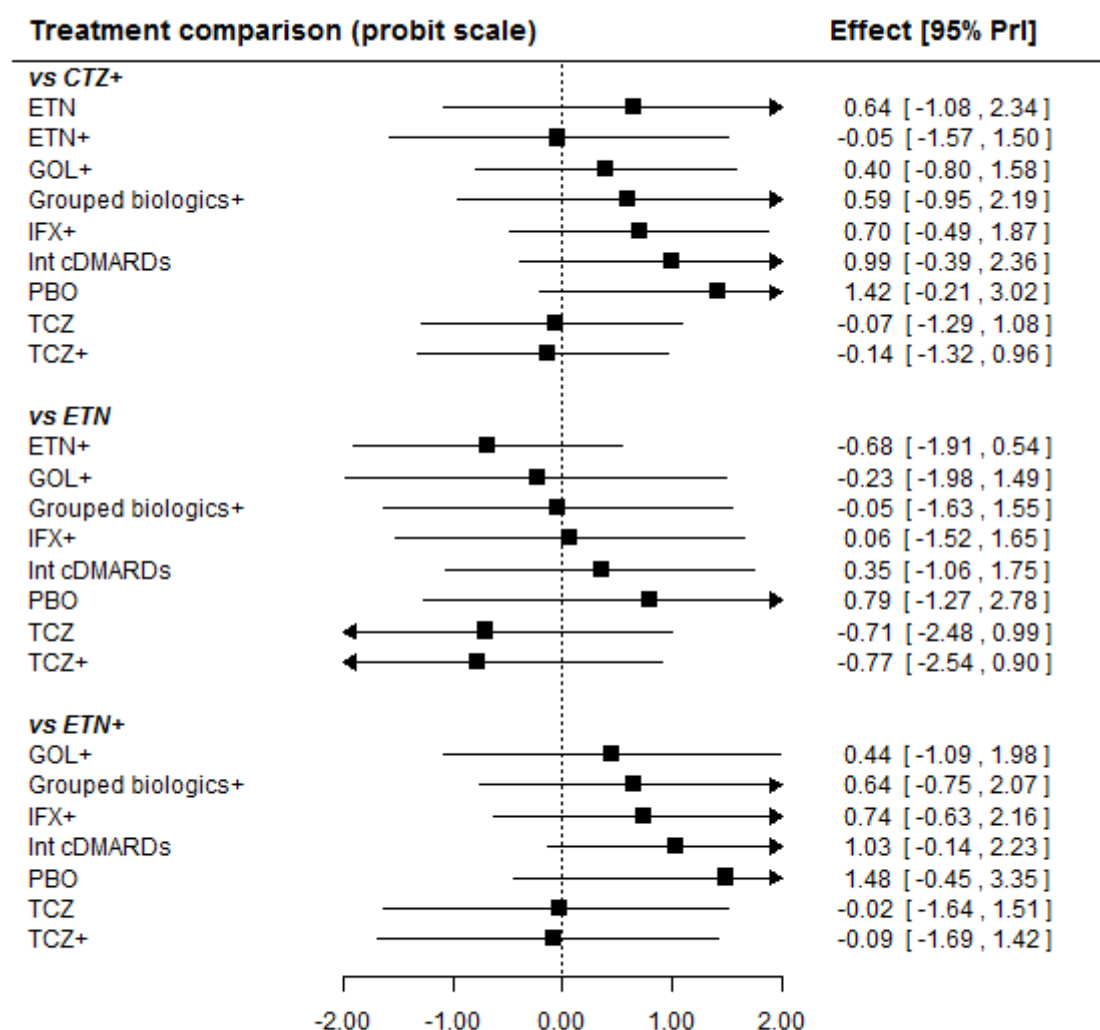
Tableau 10A. Réponses EULAR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	Au moins modérée [95 % PrI]	Au moins bonne [95 % PrI]
csDMARDs	0,45 [0,38 - 0,52]	0,09 [0,06 - 0,14]
ABT i.v.+	0,69 [0,29 - 0,94]	0,24 [0,04 - 0,63]
ADA	0,72 [0,26 - 0,97]	0,27 [0,03 - 0,75]
ADA+	0,70 [0,28 - 0,95]	0,25 [0,04 - 0,67]
Biosim ETN [SB4]+	0,89 [0,36 - 1,00]	0,52 [0,06 - 0,95]
Biosim IFX [CT-P13]+	0,71 [0,26 - 0,96]	0,26 [0,03 - 0,70]
Biosim IFX [SB2]+	0,71 [0,26 - 0,96]	0,26 [0,03 - 0,70]
CTZ+	0,78 [0,37 - 0,97]	0,34 [0,06 - 0,75]
ETN	0,70 [0,12 - 0,99]	0,25 [0,01 - 0,84]
ETN+	0,89 [0,42 - 1,00]	0,51 [0,08 - 0,93]
GOL+	0,78 [0,45 - 0,96]	0,34 [0,09 - 0,71]
Grouped biologics+	0,72 [0,19 - 0,98]	0,27 [0,02 - 0,79]
IFX+	0,69 [0,33 - 0,92]	0,24 [0,05 - 0,58]
Int csDMARDs	0,57 [0,15 - 0,92]	0,15 [0,01 - 0,57]
PBO	0,44 [0,05 - 0,92]	0,09 [0,00 - 0,59]
TCZ	0,91 [0,67 - 0,99]	0,56 [0,22 - 0,88]
TCZ+	0,92 [0,70 - 0,99]	0,59 [0,25 - 0,90]

Figure 11. Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)







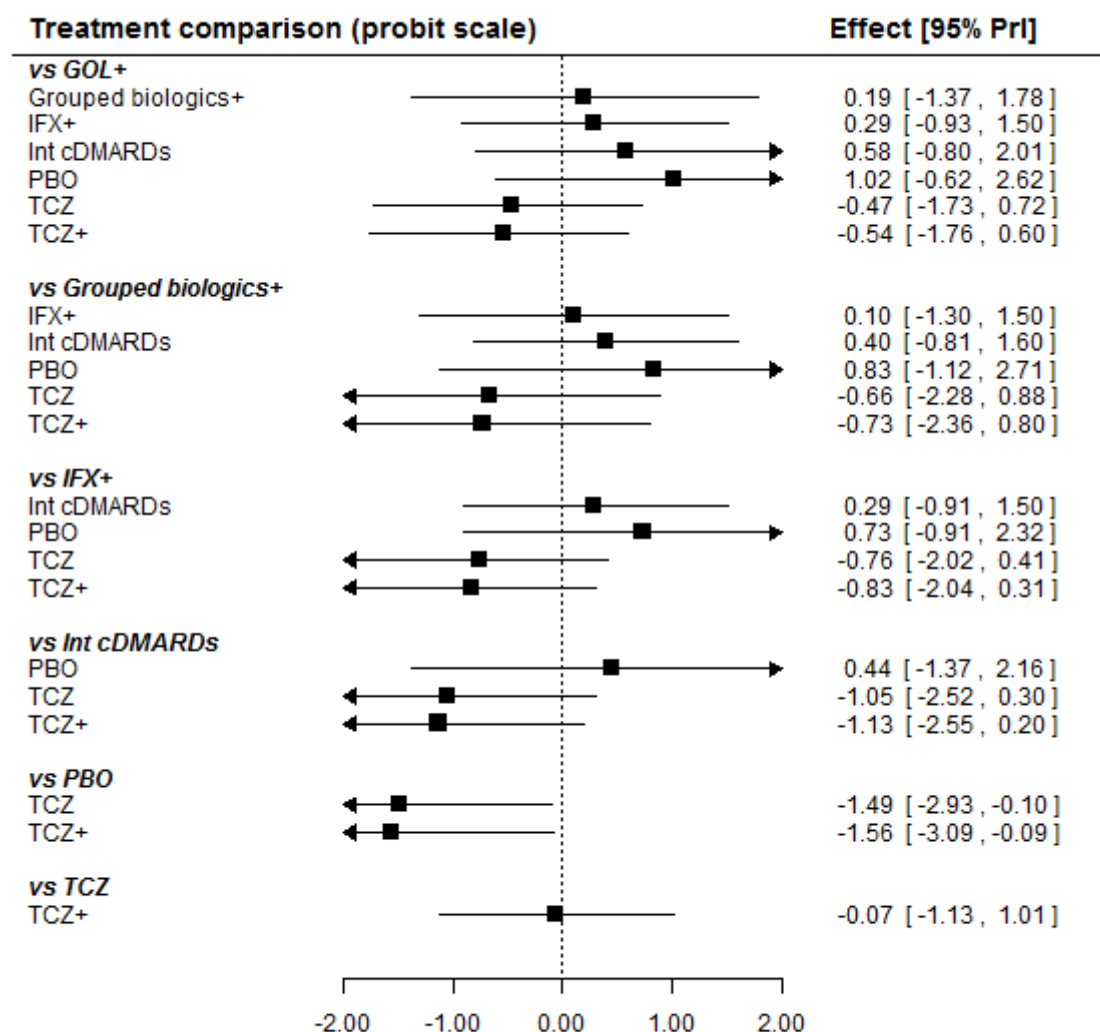


Tableau 11A. Réponses EULAR : Probabilités – Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX) + proportion de patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	Au moins modérée [95 % PrI]	Au moins bonne [95 % PrI]
csDMARDs	0,41 [0,34 - 0,48]	0,10 [0,06 - 0,14]
ABT i.v.+	0,66 [0,29 - 0,92]	0,25 [0,05 - 0,62]
ADA	0,65 [0,23 - 0,94]	0,24 [0,03 - 0,68]
ADA+	0,67 [0,26 - 0,93]	0,26 [0,04 - 0,66]
CTZ+	0,86 [0,60 - 0,97]	0,50 [0,20 - 0,79]
ETN	0,67 [0,13 - 0,98]	0,26 [0,01 - 0,82]
ETN+	0,87 [0,43 - 0,99]	0,52 [0,10 - 0,92]
GOL+	0,75 [0,43 - 0,94]	0,35 [0,10 - 0,68]
Grouped biologics+	0,69 [0,19 - 0,97]	0,28 [0,03 - 0,78]
IFX+	0,65 [0,32 - 0,90]	0,25 [0,06 - 0,57]
Int csDMARDs	0,54 [0,15 - 0,89]	0,16 [0,02 - 0,55]
PBO	0,37 [0,04 - 0,86]	0,08 [0,00 - 0,50]
TCZ	0,88 [0,62 - 0,98]	0,53 [0,22 - 0,84]
TCZ+	0,89 [0,67 - 0,98]	0,56 [0,26 - 0,84]

Annexe A3.9. Probabilités de classement des interventions

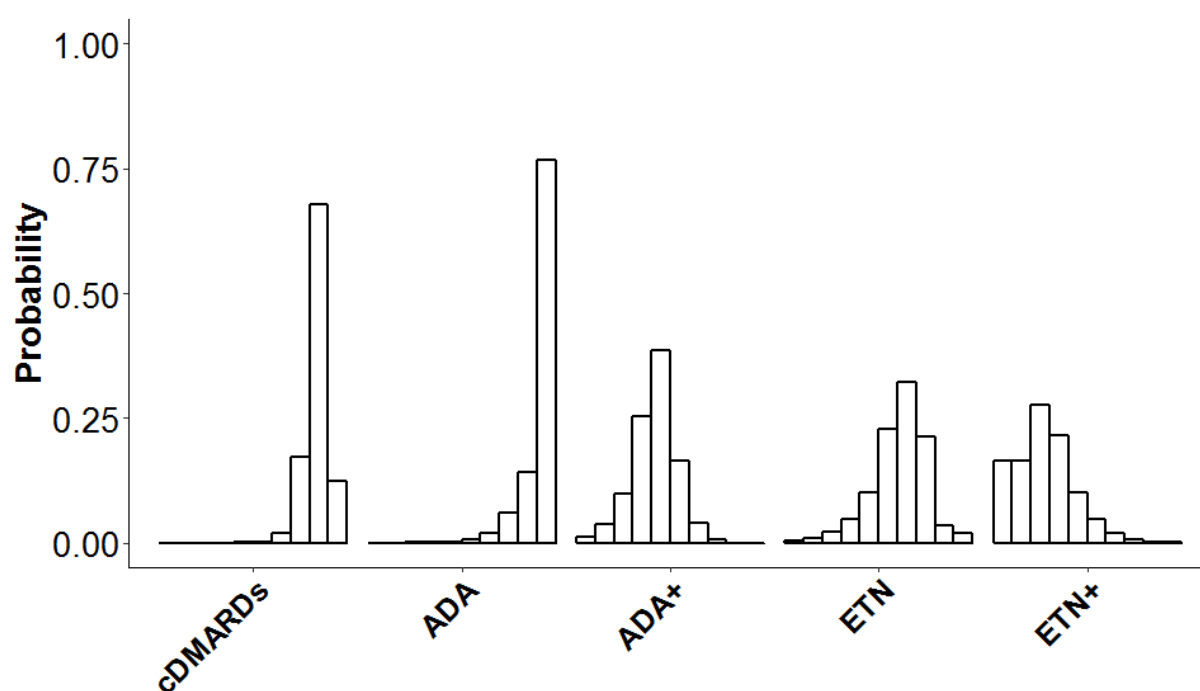
Les probabilités de classement des traitements ont été évaluées en calculant la proportion du nombre des itérations de la chaîne de Markov associé au rang de chaque intervention.

Un exemple de classement des traitements est le suivant : dans la méta-analyse relative à la réponse ACR et portant sur les patients qui n'avaient pas été traités par des csDMARDs (MTX), il y avait une probabilité égale à zéro pour que les csDMARDs aient constitué le premier, deuxième, troisième, quatrième, cinquième ou sixième traitement le plus efficace, une probabilité de 2 % d'être le septième traitement le plus efficace, une probabilité de 17 % d'être le huitième traitement le plus efficace, une probabilité de 68 % d'être le neuvième traitement le plus efficace, et une probabilité de 12 % d'être le dixième traitement le plus efficace.

1. Analyses principales

1.1. Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 1A. Réponses ACR – Probabilités de classement des traitements – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



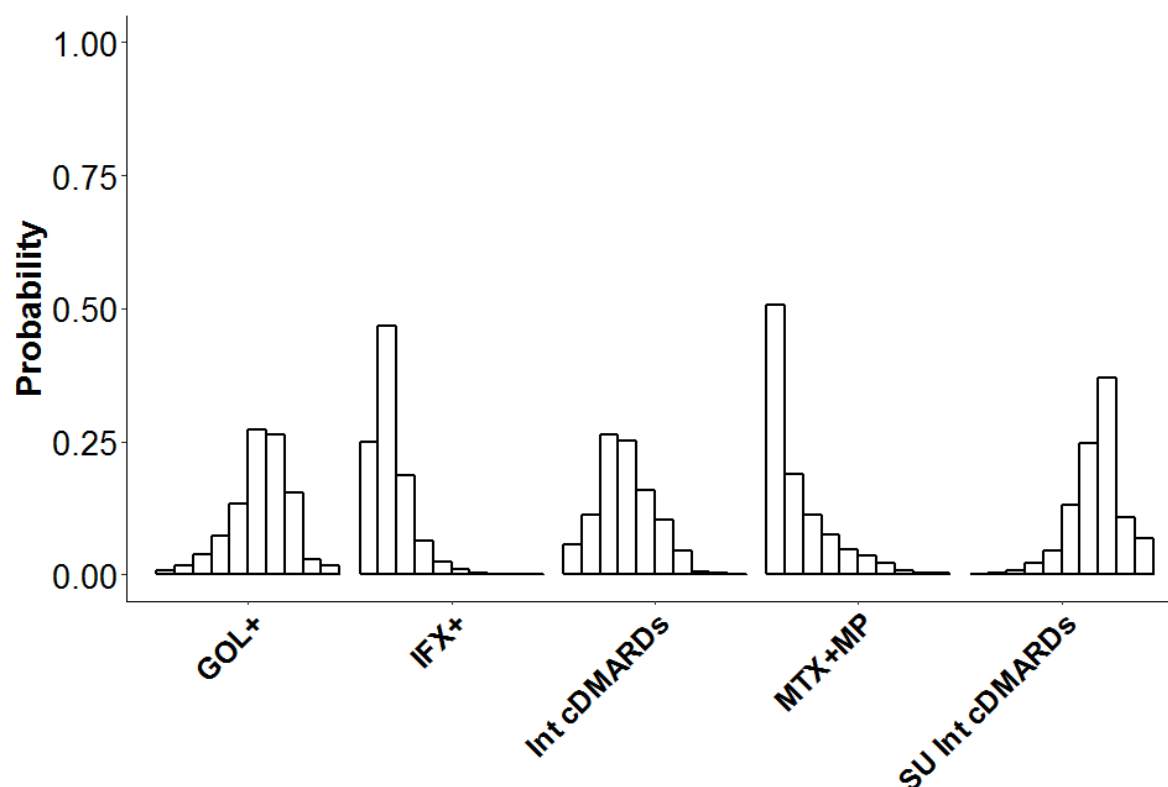
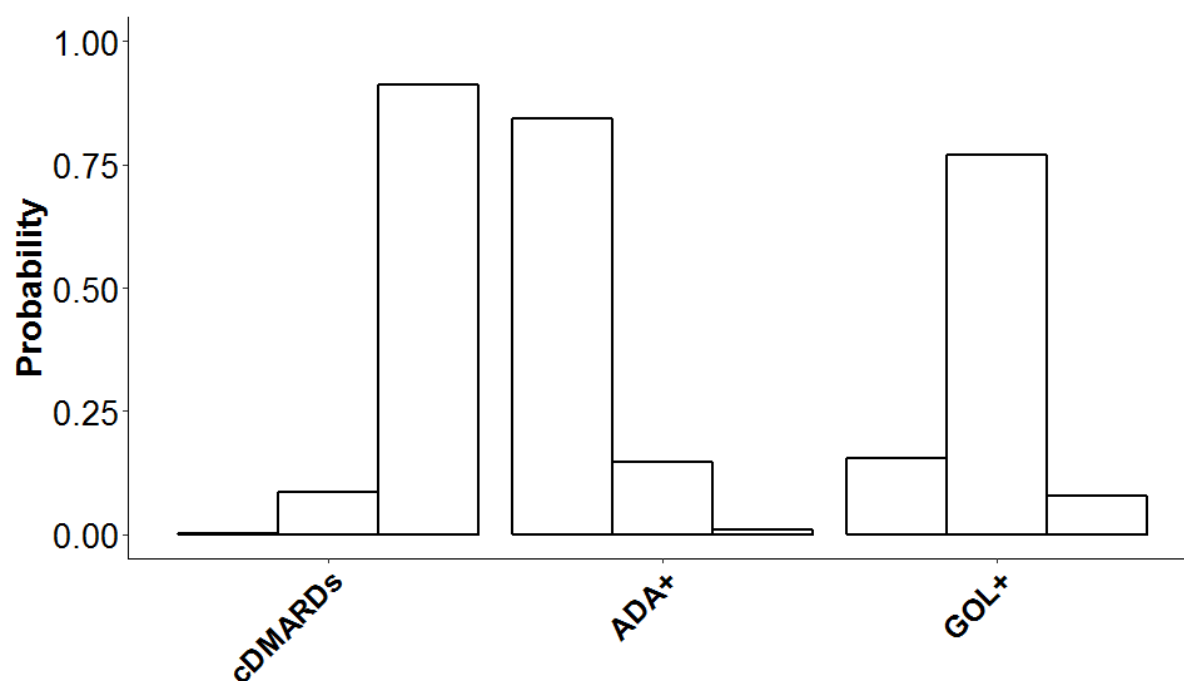
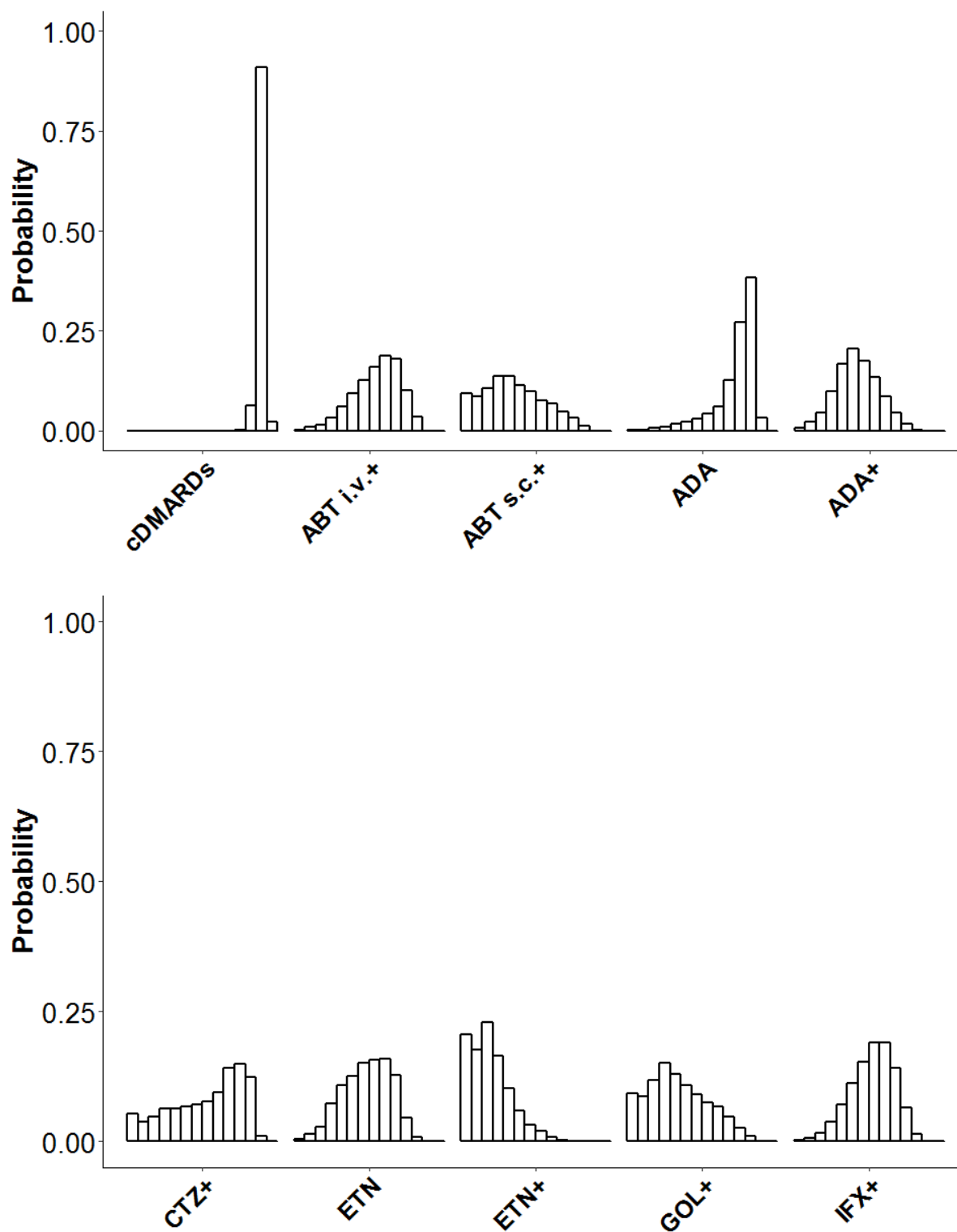


Figure 2A. Réponses EULAR – Probabilités de classement des traitements – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



1.2. Patients ayant été traités par des csDMARDs

Figure 3A. Réponses ACR – Probabilités de classement des traitements – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



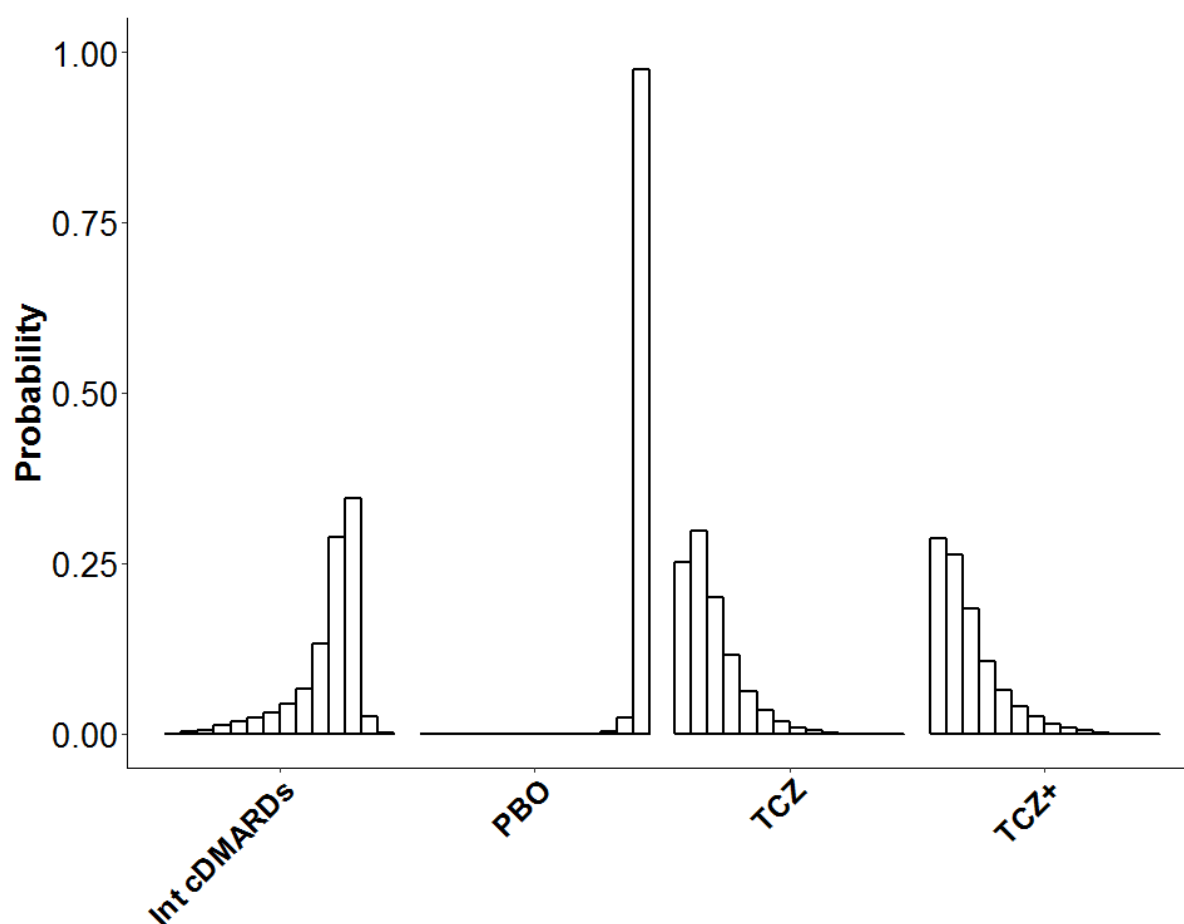
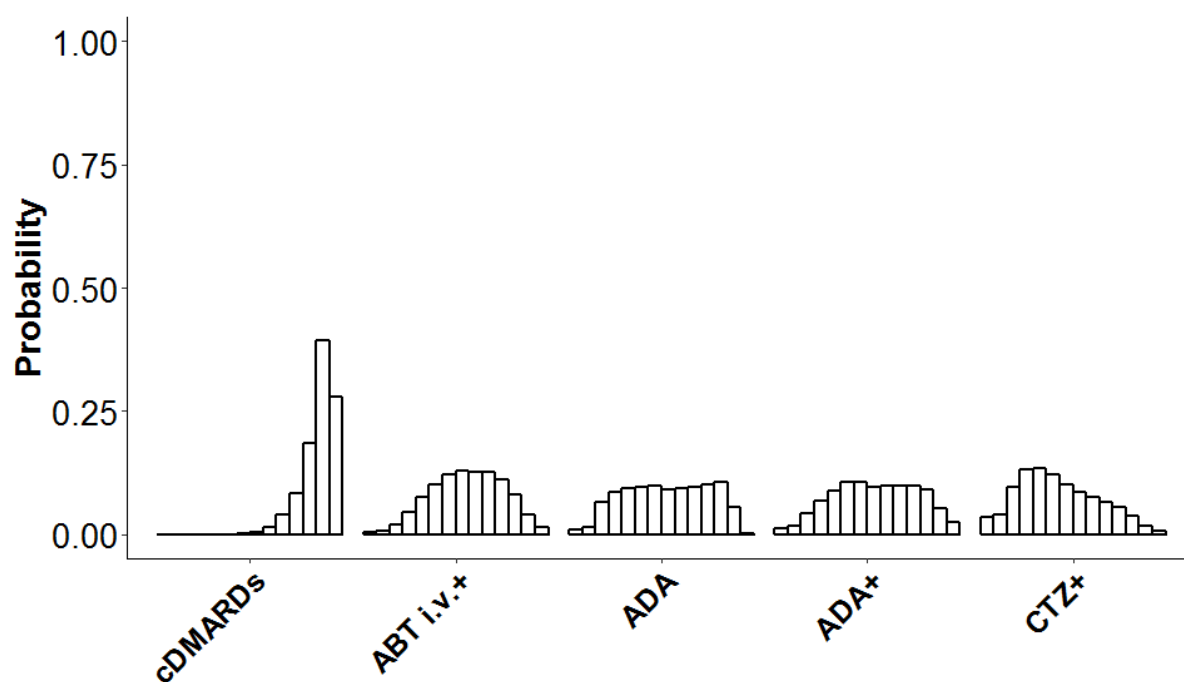
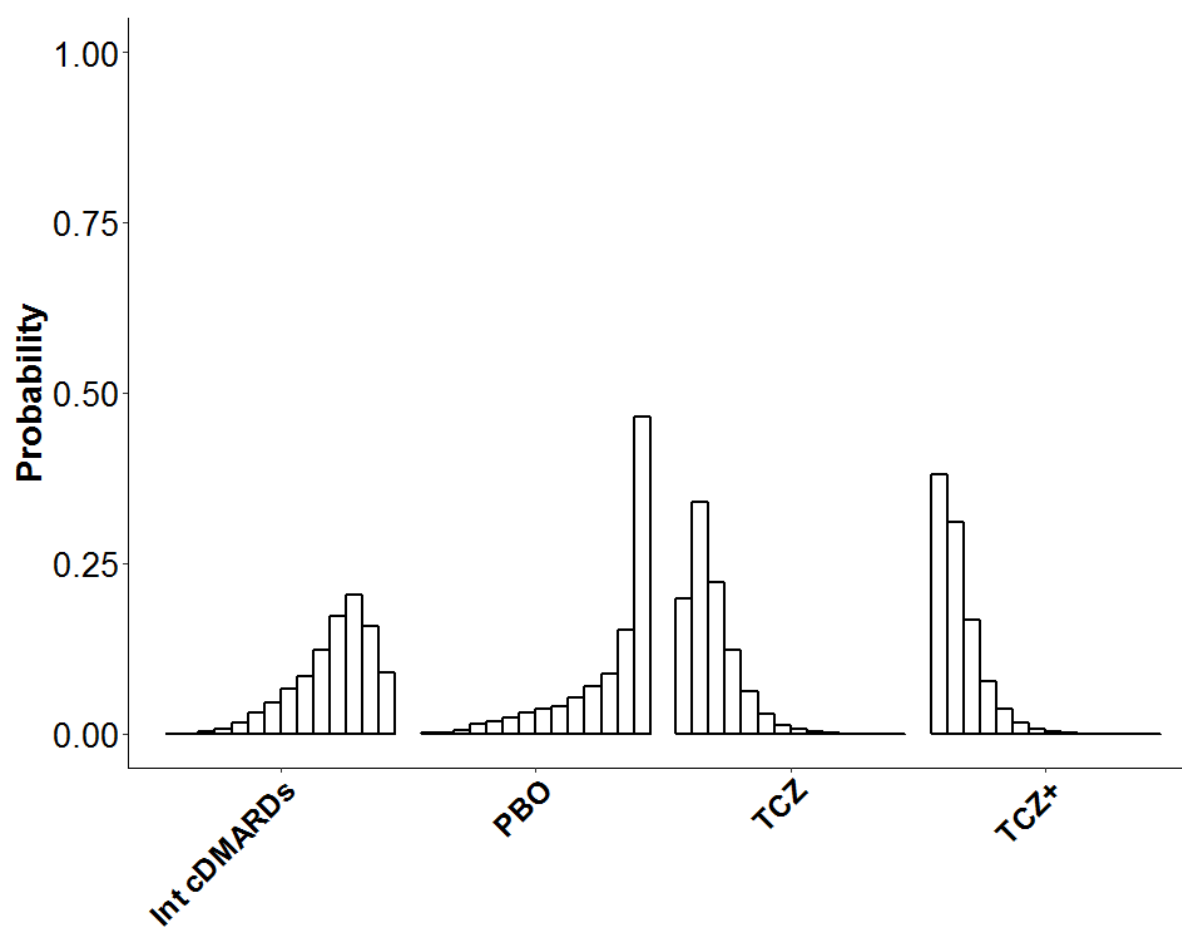
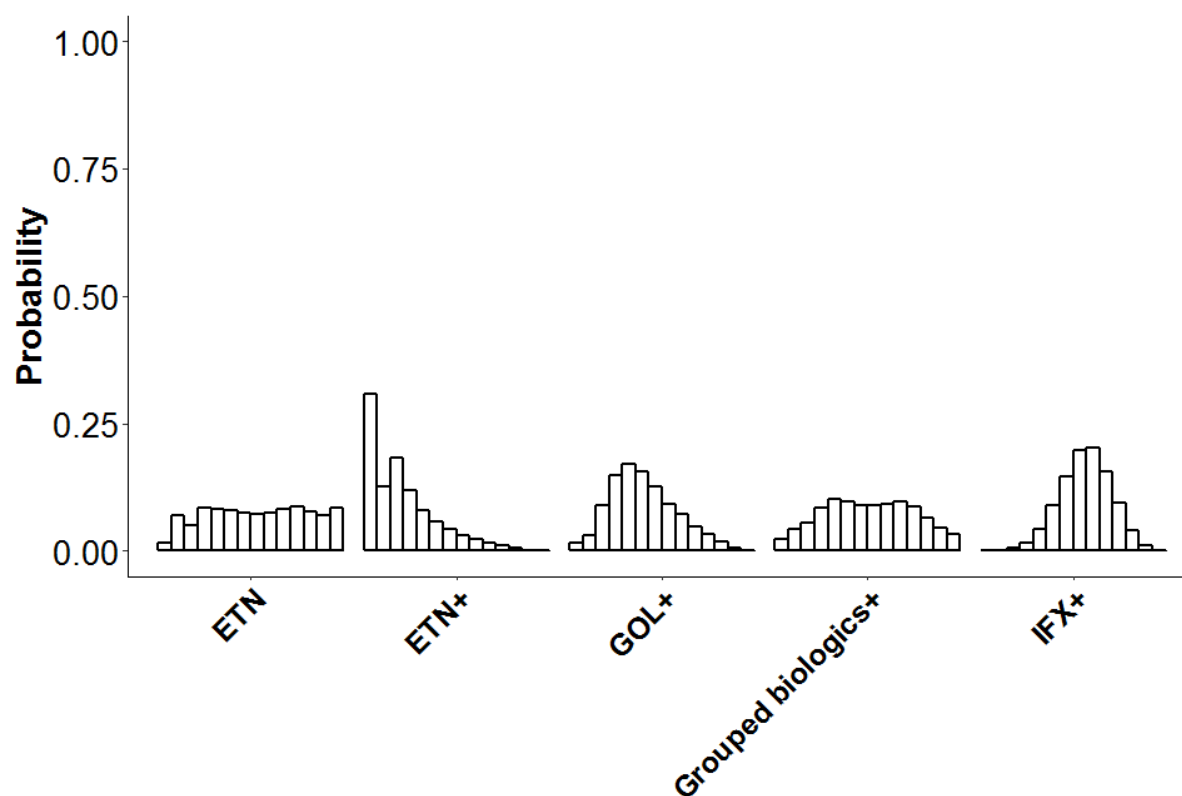


Figure 4A. Réponses EULAR – Probabilités de classement des traitements – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

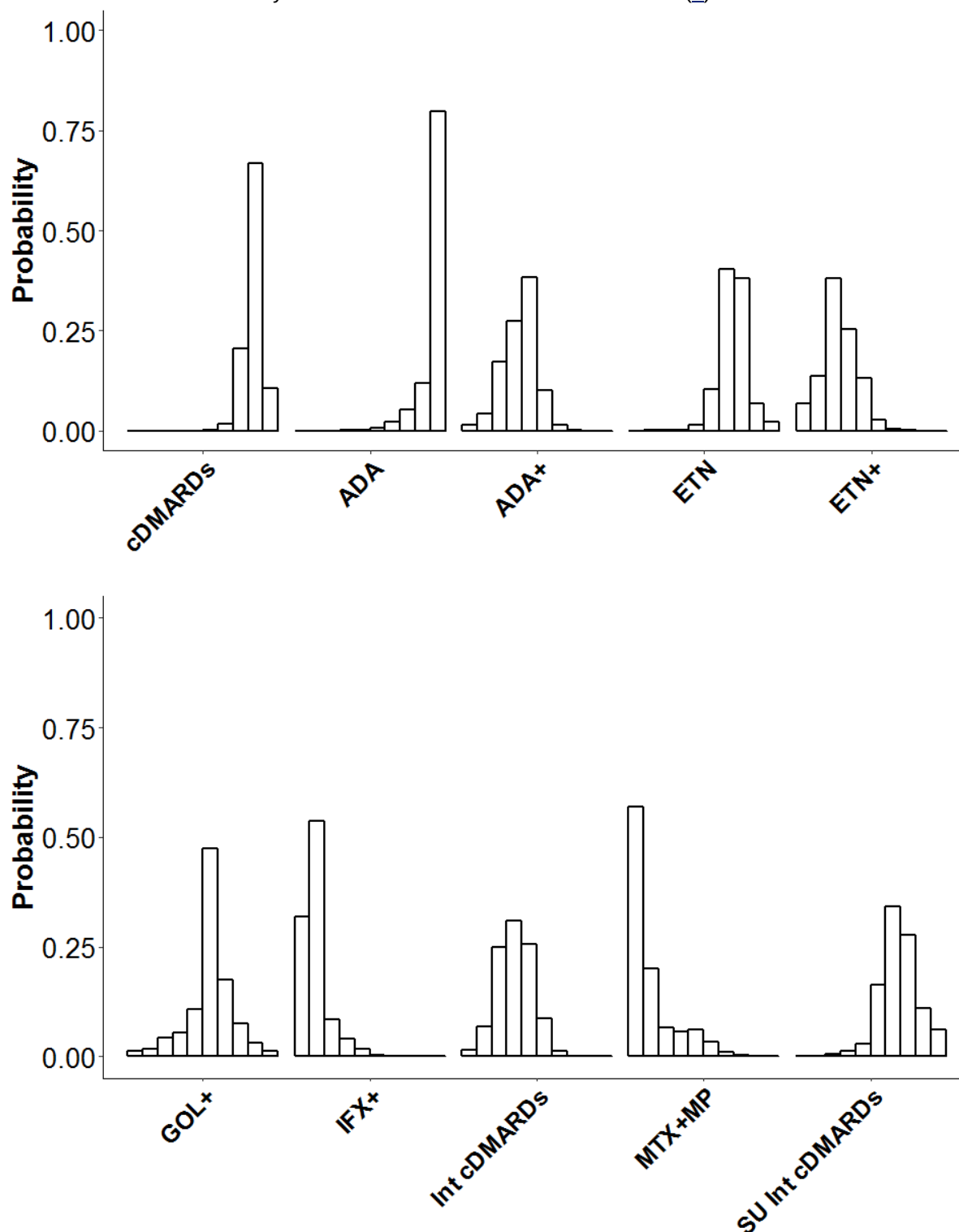




2. Analyses de sensibilité

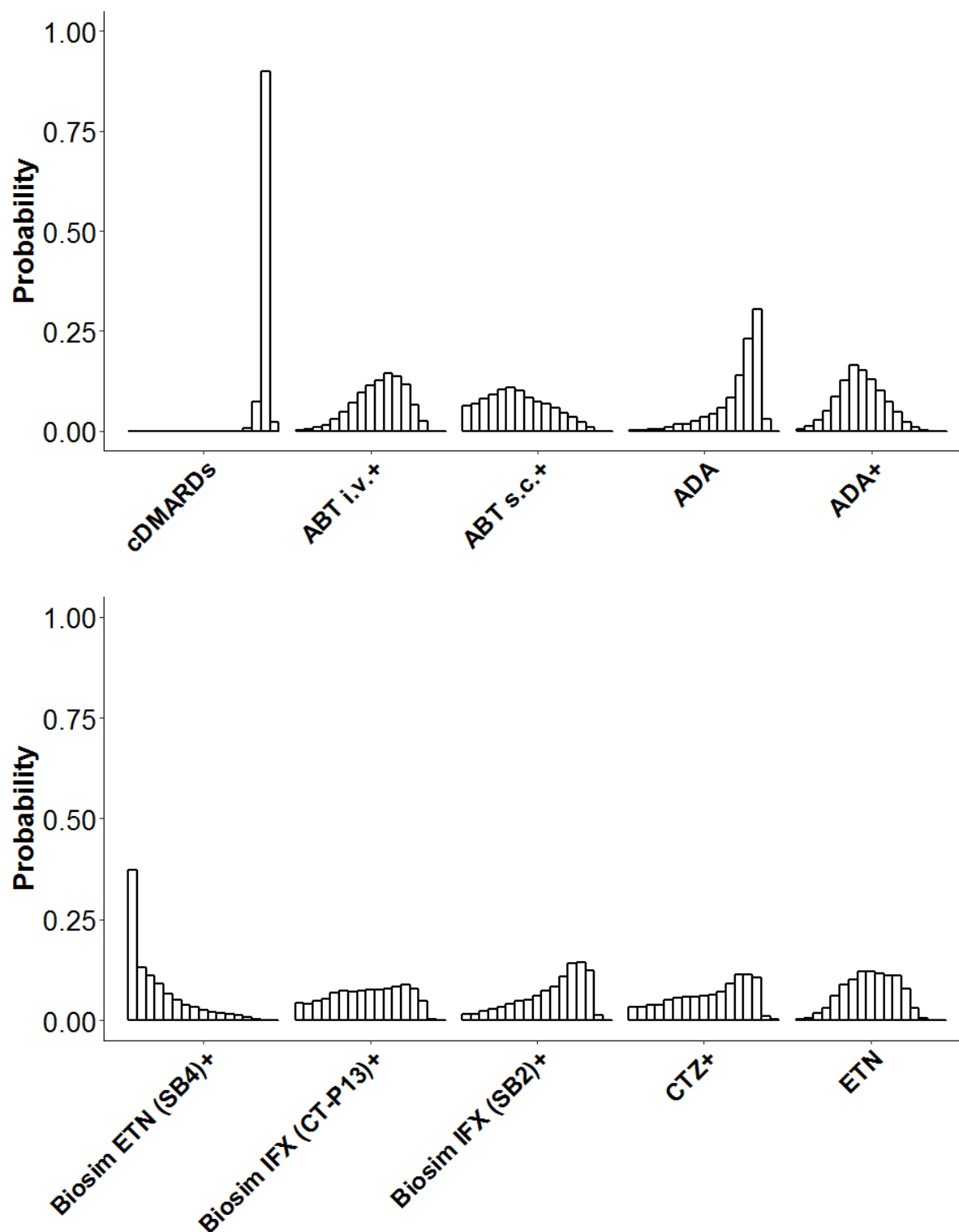
2.1. Patients naïfs de MTX

Figure 5A. Réponses ACR : Probabilités de classement des traitements en incluant une proportion de patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



2.2. Patients ayant été traités par des csDMARDs (MTX)

Figure 6A. Réponses ACR : Probabilités de classement des traitements en incluant les biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



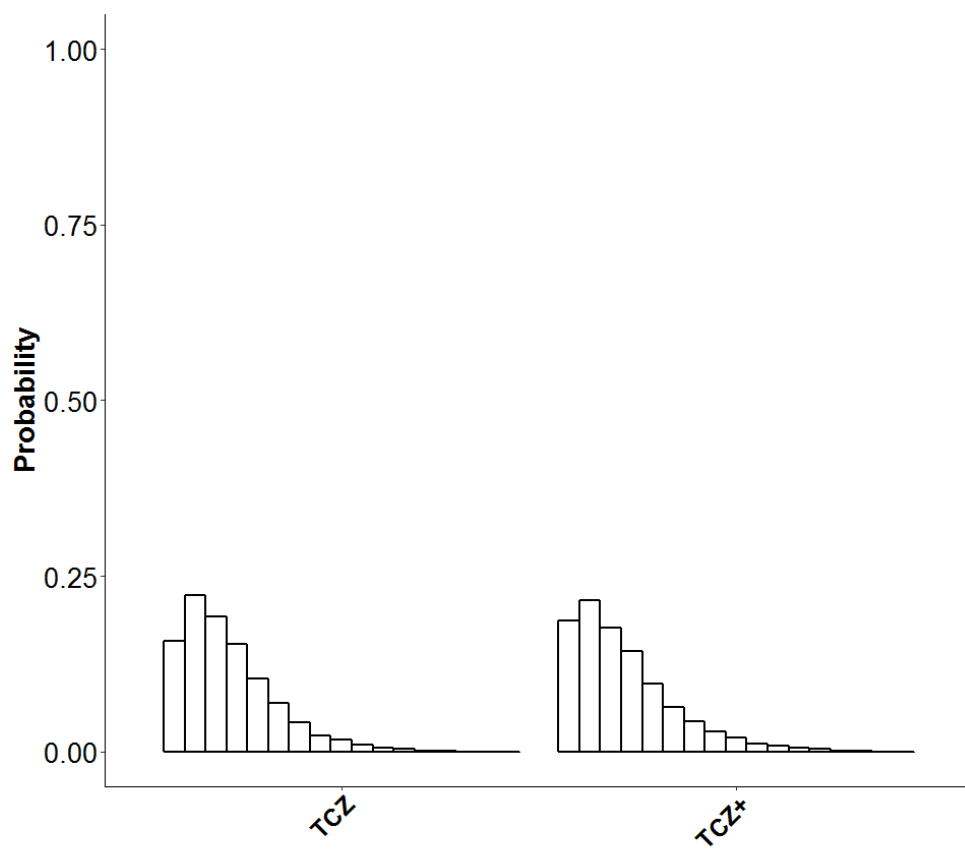
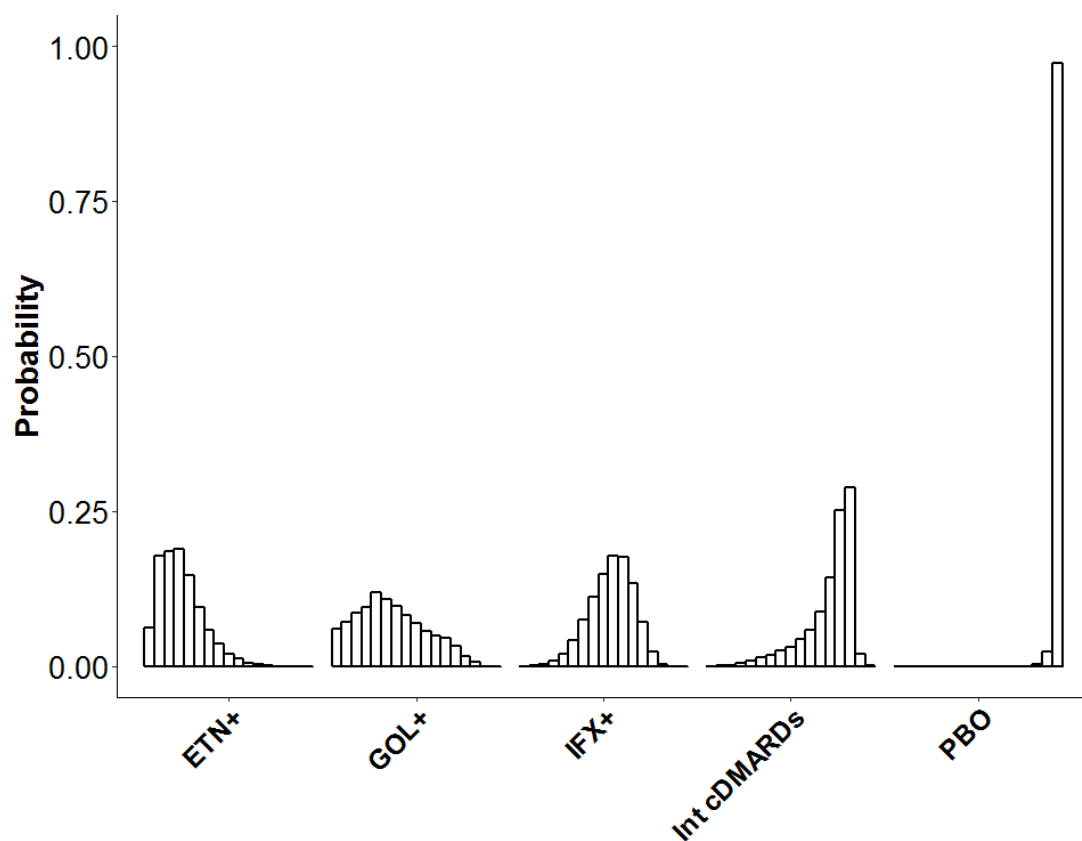
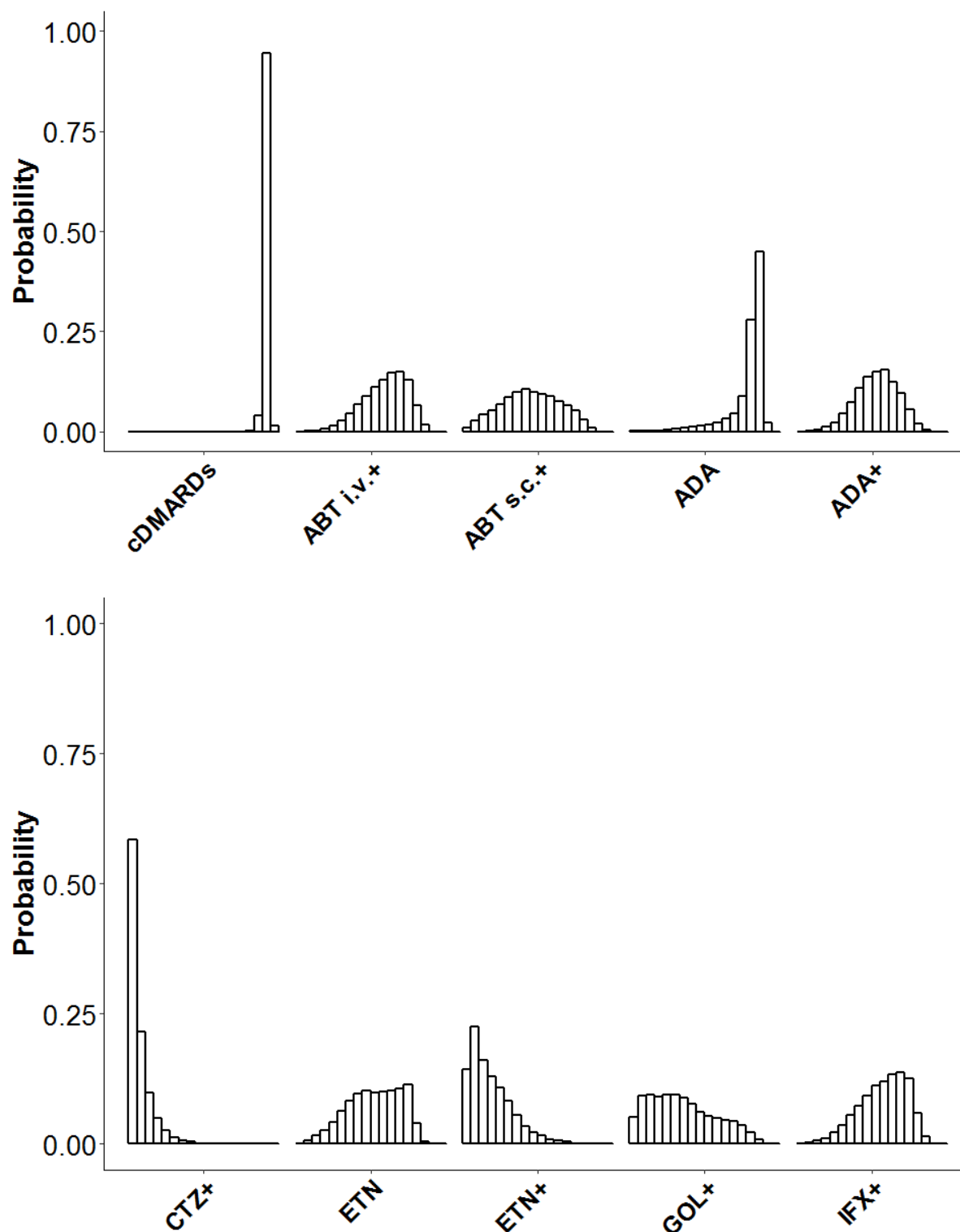


Figure 7A. Réponses ACR – Probabilités de classement des traitements en incluant des patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



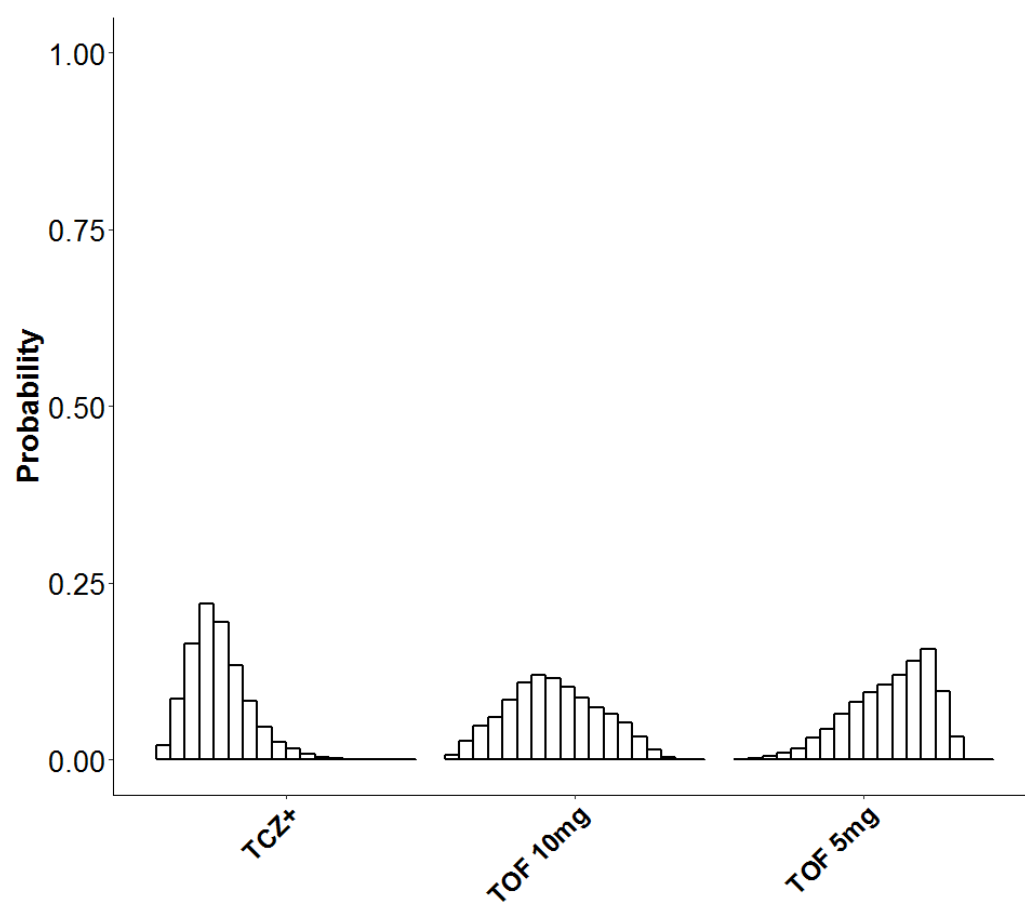
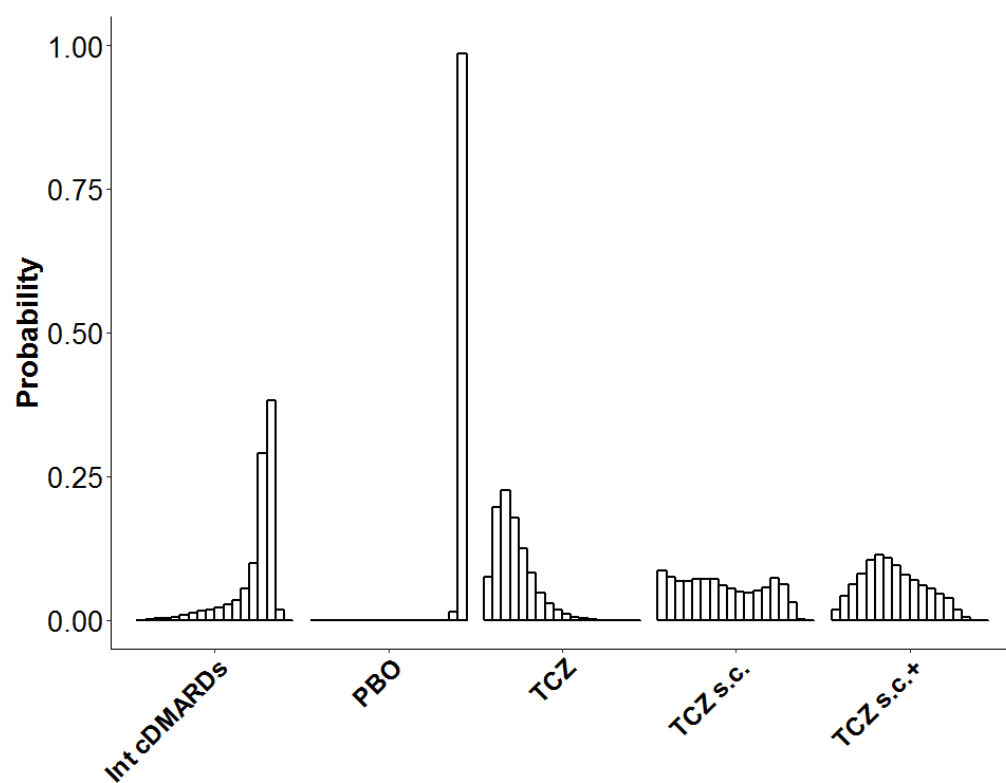
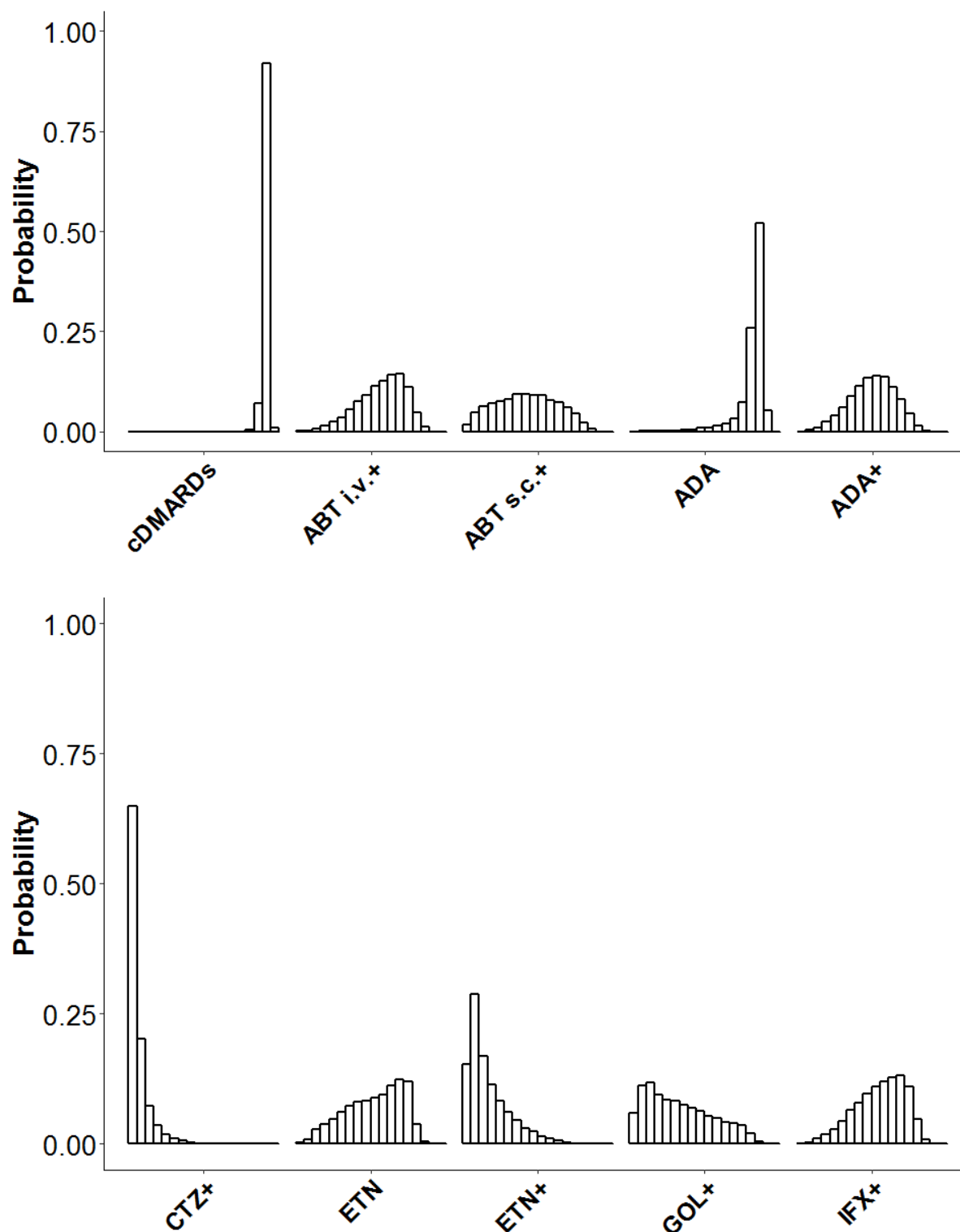


Figure 8A. Réponses ACR : Probabilités de classement des traitements en incluant des patients ayant été traités par des bDMARDs (y compris AMBITION) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



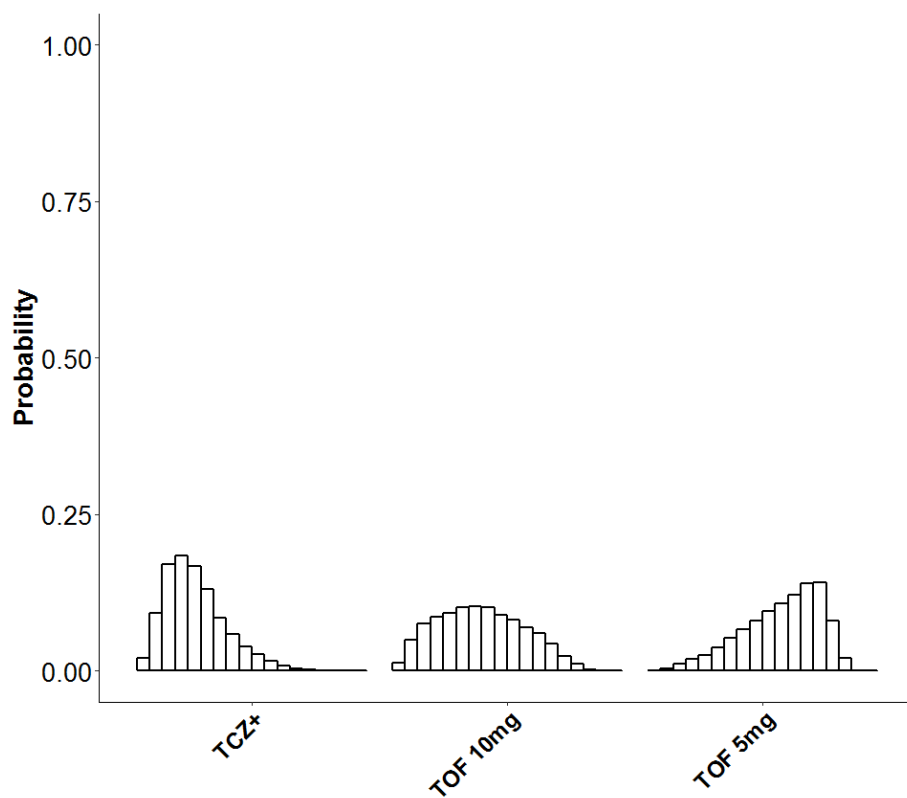
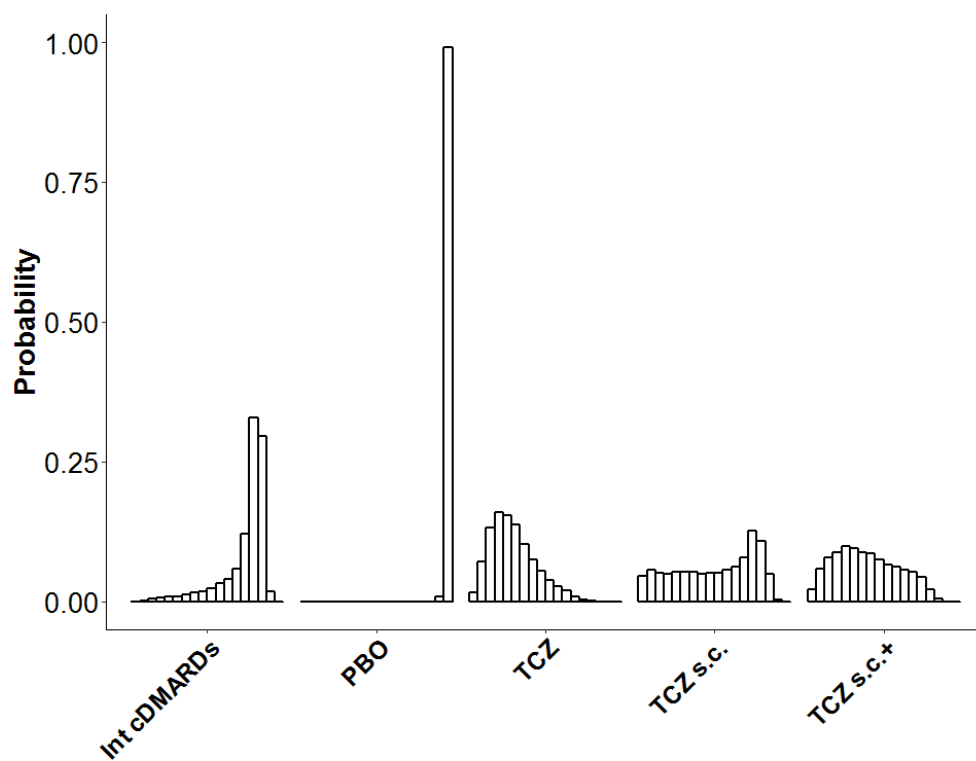
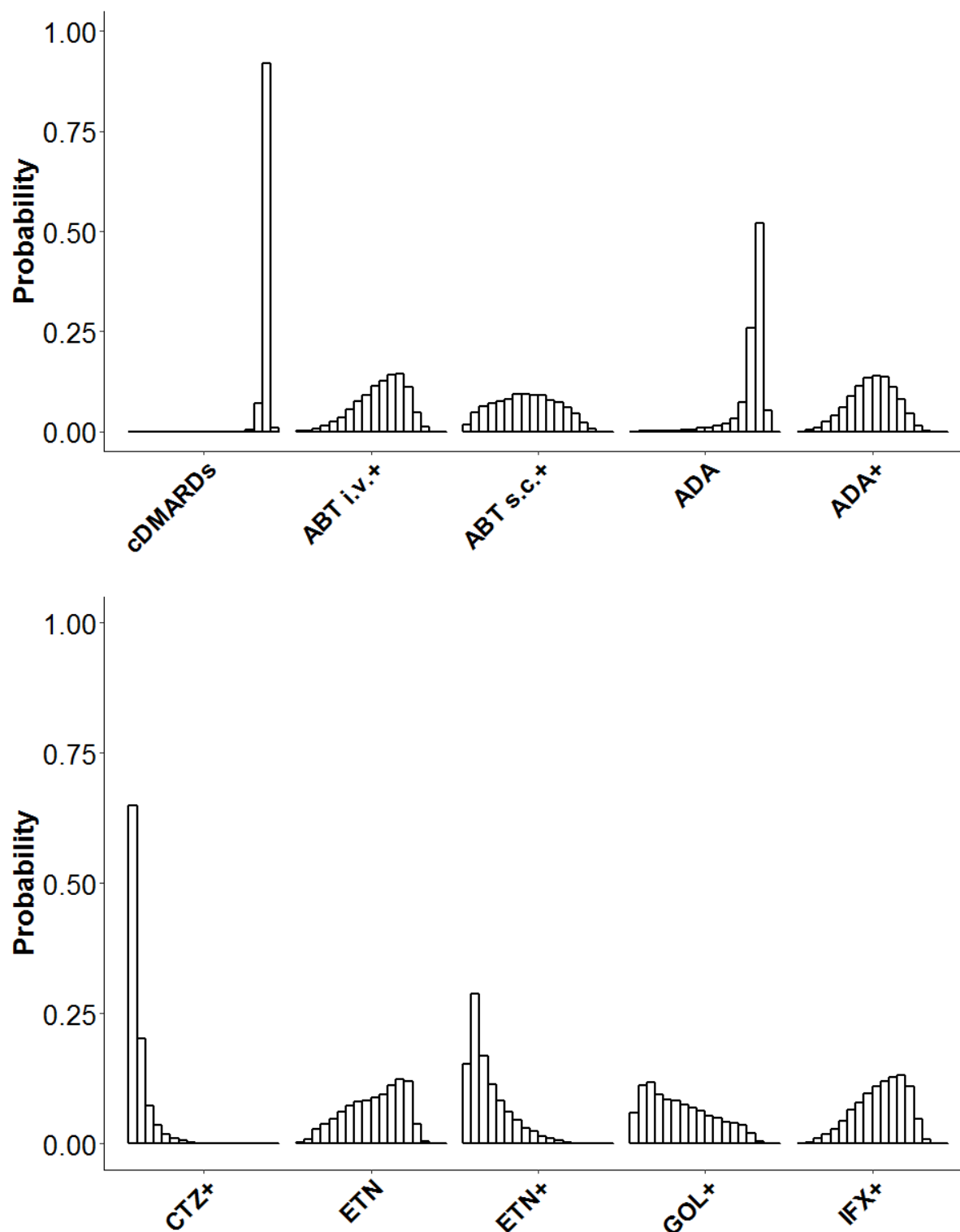


Figure 9A. Réponses ACR : Probabilités de classement des traitements en incluant des patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



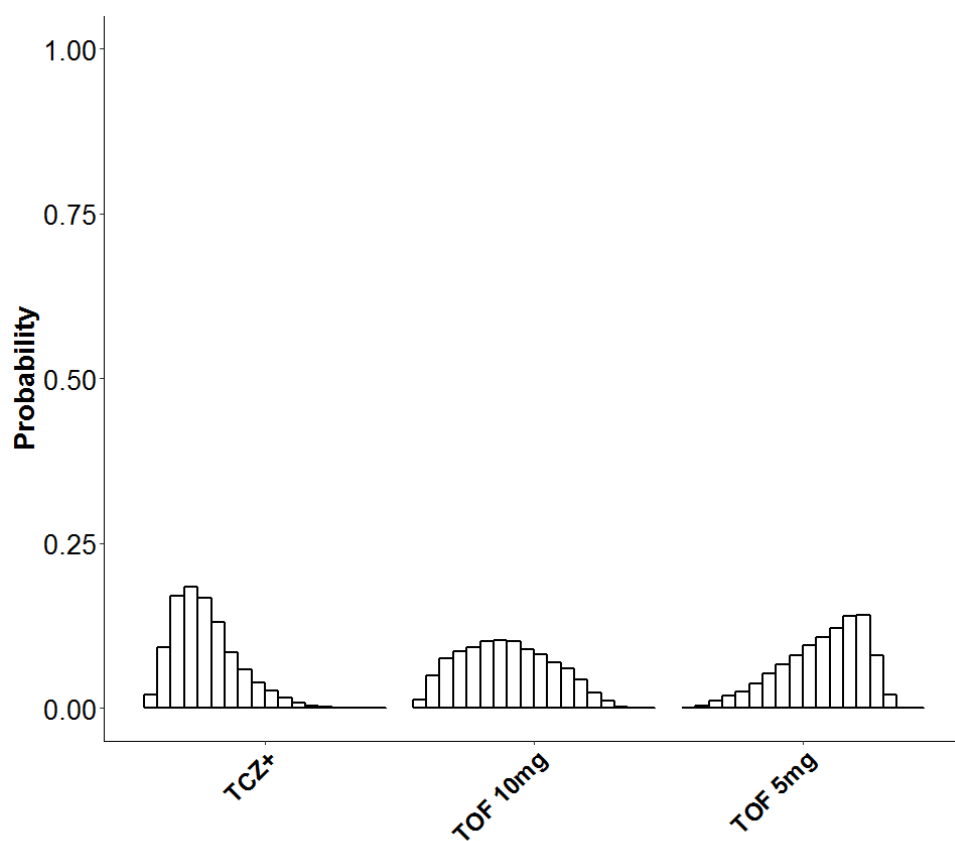
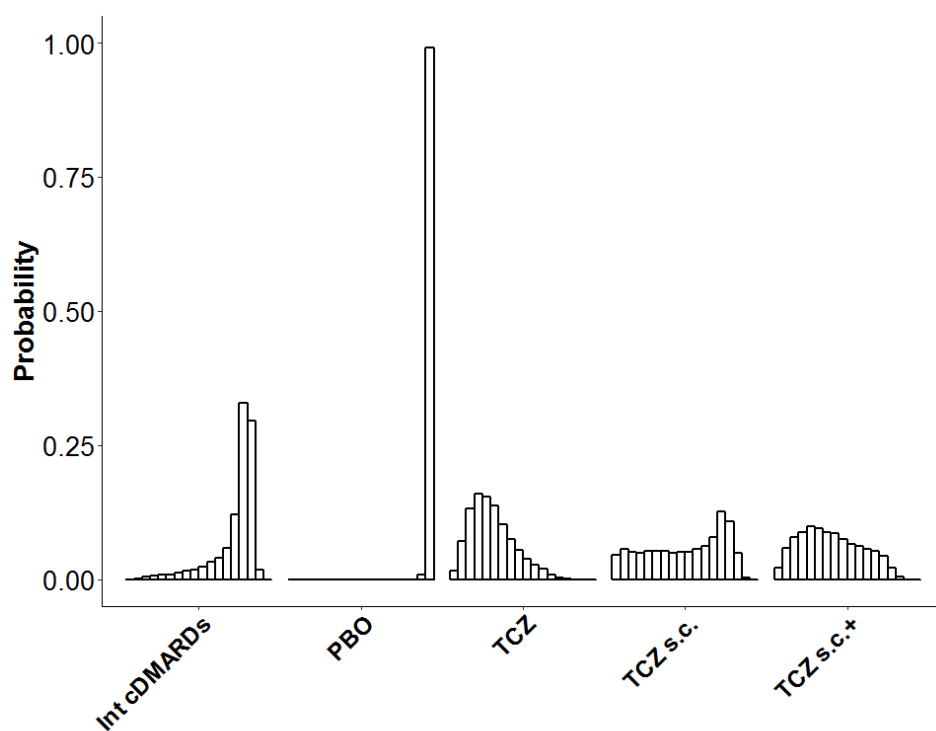
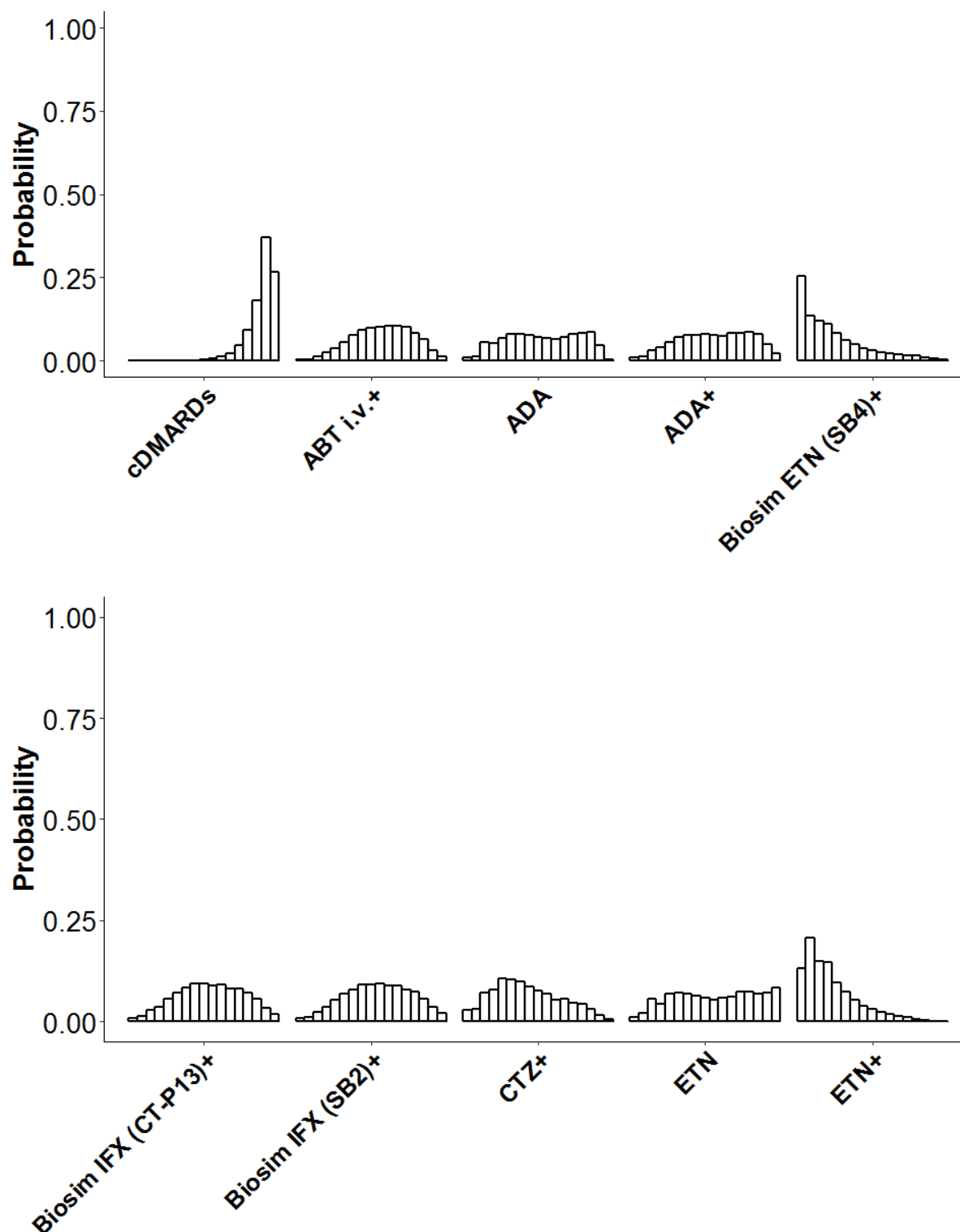


Figure 10. Réponses EULAR : Probabilités de classement des traitements en incluant des biosimilaires – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



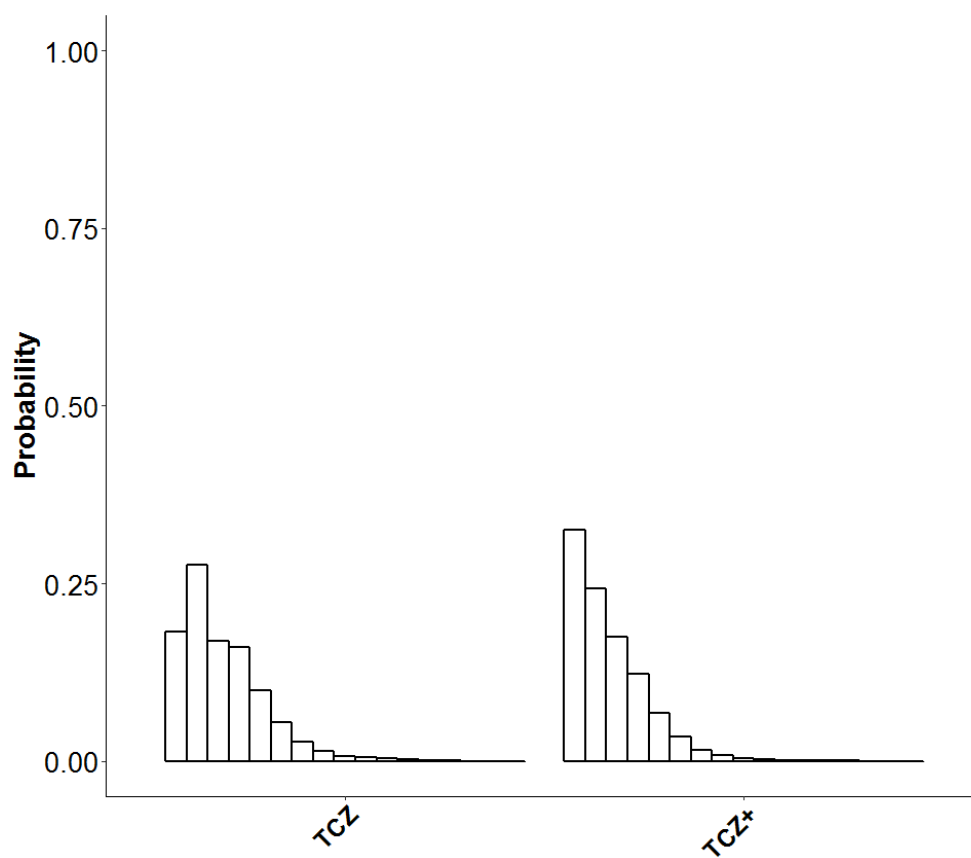
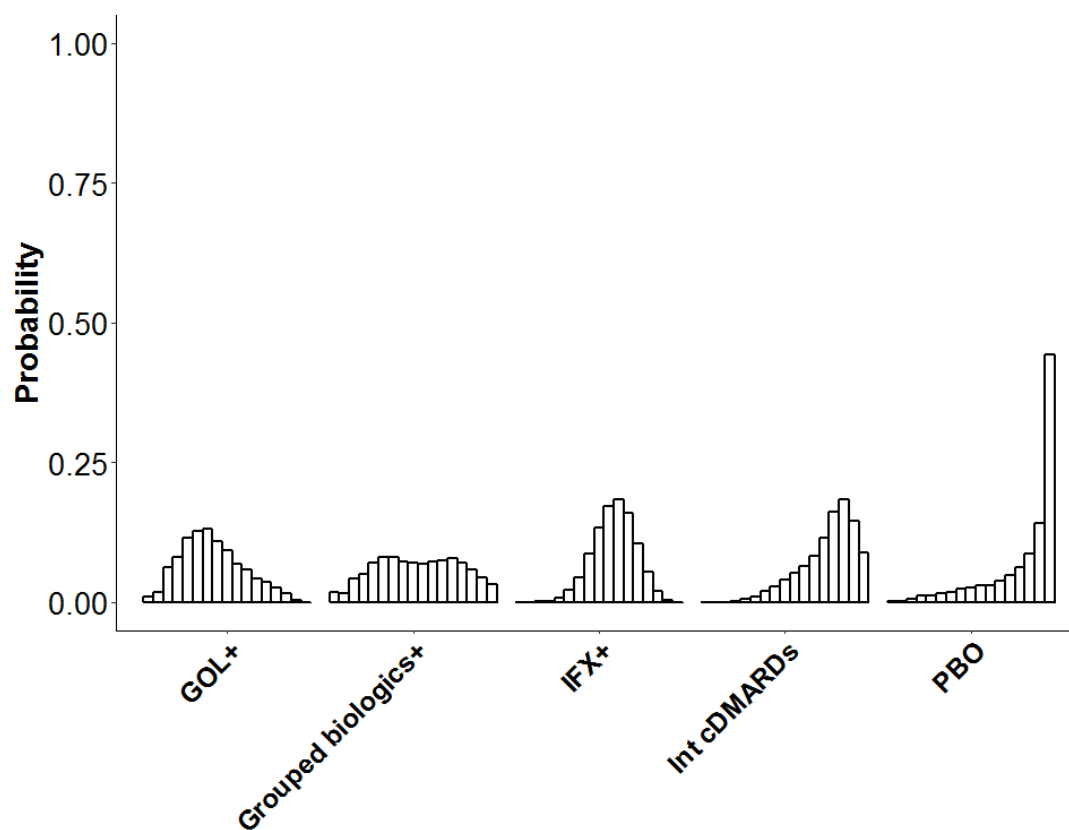
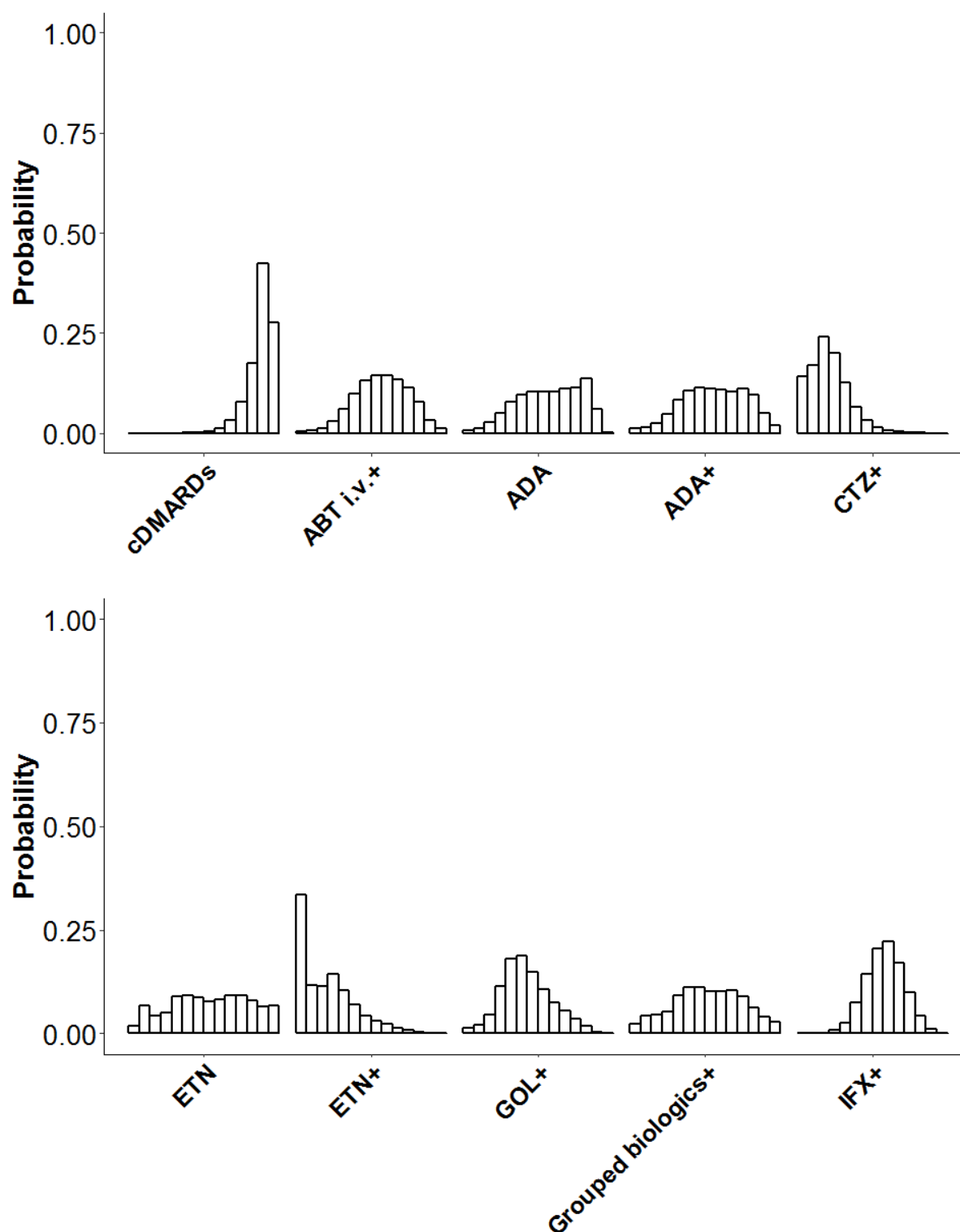
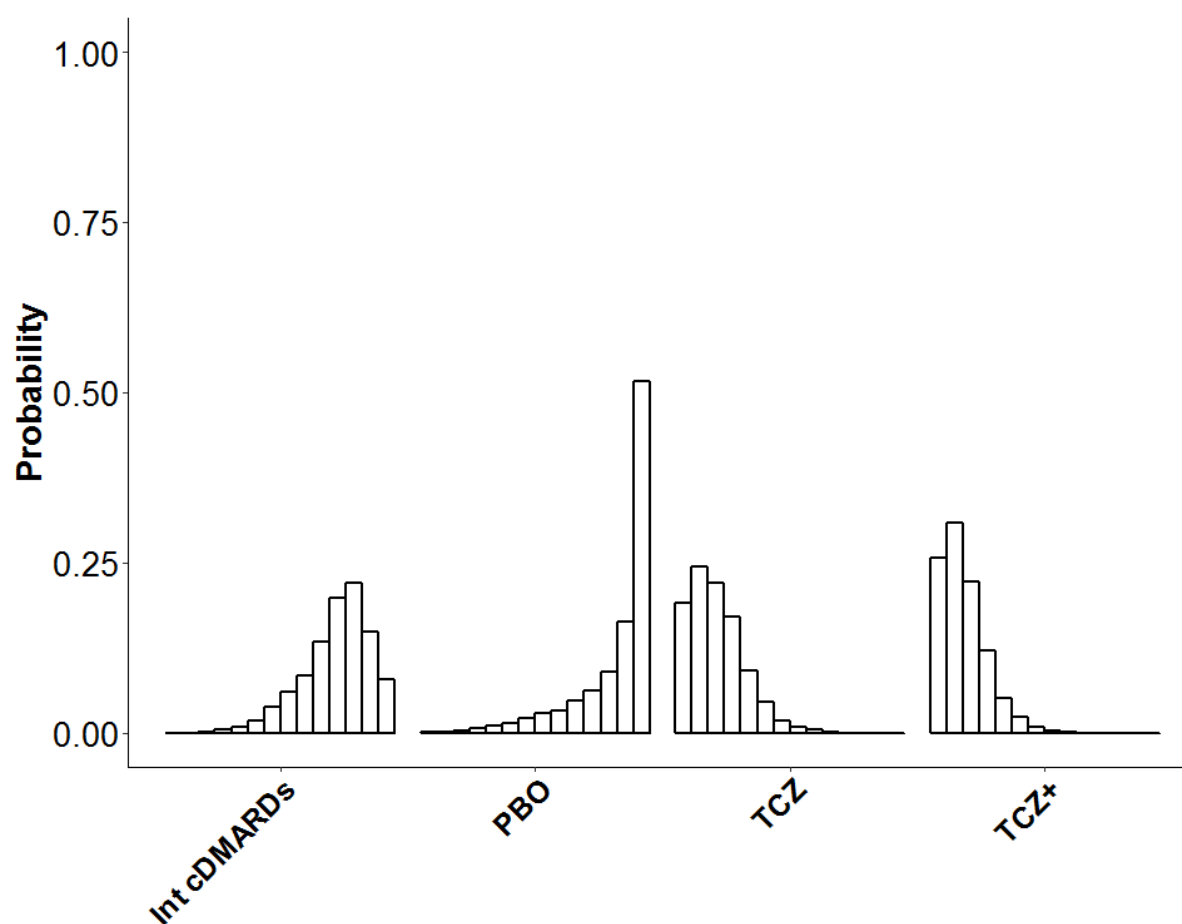


Figure 11. Réponses EULAR : Probabilités de classement des traitements en incluant des patients ayant été traités par des bDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)





Annexe A3.10. Méthodes et résultats des méta-régressions

Afin de tester si l'hétérogénéité pouvait être en partie expliquée par l'ancienneté de la PR (en tant que modificateur de l'effet du traitement), une méta-régression a été effectuée sur les réponses ACR relatives aux deux populations d'analyse. L'ancienneté de la PR a été intégrée en tant que covariable dans la méta-analyse en réseau. Elle a été centrée dans le modèle en soustrayant l'ancienneté moyenne de la maladie pour toutes les études. Un effet d'interaction identique entre tous les traitements par rapport au traitement de référence a été supposé. Le modèle de méta-régression devenait :

$$p_{ikj} = 1 - \Phi(\mu_{ij} + (\delta_{i,bk} + \beta(x_i - \bar{x}))I_{k \neq 1} + z_{ij})$$

Où p_{ikj} était la probabilité de réalisation d'une réponse dans la catégorie j du bras k de l'étude i ; $\delta_{i,bk}$ était l'effet du traitement relatif selon l'échelle probit; z_{ij} étaient les seuils « *cut-off points* » au-dessus desquels un patient passe d'une catégorie à une autre dans l'étude i ; β est le terme commun de l'interaction entre l'ancienneté de la PR et l'effet du traitement.

Le modèle est complété en associant au paramètre de la régression β une distribution *a priori* $N[0,1000]$. Les méta-régressions n'ont pas été réalisées sur les réponses EULAR dans les deux populations à cause du nombre limité des études disponibles colligeant les réponses EULAR.

Le terme d'interaction estimé dans la méta-analyse portant sur la réponse ACR des patients qui n'ont pas été traités par des csDMARDs était de 0,008 [95 % intervalle crédibilité (CrI) : -0,013 à 0,021]. Ceci suggérait que la durée de la maladie n'était pas un modificateur de l'effet du traitement.

Le coefficient associé à l'interaction dans la méta-analyse portant sur la réponse ACR des patients ayant été traités par des csDMARDs était de -0,0005 [95 % CrI : -0,002 à 0,0006]. Ceci suggérait également que la durée de la maladie n'était pas un modificateur de l'effet du traitement.

Annexe A3.11. Résultats des méta-analyses en réseau : patients naïfs de MTX

1. Critères d'inclusion

➤ Population

Les patients adultes atteints d'une PR active et sévère (critère d'activité de la maladie DAS 28 $\geq$ 5,1) et jamais traités par des csDMARDs. L'appellation simplifiée « patients naïfs de MTX » sera utilisée dans le rapport.

➤ Les interventions

Les interventions éligibles sont celles prescrites en monothérapie ou en association avec un cDMARD (MTX), conformément aux indications délivrées par l'Agence européenne du médicament (EMA). Seuls les bDMARDs prescrits en première ligne biologique au moment de la réalisation des travaux statistiques ont été pris en compte dans les analyses.

Les interventions retenues étaient les suivantes :

- l'adalimumab ;
- l'étanercept et son biosimilaire : SB4 (Benepali) ;
- l'infliximab et ses biosimilaires: SB2 (Flixabi) ; CT-P13 (Inflectra, Remsima) ;
- le golimumab.

➤ Les comparateurs

Les comparateurs considérés pour les patients naïfs de MTX étaient :

- les associations de csDMARDs contenant le MTX et au moins un autre cDMARD (ex. : sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine). Ces dernières ont été nommées « csDMARDs intensifs » et incluaient notamment la trithérapie ;
- les DMARDs en monothérapie avec escalade de doses ;
- les bDMARDs comparés entre eux.

➤ Les critères d'efficacité comparative

Les critères d'efficacité comparative retenus étaient :

- les réponses selon l'*American College of Rheumatology* (ACR) correspondant à une visite d'évaluation réalisée entre 22 et 30 semaines ;
- les réponses selon l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) correspondant à une visite d'évaluation réalisée entre 22 et 30 semaines.

Le choix de la période d'évaluation clinique des réponses EULAR et ACR (entre 22 et 30 semaines) a été approuvé conjointement par l'équipe SchARR et le groupe de travail PR. Pour chaque essai, une seule visite de suivi a été retenue.

➤ Le design de l'essai clinique

Toutes les études incluses dans les analyses principales des méta-analyses devaient être des essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) réalisés sur la population d'analyse (ex. : population en intention de traiter, ITT) planifiée dans les protocoles d'étude relatifs aux essais cliniques retenus.

2. Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les études cliniques dont le *design* n'était pas comparatif randomisé (ECR) ;
- les essais cliniques portant sur des patients ayant un score de DAS 28 <5,2, s'ils n'avaient pas été précédemment traités par le MTX ;
- les essais cliniques portant sur des patients ayant été traités avec un ou plusieurs bDMARDs.

Il est à noter que les essais cliniques dont les arrêts étaient prématurés pouvaient être inclus seulement si une imputation appropriée aux données manquantes s'avérait pertinente et faisable (ex. : imputation des non réponders).

3. Critères supplémentaires pour la réalisation des analyses de sensibilité

Même s'ils ne respectaient pas certains critères d'inclusion, des essais cliniques ont été retenus afin de réaliser des analyses de sensibilité. Il s'agit des essais cliniques qui :

- rapportaient une proportion faible de patients ayant été traités par des bDMARDs ($\leq 20\%$ approximativement) ;
- incluait des patients précédemment traités par un cDMARD (ex. : le MTX) et d'autres qui étaient naïfs du MTX et représentaient une proportion faible (ex. : pourcentage $\leq 20\%$).

4. Les analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour explorer les résultats relatifs aux scénarios dans lesquels les critères d'inclusion n'ont pas été strictement vérifiés. Elles ont porté sur les scénarios suivants :

- sur les patients naïfs de MTX en incluant des études dans lesquelles une proportion de patients (inférieure ou égale à 20 %) a été traitée par des csDMARDs (MTX) ;
- sur les patients naïfs de MTX en incluant des études avec une proportion faible de patients traités par des bDMARDs ($\leq 20\%$).

5. Études retenues

Le tableau 1 décrit les études portant sur les onze nouveaux essais cliniques randomisés comparatifs (ECR) répondant aux critères d'éligibilité de la revue systématique. Deux essais cliniques ont été inclus concernant les patients qui n'ont pas été traités par des csDMARDs (MTX) : le premier a porté sur l'ADA (HOPEFUL1 [\(3\)](#)), et le second a porté sur l'IFX [\(4\)](#).

Tableau 1. Les nouveaux essais cliniques retenus dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude	Population	Intervention	Méta-analyse en réseau – Analyse principale	Méta-analyse en réseau – Analyse de sensibilité	Réponses ACR incluses dans l'essai clinique	Réponses EULAR incluses dans l'essai clinique
HOPEFUL NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> 2014 Yamanaka <i>et al.</i> 2014	Patients naïfs de MTX	ADA	Oui	Non	Oui	Oui
IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> 2014 Nam <i>et al.</i> 2013 Nam <i>et al.</i> 2012	Patients naïfs de MTX	IFX	Oui	Non	Oui	Non

6. Évaluation de la qualité des essais cliniques retenus dans la mise à jour de la revue systématique réalisée par la HAS

Les deux essais cliniques portant sur les patients naïfs de MTX présentaient un faible risque de biais, bien que la procédure de randomisation de HOPEFUL1 (3) n'ait pas été explicitée (cf. tableau 2).

Tableau 2. Évaluation de la qualité des études retenues dans la revue systématique de littérature HAS & SchARR – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Item/question	HOPEFUL1 NCT00870467 Takeuchi <i>et al.</i> 2014	IDEA NCT01308255 Nam <i>et al.</i> 2014
La méthode utilisée pour générer la séquence d'attribution aux groupes de traitement était-elle adéquate ? (O/N/I)	I	O
L'attribution du traitement a-t-elle été assignée de manière adéquate ? (O/N/I)	I	O
Les groupes de traitement étaient-ils comparables à l'inclusion ? (O/N/I)	O	O
La procédure de double aveugle a-t-elle été appliquée aux patients et au personnel de l'étude ? (O/N/I)	O	O
Les évaluateurs des résultats (ACR ou EULAR) étaient-ils aveugles au traitement ? (O/N/I)	O	O
Les patients ont-ils été analysés dans leur groupe de traitement assigné ? (O/N/I)	O	O
Tous les patients randomisés ont-ils été inclus dans les analyses d'efficacité ? (O/N/I/mITT)	O	O
Au moins 80 % des patients dans l'analyse finale faisaient-ils partie des patients randomisés ?	O	O

(O/N/I)

Légende : O : oui ; N : non ; I : inconnue ; mITT : Population en intention de traiter modifiée

7. Les critères d'efficacité retenus dans la revue systématique de littérature HAS & ScHARR

Cette section décrit les réponses portant sur les critères ACR et EULAR colligées dans les essais cliniques de la revue systématique de littérature HAS & ScHARR. Les données provenant des essais cliniques inclus dans la revue systématique initiale (5) sont présentées dans l'annexe A3-5.

➤ Réponses ACR colligées dans la revue systématique de littérature HAS & ScHARR

Des réponses ACR associées à 26 semaines de suivi dans l'analyse principale de la méta-analyse en réseau (tableau 3) ont été colligées dans les deux essais cliniques portant sur les patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX) : dans l'essai clinique HOPEFUL1, il y avait une différence significative au profit de l'intervention ADA par rapport au comparateur, alors que l'essai clinique IDEA rapportait des réponses ACR comparables entre l'IFX et son comparateur.

Tableau 3. Données ACR colligées dans les nouvelles études de la revue systématique de littérature HAS & SchARR – Analyse principale – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traiteme nt	Visite de l'évaluati on	Nombre de patients analysés	Nombr e de patient s avec une répons e ACR20	(%) de patient s avec une répons e ACR20	Nombr e de patient s avec une répons e ACR50	(%) de patient s avec une répons e ACR50	Nombr e de patient s avec une répons e ACR70	(%) de patient s avec une répons e ACR70
HOPEFUL1 NCT008704 67 Takeuchi <i>et al.</i> 2014	ADA s.c. 40 mg every other week + MTX (n=171)	26 semaines	171	129	75,4 ^a	110	64,3 ^a	81	47,4 ^a
	MTX + PBO (s.c.) (n=163)	26 semaines	163	92	56,4	63	38,7	37	22,7
IDEA NCT013082 55 Nam <i>et al.</i> 2014	IFX + MTX (n=55)	26 semaines	55	39	71,0	30	54,0	18	32,7
	MTX + MP (n=57)	26 semaines	57	43	75,2	31	55,1	18	31,8

a = P<0.05 différence significative entre l'intervention et le comparateur.

➤ Réponses EULAR colligées dans la revue systématique HAS & SchARR

L'essai clinique HOPEFUL1 rapportait les réponses EULAR concernant les patients naïfs de MTX (tableau 4). Il y avait un effet significatif au profit d'ADA *versus* son comparateur.

Un seul essai clinique, SURPRISE, rapportait une réponse EULAR dans l'analyse principale de la méta-analyse en réseau (tableau 9). La différence entre les bras de traitement n'était pas statistiquement significative au seuil $\alpha=5\%$ ($p=0,06$).

Tableau 4. Réponses EULAR colligées dans les nouvelles études de la revue systématique de la littérature HAS & SchARR – Analyse principale – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Étude / Auteur, année	Bras de traiteme nt	Temps d'évaluati on	Nombr e de patient s analys és	Nombr e de patient s avec absenc e de répons e EULAR	% de patient s avec absenc e de répons e EULAR	Nombr e de patient s avec une répons e EULAR modér ée	% de patient s avec une répons e EULAR modér ée	Nombr e de patient s avec une bonne répons e EULAR	% de patient s avec une bonne répons e EULAR
HOPEFUL1 NCT008704 67 Takeuchi <i>et al.</i> 2014	ADA s.c. 40 mg every other week + MTX (n=171)	26 semaines	171	24	14,0	71	41,5	76	44,4 ^a

a = p<0.001 absence de réponse vs réponse modérée/bonne ; différence statistiquement significative entre l'intervention et le comparateur.

8. Résultats des méta-analyses en réseau HAS & SchARR

Il est à noter que la mise à jour de la revue systématique de littérature a permis l'inclusion des données de réponses EULAR (étude GO-BEFORE) dans la méta-analyse en réseau. L'étude HOPEFUL1, nouvellement identifiée, permettait un lien dans le réseau vers l'étude GO-BEFORE.

➤ Les réseaux de preuves des méta-analyses en réseau

Les réseaux de preuves associés aux réponses ACR et EULAR des analyses principales sont présentés dans les figures 1 à 2. Quant aux réseaux de preuves relatifs aux analyses de sensibilité, ils sont présentés dans l'annexe A3-7.

Figure 1. Réseau de preuves : Réponses ACR – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

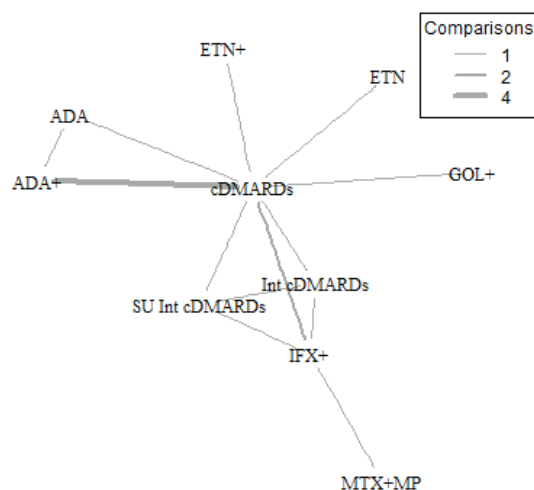
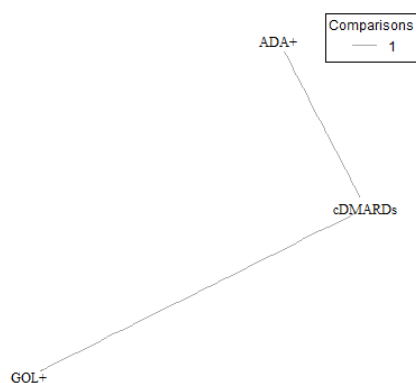


Figure 2. Réseau de preuves : Réponses EULAR – Patients non traités par des csDMARDs (MTX) – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



Légende : (+) indique une association avec les csDMARDs (i.e. MTX) ; Int csDMARDs : association de 2 ou 3 csDMARDs ; Grouped biologics : choix du clinicien d'utiliser ADA ou ETN ou IFX (avec MTX) dans l'essai clinique TACIT.

➤ Évaluation de la qualité des ajustements des méta-analyses en réseau

Le tableau 5 présente les indicateurs de la qualité des ajustements. Pour toutes les analyses principales, les modèles retenus ajustaient les données d'une manière adéquate : la déviance résiduelle totale était très proche du nombre total des observations.

Tableau 5. Qualité des ajustements des méta-analyses en réseau HAS & ScHARR – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Résultat clinique / indicateur statistique	Déviance résiduelle totale	Nombre total des observations
Réponse ACR		
▪ Patients naïfs de MTX	79	65
Réponse EULAR		
▪ Patients naïfs de MTX	7	8

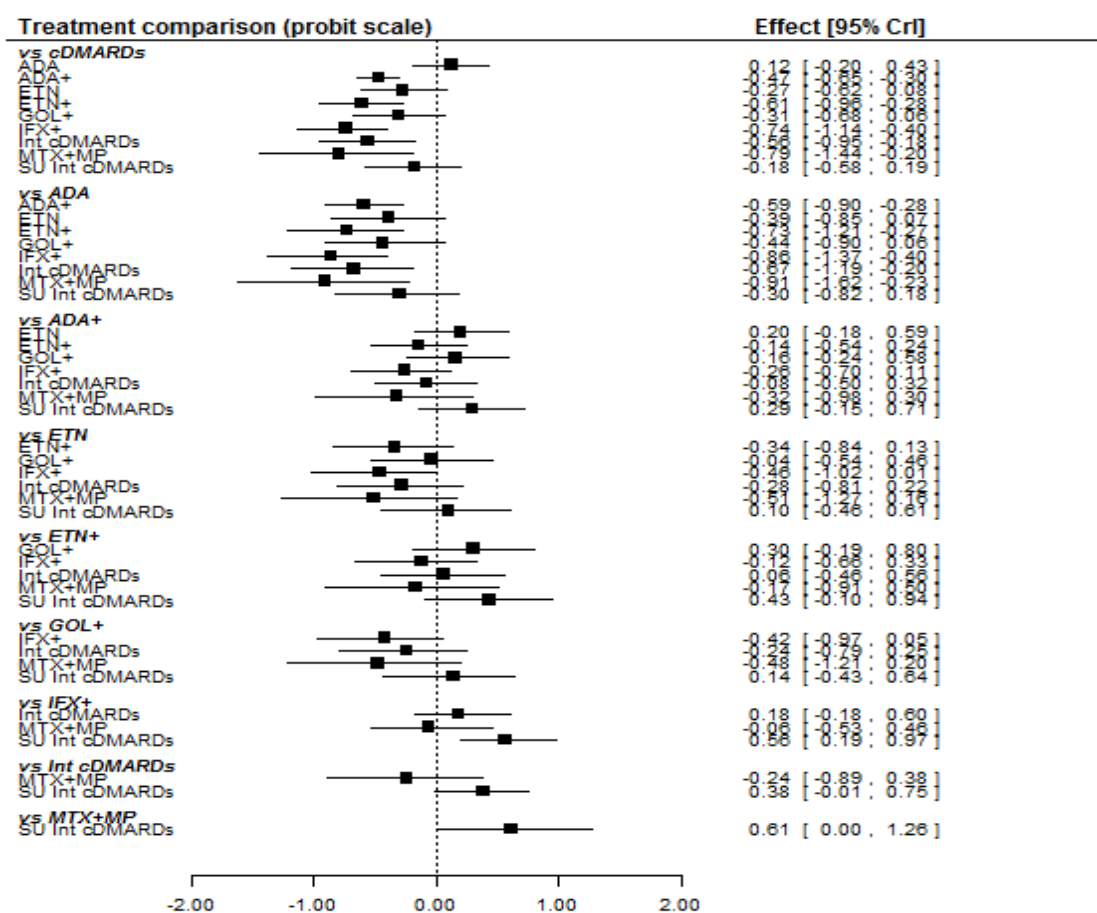
➤ Analyse principale

Réponses ACR à 24 semaines

Le « graphique en forêt » décrivant l'effet de chaque intervention par rapport aux csDMARDs selon une échelle probit est présenté dans la figure 3. Les probabilités de réalisation d'au moins une réponse (ACR20 ou ACR50 ou ACR70) sont présentées dans le tableau 6.

Au seuil $\alpha=5\%$, les effets des traitements comparés aux csDMARDs (MTX) étaient statistiquement significatifs pour ADA+, ETN+, IFX+, les csDMARDs intensifs et l'association méthotrexate + méthylprednisolone (MTX + MP). MTX + MP présentait la réponse ACR la plus élevée (médiane de rang 1, probabilité d'être la meilleure 0,51, annexe A3-9).

Figure 3. Réponses ACR : Effets des interventions – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)



Légende :

- ADA : adalimumab ; ETN : étanercept ; IFX : infliximab ; GOL : golimumab ; MP : méthylprednisolone ; Int csDMARDs : intensifs csDMARDs (au moins 2 csDMARDs) ; SU Int csDMARDs : *step-up* intensifs csDMARDs.

- L'usage du signe (+) dans certains résultats des méta-analyses en réseau signifie une association d'un bDMARD avec un csDMARD (exemple : TCZ+ signifie tocilizumab en association avec un csDMARD).

Tableau 6. Réponses ACR : Probabilités – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	Réponse ACR20 [95 % CrI]	Réponse ACR50 [95 % CrI]	Réponse ACR70 [95 % CrI]
csDMARDs	0,57 [0,52 - 0,61]	0,36 [0,31 - 0,42]	0,19 [0,15 - 0,23]
ADA	0,52 [0,39 - 0,65]	0,32 [0,21 - 0,45]	0,16 [0,09 - 0,25]
ADA+	0,74 [0,67 - 0,80]	0,55 [0,46 - 0,64]	0,34 [0,26 - 0,43]
ETN	0,67 [0,53 - 0,79]	0,47 [0,33 - 0,62]	0,27 [0,16 - 0,41]
ETN+	0,78 [0,67 - 0,88]	0,61 [0,46 - 0,74]	0,39 [0,26 - 0,54]

GOL+	0,69 [0,54 - 0,81]	0,49 [0,33 - 0,64]	0,29 [0,17 - 0,43]
IFX+	0,82 [0,71 - 0,91]	0,65 [0,51 - 0,79]	0,44 [0,30 - 0,61]
Int csDMARDs	0,77 [0,63 - 0,87]	0,58 [0,42 - 0,73]	0,37 [0,23 - 0,53]
MTX+MP	0,83 [0,64 - 0,95]	0,67 [0,44 - 0,86]	0,46 [0,24 - 0,72]
SU Int csDMARDs	0,64 [0,48 - 0,78]	0,43 [0,29 - 0,60]	0,24 [0,13 - 0,39]

Réponses EULAR à la semaine 24

Un « graphique en forêt » décrivant l'effet de chaque intervention par rapport aux csDMARDs selon une échelle probit est présenté dans la figure 4. Les probabilités de réalisation d'au moins une réponse modérée ou au moins une bonne réponse EULAR sont présentées dans le tableau 13.

Les interventions ADA+ et GOL+ ont été associées à des effets de traitement positifs comparativement aux csDMARDs, le plus grand effet étant associé à ADA+. Cependant, l'effet du traitement n'était statistiquement significatif que pour ADA+ au seuil $\alpha=5\%$. L'ADA+ apparaissait comme l'intervention présentant la réponse EULAR la plus élevée (médiane de rang 1, probabilité d'être la meilleure 0,84) (cf. annexe A3-9).

Figure 4. Réponses EULAR : Effets des interventions – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

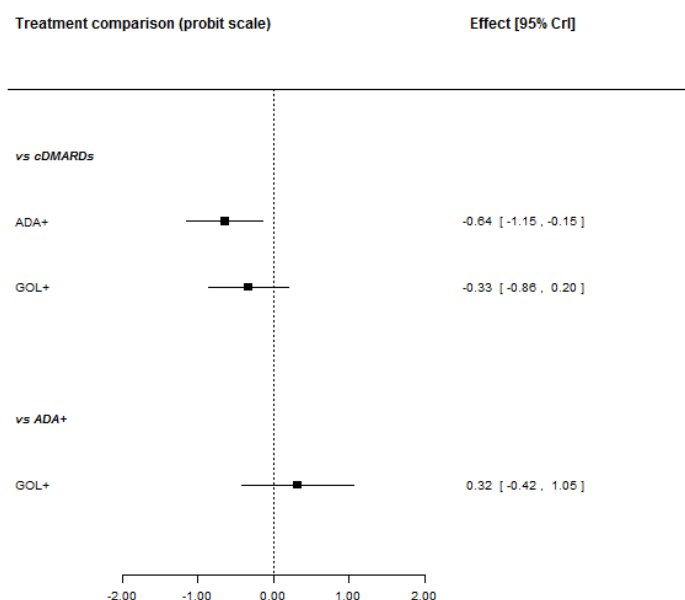


Tableau 7. Réponses EULAR : Probabilités – Patients naïfs de MTX – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	Au moins une réponse modérée [95 % CrI]	Au moins une bonne réponse [95 % CrI]
csDMARDs	0,62 [0,52 - 0,72]	0,01 [0,00 - 0,43]
ADA+	0,83 [0,65 - 0,94]	0,04 [0,00 - 0,69]
GOL+	0,74 [0,52 - 0,89]	0,02 [0,00 - 0,58]

➤ Les analyses de sensibilité

L'inclusion de deux études supplémentaires (TEAR et TEMPO) dans la méta-analyse en réseau a permis de diminuer les paramètres associés à l'hétérogénéité inter-études et a conduit à une estimation légèrement plus précise des effets relatifs du traitement (figure 5). Dans ces figures, « les graphiques en forêt » montrent que les effets de l'ETN (en association ou non avec le MTX) relatifs aux csDMARDs étaient plus faibles que ceux observés dans l'analyse principale de la figure 3.

L'inclusion de ces deux études semblait diminuer aussi l'effet du traitement sur les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 par rapport aux csDMARDs dans l'analyse principale, et augmenter l'hétérogénéité de l'effet du traitement (tableau 8).

Figure 5a. Réponses ACR : Effets des interventions – Analyse de sensibilité – Patients naïfs de MTX + proportion de patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

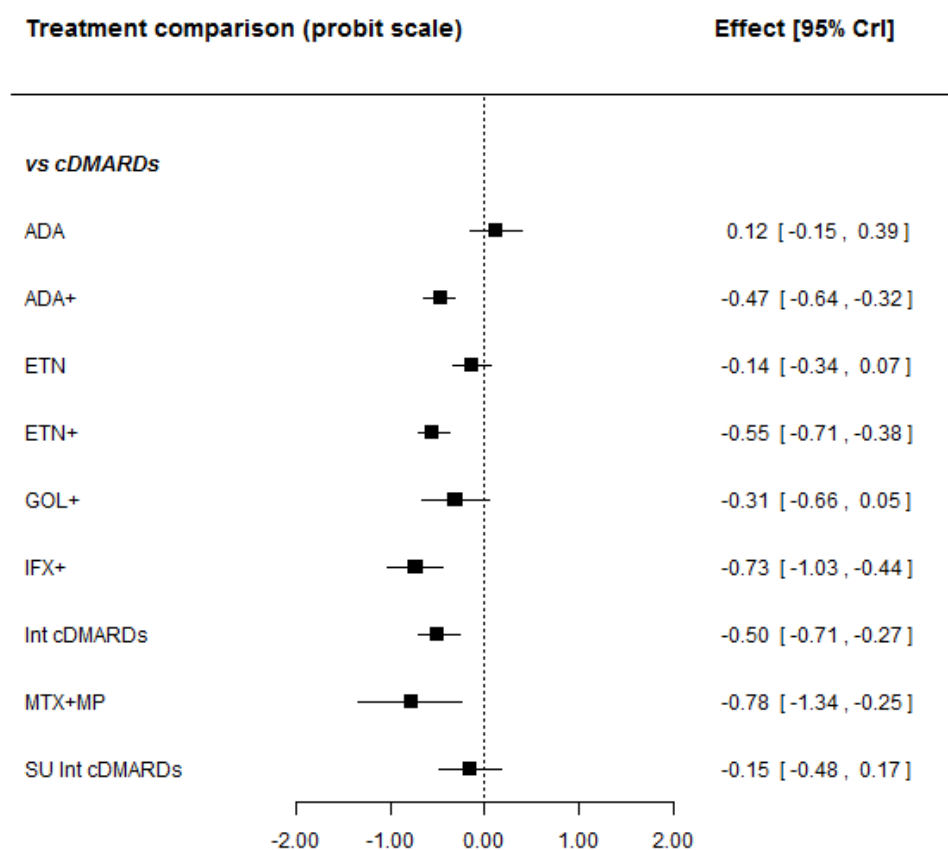


Figure 5b. Réponses ACR : Effets des interventions – Analyse de sensibilité – Patients naïfs de MTX + patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

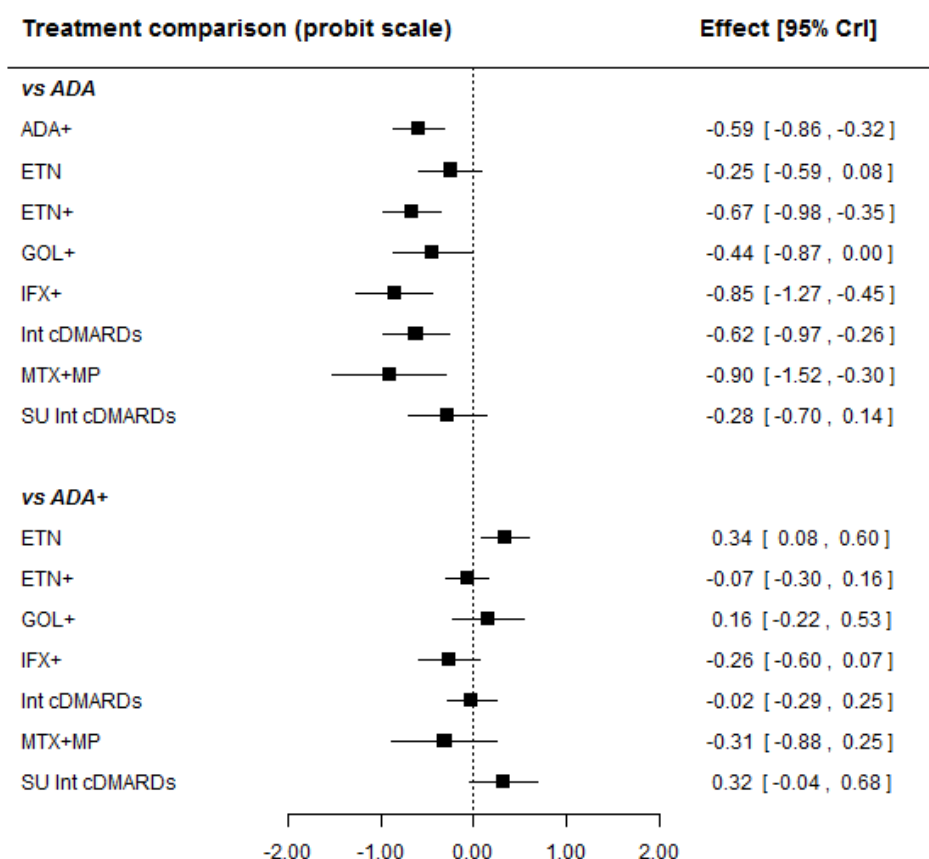


Figure 5c. Réponses ACR : Effets des interventions – Analyses de sensibilité – Patients naïfs de MTX + patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

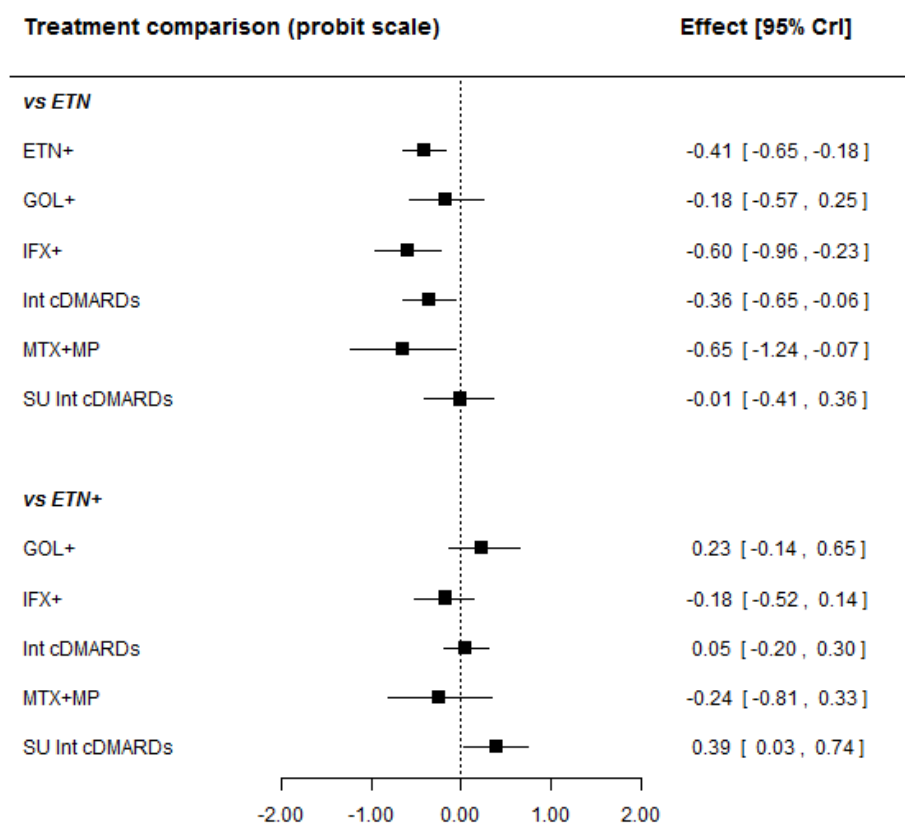


Figure 5d. Réponses ACR : Effets des interventions – Analyses de sensibilité – Patients naïfs de MTX + proportion de patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

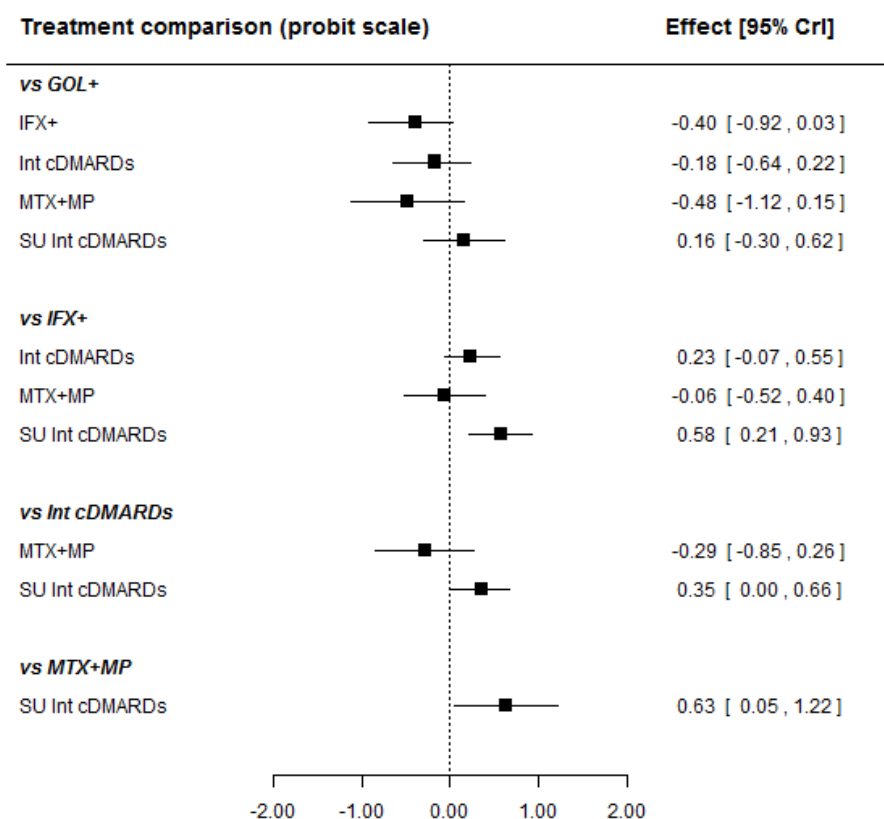


Tableau 8 Réponses ACR : Probabilités – Analyses de sensibilité – Patients naïfs de MTX + patients ayant été traités par des csDMARDs – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Intervention	ACR20 [95 % CrI]		ACR50 [95 % CrI]		ACR70 [95 % CrI]	
csDMARDs	0,56 [0,48 - 0,64]	0,57 [0,52 - 0,61]	0,34 [0,26 - 0,43]	0,36 [0,31 - 0,42]	0,16 [0,11 - 0,22]	0,19 [0,15 - 0,23]
ADA	0,51 [0,38 - 0,64]	0,52 [0,39 - 0,65]	0,30 [0,19 - 0,43]	0,32 [0,21 - 0,45]	0,13 [0,07 - 0,23]	0,16 [0,09 - 0,25]
ADA+	0,73 [0,65 - 0,81]	0,74 [0,67 - 0,80]	0,53 [0,42 - 0,63]	0,55 [0,46 - 0,64]	0,30 [0,22 - 0,41]	0,34 [0,26 - 0,43]
ETN	0,61 [0,50 - 0,72]	0,67 [0,53 - 0,79]	0,39 [0,28 - 0,51]	0,47 [0,33 - 0,62]	0,20 [0,13 - 0,29]	0,27 [0,16 - 0,41]
ETN+	0,76 [0,67 - 0,83]	0,78 [0,67 - 0,88]	0,56 [0,44 - 0,66]	0,61 [0,46 - 0,74]	0,33 [0,24 - 0,44]	0,39 [0,26 - 0,54]
GOL+	0,68 [0,52 - 0,80]	0,69 [0,54 - 0,81]	0,46 [0,31 - 0,62]	0,49 [0,33 - 0,64]	0,25 [0,14 - 0,39]	0,29 [0,17 - 0,43]
IFX+	0,81 [0,70 - 0,90]	0,82 [0,71 - 0,91]	0,62 [0,48 - 0,76]	0,65 [0,51 - 0,79]	0,40 [0,27 - 0,55]	0,44 [0,30 - 0,61]
Int csDMARDs	0,74 [0,64 - 0,83]	0,77 [0,63 - 0,87]	0,54 [0,41 - 0,66]	0,58 [0,42 - 0,73]	0,31 [0,21 - 0,43]	0,37 [0,23 - 0,53]
MTX+MP	0,83 [0,64 - 0,94]	0,83 [0,64 - 0,95]	0,65 [0,42 - 0,84]	0,67 [0,44 - 0,86]	0,42 [0,22 - 0,65]	0,46 [0,24 - 0,72]
SU Int csDMARDs	0,62 [0,47 - 0,75]	0,64 [0,48 - 0,78]	0,40 [0,26 - 0,56]	0,43 [0,29 - 0,60]	0,20 [0,11 - 0,33]	0,24 [0,13 - 0,39]

➤ Évaluation de la qualité statistique des méta-analyses HAS & SchARR

Analyse de l'hétérogénéité

L'analyse de la variance inter-études estimée dans les analyses principales des méta-analyses en réseau est présentée dans le tableau 9. L'estimation ponctuelle du paramètre associé à l'hétérogénéité suggérait :

- une hétérogénéité estimée relative aux réponses EULAR plus importante que celle des réponses ACR ;
- une hétérogénéité estimée modérée dans la méta-analyse en réseau concernant les réponses ACR portant sur les patients qui n'avaient pas été traités par des csDMARDs (MTX).

Tableau 9. Estimation de l'écart-type inter-études – Analyses principales – Source : Rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2)

Réponses	Populations	Médiane (95 % CrI)	P(hétérogénéité faible)	P(hétérogénéité modérée)	P(forte hétérogénéité)	Modèle utilisé
Réponses ACR	Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)	0,10 [0,02 - 0,34]	0,21	0,73	0,06	Modèle à effet aléatoire avec un <i>a priori</i> informatif
Réponses EULAR	Patients n'ayant pas été traités par des csDMARDs (MTX)	0,21 [0,12 - 0,36]	0	0,84	0,16	Modèle à effet aléatoire avec un <i>a priori</i> informatif

L'analyse de sensibilité réalisée ne montrait pas de différences importantes entre les méta-analyses en réseau principales, du fait de la prise en compte de patients provenant d'autres types de populations. Des effets plutôt quantitatifs ont été observés au niveau des paramètres décrivant l'hétérogénéité des effets de traitement et le niveau des probabilités de réponses ACR ou EULAR estimées.

Afin d'explorer si l'hétérogénéité pouvait être expliquée par la durée de la maladie (un modificateur de l'effet du traitement), des méta-régressions portant sur la réponse ACR ont été planifiées. Les résultats suggéraient que l'ancienneté de la PR ne semblait pas être un modificateur de l'effet du traitement : le coefficient associé à cette variable n'était pas statistiquement significatif et était très proche de la valeur zéro.

Les méta-régressions ne portent pas sur la réponse EULAR en raison du faible nombre d'études disponibles.

Cohérence des intervalles de confiance associés aux réponses ACR et EULAR

Les résultats des effets de traitements selon un intervalle de prédiction à 95 % sont présentés dans l'annexe A3-8. L'intervalle de prédiction à 95 % (PrI) fournit une plage de distributions d'observations prédictives de l'effet du traitement aléatoirement sélectionnées. Les PrI à 95 % fondés sur des distributions prédictives étaient toujours plus larges que les CrI à 95 % utilisant les distributions *a posteriori*. Les résultats concernant la réponse ACR restaient similaires en utilisant les résultats des distributions prédictives. En revanche, concernant la réponse EULAR, les résultats sur l'ADA+ n'étaient pas statistiquement significatifs comparativement aux csDMARDs.

9. Synthèse et discussion

Au total, 46 essais cliniques répondaient aux critères d'éligibilité de la revue systématique de littérature HAS & SchARR. Dix ont porté sur des patients naïfs de MTX et 36 sur les patients ayant été traités par MTX (y compris les trois essais portant sur les biosimilaires).

Par rapport à la revue systématique de littérature réalisée par le NICE en mai 2013, la revue systématique de la HAS & SchARR a permis d'identifier 11 nouveaux essais randomisés comparatifs, conformément au protocole d'éligibilité de la revue systématique. Parmi ceux-ci, deux ont porté sur les patients naïfs de MTX, et neuf ont porté sur des patients atteints de PR et qui avaient été traités par des csDMARDs (MTX).

L'intervention MTX+MP était associée à la réponse ACR la plus élevée par rapport aux csDMARDs. Les csDMARDs intensifs (deux ou trois csDMARDs), IFX +, ETN+ et ADA+ étaient également supérieurs aux csDMARDs. Ces effets étaient statistiquement significatifs en considérant aussi bien les intervalles de crédibilité que les intervalles de prédiction.

Concernant la réponse EULAR, ADA+ et GOL+ étaient associés à des effets cliniques positifs comparativement aux csDMARDs (ex. : MTX), l'effet de ADA+ étant statistiquement significatif

selon l'intervalle de crédibilité (mais non statistiquement significatif selon l'intervalle de prédiction). Les bDMARDs (ADA, ETN) en monothérapie n'étaient pas supérieurs aux csDMARDs (c'est-à-dire à un seul csDMARD).

Par rapport aux revues de la Cochrane (Signh *et al.*, 2016 [\(6\)](#) ; Signh *et al.*, 2017 [\(7\)](#)) et aux méta-analyses du CADTH (2018) [\(8\)](#) et de l'ICER (2017) [\(9\)](#), la méta-analyse en réseau réalisée a différencié la réponse entre les patients naïfs de MTX et les patients ayant été traités par des csDMARDs. De plus, la méta-analyse HAS & SchARR montre que d'autres stratégies, à savoir MTX+MP ou les csDMARDs intensifs (deux ou trois csDMARDs), sont aussi efficaces que les associations de l'ADA ou l'ETN ou l'IFX avec le MTX.

La conclusion selon laquelle les csDMARDs intensifs étaient aussi efficaces que les bDMARDs pour les patients naïfs de MTX était en accord avec des résultats antérieurs (Hazlewood *et al.*, 2016) [\(10\)](#). Ceci conforte l'orientation de prise en charge thérapeutique selon laquelle la stratégie de prescription d'un traitement biologique sans prescription d'un csDMARD ou d'une association de csDMARDs en première ligne de traitement de la PR, augmente les coûts de traitement tout en procurant un bénéfice clinique faible (Bansback *et al.*, 2017) [\(11\)](#).

Annexes chapitre 4

Annexe A4.1. Éléments de stratégie de recherche documentaire et liste complète des sites interrogés

1. Recherche documentaire

1.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2010 à décembre 2018 pour les recommandations et les méta-analyses, et sur la période de janvier 2000 à décembre 2018 pour les évaluations économiques.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Central ;
- pour la littérature francophone : les bases de données Pascal et Lissa ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées dans l'évaluation économique des technologies de santé.

Cette recherche a été complétée à partir de la bibliographie des experts et des références citées dans les documents analysés.

1.2 Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans les bases de données

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références présélectionnées
	Termes utilisés		
Medline – Recommandations		01/2000 - 12/2018	243
Étape 1	Arthritis, Rheumatoid/de OR rheumatoid arthritis/ti		
ET			
Étape 2	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (guideline OR practice guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (guideline* OR recommendation*)/ti		
Medline – Revues systématiques		01/2010 - 12/2018	179
Étape 1			
ET			
Étape 3	(Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors OR infliximab OR golimumab OR abatacept OR TNFR-Fc fusion protein OR adalimumab OR certolizumab pegol OR rituximab OR tocilizumab)/de OR (necrosis factor-alpha antagonists OR abatacept OR rituximab OR TNFi OR TNF inhibitors OR anti TNF		

	OR tocilizumab OR etanercept OR adalimumab OR infliximab OR golimumab OR certolizumab OR rituximab)/ti OR tofacitinib OR baricitinib		
ET			
Étape 4	(meta-analysis as topic OR review literature as topic)/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta analy* OR metaanaly*)/ti OR (systematic review OR systematic overview OR systematic literature review)/ti, ab OR OR cochrane database syst rev/journal		
Medline – Qualité de vie		01/2010 - 12/2018	128
Étape 1 ET Étape 3			
ET			
Étape 5	(Quality of Life OR "Quality-Adjusted Life Years)/de OR (QALY OR QALYs OR Quality of Life)/ti		
Medline – Études économiques		01/2010 - 12/2018	172
Étape 1 ET Étape 3			
ET			
Étape 6	(Cost of illness OR Cost sharing OR Cost control OR Cost allocation OR costs and cost analysis OR Health care cost* OR Health expenditures OR health economics OR health care sector OR Budget* OR financial support OR financing, government OR insurance, health OR health insurance OR social security OR social insurance OR Cost-Benefit Analysis)/de OR (cost-effectiveness* OR Cost illness* OR Burden disease* OR efficiency*)/ti		

2. Sites consultés

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
- Bibliothèque interuniversitaire de médecine – BIUM
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Collège français des médecins rhumatologues
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Société française de médecine générale – SFMG
- Société française de rhumatologie – SFR
- Syndicat national des médecins rhumatologues
- *Adelaide Health Technology Assessment* – AHTA
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé – AETMIS
- *Agency for Healthcare Research and Quality* – AHRQ
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* – AHFMR
- *Alberta Medical Association*
- *American College of Physicians* – ACP
- *American College of Rheumatology*
- *Blue Cross Blue Shield Association* – BCBS – *Technology Evaluation Center*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *British Society for Rheumatology*
- *California Technology Assessment Forum* – CTAF
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- *Centre for Clinical Effectiveness* – CCE
- *Centre for Reviews and Dissemination*
- *Clinical Knowledge Summaries*
- *CMA Infobase*
- Cochrane Library
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta* – CPSA

- *Development and Evaluation Committee* – DEC (ex-NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)
- *European League Against Rheumatism* – EULAR
- *European Medicines Agency* – EMA
- Euroscan
- *Guidelines Advisory Committee* – GAC
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee* – GPAC
- *Guidelines Finder (National Library for Health)*
- *Guidelines International Network* – GIN
- *Health Services Technology Assessment Texts* – HSTAT
- *Horizon Scanning*
- Institut national de santé publique du Québec
- *Institute for Clinical and Economic Review* – ICER
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences* – ICES
- *Institute for Clinical Systems Improvement* – ICSI
- *Institute of Health Economics Alberta* – IHE
- *Intute : Health & Life Sciences* – INTUTE
- *Medical Services Advisory Committee* – MSAC
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002)* – HTAC
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* – NCCHTA
- *National Guideline Clearinghouse* – NGC
- *National Health and Medical Research Council* – NHMRC
- *National Horizon Scanning Centre* – NHSC
- *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE
- *New Zealand Guidelines Group* – NZGG
- *New Zealand Health Technology Assessment* – NZHTA
- *Ontario Health Technology Advisory Committee* – OHTAC
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – SIGN
- *Singapore Ministry of Health*
- *Trip Database*
- *Veterans Affairs Technology Assessment Program*
- *Veterans Affairs, Department of Defense Clinical Practice Guideline*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration* – WMHTAC

3. Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en décembre 2018, sur les sites Internet mentionnés ci-dessus. Les sommaires des revues suivantes ont également été examinés tout au long du projet : *Rheumatology*, *Arthritis & Rheumatology*, *Journal of Rheumatology*, *International Journal of Rheumatology*, *PharmacoEconomics*, *Value in Health*, *The European Journal of Health Economics*, *Journal of Health Economics*. Cette liste de revues est non exhaustive.

Annexe A4.2. Grille CHEERS adaptée à la PR et grilles de lecture de la revue systématique de littérature économique

Tableau 1. Résumé de la grille CHEERS adaptée à la PR – Source : adaptation validée par le groupe de travail PR

Auteur/Référence/Source	
Éléments généraux	
• Titre, pays - Présentation de la problématique de l'étude en termes d'évaluation économique (coût-efficacité) des stratégies de traitements dans la prise en charge de la PR - Pays dans lequel l'étude a été réalisée	
• Résumé - Oui/Non - Présentation explicite/résumé structuré	
• Objectifs - Formulation claire de l'objectif : évaluation économique, stratégies (interventions) comparées, brève mention de l'indication étudiée, pays	
• Indication évaluée (population de l'indication étudiée) - Exemple : le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est insuffisante (en monothérapie ou en association avec le MTX)	
Données mobilisées : sources, type	
• Données cliniques (efficacité) utilisées dans le modèle - Présentation des sources des données mobilisées dans le modèle - Présentation des paramètres de l'activité de la PR, réponse au traitement de la PR, évaluation de la douleur	
• Données de tolérance utilisées dans le modèle économique - Présentation des sources des données mobilisées et spécification de la composante du modèle où les EI ont été considérés (coûts, qualité de vie, modèle) - Description des événements indésirables spécifiques à la PR (infections, etc.)	
• Données mobilisées sur les coûts - Sources de données permettant d'extraire les coûts utilisés dans le modèle - Description des composantes des coûts sur lesquels portent les données(*)	
• Données portant sur la qualité de vie mobilisées dans le modèle - Description des sources de données mobilisées - Description des questionnaires : EQ-5D, SF-36, SF-6D, autres mesures retenues pour décrire la qualité de vie (ex. : retentissement fonctionnel, questionnaire HAQ, appréciation de la douleur)	
Choix méthodologiques	
• Population d'analyse (et sous-population d'analyse) - Justification du choix des données à l'inclusion - Caractéristiques de la population d'analyse (démographiques : sexe, âge, poids ; cliniques : HAQ, ancienneté de la PR, etc.)	

- Justification des sous-populations d'analyse (le cas échéant)
- **Stratégies comparées**
 - Stratégies définies en termes de séquences de traitements de fond biologiques (bDMARDs) en monothérapie ou en association avec un traitement de fond synthétique (cDMARD)
 - Intitulé des stratégies comparées
- **Type d'évaluation économique**
 - Coût-utilité ou coût-efficacité
- **Résultats de santé économiques**
 - Années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) ou rémission ou temps avec activité faible
- **Horizon temporel, actualisation et perspective**
 - Description et justification de l'horizon temporel et de la perspective choisis
- **Mesures et valorisation des utilités (si l'évaluation économique est de type coût-utilité)**
 - Utilisation d'un questionnaire générique (i.e. EQ-5D) ou questionnaire spécifique à la maladie ou vignettes ou transformation (*mapping*) d'un indicateur de qualité de vie spécifique à la PR
 - Description de la méthode mathématique, si transformation (*mapping*)
 - Méthode de valorisation, population de valorisation
 - Prise en compte des désutilités liées aux événements indésirables/comorbidités
- **Mesures et valorisation des effets de santé (si l'évaluation économique est de type coût-efficacité)**
 - Description de la mesure de l'effet de santé (ex. : proportion des patients en rémission/faible activité définie à partir du DAS 28)
- **Types de coûts & méthodes d'estimation**
 - Catégories des coûts : coûts directs (ex. : acquisition/administration des traitements, suivi, hospitalisation) et coûts indirects (ex. : perte de productivité, arrêt de travail)
 - Valorisation et ajustement sur l'indice des prix
 - Hypothèses sur le calcul et sources (ex. : essais cliniques, études observationnelles, bases de données médico-administratives, avis d'expert)
- **Modèles, choix structurants, hypothèses et méthodes analytiques**
 - Modèle décisionnel (oui, non), type du modèle, états du modèle et logiciel de programmation mathématique
 - Hypothèses :
 - Séquences de traitements
 - Changement/arrêt de traitements
 - Extrapolation de l'effet du traitement à long terme
 - Calcul de la mortalité/probabilités de transition

Résultats de l'évaluation économique

- **Résultats de santé et ratio différentiel coût-résultat (RDCR) : analyse de référence, analyses secondaires, disposition à payer mentionnée**
 - Présentation des résultats de santé (actualisés et non actualisés)
 - Présentation du RDCR (analyse de référence et analyses complémentaires) : exemple €/QALY (ou autres)
 - Description de la frontière d'efficience
- **Exploration de l'incertitude et analyse de l'hétérogénéité des résultats**
 - Type d'analyses de sensibilité et caractérisation de l'incertitude : analyses déterministes et probabilistes
 - Principaux facteurs (principales hypothèses) affectant la variabilité de l'ICER, incertitude paramétrique, incertitude structurelle
- **Exploration de l'hétérogénéité**
 - Hétérogénéité : prise en compte *via* l'identification de sous-populations pertinentes
- **Conclusions de l'étude et présentation de ses limites**

- Degré selon lequel les conclusions pourront être généralisées, perspective et état actuel de la connaissance sur la problématique étudiée - Limites portant sur les données/modèles/résultats/exploration de l'incertitude
Financement /conflits d'intérêts
- o Organisme (privé/public), université, etc. - o Déclaration de conflits d'intérêts faite par les auteurs de l'étude

Tableau 2. Grille d'analyse 1 de la revue systématique de littérature économique : caractéristiques globales de l'évaluation économique

Étude	Pays	Indication de l'étude	Objectif(s)	Séquences (Oui/Non)	Séquences ou (interventions) comparées
XXX					

Tableau 3. Grille d'analyse 2 de la revue systématique de littérature économique : sources de données mobilisées dans l'évaluation économique

Étude	Pays	Source des données cliniques mobilisées				
		Efficacité	Tolérance	Mortalité	Coûts	Qualité de vie
XXX						

Tableau 4. Grille d'analyse 3 de la revue systématique de littérature économique : principales caractéristiques et choix structurants de l'évaluation économique

Étude/ Année	Pays	Type d'analyse	Type de modèle	Caractéristique s de la population simulée	Perspecti ve	Horizon temporel Actualisation	Coûts inclus : types, méthodes	Résultats de santé : type, méthodes
XXX								

Tableau 5. Grille d'analyse 4 de la revue systématique de littérature économique : résultats, exploration de l'incertitude et conclusions de

l'évaluation économique

Étude/Année	Pays	RDCR	Prise en compte de l'incertitude	Facteurs affectant le RDCR (et probabilité de coût-efficacité)	Conclusions et limites de l'étude	Financement de l'étude/conflits d'intérêts
xxx						

Annexe A4.3. Analyse critique de la qualité de la description des items cliniques et économiques selon les recommandations de la grille CHEERS adaptée à la PR

	Nombre d'évaluations en accord avec la recommandation	% des évaluations en accord avec la recommandation
Éléments généraux		
• Titre, pays - Présentation de la problématique de l'étude en termes d'évaluation économique (coût-efficacité) des stratégies de traitements dans la prise en charge de la PR - Pays dans lequel l'étude a été réalisée		
• Résumé - Oui/Non - Présentation explicite/résumé structuré		
• Objectifs - Formulation claire de l'objectif : évaluation économique, stratégies (interventions) comparées, brève mention de l'indication étudiée, pays		
• Indication évaluée (population de l'indication étudiée) - Exemple : le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est insuffisante (en monothérapie ou en association avec le MTX)		
Données mobilisées : sources, type		
• Données cliniques (efficacité) utilisées dans le modèle - Présentation des sources de données mobilisées dans le modèle - Présentation des paramètres de l'activité de la PR, réponse au traitement de la PR, évaluation de la douleur		
• Données de tolérance utilisées dans le modèle économique - Présentation des sources de données mobilisées et spécification de la composante du modèle où les EI ont été considérés (coûts, qualité de vie, modèle) - Description des événements indésirables spécifiques à la PR (infections, etc.)		
• Données mobilisées sur les coûts - Sources de données permettant d'extraire les coûts utilisés dans le modèle - Description des composantes des coûts sur lesquels portent les données(*)		
• Données portant sur la qualité de vie mobilisées dans le modèle - Description des sources de données mobilisées - Description des critères : EQ-5D, SF-36, SF-6D, autres mesures retenues pour décrire la qualité de vie (ex. : retentissement fonctionnel, questionnaire HAQ, appréciation de la douleur)		
Choix méthodologiques		
• Population d'analyse (et sous-population d'analyse) - Justification du choix des données à l'inclusion		

- Caractéristiques de la population d'analyse (démographiques : sexe, âge, poids ; cliniques : HAQ, ancienneté de la PR, etc.) - Justification des sous-populations d'analyse (si nécessaire) • Stratégies comparées - Stratégies définies en termes de séquences de traitements de fond biologiques (bDMARDs) en monothérapie ou en association avec un traitement de fond synthétique (csDMARD). - Intitulé des stratégies comparées • Type d'évaluation économique - Coût-utilité ou coût-efficacité • Résultats de santé économiques - Années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) ou rémission ou temps avec activité faible • Horizon temporel, actualisation et perspective - Description et justification de l'horizon temporel et de la perspective choisis • Mesures et valorisation des utilités (si l'évaluation économique est de type coût-utilité) - Utilisation d'un questionnaire générique (i.e. EQ-5D) ou questionnaire spécifique à la maladie ou vignettes ou transformation (<i>mapping</i>) d'un indicateur de qualité de vie spécifique à la PR - Description de la méthode mathématique si transformation (<i>mapping</i>) - Méthode de valorisation, population de valorisation - Prise en compte des désutilités liées aux événements indésirables/comorbidités • Mesures et valorisation des effets de santé (si l'évaluation économique est de type coût-efficacité) - Description de la mesure de l'effet de santé (ex. : proportion des patients en rémission/faible activité définie à partir du DAS 28) • Types de coûts & méthodes d'estimation - Catégories des coûts : coûts directs (ex. : acquisition/administration des traitements, suivi, hospitalisation) et coûts indirects (ex. : perte de productivité, arrêt de travail) - Valorisation et ajustement sur l'indice des prix - Hypothèses sur le calcul et sources (ex. : essais cliniques, études observationnelles, bases de données médico-administratives, avis d'expert) • Modèles, choix structurants, hypothèses et méthodes analytiques - Modèle décisionnel (oui, non), type du modèle, états du modèle et logiciel de programmation mathématique - Hypothèses : ○ Séquences de traitements ○ Changement (arrêt) de traitements ○ Extrapolation de l'effet du traitement à long terme ○ Calcul de la mortalité/probabilités de transition		
Résultats de l'évaluation économique		
• Résultats de santé et ratio différentiel coût-résultat (RDCR) : Analyse de référence, analyses secondaires, disposition à payer mentionnée - Présentation des résultats de santé (actualisés et non actualisés) - Présentation de résultats (analyses de référence et complémentaires) : exemple €/QALY (ou autres) - Description de la frontière d'efficience • Exploration de l'incertitude et analyse de l'hétérogénéité des résultats - Type d'analyses de sensibilité et caractérisation de l'incertitude : analyses déterministes et probabilistes - Principaux facteurs (principales hypothèses) affectant la variabilité de l'ICER, incertitude paramétrique, incertitude structurelle		

• Exploration de l'hétérogénéité :		
- Hétérogénéité : prise en compte <i>via</i> l'identification de sous-populations pertinentes		
• Conclusions de l'étude et présentation de ses limites		
- Degré selon lequel les conclusions pourront être généralisées, perspective et état actuel de la connaissance sur la problématique étudiée		
- Limites portant sur les données/modèles/résultats/exploration de l'incertitude		
Financement / conflits d'intérêts		
○ Organisme (privé/public), université, etc.		
○ Déclaration de conflits d'intérêts faite par les auteurs de l'étude		

Annexe A4.4. Grille OMERACT simplifiée (2002)

Le tableau A 4.4.1 synthétise les principaux critères et recommandations de l'OMERACT (Gabriel *et al.*, 2002) ([12](#)).

Tableau A 4.4.1. Grille de l'OMERACT simplifiée

Critères	Recommandations
Horizon temporel	Les modèles économiques doivent être fondés sur un horizon temporel au moins compris entre 5 et 10 ans.
Durée de l'intervention	Durée ininterrompue (maladie chronique)
Extrapolation au-delà de la durée des essais cliniques	Les données des essais cliniques doivent être rapportées. Les extrapolations utilisées dans le modèle doivent faire l'objet d'une synthèse de données provenant de plusieurs sources (ex. : études observationnelles, essais cliniques) et d'analyses de sensibilité. Le recours aux avis d'experts dans les extrapolations est à éviter.
Modélisation après la fin de traitement	Aucun bénéfice du traitement n'est considéré après l'arrêt du traitement.
Synthèse des comparaisons des données cliniques quand des comparaisons directes n'existent pas	Utiliser des synthèses de comparaisons exprimées en termes d'effets relatifs extraites d'essais cliniques.
Critères d'efficacité et de tolérance	Les critères suivants peuvent être utilisés : nombre d'articulations, appréciation de la douleur, incapacité fonctionnelle (ex. : HAQ), mesure de l'inflammation (CRP / ESR). Les critères de tolérance (ex. : les événements indésirables avec les patients comme unité d'analyse).
Mortalité	Utiliser les risques relatifs de mortalité estimés à partir des études observationnelles.
Valorisation des états de santé	Utiliser les valorisations des états de santé issues de la population générale en vue de leur utilisation dans l'aide à la décision en matière de politique de santé.
Utilisation des ressources	Inclure tous les coûts médicaux et non médicaux directs associés. Identifier séparément les coûts indirects (ex. : pertes de productivité). Lors de l'estimation des coûts moyens, en cas de données censurées à la suite de l'arrêt du traitement, utiliser des méthodes statistiques appropriées.
Arrêt de traitement	Considérer les taux d'arrêt des essais ajustés sur les données observationnelles.
Séquences thérapeutiques	Inclure la modélisation des séquences thérapeutiques les plus couramment utilisées et proposer d'autres stratégies en réalisant des analyses de sensibilité.
Stratification de la population selon d'éventuels facteurs de risque liés à la PR	Considérer une définition claire de la population d'analyse incluant des sous-populations idéalement définies en fonction des facteurs de risque liés à la PR.

Tableau A4.4.2. Grille de Drummond (2015) (13)

La grille de Drummond est extraite de Drummond *et al.* (2015) mais est restée inchangée depuis la 2^e édition du livre « Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé » en 1998.

Figure 1. Grille de lecture de Drummond – Source de la traduction de la grille de lecture : guide « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS », 2011, annexe 2, pages 60-61²

	OUI	NON
A-t-on posé une question précise, à laquelle on peut répondre ?		
L'étude prend en compte à la fois les coûts et les résultats des interventions.	☐	☐
L'étude compare les différentes options.	☐	☐
Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier.	☐	☐
Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?		
Aucune option importante n'a été omise.	☐	☐
L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente.	☐	☐
Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.).	☐	☐
L'efficacité en pratique réelle des interventions est-elle établie ?		
L'efficacité est établie par un essai clinique randomisé et contrôlé, dont le protocole correspond à ce qu'il adviendrait en pratique courante.	☐	☐
L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.	☐	☐
L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions.	☐	☐
Les coûts et les effets sur la santé les plus importants de chaque option sont-ils identifiés ?		
Les différents points de vue pertinents sont examinés, tant pour les coûts que pour les effets sur la santé.	☐	☐
Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est justifié.	☐	☐
Aucun coût important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est justifié.	☐	☐
Les coûts et les effets sur la santé sont-ils mesurés correctement avec les unités appropriées ?		
Tous les items de coût et de résultat identifiés sont mesurés.	☐	☐
La méthode de quantification des ressources consommées est valide.		
Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue.	☐	☐
La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, événement évité, score de préférence, etc.).	☐	☐
La méthode de mesure des résultats est valide.		
Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est privilégiée.	☐	☐
Les coûts et les résultats de santé futurs sont-ils ajustés en fonction du temps ?		
Les coûts et les résultats sont actualisés à un même taux.	☐	☐
Le taux d'actualisation est connu et justifié.	☐	☐
Suite ci-contre...		

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude économique (suite)

² https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

	OUI	NON
A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des résultats de santé ?		
Une analyse de sensibilité est présentée (déterministe ou probabiliste) sur tous les paramètres clés incertains.	?	?
En cas d'analyse déterministe, les intervalles de valeurs sont justifiés.	?	?
En cas d'analyse probabiliste :		
- les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres clés ;	?	?
- les distributions sont présentées et justifiées.		
L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité).	?	?
L'interprétation des conclusions de l'évaluation économique est-elle pertinente ?		
Une analyse différentielle des coûts et des résultats de santé des options concurrentes est réalisée et présentée.	?	?
Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-résultat), il est correctement interprété.	?	?
Les options appartenant à la frontière d'efficience sont identifiées.	?	?
L'étude est transparente sur ses limites.		
Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet.	?	?
L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients.	?	?
L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.).	?	?

Annexe A4.5. Caractéristiques globales de l'évaluation économique selon la grille n° 1 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique

Études	Pays	Indication de l'étude	Objectifs	Séquences (Oui/Non)	Séquences comparées ou (interventions)
Athanasakis 2015 (14)	Grèce	Patients atteints de PR active présentant une réponse ou une tolérance insuffisante au MTX	Coût-utilité de TCZ initié en monothérapie en 1 ^{re} ligne biologique	Oui	- TCZ->ADA->ETA->soins palliatifs - vs - ADA->ETA->soins palliatifs
Beresniak 2013 (15)	Allemagne	Patients atteints de PR modérée à sévère présentant une réponse insuffisante à au moins un anti-TNFα	Coût-efficacité de stratégies définies par des séquences de bDMARDs	Oui	- Échec d'1 anti-TNF ADA->ABA->ETA ADA->RTX->ETA - Échec de 2 anti-TNF ADA->ETA->ABA ADA->ETA->INF
Brennan 2004 (16)	Royaume-Uni	Patients atteints de PR présentant une réponse insuffisante à au moins 2 csDMARDs (dont MTX)	Coût-utilité de l'ETA en monothérapie	Oui	- ETA après 2 lignes de csDMARDs - vs 3 lignes de csDMARDs
Brennan 2007 (17)	Royaume-Uni	Patients présentant une PR active	Coût-utilité des anti-TNFα en utilisant pour la première fois les données du registre BSRBR « <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i> »	Non	- Anti-TNFα groups (ETA, INF, ADA) - vs csDMARDs (ex. : MTX, SUL, LEF, HYD)
Barbieri 2005 (18 235)	Royaume-Uni	Patients présentant une PR sévère et résistants aux csDMARDs	Coût-utilité de l'INF+MTX comparée au MTX en monothérapie	Non	INF+MTX vs MTX
Bansback 2005 (19)	Suède	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant un échec à 2 csDMARDs	Coût-utilité de l'ADA comparé à des DMARDs (biologiques ou synthétiques)	Oui	Séquence débutant par ADA+MTX Séquence débutant par un DMARD (biologique ou synthétique) vs séquence de csDMARDs
Benucci 2011 (20)	Italie	Patients atteints de PR modérée à sévère. Patients ayant été traités par au	Coût-utilité des anti-TNFα sous-cutanés en pratique clinique réelle	Non	- LEF+ETA - LEF+ADA - MTX+ETA

		moins un cDMARD			• MTX+ADA
Carlson 2015 (21)	États-Unis	Patients atteints de PR active et sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité de TCZ en monothérapie vs ADA	Oui	Séquence débutant par TCZ (monothérapie) vs séquence débutant par ADA (monothérapie)
Diamantopoulos 2014 (22)	Royaume-Uni	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate à au moins un cDMARD	Coût-utilité du TOC en début de prise en charge dans les séquences de traitements	Oui	<i>Monothérapie</i> • CERT->ETA->ADA->soins palliatifs • TCZ->CERT->ETA->ADA->soins palliatifs • CERT->TCZ->ETA->ADA->soins palliatifs <i>Association</i> • CERT->RTX->ETA->ABA->ADA->INF >soins palliatifs • TCZ->CERT->RTX->ETA->ABA->ADA->INF >soins palliatifs
Erikson 2015 (23)	Suède	Patients atteints de PR débutante et réfractaires au MTX	Coût-utilité de l'INF vs des csDMARDs (association de 3 csDMARDs)	Non	• INF vs • Combinaison de csDMARDs (SUL+HYD)
Hallinen 2010 (24)	Finlande	Patients atteints de PR sévère et en échec d'un anti-TNFα	Coût-utilité de plusieurs stratégies de traitement de la PR après échec d'un anti-TNFα	Oui	Séquences incluant l'ABA, l'ADA, l'INF et l'ETA et le RTX définies selon 5 étapes de prise en charge de la PR
Hidalgo-Vega 2015 (25)	Espagne	Patients présentant une PR modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité du CERT vs anti-TNFs alternatifs	Non	• Anti-TNFα prescrits et recommandés en Espagne en 2009 (ETA, ADA, INF) vs • MTX
Kobelt 2003 (26)	Suède et Royaume-Uni	Patients présentant une PR active et présentant une réponse inadéquate aux csDMARDs (ex. : MTX)	Coût-utilité d'INF+MTX vs MTX (monothérapie)	Non	• INF+MTX • vs MTX
Kobelt 2005	Suède	Patients atteints de PR active et présentant un	Coût-utilité d'ETA+MTX en comparaison à MTX en monothérapie	Non	• ETA + MTX vs

(27)		échec aux csDMARDs			• MTX
Kvamme 2015 (28)	Norvège	Patients adultes atteints de PR	Coût-utilité des anti-TNFα vs csDMARDs en vie réelle	Oui	Anti-TNFα+csDMARDs vs csDMARD (ex. : MTX)
Lekander 2010 (29)	Suède	Patients atteints de PR active et traités en pratique clinique courante	Coût-utilité de l'INF+MTX vs MTX en vie réelle à partir d'un registre suédois portant sur les anti-TNF	Non	• INF+MTX vs • MTX
Lekander 2013 (30)	Suède	Patients atteints de PR active en vie réelle	Coût-utilité de l'INF selon 2 sources de données (essai clinique, registre)	Non	Traitements non biologiques (essai clinique) vs INF (registre)
Lekander 2013b (31)	Suède	Patients atteints de PR active en vie réelle	Coût-utilité des anti-TNFα en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne de traitement, en association ou en monothérapie avec un csDMARD	Non	Anti-TNFs en 1^{re} ligne ou 2^e ligne de traitement vs csDMARDs
Merkesdal 2010 (32)	Allemagne	Patients atteints de PR active et présentant une réponse inadéquate à un anti-TNFα (étanercept)	Coût-utilité du RTX en 2 ^e ligne de traitement de la PR	Oui	• RTX+MTX->ADA+MTX->INF+MTX->CIC->soins de support vs • ADA+MTX, INF+MTX, SOR, CIC A, soins de support
Nguyen 2012 (33)	États-Unis	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse insuffisante au MTX et qui n'ont pas été traités par des anti-TNFα	Déterminer quel est l'anti-TNFα qui est coût-efficace ?	Non	• ADA + MTX • CERT + MTX • ETA + MTX • GOL+ MTX • NF + MTX vs • MTX
Puolakka 2012 (34)	Finlande	Patients atteints de PR modérée à sévère. Patients ayant une réponse insuffisante à un anti-TNFα	Coût-efficacité des options thérapeutiques après réponse insuffisante à un anti-TNFα (ETA ou ADA ou INF)	Oui	• Après échec à ADA ADA-ABA-ETA ADA-RTX-ETA • Après échec à ETA ETA-ABA-ADA ETA-RTX-ADA • Après échec à INF

					INF-ABA-ETA INF-RTX-ETA
Saraux 2010 (35)	France	Patients atteints de PR active modérée à sévère et présentant une réponse insuffisante à au moins un anti-TNFα.	Coût-efficacité de différentes séquences de bDMARDs	Oui	- Échec à un anti-TNFα ETA->ABA->ADA ETA->RTX->ADA - Réponse inadéquate à 2 anti-TNFα ETA->ADA->ABA ETA->ADA->INF
Russel 2009 (36)	Canada	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate à au moins un DMARD (y compris des anti-TNFα).	Coût-efficacité de l'ABA vs des anti-TNFα	Oui	- Réponse inadéquate à des DMARDs ABA->ETAN->INF->DMARD ETA->ABA->INF->DMARD ETA->INF->ADAL->DMARD - Réponse inadéquate à au moins un anti-TNFα ETAN->ABAT->INF->DMARD ETAN->INF->ADAL->DMARD
Soini 2012 (37)	Finlande	Patients atteints de PR modérée à sévère et en échec à au moins un cDMARD	Coût-utilité d'un bDMARD en association avec le MTX en 1 ^{re} ligne de traitement biologique	Oui	- MTX vs - ETAN+MTX->RTX+MTX->INFL+MTX->BSC - ADAL+MTX->RTX+MT->INFL+MTX->BSC - TOC+MTX->RTX+MTX->INFL+MTX->BSC
Soini 2017 (38)	Finlande	Patients présentant une PR modérée à sévère	Coût-utilité de CERT (avec ou sans schéma de partage de risque) par rapport à un groupe de bDMARDs couramment utilisés en Finlande	Non	- CERT (1^e ligne de traitement) vs - Groupe bDMARDs (ABA, ADA, CERT, ETA, GOL, TOC)
Tanno 2006 (39)	Japon	Patients adultes atteints de PR et en échec à un DMARD	Coût-utilité de l'ETA dans le traitement de la PR après échec à un DMARD (bucillamine)	Oui	- ETAN->MTX->SSZ->MTX+SSZ->pas de DMARD vs - MTX->SSZ->MTX+SSZ->pas de DMARD
Tanaka 2015 (40)	Japon	Patients atteints de PR modérée à sévère	Coût-utilité du TCZ dans le traitement de la PR en vie réelle	Non	- TOC vs - MTX

Wu 2012 (41)	Chine	Patients atteints de PR modérée à sévère	Coût-utilité de stratégies incluant des DMARDs vs des bDMARDs	Oui	- csDMARD->SOR->LEF->CYC->MTX - ADA->SOR6->LEF->CYC->MTX - INF->SOR->LEF->CYC->MTX - ETA->SOR->LEF->CYC->MTX - ETA->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX - INF->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX - ADA->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX
Hashemi-Meshkini 2015 (42)	Iran	Patients atteints de PR active et présentant une réponse inadéquate aux csDMARDs (MTX)	Coût-utilité du TCZ+MTX vs INF+MTX	Oui	- TCZ+MTX --> RTX+MTX --> soins de support vs INF + MTX -> ADA + MTX -> RTX + MTX-> soins de support
Alemao 2018 (43)	Royaume-uni	Patients atteints de PR et non répondeurs au MTX	Coûts et bénéfices d'ABA+MTX vs ADA+MTX	Oui	- ABA + MTX →ETA + MTX→soins palliatifs vs ADA + MTX --> ETA + MTX → soins palliatifs
Park 2016 (44 399)	Corée du Sud	Patients adultes atteints de PR active et présentant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité d'une stratégie de traitement débutant par ETA comparativement à 2 stratégies débutant par LEF	Oui	- ETN+ MTX -> ADL + MTX -> TCZ + MTX ->RTX + MTX -> soins palliatifs - LFN +ETN ->TN + MTX -> ADL + MTX ->TCZ + MTX-> RTX + MTX -> soins palliatifs - LFN +MTX ->ADL + MTX -> TCZ + MTX-> RTX + MTX ->soins palliatifs
Jalal 2016 (45)	États-Unis	Patients atteints de PR agressive débutante modérée à sévère	Coût-utilité de 4 stratégies (2 en 1 ^{re} ligne et 2 en 2 ^e ligne) : débuter par ETA, débuter par triple thérapie (TT), prescrire TT après réponse inadéquate au MTX, prescrire ETA après réponse inadéquate au MTX	Oui	- MTX + ETA - TT : MTX + SUL + HYD - MTX + ETA si progression - MTX + SUL + HYD si progression
Cardenas 2015	Espagne	Patients atteints de PR active et ayant été traités par	Coût-utilité de 3 anti -TNFα prescrits en 1 ^{re} ligne de traitement biologique	Non	INF vs

(46)		au moins 2 csDMARDs parmi LEF, MTX et SUL	(INF/ETA/ADA) à 2 ans en vie réelle		ETA vs ADA
Tzanetakos 2017 (47)	Grèce	Patients atteints de PR active modérée à sévère. Patients ayant une réponse insuffisante à des csDMARDs (MTX)	Coût utilité de CERT + MTX vs anti-TNFα sous-cutanés (ETA/ADA /GOL)	Oui	- CERT+MTX--> GOL+MTX->RTX vs - ETAN+MTX->GOL+MTX ->RTX - ADAL+MTX ->GOL+MTX->RTX - GOL+MTX-> ETA+MTX->RTX
Bansback 2017 (11)	États-Unis	Patients atteints de PR active et présentant une réponse inadéquate à un cDMARD (MTX)	Coût-utilité d'ETA+MTX en 1 ^{re} ligne vs la TT (SUL+HDRO+MTX)	Oui	- Séquence débutant par ETA+MTX vs - Séquence débutant par TT
Jansen 2017 (48)	États-Unis	Patients atteints de PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate aux csDMARDs	Coût-utilité des séquences de bDMARDs (y compris les Janus kinases) comparées à une séquence de csDMARDs	Oui	- Séquence incluant des csDMARDs suivie par des traitements non biologiques vs. 9 séquences de bDMARDs
Beresniak 2011 (49)	Espagne	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse insuffisante à au moins un anti-TNFα	Coût-efficacité de séquences de bDMARDs	Oui	- ETA -> ABA --> ADA - ETA -> RTX --> ADA - ETA--> ADA--> ABA - ETA--> ADA --> INF
Cimmino 2011 (50)	Italie	Patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate à un anti-TNFα	Coût-efficacité de différentes stratégies de séquences de bDMARDs	Oui	- ETA -> ABA --> ABA - ETA -> RTX --> ADA - ETA--> ADA--> ADA - ETA--> ADA --> INF
Welsing 2004 (51)	Pays-Bas	Patients atteints de PR et autorisés à utiliser des anti-TNFα	Coût-utilité des stratégies de traitement de la PR	Non	- Traitement standard vs - LEF - Anti-TNF – LEF - LEF – Anti-TNF
Yuan 2010 (52)	États-Unis	Patients présentant une PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate à un anti-TNFα	Coût-utilité de l'ABA et du RTX par rapport au MTX en monothérapie	Non	- ABA+MTX vs MTX - vs RTX+MTX vs MTX

Vera-Llonch 2008 (53)	États-Unis	Patients atteints de PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité de l'ABA	Non	ABA+MTX vs MTX
ICER 2017 (9)	États-Unis	Patients présentant une PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à un cDMARD	Coût-utilité des bDMARDs (ADA, CERT, ETA, GOL, INF, ABA, TCZ, RTX) et des nouveaux traitements (SAR, BAR, TOF) par rapport aux csDMARDs TIM : bDMARDs + traitements non biologiques (SAR, BARA, TOFA)	Oui	Séquences comparées incluant 1^{re} ligne (toute catégorie de TIM) + 2^e ligne (même catégorie du TIM de la 1^{re} ligne) + 3e ligne (une catégorie différente de TIM) + 4^e ligne (un DMARD)
Stevenson 2016 (5)	Royaume Uni	Patients présentant une PR sévère et ayant été traités par un cDMARD. Patients atteints de PR modérée à sévère ayant été traités par un cDMARD	Coût-utilité de 7 bDMARDs (ETA, ADA, ABA, TOC, CERT, GOL, INF) comparés entre eux et avec des csDMARDs	Oui	- MTX -> NBT - bDMARD (TCZ inclus)+MTX->RTX+MTX -> TCZ+MTX ->MTX ->NBT - TCZ+MTX ->RTX +MTX ->MTX ->NBT
Joensuu 2016 (54)	Finlande	Patients atteints de PR établie et modérée	Coût-utilité des bDMARDs comparés aux csDMARDs à l'aide d'un appariement de données de 2 registres	Non	- bDMARDs (INF, ABA, RTX, TOC) vs - csDMARDs (MTX, SUL, HYD)
Chiou 2004 (55 663)	États-Unis	Patients atteints de PR active et présentant une réponse inadéquate à un cDMARD	Coût-efficacité de 4 bDMARDs (ADA, ANA, ETA et INF)	Non	<i>Monothérapies</i> : ADA vs ANA vs ETA <i>Associations</i> : ADA+MTX vs ANA+MTX vs ETA+MTX vs INF+MTX
Marra 2007 (56)	Canada	Patients atteints de PR active et réfractaires à des csDMARDs	Impact de l'utilisation de différentes mesures des utilités sur le RDCR et coût-utilité de l'INF vs stratégie standard	Non	- INF vs stratégie standard (MTX)
Claxton 2018 (57)	États-Unis	Patients atteints de PR active, modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate à MTX ou un anti-TNFα.	Coût-utilité du TOF vs des stratégies incluant des bDMARDs	Oui	- MTX ->TOF->ADA->ABA->TOC->RTX>soins de support - MTX ->ETA>ADA>ABA->TOC->RTX>>soins de support

					• MTX ->TOF->ETA->ABA->TOC->RTX-> soins de support • MTX ->ADA->ETA->ABA->TOC->RTX-> soins de support • MTX ->ETA->TOF->ABA->TOC->RTX-> soins de support • MTX ->ETA->ADA->ABA->TOC->RTX->soins de support • MTX -->ETA->ABA->TOC->RTX-> soins de support • MTX -->ETA-->TOF->TOC->RTX-> soins de support
Chen 2006 (58)	Royaume-Uni	Patients adultes atteints de PR active	Évaluation économique de l'ADA, l'ETA et l'INF (en monothérapie ou en association avec MTX) <i>via</i> une étude de coût-utilité	Oui	• Anti-TNFα (en monothérapie ou en association avec MTX) en 1^{re} ou en 3^e ligne de traitements vs • csDMARDs
Barton 2004 (59)	Royaume-Uni	Patients adultes atteints de PR active (peu détaillée ?)	Coût-utilité des stratégies de bDMARDs définies par des séquences décrivant la pratique clinique au Royaume-Uni	Oui	• SUL->MTX->GOLD->AZA->PEN->HYD->LEF->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs • SUL->MTX->ETA->GOLD->AZA->PEN->HYD->lef->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs • SUL->MTX->INF ->GOLD->AZA->PEN->HYD->lef->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs
Jobanputra 2002 (60)	Royaume-Uni	Patients atteints de PR active	Coût-utilité de l'utilisation d'ETA ou d'INF, soit comme 3 ^e ligne de fond (analyse de référence), soit comme dernière ligne	Oui	• Séquence csDMARDs vs • Séquence de DMARDs (ETA en 3^e ligne) vs • Séquence de DMARDs (INF en 3^e ligne)
Malottki	Royaume-Uni	Patients atteints de PR	Coût-utilité des interventions ADA,	Oui	• DMARD->GST->CYA->AZA->PALL

2011 (61)		active et présentant une réponse inadéquate à un 1 ^{er} anti-TNF α , selon les recommandations du NICE en 2010.	ETN, IFX, RTX et ABT comparées à d'autres bDMARDs (TCZ, GOL et CERT)		• ADA->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • ETA->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • IFX->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • RTX->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • ABA->LEF->GST->CYA->AZA->PALL
-------------------------------------	--	---	--	--	--

Légende :

■ Patients atteints de PR présentant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à des csDMARDs (i.e. MTX)

■ Patients atteints d'une PR active et présentant une réponse inadéquate à un anti-TNF α .

GRAS (dernière colonne) : produit (ou séquence) standard lorsque le comparateur a été clairement mentionné.

DMARD : traitement de fond synthétique conventionnel (ex. : MTX) ; **ADA** : adalimumab ; **ABA** : abatacept ; **GOL** : golimumab ; **INF** : infliximab ; **ETA** : étanercept ; **TOF** : tofacitinib ; **MTX** : méthotrexate ; **LEF** : léflunomide ; **SUL** : sulfasalazine ; **CERT** : certolizumab ; **TCZ** : tocilizumab ; **RTX** : rituximab ; **GST** : sels d'or ; **CyA** : ciclosporine ; **PALL** : soins palliatifs ; **AZA** : azathioprine.

Annexe A4.6. Sources de données mobilisées dans l'évaluation économique selon la grille n° 2 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique

Études	Pays	Sources de données mobilisées				
		Efficacité	Tolérance	Mortalité	Coûts	Résultats de santé (ex. : qualité de vie)
Athanasakis 2015 (14)	Grèce	Méta-analyses sur données d'essais cliniques publiées (ACR20, ACR50 et ACR70)	- Infections graves (pneumopathies) extraites de la littérature	- Table de mortalité grecque ajustée sur l'âge et le sexe - Littérature : ajustement sur le HAQ via un risque de 1,33	- Liste des prix officiels - Tarifs nationaux grecs (médicaments) - Avis d'experts	- Littérature : Transformation du score HAQ en utilités EQ-5D en se fondant sur un modèle à plusieurs distributions « <i>mixture model</i> » Désutilité pour les pneumopathies
Beresniak 2013 (15)	Allemagne	Littérature sur 4 essais cliniques ATAIN, LTE, REACT, REFLEX permettant l'estimation de la rémission et l'activité faible de la PR	Non mentionné	Non mentionné	- Base de données « <i>Hannover Costing Study</i> » - Tarifs allemands (ex. : consultations, hospitalisation) - Données médico-administratives	Même source des données mobilisées pour les paramètres d'efficacité
Brennan 2004 (16)	Royaume-Uni	- Essai clinique (ETA et csDMARDs), registre britannique sur la PR (BSRBR), littérature, permettant de colliger l'ACR20 et d'autres variables clefs dans le modèle - Avis d'experts	Non mentionné	- Table de mortalité de la population britannique ajustée sur l'âge et le sexe - Littérature : ajustement de la mortalité sur le HAQ	- Liste des prix des médicaments au Royaume-Uni - Guide de la Société britannique de rhumatologie - Littérature (coûts de suivi)	- Littérature : Description pas assez explicite
Brennan 2007	Royaume-Uni	Registre de la Société	Non mentionné mais	- Table de mortalité	- <i>British National</i>	- Données BSRBR

(17)	Uni	britannique de rhumatologie (BSRBR) permettant d'extraire les réponses EULAR	intégré implicitement dans la modélisation	de la population britannique - Littérature : ajustement sur un ratio standardisé de la mortalité associée à la PR	<i>Formulary</i> - BSRBR (doses, hospitalisation) - Littérature : évaluation HTA 2002 (Jobanputra <i>et al.</i> , 2002)	- Littérature : identification de l'algorithme de <i>mapping</i> du HAQ en EQ-5D.
Barbieri 2005 (18)	Royaume Uni	- Étude observationnelle (ARAMIS) et essai clinique (ATTARCT) utilisés pour extraire le HAQ	- Non mentionné	- Table de mortalité de la population britannique ajustée sur l'âge et le sexe - Littérature : ajustement de la mortalité par un risque de surmortalité pour chaque variation du HAQ	- Essais cliniques (ATTRACT), registre <i>Norfolk Arthritis Register</i> (NOAR) - <i>British National Formulary</i> - <i>PSS Research Unit</i>	- Essais clinique ATTRACT - Étude observationnelle (cohorte ARAMIS) pour extraire l'évaluation visuelle analogique (EVA)
Bansback 2005 (19)	Suède	- Données publiées sur des anti-TNF à partir de 7 essais cliniques permettant d'estimer les probabilités de réponses au sens de l'ACR (ex. : ACR20 et ACR50) - Étude observationnelle (arrêt du traitement de LT) - Littérature : progression du HAQ-DI	- Données actuelles sur les EI sévères et graves (non de LT) - Littérature (étude observationnelle)	- Table de mortalité de la population suédoise ajustée sur l'âge et le sexe - Littérature : risque de surmortalité associée à la PR	- Données médico-administratives suédoises (description pas explicitée) - Littérature - Avis d'experts (coûts de suivi)	- Essais cliniques de l'ADA pour estimer une transformation du HAQ-DI en scores d'utilités « <i>Health Utilities Index-III</i> » (HUI3)
Benucci 2011 (20)	Italie	- Étude observationnelle italienne permettant d'extraire le HAQ considéré comme critère synthétisant la progression de la PR	Non mentionné	Non mentionné	- Doses de traitements extraites d'une étude observationnelle	- Critère HUI3 extrait de la même étude observationnelle mobilisée dans l'extraction des paramètres de l'efficacité - Littérature : équation de prédiction des

						utilités (HUI3) en fonction du HAQ
Carlson 2015 (21)	États-Unis	- Méta-analyse en réseau à partir de résultats d'essais cliniques publiés pour estimer les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 - Littérature : réponses ETA et CERT	Non mentionné	- Table de mortalité de la population américaine - Littérature : ajustement par un multiplicateur de mortalité défini en fonction du HAQ	- Listes des prix de médicaments (ventes grossistes) aux USA - Bases de données médico-administratives - Littérature	HAQ extrait à partir des essais cliniques portant sur le TOC
Diamantopoulos 2014 (22)	Royaume-Uni	- Méta-analyses en réseau à partir de résultats d'essais cliniques publiés permettant d'estimer les probabilités ACR20/ACR50/ACR70 - Données de registre : arrêts de traitements	- Méta-analyse réalisée en 2012 (infections graves) - Avis d'experts (EI relatifs aux soins palliatifs)	- Table de mortalité britannique - Littérature sur risque de mortalité associée à la PR	- <i>British National Formulary</i> - Statistiques NHS, registre BSRBR - Littérature	- Littérature : essais cliniques pour extraire l'EVA - équation de transformation du HAQ en utilités. - désutilités associées aux infections graves et aux soins palliatifs
Erikson 2015 (23)	Suède	Essai clinique randomisé suédois (SWFOT) pour extraire les réponses EULAR	Non mentionné	Non mentionné	- Registre <i>National Patient Register</i> (ex. : hospitalisations) - Registre <i>Swedish Rheumatology Quality Register</i> (utilisation des DMARDs) - Agence suédoise TLV (prix) - Office suédois d'assurance maladie (arrêts de travail)	- EQ-5D collectés trimestriellement à partir de l'essai clinique suédois SWFOT - Littérature : sources de valorisation des utilités britanniques (analyse de référence) et américaines (analyses de sensibilité)

Hallinen 2010 (24)	Finlande	- Méta-analyse réalisée sur des résultats d'essais randomisés publiés pour extraire les probabilités ACR20/ACR50/ACR 70 - Littérature - Hypothèses (avis d'expert)	Non mentionné	- Table de mortalité de la population finlandaise - Littérature : ajustement de la mortalité sur le HAQ	- Tarifs finnois (11/2008) - Littérature : étude observationnelle	- Littérature : équation de transformation du HAQ en utilités (Bansback, 2005)
Hidalgo-Vega 2015 (25)	Espagne	- Essais cliniques et méta-analyses à partir de résultats d'essais cliniques publiés (comparaisons indirectes) pour extraire l'ACR20/ACR50/ACR70 - Étude observationnelle sur 9 ans sur les anti-TNFα (ex. : durée de traitement)	Non mentionné	- Table de mortalité de la population espagnole - Littérature : ajustement sur le HAQ	- Sources espagnoles officielles (ex. : tarifs des ressources) - Littérature (ex. : étude suédoise sur les coûts selon les catégories du HAQ)	- Essais cliniques (rapid1 et rapid2) pour extraire les utilités initiales - Littérature : estimation de la variation de l'utilité en fonction de la variation du HAQ
Kobelt 2003 (27)	Suède et Royaume-Uni	- Données extraites d'un essai clinique et de 2 cohortes (suédoise et britannique) permettant d'extraire le HAQ utilisé dans le calcul des probabilités de transition du modèle	- Non mentionné - EI non explicitement intégrés dans le modèle	- Table de mortalité suédoise - Table de mortalité britannique	- Études observationnelles (cohortes) britannique et suédoise - Tarifs britanniques et tarifs suédois - Littérature : statistiques nationales sur le revenu (Suède et Royaume-Uni)	- Source du questionnaire EQ-5D non explicitée
Kobelt 2005 (27)	Suède	Essai clinique (TEMPO) pour extraire le HAQ et l'EVA des patients utilisés dans le calcul des probabilités de transition du modèle	Non mentionné	- Table de mortalité de la population suédoise ajustée sur le sexe et l'âge - Littérature : ajustement sur les	- Liste nationale des prix des médicaments - Statistiques nationales sur l'emploi de 2003	- Enquête suédoise réalisée par l'Université de Malmö permettant d'extraire les utilités calculées à partir de l'EQ-5D

				catégories du HAQ	- Enquêtes de Malmö et registre suédois sur la PR	- EQ-5D (selon l'EVA) à partir de l'essai clinique TEMPO
Kvamme 2015 (28)	Norvège	2 cohortes norvégiennes colligeant les anti-TNF et les csDMARDs permettant de d'extraire le SF-6D utilisé dans la définition des états de santé du modèle	Non mentionné	- Table de mortalité norvégienne - Littérature : ajustement sur un surrisque de mortalité de 1,54	- Non mentionnés dans l'article (mais dans un document supplémentaire)	- 2 études observationnelles permettant d'extraire l'EQ-5D et le SF-6D
Lekander 2010 (29)	Suède	Registre suédois sur la PR active permettant d'extraire le HAQ et le DAS 28	- Infections sévères et tuberculoses - Littérature sur les infections sévères et tuberculose	- Table de mortalité de la population suédoise stratifiée sur l'âge et le sexe - Littérature : ajustement de la mortalité sur les risques de surmortalité associée aux catégories du HAQ	- <i>Swedish prices</i> (2009) - Registre suédois (stratification des coûts par incapacité fonctionnelle) - <i>UK NHS Trusts, National Schedule of Reference Costs</i> - Littérature : travaux suédois antérieurs sur les coûts	- Littérature (ex. : Kobelt, 2005) pour extraire les utilités calculées en fonction de l'EQ-5D
Lekander 2013 (30)	Suède	Essai clinique, registre suédois et appariement de l'essai clinique et du registre (DAS 28)	Non mentionné	Table de mortalité de la population suédoise	- Littérature : étude de l'auteur en 2010 (i.e. Lekander, 2010)	Littérature : étude de l'auteur en 2010 (Lekander, 2010)
Lekander 2013 (31)	Suède	Registre sur les anti-TNF et littérature sur les csDMARDs (progression de la PR)	Tuberculose et infections sérieuses (pneumonie, infection urinaire, infection respiratoire et bronchites)	Table de mortalité de la population suédoise	- Études observationnelles - <i>Swedish pharmacy list prices</i> - Registre ADA - Liste de prix Linköping 2009 - Listing national 2008	Littérature (Kobelt, 2005) pour extraire les utilités calculées en fonction de l'EQ-5D

Merkesdal 2010 (32)	Allemagne	Méta-analyse en réseau à partir de résultats d'essais cliniques publiés permettant d'estimer les probabilités de réponses ACR 20/ ACR50/ ACR70	Non mentionné	- Table de mortalité de la population allemande - Avis d'expert (hypothèse) : ajustement sur un multiplicateur de mortalité 1,33	- Registre allemand des bDMARDs - Prix de détail - Recommandations allemandes sur la prise en charge de la PR	- Essais cliniques - Littérature : équation de transformation du HAQ en utilités (Bansback, 2005)
Nguyen 2012 (33)	États-Unis	Méta-analyses à partir de résultats d'essais cliniques publiés permettant d'estimer les probabilités de réponses ACR50 aux semaines 12 et 24	- Infections graves - Prise en compte <i>via</i> une hypothèse sur le taux d'arrêt de traitement	- Table de mortalité américaine « <i>National Center for Health Statistics</i> », <i>final data</i> 2003	- Essais cliniques « <i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i> » (CMS) - <i>Red Book</i> 2009 - Base de données « <i>Healthcare Cost Utilization Project</i> » (HCUP)	Étude observationnelle américaine pour dériver les utilités à partir de l'EQ-5D
Puolakka 2012 (34)	Finlande	Littérature : publications sur les essais cliniques permettant de calculer la rémission ou la faible activité à 6 mois (ex. : essais ATTAIN, REFLEX, ReAct)	Non mentionné	Non mentionné	- Avis d'experts cliniciens - Littérature : méthodes de calcul des coûts - Listes des prix des bDMARDs finlandais en 2009	- 3 essais cliniques randomisés (ATTAIN, ReACT, REFLEX) pour extraire la rémission et l'activité faible de la PR
Saraux 2010 (35)	France	- Données publiées de 3 essais cliniques randomisés ATTAIN, ReACT, REFLEX, permettant de calculer la rémission et la faible activité en fonction du DAS 28	Non mentionné	Non mentionné	- Avis d'experts cliniciens - Pratiques standards françaises - Tarifs des	- 3 essais cliniques randomisés (ATTAIN, ReACT, REFLEX) pour extraire la rémission et l'activité réduite de la PR

					médicaments publiés dans le Journal officiel	
Russel 2009 (36)	Canada	- Données publiées d'essais cliniques ATTAIN, TEMPO, AIM et autres articles publiés permettant de calculer la rémission et la faible activité à partir du DAS 28	Non mentionné	Non mentionné	- Enquête observationnelle canadienne - Liste de prix publiée en 2006 - « <i>Health Canada products monographs</i> »	- Mêmes sources mobilisées pour estimer les paramètres d'efficacité
Soini 2012 (37)	Finlande	Méta-analyse en réseau à partir de résultats d'essais cliniques publiés permettant d'estimer les probabilités ACR20/ACR50/ACR70	Non mentionné	- Table de mortalité de la population finlandaise (Office finlandais de statistique, 2010) - Littérature : ajustement sur le score HAQ (publication de Wolfe)	- Liste des tarifs 9/2011 de la <i>Finnish Medecine</i> - Littérature Kobelt (2005) - Pratiques cliniques (Hôpital universitaire de Helsinki)	- Essais cliniques OPTION et LITHE permettant d'apprécier l'association entre le HAQ et l'EQ-5D. - Littérature pour la description de la transformation du HAQ en utilités.
Soini 2017 (38)	Finlande	- Méta-analyse en réseau portant sur les réponses au traitement ACR à 3 ou 6 mois. - Registres suédois et espagnols pour les réponses en 2 ^e ligne de traitement biologique	Non mentionné	- Données sur la mortalité finlandaise en 2013 - Littérature : ajustement sur le HAQ-DI score	- Guide sur les coûts des médicaments remboursés en 2015 (<i>SPC guidelines</i>) - Littérature : ressources, hospitalisation et perte de productivité - Étude finlandaise sur les ressources utilisées (ex. :	- Non explicité

					consultations médicales, examens radiologiques)	
Tanno 2006 (39)	Japon	- Données publiées d'un essai clinique américain de phase III sur l'ETA permettant d'extraire les réponses ACR20. - Littérature (csDMARDs)	- EI gastro-intestinaux pris en compte dans les coûts - Littérature : *Coûts gastro-intestinaux *Probabilités d'EI sévères pris en compte dans le modèle <i>via</i> les taux d'arrêt de traitement (extension d'essai clinique)	- Table de mortalité de la population japonaise stratifiée sur l'âge et le sexe. - Littérature : paramètres des probabilités de mortalité	- Prix de traitements d'avril 2005 - <i>Nippon Medical School</i> - Emploi et salaires au Japon en 2001	- Enquête japonaise permettant d'extraire l'EQ-5D et le HAQ
Tanaka 2015 (40)	Japon	- Étude observationnelle japonaise IORRA permettant d'estimer le HAQ considéré comme critère d'efficacité	Non mentionné	- Table de mortalité de la population japonaise stratifiée sur l'âge et le sexe. - Littérature et données de la cohorte IORRA : paramètres des probabilités de mortalité	- Données médico-administratives - Cohorte IORRA - Statistiques officielles japonaises	Littérature : étude japonaise antérieure pour estimer les utilités calculées à partir de l'EQ-5D
Wu 2012 (41)	Chine	- Méta-analyses réalisées sur des données d'essais cliniques publiés pour extraire les réponses ACR - Essai clinique sur RTX (SUNRIZE) : réponse ACR sur le RTX - Littérature : réponses csDMARDs - Registre DANIBO : arrêts de traitements à LT	Non mentionné	- Table de mortalité publiée par l'OMS - Littérature : ajustement du risque de mortalité associé à la PR (en fonction du HAQ)	- Avis d'expert - Littérature - Bureau national des statistiques chinoises	Littérature (ex. : équation de transformation du HAQ en utilités)

Hashemi-Meshkini 2015 (42)	Iran	- Méta-analyse en réseau sur données d'essais cliniques sur les bDMARDs permettant d'estimer les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 - Littérature pour estimer les réponses relatives au RTX et l'ADA	Non mentionné	- Table de mortalité de la population iranienne stratifiée sur l'âge, extraite des statistiques de l'OMS sur la mortalité	- Tarifs publics (2014) - Recommandations iraniennes de prise en charge de la PR	- Littérature pour extraire un « <i>mapping</i> » des utilités en fonction des réponses ACR
Alemao 2018 (43)	Royaume-Uni	Essai clinique phase IIIb AMPLE permettant d'estimer la réponse EULAR et la progression de la PR via le HAQ	Non mentionné	- Mortalité de la population britannique - Littérature : ajustement sur le HAQ	- « <i>British National Formulary</i> » (coûts unitaires des bDMARDs) - Pratique clinique et guide EULAR	- Littérature : transformation du HAQ en scores d'utilité EQ-5D (analyse de référence et analyse de sensibilité)
Park 2016 (44)	Corée du Sud	Méta-analyse en réseau réalisée en 2016 portant sur trois essais cliniques randomisés permettant d'extraire les probabilités de réponses ACR	- Infections sévères - Littérature (étude portant sur le tofacitinib)	- Statistiques de mortalité stratifiées sur l'âge et le sexe de la population coréenne en 2014	- Prix publics des traitements ou des examens - Ministère coréen de la sécurité des aliments et des médicaments - Statistique du système coréen d'assurance maladie	- Littérature (permettant d'extraire l'équation de transformation du HAQ en utilités)
Jalal 2016 (45)	États-Unis	Essai clinique TEAR « <i>Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis</i> » permettant d'extraire le DAS 28 et les probabilités de transition dans le modèle	Non mentionné	- Table de mortalité américaine - Littérature : ajustements sur le HAQ	- Essai cliniques (ex. : doses de traitements) - Liste des prix américains - Littérature : perte de productivité en fonction du HAQ	- Essai clinique TEAR permettant d'extraire le HAQ - Littérature : équation de transformation du HAQ en utilités

Cardenas 2015 (46)	Espagne	Registre espagnol prospectif CREATE permettant d'extraire le DAS 28 et autres critères (ex. : nombre d'articulations douloureuses, CRP)	- EI associés aux traitements étudiés (ex. : infections). - Registre espagnol prospectif CREATE	- Non mentionné	- Base de données de la pharmacie hospitalière - Base de données de l'Université Reina Sofia et du service de santé andalou - Liste des prix fournie par la direction économique de l'hôpital Reina Sofia	Même source de données permettant de calculer la rémission complète et l'activité faible de la maladie
Tzanetakos 2017 (47)	Grèce	Méta-analyse à partir de données cliniques publiées (comparaisons indirectes publiées en 2011 permettant d'extraire les odds ratios associés à l'ACR20)	Non mentionné	Non mentionné	- Liste des prix des médicaments : ministère de la Santé grec - Site officiel de la Sécurité sociale grecque - Avis d'experts - Littérature : Kobelt <i>et al.</i> (2002)	- 2 essais cliniques permettant d'extraire l'EQ-5D à court terme - Étude observationnelle (HAQ pour les données du HAQ à long terme)
Bansback 2017 (11)	États-Unis	Essai clinique RACAT portant sur la triple thérapie DAS 28 dans l'essai RACAT (probabilités de réponses cliniques et de changement de traitement)	Non mentionné	- Table de mortalité américaine	- Essai RACAT (doses de traitement) - Statistiques <i>Medicare</i> - Statistiques américaines sur les salaires	- Essai clinique RACAT permettant l'extraction de l'EQ-5D (à 48 semaines) - Littérature : équation de transformation du HAQ (après 48 semaines)
Jansen 2017 (48)(566)	États-Unis	- Méta-analyse en réseau sur données cliniques publiées permettant d'extraire les probabilités de réponses ACR	- Infections graves : prise en compte dans les coûts et les utilités - Littérature : rapport	- Table de mortalité américaine stratifiée sur l'âge et le sexe - Littérature :	- <i>SSR Health. US Brand Rx Net Price. Access-restricted document, 2016</i>	- Littérature : conversion du HAQ en scores d'utilités dans le temps

		à 6 mois - Littérature : transformation des réponses ACR en réponses EULAR	d'évaluation NICE (Stevenson <i>et al.</i> , 2016)	ajustement de la mortalité associée à la PR en fonction du HAQ (Michaud, 2012)	- <i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i> 2016 - <i>BlueCross BlueShield</i> 2015 - Littérature (étude américaine de coût-utilité)	- Valeurs des désutilités associées aux infections graves - Registre américain <i>NDB</i> permettant d'extraire le HAQ et d'autres co-variables utilisées dans la prédiction des utilités
Beresniak 2011 (49)	Espagne	- Essais cliniques ATTAIN, LTE, REACT et REFLEX pour le DAS 28 permettant de calculer la rémission et l'activité faible de la PR - Avis d'experts : hypothèses concernant les csDMARDs	Non mentionné	Non mentionné	- Liste des tarifs médicaux - Pratique de prise en charge en Espagne - Statistiques du système de santé espagnol	Même source mentionnée que pour les données d'efficacité
Cimmino 2011 (50)	Italie	- Essais cliniques ATTAIN, LTE, REACT et REFLEX permettant de calculer la rémission et l'activité faible de la PR - Avis d'experts : hypothèse concernant les csDMARDs	Non mentionné	Non mentionné	- Liste des tarifs médicaux italiens - Pratique de prise en charge en Italie - Statistiques du système de santé italien	Même source mentionnée que pour les données d'efficacité
Welsing 2004 (51)	Pays-Bas	- Essai clinique multicentrique ouvert permettant d'extraire le DAS 28 - Littérature (réponse ACR extraite d'une publication en 2001)	Non mentionné	Non mentionné	- Statistiques de l'organisme d'assurance maladie hollandais - Essai clinique ouvert (colligeant les ressources et la consommation des médicaments)	- Essai clinique multicentrique ouvert portant sur une PR débutante permettant d'extraire l'EQ-5D
Yuan 2010	États-Unis	Deux essais ATTAIN et REFLEX permettant d'extraire	Non mentionné	- Mortalité de la population américaine	- WAC (<i>Wholesale Acquisition Cost</i>) et	Même source de données que pour

(52)		le HAQ considéré comme critère d'efficacité comparative		ajustée sur l'âge et le sexe	MPFS (<i>Medicare Physician Fee Schedule</i>) - <i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>	l'efficacité pour extraire le HAQ
Vera-Llonch 2008 (53)	États-Unis	Essai clinique AIM portant sur l'ABA permettant d'extraire le HAQ considéré comme critère d'efficacité dans la description de l'évolution de la progression de la PR	Non mentionné	- Mortalité de la population américaine - Littérature : ajustement sur le HAQ	- Liste des prix des médicaments - <i>National Data Bank for Rheumatic Diseases</i> (NDB) - <i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i> - Pratiques cliniques aux États-Unis (ex. : doses)	<i>National Data Bank for Rheumatic Diseases</i> (NDB) permettant d'extraire le HAQ
ICER 2017 (9)	États-Unis	Méta-analyse en réseau réalisée sur des données d'essais cliniques publiés permettant le calcul des probabilités de réponses ACR et le score Sharp modifié	- Les infections graves - Données issues de la revue systématique de l'ICER	- Table de mortalité américaine - Littérature : relation de la mortalité avec le HAQ	- Prix des ventes en gros (<i>Wholesale Acquisition Cost</i> , WAC, 2017) - Pratiques cliniques aux États-Unis - Statistiques sur l'absentéisme et le chômage aux États-Unis	- Littérature : étude de <i>mapping</i> américaine (Wailoo et al., 2008) - Littérature sur les désutilités associées aux infections graves
Stevenson 2016 (5)	Royaume-Uni	Méta-analyses en réseau réalisées sur des données d'essais publiés portant sur les indications étudiées (i.e. probabilités de réponses EULAR)	Les infections graves pour les csDMARDs et bDMARDs issues de la revue de littérature du NICE	- Table de mortalité britannique - Littérature (Michaud 2012) : hazard ratio de mortalité par catégorie initiale du HAQ - Avis du comité indépendant (ex. :	- Résumé des caractéristiques des produits - Recommandations du NICE (ex. : évaluations antérieures des bDMARDs du NICE)	- Registre BSRBR pour les bDMARDs (HAQ) - Registre ERAS pour les csDMARDs

				choix de la méthode d'ajustement de la mortalité)	- Données médico-administratives issues du NHS - Avis du comité indépendant (ex. : hypothèse d'administration des csDMARDs)	
Joensuu 2016 (54)	Finlande	Registre national finlandais (ROB-FIN), données médico-administratives issues du centre hospitalier permettant d'extraire le DAS 28, la douleur, le jugement global du patient et de l'investigateur	Non mentionné	Non mentionné	- Registre de l'Institut finlandais d'assurance maladie - Résumé des caractéristiques produites - Registre hospitalier des sorties - Statistiques officielles finlandaises sur l'indice de prix	Enquête finlandaise (score EQ-5D et HAQ)
Chiou 2004 (55)	États-Unis	8 essais cliniques randomisés comparant les bDMARDs et permettant d'extraire des probabilités de réponses ACR20, ACR50 et ACR70	EI associés aux 4 bDMARDs classés selon leur sévérité (ex. : pneumonie) et extraits des 8 essais cliniques	Non mentionné	- Les prix de gros moyens des médicaments (<i>US Average Wholesale price</i>) - Le guide <i>American Medical Association, Current Procedural Technology</i> - <i>Medicare Reimbursement</i> - Guide (DRG) de 2003	Enquête auprès de 748 patients réalisée par <i>mail</i> en Californie du Sud (échelle visuelle analogique EVA permettant de calculer le QALY)

Marra 2007 (56)	Canada	Essai clinique randomisé contrôlé ATTRACT, permettant d'extraire le HAQ considéré comme critère d'efficacité	Non mentionné	- Table américaine de mortalité standard 1990, stratifiée sur l'âge et le sexe - Littérature : ajustement sur le HAQ	- Étude longitudinale canadienne (1983-1994) - Cohorte longitudinale prospective de 120 employés recrutés en Ontario entre septembre 1999 et décembre 2001 - Revenu moyen de la population canadienne entre 45 et 64 ans	- Étude observationnelle antérieure sur 317 patients atteints de PR, colligeant HUI3, HUI2, EQ-5D et SF-6D - Essai clinique ATTRACT (extraction de valeurs observées du HAQ)
Claxton 2018 (57)	États-Unis	- Méta-analyse en réseau comparant tofacitinib à d'autres bDMARDs pour extraire le HAQ utilisé pour décrire la progression de la PR - Littérature (progression à moyen terme du HAQ) - Avis d'expert élaborant des hypothèses (ex. : progression à LT).	- Événements indésirables graves - Littérature (revue systématique et méta-analyse, Strand <i>et al.</i>, 2015) portant sur les infections graves	- Table de mortalité de la population américaine en 2011 (statistiques CDC)	- <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>, 2013 - <i>National Medicare Fee Schedule</i>, 2011 - Site <i>AnalySource Online</i>, 2014 - Littérature (étude américaine sur les facteurs prédictifs des coûts directs)	- Essais cliniques portant sur l'ETA permettant de réaliser l'équation de prédiction de l'EQ-5D en fonction du HAQ et d'autres variables. - Avis d'expert sur les désutilités liées aux EIG
Chen 2006 (58)	Royaume-Uni	Essais cliniques et littérature permettant d'extraire HAQ et équation du modèle	- Méta-analyses réalisées citées dans le rapport (ex. : EIG tels que les infections sévères) mais pas explicitement intégrées dans les coûts et les utilités du modèle	- Table de mortalité britannique - Littérature : ajustement par unité de HAQ	- Prise en charge au Royaume-Uni de la PR et RCP des anti-TNF - <i>Hospital and Community Health Services</i> (HCHS) - Littérature (consultations	- Littérature (étude publiée en 1997) permettant de calculer l'équation de prédiction des utilités en fonction du HAQ

					professionnelles de santé et examens biologiques et radiologiques)	
Barton 2004 (59)	Royaume-Uni	Essais cliniques et littérature (ex. : variation du HAQ considéré comme principal critère d'efficacité, distribution de temps pour chaque DMARD)	- Non clairement indiqué La toxicité du traitement a été prise en compte dans le modèle uniquement pour MTX et CIC	Table de mortalité britannique ajustée sur le surrisque de mortalité associée à la PR	- <i>British National Formulary</i> - <i>University Hospital</i> - Littérature (consultations médicales, hospitalisation)	Littérature : étude publiée en 1997 permettant de calculer l'équation de prédiction des utilités
Jobanputra 2002 (60)	Royaume-Uni	Essais cliniques et littérature permettant d'extraire, par exemple, la variation du HAQ considéré comme principal critère d'efficacité	- Non clairement indiqué La toxicité du traitement a été prise en compte dans le modèle uniquement pour MTX et CIC	- Table de mortalité britannique - Littérature : ajustement sur le surrisque de mortalité associée à la PR	- <i>British National Formulary</i> - <i>University Hospital Birmingham NHS Trust</i> - Littérature (consultations médicales, hospitalisation)	Littérature : études économiques publiant des estimations du QALY et de la réduction HAQ
Malottki 2011 (61)	Royaume-Uni	- Essais cliniques permettant d'extraire le HAQ pour les bDMARDs - Littérature sur des essais cliniques pour extraire les probabilités d'arrêt du DMARD - Soumissions des industriels - Données GPRD	- EI non clairement mentionnés - Dossiers industriels (toxicité du traitement prise en compte dans la probabilité d'arrêt du traitement pour les bDMARDs)	- Table de mortalité britannique - Littérature : ajustement de la mortalité par risque relatif en fonction du HAQ	- Évaluation technologies de santé par Chen (2006) - Littérature - Hypothèses	- Analyse réalisée à Birmingham pour déterminer l'équation liant les utilités au HAQ - Essais cliniques (HAQ pour les bDMARDs) - Littérature

Annexe A4.7. Principales caractéristiques et choix structurants de l'évaluation économique selon la grille n° 3 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique

Auteur / Année	Pays	Type d'analyse	Structure de modélisation	Caractéristiques de la population simulée	Perspective	Horizon temporel actualisation	Coût inclus : types, méthodes	Résultats de santé
Athanasakis 2015 (14)	Grèce	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	Extraites d'un essai clinique ADACTA (âge=53,8 ans, HAQ=1,65 ; femme= 80 %)	Financier	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition, administration (ex. : IV), suivi (ex. : consultations médicales, examens biologiques), hospitalisation selon le HAQ	- Transformation du HAQ en utilités à l'aide de « <i>mixture model</i> » - Prise en compte des désutilités liées aux pneumopathies
Beresniak 2013 (15)	Allemagne	Coût-efficacité	Arbre de décision	Population de l'indication analysée (peu explicitée)	Financier	- 2 ans - Pas d'actualisation	- Coûts directs médicaux : acquisition des bDMARDs, suivi (ex. : visites des professionnels de santé), hospitalisations et coûts liés à la PR (ex. : orthèse) - Coûts directs médicaux stratifiés sur le DAS 28 - Coûts calculés au prix de 2008	- Rémission : DAS 28<2,6 - Faible activité : DAS 28<3,2
Brennan 2004 (16)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	Essai clinique portant sur l'ETA (âge=53 ; femmes =74 %, HAQ =1,6)	Financier	- Vie entière - Actualisation : coûts : 6 % ; QALY : 1,5	- Coûts d'acquisition des csDMARDs et bDMARDs - Suivi (ex. consultations médicales) et hospitalisations selon le niveau du HAQ - Coûts calculés aux prix de 2000	$\Delta(\text{utilités})=0,86-0,20*(\text{variation du score HAQ})$
Brennan 2007 (17)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	2 cohortes issues du BSRBR (anti-TNF et csDMARDs) âge =55,2 (anti-TNF α) vs 60,3	Financier	- Vie entière - Actualisation : coûts : 6 % et QALY : 1,5 %	- Coûts directs : médicaments (acquisition et administration), hospitalisations (estimés à l'aide d'une régression)	- Les utilités ont été obtenues à l'aide de 2 méthodes : - Transformation du SF-6D en-EQ-5D

				(csDMARDs) ; sexe = 23 % (anti-TNF α) vs 30 % (csDMARDs) ;			- Coût moyen des anti-TNF α = moyenne de tous les bDMARDs - Les prix sont indexés sur l'année 2004	- Transformation du HAQ en EQ-5D
Barbieri 2005 (18)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de cohorte de Markov	Cohorte ARAMIS Age=57, femmes=76,4 ; ancienneté PR=12 ans	NHS (<i>National Health Service</i>) + PSS (<i>Personal Social Service</i>)	- 1 an (référence) et vie entière - Actualisation : coûts : 6 % ; QALY: 1,5	- Coûts directs : médicaments + administration + suivi + gestion des EI - Coûts exprimés en £2000	Utilités calculées à partir de l'échelle visuelle analogique (EVA) à CT (ATTRACT) et à LT (ARAMIS)
Bansback 2005 (19)	Suède	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	Patients hypothétiques atteints d'une PR (description non explicitée)	Perspective du « décideur »	- Vie entière - Actualisation : 3% (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition, administration (en fonction du HAQ), suivi, hospitalisations, gestion des EI - Prix exprimés en € 2001	Scores d'utilité HUI3 estimés à partir d'une équation contenant le HAQ et le sexe
Benucci 2011 (20)	Italie	Coût-utilité	Calcul statistique (pas de modèle de décision)	Caractéristiques des patients d'une étude observationnelle italienne	Non précisé	- 2 ans - Absence d'actualisation après 1 an	- Non décrits (seulement les moyennes de doses des DMARDs ont été précisées)	- Equation de prédiction des utilités (HUI3) en fonction d'une équation de transformation du HAQ (Bansback, 2005)
Carlson 2015 (21)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	Caractéristiques d'un essai clinique ADACTA (décrit dans un autre article)	Financier	- Vie entière Actualisation 3 % (coûts et QALY)	- Coûts liés aux traitements (acquisition + administration) + suivi (consultation) + hospitalisation selon le score HAQ (méthode de Kobelt 2005) - Coûts exprimés aux prix de 2013 (en \$ US)	Utilités EQ-5D calculées selon une transformation du HAQ
Diamantopoulos 2014 (22)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	Registre BSBR Poids=70 kg, femme=77 %, age=58	Financier	- Vie entière - Actualisation : 3,5 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition + administration (SC+IV) + suivi (ex. : consultations, examens biologiques, etc.) +	- Utilités EQ-5D calculées à l'aide d'une transformation du HAQ et de l'EVA douleur

							soins palliatifs + coûts des EI (pneumonies) + hospitalisation selon le niveau du score HAQ - Coûts exprimés en 2011/2012£	- Intégration des désutilités associées aux infections graves et aux traitements palliatifs
Erikson 2015 (23)	Suède	Coût-utilité	Régression linéaire	Population de l'essai clinique (SWEFOT) : âge ≥18, durée des symptômes <1 et DAS 28>3,2	Sociétale	- 21 mois - Pas d'actualisation	- Coûts directs : acquisition de l'INF et des csDMARDs, administration, suivi, hospitalisation - Coûts indirects : invalidité et perte d'emploi	- Utilités EQ-5D valorisées selon les tarifs britanniques (analyse de référence) et américains (analyse de sensibilité)
Hallinen 2010 (24)	Finlande	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation markovien	Population finlandaise = 67 % femmes, âge =48, HAQ =1,9	Sociétale	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition + administration + suivi + hospitalisation (stratifiée sur le HAQ) - Coûts indirects (pertes de productivité) exclus - Coûts ajustés aux prix de 2008	- Utilités estimées à partir d'une équation de transformation du HAQ en score HUI3 (équation de Bansback, 2005).
Hidalgo-Vega 2015 (25)	Espagne	Coût-utilité	Modèle de Markov à 5 états	Caractéristiques d'une PR active (DAS 28>5,1) avec échec de MTX	Financier	- Vie entière - Taux actualisation : 3,5 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition, administration et suivi, hospitalisations (stratifiés sur le HAQ) - Coûts indirects exclus - Coûts ajustés aux prix de 2009	Score d'utilités EQ-5D : - Valeurs initiales provenant des essais cliniques - Transformation de la variation du HAQ en utilités (équation de Bansback, 2005)
Kobelt 2003 (26)	Suède et Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de Markov (7 états)	*Cohorte suédoise : âge= 52,4 HAQ =0,9 *Cohorte britannique : Age=58ans, HAQ =0,7 ;	Sociétale	- 10 ans - Actualisation : Suède : 3 % (coûts et QALY) Royaume-Uni : 6 % (coûts) et 1,5 (QALY)	- Coûts : directs +indirects - Coûts directs : acquisition + administration + hospitalisations +soins ambulatoires - Coûts indirects : perte de productivité	Le calcul des utilités EQ-5D n'a pas été explicité
Kobelt 2005	Suède	Coût-utilité	Modèle de	Caractéristiques	Sociétale	- 10 ans	- Coûts : directs et indirects	- Utilités extraites à

(27)			Markov à 11 états	selon un essai clinique TEMPO (peu détaillées)		- Taux d'actualisation : 3 % (coûts et le QALY).	- Coûts directs : acquisition des médicaments (ETA+MTX) + transport, aidants informels, dispositifs médicaux ; - Les coûts de suivi n'ont pas été pris en compte - Coûts indirects (ex. : arrêts maladies, perte de temps de loisir) - Les coûts des aidants informels et de la perte de temps de loisir sont estimés à 35 % du revenu suédois net	partir du questionnaire EQ-5D et reliées au HAQ et à l'EVA Description des utilités peu explicitée
Kvamme, 2015 (28)	Norvège	Coût-utilité	Modèle de Markov réalisé sous Stata MP11, 8 états	Patients utilisant des anti-TNF α +csDMARD (femmes=71 % ; âge =52 ans ; HAQ=0,7) Patients utilisant des csDMARDs (femmes=84 % ; âge=54ans ; HAQ= 0,52)	Sociétale	- 10 ans - Actualisation : 4 % (coût et QALY)	- Coûts : coûts directs médicaux et coûts indirects - Coûts de transport et reste à charge pris en compte - Coûts indirects : pertes de productivité - Coûts exprimés aux prix de 2012 (TVA non incluse)	Scores d'utilité estimés à partir du SF-6D et de l'EQ-5D
Lekander 2010 (29)	Suède	Coût-utilité	Modèle de cohorte de Markov (réalisé sous Tree Agee)	Registre suédois PR active, âge=54,4 ans, 77 % femmes, HAQ =1,38	Sociétale	- 20 ans Actualisation (coût et QALY) : 3 %	- Coûts : directs+ indirects - Coûts directs : médicaments (dosage INF), hospitalisations, coûts des événements indésirables (tuberculose et infections sévères), ressources de santé utilisées, transports, aidants ;	- Calcul du QALY : Kobelt <i>et al.</i> (2005) en fonction du HAQ et de l'activité de la PR ; - L'EVA considérée comme proxy du DAS 28

							- Coûts indirects : retraites anticipées, arrêts maladie - Coûts de prolongement de la vie recommandés par le TLV. - Transformation en € à partir des prix suédois en 2007	
Lekander 2013 (30)	Suède	Coût-utilité	Modèle de cohorte de Markov 11 états	3 cohortes - essai clinique (âge : 53,4 ; femmes : 77 % ; HAQ : 1,7) - Registre suédois (âge=55 ans ; femme=77 % ; HAQ=1,4) - RCT et registre (âge=56ans ; femmes=77 % ; HAQ =1,5)	Sociétale	- 10 ans - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs et coûts indirects stratifiés selon les seuils du HAQ et le DAS 28 (Lekander <i>et al.</i> , 2010) ; - Coûts exprimés en € et selon les prix de 2009.	- Score EQ-5D selon le HAQ/DAS 28 (Lekander <i>et al.</i> , 2010) ; - Valorisation non mentionnée
Lekander 13 (31)	Suède	Coût-utilité	Modèle de cohorte Markov Kobelt <i>et al.</i> (2005), 5 états	- Patients initiant le traitement de la PR avec un anti-TNF entre 1998 et 2008 - Patients en 2 ^e ligne également inclus	Sociétale	- 20 ans - Taux d'actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition (anti-TNF) + administration (INF) + hospitalisations (tuberculose et infections sérieuses) - Coûts indirects : perte de productivité lors d'une administration par infusion	Scores d'utilités EQ-5D en fonction du HAQ et du DAS 28 (Kobelt <i>et al.</i> , 2005)
Merkesdal 2010 (32)	Allemagne	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation markovien	Essai clinique REFLEX : femmes =81 % ; Age =52 ans, HAQ=1,9	Financeur	- Vie entière - Actualisation : 3,5 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition (prix de détails allemands), administration (sous-cutané, IV), suivi des patients (visites	- Réponse ACR transformée en score HAQ - Utilité calculée à l'aide

			(réalisé sous Excel)				médicales et tests biologiques selon les recommandations allemandes DGRH) et coût d'hospitalisations stratifiés selon le score HAQ ; - Coûts indirects (baisse de la productivité) stratifiés sur le score HAQ ; - Coûts exprimés en € 2008	d'une transformation du HAQ en score EQ-5D (HAQ, sexe) selon la formule de Bansback = utilité=0,76-0.58HAQ+0,05*femme
Nguyen 2012, (33)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation markovien programmé (sous Tree Age)	Patients âgés de 50 ans	Financier	- 5 ans - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : médicaments, administration, suivi (ex. : consultations médicales) et coûts d'hospitalisation associés à des infections sévères liées à la prise d'un anti-TNFα ; - Coûts ajustés sur les prix de 2009 (\$ américain)	- Utilités calculées à partir des scores de l'EVA et comparées à celles obtenues à l'aide de la méthode TTO
Puolakka 2012 (34)	Finlande	Coût-utilité	Arbre de décision	Caractéristiques de l'indication analysée (non explicitées)	Financier	- 2 ans - Pas d'actualisation	- Coûts directs : acquisition, administration, suivi (ex. : consultations de spécialistes, consultations de généralistes, visites d'infirmiers, examens biologiques) et hospitalisations, orthèses, coûts des éventuels aidants ; - Les coûts des médicaments sont exprimés aux prix de 2009	- Rémission : DAS 28<2,6 ; - Activité faible de la PR:LDAS : DAS 28<=3,2
Saraux 2010 (35)	France	Coût-efficacité	Arbre de décision	Caractéristiques de l'indication analysée (peu détaillées)	Financier	- 2 ans - Pas d'actualisation	- Coûts médicaux directs liés aux bDMARDs selon une catégorisation du DAS 28	- Rémission (DAS 28<2,6 ; - Score DAS faible

						des coûts et du QALY	- Ressources utilisées : examens de laboratoires, hospitalisations, examen d'imagerie, kinésithérapie, soins infirmiers, ergothérapie et coûts de transport - Coûts exprimés aux prix de l'année 2008	LDAS (DAS 28 $\leq$ 3,2)
Russel 2009 (36)	Canada	Coût-efficacité	Arbre de décision	Caractéristiques de l'indication analysée (peu détaillées)	Financier	- 2 ans - Absence d'actualisation	- Coûts directs : acquisition et administration de l'ABAT et l'ETAN + coûts de suivi (ex. : consultations médicales), les hospitalisations et la consommation d'autres médicaments liés à la PR, soins à domicile, coûts de transport, utilisation de dispositifs médicaux ; - Coûts directs médicaux stratifiés par DAS 28 - Les coûts sont exprimés en dollar canadien selon les prix de 2006	- Activité faible de la maladie : DAS 28$\leq$3,2 - Rémission : DAS 28$<$2,6
Soini 2012 (37)	Finlande	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation réalisé sous Excel	Caractéristiques de l'empilement de 3 essais cliniques : OPTION, TOWARD et LITHE 82 % femmes, âge=52,5 ans ; HAQ=1,51	Financier	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition, administration des médicaments (sous-cutanée et IV), suivi des patients (ex. : consultations, examens biologiques), hospitalisations (en fonction du HAQ) et coûts de transport ; - Coûts indirects : pertes de productivité estimées selon	- Réponses ACR transformées en score HAQ ; - Scores d'utilités calculés à l'aide d'une transformation du HAQ; formule: $EQ-5D=0.82-0.11*HAQ-0.07*(HAQ*HAQ)$

							la méthode de Kobelt <i>et al.</i> (2005) ; - Coûts exprimés en prix de 2010	
Soini 2017 (38)	Finlande	Évaluation économique (y compris coût-utilité)	Modèle « probabiliste » réalisé sous EXCEL	Cohorte ouvert: 3,2<DAS 28≤5,1 ; PR sévère >5,1	Sociétale	- 5 ans - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts : indirects+directs - Coûts directs : acquisition, administration, suivi - Coûts indirects : perte de productivité	- Processus de calcul des utilités non expliqué
Tanno 2006 (39)	Japon	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation markovien	Caractéristiques d'un essai américain phase III réalisé en 1999 ; âge moyen =53ans et femme=80 %	Sociétale	- Vie entière - Actualisation : 6 % (coûts), 1,5 % (QALY)	- Coûts : coûts directs médicaux et coûts indirects ; - Coûts directs : acquisition des médicaments, suivi, hospitalisations (stratifiés sur le HAQ), EI (tuberculose, effets gastro-intestinaux pour le MTX, le SSZ) - Coûts indirects : perte de productivité, incapacité à travailler	- Transformation du HAQ en scores EQ-5D Utilités=0,74-0,17xHAQ
Tanaka 2015 (40)	Japon	Coût-utilité	Modèle de cohorte de Markov programmé sous R	Caractéristiques d'une base de données observationnelles japonaise IORRA	Sociétale	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs (médicaux et non médicaux) et indirects (perte de productivité) - Coûts directs : acquisition, administration, suivi (ex. : examens radiologiques et biologiques), hospitalisations et coûts liés à la PR (i.e. prothèses, chirurgie) - Coûts directs non médicaux : coûts de transport, coûts des aidants	- Utilités estimées selon un modèle linéaire en fonction du HAQ (étude de Tanno, 2006)
Wu 2012 (41)	Chine	Coût-utilité	Modèle de cohorte	Cohorte hypothétique :	Sociétale	- Vie entière - Actualisation :	- Coûts médicaux (acquisition et administration	- Scores d'utilité HUI3 selon l'équation du

			markovien réalisé sous R (version 2.13.1)	âge=49 ; HAQ= 1,6		3 % (coûts et résultats)	des médicaments), suivi, hospitalisation stratifiés sur le HAQ - Coûts indirects : pertes de productivité	HAQ : $HUI-3=0,76-0,28*haq+0.05*femme$
Hashemi-Meshkini 2015 (42)	Iran	Coût-utilité	Modèle de Markov multi-états réalisé sous Excel 2010) : 5 états	Caractéristique de la population iranienne atteinte de PR : âge= 52 ans ; 70 % femmes	Financier	- 5 ans - Actualisation : 3 % (QALY)	- Coûts directs (médicaux et non médicaux) - 5 catégories : coûts fixes par cycle (ex. : médicaments), coûts induits par la réponse ACR (ex. : visites médicales), coûts dépendants du traitement (ex. : hospitalisation), coût unique par patient (ex. : coûts liés à la maladie) - Coûts calculés en unités monétaires 2017	- Mapping : Transformation de chacune des réponses ACR (20, 50 et 70) en scores d'utilité EQ-5D ; - Les scores d'utilité étaient 0.68, 0.80, 0.84, and 0.53 pour ACR20, ACR50 et ACR70
Alemao 2018 (43)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation (réalisé sous Excel) fondé sur le modèle Birmingham (Barton, 2004 et de Sheffield, 2011)	Caractéristiques de la population de l'essai clinique phase IIIb AMPLE stratifiée par niveau d'ACPA	Financier	- Vie entière - Actualisation : 3,5 % (coûts et QALY).	- Coûts directs : médicaments + suivi (examens biologique et radiologique) + hospitalisation (en fonction du HAQ) - Coûts ACPA non inclus - Coûts calculés aux prix de 2015	Utilité estimée en fonction du HAQ (Malhotra, 2011)
Park 2016 (44)	Corée du Sud	Coût-utilité	Modèle de Markov modélisant des	Hommes=11,5 % ; Age=48,6 ans ; HAQ=1,5	Sociétale	- Vie entière - Actualisation : 5 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : coûts médicaux (acquisition, distribution, administration, visites médicales, examens	- HAQ transformé en scores d'utilités pour chaque cycle et traitement selon

			séquences de traitements (5 à 6 lignes de traitements), réalisé sous MS Excel 2010				biologiques, coûts des EI) + coûts des soins palliatifs - Les soins non pharmacologiques (ex. : physiothérapie) - Les coûts sont libellés en monnaie coréenne - Coûts calculés selon un cycle de 6 mois et en 2 phases	l'équation d'une étude réalisée sur le tofacitinib
Jalal 2016 (45)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de Markov à 8 états de santé	Caractéristiques de la population de l'essai clinique TEAR « <i>Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis</i> » : âge=50 ans	Sociétale	- 1 et 2 ans - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs (somme des coûts par bras de traitements estimés en fonction du HAQ) ; - Coûts indirects : pertes de productivité estimées en fonction du HAQ pour les patients âgés de ≤65 ans ; - Coûts exprimés en \$	Utilités calculées à partir d'une équation de transformation incluant le HAQ : $QoL = 0,88 - 0,14 * HAQ - 0,0005 * \text{âge}$
Cardenas 2015 (46)	Espagne	Coût-efficacité	Pas de modèle de décision : calcul d'un ratio coût-efficacité en divisant le coût total d'un traitement par un critère d'efficacité	Caractéristiques d'un registre prospectif (CREATE) Femmes =83,63 % ; âge =53ans	Financier	- 2 ans - Absence d'actualisation	Coûts directs : acquisition des médicaments, administration, suivi (ex. : consultations rhumatologues, soins, examens biologiques), hospitalisation, coûts liés à la maladie et aux événements indésirables	Critère d'efficacité (rémission : DAS 28<2, 6, faible activité : DAS 28<3,2).
Tzanetakis 2017 (47)	Grèce	Coût-utilité	Modèle de Markov : Cohorte de 10 000 ; 3 états de santé	Caractéristiques issues de 3 essais cliniques empilés (RAPID1, RAPID2, FAST4WARD).	Financier	- Vie entière - Taux d'actualisation =3,5 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : coûts d'acquisition/administration des traitements (csDMARDs et bDMARDs) + suivi (consultations) +	- Scores EQ-5D issus des essais cliniques ; - Scores EQ-5D issus d'une transformation du HAQ pour les données

				82,7 % femmes, âge= 52 ans ; nb DMARD HAQ= 1,62			hospitalisations (mesurés en fonction du score HAQ) ; - Les coûts directs provenant de la littérature ont été ajustés sur les prix de 2014 et convertis en €.	à long terme
Bansback 2017 (11)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro- simulation (non explicité dans l'étude)	Patients traités au moins 3 mois par MTX - Triple thérapie : âge=57, femmes=68 %, HAQ=1,3 - ETA+MTX : âge= 56,3ans, femmes= 80 %, HAQ=1,3	Sociétale	- 1 an et analyse vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs et indirects - Coûts directs : médicaments + ressources consommées (ex. : visites médicales et examens biologiques/radiologiques) ; - Coûts indirects : perte de productivité - Coûts ajustés sur les prix de 2014.	- Utilités : à court et à long terme - Utilités à CT extraites de l'EQ-5D selon les tarifs américains (période de l'essai RACAT) - Littérature : utilités à LT calculées à partir d'une équation de transformation du HAQ après 1 an
Janssen 2017 (48)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro- simulation développé sous C++	Age =55 ans ; femmes=79 % ; HAQ =1,5	Sociétale	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition et administration des médicaments, suivi (ex. : consultations médicales, examens biologiques), hospitalisation (fonction du score HAQ) ; - Coûts indirects : perte de revenu annuel Les coûts des infections graves approximés par les hospitalisations liées aux pneumonies	- Utilités calculées selon un modèle non linéaire (<i>mixture models</i>) - Une désutilité de 0,156 correspondant à la durée d'un mois d'infection a été retenue
Beresniak 2011 (49)	Espagne	Coût- efficacité	Arbres de décision	Caractéristiques de la population de l'indication d'analyse (peu détaillées)	Financeur	- 2ans - Pas d'actualisation	- Coûts directs médicaux : acquisition et administration des bDMARDs + les ressources calculées selon les catégories du DAS 28 ;	- Rémission : DAS 28 < 2,6 - Faible activité : DAS 28≤3,2

							- Les ressources : visites médicales (généralistes, rhumatologues, etc.), examens biologiques et radiologiques, hospitalisations, transports, etc. - Les coûts ont été calculés aux prix de 2008	
Cimmino 2011 (50)	Italie	Coût-efficacité	Arbres de décision	Caractéristiques de la population de l'indication d'analyse (peu explicitées)	Financier	- 2 ans - Pas d'actualisation	- Coûts directs médicaux : acquisition et administration des bDMARDs + ressources calculées selon les catégories du DAS 28 - Les ressources : consultations médicales (généralistes, rhumatologues, etc.), examens biologiques et radiologiques, hospitalisations, transports, etc. - Les coûts ont été calculés aux prix de 2008	- Rémission : DAS 28≤2,1 - Faible activité : DAS 28≤3,2
Welsing 2004 (51)	Pays-Bas	Coût-utilité	Modèle de Markov réalisé sous Excel (Redmond, WA).	Essai clinique multicentrique réalisé incluant des patients traités avec MTX. Age =56,5 ; Femmes=70 % ; durée de la maladie=6,5 ; DAS 28=4,6	Sociétale (et financier)	- 5 ans - Actualisation : 4 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition, administration et suivi (ex. : consultations médicales, frais de transports) ; - Coûts de prise en charge standard relatifs à une PR débutante ; - Coûts indirects : arrêts de travail.	Méthodologie de calcul des utilités non explicitée
Yuan 2010	Etats-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro-	Femmes âgées de 55-64 ans atteintes	Financier	- Vie entière - Actualisation :	- Coûts directs de l'ABA et du RTX : acquisition,	Scores d'utilité à partir de l'EQ-5D calculés en

(52)			simulation réalisé sous MS Excel (incluant le code VBA pour réaliser les simulations Monte-Carlo)	de PR active modérée à sévère		3 % (coûts et utilités)	administration, suivi, soins médicaux (selon le HAQ score) ; - Coûts exprimés en \$ américain 2007	fonction du score HAQ (description non explicitée)
Vera-Llonch 2008 (53)	États-Unis		Modèle de micro-simulation	Les caractéristiques extraites de l'essai AIM : femmes âgées de 55-64 ans	Financier	-10 ans et vie entière -Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : médicaux et non médicaux - Coûts directs médicaux de l'ABA et du RTX : acquisition, administration, soins médicaux et suivi selon les niveaux du HAQ Coûts directs non médicaux (ex. : aides à domicile) - Coûts exprimés en \$ EU 2006	Les utilités estimées selon une relation entre les scores EQ-5D (selon la valorisation de Dolan (1997)) et les données HAQ de 19 000 patients atteints de PR dans la base NDB
ICER 2017 (9)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation développé sous EXCEL	Caractéristiques d'une cohorte de patients hypothétique : âge =55 ans (50-60) ; femmes =79 % (73-86) ; HAQ=1,7	Financier	- Vie entière - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : acquisition et administration des médicaments, suivi et coûts des hospitalisations et des EIG (i.e. les infections) - Coûts indirects (analyses de scénarios) : absentéisme, chômage	- Scores d'utilités fondés sur la relation entre l'EQ-5D et le HAQ selon l'étude de Wailoo (2008). - Scores de l'EQ-5D calculés sur une population américaine selon la méthode <i>time-trade-off</i> - Désutilité de (-0,156) 2 mois pour la tuberculose et un mois pour les infections graves
Stevenson	Royaume-	Coût-utilité	Modèle de	Patients ayant été	NHS +	- Vie entière	- Coûts : acquisition des	- Les prédictions des

2016 (5)	Uni		micro-simulation (<i>Discret Event Simulation</i>) sous Excel	traités par le MTX du registre BSRBR : âge, sexe, durée de la maladie, DAS, DMARDs antérieurs, HAQ et poids.	<i>Personal Social Services Perspectives</i> (PSS)	- Actualisation : 3,5 % (coûts et QALY)	DMARDs + administration (ex. : administrations de l'INF et ABA) + coûts de suivi (ex. : consultations, examens biologiques) + hospitalisations ; - Les hospitalisations ont été calculées selon les catégories du HAQ	utilités ont été calculées en fonction du HAQ, la douleur, l'âge et le sexe ; - La douleur a été estimée à partir du score HAQ
Joensuu 2016 (54)	Finlande	Coût-utilité	Pas de modèle décisionnel Méthode de bootstrap pour calculer le ratio différentiel des coûts/différenc es de QALY. Calcul fait sous R3.1.2	552 patients traités par bDMARDs et 220 traités par des csDMARDs inclus après appariement à l'aide des scores de propension	Financier (assurance maladie finlandaise)	- 2 ans - Actualisation : 3 % (coûts et QALY)	- Coûts directs : coûts des médicaments (acquisition et administration), hospitalisations, réhabilitation, suivi (ex. : visites médicales), coûts de transport et restes à charge des patients ; - Prix exprimés en € selon les indices de prix 2011, la TVA n'a pas été prise en compte	- Les scores d'utilité EQ-5D et leur relation avec le HAQ ont été estimées à l'aide d'une régression logistique multinomiale à partir de d'une enquête finlandaise (1 328 patients) - Les états de santé ont été valorisés selon les tarifs finlandais
Chiou 2004 (55)	États-Unis	Coût-utilité	Arbre de décision (DATA 4.0 TreeAge Software Inc.MA. États- Unis)	Non explicitée	Financier	-1 an - Pas d'actualisation	- Coût directs : acquisition et administration (injection et perfusion) des médicaments et des ressources, suivi (ex. : consultations médicales, examens biologiques) et gestion des EI selon le degré de sévérité (ex. : complications sévères entraînant des hospitalisations telles que les pneumonies)	Utilités calculées à partir de l'échelle visuelle analogique EVA
Marra 2007	Canada	Coût-utilité	Modèle de Markov fondé	Caractéristiques de l'essai	Sociétale	- 10ans - Actualisation :	- Coûts directs : coûts des DMARDs (acquisition et	Les mesures indirectes d'utilité (EQ-5D, HUI3,

(56)			sur 4 états initiaux du HAQ	ATTRACT non explicitées		3 (coûts et QALY)	administration, suivi (consultations des professionnels de santé), hospitalisations et coûts liés à la PR ; - Coûts indirects : arrêts de travail ; - Coûts ajustés sur l'indice de prix à la consommation canadienne aux prix de 2002	HUI2 et SF-61) extraites selon une équation de prédiction sur le HAQ provenant de l'essai ATTRACT
Claxton 2018 (57)	États-Unis	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	HAQ=1,45, âge= 53ans	Financeur	- Vie entière - Actualisation : 3 %: coûts et QALY	- Coûts directs : acquisition et administration des médicaments (injection sous-cutanée, IV), gestion des EIG (i.e. pneumonies), hospitalisation, suivi des patients (ex. : consultations médicales, examens biologiques et radiologiques) ; - Coûts exprimés en \$ aux prix de 2015	- Les scores d'utilité EQ-5D prédites en fonction du HAQ et des variables démographiques (ex. : âge, sexe et ancienneté de la PR) - Une désutilité annuelle de 0,05 est associée aux EIG
Chen 2006 (58)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation (<i>Birmingham Rheumatoid Arthritis Model</i> , BRAM MODEL)	HAQ=1,03 (moyenne) ; femmes=60 %	NHS + <i>Personal Social Services Perspectives</i> (PSS)	- Vie entière - Actualisation : 6 % (coûts) et 1,5 (QALY)	- Coûts directs : coûts des médicaments (acquisition et administration des DMARDs) + coûts de suivi (consultations auprès des professionnels de santé, analyses biologiques et radiologiques), hospitalisations - Les coûts sont calculés aux prix de 2004	La conversion de HAQ en utilités se fait à l'aide de la formule $QoL = 0,862 - 0,327HAQ$
Barton 2004 (59)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation	HAQ =0,75 (50 % de la distribution) ; femmes=66 %	NHS + <i>Personal Social</i>	- Vie entière - Actualisation : coûts (6 %) et	- Coûts directs : médicaments (acquisition et administration des DMARDs)	La conversion de HAQ en scores d'utilité réalisée à l'aide de la

			(BRAM model)		<i>Services Perspectives (PSS)</i>	QALY (1,5 %)	+ coûts de suivi (ex. : consultations médicales, examens biologiques), hospitalisations - Les coûts sont calculés aux prix de 2000	formule : QoL = 0,862 - 0,327HAQ (littérature)
Jobanputra 2002 (60)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation (<i>Provisional Birmingham economic anti-TNF model</i>)	Non clairement explicité	NHS + <i>Personal Social Services Perspectives (PSS)</i>	- Vie entière - Actualisation : coûts (6 %) et QALY (1,5 %)	- Coûts directs: médicaments (acquisition et administration des DMARDs) + coûts de suivi (ex. : consultations médicales et examens biologiques et radiologiques), hospitalisations ; - Les coûts sont calculés aux prix de 2000	- Calcul des utilités réalisé : 1) en pondérant des estimations obtenues dans la littérature sur le QALY et la variation (réduction) du HAQ 2) en multipliant les calculs par 0,2 (fondé sur l'EQ-5D score) afin d'obtenir des variations annuelles
Malottki 2011 (61)	Royaume-Uni	Coût-utilité	Modèle de micro-simulation (Modèle BRAM)	Population ayant subi un échec à un 1 ^{er} anti-TNF extraite du BSRBR : femmes=81 % et distribution initiale du HAQ	NHS + <i>Personal Social Services Perspectives (PSS)</i>	- Vie entière - Actualisation : 3,5 % (coûts et QALY).	- Coûts directs : coûts des médicaments (acquisition et administration des DMARDs tels que l'INF et le RTX) + coûts de suivi (ex. : consultations auprès des professionnels de santé, analyses biologiques et radiologiques), hospitalisations (par unité de HAQ) - Coûts des EI intégrés dans les analyses de scénarios - Les coûts ont été calculés aux prix de 2008	Une équation quadratique a été utilisée pour lier le HAQ au score d'utilité QoL = $a - b_1 \times \text{HAQ} - b_2 \times \text{HAQ}^2$

Annexe A4.8. Résultats, exploration de l'incertitude et conclusions de l'évaluation économique selon la grille n° 4 d'analyse de la revue systématique de la littérature économique

Étude-Année	Pays	RDCR	Prise en compte de l'incertitude	Facteurs affectant le RDCR	Conclusions et limites de l'étude	Financement de l'étude / conflits d'intérêts
Athanasakis 2015 (14)	Grèce	28 837 €/QALY	Analyses de scénarios déterministes	- Prix bDMARDs et poids des patients - TCZ coût-efficace au seuil de 45 000 €/QALY	- TCZ en monothérapie peut être une option coût-efficace en 1 ^{re} ligne biologique dans le traitement de la PR - Limites : manque de données de comparaisons directes entre les bDMARDs	- Roche Hellas SA - 2 auteurs employés par Roche Hellas SA
Beresniak 2013 (15)	Allemagne	- Rémission 1 222 €/jour à 6 623 €/jour - Faible activité 633 €/jour à 2 000 €/jour	Analyse de scénarios déterministes	- Traitement de 9 mois	- Les séquences intégrant ABA après une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF sont coûts-efficaces par rapport à celles intégrant le RTX après un anti-TNF (ou celle intégrant 2 anti-TNFs) - Pas de discussions	- Bristol-Myers Squibb - 2 auteurs employés de Bristol-Myers Squibb
Brennan 2004 (16)	Royaume-Uni	16 330 £/QALY	Analyses de scénarios déterministes	Progression du HAQ à LT	- Séquence avec ETA en 3 ^e ligne est coût-efficace par rapport à la séquence incluant 3 lignes de csDMARDs - Manque de données décrivant l'efficacité et les ressources à LT relatives à l'utilisation de l'ETA	- Financement non précisé - 2 auteurs employés par Wyeth
Brennan 2007 (17)	Royaume-Uni	23 882 £/QALY	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	- Progression de l'activité à LT, le taux d'actualisation, les utilités - Pour 84 % des simulations, le RDCR est inférieur ou égal à 30 000 £/QALY	- Stratégie de traitements anti-TNF α vs csDMARDs coût-efficace après un échec à au moins 2 csDMARDs dans le registre BSR - La neutralisation du biais de sélection entre les groupes anti-TNF et csDMARDs devrait être optimisée dans les données futures	- Société britannique de rhumatologie (BSRBR), Abbott, Amgen Schering Plough and et Wyeth - Pas de conflits d'intérêts déclarés
Barbieri 2005 (18)	Royaume-Uni	33 618 £/QALY (1 an) 23 936 £/QALY (vie entière)	Analyses univariées déterministes	- Taux d'actualisation et coûts directs non médicaux	- Association MTX+INF est coût-efficace pour les patients ne pouvant pas être traités par MTX - Limites : utilisation de l'EVA pour décrire	- Schering-Plough Inc. - 2 auteurs consultants de Schering-Plough Inc.

					les utilités et maintien de l'effet INF après l'arrêt du traitement	
Bansback 2005 (19)	Suède	35 000 €/QALY à 42 000 €/QALY (sans INF stratégie)	Analyses univariées déterministes et probabilistes	- Âge et scores d'utilités - ADA coût-efficace au seuil de 44 000 €/QALY	- ADA coût-efficace dans le traitement de la PR modérée à sévère. - Le modèle pouvait ne pas prendre en compte les patients présentant des comorbidités et des traitements concomitants	- Abbott - Conflits d'intérêts non déclarés
Benucci 2009 (20)	Italie	39 171 €/QALY (stratégie «préférée»)	Analyses déterministes	Non mentionné	- l'ETA en association avec le MTX est coût-efficace au seuil de 50 000 €/QALY - Premiers résultats permettant la discussion du choix d'un bDMARD dans la prise en charge de la PR en Italie	- Non précisé - Pas de conflits d'intérêt déclarés
Carlson 2015 (21)	Etats-Unis	36 944 \$US/QALY	Analyses déterministes (univariées et de scénarios) et probabilistes	Prix, poids et arrêt de traitements	- TOC peut être considéré coût-efficace par rapport à l'ADA - Manque de comparaisons directes entre l'ADA et d'autres bDMARDs - HAQ capte partiellement la sévérité de la maladie	- Genentech, Inc - Conflits d'intérêt non mentionnés
Diamantopoulos 2014 (22)	Royaume-Uni	<i>Monothérapie :</i> -1 ^{re} ligne : 7 300 £/QALY -2 ^e ligne : 11 400 £/QALY <i>Association : TCZ dominant</i>	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	- Coûts de TOC et poids des patients	- TOC coût-efficace en début de prise en charge par des bDMARDs - Explorer d'autres hypothèses sur les arrêts de traitements incluant l'âge, le sexe et d'autres caractéristiques du patient	- Hoffman-La Roche Ltd. - Un auteur est employé par Roche
Eriksson 2015 (23)	Suède	1 948 919 €/QALY	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	- Perte de productivité et valorisation des utilités par les tarifs américains	- Traitement débutant par INF est non coût-efficace par rapport à SUL+HYD selon les dispositions à payer usuelles - Données de long terme portant sur la progression radiologique à prendre en compte pour des données de coût-utilité de long terme	- Association suédoise de rhumatologie et Schering-Plough & Merck Sharp - Auteurs recevant des honoraires de : Abbott, GSK, MSD, Pfizer, Roche
Hallinen	Finlande	RTX->BSC domine	Analyses déterministes	Durée de traitement, HAQ,	RTX->INF->BSC ou RTX->BSC étaient les	- Roche Oy, Finlande

2010 (24)		ADA->BSC et ETA->BSC	et probabilistes	méthode de calcul des utilités et prix d'ETA et ADA	stratégies efficaces dans le traitement de la PR après échec d'un anti-TNF α , si la disposition à payer est inférieure ou égale 50 000 €/QALY	- Des auteurs ont reçu des honoraires de ROCHE
Hidalgo-Vega 2015 (25)	Espagne	- Association 12 3246 €/QALY à 15 414 €/QALY - Monothérapie CERT domine ADA CERT vs ETA : 8 778 €/QALY	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	Horizon temporel, HAQ à l'inclusion, réponse ACR, détérioration du HAQ après arrêt du traitement	- Comparé à d'anti-TNFs alternatifs, CERT est coût-efficace - Manque de données comparant directement les anti-TNF α nécessitant des analyses indirectes des réponses ACR	- UCB Pharma, Brussels - 2 auteurs employés d'UCB et Belgique
Kobelt 2003 (26)	Suède /Royaume-Uni	Suède : 3 440 €/QALY Royaume-Uni : 34 800 €/QALY	Analyses déterministes univariées et en scénarios	Prix de l'INF et coûts indirects	- INF+MTX est coût-efficace pour 1 à 2 ans utilisation de l'INF - L'extrapolation du maintien de l'effet traitement au-delà de l'horizon temporel de l'essai pose problème.	- Schering-Plough - Pas de conflits d'intérêts déclarés
Kobelt 2005 (27)	Suède	37 331 €/QALY	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	- Coûts de traitement et des utilités - ETA+MTX est coût-efficace dans 88 % des simulations (seuil de 50 000 €/QALY)	- ETA+MTX est coût-efficace par rapport au MTX selon un niveau de seuil acceptable. - Inclure le DAS28 et les EI dans les futures analyses	- Wyeth (États-Unis) - Conflits d'intérêts non déclarés
Kavamme 2015 (28)	Norvège	-SF-6D 60 227 €/QALY -EQ-5D 39 841 €/QALY	Analyses déterministes et probabilistes	Si l'EQ-5D est utilisé, dans 90 % des simulations, la stratégie anti-TNF α est coût-efficace par rapport à celle des csDMARDs au seuil de 68 000 €/QALY	- La stratégie anti-TNF α est coût-efficace si on tient compte des pertes de productivité - Les 2 cohortes utilisées présentent des différences au niveau de la sévérité de la maladie	- « <i>South-Eastern Regional Health Authority</i> » - Des auteurs ont reçu des honoraires de laboratoires pharmaceutiques : Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche, UCB
Lekander 2010 (29)	Suède	22 830 €/QALY	Analyses déterministes	Âge à l'initiation du traitement et progression de la PR	- INF+MTX est coût-efficace par rapport aux csDMARDs - Le taux de progression de la PR pouvait ne pas être identique dans les deux	- Schering-Plough AB - Conflit d'intérêts non déclaré

					groupes comparés	
Lekander 2013 (30)	Suède	-Essai clinique : 1 990 €/QALY -Registre : 2 397 €/QALY Appariement : 2 397 €/QALY	Analyses probabilistes	- Inclusion de l'effet placebo - Hétérogénéité selon les sources de données utilisées	Association INF+MTX coût-efficace	- Non mentionné - Non mentionné
Lekander 2013 (31)	Suède	- 1 ^{re} ligne 54 000 €/QALY à 83 474 €/QALY - 2 ^e ligne 79 891 €/QALY à 120 091 €/QALY	Analyses déterministes et probabilistes	Âge, utilités, durée de traitement, HAQ à l'inclusion, taux de progression des csDMARDs	Les RDCRs des anti-TNFα vs csDMARDs (1 ^{re} ligne de traitement) sont inférieurs à ceux en 2 ^e ligne de traitement	- Wyeth (Pfizer actuellement) - Les auteurs sont consultants de Pfizer
Merkesdal 2010 (32)	Allemagne	24 517 €/QALY	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	Effet rebond, taux d'actualisation, âge ou HAQ à l'entrée du modèle	- Stratégie RTX est coût-efficace pour les patients présentant une réponse inadéquate à un anti-TNF (i.e. ETA). - Améliorer la qualité de l'analyse en utilisant des données comparatives de long terme sur les traitements biologiques	- Roche Pharma AG, Grenzach-Whhlem Allemagne et Roche Ltd., Bales Suisse - Pas de conflits d'intérêt déclarés
Nguyen 2012 (33)	États-Unis	546 449 \$/QALY	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	- Réponse ACR50, utilités relatives aux patients réalisant la réponse ACR50	- ETA+ MTX est la stratégie la plus coût-efficace selon une disposition à payer de \$EU 546 449/QALY - La disponibilité des comparaisons directes des anti-TNFs permettrait des comparaisons robustes	L'auteur a bénéficié d'un financement du laboratoire UCB
Puolakka 2012 (34)	Finlande	-Rémission ADA-ABA-ETA : 829 €/jour -Faible activité: ADA-ABA-ETA : 428 €/jour	Analyses probabilistes non explicitées	Non explicité	- Les séquences incluant ABA en tant que 2 ^e bDMARD apparaissent plus coût-efficaces que celles incluant le RTX chez les patients atteints de PR modérée à sévère et présentant une réponse insuffisante à un 1 ^{er} anti-TNF - Les coûts indirects associés à la maladie devraient être inclus	- Bristol-Myers Squibb - 2 auteurs employés par Bristol-Myers Squibb
Saraux 2010 (35)	France	-Rémission 526 €/jour (ABA, 2 ^e)	Analyses de scénario déterministes	Durée de traitement par RTX de 6 à 9 mois	- La stratégie intégrant l'ABA est coût-efficace (en 2 ^e ou 3 ^e ligne), quelle que soit	- Bristol-Myers Squibb - 3 auteurs étaient

		ligne) 1 521 €/jour (ABA ,3 ^e ligne) -Faible activité: 278 €/jour (ABA, 2 ^e ligne) 473 €/jour (ABA, 3 ^e ligne)			la séquence comparée - L'absence d'essais cliniques portant sur le changement de traitements est considérée comme une limite du modèle - Les coûts indirects associés à la maladie devraient être inclus	employés de Bristol-Myers Squibb
Russel 2009 (36)	Canada	-Réponse inadéquate à des DMARDs (ou à un anti-TNF) ABA en 1 ^{re} ligne biologique domine ABA en 2 ^e ligne pour la rémission et la faible activité -Réponse inadéquate à un anti-TNF Rémission: RDCR= 26 400 € faible activité: RDCR=20 377 €	Analyses probabilistes	Non explicité	- L'ABA est une stratégie coût-efficace chez les patients présentant une réponse inadéquate aux DMARDs ou à un anti-TNF - La prise en compte des coûts indirects associés à la maladie devrait améliorer la modélisation selon une perspective sociétale	- Bristol-MyersSquibb International. - 2 auteurs étaient des employés de Bristol Myers Squibb international.
Soini 2012 (37)	Finlande	TOC+MTX : 18 957 €/QALY (prix de détail)	Analyses déterministes et probabilistes	La méthode de calcul des utilités, âge, HAQ à l'entrée du modèle, taux d'actualisation, horizon temporel (10 ans)	- TOC est potentiellement coût-efficace associé à une faible valeur d'informations de recherche additionnelle selon les valeurs des seuils internationaux - GOL et CER n'ont pas été intégrés dans la méta-analyse en réseau - L'adhérence et la persistance n'ont pas été modélisées (données insuffisantes)	- Roche Oy, Espoo, Finlande - Des auteurs ont reçu des honoraires de Pfizer, Abbott, MSD et UCB
Soini 2017 (38)	Finlande	CERT domine le comparateur groupé de bDMARDs (sans et avec le schéma de	Analyses probabilistes	Avec et sans le schéma de partage des risques, CERT est coût-efficace dans 97 % (91 %) des simulations selon un seuil	- CERT est coût-efficace en 1 ^{re} ligne de traitement dans la prise en charge de la PR - Absence de prise en compte des séquences de traitement - Les valeurs de la mortalité retenues sont	- UCB Pharma - 2 auteurs sont des employés d'UCB Pharma

		partage des risques)		de 30 000 €/QALY	discutables en raison de l'incertitude sur les données de preuve	
Tanno 2006 (39)	Japon	2,5 millions de yen par QALY	Analyses déterministes	(%) de patients traités par ETAN atteignant une ACR20 et le prix de l'ETA	- La stratégie du traitement par l'ETA est coût-efficace par rapport à MTX selon les seuils des dispositions à payer américaine et britannique - Incertitude sur la comparabilité de la population japonaise atteinte de PR à celle de l'essai clinique utilisée dans le modèle (américaine)	- Ministère de la santé, de l'éducation et des sciences - Pas de conflits d'intérêts déclarés
Tanaka 2015 (40)	Japon	49 359 \$US/QALY	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	Utilités et modification des coûts du TCZ	- La stratégie TCZ est coût-efficace selon la disposition à payer de 50 000 \$US /QALY en vie réelle - Incertitude sur la représentativité des données de la cohorte utilisée au sein de la population japonaise - Limites de la méthode d'appariement des données utilisées	- Chugai pharmaceutical Co, Ltd - Des auteurs ont reçu des honoraires de Pfizer, Chugai, Takeda, Abbvie, MSD
Wu 2012 (41)	Chine	77 357,7 €/QALY	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	ACR20/ACR50/ACR70, âge, HAQ à l'inclusion, taux d'actualisation	- Les csDMARDs sont les options les plus coût-efficaces. Pour certaines régions, l'INF et le RTX peuvent être coût-efficaces - Absence de données directes pour comparer les bDMARDs et le modèle devrait être mis à jour si ce type de données est disponible	- <i>Shanghai Hospital Association et fondations chinoises</i> - Pas de conflit d'intérêts déclaré
Hashemi-Meshkini 2015 (42)	Iran	60 800 \$US/QALYs	Analyses déterministes (univariées)	Prix de TOC	- Stratégie débutant par TOC + MTX non coût-efficace au seuil retenu de 4 750 \$ (EU) - Limites : Utilisation d'une source externe pour les utilités et exclusion des coûts indirects, les options de traitement avant les soins palliatifs n'étaient pas les mêmes dans les deux séquences	- Institut national des recherches sur la santé (financement public) - Conflits d'intérêts non déclarés
Alemao 2018,	Royaume Uni	Q1 : 18 397€/QALY ; Q2 : Dominé ; Q3 :	Analyses déterministes et probabilistes (4 ^e)	- Prix de l'ABAT, HAQ-DI de l'ABT et de l'ADA	- ABAT+MTX est coût-efficace par rapport à l'ADA+MTX pour les patients ayant un	- Bristol-Myers Squibb (BMS)

(43)		26 272€/QALY ; Q4 6200€/QALY	quartile)	- ABAT+MTX a 94,2 % de chances d'être coût-efficace au seuil de 30 000 €/QALY	niveau élevé d'ACPA - Limites : ACPA définis en catégories et non en fonction d'un seuil, effectif relativement faible des catégories de l'ACPA	- Un auteur est employé par BMS
Park 2016, (44)	Corée du sud	1 726 \$US/QALY à 8 050 \$US/ QALY	Analyse déterministes (univariées) et probabilistes	- HAQ-DI ; prix d'acquisition de l'ETN - Séquence ETA coût-efficace dans 83,17 % des cas (A vs B) et dans 98,19 % des cas (A vs C)	- La séquence débutant par l'ETA+MTX est coût-efficace au seuil de 16 793 US\$/QALY (seuil Corée du sud) - L'arrêt du traitement est défini en fonction de la position du traitement dans la séquence et non en fonction d'autres caractéristiques - Une perspective sociétale pourrait améliorer les résultats du modèle	- Pfizer Pharmaceutical Korea Ltd. - Deux auteurs sont employés de ce laboratoire
Jalal 2016, (45)	États-Unis	TT est la stratégie dominante sur des horizons de 1 et 2 ans	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	Coûts d'acquisition des bDMARDs (ETA)	- La TT est la stratégie dominante sur des horizons de 1 et 2 ans - Une réduction des coûts de l'ETA pourrait rendre MTX+ ETA coût-efficace par rapport aux autres stratégies à 5 ans	- Fondation de recherche en rhumatologie - Des auteurs ont reçu des honoraires d'Abbvie, Lilly, Jansen, Amgen, UCB, Roche/Genentech, Pfizer
Cardenas 2015, (46)	Espagne	Adalimumab : 66 057 € (rémission) ; 40 240 € (niveau d'activité faible de la PR)	Pas d'analyse de sensibilité		- Quel que soit le critère d'efficacité retenu et la perspective: l'ADA est coût-efficace par rapport à l'INF et l'ETA - Limites : étude observationnelle et non randomisée et nombre assez faible de sujets considérés	- Pas de financement reçu pour la mise en place de l'étude et la rédaction du manuscrit - Un auteur a reçu des honoraires de MSD, Pfizer et Abbvie
Tzanetakos 2017 (47)	Grèce	-CERT vs. GOL: dominant CERT vs. ADA: dominant -CERT vs. ETA : 3 177 €/ QALY	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	Pour un seuil de 34 000 €, la probabilité que le CPZ soit coût-efficace : CERT vs ADA = 99,2 % ; CERT vs ETAN = 71,6 % ; CERT vs GOL = 97,9 %	- CERT coût-efficace par rapport à l'ETA et domine GOL et ADA - Manque de données de long terme pour les csDMARDs et les bDMARDs après échec à un 1 ^{er} bDMARD - Difficulté de disposer des comparaisons	- UCB pharma - Un auteur est employé d'UCB pharma

					directes des données de tolérance	
Bansback 2017 (11)	États-Unis	-6 mois : 2 672 575 \$US -1 an : 977 805 \$EUS -Vie entière : 521 520 \$US	Analyses déterministes (univariées) et probabilistes	- Durée sous TT, progression du HAQ, prix du bDMARD - Les bDMARDs en 1 ^{re} ligne de traitement ont une probabilité de 0,1 % d'être coût-efficace au seuil de 100 000 \$ EU/QALY	- L'utilisation d'un traitement biologique au lieu de la TT augmente les coûts tout en offrant un bénéfice de santé très faible - Utilisation d'un seul essai clinique pour la TTT - Les avantages à LT associés à l'utilisation de la TT ne sont pas encore connus	- <i>Department of veterans affairs Office of Research and Development</i> - États-Unis - Pas de conflits d'intérêts déclarés.
Jansen 2017 (48)	États-Unis	126 000 \$US/QALY à 140 000 \$US/QALY	Analyses déterministes (scénarios) et probabilistes (courbe d'acceptabilité multi-séquences)	Niveaux de RDCRs comparables	- Séquences des bDMARDs coût-efficaces par rapport aux csDMARDs selon la disposition à payer de 150 000 \$ EU /QALY - Accès limité aux données de preuve publiées sans possibilité d'ajuster la différence de paramètres entre les populations d'une étude identifiée et la population cible simulée dans le modèle. -Hypothèse d'absence d'effet de modifications incertaine pour les patients ayant un échec à 1 ^{er} bDMARD et le taux constant d'infections graves	- Amgen - Quatre auteurs étaient des employés d'Amgen et détiennent des stock-options
Beresniak 2011 (49)	Espagne	Rémission Réponse insuffisante à un 1 ^{er} anti-TNF) 846 € vs 1 301 €/jour Réponse insuffisante à un 2 ^e anti-TNF 2 489 € vs 4 568 €/jour	Non explicitées (analyses de sensibilité probabilistes juste mentionnées)	L'étude ne mentionne pas des facteurs affectant la variabilité du RDCR	- Pour la rémission et la faible activité, la séquence intégrant ABA après une réponse insuffisante d'un anti-TNF en 1 ^{re} ou 2 ^e ligne est coût-efficace par rapport aux autres séquences comparées - Absence de comparaisons randomisées directes pour comparer les différentes séquences	- Financement de l'étude non mentionnée - 2 auteurs sont des employés de Bristol-Myers Squibb
Cimmino 2011, (50)	Italie	RDCR en rémission Réponse insuffisante d'un 1 ^{er}	Analyses de sensibilité probabilistes	L'étude ne mentionne pas des facteurs affectant la variabilité du RDCR	- Pour la rémission et la faible activité, la séquence intégrant ABA après une réponse insuffisante d'un anti-TNF en 1 ^{re}	- Financement de l'étude non mentionné - 3 auteurs étaient des

		anti-TNF 741 €/jour vs 1 158 €/j Réponse insuffisante d'un 2 ^e anti-TNF 2173 €/jour vs 3 923 €/jour			ou 2 ^e ligne est coût-efficace par rapport aux autres séquences comparées - Absence de comparaisons randomisées directes pour comparer les différentes séquences	employés de Bristol- Myers Squibb
Welsing 2004, (51)	Pays Bas	<i>Perspective Financier</i> 177 037 €/QALY <i>Perspective sociétale</i> 163 556 €/QALY	Analyses déterministes et probabilistes	Probabilités de réponses ACR et des scores d'utilité	- Parmi les stratégies incluant des anti- TNF, la stratégie débutant par LEF présente le RDCR le plus favorable - L'analyse ne se fondait pas sur des comparaisons directes entre les stratégies étudiées. L'horizon temporel de 5 ans n'est pas suffisant pour prendre en compte l'ensemble des bénéfices de santé induits par les traitements	- Financement de l'étude non mentionné - Pas de conflits d'intérêts déclarés
Yuan 2010 (52)	États- Unis	ABA+MTX vs MTX : 47 191 \$/QALY RTX+MTX vs MTX : 54 891 \$/QALY	Analyses déterministes (en scénarios) et probabilistes réalisées	- Absence d'arrêt de traitement et âge >85 ans, - ABA+MTX présente 90 % de chance d'être plus coût- efficace que le MTX	- ABA+MTX est coût-efficace par rapport à RTX+MTX - Des données de comparaisons directes entre ABA et RTX et des données en vie réelle sont nécessaires pour confirmer ces comparaisons économiques « indirectes »	- Bristol-Myers Squib(BMS), Plainsboro, NJ, États- Unis - Les auteurs étaient des employés de BMS
Vera-Llonch 2008 (53)	États- Unis	- <i>Vie entière</i> 4 304 \$/QALY - <i>10 ans</i> 47 910 \$/QALY (10 ans)	Analyses de sensibilité déterministes (scénarios) et probabilistes (i.e. courbe d'acceptabilité)	La valeur de l'amélioration clinique pertinente du HAQ.	- ABA est coût-efficace selon les recommandations de pratiques médicales aux États-Unis - L'hypothèse des patients qui continuent leur traitement avec MTX en monothérapie après arrêt de l'ABA est discutable et incertaine	- Laboratoire Bristol- Myers Squib(BMS) - Des auteurs ont reçu des honoraires du laboratoire Bristol- Myers Squib(BMS)
ICER 2017 (9)	États- Unis	<i>Comparaison avec un cDMARD</i> Tocilizumab : RDCR le moins	Analyses déterministes (univariées et de scénarios) et probabilistes (courbe	Une baisse importante des prix des TIMS entre 30 % et 81 % permettent de vérifier des seuils de	- Tous les TIM apportent un bénéfice clinique substantiel par rapport aux DMARDs conventionnels seuls ; toutefois, leurs surcoûts se traduisent par des	- ICER <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> - Pas de conflits

		élevé = 183 949 \$/QALY Tofacitinib : RDCR plus élevé = 271 749\$/QALY	d'acceptabilité)	50 000 \$/QALY, 100 000 \$/QALY et 150 000 \$/QALY	RDCRs qui dépassent les seuils généralement cités, allant d'environ 170 000 à 270 000 dollars par QALY - Limites : hypothèses sur la réduction de l'efficacité comparative concernant la dernière ligne de traitement fondée seulement sur les données des anti-TNFα, non prise en compte de l'adhérence des TIMs	d'intérêts déclarés
Stevenson 2016 (5)	Royaume -Uni	<u>Populations 1</u> ≥ 60 000€/QALY (en monothérapie ou en association) <u>Populations 2 & 3 :</u> PR Sévère : > 40 000 \$/QALY PR modérée à sévère : RDCR augmente jusqu'à 50 000 \$/QALY.	Analyses déterministes (univariées et de scénarios) et probabilistes	<u>Populations 1 :</u> - La progression du HAQ (linéaire ou estimée des données ERAS) n'affecte par les résultats <u>Population2 :</u> - La progression du HAQ associé aux csDMARDs et bDMARDs, la relation entre le HAQ et la douleur	- Les coûts des bDMARDs par QALY étaient supérieurs aux seuils retenus par l'institut national pour identifier les interventions coût-efficaces - Les perspectives de recherche futures pourraient porter sur l'évaluation de la trajectoire à long terme du HAQ des csDMARDs ; la relation entre les coûts médicaux directs HAQ et si bDMARDs peuvent être arrêtés une fois qu'un patient a atteint une cible déclarée (par exemple, rémission)	- Programme HTA sous l'égide du NICE (numéro du projet : 11/74/01) - Un auteur a reçu des honoraires au cours des 3 dernières années de Merck Sharp & Dohme Corp, UCB Pharma et Bristol- Myers Squibb
Joensuu 2016 (54)	Finlande	902 879 €/QALY	Analyses de scénarios déterministes	Coûts de traitements pendant la 1 ^{re} période de traitement, scores d'utilité, taux d'actualisation, coûts liés à la PR	Comparativement aux csDMARDs, les bDMARDs ne sont pas coût-efficaces (RDCR trop élevé). Cependant, les éventuels biais d'appariement et des facteurs de confusion latents peuvent affecter les résultats.	- Organisme finlandais d'assurance maladie - 6 auteurs ont reçu des honoraires des laboratoires Abbvie, Bristol-Myers, MSD, GSK, Roche, UCB, Hospira, Pfizer, Actelion, Jansen-Cilag
Chiou 2004 (55)	États- Unis	13 387 \$US/QALY (mono) à 7 925 \$US /QALY (Association)	Analyses de scénarios déterministes	Variation des coûts de traitements, probabilités des états de santé	- ETA domine ADA, INF et ANA moins chère - Les données des essais cliniques ne fournissaient pas des comparaisons directes entre les bDMARDs et horizon	Financement et conflits d'intérêts non rapportés

					temporel très court (1 an) ne prenait pas en compte les changements de traitement liés à des EIG ou inefficacité	
Marra 2007 (56)	Canada	32 018 \$US/QALY à 53 429 \$US/QALY	Analyses probabilistes	Le RDCR calculé en fonction du HUI3 a 91 % de chance d'être inférieur à un seuil de 50 000 \$/QALY	- Les RDCR étaient très sensibles aux instruments d'utilité utilisés - Limites : représentativité des patients de l'essai ATTRACT en vie réelle, linéarité du HAQ, utilisation du HAQ dans la définition des états de santé est discutable	Financement et conflits d'intérêts non rapportés
Claxton 2018 (57)	États-Unis	TOF dominant	Analyses déterministes (univariées et scénarios)	Variation initiale du HAQ et coût du TOF	Le TOF comme traitement de 2 ^e ligne après l'échec du MTX et en 3 ^e intention après un échec d'un bDMARD entraîne une réduction des coûts et une amélioration de la qualité de vie	- Pfizer INC - 5 auteurs sont des employés de Pfizer.
Chen 2006 (58)	Royaume-Uni	RDCR variant de 24 000 à 140 000 €/QALY (selon qu'il s'agit d'une PR débutante ou tardive)	Analyses de scénarios déterministes	Pas de conclusion explicite	- Les anti-TNF sont coût-efficaces lorsqu'ils sont utilisés comme dernier traitement actif (et dans une moindre mesure comme 3^e ligne de traitement) pour les PR débutantes	- Programme HTA (NICE) Projet numéro 04/26/01 - Un auteur a reçu des honoraires portant sur des activités de formation d'Abbott et Wyeth.
Barton 2004 (59)	Royaume-Uni	- 50,442 £/QALY (séquence ETA vs séquence DMARDs) - 68,591 £/QALY (séquence INF vs séquence DMARD)	Analyses de scénarios déterministes	- Effet de l'arthroplastie sur le HAQ - Taux de changement du HAQ, - % des patients atteignant les soins palliatifs	- L'étude a montré les séquences (intégrant l'ETA et l'INF) qui représentent le mieux la pratique clinique actuelle au Royaume-Uni - Incertitude sur l'impact des nouveaux médicaments sur la progression de la maladie	- Programme HTA (NICE) Projet numéro 01/63/01 - Pas de conflits d'intérêts déclarés
Jobanputra 2002 (60)	Royaume-Uni	83 000 £ / QALY (ETA) 115000 £/QALY (pour l'INF)	Analyses de scénarios déterministes	- Position de l'anti-TNF dans la séquence - Taux de conversion du HAQ score en QALY	Des études sur la qualité de vie des patients atteints de PR à long terme et l'impact des DMARDs sur la qualité de vie sont nécessaires	- Programme HTA (NICE) Projet numéro 00/18/01 - Un auteur a participé dans un essai clinique

						multicentrique sur l'ETA financé par Wyeth
Malottki 2011 (61)	Royaume-Uni	- ADA vs DMARDs: 34 300 £/QALY, - 38 800 £/QALY pour ETN vs csDMARDs : - 36 200 £/QALY IFX vs DMARDs - 21 200 £ RTX vs DMARDs - 38 600 £ pour ABT - RTX domine les anti-TNF si RDCR>100 000 £ /QALY	Analyses de scénarios déterministes et probabilistes	- Hypothèses sur la progression de HAQ sur les produits biologiques - Équation reliant le HAQ à la qualité de vie - Temps de traitements pour les comparaisons incluant le RTX	Résultats sujets à une incertitude très importante liée à l'insuffisance des preuves comparant les cinq technologies et la progression du HAQ à long terme portant sur ces produits	- Programme HTA (NICE) - Projet numéro 04/26/02 - Un auteur du rapport a été l'investigateur principal d'un essai comparant l'ETA à l'ADA

Annexe A4.9. Revue systématique de littérature économique : évaluations économiques intégrant des séquences de traitements sélectionnées

Études	Pays	Indication de l'étude	Objectifs	Séquences ou (interventions) comparées
Athanasakis 2015 (14)	Grèce	PR active Patients présentant une réponse ou tolérance insuffisante au MTX	Coût-utilité de TCZ initié en monothérapie en 1 ^e ligne biologique	- TCZ->ADA->ETA->soins palliatifs - vs ADA->ETA->soins palliatifs
Beresniak 2013 (15)	Allemagne	PR modérée à sévère, réponse insuffisante à au moins un anti-TNFα	Coût-efficacité de stratégies définies par des séquences de bDMARDs	<i>Echec d'1 anti-TNF</i> ADA->ABA->ETA ADA->RTX->ETA <i>Echec de 2 anti-TNF</i> ADA->ETA->ABA ADA->ETA->INF
Brennan 2004 (16)	Royaume Uni	PR avec réponse insuffisante à au moins 2 csDMARDs (dont MTX)	Coût-utilité de l'ETA en monothérapie	- ETA après 2 lignes de csDMARDs - vs 3 lignes de csDMARDs
Bansback 2005 (19)	Suède	PR modérée à sévère. Patients présentant un échec à 2 csDMARDs	Coût-utilité de l'ADA comparé à des DMARDs (biologiques ou synthétiques)	Séquence débutant par ADA+MTX Séquence débutant par un DMARD (biologique ou synthétique) vs séquence de csDMARDs
Carlson 2015 (21)	États-Unis	PR active et sévère. Patients présentant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité de TCZ en monothérapie vs ADA	Séquence débutant par TCZ (monothérapie) vs séquence débutant par ADA (monothérapie)
Diamantopoulos 2014 (22)	Royaume-Uni	PR modérée à sévère. Patients ayant une réponse inadéquate à au moins 1 cDMARD	Coût-utilité du TOC en début de prise en charge dans les séquences de traitements	<i>Monothérapie</i> CERT->ETA->ADA->soins palliatifs - TCZ->CERT->ETA->ADA->soins palliatifs - CERT->TCZ->ETA->ADA->soins palliatifs <i>Association</i> CERT->RTX->ETA->ABA->ADA->INF >soins palliatifs - TCZ->CERT->RTX->ETA->ABA->ADA->INF

				>soins palliatifs
Hallinen 2010 (24)	Finlande	PR sévère Patients en échec d'un anti-TNFα	Coût-utilité de plusieurs stratégies de traitement de la PR après échec d'un anti-TNFα	Séquences incluant l'ABA, l'ADA, l'INF et l'ETA et le RTX définies selon 5 étapes de prise en charge de la PR
Kvamme 2015 (28)	Norvège	PR chez des patients adultes	Coût-utilité des anti-TNFα vs. csDMARDs en vie réelle	Anti-TNFα+csDMARDs vs cDMARD (ex.MT)
Merkesdal 2010 (32)	Allemagne	PR active. Patients ayant une réponse inadéquate à un anti-TNFα (ETA)	Coût-utilité du RTX en 2 ^e ligne de traitement de la PR	- RTX+MTX->ADA+MTX->INF+MTX-> CIC->soins de support vs ADA+MTX, INF+MTX, SOR, CIC A, soins de support
Puolakka 2012 (34)	Finlande	PR modérée à sévère Patients ayant une réponse insuffisante à un anti-TNFα	Coût-efficacité des options thérapeutiques après réponse insuffisante à un anti-TNFα (ETA ou ADA ou INF)	- Après échec à ADA ADA-ABA-ETA ADA-RTX-ETA - Après échec à ETA ETA-ABA-ADA ETA-RTX-ADA - Après échec à INF INF-ABA-ETA INF-RTX-ETA
Saraux 2010 (35)	France	PR active modérée à sévère Patients ayant une réponse insuffisante à au moins 1 anti-TNFα	Coût-efficacité de différentes séquences de bDMARDs	- Échec à un anti-TNFα ETA -> ABA-> ADA ETA-> RTX->ADA - Réponse inadéquate à 2 anti-TNFα ETA->ADA-> ABA ETA->ADA-> INF
Russel 2009 (36)	Canada	PR modérée à sévère Patients ayant une réponse inadéquate à au moins un DMARD (y compris des anti-TNFs)	Coût-efficacité de l'ABA vs des anti-TNFα	- Réponse inadéquate à des DMARDs ABA->ETAN->INF->DMARD ETA->ABA->INF->DMARD ETA->INF->ADAL->DMARD - Réponse inadéquate à au moins un anti-TNFα ETAN->ABAT->INF->DMARD ETAN->INF->ADAL->DMARD

Soini 2012 (37)	Finlande	PR modérée à sévère. Patients en échec à au moins un cDMARD.	Coût-utilité d'un bDMARD en association avec le MTX en 1 ^{re} ligne de traitement biologique	• MTX - vs • ETAN+MTX->RTX+MTX->INFL+MTX->BSC • ADAL+MTX->RTX+MT->INFL+MTX->BSC • TOC+MTX ->RTX+MTX->INFL+MTX->BSC
Tanno 2006 (39)	Japon	PR chez des patients adultes Patients ayant un échec à un DMARD	Coût-utilité de l'ETA après échec à un DMARD (bucillamine)	• ETAN->MTX->SSZ->MTX+SSZ->pas de DMARD - vs • MTX->SSZ>MTX+SSZ->pas de DMARD
Wu 2012 (41)	Chine	PR modérée à sévère	Coût-utilité de stratégies incluant des DMARD vs des bDMARDs	• csDMARD->SOR->LEF->CYC->MTX • ADA->SOR6->LEF->CYC->MTX • INF->SOR->LEF-> CYC->MTX • ETA->SOR->LEF-> CYC->MTX • ETA->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX • INF->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX • ADA->RTX->SOR->LEF->CYC->MTX
Hashemi-Meshkini 2015 (42)	Iran	PR active Patients ayant une réponse inadéquate aux csDMARDs (MTX)	Coût-utilité du TCZ+MTX vs INF+ MTX	• TCZ+MTX --> RTX+ MTX --> soins de support - vs • INF + MTX -> ADA + MTX -> RTX + MTX-> soins de support
Alemao 2018 (43)	Royaume-uni	Patients atteints de PR et non répondeurs au MTX	Coûts et bénéfices d'ABA+MTX vs ADA+MTX	• ABA + MTX →ETA + MTX→soins palliatifs - vs • ADA + MTX --> ETA+ MTX → soins palliatifs
Park 2016 (44)	Corée du Sud	PR active de l'adulte Patients ayant une réponse inadéquate au MTX	Coût-utilité d'une stratégie de traitement débutant par ETA comparativement à 2 stratégies débutant par LEF	• ETN+ MTX -> ADL + MTX -> TCZ + MTX ->RTX + MTX -> soins palliatifs • LFN +ETN ->TN + MTX -> ADL + MTX ->TCZ + MTX-> RTX + MTX -> soins palliatifs • LFN +MTX ->ADL + MTX -> TCZ + MTX-> RTX + MTX ->soins palliatifs
Jalal 2016 (45)	États-Unis	PR agressive débutante modérée à sévère	Coût-utilité de 4 stratégies (2 en 1 ^{re} ligne et 2 en 2 ^e ligne) : débuter par ETA, débuter par triple thérapie (TT), prescrire TT après réponse inadéquate au MTX, prescrire ETA après réponse inadéquate au MTX	• MTX + ETA • TT : MTX+SUL + HYD • MTX + ETA si progression • MTX+ SUL + HYD si progression

Tzanetakos 2017, (47)	Grèce	PR active modérée à sévère Patients ayant une réponse insuffisante à des csDMARDs (MTX)	Coût utilité de CERT+MTX vs anti-TNF sous-cutanés (ETA / ADA / GOL)	- CERT+MTX-> GOL+MTX->RTX vs - ETAN+MTX->GOL+MTX ->RTX - ADAL+MTX ->GOL+MTX->RTX - GOL+MTX-> ETA+MTX->RTX
Bansback 2017 (11)	États-Unis	PR active Patients ayant une réponse inadéquate à un cDMARD (MTX)	Coût-utilité d'ETA+MTX en 1 ^{re} ligne vs la TT (SUL +HDRO+MTX)	- Séquence débutant par ETA+MTX vs - Séquence débutant par TT
Jansen 2017 (48)	États-Unis	PR active modérée à sévère Patients ayant une réponse inadéquate aux csDMARDs	Coût-utilité des séquences de bDMARDs (y compris les Janus kinases) comparées à une séquence de csDMARDs	- Séquence incluant des csDMARDs suivie par des traitements non biologiques vs. 9 séquences de bDMARDs
Beresniak 2011 (49) (66) (1)	Espagne	PR modérée à sévère Patients ayant une réponse insuffisante à au moins un anti-TNFα	Coût-efficacité de séquences de bDMARDs	- ETA -> ABA --> ADA - ETA -> RTX --> ADA - ETA--> ADA--> ABA - ETA--> ADA --> INF
Cimmino 2011 (50)	Italie	PR modérée à sévère Patients ayant une réponse inadéquate à un anti-TNFα	Coût-efficacité de différentes stratégies de séquences de bDMARDs	- ETA -> ABA --> ABA - ETA -> RTX --> ADA - ETA--> ADA--> ADA - ETA--> ADA --> INF
ICER 2017 (9)	États-Unis	PR active modérée à sévère. Patients ayant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à un cDMARD	Coût-utilité des bDMARDs (ADA, CERT, ETA, GOL, INF, ABA, RTX) et les nouveaux traitements (SAR, BARA, TOFA) par rapport aux csDMARDs TIM : bDMARDs + traitements non biologiques (SAR, BARA, TOFA)	Séquences comparées incluant 1 ^{re} ligne (toute catégorie de TIM) + 2 ^e ligne (même catégorie du TIM de la 1 ^{re} ligne) + 3 ^e ligne (une catégorie différente de TIM) + 4 ^e ligne (un DMARD)
Stevenson 2016 (*) (5)	Royaume Uni	- PR sévère ayant été traitée par un cDMARD - PR modérée à sévère ayant été traitée par un cDMARD	Coût-utilité de 7 bDMARDs (ETA, ADA, ABA, TOC, CERT, GOL, INF) comparés entre eux et avec des csDMARDs	- MTX -> NBT - bDMARD (TCZ inclus) +MTX->RTX+MTX -> TCZ+MTX ->MTX ->NBT - TCZ+MTX ->RTX +MTX ->MTX ->NBT
Claxton 2018 (57)	États-Unis	PR active, modérée à sévère Patients ayant une réponse inadéquate à MTX ou anti-	Coût-utilité du TOF vs des stratégies incluant des bDMARDs	- MTX ->TOF->ADA->ABA->TOC->RTX>soins de support - MTX ->ETA>ADA>ABA->TOC->RTX>

		TNF.		> soins de support • MTX ->TOF->ETA->ABA->TOC->RTX>-> soins de support • MTX ->ADA->ETA->ABA->TOC->RTX>-> soins de support • MTX ->ETA->TOF->ABA->TOC->RTX-> soins de support • MTX ->ETA->ADA->ABA->TOC->RTX>-> Soins de support • MTX -->ETA->ABA->TOC->RTX>-> soins de support - MTX -->ETA-->TOF->TOC->RTX>-> soins de support
Chen 2006 (58)	Royaume-Uni	PR active chez l'adulte	Évaluation économique de l'ADA, l'ETA et l'INF (en monothérapie ou en association avec MTX) via une étude de coût-utilité	• Anti-TNFα (en monothérapie ou en association avec MTX) en 1^{re} ou en 3^e ligne de traitements - vs • csDMARDs
Barton 2004 (59)	Royaume-Uni	PR active chez l'adulte	Coût-utilité des stratégies de bDMARDs définies par des séquences décrivant la pratique clinique au Royaume-Uni	• SUL->MTX->GOLD->AZA->PEN->HYD->LEF->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs • SUL->MTX->ETA->GOLD->AZA->PEN->HYD->lef->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs • SUL->MTX->INF ->GOLD->AZA->PEN->HYD->lef->CIC->MTX/CyA->traitements palliatifs
Jobanputra 2002 (60)	Royaume-Uni	PR active	Coût-utilité de l'utilisation d'ETA ou d'INF, soit comme 3 ^e ligne de fond (analyse de référence), soit comme dernière ligne	• Séquence csDMARDs - vs • Séquence de DMARDs (ETA en 3^e ligne) - vs • Séquence de DMARDs (INF en 3^e ligne)
Malottki 2011 (61)	Royaume-Uni	PR active Patients ayant une réponse inadéquate à un anti-TNFα selon les recommandations du	Coût-utilité des interventions ADA, ETN, IFX, RTX et ABT comparées à d'autres bDMARDs (TCZ, GOL et CERT).	• DMARD->GST->CYA->AZA->PALL • ADA->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • ETN->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • IFX->LEF->GST->CYA->AZA->PALL

		NICE		• RTX->LEF->GST->CYA->AZA->PALL • ABA->LEF->GST->CYA->AZA->PALL
--	--	------	--	--

Annexe A4.10. Résultats de l'analyse critique de la qualité de la description des items cliniques et économiques selon les recommandations CHEERS

	Nombre d'études en accord avec la recommandation	(%) des études en accord avec la recommandation
Éléments généraux		
• Titre, pays - Présentation de la problématique de l'étude en termes d'évaluation économique (coût-efficacité) des stratégies de traitements dans la prise en charge de la PR - Pays dans lequel l'étude a été réalisée	31	100 %
• Résumé - Oui/Non - Présentation explicite/résumé structuré	31	100 %
• Objectifs - Formulation claire de l'objectif : évaluation économique, stratégies (interventions) comparées, brève mention de l'indication étudiée, pays	31	100 %
• Indication évaluée (population de l'indication étudiée) - Exemple : le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est insuffisante (en monothérapie ou en association avec le MTX)	23	74 %
Données mobilisées : sources, type		
• Données cliniques (efficacité) utilisées dans le modèle - Présentation des sources de données mobilisées dans le modèle - Présentation des paramètres de l'activité de la PR, réponse au traitement de la PR, évaluation de la douleur	31	100 %
• Données de tolérance utilisées dans le modèle économique - Présentation des sources de données mobilisées et spécification de la composante du modèle où les EI ont été considérés (coûts, qualité de vie, modèle) - Description des événements indésirables spécifiques à la PR (infections, etc.)	9	29 %
• Données mobilisées sur les coûts - Sources de données permettant d'extraire les coûts utilisés dans le modèle - Description des composantes des coûts sur lesquels portent les données(*)	29	93 %
• Données portant sur la qualité de vie mobilisées dans le modèle - Description des sources de données mobilisées - Description des critères : EQ-5D, SF-36, SF-6D, autres mesures retenues pour décrire la qualité de vie (ex. : retentissement fonctionnel, questionnaire HAQ, appréciation de la douleur)	20	64 %
Choix méthodologiques		
• Population d'analyse (et sous-population d'analyse) - Justification du choix des données à l'inclusion	23	74 %

- Caractéristiques de la population d'analyse (démographiques : sexe, âge, poids ; cliniques : HAQ, ancienneté de la PR, etc.) - Justification des sous-populations d'analyse (si nécessaire)		
• Stratégies comparées - Stratégies définies en termes de séquences de traitements de fond biologiques (bDMARDs) en monothérapie ou en association avec un traitement de fond synthétique (cDMARD) - Intitulé des stratégies comparées	25	81 %
• Type d'évaluation économique - Coût-utilité ou coût-efficacité	31	100 %
• Résultats de santé économiques : - Année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) ou rémission ou temps avec activité faible	31	100 %
• Horizon temporel, actualisation et perspective - Description et justification de l'horizon temporel et de la perspective choisis	25	81 %
• Mesures et valorisation des utilités (si l'évaluation économique est de type coût-utilité) - Utilisation d'un questionnaire générique (i.e. EQ-5D) ou questionnaire spécifique à la maladie ou vignettes ou transformation (<i>mapping</i>) d'un indicateur de qualité de vie spécifique à la PR - Description de la méthode mathématique si transformation (<i>mapping</i>) - Méthode de valorisation, population de valorisation - Prise en compte des désutilités liées aux événements indésirables/comorbidités	18	58 %
• Mesures et valorisation des effets de santé (si l'évaluation économique est de type coût-efficacité) - Description de la mesure de l'effet de santé (ex. : proportion des patients en rémission/faible activité définie à partir du DAS 28)	6	100 %
• Types de coûts & méthodes d'estimation - Catégories de coûts : coûts directs (ex. : acquisition/administration des traitements, suivi, hospitalisation) et coûts indirects (ex. : perte de productivité, arrêt de travail) - Valorisation et ajustement sur l'indice des prix - Hypothèses sur le calcul et sources (ex. : essais cliniques, études observationnelles, bases de données médico-administratives, avis d'expert)	31	100 %
• Modèles, choix structurants, hypothèses et méthodes analytiques - Modèle décisionnel (oui, non), type du modèle, états du modèle et logiciel de programmation mathématique - Hypothèses : ○ Séquences de traitements ○ Changement (arrêt) de traitements ○ Extrapolation de l'effet du traitement à long terme ○ Calcul de la mortalité/probabilités de transition	22	71 %
Résultats de l'évaluation économique		
• Résultats de santé et ratio différentiel coût-résultat (RDCR) : analyse de référence, analyses secondaires, disposition à payer mentionnée - Présentation des résultats de santé (actualisés et non actualisés) - Présentation de résultats (analyses de référence et complémentaires) : exemple €/QALY (ou autres) - Description de la frontière d'efficience	31	100 %
• Exploration de l'incertitude et analyse de l'hétérogénéité des résultats - Type d'analyses de sensibilité et caractérisation de l'incertitude : analyses déterministes et probabilistes - Principaux facteurs (principales hypothèses) affectant la variabilité de l'ICER, incertitude paramétrique, incertitude structurelle	20	64 %

• Exploration de l'hétérogénéité - Hétérogénéité : prise en compte <i>via</i> l'identification de sous-populations pertinentes	1	3 %
• Conclusions de l'étude et présentation de ses limites - Degré selon lequel les conclusions pourront être généralisées, perspectives et état actuel de la connaissance sur la problématique étudiée - Limites portant sur les données/modèles/résultats/exploration de l'incertitude	31	100 %
Financement / conflits d'intérêts		
○ Organisme (privé/public), université, etc. ○ Déclaration de conflits d'intérêts faite par les auteurs de l'étude	31	100 %

Annexes chapitre 5

Annexe A5.1. Les séquences de traitements

Table 1. Traitements de fond de la PR

	Classe	Nom	
1	cDMARD	Trithérapie	NA
2	Anti-TNF α	Infliximab	REMICADE
3	Anti-TNF α	Adalimumab	HUMIRA
4	Anti-TNF α	Étanercept	ENBREL
5	Anti-TNF α	Golimumab	SIMPONI
6	Anti-TNF α	Certolizumab	CIMZIA
7	Anti-TNF α	Infliximab	REMSIMA
8	Anti-TNF α	Infliximab	INFLECTRA
9	Anti-TNF α	Infliximab	FLIXABI
10	Anti-TNF α	Étanercept	BENEPALI
11	CTLA4-Ig	Abatacept	ORENCIA
12	Anti-IL6	Tocilizumab	ROACTEMRA
13	Anti-CD20	Rituximab	MABTHERA

Table 2. Séquences : Les 352 séquences initiales

TT>TOC>ABA	BEN>TOC>CER	BEN>ABA>INF	BEN>ADA>ABA
TT>ABA>TOC	GOL>TOC>INF	BEN>ABA>REM	TT>ETA>INF
TT>TOC>INF	GOL>TOC>REM	TT>ETA>ABA	TT>ETA>REM
TT>TOC>REM	BEN>TOC>GOL	TT>GOL>ABA	CER>BEN>ABA
TT>INF>TOC	CER>BEN>TOC	TT>ABA>GOL	TT>ADA>INF
TT>REM>TOC	ADA>BEN>TOC	TT>ABA>ADA	TT>ADA>REM
TT>TOC>BEN	ETA>TOC>INF	BEN>INF>ABA	TT>GOL>INF
TT>TOC>ADA	ETA>TOC>REM	BEN>REM>ABA	TT>GOL>REM
TT>BEN>TOC	GOL>BEN>TOC	TT>INF>BEN	TT>BEN>CER
TT>TOC>CER	CER>TOC>BEN	TT>REM>BEN	CER>ABA>ETA
TT>TOC>GOL	ADA>TOC>BEN	CER>ABA>INF	ADA>BEN>ABA
BEN>ABA>TOC	CER>ADA>TOC	CER>ABA>REM	GOL>BEN>ABA
TT>TOC>ETA	ADA>CER>TOC	TT>BEN>INF	TT>BEN>GOL
TT>CER>TOC	CER>GOL>TOC	TT>BEN>REM	ETA>ABA>CER
TT>ADA>TOC	CER>ETA>TOC	ADA>ABA>INF	ADA>ABA>ETA
BEN>TOC>ABA	ADA>GOL>TOC	ADA>ABA>REM	TT>CER>BEN
TT>GOL>TOC	GOL>TOC>BEN	ETA>ABA>INF	TT>BEN>ADA
TT>ETA>TOC	CER>TOC>ADA	ETA>ABA>REM	GOL>ABA>ETA
ADA>ABA>TOC	ADA>ETA>TOC	BEN>ABA>CER	ADA>ABA>CER
CER>ABA>TOC	GOL>CER>TOC	GOL>ABA>INF	ETA>ABA>GOL
BEN>INF>TOC	GOL>ADA>TOC	GOL>ABA>REM	CER>ABA>GOL
BEN>REM>TOC	ADA>TOC>CER	CER>ABA>BEN	GOL>ABA>CER
GOL>ABA>TOC	ETA>CER>TOC	BEN>ABA>GOL	ETA>ABA>ADA

ADA>TOC>ABA	GOL>ETA>TOC	ADA>ABA>BEN	TT>GOL>BEN
BEN>TOC>INF	CER>TOC>GOL	BEN>ABA>ADA	CER>ABA>ADA
BEN>TOC>REM	ETA>ADA>TOC	GOL>ABA>BEN	TT>ADA>BEN
ETA>ABA>TOC	ADA>TOC>GOL	CER>INF>ABA	ADA>ABA>GOL
CER>TOC>ABA	GOL>TOC>ADA	CER>REM>ABA	CER>ETA>ABA
GOL>TOC>ABA	TT>INF>ABA	ADA>INF>ABA	GOL>ABA>ADA
BEN>CER>TOC	TT>REM>ABA	ADA>REM>ABA	CER>GOL>ABA
ADA>INF>TOC	ETA>GOL>TOC	TT>INF>ETA	CER>ADA>ABA
ADA>REM>TOC	GOL>TOC>CER	TT>REM>ETA	ADA>CER>ABA
ETA>TOC>ABA	TT>ABA>INF	TT>INF>CER	GOL>CER>ABA
BEN>ADA>TOC	TT>ABA>REM	TT>REM>CER	ADA>ETA>ABA
CER>INF>TOC	ETA>TOC>ADA	BEN>CER>ABA	ADA>GOL>ABA
CER>REM>TOC	ETA>TOC>CER	GOL>INF>ABA	ETA>CER>ABA
BEN>GOL>TOC	CER>TOC>ETA	GOL>REM>ABA	TT>ETA>CER
CER>TOC>INF	ADA>TOC>ETA	TT>INF>GOL	GOL>ETA>ABA
CER>TOC>REM	ETA>TOC>GOL	TT>REM>GOL	TT>CER>ETA
ADA>TOC>INF	TT>ABA>BEN	BEN>GOL>ABA	GOL>ADA>ABA
ADA>TOC>REM	GOL>TOC>ETA	TT>CER>INF	ETA>GOL>ABA
GOL>INF>TOC	TT>BEN>ABA	TT>CER>REM	TT>ETA>GOL
GOL>REM>TOC	TT>ABA>ETA	ETA>INF>ABA	TT>CER>GOL
BEN>TOC>ADA	TT>CER>ABA	ETA>REM>ABA	ETA>ADA>ABA
ETA>INF>TOC	TT>ABA>CER	TT>INF>ADA	TT>ETA>ADA
ETA>REM>TOC	TT>ADA>ABA	TT>REM>ADA	TT>GOL>ETA

Table 2 (suite). Les 352 séquences initiales

TT>GOL>CER	BEN>ADA>CER	GOL>BEN>ADA
TT>CER>ADA	BEN>CER>ADA	ADA>CER>BEN
TT>ADA>ETA	GOL>INF>ETA	GOL>ADA>BEN
TT>ADA>CER	GOL>REM>ETA	ADA>GOL>BEN
BEN>INF>CER	GOL>INF>CER	ETA>CER>GOL
BEN>REM>CER	GOL>REM>CER	ETA>GOL>CER
TT>ADA>GOL	ADA>INF>ETA	CER>ETA>GOL
TT>GOL>ADA	ADA>REM>ETA	ETA>CER>ADA
BEN>INF>GOL	CER>INF>ADA	CER>GOL>ETA
BEN>REM>GOL	CER>REM>ADA	ETA>ADA>CER
BEN>CER>INF	ADA>INF>CER	CER>ADA>ETA
BEN>CER>REM	ADA>REM>CER	CER>ETA>ADA
BEN>INF>ADA	ETA>GOL>INF	GOL>ETA>CER
BEN>REM>ADA	ETA>GOL>REM	GOL>CER>ETA
BEN>GOL>INF	CER>GOL>INF	ETA>ADA>GOL
BEN>GOL>REM	CER>GOL>REM	ETA>GOL>ADA
BEN>ADA>INF	BEN>ADA>GOL	CER>ADA>GOL
BEN>ADA>REM	BEN>GOL>ADA	ADA>ETA>CER
CER>INF>BEN	CER>ADA>INF	ADA>CER>ETA

CER>REM>BEN	CER>ADA>REM	CER>GOL>ADA	CER>ADA>BEN
CER>BEN>INF	GOL>ETA>INF	GOL>ADA>ETA	GOL>CER>BEN
CER>BEN>REM	GOL>ETA>REM	GOL>ADA>CER	ADA>BEN>GOL
GOL>INF>BEN	GOL>CER>INF	GOL>ETA>ADA	
GOL>REM>BEN	GOL>CER>REM	ADA>ETA>GOL	
ADA>INF>BEN	ETA>ADA>INF	ADA>GOL>ETA	
ADA>REM>BEN	ETA>ADA>REM	GOL>CER>ADA	
GOL>BEN>INF	ADA>INF>GOL	ADA>GOL>CER	
GOL>BEN>REM	ADA>REM>GOL	ADA>CER>GOL	
ADA>BEN>INF	ADA>CER>INF	BEN>CER>GOL	
ADA>BEN>REM	ADA>CER>REM	CER>INF>GOL	
ETA>INF>CER	GOL>INF>ADA	CER>REM>GOL	
ETA>REM>CER	GOL>REM>ADA	CER>ETA>INF	
CER>INF>ETA	ADA>ETA>INF	CER>ETA>REM	
CER>REM>ETA	ADA>ETA>REM	ETA>CER>INF	
ETA>INF>GOL	CER>BEN>GOL	ETA>CER>REM	
ETA>REM>GOL	GOL>ADA>INF	GOL>BEN>CER	
ETA>INF>ADA	GOL>ADA>REM	CER>BEN>ADA	
ETA>REM>ADA	ADA>GOL>INF	CER>GOL>BEN	
BEN>GOL>CER	ADA>GOL>REM	ADA>BEN>CER	

Table 3. Les 180 séquences finales

ADA>INF>ETA	ETA>INF>ABA	GOL>CER>ADA	CER>BEN>INF	BEN>TOC>CER
ADA>INF>GOL	ETA>INF>TOC	GOL>CER>ETA	CER>BEN>ADA	BEN>TOC>ABA
ADA>INF>CER	ETA>ADA>INF	GOL>CER>BEN	CER>BEN>GOL	GOL>ETA>TOC
ADA>INF>BEN	ETA>ADA>GOL	GOL>CER>ABA	CER>BEN>ABA	GOL>CER>INF
ADA>INF>ABA	ETA>ADA>CER	GOL>CER>TOC	CER>BEN>TOC	CER>GOL>ABA
ADA>INF>TOC	ETA>ADA>ABA	GOL>BEN>INF	CER>ABA>INF	CER>GOL>TOC
ADA>ETA>INF	ETA>ADA>TOC	GOL>BEN>ADA	CER>ABA>ADA	BEN>TOC>ADA
ADA>ETA>GOL	ETA>GOL>INF	GOL>BEN>CER	CER>ABA>ETA	BEN>TOC>GOL
ADA>ETA>CER	ETA>GOL>ADA	GOL>BEN>ABA	CER>ABA>GOL	
ADA>ETA>ABA	ETA>GOL>CER	GOL>BEN>TOC	CER>ABA>BEN	
ADA>ETA>TOC	ETA>GOL>ABA	GOL>ABA>INF	CER>ABA>TOC	
ADA>GOL>INF	ETA>GOL>TOC	GOL>ABA>ADA	CER>TOC>INF	
ADA>GOL>ETA	ETA>CER>INF	GOL>ABA>ETA	CER>TOC>ADA	
ADA>GOL>CER	ETA>CER>ADA	GOL>ABA>CER	CER>TOC>ETA	
ADA>GOL>BEN	ETA>CER>GOL	GOL>ABA>BEN	CER>TOC>GOL	
ADA>GOL>ABA	ETA>CER>ABA	GOL>ABA>TOC	CER>TOC>BEN	
ADA>GOL>TOC	ETA>CER>TOC	GOL>TOC>INF	CER>TOC>ABA	
ADA>CER>INF	ETA>ABA>INF	GOL>TOC>ADA	BEN>INF>ADA	
ADA>CER>ETA	ETA>ABA>ADA	GOL>TOC>ETA	BEN>INF>GOL	
ADA>CER>GOL	ETA>ABA>GOL	GOL>TOC>CER	BEN>INF>CER	
ADA>CER>BEN	ETA>ABA>CER	GOL>TOC>BEN	BEN>INF>ABA	
ADA>CER>ABA	ETA>ABA>TOC	GOL>TOC>ABA	BEN>INF>TOC	
ADA>CER>TOC	ETA>TOC>INF	CER>INF>ADA	BEN>ADA>INF	
ADA>BEN>INF	ETA>TOC>ADA	CER>INF>ETA	BEN>ADA>GOL	
ADA>BEN>GOL	ETA>TOC>GOL	CER>INF>GOL	BEN>ADA>CER	
ADA>BEN>CER	ETA>TOC>CER	CER>INF>BEN	BEN>ADA>ABA	
ADA>BEN>ABA	ETA>TOC>ABA	CER>INF>ABA	BEN>ADA>TOC	
ADA>BEN>TOC	GOL>INF>ADA	CER>INF>TOC	BEN>GOL>INF	
ADA>ABA>INF	GOL>INF>ETA	CER>ADA>INF	BEN>GOL>ADA	
ADA>ABA>ETA	GOL>INF>CER	CER>ADA>ETA	BEN>GOL>CER	
ADA>ABA>GOL	GOL>INF>BEN	CER>ADA>GOL	BEN>GOL>ABA	
ADA>ABA>CER	GOL>INF>ABA	CER>ADA>BEN	BEN>GOL>TOC	
ADA>ABA>BEN	GOL>INF>TOC	CER>ADA>ABA	BEN>CER>INF	
ADA>ABA>TOC	GOL>ADA>INF	CER>ADA>TOC	BEN>CER>ADA	
ADA>TOC>INF	GOL>ADA>ETA	CER>ETA>INF	BEN>CER>GOL	
ADA>TOC>ETA	GOL>ADA>CER	CER>ETA>ADA	BEN>CER>ABA	
ADA>TOC>GOL	GOL>ADA>BEN	CER>ETA>GOL	BEN>CER>TOC	
ADA>TOC>CER	GOL>ADA>ABA	CER>ETA>ABA	BEN>ABA>INF	
ADA>TOC>BEN	GOL>ADA>TOC	CER>ETA>TOC	BEN>ABA>ADA	
ADA>TOC>ABA	GOL>ETA>INF	CER>GOL>INF	BEN>ABA>GOL	
ETA>INF>ADA	GOL>ETA>ADA	CER>GOL>ADA	BEN>ABA>CER	
ETA>INF>GOL	GOL>ETA>CER	CER>GOL>ETA	BEN>ABA>TOC	
ETA>INF>CER	GOL>ETA>ABA	CER>GOL>BEN	BEN>TOC>INF	

Annexe A5.2. Suivi des patients dans la cohorte ESPOIR

Année	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	...	TOTAL DES PATIENTS PAR ANNÉE DE SUIVI
Visites																		
INCLUSION	27	386	340	60														813
6 MOIS		202	366	189														757
12 MOIS		17	347	309	58													731
18 MOIS			186	324	188													698
2 ANS			18	319	292	63												692
3 ANS				16	288	274	48											626
4 ANS					13	278	267	48										606
5 ANS						10	264	250	49									573
6 ANS							10	249	246	44								549
7 ANS								8	237	239	47							531
8 ANS									9	230	233	48						520
9 ANS										5	240	237	44					526
10 ANS											10	237	218	44				509
11 ANS												10	182	171	44			407
12 ANS													7	179	162	30		378
13 ANS														11	172	103	...	286...
14 ANS															7	95	...	102...
...																...	...	...

Source : Présentation « La cohorte ESPOIR en quelques mots » – Nathalie Rincheval – 3^e réunion du groupe de travail PR – HAS – 17 juillet 2018

Annexe A5-3. Protocole d'analyse de la cohorte ESPOIR

Version 4.0, 24-05-2018

Préparé par :

- **Salah Ghabri**, PhD, Coordinateur projet, Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP, HAS) ;
- **Jaime Caro**, MDCM, FRCPC, FACP, Université de McGill, Canada ; *London School of Economics*, Royaume-Uni

1. Introduction

La Société française de rhumatologie (SFR) a mis en place une cohorte nationale, longitudinale, prospective, nommée « ESPOIR ». Entre novembre 2002 et avril 2005, 813 patients français ont été recrutés dans 14 centres universitaires régionaux (Combe *et al.*, 2003) ([62](#)). Cette cohorte a permis de constituer une base de données française portant sur des patients atteints d'arthrites débutantes (moins de 6 mois d'évolution de la maladie). Elle contient plusieurs types d'informations cliniques, biologiques, économiques, radiologiques et génétiques (Combe *et al.*, 2003 ; Combe *et al.*, 2007 ; Combe *et al.*, 2014) ([62-64](#)).

En plus des analyses portant sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en vie réelle, la cohorte ESPOIR a été récemment utilisée en modélisation médico-économique pour décrire les scores d'utilités calculés à partir de l'EQ-5D (Gaujoux-Viala *et al.*, 2011 ; Gaujoux-Viala *et al.*, 2012) ([65](#), [66](#)) et estimer les coûts directs des DMARDs (Chevreul *et al.*, 2014) ([67](#)).

L'analyse proposée de la cohorte ESPOIR s'inscrit dans le cadre des travaux de la HAS portant sur l'évaluation des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

L'utilisation des données de la cohorte ESPOIR a fait l'objet d'une convention de cession à titre gratuit de la base de données entre la HAS et la Société française de rhumatologie (SFR), le 6 septembre 2017.

2. La cohorte ESPOIR

2.1. Les objectifs de la cohorte ESPOIR

Les objectifs spécifiques de la mise en place de la cohorte ESPOIR visent à :

1. collecter les paramètres cliniques, biologiques, radiographiques et immunogénétiques permettant de réaliser un diagnostic précoce de la PR, dans l'objectif de prescrire les traitements adaptés au stade d'évolution de la maladie ;
2. caractériser les patients à risque de développer une PR sévère en analysant les facteurs cliniques, biologiques, radiologiques, génétiques et socio-économiques ;

3. décrire les coûts selon les différentes phases d'évolution de la maladie et les ressources utilisées dans sa prise en charge ;
4. établir une biothèque de sérums, ADN, ARN et tissus synoviaux afin de faciliter la mise en place de protocoles sur la pathogénie de la PR.

Les objectifs secondaires consistent à documenter la tolérance des médicaments (ex. : collecter les événements indésirables sévères), à favoriser l'accès aux données de la cohorte ESPOIR afin de réaliser des études, et à mettre en place des programmes de formation pour les médecins généralistes sur les recommandations de prise en charge des arthrites débutantes.

2.2. Critères d'inclusion

1. patients âgés de 18 à 70 ans ;
2. patients souffrant d'au moins deux arthrites depuis 6 semaines et moins de 6 mois ;
3. patients présentant un diagnostic clinique de PR (possible, probable ou certain) ou un diagnostic d'arthrite indifférenciée pouvant évoluer secondairement vers une PR ;
4. patients n'ayant jamais reçu de traitements de fond ou de corticoïdes, sauf pendant une période de moins de 2 semaines ou s'il s'agit d'injections intra-articulaires, moins de 4 semaines avant l'inclusion. La corticothérapie orale avant inclusion devait être inférieure ou égale à 2 semaines avec une posologie moyenne inférieure ou égale à 20 mg/j et devait être arrêtée au moins 15 jours avant l'inclusion.

2.3. Critères d'exclusion

1. autres rhumatismes inflammatoires ou connectivites clairement définis ;
2. arthrite débutante sans possibilité d'évolution vers une PR.

2.4. Suivi des patients jusqu'à 20 ans (suivi actuellement en cours)

Les patients sont suivis par le même investigateur dans chaque centre, tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans pendant au moins 10 ans.

2.5. Données cliniques et biologiques

Les paramètres biologiques (ex. : CRP initiale, facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps anti-CCP2) et cliniques (ex. : score d'activité de la PR) sont collectés à chaque visite.

2.6. Données portant sur la qualité de vie

Les variables renseignant sur la qualité de vie comprennent les questionnaires portant sur l'incapacité fonctionnelle du patient « *Health Assessment Questionnaire* » (HAQ), la qualité de vie des patients selon l'instrument EQ-5D-3L, le SF-36 et la version française courte de l'EMIR (*Échelle de mesure de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde*). Ces variables ont été collectées à

l'inclusion, tous les 6 mois jusqu'à 2 ans de suivi et ensuite, annuellement, de la visite de suivi à 2 ans jusqu'à la dernière date de suivi (ou 20 ans).

2.7. Données médico- et socio-économiques

Les variables médico- et socio-économiques sont collectées à chaque visite. À titre d'exemple, elles portaient sur le revenu des patients, le nombre de visites auprès de médecins généralistes, rhumatologues, chirurgiens et professionnels de santé, les arrêts de travail, les types de traitements de fond (AINS, corticoïdes, traitements de fond synthétiques, traitements de fond biologiques) et les hospitalisations.

2.8. La biothèque

Le sérum est collecté à l'inclusion, à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans et 20 ans. Les urines sont collectées à toutes les visites jusqu'à 3 ans. L'ADN et les cellules du tissu synovial sont uniquement collectés à l'inclusion.

3. Objectifs de l'étude

Les deux objectifs globaux de ce protocole sont de :

1. fournir des analyses statistiques permettant de spécifier la structure du modèle PR France à l'aide de données françaises en vie réelle ;
2. recueillir notamment des données permettant de caractériser les populations d'analyse et d'estimer les données portant sur la qualité de vie.

Les objectifs spécifiques de cette analyse sont de :

1. caractériser les populations d'analyse concernant l'indication d'intérêt de la PR :
 - à l'inclusion,
 - lors du suivi ;
2. caractériser l'évolution des variables d'intérêt du modèle économique : variables décrivant la modification structurale, score d'activité de la PR (DAS 28), HAQ, échelle visuelle analogique (EVA) décrivant la douleur ressentie par le patient ;
3. construire les équations des événements nécessaires à la réalisation du modèle PR France (ex. : équation décrivant le changement du traitement en raison d'une insuffisance d'efficacité ou de tolérance) ;
4. documenter les séquences de traitements dans la cohorte ESPOIR tout en tenant compte de l'évolution des pratiques de prise en charge depuis la mise en place de la cohorte ESPOIR en 2003 ;
5. estimer les scores d'utilités permettant de calculer les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) :

- en utilisant les questionnaires EQ-5D-3L et le SF-6D relatifs à la population d'intérêt selon plusieurs algorithmes : les tarifs français (analyse de référence) et les tarifs anglais (analyse de sensibilité) pour le SF-6D,
- en ajustant les valeurs d'utilités estimées sur des variables affectant la qualité de vie dans le domaine de la PR telles que le retentissement fonctionnel (HAQ) et l'appréciation de la douleur (échelle visuelle analogique de la douleur, EVA-d). Ces ajustements des utilités ont été utilisés dans les analyses de référence du modèle.

4. Analyses réalisées

Les analyses réalisées à partir de la cohorte ESPOIR ont été effectuées conformément à la structure du modèle PR France développé dans le chapitre 5. Ce modèle est fondé sur une micro-simulation utilisant un modèle « à conditions et événements discrètement intégrés » (CEDI, autrement connu comme DICE) (Caro, 2016) (68). Ce type de modélisation a été retenu pour comparer les stratégies médicamenteuses définies en termes de séquences de traitements de fond, conformément aux conclusions des avis de la Commission de transparence de la HAS et aux recommandations des sociétés savantes telles que la Société française de rhumatologie (SFR) et la Ligue européenne contre les maladies rhumatismales (*European League Against Rheumatism*, EULAR) qui sont compatibles avec les conclusions des avis de la Commission de transparence.

4.1. Population d'entrée du modèle PR France

Cette population regroupe les patients de la cohorte ESPOIR présentant un profil comparable à celui de l'indication retenue dans le projet PR³. Il s'agit des patients qui, au cours de leur suivi :

- présentaient une activité de la PR modérée à sévère ou sévère ;
- étaient insuffisamment répondeurs ou intolérants à un traitement de fond synthétique (ex. : le MTX).

4.2. Les variables d'intérêt de la cohorte ESPOIR utilisées dans le modèle PR France

Les variables d'intérêt du modèle PR France sont :

- le score d'activité de la PR (*Disease Activity Score*, DAS 28) qui a été renseigné à toutes les visites de suivi de la cohorte ESPOIR. Il a été analysé selon quatre catégories fréquemment utilisées dans la littérature :
 - **catégorie 1** : $\text{DAS } 28 < 2,6$,
 - **catégorie 2** : $2,6 \leq \text{DAS } 28 < 3,2$,
 - **catégorie 3** : $3,2 \leq \text{DAS } 28 < 5,1$,
 - **catégorie 4** : $\text{DAS } 28 \geq 5,1$;
- le critère d'incapacité fonctionnelle (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) qui a été renseigné à toutes les visites. Il a été analysé selon cinq catégories utilisées dans la littérature (notamment dans la littérature suédoise) :
 - **catégorie 1** : $\text{HAQ} < 0,6$,
 - **catégorie 2** : $0,6 \leq \text{HAQ} < 1,1$,

³ Les patients adultes atteints d'une PR active (définie par un critère d'activité de la maladie, $\text{DAS } 28 \geq 5,1$) ou modérée à sévère (définie par un score de DAS entre 3,2 et 5,1), traités par des cDMARDs (ex. : le MTX) et présentant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à la suite de l'administration de ce dernier.

- **catégorie 3** : $1,1 \leq \text{HAQ} < 1,6$,
- **catégorie 4** : $1,6 \leq \text{HAQ} < 2,1$,
- **catégorie 5** : $\text{HAQ} > 2,1$;
- la variable « modification radiologique » qui renseignait sur l'érosion et correspondait à la lecture des clichés faite le jour de la consultation par le rhumatologue. Elle décrivait des modifications radiologiques typiques et était présente à toutes les visites de la cohorte ESPOIR. C'est une variable binaire (oui/non) qui a été définie selon les critères de la société savante américaine de rhumatologie *American College of Rheumatology* (ACR 1987) ;
- les deux questionnaires EQ-5D-3L et SF-6D permettant de calculer les scores d'utilités utilisés dans le calcul des années de vie ajustées sur la qualité (QALY). L'EQ-5D-3L a été utilisé dans l'analyse de référence et le SF-6D a été utilisé dans les analyses de sensibilité du modèle PR France.

4.3. Caractérisation des séquences de traitement

Les séquences de traitement dans la cohorte ESPOIR ont été analysées afin de fournir des éléments utiles pour caractériser les stratégies de comparaison dans le modèle PR France. Les éléments suivants ont été fournis :

- une estimation des médianes de durée des traitements, notamment dans la 2^e séquence de traitements ;
- des estimations sur le changement de traitement lié à une insuffisance d'efficacité ou de tolérance.

Les résultats ont été utilisés et interprétés avec prudence, compte tenu de l'évolution des pratiques de prise en charge de la PR depuis la mise en place de la cohorte ESPOIR à la fin de 2002 (ex. : évolution des recommandations internationales et nationales de la prise en charge de la PR).

Par ailleurs, même si des données portant sur plusieurs séquences sont disponibles dans la cohorte ESPOIR, l'analyse a été limitée à deux séquences de traitements car le nombre de patients diminue fortement à partir de la 3^e séquence.

4.4. Extraction des variables médico-économiques

En raison du nombre important de données manquantes au cours du suivi de l'étude, seules quelques variables décrivant les coûts directs ont été exploitées (visites auprès de médecins généralistes et de rhumatologues, survenue d'une hospitalisation au cours des premières visites de suivi et caractéristiques socio-économiques des patients à l'inclusion).

Les variables portant sur les coûts indirects n'ont pas été exploitées conformément aux objectifs de l'évaluation économique des traitements biologiques dans la prise en charge de la PR. De même, les ressources et les coûts qui n'étaient pas compatibles avec la perspective du modèle PR France (AMO) n'ont pas été utilisés.

4.5. Analyse des changements de ligne de traitement en raison d'une efficacité ou d'une tolérance insuffisante

L'analyse des événements relatifs aux changements de ligne de traitement a été réalisée grâce aux variables disponibles dans la table des séquences de traitements de la base de données de la cohorte ESPOIR. Ces informations portaient principalement sur le nombre de séquences de traitement (correspondant plutôt à des changements de lignes de traitement), leurs dates de début et de fin.

4.6. Analyse des modifications radiologiques

Ces analyses consistaient à définir un événement correspondant au temps de modification radiologique. Plusieurs analyses ont été réalisées. Elles portaient sur :

- le premier événement correspondant à une modification radiologique ;
- le premier événement correspondant à une modification radiologique au moment de la première prise d'un bDMARD après un 2^e changement de ligne de traitement en raison d'une efficacité ou d'une tolérance insuffisante.

4.7. Analyse de la probabilité de l'activité de la PR définie en termes de diminution, de stabilité ou d'augmentation

Cette analyse porte sur les variations d'activité de la PR entre les différentes visites de suivi de la cohorte ESPOIR. L'évolution de la probabilité de l'activité a été exprimée en termes **de diminution, de stabilité ou d'augmentation de la probabilité associée à l'activité de la PR.**

4.8. Estimation des scores d'utilités utilisés dans le modèle PR France

La cohorte ESPOIR présente l'avantage de collecter **les questionnaires portant sur l'EQ-5D-3L, le SF-36** ainsi que d'autres variables pouvant affecter la qualité de vie des patients, comme l'échelle visuelle analogique portant sur la fatigue (EVA-f) et la version courte de l'**EMIR**. Le questionnaire SF-36 a permis notamment de calculer les utilités SF-6D analysées dans les publications françaises portant sur la cohorte ESPOIR (Gaujoux-Viala *et al.*, 2011 ; Gaujoux-Viala *et al.*, 2012) ([65](#), [66](#)).

Conformément aux choix structurants du modèle PR France, les scores d'utilités ont été calculés à partir de :

- l'EQ-5D-3L, selon les tarifs actuels français ([69](#)), retenu dans le modèle de référence du modèle PR France ;

- des spécifications des modèles mixtes permettant de prédire les valeurs d'utilités obtenues à partir de l'EQ-5D-3L, en tenant compte de leurs distributions multimodales et en les ajustant selon le DAS 28 et le HAQ.

5. Méthodes

5.1. Description de la population d'entrée du modèle PR France

L'extraction de la population d'entrée du modèle PR France a été réalisée selon un algorithme repérant les patients de la cohorte ESPOIR dont le profil était comparable à celui de la population d'indication retenue dans le projet. Cet algorithme se fonde sur un appariement de trois tables SAS de la cohorte ESPOIR (patients à l'inclusion de la cohorte ESPOIR, séquences de traitements et utilités) selon les principaux critères de l'indication retenue dans le projet :

- les patients qui présentaient une activité de la PR modérée à sévère ou sévère ;
- les patients qui étaient insuffisamment répondeurs ou qui présentaient une tolérance insuffisante à la suite de l'administration d'un traitement de fond synthétique (ex. : le MTX).

La description des populations à l'entrée du modèle a été réalisée à l'aide des statistiques descriptives (distributions, nombre d'observations, moyenne, écart-type, médiane, valeur minimale et valeur maximale). Des comparaisons, à l'aide du test du khi-deux ou du test exact de Fisher, ont été effectuées pour explorer les éventuelles associations entre les variables catégorielles retenues.

Des données individuelles non nominatives et aléatoires ont été utilisées afin de permettre la réalisation de simulations individuelles du modèle PR France.

5.2. Analyse de l'évolution des variables d'intérêt

Les analyses des variables d'intérêt ont été réalisées de deux manières : à l'aide des statistiques descriptives (moyenne, écart-type, médiane, valeur minimale, valeur maximale) et des modèles d'inférence statistique tenant compte de la spécificité des distributions statistiques des variables à expliquer (modèles multivariés linéaires et/ou non linéaires).

5.2.1. Les statistiques descriptives

Les statistiques descriptives comprenaient :

- les graphiques (histogrammes) décrivant l'évolution individuelle propre à chaque variable (DAS 28, HAQ, EQ-5D), à chaque visite et dans le temps (visites de suivi) ;
- des graphiques permettant de visualiser les évolutions dans le temps de deux variables simultanément (par exemple, DAS 28 *versus* HAQ, HAQ *versus* EQ-5D). Les statistiques descriptives décrivant l'évolution des pourcentages de l'érosion selon les visites de suivi ont été calculées ;
- des analyses de corrélation sur les variables d'intérêt (en niveau et en variation) selon les indicateurs classiques de corrélation (ex. : le coefficient de corrélation de Pearson) ou des régressions linéaires simples (ex. : méthode des moindres carrés ordinaire, MCO).

5.2.2. Les modèles d'inférence statistique

Plusieurs spécifications de modèles statistiques ont été préalablement explorées pour tester s'il était possible d'utiliser des trajectoires d'évolution des variables d'intérêt (ex. : DAS 28 et HAQ) exprimées sous forme continue ou catégorielle :

- les modèles mixtes à effets aléatoires ont été explorés pour tester le niveau de pertinence d'une approximation de la forme analytique des distributions (ex. : forme quadratique) des variables d'intérêt (ex. : DAS 28, HAQ) à l'instar de ceux testés par Barton dans son modèle portant sur la polyarthrite rhumatoïde (Barton *et al.*, 2004) (59) ;
- les modèles à variables catégorielles ordonnées (probit ordonné ou logit ordonné) ont été estimés pour renforcer la pertinence statistique de l'utilisation des variables DAS 28 et HAS en termes catégoriels ;
- les modèles de survie (cf. **paragraphe 5.3.3**).

5.3. Analyse des séquences de traitement

5.3.1. Analyse du premier changement de traitement de fond (DMARD) en raison d'une efficacité ou d'une tolérance insuffisante

Dans cette analyse, l'événement a été défini comme le premier changement de traitement en raison d'une efficacité ou d'une intolérance insuffisante. Les patients censurés étaient les individus pour lesquels il n'y avait pas de premier changement de traitement (c'est-à-dire les patients de la table des séquences de la base ESPOIR avec la mention « première séquence de traitement en cours »).

La variable « temps associé au premier changement de traitement » a été définie par le délai entre le début de la première séquence de traitement et la sortie (fin) de la séquence en raison d'une efficacité ou d'une tolérance insuffisante. Si un premier changement de traitement est réalisé, le délai est calculé à l'aide de la différence entre la date de fin de la première séquence et la date de début de la première séquence (date de début de traitement).

Sinon (censure), le délai a été calculé par la différence entre la dernière date de visite et la date de début de la première séquence de traitement.

Cette analyse a été réalisée à titre informatif. Elle n'a finalement pas été retenue dans le modèle PR France car une large proportion des patients qui avaient réalisé un premier changement de ligne de traitement représentait des patients traités par des csDMARDs.

5.3.2. Analyse du second changement de traitement de fond en raison d'une efficacité ou d'une tolérance insuffisante

Cette analyse a permis d'estimer le temps jusqu'au deuxième changement de traitement en raison d'une insuffisance d'efficacité ou de tolérance. L'événement était le deuxième changement de traitement en raison de son insuffisance d'efficacité ou de tolérance. Les patients censurés étaient ceux qui n'avaient pas réalisé un 2^e changement de traitement (c'est-à-dire les patients ayant

commencé une 2^e séquence de traitement et qui était en cours). Si le second changement était réalisé, le temps jusqu'au deuxième changement correspondait au délai entre la date de début de la deuxième séquence de traitement (qui commence juste après la réalisation du 2^e évènement) et la date de fin de la 2^e séquence en raison d'une insuffisance d'efficacité ou de tolérance. Sinon, le délai était égal à la différence entre la dernière date de visite et la date de début de la 2^e séquence (les patients qui n'ont jamais eu une 2^e séquence ont été exclus).

Cette analyse a été retenue dans le modèle PR France car les patients qui avaient réalisé un second changement de traitement étaient répartis entre des bDMARDs et des csDMARDs.

5.3.3. Méthodes d'analyse

L'analyse du délai de changement de traitement a été réalisée à l'aide des méthodes d'analyse de survie :

- *méthodes non paramétriques* : approche de Kaplan-Meier et *log-rank test* (ou de Wilcoxon si les courbes se croisent) pour comparer les courbes de Kaplan-Meier ;
- *méthodes semi-paramétriques* : modèle à risques proportionnels de Cox si l'hypothèse de risques proportionnels est vérifiée ;
- *méthodes paramétriques* : différentes distributions ont été explorées (exponentielle, Weibull, log-logistique, log-normale et gamma généralisée).

5.4. Analyse du délai de modification radiologique

L'analyse principale était celle du délai de modification radiologique au moment de la prise du 1^{er} bDMARD survenue après un 2^e changement de traitement, en raison d'une insuffisance d'efficacité ou de tolérance. Les variables suivantes ont été définies :

- la date de début de l'évènement correspondait à la date de début de la 2^e séquence de traitement ;
- le délai était la différence entre la date de l'évènement (modification radiologique) et la date de début de la 2^e séquence de traitement dans la cohorte ESPOIR.

Dans cette analyse, les patients présentant une modification structurale à l'inclusion dans la cohorte ESPOIR ont été exclus.

Les modèles statistiques utilisés dans l'analyse du délai de modification radiologique étaient des modèles de survie (cf. la même méthodologie utilisée dans l'analyse du changement de traitement en raison d'une insuffisance d'efficacité ou de tolérance développée dans le **paragraphe 5.3.3**).

5.5. Analyse de l'évolution de la probabilité de l'activité de la PR

Pour obtenir des estimations de l'évolution de la probabilité de l'activité de la PR, la différence entre les catégories du DAS 28 a été calculée de la manière suivante :

$\text{DACTIVITE } [v/v-1] = \text{Activité}[v] - \text{Activité}[v-1]$

Les probabilités de l'évolution de l'activité de la PR ont été approximées en fonction des fréquences correspondant à la distribution de la variable DACTIVITE.

Les correspondances suivantes entre l'activité et la variation du DAS 28 ont été retenues :

- activité = 1 ; $\text{DAS } 28 \leq 2,6$;
- activité = 2 ; $2,6 \leq \text{DAS } 28 < 3,2$;
- activité = 3 ; $3,2 \leq \text{DAS } 28 < 5,1$;
- activité = 4 ; $\text{DAS } 28 \geq 5,1$.

Et

- DACTIVITE = 0 (stabilité) ;
- DACTIVITE < 0 (diminution) ;
- DACTIVITE > 0 (augmentation).

Les analyses suivantes ont été réalisées :

- une analyse graphique des histogrammes de l'activité par visite et des différences d'activité entre les visites successives ;
- une analyse des fréquences (deux à deux) de la variation de l'activité entre deux visites successives ;
- une analyse des fréquences cumulées de la variation de l'activité entre deux visites successives.

5.6. Estimation des scores d'utilité

Les estimations des scores d'utilité ont été réalisées en intégrant les matrices des tarifs français pour l'EQ-5D (analyse de référence) et des tarifs anglais pour le SF-6D (analyses de sensibilité) dans les programmes SAS® (et/ou STATA®). La matrice des tarifs français est celle qui est actuellement disponible en France. Elle porte sur l'EQ-5D-3L (utilisé dans la cohorte ESPOIR). La matrice anglaise pour les tarifs du SF-6D est fondée sur les travaux de Brazier *et al.* (2002) et Brazier *et al.* (2004) ([70](#), [71](#)). Les détails portant sur l'utilisation de cette matrice ont été fournis par la *School of Health and Related Research* (SchHARR) de l'Université de Sheffield.

Les distributions des valeurs d'utilité ont été graphiquement représentées afin de :

- caractériser la répartition/dispersion des deux mesures obtenues (EQ-5D et SF-6D) et de la comparer aux résultats de la littérature (notamment les études françaises menées par Gaujoux-Viala *et al.*, 2011 et Gaujoux-Viala *et al.*, 2012) ([65](#), [66](#)) ;
- spécifier les modèles statistiques adaptés à ces mesures.

Compte tenu de la pertinence de l'utilisation de l'activité de la PR et de l'indice d'incapacité exprimé sous forme de catégories, les distributions des scores d'utilité ont été également stratifiées sur

les catégories de ces deux variables. Les moyennes et le nombre d'observations ont été donnés pour chaque case de la matrice : HAQ (5 catégories) X DAS 28 (4 catégories).

Les équations de transformation du HAQ développées dans les années 2000 (ex. : Wailoo et al., 2008) (72) n'ont pas été utilisées car nous disposons de questionnaires renseignant sur la qualité de vie en France (EQ-5D-3L pour l'analyse de référence et SF-6D pour l'analyse de sensibilité). Ce choix est conforme aux recommandations du guide actuel de l'évaluation économique de la HAS (73) et aux recommandations des experts français travaillant sur la qualité de vie dans la PR.

5.7. Logiciels utilisés et considérations statistiques

Les logiciels SAS® (version Windows 9.4) et STATA® (version 12.0) ont été utilisés. Des programmes R ont été utilisés dans le cas où les routines correspondant à ces méthodes n'étaient pas intégrées dans SAS® ou STATA® (ex. : les graphiques des distributions de survie paramétriques).

6. Contrôle qualité

La programmation des tables statistiques et la création des tables statistiques sous SAS® (version Windows 9.2) ont été effectuées par Salah Ghabri (Service évaluation économique et santé publique, SEESP, HAS) ; le contrôle qualité des bases de données statistiques et la construction des variables (notamment les variables d'intérêt de la cohorte ESPOIR et celles définissant la population d'intérêt) ont été réalisés par Mme Nathalie Rincheval (EA2415, Montpellier), responsable du *monitoring* et du *data management* de la cohorte ESPOIR depuis sa mise en place fin 2002.

Les analyses descriptives, les spécifications et la réalisation des modèles statistiques ont été effectuées par Salah Ghabri, et le contrôle qualité des modèles statistiques a été réalisé par Jaime Caro (Université de McGill, Canada).

Annexe A5.4. Protocole « profils et coûts des événements indésirables relatifs à l'administration des traitements de fond dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde »

1. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude portant sur les profils et les coûts des événements indésirables relatifs à l'administration des traitements de fond dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) étaient de :

1. déterminer un profil représentatif des événements indésirables (EI) spécifiques aux traitements de fond biologiques « bDMARDs » (administration orale ou sous-cutanée), aux traitements de synthèse ciblant les voies de signalisation intracellulaire tels que les inhibiteurs de kinase (JAK) et la trithérapie (TT) (administration *per os*) ;
2. déterminer le profil des EI selon les différentes classes de traitements de fond de la PR ;
3. calculer les coûts des EI selon les recommandations du guide sur l'évaluation économique de la HAS ([73](#)) ;
4. identifier, le cas échéant, certains types d'EI qui peuvent être associés à des pertes d'utilité et dont les estimations pourraient exister dans la littérature.

2. Méthodes

2.1. Événements indésirables et population d'extraction d'intérêt

Les événements indésirables d'intérêt sont les événements indésirables spécifiques aux traitements de fond (biologiques, ciblés et synthétiques), de grade sévère (ou très sévère) et/ou grave, susceptibles d'entraîner une hospitalisation. Les événements indésirables de grade inférieur ne sont pas pris en compte. Par exemple, les infections graves étaient définies comme celles nécessitant des antibiotiques intraveineux ou une hospitalisation, ou celles entraînant un décès. Quelle que soit l'indication de la PR, la population d'extraction d'intérêt est fondée sur la population de tolérance (tous les patients présentant des événements indésirables).

2.2. Méthode d'extraction des EI et sources de données

2.2.1. Méthode d'extraction des EI

Une fois les sources de données portant sur les événements et couvrant la période 2000-2018 identifiées, les actions suivantes ont été réalisées :

1. appairer et homogénéiser les intitulés des événements indésirables selon les items mentionnés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ; le cas échéant, l'appariement a été réalisé selon les items les plus proches validés par le groupe de travail PR ;
2. synthétiser, identifier et calculer les fréquences des événements collectés à partir des différentes sources de données ;

3. homogénéiser et classer les EI selon les classes des traitements de fond synthétiques (DMARDs).

2.2.2. Sources de données

Les sources de données sélectionnées étaient :

1. les avis de la Commission de la transparence (CT) de la HAS.
2. les rapports EPAR (*European Public Assessment Reports*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA)⁴ et les RCP ;
3. les archives des dossiers médico-techniques déposés par les industriels auprès de la HAS depuis l'apparition des bDMARDs (début des années 2000) ;
4. la base de données européenne du système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables de l'EMA (EudraVigilance) ;
5. la littérature récente portant sur la tolérance des traitements de fond :
 - a. des méta-analyses récentes et des articles scientifiques portant sur la tolérance des traitements de fond (Singh *et al.*, 2016 ; Singh *et al.*, 2017 ; Singh *et al.*, 2018 ; O'Dell *et al.*, 2013 ; de La Forest Divonne *et al.*, 2017) (6, 7, 74-78),
 - b. des rapports d'évaluation de technologies de santé : Royaume-Uni (Stevenson *et al.*, 2016) (5), Canada (rapport *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (79) et États-Unis (rapport *Institute for Clinical and Economic Review*) (9).

2.3. Processus d'extraction, de sélection des EI et d'estimation de leur fréquence

2.3.1. Processus d'extraction et de sélection des EI

L'extraction des EI d'intérêt des traitements de fond de la PR a été réalisée selon quatre étapes :

1. **analyse des avis de la CT de la HAS portant sur les bDMARDs d'intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).** Cette analyse permet de déterminer un profil commun des événements indésirables (EI) de ces traitements. Les avis CT concernaient :
 - a. les avis de primo-inscription et de réévaluation des produits suivants : l'adalimumab, l'infliximab, l'éta nercept, le certolizumab, l'abatacept, le golimumab, le rituximab et le tocilizumab,
 - b. les avis de primo-inscription des nouveaux produits : baracitinib, tofacitinib et sarilumab ;
- 2- **recueil des données des rapports EPAR (*European Public Assessment Reports*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et des résumés des caractéristiques du produit (RCP).** Cette étape permet d'étayer et de compléter la répartition des EI relatifs aux bDMARDs pour les patients atteints de PR (types d'EI, fréquence) ;

⁴ EPAR (European Public Assessment Reports) de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.

- 3- synthèse des profils d'EI obtenus après comparaison des données de la base Eu-draVigilance et des dossiers médico-techniques des industriels.** Les dossiers déposés par les industriels présentent des détails supplémentaires sur les fréquences, le niveau de sévérité et la gravité des EI ;
- 4- sélection des EI d'intérêt** (événements indésirables sévères et/ou graves les plus fréquemment rapportés ; événements entraînant une hospitalisation) en un profil commun selon le processus suivant :
- les EI de fréquence supérieure à 1 % et les EI de type cancer de fréquence supérieure à 0,1 % sont extraits à partir du tableau synthétique des effets indésirables figurant dans les RCP. Il en est de même pour les EI cités dans les avis de la CT et les dossiers médico-techniques déposés par les industriels. Un profil est ensuite déterminé par appariement de ces EI en fonction de leur occurrence dans les différentes sources,
 - les EI cliniquement pertinents et dont la gravité peut nécessiter une hospitalisation sont sélectionnés (ex. : non-intégration d'effet indésirable de type « augmentation des globules blancs » sans notion de seuil, mais plutôt un effet indésirable de type « infection » directement valorisable en termes de coûts et pouvant entraîner une hospitalisation),
 - lorsqu'un effet indésirable est retenu dans une classe de médicaments, l'EI en question est systématiquement intégré à titre de comparaison avec les autres classes thérapeutiques, même si sa fréquence de survenue est plus faible, et ce, afin d'homogénéiser la liste des libellés des EI par classe thérapeutique,
 - les EI identifiés/vérifiés par les experts cliniques ainsi que leur fréquence sont rapportés dans les tableaux de synthèse des EI par classe thérapeutique.

La liste des effets indésirables sélectionnés, définis selon les critères a, b, c et d précédemment décrits, sont :

- asthme ;
- cancer du sang et du système lymphatique/hémopathie maligne ;
- cancer de la peau, hors mélanome ;
- cellulite ;
- dépression ;
- hémorragie GI ;
- IVRB (pneumonie) ;
- mélanome ;
- neutropénie ;
- pneumopathie interstitielle ;
- pyélonéphrite aiguë ;
- réaction allergique ;

- sepsis ;
- tumeur maligne ;
- carcinome cutané⁵.

⁵ Uniquement pour anti-CD28 – absence de distinction entre cancer de la peau hors mélanome et mélanome dans la liste des EI répertoriés dans les RCP pour la classe anti-CD28.

2.3.2. Estimation des fréquences des EI sélectionnés par classe thérapeutique

L'estimation des fréquences des EI par classe thérapeutique (fréquences ponctuelles, borne inférieure et borne supérieure) a été réalisée après recoupement des fréquences des EI des différentes sources de données : 1) dossiers médico-techniques déposés par les industriels, 2) données EPAR, 3) avis de la Commission de la transparence (CT), 4) base de données EudraVigilance, 5) littérature sur les EI (articles scientifiques, rapports des agences d'évaluation des technologies de santé). Le processus est décrit dans la **Figure 1**.

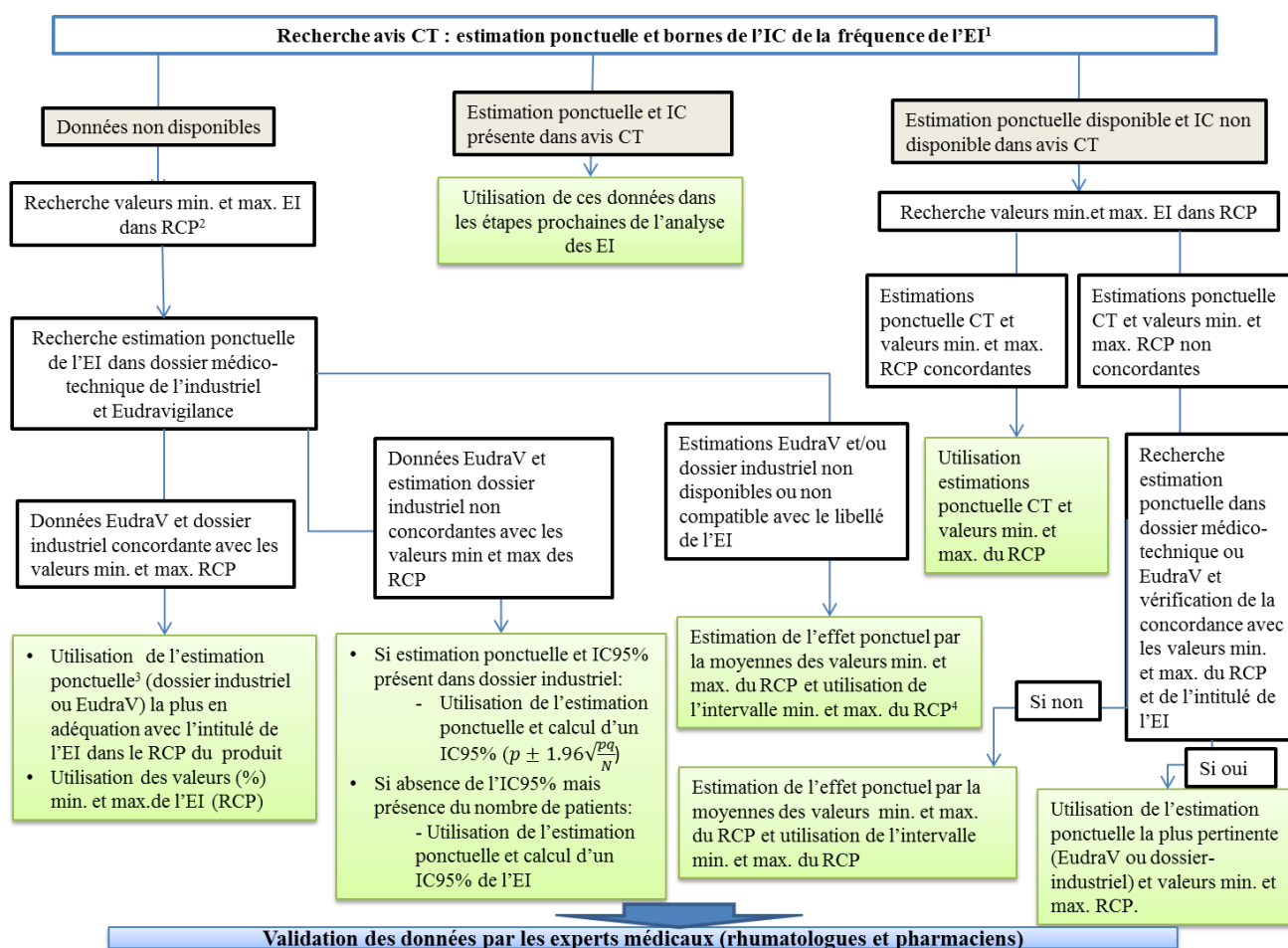


Figure 1. Algorithme d'estimation des fréquences ponctuelles, minimales et maximales des EI

2.4. Valorisation des événements indésirables

Une fois les EI sélectionnés et les fréquences par classe thérapeutique synthétisées, la valorisation des événements indésirables a été réalisée selon les étapes suivantes :

1. la valorisation de chaque EI d'intérêt a été effectuée selon la méthodologie suivante :
 - a. le code de la classification internationale des maladies (CIM 10)⁶ associé à chaque événement indésirable a été identifié,

6 https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3069/cim-10_fr_2017.pdf.

- b. les groupes homogènes de malades (GHM) liés à ce code ont été identifiés en s'appuyant sur le manuel des groupes homogènes de malades de l'ATIH⁷. Les GHM correspondants les plus fréquents ont été identifiés⁸,
 - c. le coût moyen des hospitalisations imputables aux EI a été extrait des données du site de l'ATIH⁹ dans le secteur public en 2016 (ex. : dotation globale) à partir de l'étude nationale de coûts (ENC) ;
2. une fois le coût moyen des hospitalisations imputables aux EI évalué, le coût de l'EI par classe thérapeutique des traitements de fond (anti-TNF α , inhibiteurs IL-1, IL-6, traitements de synthèse ciblés, trithérapie) a été calculé au prorata de la fréquence de chaque effet indésirable (estimation ponctuelle, borne inférieure et borne supérieure).

En raison de l'absence de données portant sur l'occurrence des EI (ex. : données de tolérance comparatives de long terme colligeant les événements d'intérêt et leur occurrence), ces derniers ont été valorisés une seule fois dans le temps.

2.5. Contrôle qualité et présentation des résultats

L'extraction des EI et le calcul de leurs coûts ont été réalisés par deux évaluateurs indépendants. La détermination des profils a été validée par les rhumatologues du groupe de travail PR. Les coûts ont été validés par deux pharmaciens et deux économistes de la santé du groupe de travail PR. Des comparaisons avec des profils d'événements indésirables identifiés dans des évaluations internationales ont été réalisées.

Les événements d'intérêt sont présentés selon leur classe thérapeutique, leurs estimations ponctuelles, leurs valeurs inférieures et supérieures. Pour les coûts, les éléments suivants sont présentés : le coût d'un GHM par EI, le coût moyen du séjour 2015 (en €) et ses bornes inférieure et supérieure. Les calculs sont réalisés et explicités dans des feuilles EXCEL. Les dernières versions des documents sur les sites Internet des organisations internationales (ex. : Organisation mondiale de la santé, OMS) ou des organismes publics nationaux (ex. : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, ATIH), utilisés dans la valorisation des coûts, sont citées dans les références.

7 ATIH. Manuel des groupes homogènes de malades. <https://www.atih.sante.fr/manuel-des-ghm-2017>.

8 <https://www.aideaucodage.fr/ccam>.

9 Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. ENC MCO. <http://www.scansante.fr/applications/enc-mco>.

3. Produits évalués et réévalués par la Commission de transparence (CT) de la HAS

- BENEPALI (étanercept) – Commission de la transparence – Avis 22 juin 2016
- BENEPALI (étanercept) – Commission de la transparence – Avis 19 octobre 2016
- CIMZIA (certolizumab pégol) – Commission de la transparence – Avis 27 septembre 2017
- CIMZIA (certolizumab pégol) – Commission de la transparence – Avis 22 juin 2016
- ENBREL (étanercept) – Commission de la transparence – Avis 20 juillet 2016
- ENBREL (étanercept) – Commission de la transparence – Avis RI 20 juillet 2016
- FLIXABI (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 29 juin 2016
- FLIXABI (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 19 octobre 2016
- HUMIRA (adalimumab) – Commission de la transparence – Avis 20 juillet 2016
- HUMIRA (adalimumab) – Commission de la transparence – Avis 22 juin 2016
- INFLECTRA (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 21 janvier 2015
- INFLECTRA (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 19 octobre 2016
- KINERET (anakinra) – Commission de la transparence – Avis 17 septembre 2014
- KINERET (anakinra) – Commission de la transparence – Avis 16 octobre 2013
- MABTHERA (rituximab) – Commission de la transparence – Avis 22 mars 2017
- OLUMIANT (baricitinib) – Commission de la transparence – Avis 21 juin 2017
- ORENCIA (abatacept) – Commission de la transparence – Avis 4 décembre 2013
- ORENCIA (abatacept) – Commission de la transparence – Avis 22 juin 2016
- REMICADE (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 20 juillet 2016
- REMSIMA (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 21 janvier 2015
- REMSIMA (infliximab) – Commission de la transparence – Avis 19 octobre 2016
- ROACTEMRA (tocilizumab) – Commission de la transparence – Avis 16 décembre 2015
- ROACTEMRA (tocilizumab) – Commission de la transparence – Avis 22 juin 2016
- ROACTEMRA (tocilizumab) – Commission de la transparence – Avis 11 mai 2016
- SIMPONI (golimumab) – Commission de la transparence – Avis 1^{er} février 2012
- SIMPONI (golimumab) – Commission de la transparence – Avis 30 novembre 2016
- XELJANZ (tofacitinib) – Commission de la transparence – Avis 27 septembre 2017

4. Dossiers techniques examinés (archives de la HAS)

- Dossier technique MabThera (rituximab) 100 mg/10 ml, 500 mg/50 ml – Demande de modification des conditions d’inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics – 14 septembre 2006
- MabThera (rituximab) – Demande de modification des conditions d’inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics – Juillet 2006
- Dossier de transparence REMICADE (infliximab) 100 mg – Extension d’indication : polyarthrite rhumatoïde active sévère et évolutive non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs – Janvier 2006

- SIMPONI (golimumab) – Dossier de transparence pour une demande d’inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics – Octobre 2009
- HUMIRA (adalimumab) – Demande de renouvellement d’inscription sur la liste des médicaments remboursables – Octobre 2009
- HUMIRA (adalimumab) – Inscription sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des produits agréés à l’usage des collectivités et divers services publics. Novembre 2006
- ENBREL (étanercept) – Demande d’inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des produits agréés à l’usage des collectivités et divers services publics – Mai 2005
- ORENCIA (abatacept) – Demande d’inscription sur la liste des produits agréés à l’usage des collectivités et divers services publics – Avril 2007
- CIMZIA (certolizumab pegol) – Demande d’inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics – Octobre 2009
- ROACTEMRA (tocilizumab) – Demande d’inscription sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics – Janvier 2009

Annexes chapitre 6

Annexe A6.1. Structure des coûts et séquences de traitements

Tableau 1. Exemple de structure des coûts d'une séquence (ex. : ADA-->INF-->ETA)

ITEM	MONTANT (en €)
Coûts d'acquisition des traitements biologiques	174 247
Coûts d'acquisition des traitements biologiques actualisés	102 287
Coûts d'administration des traitements biologiques	22 386
Coûts d'administration des traitements biologiques actualisés	12 592
Coûts de doses de charge	1 784
Coût de doses de charge actualisé	1 347
Coût du MTX	3 019
Coût du MTX actualisé	1 760
Coût des consultations des rhumatologues	4 250
Coût des consultations des généralistes	2 531
Coût des examens biologiques	10 277
Coût des examens radiologiques	9 469
Coût total des consultations	26 528
Coût des consultations des rhumatologues actualisé	2 624
Coût des consultations des généralistes actualisé	1 537
Coût des examens biologiques actualisé	6 738
Coût des examens radiologiques actualisé	5 586
Coût total des consultations actualisé	16 485
Coût des événements indésirables	4 124
Coût des événements indésirables actualisé	3 715
Coût total	257 583
Coût total actualisé	147 558
Coût ligne de la 1^{re} ligne de traitement	55 244
Coût ligne de la 2^e ligne de traitement	19 642
Coût de la 3^e ligne de traitement	57 197
Coût de la 4^e ligne de traitement et plus (traitement indifférencié)	42 164

Figure 1. Structure des coûts par ligne de traitement biologique – Horizon vie entière – Source : sorties du modèle PR France

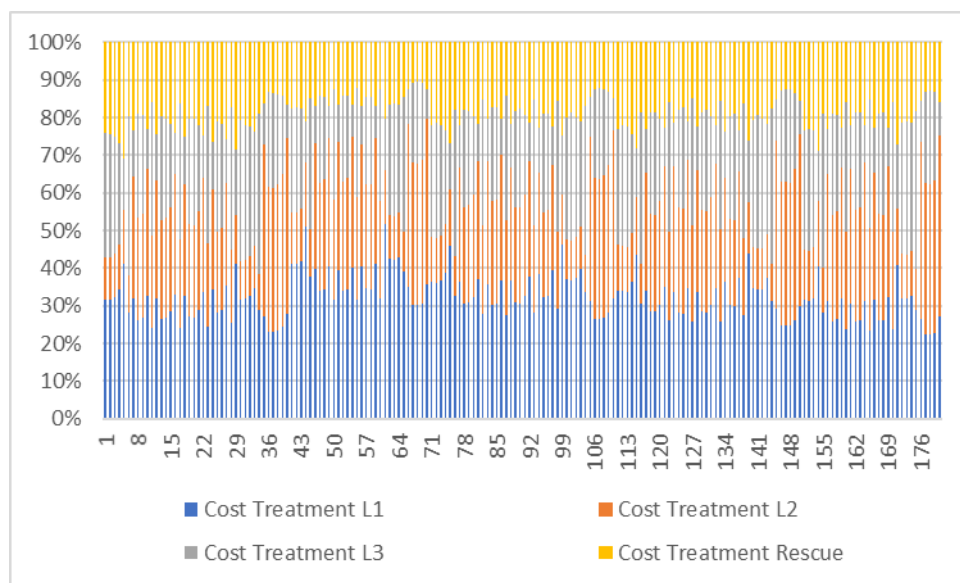
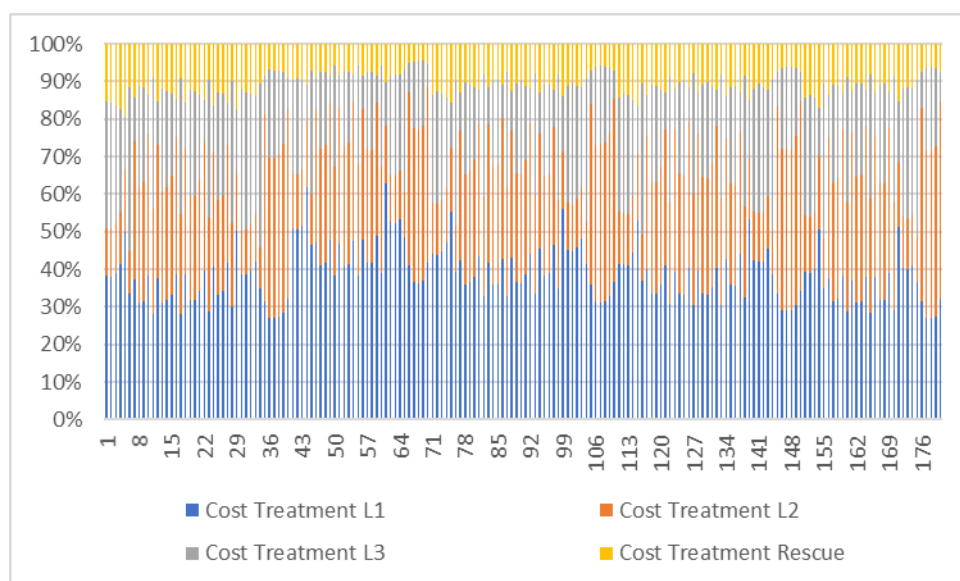


Figure 2. Structure des coûts par ligne de traitement biologique (horizon temporel=15 ans) – Source : sorties du modèle PR France



Annexe A6.2. Synthèse du rapport de vérification du modèle PR France

Le rapport technique suivant synthétise les vérifications portant sur :

- la version 2 du modèle PR France dont les résultats ont été présentés lors de la 3^e réunion du groupe de travail, le 17 juillet 2018 ;
- et les équations de la version 5 du modèle PR France.

#	Sheet	Cell reference	Error/Question/Comment	Category	Description	Importance	Action taken
1	Introduction	B10	Error	User Interface	Spelling error of "rheumatoid"	Minor	Fixed
2	Introduction	C62	Question	User Interface	Should it be "exit" rather than "entry"?	Minor	Fixed
3	Results Report	Line 29	Comment	Outputs	Currency format required for consistency	Minor	Fixed
4	Outputs	Range "AllOutputNames"	Question	Other	Should this range also include "PFSShare" at the end of this list?	Minor	Fixed
5	Results Report	Lines 26:27	Comment	Outputs	Level of accuracy not required for time, also units would be more informative	Minor	Fixed
6	Results Report	Line 30	Comment	Outputs	Format should be consistent with lines 6:7	Minor	Fixed
7	Main Inputs	C20	Error	User Interface	Should be beige as a dropdown	Minor	Fixed
8	Main Inputs	Columns C:D or C:G where applicable	Comment	User Interface	Only C32 has been formatted using the correct cell style.	Minor	Fixed
9	Main Inputs	Column E	Comment	User Interface	Notes in red should be updated to not include abbreviations	Minor	Fixed
10	Main Inputs	Rows 46:93	Comment	Data Inputs	No sources provided	Medium	Fixed
11	Main Inputs	Row 82	Comment	User Interface	Table headings are not meaningful (and notes above and below are not clear)	Minor	Fixed
12	Main Inputs	C102	Error	Calculations	Note to the side says sumproduct, but this formula is only a sum. If frequency is changed, this will not be reflected in the costs	Medium	Fixed
13	Main Inputs	All	Comment	User Interface	Not to be a formatting bore - but a lot of inconsistencies in the style. Some row headings are bold, some plain text, others italics. Some rows use "in hosp" and others "@home". Not all table styles match.	Minor	Fixed
14	Main Inputs	D134 vs D141	Question	Calculations	These are very similar calculations, why does one use round?	Minor	Fixed

					tblContext and tblCosts don't have their names in parentheses next to the description of the table. However, if you look at row 96, according to the note this table should be called xCostRad, but it is not named this, nor is it a table. Tables below are also unnamed or incorrectly named (e.g. tblCostAdminl is named tblCostAdmin)		
15	Main Inputs	All	Comment	User Interface		Minor	Fixed
16	Main Inputs	E32	Comment	User Interface	Typo	Minor	Fixed
17	Main Inputs	C28	Question	User Interface	Should this be hardcoded options or refer to a list?	Minor	Fixed
18	Med Inputs	G18	Question	Data Inputs	Should this include G36 also? (It's denoted cDMARD)	Medium	Fixed
19	Med Inputs	H19 and friends	Comment	Calculations	It appears wastage is not being considered in the calculations	Medium	No change
20	Med Inputs	All	Comment	User Interface	Usual cell style comment	Minor	Fixed
21	Med Inputs	B10:B14	Question	User Interface	Cells above are named Comp1:5, but these are not. The run sheet is hardcoded to run 10 interventions but only 5 appear on the results sheet. Should these be named also (or the no. of interventions reduced)?	Minor	Fixed
22	Sensitivity	Column N	Question	DSA/PSA	N7:N15 will only ever sample between the upper and lower bounds for PSA and the rest are hardcoded?	Medium	Fixed
23	Equations	C5	Question	Calculations	Are your Gompertz survival parameters from R? (everything else I've seen so far has been STATA)	Medium	Fixed
24	Events	D37:D38	Error	Calculations	These are the wrong way around	Medium	Fixed
25	Conditions	D31:D34	Error	User Interface	Notes say absolute loss but input page says relative loss and calculations also for relative reduction	Minor	Fixed
26	Conditions	D55	Error	User Interface	Typo in "Sigma"	Minor	Fixed

27	Events	Rows 57:58	Question	Calculations	I need this explained - what it is, (this seems to be 1 months worth of disutility with this calculation) and also the discounting applied in 58 that appears throughout	Minor	Fixed
28	Events	Row 68 and friends	Question	Calculations	I need this explained - the input table also wasn't clear. Is it visit number? If so, then what happens at visit 3? Is it months? If so then the explanatory note needs fixing	Minor	Fixed
29	Events	Row 89	Question	Calculations	Are the units correct? [Period] is in days but Visit and LineTime are in years?	Medium	Fixed
30	Events	Row 68 and friends	Comment	User Interface	I now understand the Visit table. The note needs work	Minor	Fixed
31	Events	Row 110	Error	Calculations	Should be [TimeHorizon] - [Time]	Medium	Fixed
32	Events	Row 118	Question	Calculations	See note about row 58 - time units don't match. You're subtracting a one-month decrement from an annual utility?	Minor	Fixed
33	Events	Row 120	Question	Calculations	See above	Minor	Fixed
34	Events	Row 127	Question	Calculations	Is there something I can check this against? I don't see the input table this relates to	Medium	Fixed
35	Events	Row 128	Question	Calculations	Is there something I can check this against? I don't see the input table this relates to	Medium	Fixed
36	Equations	Rows 13:15	Comment	Calculations	There should be a clear input table or similar to reference these equations against	Medium	Fixed
37	Events	Row 129	Comment	Calculations	Need to see source of equations above to verify	Medium	Fixed
38	Events	Row 130	Comment	Calculations	Need to see source of equation to verify	Medium	Fixed
39	Events	Row 136	Comment	Calculations	Should this have "- [Time]" on the end (perhaps row 137)? Need to be able to check the parameters of this for the parameterisation	Medium	Fixed
40	Events	Row 143	Comment	Calculations	This event never happens (eqErosion = Never), can't check flow	Major	Fixed
41	Events	Row 10	Error	Calculations	Erosion is assigned tblValuate	Major	Fixed

42	Events	Row 165	Error	Calculations	You've already set Death to Never, so it is being assigned 99999999 which I assume is not the intent. Maybe Time instead?	Medium	Fixed
43	Run	Rows 28:29	Error	Data Inputs	These are reserved keywords in DICE. No need to declare. N.B. End here is different to DICE value of End	Minor	Fixed
44	Results Report		Error	Outputs	Only displays 5 sequences even when >5 are run	Medium	Fixed
45	Results Report		Comment	Outputs	When <5 are run, display for un-run sequences look messy	Minor	Fixed
46	Log File		Question	Calculations	The population seems to be living to a consistently old age - in the mid-to-high 90s. Is the gompertz correct?	Medium	Fixed
47	Log File		Error	Calculations	See Rep 1, Intervention 1, Profile 10. The TTE hasn't been conditioned on the fact that the person has already lived to base age and has thrown a negative TTE	Major	Fixed
48		Named cells	Comment	Data Inputs	See snippets below. As DSA/PSA is not yet complete I think the first set are okay but I have no idea about the second set!		Fixed
Review post validation							
	Main Inputs	B93	Error	User Interface	Typo "montly" and Debut shouldn't be capitalised		Fixed
	Main Inputs	E97 & E107	Error	User Interface	Links to source don't work		Fixed
	Events	D114	Question	Calculations	Why the "-daysToYr"?		Fixed

Annexe A6.3. Analyses probabilistes – Distribution des séquences selon les niveaux du bénéfice monétaire net

Figure A6-1. Analyse probabiliste : distribution des séquences selon les niveaux du bénéfice monétaire net
– Disposition à payer : 30 000 €/QALY

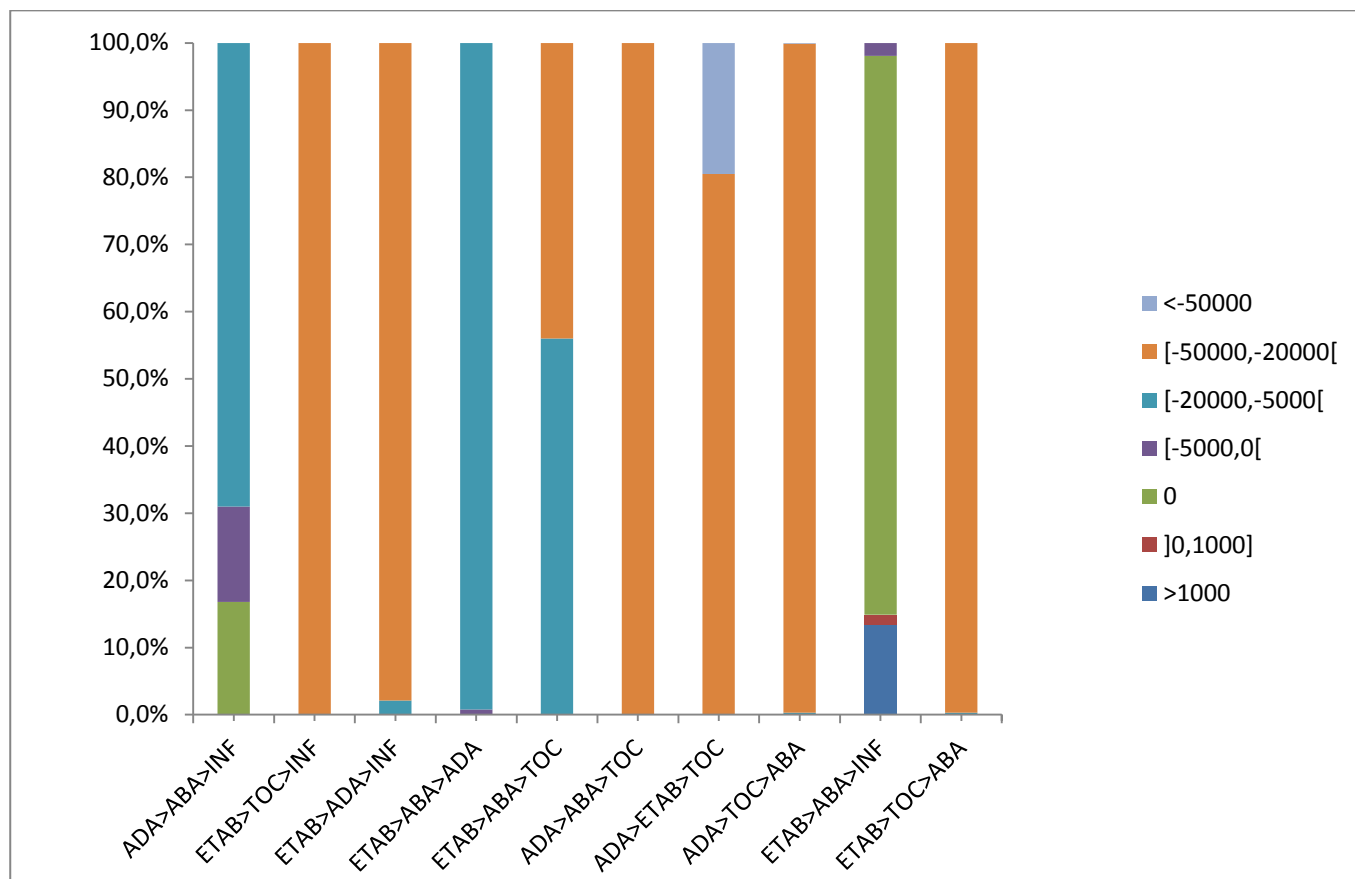


Figure A6-2. Analyse probabiliste : distribution des séquences selon les niveaux du bénéfice monétaire net – Disposition à payer : 50 000 €/QALY

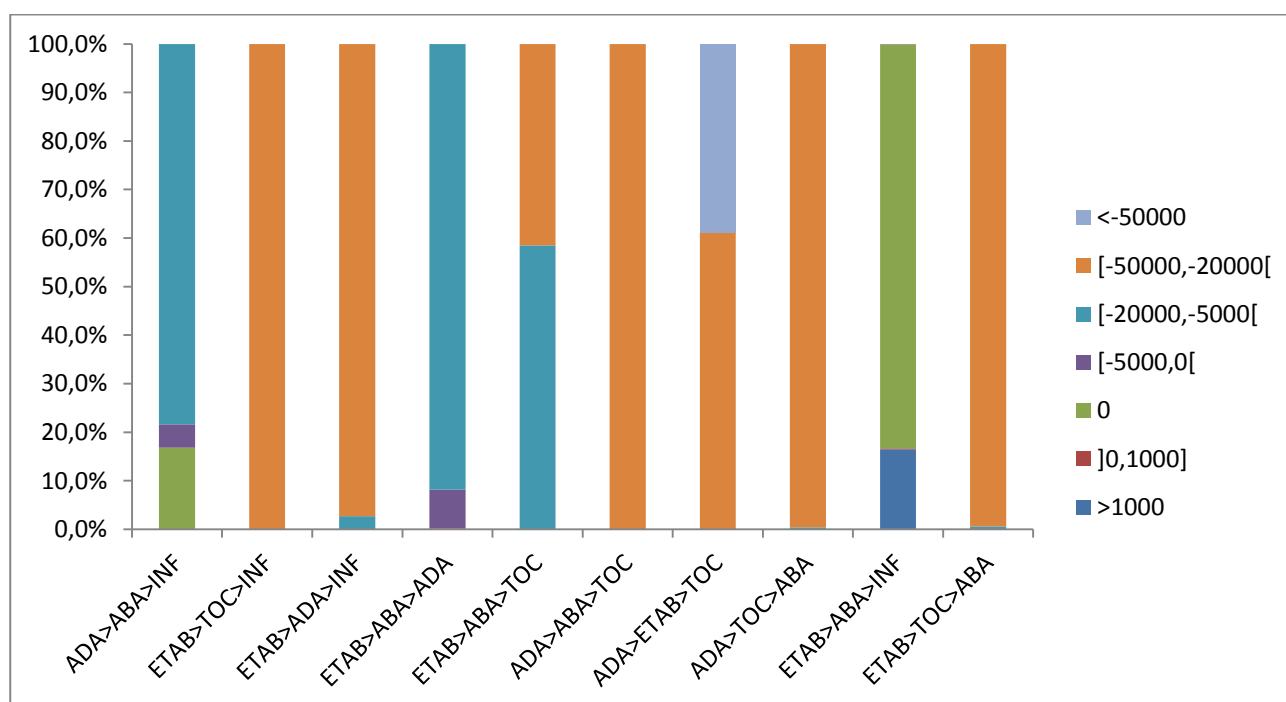
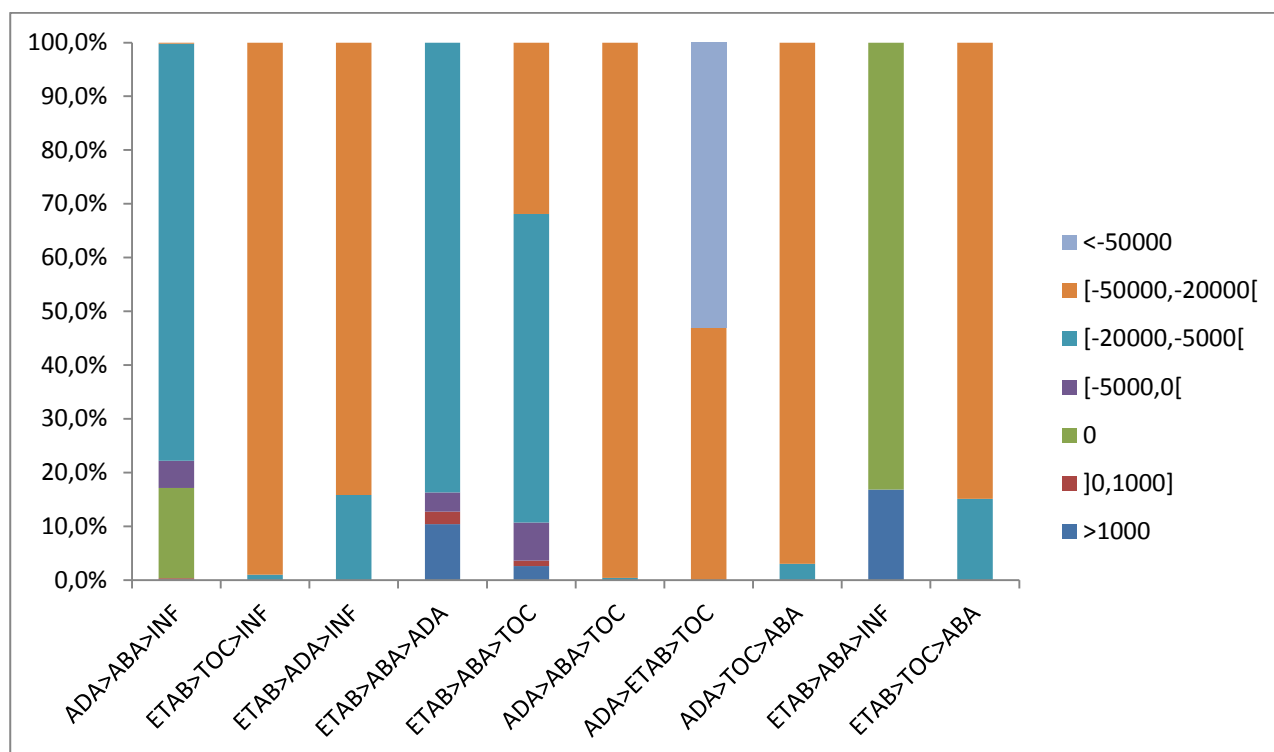


Figure A6-3. Analyse probabiliste : distribution des séquences selon les niveaux du bénéfice monétaire net – Disposition à payer : 100 000 €/QALY



Annexe A6.4. Les modèles de décision de l'ICER (2017) et de Sheffield (2016)

6.1. Modèle de l'ICER (2017) (9)

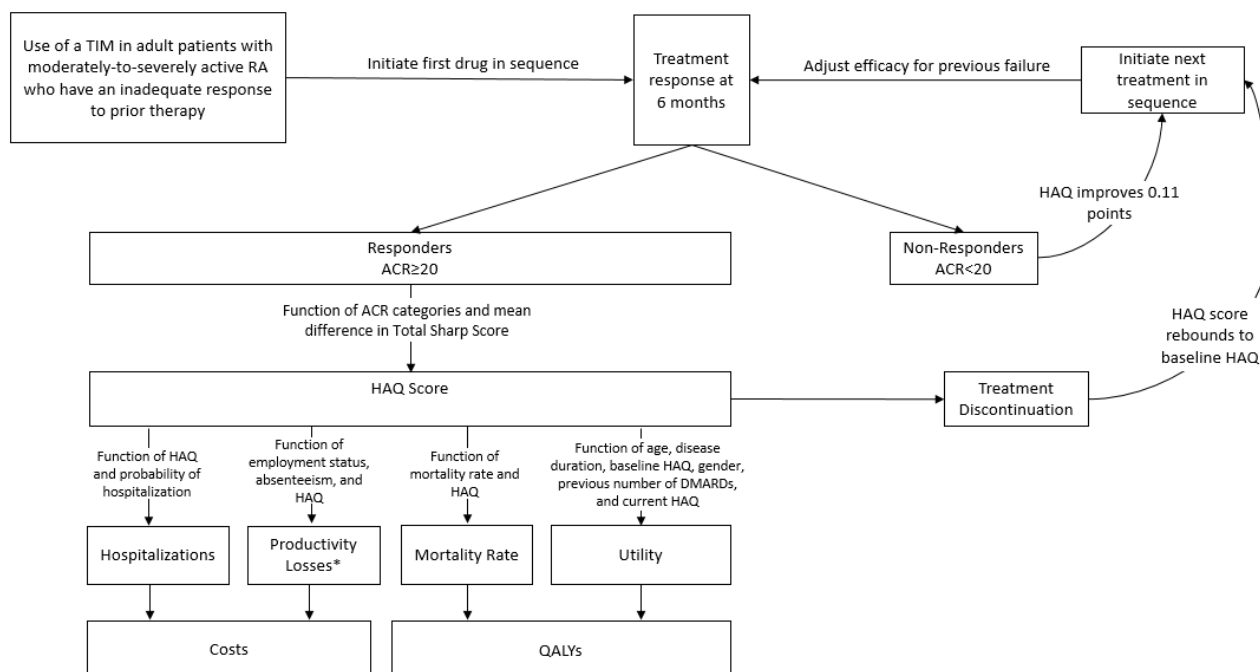
6.1.1 Principaux choix structurants

Le modèle utilisé dans l'évaluation économique de l'ICER (2017) était un modèle de micro-simulation permettant d'estimer les résultats d'une étude coût-utilité. Cette dernière portait sur les patients présentant une PR active, modérée à sévère, et présentant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à un cDMARD. Le modèle comprenait des séquences de traitements de fond biologiques ou ciblés incluant :

- un 1^{er} traitement biologique ou ciblé donné en 1^{re} ligne ;
- un 2^e traitement biologique ou ciblé donné en 2^e ligne appartenant à la même classe du traitement donné 1^{re} ligne ;
- un 3^e traitement biologique ou ciblé donné en 3^e ligne mais n'appartenant pas à la même classe de ceux donnés en 1^{re} et en 2^e lignes de traitement ;
- et enfin un traitement de fond synthétique donné en 4^e ligne et plus, jusqu'à la mort du patient.

Ces séquences ont été comparées à une stratégie (séquence) de contrôle composée uniquement par des traitements de fond synthétiques (csDMARDs) tels que le MTX. Selon un horizon temporel vie entière, le modèle simule une cohorte hypothétique de patients supposés vérifier les caractéristiques de la population américaine atteinte de PR. L'analyse de référence a été fondée sur la perspective du système de soins américain (perspective du financeur). Les coûts directs (ex. : les coûts des médicaments) ont été pris en compte et calculés selon une approche standard. Une analyse de scénario a été réalisée pour élargir la perspective à une version sociétale incluant les coûts indirects dus aux gains ou pertes de productivité potentiels. Les coûts et les QALYs ont été actualisés à 3 %.

Figure A6-1-1. Modèle de l'ICER (2017) – Source : *Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis : Effectiveness & Value, Draft Evidence Report, January 20, 2017, figure 8, page 69*¹⁰



6.1.2. Hypothèses du modèle

- un traitement est administré pendant au moins 6 mois avant qu'une décision d'arrêt ne soit autorisée dans le modèle. Cette hypothèse est conforme à celles retenues dans la plupart des modèles et aux durées de suivi des essais cliniques ;
- après trois échecs de traitements de fond biologiques ou ciblés, le patient est traité par des csDMARDs et continue à utiliser ce traitement jusqu'à la fin de sa vie ;
- chaque traitement de fond biologique ou ciblé est utilisé en association avec le méthotrexate ;
- les patients dont le score ACR est inférieur à 20 sont supposés ne pas répondre aux traitements de fond biologiques ou ciblés. Ces patients abandonnent leurs traitements en raison d'un manque d'efficacité après le premier cycle (6 mois) ;
- une probabilité constante d'arrêt du traitement en raison de la survenue d'événements indésirables pour chaque traitement biologique ou ciblé est considérée à partir du 2^e cycle de traitement ;
- les calculs de coût pour les thérapies administrées par voie intraveineuse prennent en compte le gaspillage des flacons ;

¹⁰ https://icer-review.org/wp-content/.../08/NECEPAC_RA_Draft_Report_012017.pdf.

- le score HAQ indique une amélioration avec des scores ACR élevés. Un score ACR inférieur à 20 est associé à une amélioration de HAQ de 0,11 unité, un score ACR entre 20 et 49 à une amélioration de HAQ de 0,44 unité, un score entre 50 et 69 à une amélioration de HAQ de 0,76 unité et un score de la probabilité ACR supérieur ou égal à 70 est associé à une amélioration HAQ de 1,07 unité ;
- le HAQ indique une amélioration si le niveau du score mTSS est faible. Un coefficient reliant le mTSS au HAQ est estimé à l'aide d'une moyenne pondérée à l'aide de la probabilité ACR ;
- le changement moyen de mTSS est une fonction linéaire du temps pour chaque traitement de fond biologique ;
- la mortalité est ajustée sur un risque relatif extrait de l'étude de Carlson (2015) ;
- les scores d'utilité sont estimés à l'aide d'un algorithme de transformation statistique « *mapping* » (Wailoo *et al.*, 2008) reliant les scores de l'EQ-5D à des covariables telles que le HAQ (valeur courante, valeur à l'entrée du modèle), le sexe et les traitements antérieurs.

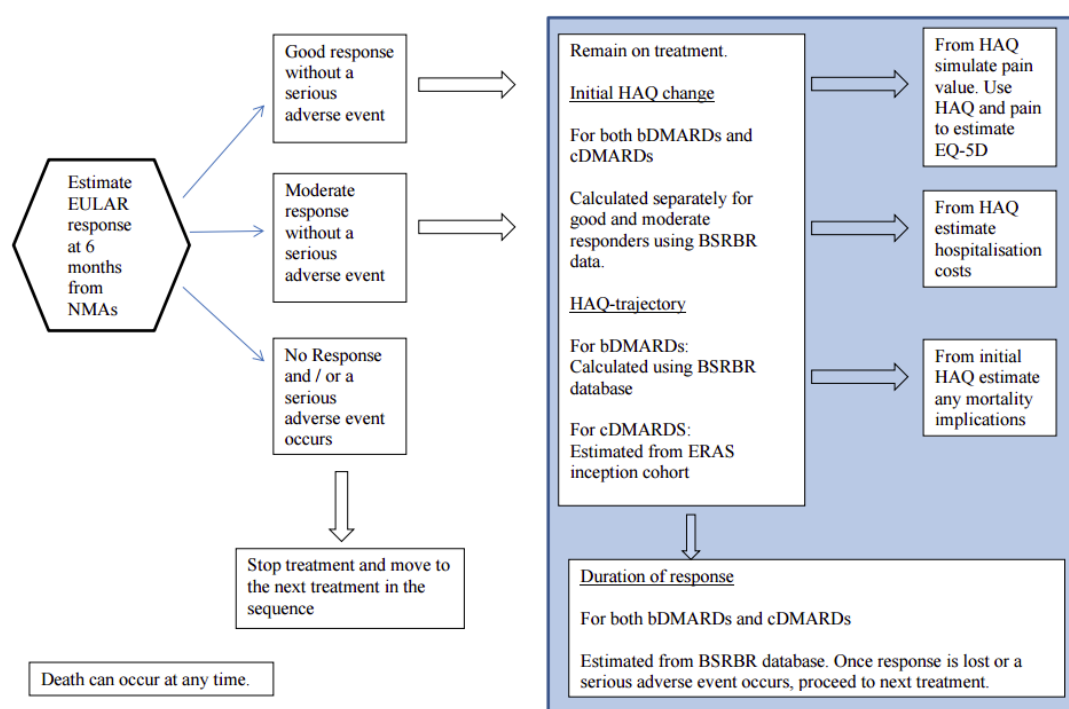
6.2. Modèle de Sheffield (Stevenson *et al.*, 2016 (5))

6.2.1 Principaux choix structurants

Le modèle utilisé dans l'évaluation économique du NICE en 2014 (Stevenson *et al.*, 2016) était un modèle de micro-simulation programmé dans Microsoft Excel. Il permettait d'estimer les résultats de trois études coût-utilité. L'étude coût-utilité d'intérêt dans le cadre de la revue systématique de littérature économique, menée dans le cadre de cette évaluation, portait sur les patients atteints de PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate ou une tolérance insuffisante à un cDMARD. Le modèle comparait des séquences incluant principalement un traitement de fond biologique en 1^{re} ligne (différent selon les séquences) et des traitements biologiques en 2^e et 3^e lignes (similaires selon les séquences) à une séquence composée uniquement de traitements de fond synthétiques (csDMARDs) et un traitement palliatif (qui n'était pas un traitement de fond). Selon un horizon vie entière, le parcours des patients était simulé à l'aide des caractéristiques de patients nouvellement diagnostiqués à l'entrée du modèle (ex. : âge à l'entrée dans le modèle, sexe, poids, ancienneté de la maladie ou âge d'apparition de la maladie, score de l'activité de la maladie (DAS), score de l'incapacité fonctionnelle calculé à partir du HAQ). L'analyse de référence a été fondée sur la perspective de l'analyse de référence du NICE (NHS, *Personal Social Services*). Les coûts directs (ex. : les coûts des médicaments) ont été pris en compte et calculés selon une approche standard. Les coûts et les QALYs ont été actualisés à 3,5 %.

La **figure A6-2-1** décrit le modèle de Sheffield.

Figure A6-2-1. Modèle de Sheffield (Stevenson *et al.*, 2016) – Source : Technology assessment, N°20.35. Figure 101, page 241. 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 evaluation¹¹



6.2.2. Hypothèses du modèle

- la réponse initiale au traitement (6 mois) est estimée en utilisant la réponse EULAR extraite d'une méta-analyse en réseau ;
- dans le modèle, les patients avec une réponse modérée ou bonne continuent l'utilisation du traitement jusqu'à ce qu'ils arrêtent le traitement en raison d'un événement indésirable ou d'une perte d'efficacité ;
- l'activité de la PR est décrite à l'aide d'une variable « proxy » qui est le HAQ ;
- à l'arrêt d'un traitement, le patient perd le gain initial du HAQ relatif à une réponse d'un traitement antérieur ;
- la progression du HAQ pour les traitements de fond biologiques est décrite à l'aide d'un modèle statistique « *Autoregressive Latent Trajectory* » (ALT). Celle des traitements de fond synthétiques est décrite à l'aide d'un modèle statistique « *Growth Mixture Model* » ;
- la mortalité est ajustée sur des odds ratios associés aux catégories du HAQ à l'entrée du modèle (Michaud *et al.*, 2012) ;

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361101/>

- les scores d'utilité sont estimés à l'aide d'un algorithme de transformation statistique non linéaire « *mapping* » (Hernández *et al.*, 2013) reliant les scores de l'EQ-5D aux variables suivantes : HAQ, la douleur, l'âge et le sexe.

Annexe A6.5. Les probabilités de réponses ACR transformées en probabilités de réponses EULAR

Les sources des méta-analyses en réseau utilisées dans l'analyse de scénario incluant les tsDMARDs (tofacitinib et baricitinib) et le nouvel inhibiteur de la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL-6 (sarilumab) étaient :

- le rapport technique « Revue systématique de la littérature et méta-analyses en réseau – Université de Sheffield » (2) ;
- le rapport de l'*Institute for Clinical and Economic Review*, « *Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis : Effectiveness & Value. Boston, ICER, 2017* » (9).

Tableau1. Réponses ACR extraites du rapport ICER (2017) – Source : Rapport ICER, 2017, table n°8, page 58 (9)

Table 8. Network Meta-Analysis Derived Proportions of Patients in Each ACR Response Category, by Targeted Immune Modulator Combination Regimen: Mixed Population

Treatment	ACR <20	ACR 20-50	ACR 50-70	ACR 70-100
Etanercept + cDMARD	29%	23%	21%	27%
Certolizumab pegol + cDMARD	29%	23%	21%	26%
Tocilizumab (iv) + cDMARD	38%	23%	19%	19%
Sarilumab + cDMARD	40%	23%	19%	18%
Golimumab (sc) + cDMARD	41%	23%	18%	17%
Abatacept (iv) + cDMARD	42%	23%	18%	17%
Golimumab (iv) + cDMARD	42%	23%	18%	17%
Baricitinib + cDMARD	42%	23%	18%	16%
Tocilizumab (sc) + cDMARD	43%	23%	18%	16%
Abatacept (sc) + cDMARD	43%	23%	18%	16%
Infliximab + cDMARD	45%	23%	17%	15%
Adalimumab + cDMARD	45%	23%	17%	15%
Tofacitinib + cDMARD	47%	23%	17%	14%
Rituximab + cDMARD	48%	23%	16%	13%
Intensive cDMARD*	50%	23%	16%	12%
Conventional DMARD	73%	16%	8%	4%

Tableau 2. Synthèse des réponses ACR : Méta-analyses en réseau SchHARR & HAS (2017) (2) et ICER (2017) (9)

	Probabilité de réponse ACR20 (95 % CrI)		Probabilité de réponse ACR50 (95 % CrI)		Probabilité de réponse ACR70 (95 % CrI)	
	SchHARR & HAS (analyse de référence)	SchHARR & HAS (analyse de sensibilité : population mixte (≈ 20 % ayant été traités par des bDMARDs))	SchHARR & HAS (analyse de référence)	SchHARR & HAS (analyse de sensibilité : population mixte (≈ 20 % ayant été traités par des bDMARDs))	SchHARR & HAS (analyse de référence)	SchHARR & HAS (analyse de sensibilité : population mixte (≈ 20 % ayant été traités par des bDMARDs))
csDMARDs	0.31 (0.26, 0.36)	0.28 (0.25, 0.32)	0.13 (0.10, 0.17)	0.12 (0.10, 0.15)	0.04 (0.03, 0.06)	0.04 (0.03, 0.05)
ABT i.v.+	0.58 (0.45, 0.71)	0.55 (0.45, 0.65)	0.34 (0.23, 0.47)	0.32 (0.23, 0.42)	0.16 (0.09, 0.26)	0.14 (0.09, 0.21)
ABT s.c.+	0.65 (0.48, 0.80)	0.59 (0.47, 0.71)	0.41 (0.25, 0.58)	0.36 (0.24, 0.49)	0.21 (0.10, 0.36)	0.17 (0.10, 0.26)
ADA+	0.63 (0.52, 0.73)	0.57 (0.49, 0.66)	0.38 (0.28, 0.49)	0.34 (0.26, 0.42)	0.19 (0.12, 0.27)	0.16 (0.11, 0.22)
CTZ+	0.58 (0.35, 0.79)	0.73 (0.64, 0.81)	0.33 (0.15, 0.57)	0.50 (0.40, 0.60)	0.16 (0.05, 0.35)	0.28 (0.20, 0.37)
ETN+	0.70 (0.58, 0.81)	0.68 (0.56, 0.78)	0.46 (0.33, 0.60)	0.44 (0.32, 0.56)	0.25 (0.16, 0.37)	0.23 (0.15, 0.33)
GOL+	0.66 (0.50, 0.79)	0.63 (0.48, 0.76)	0.41 (0.26, 0.58)	0.39 (0.25, 0.54)	0.21 (0.11, 0.35)	0.19 (0.10, 0.31)
IFX+	0.59 (0.48, 0.70)	0.56 (0.46, 0.66)	0.35 (0.25, 0.46)	0.32 (0.24, 0.42)	0.17 (0.10, 0.25)	0.15 (0.10, 0.21)
Int csDMARDs	0.49 (0.30, 0.68)	0.46 (0.29, 0.63)	0.26 (0.12, 0.44)	0.24 (0.12, 0.40)	0.11 (0.04, 0.23)	0.10 (0.04, 0.20)
TCZ	0.72 (0.60, 0.82)	0.67 (0.57, 0.76)	0.48 (0.35, 0.62)	0.44 (0.33, 0.55)	0.27 (0.17, 0.39)	0.23 (0.15, 0.32)
TCZ+	0.72 (0.58, 0.83)	0.65 (0.57, 0.74)	0.48 (0.34, 0.63)	0.42 (0.33, 0.51)	0.27 (0.16, 0.40)	0.21 (0.15, 0.29)
TOF 10 mg		0.60 (0.48, 0.71)		0.37 (0.26, 0.48)		0.17 (0.11, 0.26)
TOF 5 mg		0.55 (0.43, 0.66)		0.32 (0.22, 0.42)		0.14 (0.09, 0.22)
Baricitinib						
Sarilumab						

Références

1. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-45.
2. University of Sheffield, Haute Autorité de Santé. Biological treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review update and network meta-analyses update. Birmingham: SchHARR; 2017.
3. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, *et al.* Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):536-43.
4. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, *et al.* Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):75-85.
5. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens 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(35):1-610.
6. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, *et al.* Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD012183.
7. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, *et al.* Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naïve to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012657.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drugs for the management of rheumatoid arthritis: clinical evaluation. Ottawa: CADTH; 2018. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0010_RA_Report.pdf
9. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted immune modulators for rheumatoid arthritis: effectiveness & value. Boston: ICER; 2017.
10. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010227.
11. Bansback N, Phibbs CS, Sun H, O'Dell JR, Brophy M, Keystone EC, *et al.* Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2017;167(1):8-16.
12. Gabriel SE, Drummond M, Maetzel A, Boers M, Coyle D, Welch V, *et al.* OMERACT 6 economics working group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;30(4):886-90.
13. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Standard methods for the economic evaluation of health care programme. Oxford: Oxford University Press; 2015.
14. Athanasakis K, Tarantilis F, Tsalapati K, Konstantopoulou T, Vritzali E, Kyriopoulos J. Cost-utility analysis of tocilizumab monotherapy in first line versus standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int* 2015;35(9):1489-95.
15. Beresniak A, Baerwald C, Zeidler H, Kruger K, Neubauer AS, Dupont D, *et al.* Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3):400-8.
16. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004;43(1):62-72.
17. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, *et al.* Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46(8):1345-54.
18. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2005;23(6):607-18.
19. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):995-1002.

20. Benucci M, Saviola G, Baiardi P, Manfredi M. Cost-effectiveness treatment with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in real life. *Rheumatol Int* 2011;31(11):1465-9.
21. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, Sullivan SD. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value Health* 2015;18(2):173-9.
22. Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, Sungher DK, Sawyer L, Neto D, *et al.* Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2014;32(8):775-87.
23. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Ernestam S, *et al.* Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1094-101.
24. Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology* 2010;49(4):767-77.
25. Hidalgo-Vega A, Villoro R, Blasco JA, Talavera P, Ferro B, Purcaru O. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:11.
26. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003;42(2):326-35.
27. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1174-9.
28. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, Moger TA, Kvien TK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatology* 2015;54(7):1226-35.
29. Lekander I, Borgstrom F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, van Vollenhoven RF. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(1):54-61.
30. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, van Vollenhoven R, Borgstrom F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach. *Value Health* 2013;16(2):251-8.
31. Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, van Vollenhoven RF, Lindblad S, Geborek P, *et al.* The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice. *Eur J Health Econ* 2013;14(6):863-73.
32. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, Ladinek G, Kielhorn A, Rubbert-Roth A. Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur J Health Econ* 2010;11(1):95-104.
33. Nguyen CM, Bounthavong M, Mendes MA, Christopher ML, Tran JN, Kazerooni R, *et al.* Cost utility of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for rheumatoid arthritis: an application of Bayesian methods for evidence synthesis in a Markov model. *Pharmacoeconomics* 2012;30(7):575-93.
34. Puolakka K, Blafield H, Kauppi M, Luosujarvi R, Peltomaa R, Leikola-Pelho T, *et al.* Cost-effectiveness modelling of sequential biologic strategies for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in Finland. *Open Rheumatology Journal* 2012;6(1):38-43.
35. Saraux A, Gossec L, Goupille P, Bregman B, Boccard E, Dupont D, *et al.* Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France. *Rheumatology* 2010;49(4):733-40.
36. Russell A, Beresniak A, Bessette L, Haraoui B, Rahman P, Thorne C, *et al.* Cost-effectiveness modeling of abatacept versus other biologic agents in DMARDS and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):403-12.
37. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ* 2012;15(2):340-51.
38. Soini E, Asseburg C, Taiha M, Puolakka K, Purcaru O, Luosujarvi R. Modeled health economic impact of a hypothetical certolizumab pegol risk-sharing scheme for patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Finland. *Adv Ther* 2017;34(10):2316-32.
39. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, *et al.* Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol* 2006;16(2):77-84.
40. Tanaka E, Inoue E, Hoshi D, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, *et al.* Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study. *Mod Rheumatol* 2015;25(4):503-13.

41. Wu B, Wilson A, Wang FF, Wang SL, Wallace DJ, Weisman MH, *et al.* Cost effectiveness of different treatment strategies in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in china. *PLoS ONE* 2012;7(10):e47373.
42. Hashemi-Meshkini A, Nikfar S, Glaser E, Jamshidi A, Hosseini SA. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in comparison with infliximab in iranian rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tDMARDs: a multistage Markov model. *Value Health Reg Issues* 2016;9:42-8.
43. Alemao E, Johal S, Al MJ, Rutten-van Molken M. Cost-Effectiveness Analysis of Abatacept Compared with Adalimumab on Background Methotrexate in Biologic-Naive Adult Patients with Rheumatoid Arthritis and Poor Prognosis. *Value Health* 2018;21(2):193-202.
44. Park SK, Park SH, Lee MY, Park JH, Jeong JH, Lee EK. Cost-effectiveness analysis of treatment sequence initiating with etanercept compared with leflunomide in rheumatoid arthritis: impact of reduced etanercept cost with patent expiration in South Korea. *Clin Ther* 2016;38(11):2430-46 e3.
45. Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL, Jr., Cofield S, Curtis JR, Mikuls TR, *et al.* Cost-effectiveness of triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68(12):1751-7.
46. Cardenas M, de la Fuente S, Font P, Castro-Villegas M, Romero-Gomez M, Ruiz-Vilchez D, *et al.* Real-world cost-effectiveness of infliximab, etanercept and adalimumab in rheumatoid arthritis patients: results of the CREATE registry. *Rheumatol Int* 2016;36(2):231-41.
47. Tzanetakis C, Tzioufas A, Goules A, Kourilaba G, Theodoratou T, Christou P, *et al.* Cost-utility analysis of certolizumab pegol in combination with methotrexate in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int* 2017;37(9):1441-52.
48. Jansen JP, Incerti D, Mutebi A, Peneva D, MacEwan JP, Stolshek B, *et al.* Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators. *J Med Econ* 2017;20(7):703-14.
49. Beresniak A, Ariza-Ariza R, Garcia-Llorente JF, Ramirez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. *Int J Inflam* 2011;2011:727634.
50. Cimmino MA, Leardini G, Salaffi F, Intorcchia M, Bellatreccia A, Dupont D, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):633-41.
51. Welsing PM, Severens JL, Hartman M, van Riel PL, Laan RF. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):964-73.
52. Yuan Y, Trivedi D, Maclean R, Rosenblatt L. Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. *J Med Econ* 2010;13(1):33-41.
53. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, *et al.* Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Rheumatol* 2008;35(9):1745-53.
54. Joensuu JT, Aaltonen KJ, Aronen P, Sokka T, Puolakka K, Tuompo R, *et al.* Cost-effectiveness of biologic compared with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Register study. *Rheumatology* 2016;55(10):1803-11.
55. Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004;4(3):307-15.
56. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM, *et al.* Not all "quality-adjusted life years" are equal. *J Clin Epidemiol* 2007;60(6):616-24.
57. Claxton L, Taylor M, Gerber RA, Gruben D, Moynagh D, Singh 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(11):1991-2000.
58. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, *et al.* A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
59. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2004;8(11):1-110.
60. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(21):1-110.
61. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, *et al.* Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(14):1-278.
62. Combe B. The French early arthritis registry. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl. 31):S123-S8.

63. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures JP, Dougados M, *et al.* The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine* 2007;74(5):440-5.
64. Combe B. ESPOIR and the French database management: what have we learned from the first years of follow-up? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(5 Suppl 85):S-153-7.
65. Gaujoux-Viala C, Rat AC, Guillemin F, Flipo RM, Fardellone P, Bourgeois P, *et al.* Comparison of the EQ-5D and the SF-6D utility measures in 813 patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol* 2011;38(8):1576-84.
66. Gaujoux-Viala C, Rat AC, Guillemin F, Flipo RM, Fardellone P, Bourgeois P, *et al.* Responsiveness of EQ-5D and SF-6D in patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1478-83.
67. Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche ML, Mariette X, *et al.* Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation--an economic analysis based on the ESPOIR cohort. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97077.
68. Caro JJ. Discretely Integrated Condition Event (DICE) simulation for pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 2016;34(7):665-72.
69. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ* 2013;14(1):57-66.
70. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21:271-92.
71. Brazier J, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care* 2004;42:851-9.
72. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):939-46.
73. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
74. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, *et al.* Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD012591.
75. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.
76. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al.* 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68(1):1-25.
77. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, *et al.* Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369(4):307-18.
78. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Revue systématique des registres de polyarthrites rhumatoïdes sous biothérapie dans le monde et méta-analyse sur les données de tolérance. *Revue du Rhumatisme* 2017;84(3):199-207.
79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drugs for the management of rheumatoid arthritis: clinical evaluation. Project Protocol. Ottawa: CADTH; 2016.
<https://www.cadth.ca/dv/drugs-management-rheumatoid-arthritis-clinical-evaluation-project-protocol>



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur

www.has-sante.fr